

Osteoartrosi: percorsi diagnostico terapeutici per la pratica clinica

Osteoarthritis: diagnostic and therapeutic algorithms for clinical practice

Alberto Migliore¹, Gianfranco Gigliucci¹, Alessandro De Ponti², Diego Fornasari³, Giovanni Iolascon⁴, Alberto Magni⁵, Umberto Tarantino⁶

¹ Reumatologia, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma; ² Clinica Ortopedica dell'Università degli Studi di Milano, IRCCS Ospedale Galeazzi, Milano; ³ Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano; ⁴ Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"; ⁵ Medico di Medicina Generale, Brescia; ⁶ Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Policlinico Tor Vergata, Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Roma

Riassunto

L'osteartrosi (OA) è una malattia complessa che presenta diversi fenotipi e attraversa diversi stadi di malattia i quali richiedono approcci terapeutici differenziati. Questo rimane un *unmet need* nonostante la presenza di autorevoli linee guida per la gestione della OA. Questo articolo mostra tre scenari tipici di OA (OA precoce, OA polidistrettuale, OA a prevalente componente infiammatoria) e uno scenario tipico della lombalgia con la finalità di realizzare degli algoritmi diagnostici e terapeutici utili nella pratica clinica quotidiana, sulla base delle evidenze presenti in letteratura e l'opinione di esperti multidisciplinari.

Parole chiave: osteoartrosi, fenotipi artrosici, lombalgia, artrosi precoce, algoritmo terapeutico

Summary

Osteoarthritis (OA) is a complex disease characterized by different phenotypes and different stages of the disease that require differentiated therapeutic approaches. This remains an unmet need despite the presence of authoritative guidelines for the management of the OA. This article shows three typical OA scenarios (early OA, polyarticular OA, OA with a predominant inflammatory component) and a typical low back pain scenario with the aim of creating diagnostic and therapeutic algorithms, useful in daily clinical practice, based on the evidence of the literature and the opinion of multidisciplinary experts.

Key words: osteoarthritis, osteoarthritis phenotypes low back pain, early osteoarthritis, therapeutic algorithm

Introduzione

L'osteartrosi (OA) è una delle principali cause di dolore articolare e può provocare nei pazienti una marcata compromissione della mobilità e della qualità di vita. Si stima che circa il 18,0% delle donne e il 9,6% degli uomini di età superiore ai 60 anni in tutto il mondo soffra di OA sintomatica e il *WHO Scientific Group on Rheumatic Diseases* ha stimato che il 10% della popolazione mondiale che ha 60 anni di età ha un problema di salute significativo attribuibile alla presenza di OA^{1,2}. Questo dato fornisce anche una dimensione dei costi associati a questa patolo-

Ricevuto: 10 settembre 2020
Accettato: 30 settembre 2020

Corrispondenza

Alberto Migliore

E-mail: migliore.alberto60@gmail.com

Conflitto di interessi

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

Come citare questo articolo: Migliore A, Gigliucci G, De Ponti A, et al. Osteoartrosi: percorsi diagnostico terapeutici per la pratica clinica. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2020;46:211-222; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-278>

© 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>

gia^{3,4}. Recenti dati mostrano nella popolazione generale italiana una prevalenza di OA di circa il 20,6%, maggiormente negli ultra 85enni (63,0% donne e 50,9% uomini)⁵. Sedi anatomiche come anca e ginocchio rappresentano articolazioni comunemente coinvolte in corso di OA, ma molte altre sedi articolari possono essere coinvolte (mani, piedi, colonna vertebrale)^{6,7}.

A seguire saranno presentati tre tipici scenari di OA: a) OA precoce, b) OA polidistrettuale, c) OA a prevalente componente infiammatoria. Infine sarà descritto uno scenario tipico della lombalgia.

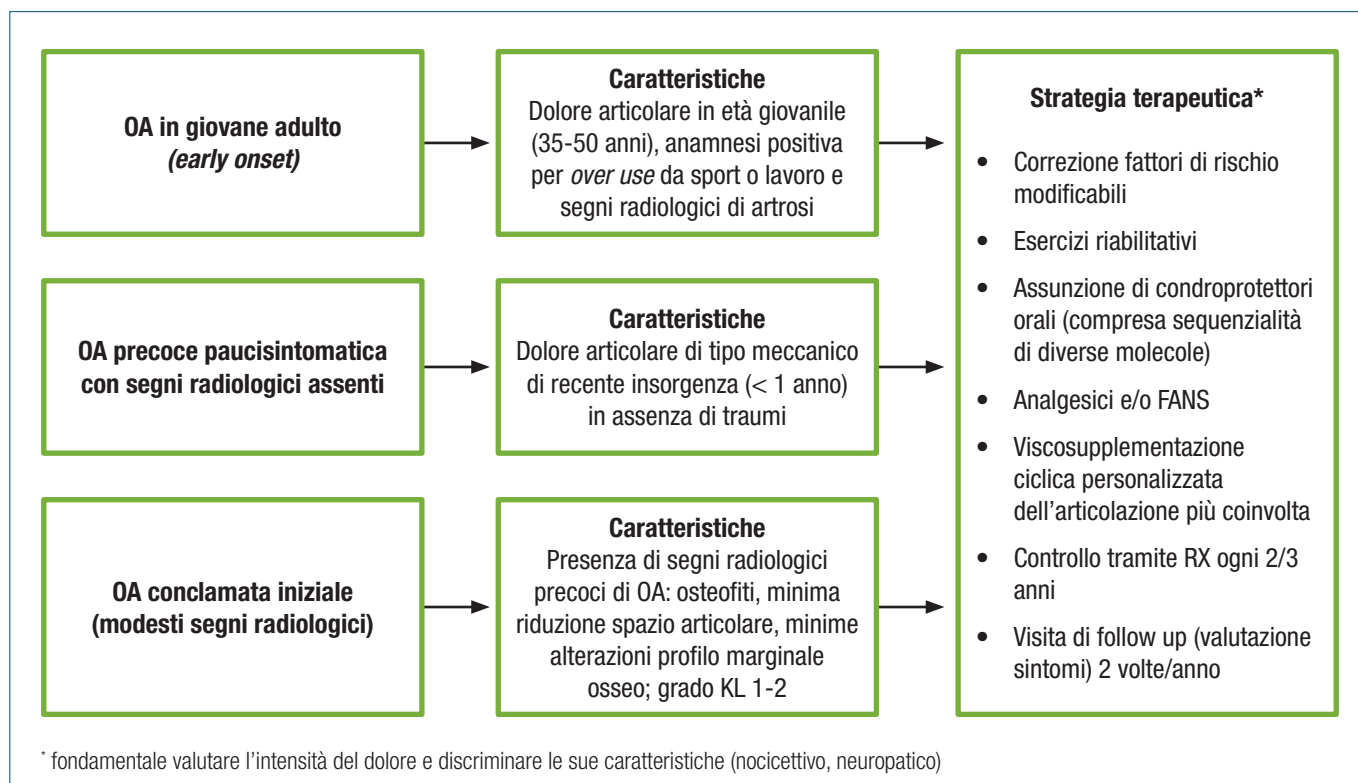
OA precoce

L'assenza di una chiara definizione rende estremamente difficile poter effettuare una rapida identificazione della malattia e attuare strategie terapeutiche tempestive allo scopo di rallentare l'evoluzione della stessa e ridurre morbilità e costi associati.

Dalla letteratura emergono prevalentemente tre concetti atti a definirne le caratteristiche: l'insorgenza sintomatologica precoce, la giovane età dei soggetti affetti e i quadri radiologici decisamente iniziali (classificazione Kellgren and Lawrence 0-1-2)^{1,8-10}. In assenza ancora di una definizione universalmente accettata, sono infatti ampiamente

condivisi dalla comunità medico-scientifica dei punti chiave da cui partire. Tra questi vi è la presenza di dolore a carico dell'articolazione, prevalentemente sotto sforzo, ma anche evidenze iniziali di alterazioni radiografiche artrosiche, evidenze alla risonanza magnetica di degenerazione cartilaginea, meniscale o dell'osso subcondrale e reperti artroscopici di lesione cartilaginea^{8,9,11-13}. Un ruolo fondamentale è ricoperto dai fattori di rischio associati allo sviluppo dell'OA, che nella ricerca di fasi precoci di malattia rappresentano importanti fattori predittivi di sviluppo e di evoluzione della stessa. Tra questi, alcuni modificabili e altri no, sono ampiamente considerati e accettati. Fattori di rischio modificabili sono, ad esempio, il sovrappeso, il malallineamento o la dismetria degli arti inferiori e l'overuse articolare, mentre tra i fattori non modificabili abbiamo l'età, il genere, la presenza di precedenti traumi articolari, l'OA polidistrettuale, la presenza di comorbidità come la sindrome metabolica o la familiarità per OA^{10,14-18}. L'indagine sulla presenza di questi fattori rappresenta un passaggio anamnestico indispensabile nell'identificazione di pazienti affetti da OA in fase precoce e dei *target* terapeutici su cui agire ove possibile.

L'approccio terapeutico consigliato nel presente algoritmo si basa su un'estrapolazione da linee guida sull'OA conclamata¹⁹⁻²² e l'opinione di esperti²³, globalmente



incentrate su un approccio multimodale della patologia attraverso strumenti farmacologici e non. È necessario che il trattamento del paziente sia indirizzato e finalizzato al raggiungimento di un *target* rappresentato dal controllo dei sintomi attraverso una personalizzazione delle scelte terapeutiche adottate^{24,25}.

Discussione

Linee guida specifiche per la gestione dell'OA precoce paucisintomatica in assenza di segni radiologici non esistono, mentre dei modelli più dettagliati relativamente all'OA a insorgenza in pazienti giovani o in fase radiologica precoce possono essere mutuati dalle raccomandazioni circa la OA di ginocchio conclamata^{1,8,10}. Per la strategia terapeutica in corso di OA precoce, fondamentali sono l'identificazione e la correzione dei fattori di rischio modificabili che incidono sull'evoluzione della OA verso stadi via via più avanzati. Indispensabile è anche la costruzione personalizzata di un percorso riabilitativo che soprattutto attraverso il potenziamento muscolare permetta di ridurre lo stress sui capi articolari e migliorare la mobilità del paziente¹. Dal punto di vista farmacologico le strategie terapeutiche saranno utilizzate in base sia alle caratteristiche della malattia che alle caratteristiche del paziente. L'utilizzo di analgesici e FANS a bassi dosaggi (es. dexibuprofene, naprossene) rappresenta una valida possibilità nella gestione degli episodi di dolore in corso di OA precoce. In merito ai FANS, andrebbe favorita la minor dose possibile per il minor tempo possibile, valutando l'associazione o meno a inibitori di pompa protonica e la tipologia di FANS (es. dexibuprofene, ecc.) o in presenza di fattori di rischio gastrointestinali conclamati, considerare come valida alternativa l'utilizzo di COXIB quali l'etoricoxib^{21,22}. COX selettivi o meno, bisogna tenere conto dei fattori di rischio gastrointestinali, cardiologici o renali del paziente. Per quanto attiene la condroprotezione^{21,22}, esistono evidenze in letteratura a favore dell'utilizzo di molecole quali la glucosamina solfato e la condroitina solfato nella gestione dei sintomi ascrivibili alla OA^{26,27}, ma esiste anche il razionale d'uso per altre molecole quali collagene nativo tipo II, sodio ialuronato, vitamina C, vitamina E, ecc.

Data la sua estrema sicurezza la condroprotezione trova ampio utilizzo nella pratica clinica quotidiana, anche a lungo termine. Considerando la lunga durata della malattia artrosica la somministrazione sequenziale di più molecole o la sinergia di più composti fin dagli stadi precoci di malattia sono opzioni terapeutiche estremamente utili nelle forme di OA iniziale. Per i pazienti con o a rischio di OA infatti, l'uso di condroprotettori come glucosamina e condroitin solfato rappresenta una valida strategia per proteggere la cartilagine articolare e ritardare la progressione dell'OA²⁸. Conferma di queste evidenze si ritrova anche

nei pazienti sportivi dove lo stress articolare favorente l'insorgenza e la progressione di OA è ancora più evidente, con dati suggestivi di come la glucosamina dimostri un'azione condroprotettiva all'interno del metabolismo cartilagineo prevenendo la degradazione del collagene di tipo II e mantenendo la sintesi del collagene di tipo II²⁹.

Anche la viscosupplementazione delle articolazioni più coinvolte e sintomatiche, attraverso una ciclicità personalizzata delle iniezioni, è indicata in queste fasi, soprattutto se si considerano le evidenze a supporto in termini di *safety* e gestione dei sintomi nel lungo termine²³. Fasi precoci di malattia possono dunque beneficiare di un trattamento viscosupplementare sia in termini di funzionalità articolare che di metabolismo cartilagineo^{30,31}.

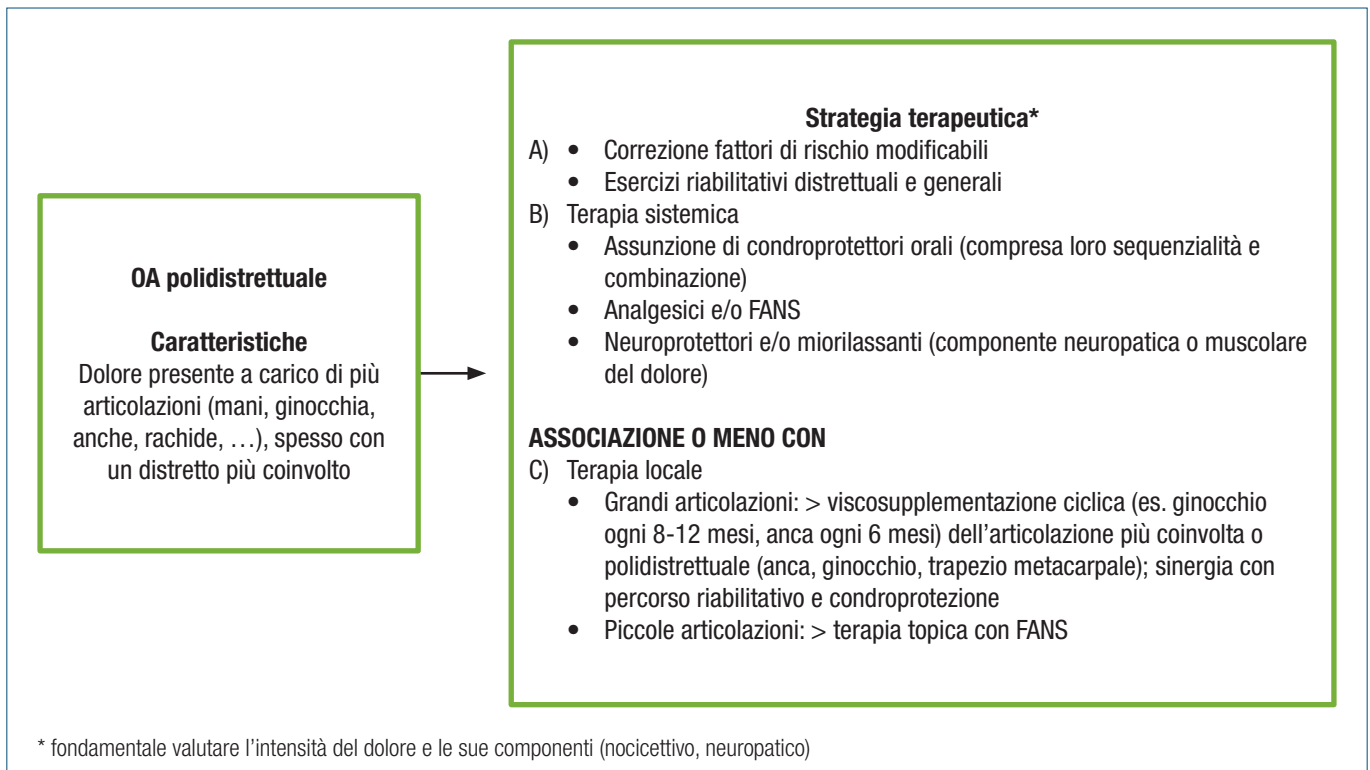
La finalità del percorso terapeutico in questo stadio precoce è quello di controllare i sintomi legati all'OA e rallentare la progressione strutturale di malattia attraverso un regolare monitoraggio clinico e strumentale del paziente.

OA polidistrettuale

L'artrosi generalizzata (*Generalized osteoarthritis* – GOA) è un termine ampiamente utilizzato in letteratura per descrivere la natura spesso poliarticolare dell'OA, e seppur sono presenti molti altri termini utilizzati ed è assente una chiara definizione, è ampiamente accertato che più articolazioni possono comunemente essere coinvolte in corso di malattia in modo sincrono o asincrono e con livelli di gravità simili o dissimili. Molto spesso le localizzazioni più frequenti riguardano le mani e le ginocchia³². In presenza di dolore a livello di multiple articolazioni, diverse potrebbero essere le origini della sintomatologia, pertanto il primo passaggio fondamentale è un percorso di diagnosi differenziale, successivamente occorre quantificare le componenti etiologiche del dolore (meccanico, infiammatorio, muscolare, neuropatico)³³.

Un interessamento poliarticolare spesso si accompagna alla presenza di sinovite, ma possono comunque essere utili farmaci per il sollievo sintomatico. Numero di articolazioni coinvolte, distribuzione, caratteristiche del dolore, presenza o meno di versamento e stadio radiologico sono parametri fondamentali per l'appropriata scelta terapeutica^{34,35}.

Le linee guida OARSi propongono un modello basato su evidenze per la gestione non chirurgica del paziente affetto da OA polidistrettuale. Nello specifico a partire dalla pratica di esercizi riabilitativi finalizzati al rinforzo muscolare e dalla gestione di fattori di rischio modificabili quali il peso, è stato sviluppato un dettaglio di quali trattamenti, inclusi quelli farmacologici, risulterebbero più indicati in pazienti affetti da OA del ginocchio, dell'anca e di altre articolazioni in presenza o meno di comorbidità^{22,36}. Altre linee guida come quelle ESCEO (*The European Socie-*



ty for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases), propongono uno schema basato su diversi scenari terapeutici che in presenza o meno di persistenza di sintomatologia, suggeriscono approcci progressivamente più incisivi a partire da trattamenti non farmacologici via via più importanti (es. condroprotettori, terapia fisica, ecc.), passando a terapie farmacologiche più strutturate (ad esempio considerando FANS valutati secondo rischio gastrointestinale quindi aventi una maggiore COX-2-selettività o COXIB quale l'etoricoxib in casi conclamati di rischi gastrointestinali e cardiologici); trattamenti infiltrativi intra articolari; e in ultima istanza a procedure chirurgiche fino alla sostituzione protesica laddove necessario. Un approccio multimodale e multidisciplinare rimane quindi fondamentale anche nel paziente con OA polidistrettuale.

Discussione

In merito alla gestione dell'OA per distretto articolare coinvolto, esistono diverse linee guida, ma non sempre viene considerata la condizione, estremamente riscontrata nella comune pratica clinica, del coinvolgimento contemporaneo di più articolazioni (OA polidistrettuale). Solo le linee guida OARSI (Osteoarthritis Research Society International) tengono in considerazione la presenza di comorbidità e se più articolazioni sono coinvolte nello stesso momen-

to²². Anche nel caso di OA polidistrettuale rimangono di fondamentale importanza l'identificazione e la correzione dei fattori di rischio modificabili, e la realizzazione di un percorso riabilitativo personalizzato attraverso esercizi generali e distrettuali, finalizzati al mantenimento del tono muscolare e al miglioramento della capacità motoria¹. Utile è l'applicazione di una strategia basata sul raggiungimento di un preciso *target* terapeutico da raggiungere in corso di OA, corrispondente essenzialmente al controllo dei sintomi secondo il parametro del PASS (*Patient Acceptable Symptom State*), che, confermando la centralità del paziente nella gestione della patologia osteoarticolare, rappresenta una condizione in cui il paziente ritiene di aver raggiunto una condizione accettabile dei sintomi correlati all'OA, attraverso un approccio terapeutico multimodale^{24,25}.

La terapia sistemica sarà basata su analgesici e FANS (quali per esempio il dexibuprofene, naprossene, ecc.) per la gestione del dolore, non solo per un controllo dei sintomi ma anche per agevolare la gestione del percorso riabilitativo disegnato sul paziente. La scelta terapeutica deve sempre prendere in considerazione le caratteristiche del paziente e valutare eventuali controindicazioni, per esempio, all'utilizzo di FANS o di analgesici, compreso anche molecole quali il paracetamolo, ampiamente utilizzato in corso di OA ma di cui, come risulta da recenti studi, la

reale utilità rimane quantomeno incerta e la cui tossicità è spesso sottostimata³⁷. Il ruolo della condroprotezione, assume nel caso della OA polidistrettuale un ruolo diverso rispetto a stadi precoci di malattia o insorgenza in età giovanile in quanto assume oltre al ruolo di prevenzione (*disease modifying*) anche quello di trattamento (*symptomatic slow acting*) delle diverse fasi di malattia seppur in contemporanea; in quanto con più sedi articolari coinvolte lo stadio di OA varia da articolazione ad articolazione e l'effetto sinergico di un trattamento di questo tipo con il resto della terapia avviata può rappresentare un valore aggiunto nella gestione del paziente^{26,27}. Nella valutazione del dolore è opportuno anche identificare l'eventuale componente neuropatica e/o muscolare, e agire dal punto di vista terapeutico anche con strumenti quali neuroprotettori (vitamine del gruppo B, vitamina E, acido tiottico, boswellia, fosfolipidi, ecc.) e miorelassanti (tiocolchiside, ecc.).

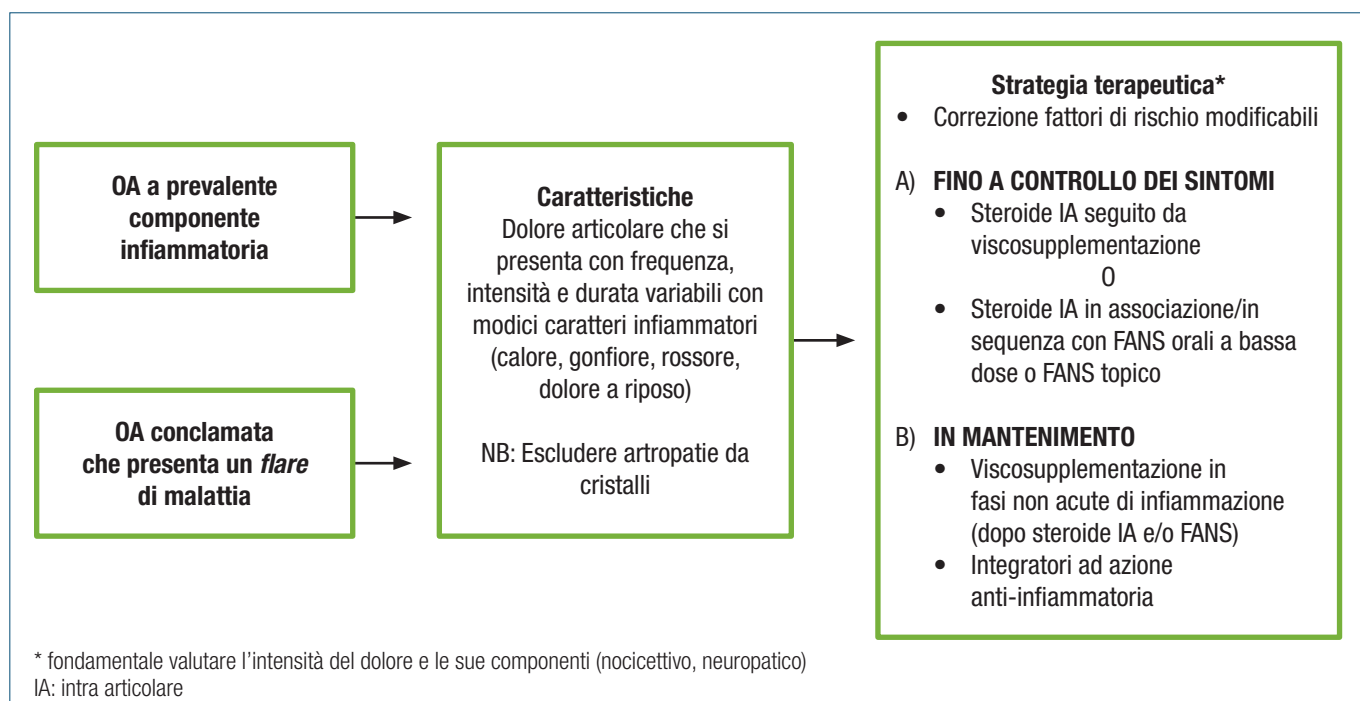
Alla terapia sistemica può essere associata la terapia locale al fine di ridurre il carico farmacologico sistemico e/o di ottenere maggiori risultati terapeutici in determinati distretti maggiormente sintomatici. La terapia topica con FANS può rappresentare un valido approccio terapeutico soprattutto in condizioni che non raccomandano l'uso di FANS per i noti rischi gastrointestinali, cardiovascolari e renali, o nei pazienti anziani in presenza di comorbidità a rischio^{38,39}.

La viscosupplementazione, in base all'articolazione coinvolta (ginocchia, anca, spalla e caviglia), rappresenta

un'ulteriore strategia da applicare nelle grandi articolazioni in presenza di grado radiologico KL da 1 a 3²³. Anche in questo scenario va considerata come terapia di fondo da somministrare ciclicamente in modo personalizzato in relazione alla risposta del paziente. In questo contesto la viscosupplementazione oltre a svolgere un'azione di blocco di progressione della malattia, è utile al controllo dei sintomi e miglioramento della funzionalità articolare specie se in associazione ad attività fisica/di riabilitazione. Nelle articolazioni profonde quali l'anca la guida ecografica è necessaria per ottimizzare l'efficacia della viscosupplementazione attraverso la certezza dell'inserimento del prodotto all'interno dell'articolazione⁴⁰.

OA a prevalente componente infiammatoria (*flare di malattia*)

Un'inflammatione di basso grado, caratterizzata dalla presenza di sinovite, è presente anche in corso di OA⁴¹, ma l'evidenza dell'associazione tra sinovite e danno cartilagineo in corso di OA è piuttosto recente⁴². Attraverso strumenti di *imaging* quali l'ecografia o la RM è comunque ormai acclarato come il grado di inflammatione sinoviale sia presente e come esista una correlazione diretta con la progressione di malattia^{43,44}. Multipli mediatori pro-infiammatori sono stati segnalati essere presenti sia a livello sierico che a livello di liquido sinoviale in pazienti affetti da



OA, in concentrazioni superiori a quelle rilevate nei soggetti senza malattia ma ovviamente al di sotto di quelli dei soggetti con patologie quali l'artrite reumatoide^{45,46}. Nello specifico sono stati rintracciati livelli aumentati di interleuchina (IL) -1 (IL-1), IL-6, IL-7, fattore di necrosi tumorale (TNF α) e fattore di crescita endotelio vascolare (VEGF), tra molte altre citochine, presenti nei sieri e nei liquidi sinoviali di soggetti con OA. È stato ipotizzato che un danno cartilagineo iniziale, determinato da cause stressogene di vario tipo, rappresenti l'innescò del processo infiammatorio che poi determina il perpetuarsi del danno articolare e la progressione di malattia⁴⁷. Generalmente la presenza di queste caratteristiche determina per molti pazienti affetti da OA episodi di dolore articolare dall'andamento fluttuante e variabile in termini di frequenza, intensità e durata, attraverso fasi di *flare* di malattia. Storicamente, i termini "flare" o "esacerbazione" o "riacutizzazione" sono stati usati in modo intercambiabile per descrivere episodi ad esordio improvviso di aumento del dolore concomitante con segni di flogosi⁴⁸, ma una definizione universale di *flare* per l'OA ad oggi ancora non esiste. Il termine è comunque ampiamente utilizzato per definire dolore articolare legato all'OA con una durata che varia da ore a giorni, in associazione a segni quali versamento, gonfiore e limitazione della mobilità con conseguenze anche sulla sfera psicologica del paziente^{49,50}.

Come per i precedenti scenari, anche in questo caso il trattamento rimane un approccio multimodale, con particolare attenzione alla gestione dello stato infiammatorio in atto e delle alternate fasi acute di malattia.

Discussione

Nella pratica clinica riscontriamo sia forme di OA a prevalente componente infiammatoria che episodi di *flare* di malattia in corso di OA conclamata. Questo scenario di OA è meritevole di un approccio terapeutico e di un'analisi specifica. Fondamentale rimane l'analisi del sintomo dolore associato, che presenta caratteri infiammatori cioè associazione di calore, rossore e tumefazione nella sede articolare coinvolta nonché la classica presenza del dolore anche a riposo. Altrettanto importante rimane la diagnosi differenziale con le artriti da cristalli (condrocalcinosi, gotta, ecc.), che si manifestano classicamente con infiammazione e *flare* ma che richiedono una gestione terapeutica specifica. Una volta identificata la presenza di OA e valutata l'entità del dolore e dell'infiammazione, la terapia si basa fondamentalmente sulla gestione della fase acuta (*flare* di malattia) e sulla prevenzione di future recidive. In corso di infiammazione acuta, il trattamento con FANS (es. dexibuprofene, naprossene, ecc.) e steroidi intra articolari è il primo *step* di trattamento cui è utile far seguire successivamente viscosupplementazione ciclica al fine di

prevenire ulteriori *flare* e mantenere una bassa sintomatologia articolare⁵¹.

La scelta del FANS si valuta secondo il profilo specifico del paziente e i suoi fattori di rischio personali. Bisogna considerare come valida alternativa ai FANS tradizionali i trattamenti con COXIB, quale l'etoricoxib, in casi conclamati di rischi gastrointestinali, data la loro COX-2-selettività^{21,22}. L'uso dei FANS può essere sia sistemico che topico. Nel trattamento topico con FANS uno dei principi attivi più utilizzati risulta essere il diclofenac. È importante per l'ottimizzazione del trattamento topico considerare le caratteristiche dei meccanismi transdermici, e nella fattispecie la concentrazione e la forma farmaceutica per una migliore penetrazione/diffusione del principio attivo.

In questa fase anche l'utilizzo di integratori con composti ad azione anti-infiammatoria (boswellia, metilsulfonilmetano, ecc.) può trovare applicazione. Meritevole di attenzione è l'utilizzo dell'ecografia nella gestione di questo fenotipo di OA, vista la capacità di discriminare in modo rapido e sicuro le caratteristiche dell'infiammazione articolare come presenza di sinovite o versamento intra articolare⁵², non solo in fase di diagnosi ma anche nel follow-up.

Lombalgia

Il dolore lombare è la seconda causa più comune di accesso a visita medica, con una percentuale che oscilla tra il 2 e il 3% delle visite generali. Per dare una dimensione della sua diffusione si stima che circa il 25% della popolazione degli Stati Uniti sperimenti dolore lombare della durata di almeno un giorno per un periodo di 3 mesi^{53,54}. Diversi studi hanno evidenziato nella popolazione generale un'incidenza annuale tra il 6,3 e il 15,4% per quanto riguarda un primo episodio assoluto di lombalgia e tra 1,3 e il 36% per quanto riguarda un primo episodio ed episodi ricorrenti⁵⁵. Per alcuni pazienti un episodio acuto di lombalgia rimane spesso isolato e si autolimita non richiedendo un trattamento specifico⁵⁶. Nello sviluppo di tale condizione l'età è tra i fattori di rischio più importanti (Tab. I). Diversi studi hanno evidenziato una maggiore incidenza nella terza decade di vita e una prevalenza che aumenta fino all'età di 60/65 anni (picco tra i 40 e i 60 anni), mentre percentuali più basse sono state riportate per i pazienti più giovani (età compresa tra i 20 e i 35 anni)^{57,58}.

In base alla durata del dolore, la lombalgia è classicamente suddivisa in acuta (durata minore di 4 settimane), sub acuta (dolore presente dalle 4 settimane ai 3 mesi) o cronica (dolore che persiste per più di 3 mesi)⁵⁹. La lombalgia acuta segue generalmente un'eccessiva attività fisica con conseguente aumento della tensione muscolare paravertebrale e delle sollecitazioni legamentose e tendinee e in alcuni casi danni a carico delle fibre/guaine muscolari,

Tabella I. Fattori di rischio.

Fattori fisici	Fattori psicologici	Fattori sociali	Fattori occupazionali
<ul style="list-style-type: none"> • Età • Genere • Obesità • Fumo 	<ul style="list-style-type: none"> • Depressione • Ansia • Disturbi di somatizzazione 	<ul style="list-style-type: none"> • Basso livello di scolarizzazione • Fonti di stress quotidiano 	<ul style="list-style-type: none"> • Lavori fisicamente o psicologicamente faticosi • Scarso supporto sociale sul posto di lavoro • Insoddisfazione sul lavoro • Assicurazione da infortunio sul lavoro

Tabella II. Caratteristiche del dolore lombare.

Localizzazione	Severità	Temporalità	Irradiazione
<ul style="list-style-type: none"> • Lombare • Sacrale • Esteso 	<ul style="list-style-type: none"> • Scala del dolore • Tipologia di dolore • Attività compromesse 	<ul style="list-style-type: none"> • Mattutino • Serale • Costante • Intermittente 	<ul style="list-style-type: none"> • Presente irradiazione dermatomera • Non presente irradiazione dermatomera

mentre in caso di lombalgia cronica si ritiene che la fonte più comune di dolore siano i cambiamenti degenerativi delle strutture ossee e legamentose ⁵³.

Le caratteristiche cliniche fondamentali da considerare nel paziente con lombalgia sono riportate in Tabella II ⁵⁹.

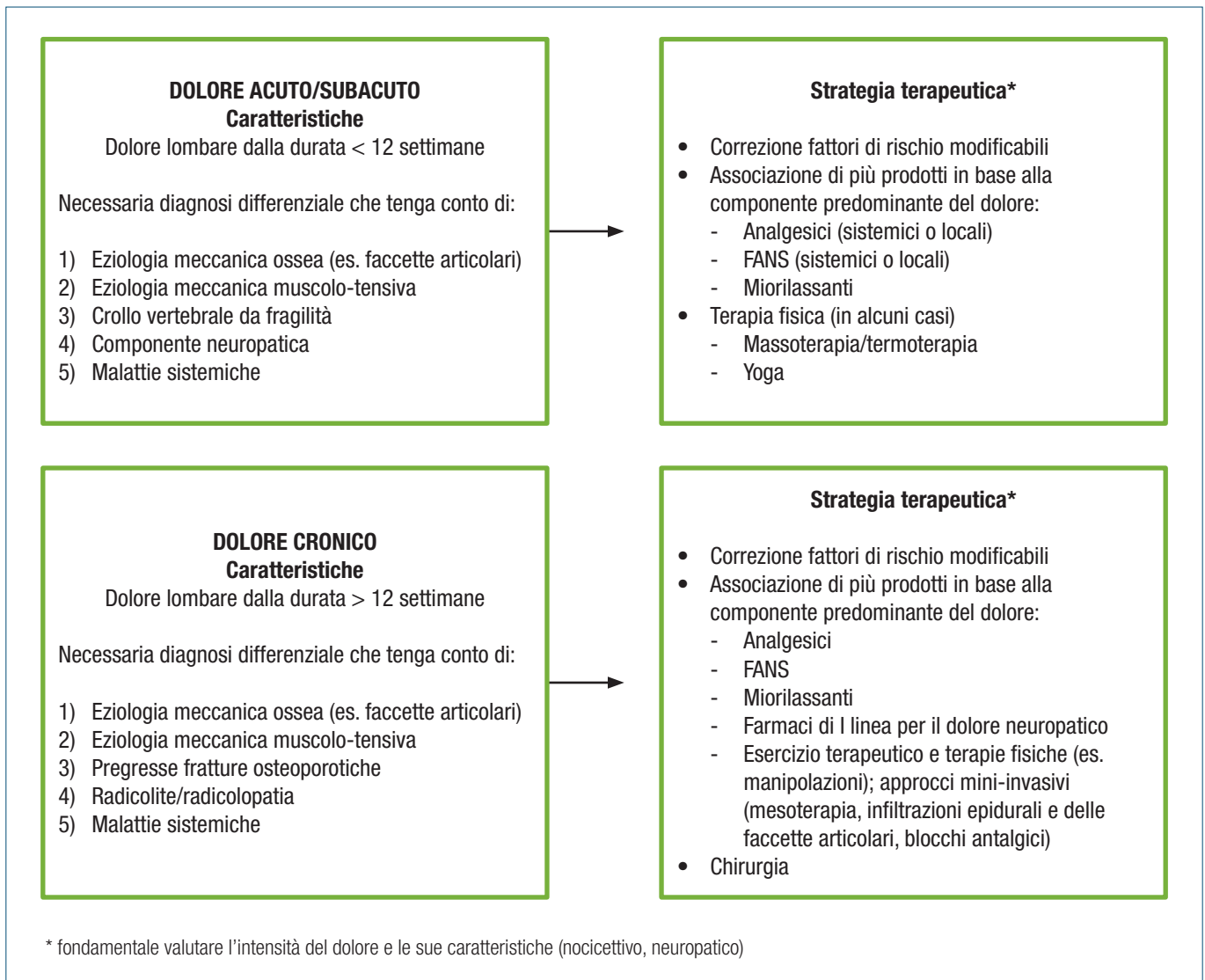
Il processo diagnostico in corso di dolore lombare deve comunque tenere considerazione dell'evidenza che il dolore possa originare da cause strutturali (ossee, tendinee, muscolari), neurogeniche o extraspinali (cause sistemiche neurologiche, reumatologiche, infettive, metaboliche), pertanto una diagnosi differenziale rappresenta un passaggio fondamentale nella valutazione del paziente ⁶⁰. Nell'identificazione di cause extraspinali alla base del dolore lombare, fondamentale è l'identificazione di *red flags* quali: precedente storia di traumi; storia di malattia oncologica; diabete; immunodepressione; osteoporosi; uso continuativo di steroidi; dolore notturno; mancata risposta a trattamenti conservativi; dolore da oltre 4-6 settimane; inspiegabile perdita di peso o febbre; infezioni; importanti deficit neurologici, inclusa la sindrome della cauda equina ⁵³.

Anche se è ampiamente utilizzata la terminologia di "lombalgia non specifica", definita come la percezione di tensione, dolore e/o rigidità nella parte inferiore del rachide in assenza di una precisa identificazione di una causa specifica di dolore ⁶¹, rimane fondamentale la distinzione tra dolore di tipo meccanico e dolore di tipo infiammatorio. Il primo ha un andamento prevalentemente legato al movimento, con rigidità mattutina e durante il giorno, e si caratterizza per la presenza di dolore all'estensione del rachide, alla palpazione dei muscoli paravertebrali e/o dei processi spinosi vertebrali, alla ripresa del movimento dopo un periodo di riposo, alla guida dopo lunghe distanze o dopo

una corsa ⁶². La lombalgia infiammatoria ha un andamento e un'insorgenza più subdoli con dolore persistente anche a riposo e importante rigidità mattutina, caratterizzata da un andamento intermittente durante il giorno, risvegli notturni a causa del dolore, dolore urente e dolore che può migliorare in seguito al movimento ^{62,63}.

L'esame obiettivo deve fondarsi su una rigorosa ispezione della colonna lombare, sulla valutazione dell'escursione articolare del rachide, sulla palpazione dei processi spinosi e delle strutture muscolari adiacenti, sull'osservazione dell'andatura del paziente, e sulla valutazione neurovascolare degli arti inferiori comprensiva di valutazione della forza muscolare e della sensibilità superficiale e profonda ⁶⁴. Tra le cause più comuni di lombalgia sono incluse la spondilosi, la spondilolistesi e la spondilolisi, la stenosi spinale, le radicolopatie, la sindrome della cauda equina e i dismorfismi del rachide (es. iperlordosi lombare e scoliosi) ⁵³. Più nello specifico le cause meccaniche di lombalgia sono quelle più frequenti (70% di origine muscololigamentosa, 10% come conseguenza di degenerazione discale e/o delle faccette articolari vertebrali, e a seguire fratture su base osteoporotica, spondilolistesi, dismorfismi del rachide e fratture traumatiche) ⁵³.

L'approccio terapeutico alla lombalgia è multimodale e multidisciplinare, basato sull'utilizzo di terapie farmacologiche e trattamenti non farmacologici non invasivi (es. esercizio terapeutico e terapie fisiche strumentali) e norme comportamentali da applicare quotidianamente (es. correzione dei fattori di rischio ed educazione al movimento e alla postura), ma anche, generalmente in corso di lombalgia cronica, approcci mini-invasivi o chirurgici ove indicato, in particolare nei casi di resistenza al trattamento con-



servativo^{53,65-72}. Le linee guida NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) suggeriscono un approccio multimodale, dipendente dalla stratificazione del rischio nel paziente affetto da dolore lombare^{73,74}.

Discussione

Nella gestione della lombalgia, la strategia terapeutica include diversi step. Una prima distinzione fondamentale è infatti la presenza di dolore acuto/sub acuto o cronico in relazione alla sua durata. Numerose linee guida forniscono indicazioni nella gestione del paziente con lombalgia con o senza interessamento radicolare^{53,65-74}. Per tali pazienti, le linee guida NICE suggeriscono approcci non farmacologici e farmacologici. Tra i primi sono inclusi programmi di esercizio fisico adeguati alle esigenze e alle capacità del

paziente con la finalità di migliorare il *self-management* e l'evoluzione della lombalgia (esercizi di gruppo funzionali, aerobici, mente-corpo, o una loro combinazione), la terapia manuale (es. manipolazioni, mobilizzazioni o massoterapia) e/o la psicoterapia con approccio cognitivo-comportamentale. La terapia farmacologica si basa sull'uso dei FANS per via orale, tenendo conto delle potenziali differenze nella tossicità gastrointestinale, epatica, cardiaca, renale e i fattori di rischio individuali, o di oppioidi nel caso di controindicazione, intolleranza o inefficacia dei FANS. Nella gestione del paziente con lombalgia è opportuna una rivalutazione periodica dell'analgesia e dell'uso cronico di oppioidi per il rischio di *addiction*. Gli approcci invasivi trovano indicazione nei casi di mancata risposta ai trattamenti conservativi con persistenza del dolore, e

includono infiltrazioni epidurali di anestetico locale e/o steroidi, decompressione spinale o denervazione con radiofrequenza.

Sulla base di modelli come quello descritto in precedenza, il nostro gruppo di lavoro ha suggerito una sorta di algoritmo di trattamento che a partire dalla distinzione tra lombalgia acuta/sub acuta e cronica, iniziando dalla correzione di eventuali fattori di rischio modificabili (es. peso, atteggiamenti posturali, attività lavorativa), si sviluppa poi nell'ambito farmacologico, in relazione all'intensità e alla componente predominante del dolore. La distinzione tra dolore neuropatico, caratterizzato da deficit e/o di sintomi positivi come parestesie, disestesie e irradiazione neurologica, e dolore nocicettivo che comprende invece il dolore nocicettivo infiammatorio, il dolore nocicettivo a componente muscolare e il dolore meccanico strutturale è un passaggio fondamentale per determinare l'approccio terapeutico. La terapia farmacologica si basa sull'associazione di più sostanze, quali analgesici (sistemici o locali), FANS (sistemici o locali), miorilassanti, sempre considerando comorbidità e fattori di rischio correlabili al trattamento con alcune molecole (soprattutto FANS). Nel caso di una componente neuropatica, andranno presi in considerazione anche i farmaci di prima linea per il trattamento del dolore neuropatico, quali gli antidepressivi triciclici come la amitriptilina, gli inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI), come la duloxetina, e i gabapentinoidi, come pregabalin e gabapentin ⁷⁵.

Degno di considerazione è l'uso di oppioidi forti a basso dosaggio e a breve termine, e per evitare effetti collaterali quali nausea e stipsi, si può considerare l'utilizzo dell'associazione ossicodone/naloxone che è ben tollerata anche nel paziente anziano ⁷⁶⁻⁷⁸.

Nel caso della presenza di una componente neuropatica, può essere considerato anche l'utilizzo di tapentadolo, un oppiaceo debole, anch'esso ben tollerato per quanto concerne la stipsi e la nausea, che possiede un secondo importante meccanismo inibitorio sulla ricaptazione della noradrenalina ⁷⁹.

La riabilitazione, in particolare attraverso la definizione di un percorso riabilitativo personalizzato che includa esercizio terapeutico e/o terapie fisiche, gioca un ruolo importante nella gestione del paziente con lombalgia, sia nelle fasi acute e sub acute, che in fase cronica. Approcci più invasivi sino alla chirurgia rimangono opzioni da applicare in caso di persistenza di dolore nonostante i trattamenti intrapresi o fattori prognostici sfavorevoli.

Bibliografia

¹ Iolascon G, Gimigliano F, Moretti A, et al. Early osteoarthritis: how to define, diagnose, and manage. A systematic review.

Eur Geriatr Med 2017;8:383-96. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2017.07.008>

- ² Woolf A, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bull World Health Organ 2003;81:646-56.
- ³ Piscitelli P, Iolascon G, Di Tanna G, et al. Socioeconomic burden of total joint arthroplasty for symptomatic hip and knee osteoarthritis in the Italian population: a 5-year analysis based on hospitalization records. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1320-7. <https://doi.org/10.1002/acr.21706>
- ⁴ Migliore A, Bella A, Bisignani M, et al. Total hip replacement rate in a cohort of patients affected by symptomatic hip osteoarthritis following intra-articular sodium hyaluronate (MW 1,500-2,000 kDa) ORTOBRIX study. Clin Rheumatol 2012;31:1187-96. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-1994-4>
- ⁵ XII Report Health Search, Istituto di Ricerca della SIMG: Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, edizione 2019.
- ⁶ D'Ambrosia RD. Epidemiology of osteoarthritis. Orthopedics 2005;28(Suppl.2):201-5.
- ⁷ Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. Osteoarthritis Cartilage 2011;19:1270-85. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.08.009>
- ⁸ Luyten FP, Denti M, Filardo G, et al. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2012;20:401-6. <https://doi.org/10.1007/s00167-011-1743-2>
- ⁹ Madry H, Kon E, Condello V, et al. Early osteoarthritis of the knee. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2016;24:1753-62. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4068-3>
- ¹⁰ Migliore A, Scirè CA, Carmona L, et al. The challenge of the definition of early symptomatic knee osteoarthritis: a proposal of criteria and red flags from an international initiative promoted by the Italian Society for Rheumatology. Rheumatol Int 2017;37:1227-36. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3700-y>
- ¹¹ Migliore A, Massafra U. Towards the identification of early stage osteoarthritis. Clin Cases Miner Bone Metab 2014;11:114-6.
- ¹² Hensor EMA, Dube B, Kingsbury SR, et al. Toward a clinical definition of early osteoarthritis: onset of patient-reported knee pain begins on stairs. Data from the osteoarthritis initiative. Arthritis Care Res (Hoboken) 2015;67:40-7. <https://doi.org/10.1002/acr.22418>
- ¹³ Grazina R, Andrade R, Bastos R, et al. Clinical management in early OA. Adv Exp Med Biol 2018;1059:111-35. https://doi.org/10.1007/978-3-319-76735-2_5
- ¹⁴ Leunig M, Beck M, Woo A, et al. Acetabular rim degeneration: constant finding in the aged hip. Clin Orth Relat Res 2003;413:201-7. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000073341.50837.91>
- ¹⁵ Haverkamp D, Marti RK. Bilateral varus osteotomies in hip deformities: are early interventions superior? A long-term fol-

- low-up. *Int Orthop* 2007;31:185-91. <https://doi.org/10.1007/s00264-006-0147-2>
- 16 Parkkinen M, Madanat R, Mustonen A, et al. Factors predicting the development of early osteoarthritis following lateral tibial plateau fractures: mid-term clinical and radiographic outcomes of 73 operatively treated patients. *Scand J Surg* 2014;103:256-62. <https://doi.org/10.1177/1457496914520854>
- 17 Pereira D, Ramos E, Branco J. Osteoarthritis 2015;28:99-106. <https://doi.org/10.20344/amp.5477>
- 18 Driban JB, McAlindon TE, Amin M, et al. Risk factors can classify individuals who develop accelerated knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *J Orthop Res* 2018;36:876-80. <https://doi.org/10.1002/jor.23675>
- 19 Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1125-35. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202745>
- 20 Meneses SR, Goode AP, Nelson AE, et al. Clinical algorithms to aid osteoarthritis guideline dissemination. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24:1487-99. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.04.004>
- 21 Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2019;49:337-50.
- 22 Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27:1578-89. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>
- 23 Raman R, Henrotin Y, Chevalier X, et al. Decision algorithms for the retreatment with viscosupplementation in patients suffering from knee osteoarthritis: recommendations from the EUROpean VIScosupplementation COnsensus Group (EUROVISCO). *Cartilage* 2018;9:263-75. <https://doi.org/10.1177/1947603517693043>
- 24 Migliore A, Gigliucci G, Petrella RJ, et al. It is the time to think about a treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. *Ther Clin Risk Manag* 2019;15:1479-82. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S221562>
- 25 Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, et al. Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2019;11:1759720X19893800. <https://doi.org/10.1177/1759720X19893800>
- 26 Zhu X, Sang L, Wu D, et al. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res* 2018;13:170. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0871-5>
- 27 Mimpfen JY, Snelling SJB. Chondroprotective factors in osteoarthritis: a joint affair. *Curr Rheumatol Rep* 2019 21;21:41. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0840-y>
- 28 Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI, et al. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. *Am J Sports Med* 2015;43:734-44. <https://doi.org/10.1177/0363546514533777>
- 29 Nagaoka I, Tsuruta A, Yoshimura M. Chondroprotective action of glucosamine, a chitosan monomer, on the joint health of athletes. *Int J Biol Macromol* 2019;132:795-800. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.03.234>
- 30 Conrozier T, Balblanc JC, Richette P, et al.; Osteoarthritis Group of the French Society of Rheumatology. Early effect of hyaluronic acid intra-articular injections on serum and urine biomarkers in patients with knee osteoarthritis: an open-label observational prospective study. *J Orthop Res* 2012;30:679-85. <https://doi.org/10.1002/jor.21580>
- 31 Ricci M, Micheloni GM, Berti M, et al. Clinical comparison of oral administration and viscosupplementation of hyaluronic acid (HA) in early knee osteoarthritis. *Musculoskelet Surg* 2017;101:45-9. <https://doi.org/10.1007/s12306-016-0428-x>
- 32 Nelso AE, Smith MW, Golightly YM, et al. "Generalized Osteoarthritis": a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:713-20. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.12.007>
- 33 Pujalte GGA, Albano-Aluquin SA. Differential diagnosis of polyarticular arthritis. *Am Fam Physician* 2015;92:35-41.
- 34 Mies Richie A, Francis ML. Diagnostic approach to polyarticular joint pain. *Am Fam Physician* 2003;68:1151-60.
- 35 West S. Musculoskeletal signs and symptoms B. In: Klippel JH, et al., eds. *Polyarticular joint disease. Primer on the Rheumatic Diseases*. 13th ed. New York, NY: Springer 2008, pp. 47-57.
- 36 McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:363-88. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.01.003>
- 37 Conaghan PG, Arden N, Avouac B, et al. Safety of paracetamol in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs Aging* 2019;36(Suppl 1):7-14. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00658-9>
- 38 Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;78:16-24. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213826>
- 39 Ariani A, Manara M, Fioravanti A, et al. The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of knee, hip and hand osteoarthritis. *Reumatismo* 2019;71(S1):5-21. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2019.1188>
- 40 Migliore A, Martin LSM, Alimonti A, et al. Efficacy and safety of viscosupplementation by ultrasound-guided intra-articular injection in osteoarthritis of the hip. *Osteoarthritis*

- Cartilage 2003;11:305-6. [https://doi.org/10.1016/s1063-4584\(03\)00008-6](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(03)00008-6)
- 41 De Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, van Osch GJVM, et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:1484-99. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.08.027>
- 42 Ayral X, Pickering EH, Woodworth TG, et al. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis-results of a 1 year longitudinal rthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:361-7. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.01.005>
- 43 Haugen IK, Slatkowsky-Christensen B, Boyesen P, et al. MRI findings predict radiographic progression and development of erosions in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:117-23. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205949>
- 44 Kortekaas MC, Kwok W-Y, Reijnen M, et al. Inflammatory ultrasound features show independent associations with progression of structural damage after over 2 years of follow-up in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1720-4. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205003>
- 45 Sohn DH, Sokolove J, Sharpe O, et al. Plasma proteins present in osteoarthritis synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R7. <https://doi.org/10.1186/ar3555>
- 46 Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2013;5:77-94. <https://doi.org/10.1177/1759720X12467868>
- 47 Vilá S. Inflammation in osteoarthritis. *P R Health Sci J* 2017;36:123-9.
- 48 Parry E, Thomas MJ, Peat G. Defining acute flares in knee osteoarthritis: a systematic review. *BMJ Open* 2018;8:019804. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019804>
- 49 Cross M, Dubouis L, Mangin M, et al. Defining flare in osteoarthritis of the hip and knee: a systematic literature review - OMERACT Virtual Special Interest Group. *J Rheumatol* 2017;44:1920-7. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161107>
- 50 Guillemin F, Ricatte C, Barcenilla-Wong A, et al. Developing a preliminary definition and domains of flare in knee and hip osteoarthritis (OA): consensus building of the flare-in-OA OMERACT Group. *J Rheumatol* 2019;46:118891. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181085>
- 51 Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1704-11. <https://doi.org/10.1002/art.24925>
- 52 Roemer FW, Demehri S, Omoumi P, et al. State of the art: imaging of osteoarthritis-revisited 2020. *Radiology* 2020;296:5-21. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192498>
- 53 Golob AL, Wipf JE. Low back pain. *Med Clin North Am* 2014;98:405-28. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.01.003>
- 54 Deyo RA, Mirza SK, Martin BI. Back pain prevalence and visit rates: estimates from U.S. national surveys, 2002. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006;31:2724-7. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000244618.06877.cd>
- 55 Hoy D, Brooks P, Blyth F, et al. The epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:769-81. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.002>
- 56 Carey TS, Evans AT, Hadler NM, et al. Acute severe low back pain. A population-based study of prevalence and care-seeking. *Spine* 1996;21:339-44. <https://doi.org/10.1097/00007632-199602010-00018>
- 57 Loney PL, Stratford PW. The prevalence of low back pain in adults: methodological review of the literature. *Phys Ther* 1999;79:384-96.
- 58 Hill JC, Whitehurst DG, Lewis M, et al. Comparison of stratified primary care management for low back pain with current best practice (STarT Back): a randomized controlled trial. *Lancet* 2011;378:1560. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60937-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60937-9)
- 59 Patrick N, Emanski E, Knaub MA. Acute and chronic low back pain. *Med Clin North Am* 2016;100:169-81. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2015.08.015>
- 60 Amirdelfan K, McRoberts P, Deer TR. The differential diagnosis of low back pain: a primer on the evolving paradigm. *Neuromodulation* 2014;17(Suppl 2):11-7. <https://doi.org/10.1111/ner.12173>
- 61 Savigny P, Watson P, Underwood M; Guideline Development Group. Early management of persistent non-specific low back pain: summary of NICE Guidance. *BMJ* 2009;338:b1805. <https://doi.org/10.1136/bmj.b1805>
- 62 Walker BF, Williamson OD. Mechanical or inflammatory low back pain. What are the potential signs and symptoms? *Man Ther* 2009;14:314-20. <https://doi.org/10.1016/j.math.2008.04.003>
- 63 Poddubnyy D, van Tubergen A, Landewé R, et al.; Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Development of an ASAS-endorsed recommendation for the early referral of patients with a suspicion of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;7:1483-7. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-207151>
- 64 Becker JA, Stumbo JR. Back pain in adults. *Prim Care* 2013;40:271-88.
- 65 Hayden J, van Tulder MW, Malmivaara A, et al. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD000335. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000335.pub2>
- 66 Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007;147:478-91. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006>
- 67 Chou R, Atlas SJ, Stanos SP, et al. Nonsurgical interventional therapies for low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society clinical practice guideline. *Spine*

- (Phila Pa 1976) 2009;34:1078-93. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181a103b1>
- ⁶⁸ Chou R, Baisden J, Carragee EJ, et al. Surgery for low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society Clinical Practice Guideline. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:1094-109. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181a105fc>
- ⁶⁹ Rubinstein SM, Terwee CB, Assendelft WJ, et al. Spinal manipulative therapy for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012(9):CD008880. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008880.pub2>
- ⁷⁰ Hannah C Wenger, Adam S Cifu. Treatment of low back pain. *JAMA* 2017;318:743-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9386>
- ⁷¹ Almeida M, Saragiotto B, Maher CG. Primary care management of non-specific low back pain: key messages from recent clinical guidelines. *Med J Aust* 2018;209:235-235.e1. <https://doi.org/10.5694/mja18.00446>
- ⁷² Pergolizzi JV Jr, LeQuang JA. Rehabilitation for low back pain: a narrative review for managing pain and improving function in acute and chronic conditions. *Pain Ther* 2020;9:83-96. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00149-5>
- ⁷³ Bernstein IA, Malik Q, Carville S, et al. Low back pain and sciatica: summary of NICE guidance. *BMJ* 2017 6;356:i6748. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6748>
- ⁷⁴ O'Sullivan K, O'Keefe M, O'Sullivan P. NICE low back pain guidelines: opportunities and obstacles to change practice. *Br J Sports Med.* 2017;51:1632-3. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097810>
- ⁷⁵ Fornasari D. Pharmacotherapy for neuropathic pain: a review. *Pain Ther* 2017; 6(Suppl 1):25-33. <https://doi.org/10.1007/s40122-017-0091-4>
- ⁷⁶ Mercadante S, Giarratano A. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in chronic pain management. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22:161-6. <https://doi.org/10.1517/13543784.2013.752460>
- ⁷⁷ Thakur D, Dickerson S, Kumar Bhutani M, et al. Impact of prolonged-release oxycodone/naloxone on outcomes affecting patients' daily functioning in comparison with extended-release tapentadol: a systematic review. *Clin Ther* 2015;37:212-24. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.12.001>
- ⁷⁸ Schaffer AL, Karanges EA, Buckley NA, et al. Increases in controlled-release oxycodone utilisation following the subsidy of oxycodone with naloxone formulations: an Australian population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019;28:97-105. <https://doi.org/10.1002/pds.4683>
- ⁷⁹ Steigerwald I, Müller M, Davies A, et al. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release for severe, chronic low back pain with or without a neuropathic pain component: results of an open-label, phase 3b study. *Curr Med Res Opin* 2012;28:911-36. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.679254>