La lombalgia: dalla diagnosi alla riabilitazione attraverso la gestione del dolore



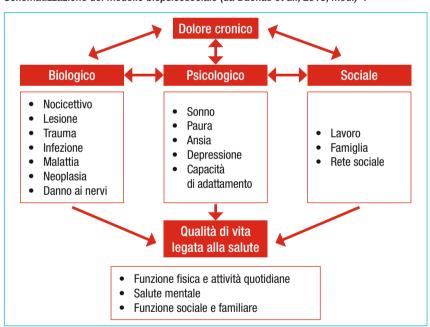
Giuseppe Massazza¹, Alberto Magni²

¹ Direttore del Dipartimento di Ortopedia, Traumatologia e Riabilitazione dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino; ² Medico di Medicina Generale

Il dolore cronico rappresenta una problematica di salute pubblica caratterizzata da un impatto gravoso: oltre a una prevalenza elevata, stimata in Europa tra il 10 e il 30% 1 e probabilmente sottovalutata, si ripercuote non soltanto sul paziente affetto, compromettendone la qualità di vita, il benessere psicofisico e la produttività, ma anche sul suo nucleo familiare, sulla sua sfera relazionale e sul servizio sanitario, con un notevole incremento dei costi assistenziali, che in Europa ammontano complessivamente fino al 3-10% del PIL². Per guesta ragione il modello biopsicosociale (Fig. 1), superando l'obsoleto e semplicistico approccio biomedico "riduzionista", centrato sulla patologia, è oggi quello universalmente ritenuto più consono e raccomandato dalle linee guida 3, in virtù di una concezione della malattia come effetto del contributo di fattori fisici, psicologici (cognitivi, comportamentali) e sociali, la cui interazione può concorrere alla cronicizzazione del dolore. Va tuttavia rilevato che il dolore cronico non oncologico, a dispetto della sua elevata incidenza, è tuttora una condizione poco trattata dai medici, per lo più a causa di preoccupazioni legali, normative o sociali che influenzano il

loro atteggiamento terapeutico, con particolare riguardo alla prescrizione di oppioidi ⁴. In tale contesto una condizione paradigmatica è la lombalgia in quanto: è globalmente diffusa e frequente: si stima, infatti, che interessi almeno una volta nel corso della vita la maggior parte degli individui, con un'incidenza

FIGURA 1.
Schematizzazione del modello biopsicosociale (da Dueñas et al., 2016, mod.) 1.



Conflitto di interessi

Giuseppe Massazza dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Massazza G, Magni A. La lombalgia: dalla diagnosi alla riabilitazione attraverso la gestione del dolore. Rivista SIMG 2020;27(4):42-48.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



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://creative.commons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

INQUADRAMENTO CLINICO

La lombalgia rientra tra le motivazioni più frequenti di consulto del MMG oltre che di accesso improprio al pronto soccorso. Per convenzione viene definita come **dolore muscoloscheletrico localizzato al di sotto del margine costale e al di sopra della piega glutea** (talvolta con estensione alla coscia, fino al di sopra del ginocchio) ⁷. La lombalgia viene distinta in acuta, subacuta e cronica se la durata dell'episodio è, rispettivamente, inferiore a 6 settimane, compresa tra 6 e 12 settimane e superiore a 12 settimane. La lombalgia cronica è ulteriormente differenziata in tre categorie: non specifica, se non attribuibile a una causa nota; specifica, se correlata a patologie vertebrali (traumi, neoplasie, infezioni, malattie infiammatorie, spondiloartrite, discopatie degenerative, cause vascolari e intra-addominali); e radicolopatia. In alcuni casi si associa a dolore e/o sintomi neurologici a carico di uno o entrambi gli arti inferiori. Un'altra classificazione della lombalgia si basa sulla patogenesi del dolore, che può essere classificato in dolore neuropatico, nocicettivo infiammatorio o meccanico strutturale e per la presenza o assenza di sensibilizzazione spinale. Il criterio diagnostico maggiormente accettato, in ogni caso, prevede la presenza di dolore lombare nelle ultime 4 settimane sufficientemente intenso da limitare le attività ordinarie o modificare le abitudini quotidiane per più di una giornata.

annuale variabile dall'1,5 al 36%, che registra un picco nella terza decade di vita e una prevalenza più elevata nei paesi a più alto reddito ⁵;

- proprio negli individui in cui causa una limitazione funzionale va spesso incontro a recidive;
- è caratterizzata da una patogenesi multifattoriale, che impone una valutazione analitica e al tempo stesso olistica del singolo caso;
- con l'invecchiamento della popolazione il suo impatto invalidante, per il quale si colloca a livello mondiale tra le principali cause di disabilità, ha registrato un incremento del 54% tra il 1990 e il 2015 6

La diagnosi

"Il punto di partenza dell'approccio clinico è sempre la pianificazione di un percorso diagnostico" afferma il prof. Giuseppe Massazza, direttore del Dipartimento di Ortopedia, Traumatologia e Riabilitazione dell'Azienda ospedaliero-universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino. "Prima di qualsiasi provvedimento, infatti, è indispensabile caratterizzare il dolore a partire dalla sua causa: il più delle volte la lombalgia è legata a un disturbo intervertebrale minore, che potrebbe anche essere autorisolutivo, mentre soltanto in un'esigua minoranza di casi si impone un iter articolato di indagini strumentali. Questa prima differenziazione consente di procedere su una duplice direttrice: l'identificazione dei possibili fattori scatenanti il dolore e la prevenzione, attraverso un'opportuna educazione

del paziente alla correzione dello stile di vita e dell'alimentazione. Per acquisire informazioni preziose e utili a interpretare correttamente il dolore sono disponibili varie scale che possono essere facilmente gestite dal paziente, unitamente alla compilazione di un diario del dolore". Questo approccio personalizzato è imprescindibile proprio a fronte dell'eziologia eterogenea della lombalgia, alla quale, come già poc'anzi accennato in riferimento al modello biopsicosociale, concorrono fattori genetici (per esempio assetto della risposta infiammatoria e immunitaria), strutturali (per esempio resistenza dell'apparato muscoloscheletrico alle sollecitazioni meccaniche), comportamentali (per esempio attività professionale, abitudini), ambientali ed emotivi (convinzioni, sopportazione o intolleranza del dolore). L'esame obiettivo è dunque imprescindibile per formulare un primo sospetto di patologie specifiche della colonna vertebrale o viscerali meritevoli di opportuni accertamenti diagnostici. L'applicazione sistematica del flag model (Tab. I) 8, ossia della ricerca di particolari fattori di rischio, può offrire un supporto sia per la discriminazione dei casi che richiedono un approfondimento tempestivo sia per una preliminare stima prognostica, in considerazione del fatto che circa il 10-15% dei pazienti dopo un episodio acuto potranno andare incontro allo sviluppo di cronicizzazione del dolore e invalidità 9.

Nel setting delle Cure Primarie, parallelamente alla diagnosi orientata a comprendere l'eziologia del dolore, è necessario comprendere attraverso l'esame fisico del paziente il tipo di dolore descritto dal paziente stesso al fine di distinguere se il dolore è nocicettivo o neuropatico e impostare di conseguenza una terapia coerente con il tipo di dolore.

Linee generali di approccio

La lombalgia deve essere gestita in prima battuta nell'ambito delle cure primarie. Idealmente, come illustra la Figura 2, si prospettano due possibili linee, che prevedono la stratificazione sulla base rispettivamente della durata dei sintomi (inferiore o superiore alle 12 settimane) e del profilo di rischio di cronicizzazione del dolore. In questa seconda opzione strategica, per i pazienti a basso rischio è indicato un approccio conservativo (promozione di abitudini corrette) mentre nei casi più complessi si rende necessario un trattamento multidisciplinare, che coinvolge professionisti quali il medico di medicina generale (MMG), l'ortopedico (con particolare riguardo ai pazienti candidati alla Chirurgia), il fisiatra, il terapista del dolore, il fisioterapista e lo psicologo e mira a favorire la ripresa delle normali attività e al tempo stesso a evitare la comparsa di recidive. Il complesso di interventi che mirano alla riduzione dell'impatto negativo del dolore, della disabilità e della perdita di funzione viene considerato come prevenzione terziaria 7. "A tale riguardo è dunque importante coniugare la terapia farmacologica con il progetto riabilitativo individuale, appositamente elaborato dal fisiatra e condiviso con il team" precisa Massazza. "In altri termini la gestione della lombalgia è assimilabile a un vestito sartoriale in cui si devono interconnettere e armonizzare le quattro compo-

TABELLA I.

Flag model (da Nicholas et al., 2011, mod.) 8.

Flag	Natura	Esempi
Rossa	Caratteri di allerta che, quando presenti, sollevano il sospetto di patologia grave	 Disfunzione vescicale o intestinale di nuova insorgenza (possibile sindrome della cauda equina) Impiego di farmaci per via endovenosa, febbre o infezione recente (possibile infezione vertebrale) Storia pregressa di neoplasia (possibili metastasi vertebrali)
Arancione	Sintomi psichiatrici	Depressione clinica Disturbo di personalità
Gialla	Convinzioni, valutazioni e giudizi	 Convinzioni inutili sul dolore: indicazione di una lesione come non controllabile o destinata probabilmente a peggiorare Aspettative di uno scarso risultato del trattamento Ritardo del rientro a lavoro
	Risposte emotive	 Stress che non soddisfa i criteri diagnostici di un disturbo mentale Preoccupazione Paure Ansia
	Comportamento per fronteggiare il dolore (incluse strategie di adattamento)	 Evitamento di attività nel timore di dolore o possibili nuove lesioni Dipendenza eccessiva da trattamenti passivi come impacchi caldi, impacchi freddi e analgesici
Blu	Percezioni delle relazioni tra lavoro e salute	Convinzione che il lavoro sia troppo gravoso e possa causare nuove lesioni Convinzione che il capo e i colleghi di lavoro non siano solidali
Nera	Ostacoli generali o contestuali	 Norme restrittive per il rientro a lavoro Conflittualità con l'assicurazione nella richiesta di risarcimento Familiari e personale sanitario eccessivamente solleciti Lavoro pesante, con ridotta possibilità di cambiare le mansioni

nenti già menzionate: diagnosi, trattamento, riabilitazione e prevenzione.

In questo scenario sono inoltre opportune due considerazioni aggiuntive. Innanzitutto anche i professionisti non sanitari, come i laureati in scienze motorie, sono alleati preziosi dell'équipe, in quanto consentono di organizzare e seguire il programma di attività fisica più adeguato al singolo paziente. In secondo luogo va sottolineato che un'altra figura emergente è quella dell'osteopata,

che opera prevalentemente a cavallo tra prevenzione e funzione, complementandosi con il fisioterapista, che si inserisce tra funzione e trattamento. Il MMG è perciò il primo componente della filiera, è il fulcro del coordinamento delle cure, che devono essere praticate in maniera tempestiva ed efficiente. Sulla rapidità dell'intervento, infatti, si gioca la gestione del paziente, che spesso, in mancanza di risultati, ricorre a rimedi empirici, agisce in autonomia, con

tutti i rischi legati sia a iniziative arbitrarie e di dubbia efficacia, quando non controproducenti, sia al ritardo di un corretto inquadramento clinico".

Del resto negli ultimi 20 anni una crescente attenzione da parte degli studi clinici viene riservata a *outcomes* che si spingano al di là della sola analgesia, come la valutazione della qualità di vita (QoL) e del recupero funzionale, che si ripercuotono anche sulla produttività e sull'assenteismo lavorativo ¹⁰.

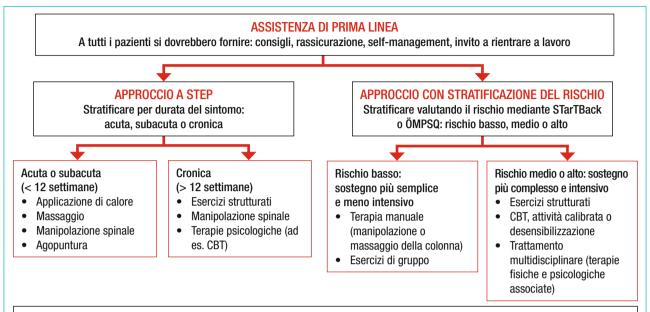
I FATTORI PREDITTIVI DI CRONICIZZAZIONE DEL DOLORE

La cronicizzazione del dolore è essenzialmente correlata a:

- fattori demografici quali il livello di istruzione, il sesso femminile, un'età più avanzata, condizioni di salute scadenti
- fattori genetici (studi su gemelli hanno dimostrato un'ereditarietà del 32-44% ed è stata evidenziata un'associazione di numerosi geni con fenotipi differenti di lombalgia)
- fattori epigenetici (alterazioni fenotipiche legate all'influenza dell'ambiente od anomalie di crescita)
- elementi caratterizzanti il dolore acuto (intensità, durata, esposizione a traumi)
- fattori psicosociali del paziente (per esempio livello elevato di paura, ansia, preconcetti sulla gravità del dolore, aspettative negative, resilienza)

FIGURA 2.

Approccio strutturato alla lombalgia (da Vlaeyen et al., 2018, mod.) 9.



PRENDERE IN CONSIDERAZIONE LE TERAPIE FARMACOLOGICHE SE QUELLE NON FARMACOLOGICHE SONO INEFFICACI ORIENTANDO LA SCELTA TERAPEUTICA SUL TIPO DI DOLORE

- FANS
- Miorilassanti
- Oppioidi:
 - solo quando gli altri farmaci sono controindicati, non tollerati o inefficaci
 - il loro impiego impone un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio ed è sconsigliato per la lombalgia cronica*
- Il paracetamolo non è raccomandato**

Il trattamento del dolore

La terapia farmacologica è essenziale nel creare i presupposti del percorso riabilitativo, e in particolare il controllo del dolore. "Oltre alle tecniche interventistiche è necessario per il medico conoscere i farmaci di primo e secondo livello, in modo da gestirli all'insegna dell'appropriatezza e con l'obiettivo di ottenere la massima efficacia" osserva Massazza. Alcune recenti acquisizioni nel campo della patofisiologia del dolore stanno modificando l'approccio farmacologico al dolore. La scelta razionale dei farmaci appropriati è dettata dalla possibilità di identificare il pain generator e i meccanismi patogenetici

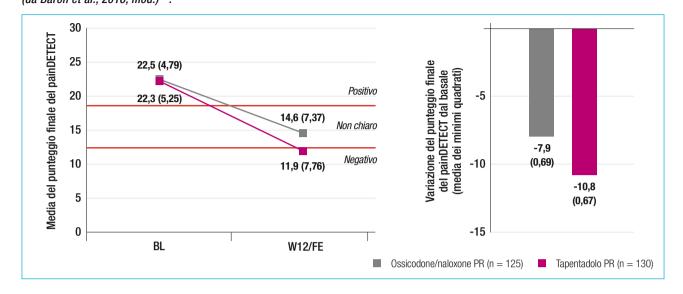
del dolore, al fine di riconoscere e tipizzare il dolore nocicettivo (infiammatorio e meccanico-strutturale), neuropatico e mixed. La prescrizione di più farmaci contemporaneamente mirati a controllare ogni meccanismo identificato con la visita è alla base della cosiddetta terapia combinata.

L'azione diventa "sinergica", e quindi più efficace, associando volta a volta farmaci che agiscono a livello periferico sui nocicettori (antinfiammatori e steroidi), a livello della fibra nervosa (inibitori dei canali del sodio) e a livello sinaptico come modulatori (paracetamolo, oppiacei, alfa-2delta ligandi, antidepressivi) 11. Gli oppioidi sono un caposaldo del trattamento e una molecola di indubbio interesse

è il tapentadolo, in virtù di un profilo d'azione diretto alla componente sia nocicettiva sia neuropatica, che lo rende particolarmente indicato nelle condizioni di dolore cronico, quale per l'appunto lombalgia e osteoartrosi, con il vantaggio di evitare la necessità di associare più principi attivi ad attività analgesica centrale. 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 μ-oppioidi e inibitori del *reuptake* della noradrenalina) ¹² in quanto esplica la sua azione analgesica attraverso un duplice meccanismo d'azione, sia di agonista sui recettori μ-oppioidi ¹³ sia

^{*} L'impiego responsabile degli oppioidi richiede la considerazione delle possibili indicazioni e controindicazioni oltre a una regolare verifica della risposta clinica e degli effetti avversi. Nei pazienti affetti da dolore cronico non oncologico non è giustificato né un rifiuto generico né una prescrizione acritica degli oppioidi (Petke F, Bock F, Hüppe M, et al. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: second update of the German guidelines. Pain Rep 2020;5:e840). ** Più in dettaglio, a integrazione di quanto espresso nella pubblicazione citata, va precisato che il paracetamolo svolge un'azione antalgica a livello centrale e può essere utilizzato in una terapia di combinazione nel dolore nocicettivo infiammatorio e nel dolore nocicettivo meccanico strutturale.

同じには、 3. Impatto sul dolore (componente neuropatica) del tapentadolo rispetto a ossicodone/naloxone in pazienti affetti da lombalgia cronica (da Baron et al., 2016, mod.) ¹⁶.

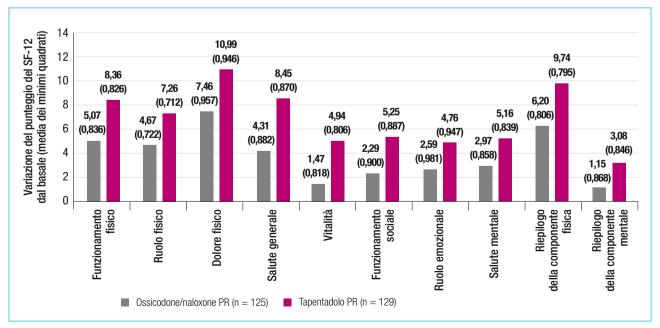


di inibitore della ricaptazione della noradrenalina ¹⁴, che assume particolare rilievo alla luce del riscontro di una compromissione della via nocicettiva di modulazione discendente nei pazienti affetti da lombalgia cronica rispetto a soggetti sani emersa in studi casocontrollo ¹⁵. Tra le numerose evidenze di efficacia, è opportuno ricordare i risultati di uno studio ¹⁶ condotto su pazienti affetti da lombalgia cronica severa con una componente neuropatica randomizzati al trattamento con tapentadolo (50 mg di tapentadolo 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, dopo il raggiungimento del

livello massimo (250 mg di tapentadolo PR e 40/20 mg di ossicodone/naloxone), il trattamento si è protratto per 9 settimane. Il tapentadolo PR è risultato non inferiore all'ossicodone/naloxone e il punteggio del dolore neuropatico, valutato mediante i sistemi di scoring pain DETECT e Neuropathic Pain Symptom Inventory (Fig. 3), hanno mostrato

FIGURA 4.

Variazione degli items di qualità di vita tra inizio e fine trattamento con tapentadolo e ossicodone/naloxone in pazienti affetti da lombalgia cronica (da Baron et al., 2016, mod.) 19.



una riduzione significativamente maggiore con il tapentadolo PR rispetto all'ossicodone/ naloxone PR ($p \le 0,005$).

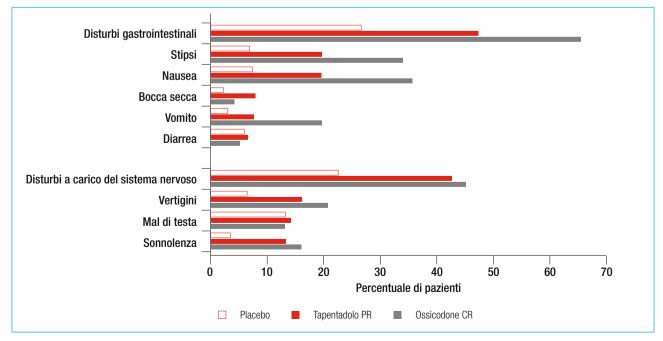
Per quanto riquarda il tema del recupero funzionale, tapentadolo ha dimostrato in numerosi studi, anche di confronto con altri analgesici oppiacei, un miglioramento in tutte le dimensioni considerate per la valutazione della QoL, che si traducono in un risvolto positivo sul recupero funzionale, sul sonno 10 e, più in generale, come evidenziato da un altro studio 17, sui vari item determinanti la qualità di vita (Fig. 4). Un secondo aspetto di notevole rilevanza nella pratica clinica è la sicurezza. Una revisione sistematica di 9 studi clinici su 7.948 pazienti 18 ha documentato un minore rischio di eventi avversi con tapentadolo rispetto a ossicodone (0,61 per nausea, 0.50 per vomito, 0.47 per stipsi. 0.86 per vertigini, 0.76 per sonnolenza e 0,46 per prurito). Va altresì segnalato che il tapentadolo presenta una maggiore tollerabilità gastrointestinale rispetto ad altri oppioidi forti 19, per i quali nausea e vomito sono notoriamente gli effetti indesiderati più comuni (soprattutto nei pazienti sottoposti al trattamento per la prima volta) e al tempo stesso percepiti come maggiormente sgradevoli, ma in particolare riguardo la stipsi, come emerso proprio dal confronto con ossicodone/naloxone ¹⁶. Ulteriori dati utili a supporto di quanto già illustrato emerge dall'analisi di tre studi randomizzati controllati in doppio cieco di 15 settimane e di uno studio di sicurezza in aperto ²⁰ (Fig. 5).

"Sulla base della personale esperienza, somministro di solito il tapentadolo in fase precoce, alla comparsa delle prime avvisaglie di dolore ricorrente, fase precoce della cronicizzazione oppure quando non risultano efficaci le tecniche interventistiche o i farmaci di primo livello" commenta Massazza. "Il duplice livello d'azione, centrale e periferico, e la facile gestione degli effetti indesiderati, peraltro di ridotta entità, rendono il tapentadolo un'opzione di interesse nell'armamentario terapeutico del medico, al fine di ridurre il dolore, migliorare la qualità di vita e fornire un beneficio sugli aspetti legati al recupero funzionale".

Conclusioni

- Il dolore cronico non oncologico, di cui paradigmatica è la lombalgia, a dispetto della sua elevata incidenza e del suo gravoso impatto sociosanitario, è tuttora una condizione poco trattata dai medici.
- Il primo step dell'approccio alla lombalgia, propedeutico alla pianificazione del percorso diagnostico e del successivo trattamento, è la caratterizzazione del dolore.
- L'impiego di opportune scale di valutazione e la compilazione di un diario del dolore da parte del paziente sono strumenti fondamentali per l'inquadramento del dolore nel contesto del modello biopsicosociale, come pure l'applicazione del flag model permette di identificare i casi meritevoli di approfondimento.
- La lombalgia deve essere gestita in primis dal MMG. Per i casi più complessi si rende opportuno un trattamento multidisciplinare.
- Gli oppioidi sono un caposaldo del trattamento. Di notevole interesse è il tapentadolo, disponibile in formulazione a rilascio prolungato, che interviene

Principali effetti indesiderati di tapentadolo PR, ossicodone e placebo nel trattamento di lombalgia e osteoartrosi. Analisi di tre studi randomizzati controllati in doppio cieco di 15 settimane e di uno studio di sicurezza in aperto (da Etropolski et al., 2014, mod.) ²⁰.



- sulla componente sia nocicettiva sia neuropatica con un duplice meccanismo d'azione, in qualità di agonista dei recettori µ-oppioidi e inibitore della ricaptazione della noradrenalina.
- Il tapentadolo è caratterizzato da una maggiore tollerabilità gastrointestinale rispetto ad altri oppioidi forti e, con i suoi risvolti favorevoli sulla qualità di vita e sul sonno, predispone il paziente alle condizioni più favorevoli per il recupero funzionale.

Bibliografia

- Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, et al. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. J Pain Res 2016;9:457-67.
- 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;13:139-45.
- 3 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;19:2075-94-
- ⁴ Auret K, Schug SA. Underutilisation of opioids in elderly patients with chronic pain: approaches to correcting the problem. Drugs Aging 2005;22:641-54
- Hoy D, Bain C, Williams G, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. Arthritis Rheum 2012;64:2028-37.

- ⁶ Buchbinder R, van Tulder M, Öberg B, et al. Low back pain: a call for action. Lancet 2018;391:2384-8.
- 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.
- Nicholas MK, Linton SJ, Watson PJ, et al. Early identification and management of psychological risk factors ("yellow flags") in patients with low back pain: a reappraisal. Phys Ther 2011;91:737-53.
- Vlaeyen JWS, Maher CG, Wiech K, et al. Low back pain. Nat Rev Dis Primers 2018;4:521.
- Panella L, Rinonapoli G, Coaccioli S. Where should analgesia lead to? Quality of life and functional recovery with tapentadol. J Pain Res 2019;12:1561-7.
- Bonezzi C, Lora Aprile P, Fornasari D. Terapia farmacologica combinata del dolore: l'asso nella manica del medico di medicina generale. SIMG 2017;24(6).
- 12 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;14:781-3.
- Sadeghi M, Tzschentke TM, Christie MJ. I-Opioid receptor activation and noradrenaline transport inhibition by tapentadol in rat single locus coeruleus neurons. Br J Pharmacol 2015;172;460-8.
- Torres-Sanchez S, Alba-Delgado C, Llorca-Torralba M, et al. Effect of tapentadol on neurons in the locus coeruleus. Neuropharmacology 2013;72:250-8.

- Markman JD, Czerniecka-Foxx K, Khalsa PS, et al. AAPT Diagnostic criteria for low back pain. J Pain 2020;S1526-5900(20)30009-2.
- 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;16:580-99.
- Baron R, Jansen JP, Binder A, et al. Tolerability, safety, and quality of life with tapentadol prolonged release (PR) compared with oxycodone/naloxone pr in patients with severe chronic low back pain with a neuropathic component: a randomized, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. Pain Pract 2016;5:600-61.
- Merker M, Dinges G, Koch T, et al. Undesired side effects of tapentadol in comparison to oxycodone. A meta-analysis of randomized controlled comparative studies. Schmerz (Berlin, Germany) 2012;26:16-26.
- Baron R, Eberhart L, Kern KU, et al. Tapentadol prolonged release for chronic pain: a review of clinical trials and 5 years of routine clinical practice data. Pain Pract 2017;17:678-700.
- Etropolski M, Kuperwasser B, Flugel M, et al. Safety and tolerability of tapentadol extended release in moderate to severe chronic osteoarthritis or low back pain management: pooled analysis of randomized controlled trials. Adv Ther 2014;31:604-20.