

LAVORO ORIGINALE

Consensus italiana sulle raccomandazioni dell'EULAR 2003 per il trattamento dell'artrosi del ginocchio

Italian consensus on Eular 2003 recommendations for the treatment of knee osteoarthritis

L. Punzi¹, B. Canesi², M. Carrabba³, M.A. Cimmino⁴, L. Frizziero⁵, G. Lapadula⁶, G. Arioli⁷, M. Chevillard³, F. Cozzi¹, C. Cricelli⁸, A. Fioravanti⁹, S. Giannini¹⁰, F. Iannone⁶, G. Leardini¹¹, A. Mannoni¹², R. Meliconi¹³, V. Modena¹⁴, L. Molfetta¹⁵, V. Monteleone¹⁶, T. Nava¹⁷, L. Parente¹⁸, E. Paresce¹⁹, P. Patrignani²⁰, R. Ramonda¹, F. Salaffi²¹, A. Spadaro²², R. Marcolongo⁹

¹Cattedra ed UOC di Reumatologia, Università di Padova; ²UO Reumatologia, Azienda Ospedaliera "Ca' Granda", Milano;

³UO di Reumatologia, Azienda Ospedaliera-Polo Universitario, Ospedale Sacco, Milano; ⁴Cattedra ed UOC di Reumatologia, Università di Genova, Ospedale S. Martino, Genova; ⁵UOC di Medicina, Ospedale Maggiore, Bologna;

⁶Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica, Azienda Ospedaliera Policlinico, Università di Bari;

⁷UOC di Medicina Fisica e Riabilitazione, Ospedale C. Poma, Pieve di Coriano, Mantova;

⁸Società Italiana di Medicina Generale, Firenze; ⁹Istituto di Reumatologia, Università di Siena, Policlinico Le Scotte, Siena;

¹⁰Istituto Ortopedico Rizzoli, Università di Bologna; ¹¹UOC di Reumatologia, Azienda Ospedaliera, Venezia;

¹²UO di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Firenze; ¹³Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Gastroenterologia, Università di Bologna; ¹⁴Divisione di Reumatologia, Ospedale Molinette, Torino; ¹⁵Cattedra ed UOC di Ortopedia,

Università di Genova, Ospedale S. Martino, Genova; ¹⁶II Clinica Ortopedica, Università di Napoli, Ospedale Cardarelli, Napoli,

¹⁷Sesto S. Giovanni, Milano; ¹⁸Cattedra di Farmacologia, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Salerno;

¹⁹Dipartimento e Cattedra di Reumatologia, Istituto Ortopedico G. Pini, Università di Milano;

²⁰Cattedra di Farmacologia, Dipartimento di Medicina, Università di Chieti;

²¹Cattedra di Reumatologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona; ²²Cattedra ed UOC di Reumatologia, Università di Roma

SUMMARY

The recommendations for the management of osteoarthritis (OA) of the knee firstly proposed by the EULAR in 2000, have been updated in 2003. One of the most important objectives of the expert charged to provide these recommendations was their dissemination. Thus, the information generated may be used by each individual country to produce their own set of management guidelines and algorithms for treatment in primary care. The Italian Society of Rheumatology (SIR) and the Italian League against Rheumatism (LIMAR) have organised a Consensus on the EULAR recommendations 2003 with the aim to analyse their acceptability and the applicability according to our own experience and local situations in the Italy. The results of this Consensus have demonstrated that a large majority of the EULAR recommendations are endorsed by the Italian experts. Furthermore, the final document of the Italian Consensus clearly indicated the need that the specialists involved in the management of knee OA strongly encourage the dissemination of the EULAR 2003 recommendations also in Italy.

L'osteartrosi (OA) è senza alcun dubbio la malattia cronica di più frequente riscontro nella popolazione ed inoltre rappresenta la causa più comune di disabilità nell'anziano (1, 2). Numerose evidenze epidemiologiche supportano tali affermazioni, sottolineando peraltro gravi conseguenze

per il futuro se non si porrà adeguata attenzione a questa malattia (3). Negli USA è stato calcolato che nel 2020 i soggetti in età > 65 anni rappresenteranno il 22% della popolazione, per cui il costo presumibile dell'OA, valutato secondo i parametri attuali, potrà essere stimato nell'ordine di 100 miliardi di dollari (4). Anche per l'Italia le analisi epidemiologiche concordano con quelle degli altri Paesi. Nello studio ICARE di Dicomano (Toscana), che ha analizzato 697 soggetti con età > 65 anni, la prevalenza dell'OA è stata pari al 7,7% per l'anca, 14,9% per la mano e 29,8% per il ginocchio (5).

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Leonardo Punzi
Cattedra ed UOC di Reumatologia, Università di Padova
Via Giustiniani 2, 35128 Padova
E-mail punzireu@unipd.it

Nello studio PROVA (Progetto Veneto Anziani) la prevalenza dell'OA sintomatica in 1854 soggetti di sesso femminile e 1245 di sesso maschile con età > 65 anni è risultata di: 21% per le donne e 16% per gli uomini per l'OA della mano; 14% per le donne e 8% per gli uomini per l'OA dell'anca; 26% per le donne e 12% per gli uomini per l'OA del ginocchio (6). In Italia quindi risulterebbero affetti da OA sintomatica circa 4.000.000 di soggetti. I costi totali, che comprendono sia quelli diretti che gli indiretti, sono stati stimati per l'Italia intorno ai 13.000 miliardi di lire (7). La spesa globale annua pro capite è di circa 455 Euro, a cui contribuiscono con 293 Euro le spese per la terapia, con 122 Euro le spese per la diagnostica e con 44 Euro le spese destinate alla prevenzione ed alla cura della gasteropatia (8).

È inoltre stato osservato come nei Paesi economicamente più evoluti, inclusa l'Italia, il 10-20% di tutte le visite ambulatoriali svolte dai Medici di Medicina Generale (MMG) vengono dedicate ad affezioni reumatiche, nella stragrande maggioranza rappresentate dall'artrosi, dalla lombalgia e dai reumatismi extra-articolari (9, 10). Bisogna poi aggiungere che la metà di tutto il consumo di FANS, che rappresentano non solo i farmaci più adoperati nella popolazione, ma anche quelli più frequentemente causa di effetti indesiderati gravi, è dovuta all'OA. L'importanza di questi costi acquisisce ancora più rilievo tenendo conto che l'OA colpisce soprattutto la popolazione anziana, particolarmente sensibile a tutti i fattori che possono influenzarne la qualità di vita, già di per sé precaria e gravata da un'elevata comorbilità.

La frequenza della gonartrosi sintomatica in Italia riflette quella riscontrata in altri Paesi (6), confermando l'importanza di quest'affezione nell'ambito dell'OA, proprio per il suo carattere di gravità. In effetti, è stato calcolato che la prevalenza dei soggetti con età > 65 anni sottoposta ad artroprotesi del ginocchio varia nei vari Paesi europei fra 0,5-0,7/1000 (11). Data la frequenza nella popolazione, è abbastanza intuibile che i pazienti affetti da OA del ginocchio si rivolgano prima al proprio MMG, soprattutto nelle fasi iniziali, e quindi ad uno o più dei vari specialisti che si occupano di malattie dell'apparato locomotore. Poiché le competenze specifiche sull'argomento sono differenti, le modalità terapeutiche suggerite possono essere molto varie, con conseguenze negative sulla condivisione del progetto terapeutico sia da parte del paziente che da parte del medico. Quindi, allo scopo di fornire degli strumen-

ti idonei per un approccio ottimale al trattamento dell'OA, molte società scientifiche internazionali hanno proposto delle linee guida o raccomandazioni, fra le quali le più note e le più considerate sono quelle dell'American College of Rheumatology (12) e quelle dell'EULAR (European League Against Rheumatism). Queste ultime sono state elaborate da un gruppo di esperti, soprattutto Reumatologi, utilizzando una metodologia rigorosa che faceva riferimento essenzialmente alle regole della medicina basata sull'evidenza. Le raccomandazioni EULAR per la gonartrosi sono state pubblicate per la prima volta nel 2000 (13) e poi aggiornate nel 2003 (14). Tra gli obiettivi degli esperti che hanno elaborato queste raccomandazioni EULAR vi era quello della loro massima diffusione e pertanto tutti i partecipanti sono stati invitati a promuovere la disseminazione delle raccomandazioni nei propri Paesi. Tuttavia, per questo fine, era necessario che le raccomandazioni fossero innanzitutto condivise dalla comunità scientifica, ma soprattutto risultassero applicabili nei singoli Paesi.

In accordo con questi obiettivi, la Società Italiana di Reumatologia (SIR) e la Lega Italiana per l'aiuto al Malato Reumatico (LIMAR) hanno deciso congiuntamente di organizzare una Consensus Italiana sulle Raccomandazioni EULAR 2003 per il trattamento dell'OA del ginocchio. A tal scopo è stato costituito un gruppo di esperti di varie discipline, fra cui Reumatologi, Farmacologi, Fisiatri e MMG, incaricati di esaminare i diversi punti delle raccomandazioni EULAR per giudicarne la loro accettabilità ed adattabilità al sistema sanitario dell'Italia ed eventualmente modificarne alcuni punti, per renderle più efficaci.

MODALITÀ DI ANALISI UTILIZZATE DALLA CONSENSUS ITALIANA SULLE RACCOMANDAZIONI EULAR 2003 PER IL TRATTAMENTO DELL'OA DEL GINOCCHIO

Gli esperti della Consensus sono stati suddivisi a seconda delle proprie competenze in 4 gruppi, ognuno dei quali ha preso in considerazione alcune fra le 10 raccomandazioni. L'analisi prevedeva nella prima fase di rispondere ad un questionario con varie domande, la prima delle quali utilizzando la metodologia Delphi, che prendeva in considerazione ogni singolo punto, così come riportato nella tabella I. Le risposte ai questionari sono sta-

Tabella I - Questionario utilizzato dagli esperti della Consensus Italiana per la valutazione delle varie raccomandazioni.

1. Sei d'accordo con questo punto? (Dare una risposta valutabile con un punteggio da 0=per niente a 10=completamente)
2. Se non sei d'accordo e lo sei solo parzialmente, che variazioni proporresti?
3. Quale(i) pubblicazione (i) indichi a supporto di questa affermazione?

te raccolte dai coordinatori dei vari gruppi, analizzate ed elaborate durante una prima riunione operativa ristretta. Successivamente tutti i vari punti, con i commenti e con le variazioni proposte, sono state discussi nella riunione generale congiunta. In questa sede è stato deciso di pubblicare i risultati di questa Consensus sul giornale ufficiale della SIR, Reumatismo.

RISULTATI DELLA CONSENSUS ITALIANA

Nella tabella II sono riportate le raccomandazioni EULAR 2003 per il trattamento dell'OA del ginocchio nella loro versione originale, in lingua inglese (14) e, per ognuna di queste, il risultato del Delphi indicato da ciascun gruppo della Consensus Italiana. Come si può osservare, si è registrato un generale accordo sui vari punti delle raccomandazioni EULAR 2003. Infatti il punteggio del Delphi è risultato $\geq 9/10$ in 8 delle 10 raccomandazioni e decisamente elevato in un'altra raccomandazione. Il punto su cui si è registrata la maggior divergenza di opinioni fra gli esperti italiani e quelli europei è stato quello riferito alla raccomandazione 5, che non ha raggiunto neanche la sufficienza, essendo stato valutato come 5,8.

La commissione ha poi analizzato ogni singola raccomandazione, proponendo modifiche tese ad un maggiore rafforzamento della raccomandazione ai

Tabella II - Raccomandazioni dell'EULAR 2003 per il trattamento dell'OA del ginocchio e punteggio del Delphi indicato dagli esperti della Consensus Italiana su ogni raccomandazione.

Raccomandazione	Delphi (0-10)
1. The optimal management of knee OA requires a combination of non-pharmacological and pharmacological treatment modalities	10
2. The treatment of knee OA should be tailored according to: (f) Knee risk factors (obesity, adverse mechanical factors, physical activity) (g) General risk factors (age, comorbidity, polypharmacy) (h) Level of pain intensity and disability (i) Sign of inflammation-for example effusion (g) Location and degree of structural damage	9,8
3. Non-pharmacological treatment of knee OA should include regular education, exercise, appliances (sticks, insoles, knee bracing), and weight reduction	8,7
4. Paracetamol is the oral analgesic to try first and if successful, the preferred long term oral analgesic	9
5. Topical applications (NSAID, capsaicin) have clinical efficacy and are safe	5,8
6. NSAIDs should be considered in patients unresponsive to paracetamol. In patients with an increased gastrointestinal risk, non selective NSAIDs and effective gastroprotective agents or selective COX-2 inhibitors should be used	9,5
7. Opioid analgesic, with or without paracetamol are useful alternatives in patients in whom NSAIDs including COX-2 selective inhibitors are contraindicated, ineffective, and/or poorly tolerated	9,5
8. SYSADOA (glucosamine sulphate, chondroitin sulphate, ASU, diacerein, hyaluronic acid) have symptomatic effects and may modify structure	9
9. Intra-articular injection of long acting corticosteroid is indicated for flare of knee pain, especially if accompanied by effusion	9
10. Joint replacement has to be considered in patients with radiographic evidence of knee OA who have refractory pain and disability	9

Tabella III - Raccomandazioni: EULAR 2003 per la gonartrosi e modifiche proposte dalla Consensus Italiana.

<i>Raccomandazione EULAR</i>	<i>Raccomandazione Consensus Italiana</i>
1. The optimal management of knee OA requires a combination of non-pharmacological and pharmacological treatment modalities	1. Il trattamento ottimale dell'OA del ginocchio richiede una combinazione di trattamenti farmacologici e non farmacologici
2. The treatment of knee OA should be tailored according to: (a) Knee risk factors (obesity, adverse mechanical factors, physical activity) (b) General risk factors (age, comorbidity, polypharmacy) (c) Level of pain intensity and disability (d) Sign of inflammation—for example effusion (e) Location and degree of structural damage	2. Il trattamento dell'OA del ginocchio deve essere personalizzato tenendo presente: (a) I fattori di rischio del ginocchio (obesità, fattori meccanici dannosi, attività fisica) (b) I fattori di rischio generali (età, comorbidità, polifarmacoterapia) (c) I livelli di intensità del dolore e il grado di disabilità (d) I segni di infiammazione—ad esempio il versamento articolare (e) La localizzazione ed il grado del danno strutturale
3. Non-pharmacological treatment of knee OA should include regular education, exercise, appliances (sticks, insoles, knee bracing), and weight reduction	3. Il trattamento non farmacologico dell'OA del ginocchio deve includere programmi educazionali, esercizio fisico, uso di strumenti accessori (bastoni, solette, tutori del ginocchio) e riduzione del peso quando necessaria
4. Paracetamol is the oral analgesic to try first and if successful, the preferred long term oral analgesic	4. Il paracetamolo è il farmaco da considerare come prima scelta per il trattamento del dolore nell'OA. Se efficace, può essere continuato nel tempo a dosi ≤ 3 gr/die. A queste dosi, il paracetamolo può anche essere adoperato in aggiunta ad altri farmaci per l'OA con un buon profilo di sicurezza
5. Topical applications (NSAID, capsaicin) have clinical efficacy and are safe	5. Le applicazioni topiche di FANS o capsaicina possono costituire un utile strumento terapeutico se impiegate per brevi periodi, anche in aggiunta ad altri trattamenti per l'OA, soprattutto nei pazienti che rifiutano o non possono assumere farmaci per via sistemica
6. NSAIDs should be considered in patients unresponsive to paracetamol. In patients with an increased gastrointestinal risk, non selective NSAIDs and effective gastroprotective agents or selective COX-2 inhibitors should be used	6. I FANS vanno presi in considerazione nei pazienti che non rispondono al paracetamolo. Nei pazienti con rischio gastrointestinale, dovranno essere utilizzati i coxib oppure i FANS non selettivi associati a gastroprotettori di provata utilità
7. Opioid analgesic, with or without paracetamol are useful alternatives in patients in whom NSAIDs including COX-2 selective inhibitors are contraindicated, ineffective, and/or poorly tolerated	7. Gli analgesici oppioidi, con o senza paracetamolo, rappresentano utili alternative e possono costituire farmaci di supporto nei pazienti in cui i FANS o i coxib sono controindicati, inefficaci e/o scarsamente tollerati
8. SYSADOA (glucosamine sulphate, chondroitin sulphate, ASU, diacerein, hyaluronic acid) have symptomatic effects and may modify structure	8. I farmaci sintomatici ad azione lenta (SYSADOA) (glucosamina solfato, condroitin solfato, estratti di soia ed avocado, diacereina, acido ialuronico) hanno effetti sintomatici e possono avere effetti condrostrutturali
9. Intra-articular injection of long acting corticosteroid is indicated for flare of knee pain, especially if accompanied by effusion	9. L'iniezione intra-articolare di cortisonici a lunga durata d'azione è indicata per le crisi di dolore articolare, soprattutto se associate a versamento
10. Joint replacement has to be considered in patients with radiographic evidence of knee OA who have refractory pain and disability	10. La sostituzione dell'articolazione deve essere presa in considerazione nei pazienti con evidenza radiografica di OA del ginocchio che presentano dolore persistente e disabilità

fini dell'applicabilità nel contesto operativo italiano. Nella tabella III sono riportate le raccomandazioni EULAR nella versione originale e nella versione italiana modificata secondo le indicazioni della Consensus.

Per ciò che concerne i singoli punti, gli orientamenti sono stati strutturati come segue:

1. *The optimal management of knee OA requires a combination of non-pharmacological and pharmacological treatment modalities.*

Su questo punto vi è stata unanimità di giudizio e quindi non si è ritenuto di dover modificare la raccomandazione, procedendo solo alla traduzione italiana:

1. Il trattamento ottimale dell'OA del ginocchio richiede una combinazione di trattamenti farmacologici e non farmacologici.

2. *The treatment of knee OA should be tailored according to:*

- a) *Knee risk factors (obesity, adverse mechanical factors, physical activity)*
- b) *General risk factors (age, comorbidity, polypharmacy)*
- c) *Level of pain intensity and disability*
- d) *Sign of inflammation - for example effusion*
- e) *Location and degree of structural damage*

Anche su questo punto l'accordo è stato unanime, per cui la raccomandazione è stata tradotta in italiano senza essere modificata, risultandone così strutturata:

2. Il trattamento dell'OA del ginocchio deve essere personalizzato tenendo presente:

- a) **I fattori di rischio del ginocchio (obesità, fattori meccanici dannosi, attività fisica)**
- b) **I fattori di rischio generali (età, comorbidità, polifarmacoterapia)**
- c) **I livelli di intensità del dolore e della disabilità**
- d) **I segni di infiammazione - ad esempio, versamento**
- e) **La localizzazione ed il grado del danno strutturale.**

3. *Non-pharmacological treatment of knee OA should include regular education, exercise, appliances (sticks, insoles, knee bracing), and weight reduction*

Su questo punto, pur avendo registrato una sostanziale concordanza generale, si è manifestata qualche perplessità e pertanto si è ritenuto che andassero precisati alcuni aspetti nel commento alla versione italiana. In particolare, si è voluto porre l'ac-

cento sull'attività fisica e sull'esercizio che dovrebbe essere, almeno nella parte iniziale del trattamento, assistito da esperti per poter ottenere il meglio senza rischi per il paziente. I colleghi Fisiatri hanno indicato come, allorché consigliato in un paziente con forma di gonartrosi medio-grave, si debba necessariamente parlare di "esercizio terapeutico". Inoltre, il gruppo degli esperti, a proposito dei primi 3 punti, si dichiarava perplesso sulla possibilità di applicazione delle raccomandazioni in Italia senza adeguate strategie di comunicazione indirizzata a tutti gli addetti al settore ed ai pazienti. È stato rimarcato come i trattamenti termali, una modalità terapeutica che fa parte da millenni della storia e della cultura terapeutica italiana e di alcuni Paesi europei, sebbene abbia ricevuto un livello di evidenza piuttosto basso nell'analisi dei lavori effettuata dagli esperti dell'EULAR (14), possano rappresentare un momento importante per l'educazione e l'informazione del paziente.

Pertanto, fatte salve queste osservazioni, si è ritenuto di confermare la raccomandazione con la sola aggiunta, dopo riduzione del peso: quando necessaria.

3. Il trattamento non farmacologico dell'OA del ginocchio deve includere programmi educazionali, esercizio fisico, uso di strumenti accessori (bastoni, solette, tutori del ginocchio) e riduzione del peso quando necessaria.

4. *Paracetamol is the oral analgesic to try first and if successful, the preferred long term oral analgesic.*

Questo punto è particolarmente importante e qualificante, soprattutto tenendo conto delle abitudini prescrittive del nostro Paese. Facendo un'analisi del consumo dei farmaci per affezioni muscoloscheletriche nei vari Paesi Europei, Woolf *et al* hanno recentemente osservato come in Italia i farmaci più prescritti come prima scelta dai MMG siano i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (circa 70%), seguiti dall'associazione analgesici-FANS (circa 20%) e per ultimo, dagli analgesici (circa 4%) (15). Se si considera poi ciò che i pazienti dichiarano di assumere, spontaneamente o da prescrizione del medico curante, questa percentuale si riduce ulteriormente ad appena il 2-3%. Questi comportamenti sono nettamente differenti da quanto si osserva negli altri Paesi Europei, dove gli analgesici sono adoperati come prima scelta in misura nettamente maggiore, essendo prescritti dai MMG nel 60% dei casi in Gran Breta-

gna, nel 30% in Svezia e nel 20% in Svizzera (15). Quindi, tenendo conto che il paracetamolo è l'analgésico di riferimento e quello più frequentemente adoperato come farmaco di prima scelta, se ne può dedurre che nel nostro Paese questa raccomandazione dell'EULAR per la gonartrosi sia completamente disattesa. È probabile che fra i più importanti fattori limitanti l'uso del paracetamolo in Italia vi siano la sua collocazione in fascia C, ma soprattutto l'approccio culturale dei medici italiani diverso se confrontato a quello degli altri Paesi Europei.

L'opportunità di insistere sull'impiego del paracetamolo come farmaco di prima scelta nell'OA è fortemente confermata dagli esperti italiani della Consensus, con un punteggio medio del Delphi piuttosto elevato (9/10). Vanno comunque fatte alcune precisazioni, per ciò che riguarda il dosaggio. In effetti, nel foglio illustrativo italiano, la posologia indicata è di 1-2 gr/die, con un limite massimo di 3 gr. Ciò evidentemente è in contrasto con le linee guida dell'ACR che consigliano un dose di 4 gr/die (12). Invece, le raccomandazioni dell'EULAR non fanno riferimento esplicito alla dose (14). Da trial clinici non specifici, ovvero effettuati per valutare l'efficacia, la sicurezza del paracetamolo risulta generalmente elevata, superiore a quella dei FANS tradizionali e simile a quella del placebo (16). Per ciò che concerne i dati provenienti da studi epidemiologici, vi sono elementi contrastanti, che vanno dall'assoluta sicurezza anche a 4 gr/die (17) ai rilievi che suggeriscono che in dose > 2,6 gr/die gli effetti indesiderati del paracetamolo siano sovrapponibili a quelli dei FANS tradizionali (18). Infine, in un altro studio caso-controllo effettuato da Lanos *et al.* per valutare il rischio di sanguinamento del tratto digestivo superiore in pazienti che assumevano farmaci per affezioni cardiovascolari, esclusa l'aspirina, nessun aumento del rischio è stata riscontrato con questi farmaci o con gli analgesici impiegati, paracetamolo o tramadolo (19). Invece, il sanguinamento è risultato significativamente più frequente con i FANS tradizionali.

Anche se, come vedremo nel punto successivo, qualche recente lavoro mostra una preferenza dei pazienti per i FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2 (coxib), nei confronti del paracetamolo, con un profilo di sicurezza praticamente sovrapponibile fra questo e i coxib (20), ciò non modifica la forza di questa raccomandazione. In effetti, un'attenta analisi critica ben enunciata da editoriali e confermata da studi clinici, suggerisce che le caratteristiche degli studi di confronto dell'efficacia e della sicurezza fra il paracetamo-

lo e gli altri FANS, non riflettono quanto si produce nella realtà clinica. Infatti, da questi studi vengono generalmente esclusi quei pazienti a rischio, anziani o con diverse malattie concomitanti, che si gioverebbero meglio del paracetamolo (21). La stessa cosa può dirsi per analisi di popolazione, in cui la frequenza degli effetti indesiderati (EI) gastrointestinali ritrovata a carico del paracetamolo può sovrastimare la reale frequenza nella popolazione generale, in quanto di solito questo farmaco viene somministrato ai soggetti maggiormente a rischio (22).

Ci sembra quindi utile poter completare ed adattare questo punto dell'EULAR in tal modo:

4. Il paracetamolo è il farmaco da considerare come prima scelta per il trattamento del dolore nell'OA. Se efficace, può essere continuato nel tempo a dosi ≤ 3 gr/die. A queste dosi, il paracetamolo può anche essere adoperato in aggiunta ad altri farmaci per l'OA con un buon profilo di sicurezza.

5. Topical applications (NSAID, capsaicin) have clinical efficacy and are safe.

Come indicato nel punto precedente, si tratta di un'altra procedura terapeutica poco utilizzata in Italia rispetto ad altri Paesi. La capsaicina è quasi completamente ignorata, anche per le difficoltà di reperimento, mentre un discreto gradimento è riscosso dai FANS topici per un utilizzo a breve termine. Per la somministrazione cronica vi sono molte difficoltà, connesse sia alle oggettive difficoltà d'impiego, soprattutto per i soggetti in età lavorativa, ma anche per il notevole costo. È quindi possibile che un ruolo importante nel comportamento differente del nostro Paese rispetto ad altri spetti al fatto che si tratta di farmaci a completo carico del paziente. In ogni modo, nel gruppo di esperti della Consensus c'è molta perplessità ad essere d'accordo, almeno nella pratica corrente, con il livello di efficacia riscontrato dai lavori esaminati dagli esperti dell'EULAR (14). A dimostrazione di ciò, il punteggio del Delphi su questa raccomandazione è il più basso fra tutti quelli indicati per le varie raccomandazioni.

Ci sembra quindi utile poter completare ed adattare questo punto dell'EULAR in tal modo:

5. Le applicazioni topiche di FANS o capsaicina possono costituire un utile strumento terapeutico se impiegate per brevi periodi, anche in aggiunta ad altri trattamenti per l'OA, soprattutto nei pazienti che rifiutano o non possono assumere farmaci per via sistemica.

6. *NSAIDs should be considered in patients unresponsive to paracetamol. In patients with an increased gastrointestinal risk, non selective NSAIDs and effective gastroprotective agents or selective COX-2 inhibitors should be used.*

Su questa affermazione il gruppo di esperti ha dimostrato un'unanimità di giudizio pressoché completa, raggiungendo un Delphi di 9,5/10.

Trial clinici randomizzati (20, 23), studi di meta-analisi (21) ed una recente revisione della letteratura (Cochrane review) (24) inducono a ritenere che nei pazienti artrosici i FANS tradizionali siano più efficaci rispetto al paracetamolo nel controllare il dolore. Indagini cliniche dimostrano, inoltre, che i pazienti preferiscono i primi ai secondi (25, 26).

Pur essendo i FANS tra i farmaci più utilizzati, il loro impiego è condizionato dai diversi effetti collaterali, fra i quali il rischio di tossicità gastrointestinale e renale (27, 28) (McDonald 2000, Gallerani 2004). Lo sviluppo dei coxib, una nuova classe di farmaci anti-infiammatori, rappresenta, quindi, la risposta all'insoddisfacente rapporto benefici/rischi dei FANS tradizionali. Come riportato anche dalla pubblicazione sulle raccomandazioni dell'EULAR (14) l'efficacia dei coxib nel trattamento della gonartrosi è dimostrata da una serie di studi clinici, risultando superiore al paracetamolo e comparabile a quella dei FANS tradizionali, con una minore incidenza di tossicità gastrointestinale. Di rilievo è la recente nota del Comitato per le specialità medicinali (CPMP) dell'EMA in risposta ad un quesito delle autorità francesi del luglio 2002 circa l'opportunità di sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio dei coxib a seguito della rivalutazione del profilo rischio/beneficio. Ebbene, nel Novembre del 2003, a termine della procedura di arbitrato, il CPMP ha espresso parere favorevole al mantenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio di celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib in accordo alle modifiche armonizzate apportate al riassunto delle caratteristiche del prodotto di tutte le specialità medicinali contenenti COX-2 inibitori (29). In considerazione della frequenza con cui vengono registrati effetti collaterali gastrointestinali associati alla terapia con FANS tradizionali, è una necessità, peraltro suggerita dalle raccomandazioni EULAR, quella di associare a tali farmaci una gastroprotezione efficace (30).

Tali constatazioni inducono a confermare sostanzialmente la raccomandazione EULAR, formulandola nel seguente modo:

6. I FANS vanno presi in considerazione nei pazienti che non rispondono al paracetamolo. Nei pazienti con rischio gastrointestinale, dovranno essere utilizzati i coxib oppure i FANS non selettivi associati a gastroprotettori di provata utilità.

7. *Opioid analgesic, with or without paracetamol are useful alternatives in patients in whom NSAIDs including COX-2 selective inhibitors are contraindicated, ineffective, and/or poorly tolerated*

Il gruppo su questo punto ha raggiunto un punteggio basso, in relazioni alle perplessità dovute al posizionamento di questa scelta terapeutica e alle scarse evidenze riportate in letteratura. Dopo ampia discussione, considerando che l'indicazione è per un dolore moderato o severo, è emerso un sostanziale accordo che l'uso di oppioidi analgesici nell'OA del ginocchio debba essere collocato dopo l'insuccesso terapeutico, per mancanza di efficacia o scarsa tollerabilità, del paracetamolo o dei FANS/coxib.

Nell'OA del ginocchio le evidenze di uno studio randomizzato e controllato indicano che il tramadolo permette una riduzione del consumo di naprossene (31) e che può essere aggiunto alla terapia con i FANS classici (31), con i coxib (32) o con il paracetamolo (33, 34). La terapia di combinazione con codeina e paracetamolo è un'altra opzione utilizzata in corso di OA del ginocchio (35). Questi risultati sollevano il problema della terapia di combinazione nel dolore in corso di OA, che, come affermato recentemente da Altman (36), sebbene di comune pratica clinica non è supportata da una copiosa letteratura sull'argomento. Pertanto, considerando che questa categoria di farmaci è caratterizzata da un meccanismo d'azione e da un profilo di tollerabilità diverso da quello degli analgesici puri o dei FANS/coxib, riteniamo che essa possa essere ritenuta una valida terapia da considerare in casi selezionati e non come primo approccio terapeutico.

Queste constatazioni ci inducono ad accettare fortemente le raccomandazioni EULAR, sottolineando la possibile associazione anche con i FANS/coxib, quando non controindicati o scarsamente tollerati.

Su questo punto, il gruppo degli esperti della Consensus Italiana ha manifestato un accordo abbastanza unanime, con un Delphi di 9/10. Gli analgesici oppioidi, non utilizzati nel nostro Paese fino a qualche anno fa, cominciano ad avere un ruolo anche nell'armamentario terapeutico dei Reu-

matologi. Ovviamente, così come indicato dalla raccomandazione, l'uso deve essere riservato a quei casi in cui i pazienti non rispondano agli analgesici ed ai FANS, sia tradizionali che coxib.

Al gruppo di esperti è sembrato poi utile sottolineare l'utilità di questi farmaci come terapia di supporto ad altri farmaci per l'OA, sia assunti singolarmente che in associazione al paracetamolo:

7. Gli analgesici oppioidi, con o senza paracetamolo, rappresentano utili alternative e possono essere considerati farmaci di supporto nei pazienti in cui i FANS o i coxib siano controindicati, inefficaci e/o scarsamente tollerati

8. *SYSADOA (glucosamine sulphate, chondroitin sulphate, ASU, diacerein, hyaluronic acid) have symptomatic effects and may modify structure.*

In linea di massima l'affermazione è stata condivisa in quanto un riesame della letteratura esistente in proposito ne conferma la validità. Tuttavia sulla base dei pareri raccolti all'interno del gruppo, si ritiene opportuno sottolineare il periodo di latenza lungo di questi farmaci prima che si manifesti il loro effetto sintomatico (37). Spesso si tratta di alcune settimane di somministrazione necessarie prima che quest'ultimo non sia apprezzabile. Tale aspetto li differenzia dai FANS e dagli analgesici. Inoltre, sulla base dei dati più recenti della letteratura, si desidera segnalare che alcune fra le molecole citate, incluso l'acido ialuronico (38), necessitano di ulteriori conferme relative all'effetto "structure modifying".

Il testo finale proposto per il punto 8 è il seguente:

8. I farmaci sintomatici ad azione lenta (SYSADOA) (glucosamina solfato, condroitin solfato, estratti di soia ed avocado, diacereina, acido ialuronico) hanno effetti sintomatici e possono avere effetti favorevoli sulla struttura cartilaginea.

9. *Intra-articular injection of long acting corticosteroids is indicated for flare of knee pain, especially if accompanied by effusion.*

Tale raccomandazione è pienamente condivisibile, tuttavia vi sono delle lacune e delle contraddizioni nella letteratura riguardante gli schemi posologici e l'azione sul metabolismo dell'ambiente sinoviale, in particolare sulle strutture articolari osteocartilaginee. Infatti alcuni autori la considerano favorevole in senso "structure-modifying", mentre altri la ritengono invece in grado di indurre un'accelerazione dei processi di degradazione e rimaneggiamento (38, 39). Questi dati meritano di essere riportati ad integrazione del testo ufficiale.

Il testo finale proposto per il punto 9 è quindi il seguente:

9. L'iniezione intra-articolare di cortisonici a lunga durata d'azione è indicata per le crisi di dolore articolare, soprattutto se associate a versamento

10. *Joint replacement has to be considered in patients with radiographic evidence of knee OA who have refractory pain and disability.*

Sebbene su questo punto vi sia unanimità di giudizio in linea di principio, il gruppo di esperti che ha preso in considerazione questa raccomandazione, composto in maggioranza da Chirurghi Ortopedici, ha voluto sottolineare i molteplici aspetti da sottoporre in agenda per i futuri lavori. In effetti, va tenuto debito conto che la sostituzione dell'articolazione è un intervento irreversibile che va considerato in pazienti con evidenza radiografica di OA, nei quali le altre possibilità terapeutiche siano fallite. Un'ampia revisione della letteratura ha concluso che la protesi articolare ha un ruolo ben definito in articolazioni gravemente danneggiate ed è un trattamento sicuro ed efficace per migliorare la qualità della vita, per ridurre il dolore e migliorare la funzione. Va anche considerato però che, se nel paziente giovane vi è presenza di varismo o valgismo di grado marcato può trovare indicazione una osteotomia. Nel paziente più anziano può essere indicata una protesi mono-compartmentale; se il paziente ha più di 70 anni, allora trova opportuna indicazione l'artroprotesi totale. Comunque, vi è un'indubbia necessità di elaborare delle linee-guida italiane per la protesizzazione del ginocchio, condivise dagli specialisti interessati a questo settore, soprattutto Ortopedici, ma anche Reumatologi e Fisiatri.

In ogni modo, sia pure con queste ed altre riserve, il gruppo conferma sostanzialmente la validità di questa raccomandazione generica:

10. La sostituzione dell'articolazione deve essere presa in considerazione nei pazienti con evidenza radiografica di OA del ginocchio che presentano dolore persistente e disabilità.

DISCUSSIONE

Dall'analisi generale del lavoro effettuato dalla Consensus Italiana, le raccomandazioni EULAR 2003 per l'OA del ginocchio (14) sembrano nella maggior parte accettate e recepite. Ciò evidentemente è una conferma del valore svolto dal grup-

po di esperti dell'EULAR. Anzi, gli esperti italiani, aderendo in larga misura a queste raccomandazioni, hanno dichiarato il loro impegno per la disseminazione di queste raccomandazioni o per la loro immissione in agenda per i futuri lavori di questo gruppo interdisciplinare. Da rimarcare l'importanza della presenza nel gruppo di esperti della Consensus Italiana, oltre che degli specialisti Fisiatri, Ortopedici e Reumatologi, quella fondamentale dei MMG, ai quali spetta la pesante gestione "di fondo" dei pazienti con OA. È convinzione del gruppo di esperti che dall'impegno alla disseminazione delle raccomandazioni, possano derivarne indubbi vantaggi per la qualità di vita ed il benessere del paziente, ma anche risparmio dei costi diretti ed indiretti collegati all'OA, che sembrano sfuggire all'attenzione delle autorità competenti.

Il gruppo di esperti ha anche indicato alcuni punti che dovranno entrare nell'agenda dei futuri lavori, possibilmente estesi anche ad altri tipi di OA (Tab. IV). Come si può osservare, si tratta stavolta di un'agenda diversa da quella suggerita dell'EULAR, ma aggiuntiva e non sostitutiva a quella. Ciò con l'intenzione di effettuare un lavoro più specifico e più adatto alle esigenze del nostro Paese.

I punti ritenuti più essenziali riguardano diversi aspetti, egualmente importanti ed elencati a seconda dell'ordine in cui sono stati discussi.

1. Precipare valore e limiti dell'esercizio fisico nell'OA e stabilire le modalità ottimali di ap-

prendimento e di esecuzione. Come è già stato anticipato, non è possibile trasmettere l'informazione sui benefici dell'attività fisica al paziente e/o al MMG, senza precisarne adeguatamente indicazioni e limiti. Per l'esercizio, che i Fisiatri opportunamente insistono nel definire terapeutico, vanno precisate modalità di esecuzione, tempi, durata. In sostanza, si ritiene opportuno addestrare personale capace di insegnare come questi esercizi dovranno essere effettuati per risultare efficaci.

2. Considerare più attentamente il ruolo dell'economia articolare, alquanto trascurata finora nel nostro Paese. L'opportunità di addestrare personale adatto a queste funzioni, si fa ancora più pertinente se si pensa al punto successivo, fondamentale per la storia e per la cultura del nostro Paese.

3. Stabilire il ruolo del trattamento termale nell'OA, organizzando studi più rigorosi, ma anche considerando l'opportunità di un approccio globale informativo ed educativo che tale trattamento può consentire.

Purtroppo, come suddetto, dall'analisi rigorosa effettuata dagli esperti EULAR sugli studi sulla terapia termale della gonartrosi, il punteggio assegnato a questi studi è stato deludente (Livello di evidenza 1B e grado di raccomandazione C). L'impressione è che la scarsa considerazione sul valore di questo trattamento derivi più dalla "debolezza" dei protocolli e delle metodologie che dalla inefficacia della terapia. Infatti, quando questi studi sono effettuati con rigore metodologico, la tera-

Tabella IV - Agenda dei punti da approfondire in futuro da parte degli esperti della Consensus Italiana.

1. Precipare valore e limiti dell'esercizio fisico nell'OA e stabilire le modalità ottimali di apprendimento e di esecuzione
2. Considerare più attentamente il ruolo dell'economia articolare
3. Stabilire il ruolo del trattamento termale nell'OA, organizzando studi più rigorosi, ma anche considerando l'opportunità di un approccio globale informativo ed educativo che tale trattamento può consentire
4. Dare indicazioni più precise sul ruolo degli additivi alimentari e, in senso più largo, dell'alimentazione
5. Indicare attentamente il percorso dell'intervento farmacologico sintomatico nell'OA, soprattutto in considerazione dell'abuso di gastroprotettori nel nostro Paese
6. Valutare più attentamente gli effetti dei nuovi coxib ed il loro posizionamento
7. Valutare più attentamente gli effetti dei farmaci sintomatici ad azione lenta e stabilire una scala di valori, in base sia alla loro efficacia sui sintomi che agli effetti sulla struttura cartilaginea
8. Analizzare più accuratamente il ruolo degli steroidi intra-articolari
9. Valutare il ruolo della chirurgia preventiva e ricostruttiva dell'OA
10. Elaborare delle linee guida per la protesizzazione

pia termale dimostra una efficacia di buon livello, come nel caso della spondilite anchilosante (40).

4. Dare indicazioni più precise sul ruolo degli additivi alimentari e, in senso più largo, dell'alimentazione. A differenza dei nostri colleghi greci, in Italia si è dedicata poca attenzione al ruolo della dieta mediterranea per le malattie articolari. Di questo la SIR potrebbe farsene partecipe soprattutto nel campo dell'OA, dove studi epidemiologici effettuati in alcuni Paesi suggeriscono un ruolo di alcuni alimenti od additivi alimentari per l'insorgenza o soprattutto, per la progressione dell'OA.

5. Indicare attentamente il percorso dell'intervento farmacologico sintomatico nell'OA, soprattutto in considerazione dell'abuso di gastroprotettori nel nostro Paese. L'anomalia di essere tra i pochi Paesi Europei dove il farmaco di prima scelta nell'OA non è il paracetamolo, ma un FANS tradizionale, spiega probabilmente l'abuso di gastroprotettori segnalato dalle autorità, che però non hanno ancora realizzato come l'OA rappresenti uno degli aspetti più centrali del problema. È probabile che a loro sfugga che il 50% del consumo di tutti i FANS del nostro Paese si produce proprio per l'OA. In ogni modo, prescindendo dalla partecipazione o meno delle autorità, il comitato di esperti della Consensus ha stabilito di dedicare molti dei propri sforzi alla modifica di questa anomalia, con il contributo fondamentale dei MMG.

6. Valutare più attentamente gli effetti dei nuovi coxib ed il loro posizionamento. Non c'è alcun dubbio che i coxib hanno rappresentato un progresso decisivo nella trattamento dell'OA. Il loro posizionamento va però adeguatamente precisato, soprattutto in considerazione di un'eventuale influenza sulla progressione della malattia. Gli esperti sono d'accordo nell'individuare in questi i farmaci di seconda scelta dopo il paracetamolo, se questo non è efficace. Va però stabilito se il trattamento deve essere continuato a lungo termine, oppure effettuato a cicli, al bisogno. C'è quindi necessità, in accordo questa volta con l'agenda dell'EULAR, di conoscere di più sugli effetti sulla struttura cartilaginea e sui condrociti di questi farmaci.

7. Valutare più attentamente gli effetti dei farmaci sintomatici ad azione lenta e stabilire una scala di valori, in base sia alla loro efficacia sui sintomi che agli effetti sulla struttura cartilaginea. In accordo con le raccomandazioni EULAR, anche la Consensus Italiana non ha voluto particolarmente cimentarsi nello stilare una graduatoria di valori sugli effetti di questi farmaci, sia dal punto di vi-

sta sintomatico, che degli effetti condrostrutturali. Per ciò che concerne quest'ultimo punto, appare comunque evidente, dall'analisi della letteratura, come la glucosamina solfato sia il trattamento che ha evidenze più consistenti.

8. Analizzare più accuratamente il ruolo degli steroidi intra-articolari. Anche questo punto va meglio precisato, per cui gli esperti del gruppo che ha analizzato questa raccomandazione hanno suggerito che la SIR potrebbe farsi carico di elaborare delle linee-guida per l'uso degli steroidi nelle affezioni articolari, inclusa l'OA. Vanno infatti precisati tipo di prodotto, dosi e tempi di somministrazione.

9. Valutare il ruolo della chirurgia preventiva e ricostruttiva dell'OA. La partecipazione dei Chirurghi Ortopedici al gruppo di lavoro è stata fondamentale per far luce su aspetti chirurgici anche diversi dalla protesi. Pertanto, da loro è stato suggerito di non trascurare di analizzare il ruolo della terapia chirurgica di correzione, sia precoce o preventiva, che tardiva o riparativa, soprattutto nei giovani.

10. Elaborare delle linee guida per la protesizzazione articolare. Si tratta di un punto fondamentale e già su questo delicato aspetto si è creato un gruppo di collaborazione interdisciplinare. Riteniamo che gli esperti del settore debbano esprimere il loro parere tenendo conto della realtà molto variegata del nostro Paese e prendendo in considerazione molti dei numerosi aspetti che portano alla decisione dell'intervento. Il gruppo di esperti che si è occupato di questo punto sta preparando un documento che rappresenterà il punto di partenza dei lavori della Commissione interdisciplinare sulle Linee Guida per l'Intervento di Protesi Articolare e che verrà prossimamente pubblicato su Reumatismo.

BIBLIOGRAFIA

1. Yelin E, Callahan LF, for the National Arthritis Data Work Group. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1351-62.
2. Verbrugge LM, Patrick DL. Seven chronic conditions: their impact on US adults' activity levels and use of medical services. *Am J Public Health* 1995; 85: 173-82.
3. Crepaldi G, Punzi L. Aging and osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15: 355-8.
4. Elders MJ. The increasing impact of arthritis on Public Health. *J Rheumatol* 2000; 27: 6-8.
5. Mannoni A, Briganti MP, di Bari M, Ferrucci L, Costanzo S, Serni U, et al. Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population

RIASSUNTO

L'EULAR ha aggiornato nel 2003 le Raccomandazioni per il trattamento dell'osteoartrosi (OA) del ginocchio elaborate nel 2000. Uno degli obiettivi principali che si erano prefissati gli esperti autori di queste raccomandazioni era quello della loro disseminazione, in modo che le informazioni ottenute potessero essere utilizzate in ogni Paese per la produzione di linee guida ed algoritmi da proporre alla medicina di base. La Società Italiana di Reumatologia (SIR) e la Lega Italiana per l'aiuto al Malato Reumatico (LIMAR) hanno organizzato una Consensus Italiana sulle Raccomandazioni EULAR 2003 per il trattamento della gonartrosi con l'intento di analizzare la loro accettabilità e la loro adattabilità alla realtà italiana. I risultati della Consensus hanno dimostrato che la maggior parte delle raccomandazioni sono condivise ed accettate dagli esperti partecipanti. Per cui questa Consensus Italiana ha elaborato un documento con cui si invita tutti gli specialisti del settore ad adoperarsi per la loro diffusione nel nostro Paese.

Parole chiave - Artrosi; terapia dell'artrosi; gonartrosi; raccomandazioni per l'artrosi; linee guida per l'artrosi.

Key words - *Osteoarthritis; treatment of osteoarthritis; osteoarthritis of the knee; recommendations for osteoarthritis.*

- based study in Dicomano, Italy. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 576-8.
6. Corti MC, Rigon C. Epidemiology of osteoarthritis: prevalence, risk factors and functional impact. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15: 359-63.
 7. Ciocci A, Mauceri T. Epidemiologia e costi sociali dell'artrosi in Italia: dati recenti. *Reumatismo* 1994; 46: 14-20.
 8. Leardini G, Mascia MT, Stisi S, Sandri G, Franceschini M. Sanitary costs of osteoarthritis *Reumatismo* 2001; 53: 316-22.
 9. Rasker JJ. Rheumatology in general practice. *Br J Rheumatol* 1996; 34: 494-7.
 10. Stucki G. Specialist management: needs and benefits. *Baillière's Clin Rheumatol* 1997; 1: 97-107.
 11. Dieppe P, Basler HD, Chard J, Croft P, Dixon J, Hurley M, et al. Knee replacement surgery for osteoarthritis: effectiveness, practice variations, indications and possible determinants of utilisation. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 73-83.
 12. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905-15.
 13. Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the management of osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 936-44.
 14. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: An evidence based medicine approach to the management of knee osteoarthritis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145-55.
 15. Woolf AD, Zeidler H, Haglund U, Carr AJ, Chaussade S, Cucinotta D, et al. Musculoskeletal pain in Europe: its impact and a comparison of population and medical perceptions of treatment in eight European countries. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 342-7.
 16. Bertin P, Keddad K, Jolivet-Naldreau I. Joint Bone Spine 2004; On-line; in press.
 17. Ganry H, Pruvot F, Vesque D, Schmidely N. Pathologies rhumatismales chroniques. Tolérances hépatique et rénale du paracétamol: 3g ou 4 g par jour? *Presse Med* 2001; 30: 724-30.
 18. Rahme E, Pettitt D, LeLorier J. Determinant and sequelae associated with utilization of acetaminophen versus traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs in an elderly population. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3046-54.
 19. Lanas A, Serrano P, Bajador E, Fuentes J, Sainz R. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and non steroidal antiinflammatory drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 173-8.
 20. Pincus T, Koch G, Lei H, Mangal B, Sokka T, Moskowitz R, et al. Patient preference for placebo, acetaminophen or celecoxib efficacy studies (PACES): two randomised placebo-controlled cross-over clinical trials in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis* 2004; in press.
 21. Wegman A, van der Windt D, van Tulder M, Stalman W, de Vries T. Nonsteroidal antiinflammatory drugs or acetaminophen for osteoarthritis of the hip or knee? A systematic review of evidence and guidelines. *J Rheumatol* 2004; 31: 344-54.
 22. Scott DL, Kingsley G. Translating reasearch in practice: acetaminophen in osteoarthritis revisited. *J Rheumatol* 2004; 31: 199-202.
 23. Case JP, Baliunas AJ, Block JA. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 169-78.
 24. Towheed TE, Judd MJ, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD004257.
 25. Wolfe F, Zhao S, Lane N. Preference for non-steroidal anti-inflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 378-85.
 26. Pincus T, Swearingen C, Cummins P, Callahan LF. Preference for nonsteroidal anti-inflammatory drugs vs acetaminophen and concomitant use of both types of drugs in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1020-7.

27. Henry D, McGettigan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl* 2003; 145: 43-9.
28. Gallerani M, Simonato M, Manfredini R, Volpato S, Vigna GB, Fellin R, for the Investigators of the GIFA Study (Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano). *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 103-10.
29. COX2-inibitori: le conclusioni dell'EMEA. *Boll Informazione Farmaci* 2004; 11: 9-10.
30. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicœur E, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002296.
31. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1370-7.
32. Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal anti-inflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31: 150-6.
33. Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 1358-63.
34. Silverstein JC, Kamin M, Wu S-C, Rosenthal N, for the CAPSS-105 study group. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, add on study. *Clin Ther* 2002; 24: 282-97.
35. Boissier C, Perpoint B, Laporte-Simitsidis S, Mismetti P, Hocquart J, Gayet JL, et al. Acceptability and efficacy of two associations of paracetamol with a central analgesic (dextropropoxyphene or codeine): comparison in osteoarthritis. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 990-5.
36. Altman RD. Pain relief in osteoarthritis: the rationale for combination therapy. *J Rheumatol* 2004; 31: 5-7.
37. Richey F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1514-22.
38. Gossec L, Dougados M. Intra-articular treatments in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 478-82.
39. Gaffney K, Ledingham J, Perry JD. Intra-articular triamcinolone hexacetonide in knee osteoarthritis: factors influencing the clinical response. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 379-81.
40. Van Tubergen A, Boonen A, Landewe R, Rutten-Van Molken M, Van Der Heijde D, Hidding A, et al. Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 459-67.