

**EROGABILITÀ DEL PARACETAMOLO AI SENSI DELLA DGR n.239 del 4 febbraio 2005. REVISIONE**

(Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 36 del 21.1.2019, nella seduta del 28.10.2021)

**1. Premessa**

Il paracetamolo è un farmaco analgesico ed antipiretico, con un effetto antinfiammatorio molto debole, indicato per il trattamento sintomatico del dolore da lieve o moderato e/o della febbre.

Tutte le formulazioni di paracetamolo sono state classificate dall'AIFA in fascia C di non rimborsabilità. Tuttavia, in commercio vi sono diverse formulazioni di paracetamolo in associazione rimborsate dal SSN:

- paracetamolo/ossicodone;
- paracetamolo/codeina.

Le DGR n. 4030 del 19.12.2003 e successiva DGR n. 239 del 4.2.2005 hanno previsto l'erogazione con oneri a carico del Servizio Sanitario Regionale (extra – LEA) dei medicinali a base di paracetamolo, in classe di rimborsabilità C, in tutti i dosaggi e le forme farmaceutiche commercializzati, prescritti per il trattamento del dolore severo in corso di patologia neoplastica o degenerativa a soggetti affetti da una delle seguenti patologie:

- 006 “artrite reumatoide”;
- 013 “diabete mellito” limitatamente ai pazienti affetti da neuropatia diabetica;
- 048 “soggetti affetti da patologie neoplastiche maligne”;
- 054 “spondilite anchilosante”.

**1. Obiettivo**

L'obiettivo del presente documento è di rivalutare, a distanza di 16 anni dal provvedimento, le evidenze scientifiche a supporto dell'utilizzo del paracetamolo nelle specifiche patologie interessate dal provvedimento regionale del 2005, ovvero nel trattamento del dolore severo in corso di



patologia neoplastica o degenerativa e valutare altresì l'impatto della spesa derivante dal provvedimento anche rispetto alle alternative rimborsate dal SSN.

## **2. Materiali e Metodi**

E' stata condotta una analisi delle Linee Guida prodotte dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dalle principali Società Scientifiche nazionali e internazionali, nonché delle Revisioni Sistematiche disponibili sull'argomento.

Sono stati altresì confrontati i costi mensili di paracetamolo con quelli di altri antinfiammatori non steroidei (FANS) utilizzati per il trattamento sintomatico del dolore lieve o moderato ed è stata analizzata la spesa sostenuta ai sensi delle DGR n. 4030/2003 e successiva DGR n. 239/2005. Tutta la documentazione è stata illustrata in Commissione Terapeutica Regionale Farmaci (CTRF) ed è stata altresì audito il Coordinamento delle Cure Palliative.

## **3. Risultati delle evidenze scientifiche**

### **3.1. Evidenze a supporto del paracetamolo nel trattamento del dolore:**

3.1.1. oncologico

3.1.2. cronico non oncologico

3.1.2.1. nell'artrite reumatoide

3.1.2.2. nella spondilite anchilosante

3.1.2.3. nella neuropatia diabetica

3.1.2.4. cronico non oncologico



### 3.1.1. DOLORE ONCOLOGICO

Il Paracetamolo è considerato in tutte le linee guida internazionali per il trattamento del dolore oncologico. Le linee guida dell'OMS (1) per il trattamento farmacologico dei pazienti adulti o adolescenti con cancro del 2018 raccomandano come trattamento iniziale l'uso di FANS, di paracetamolo e di oppioidi, sia da soli che associati in funzione della valutazione clinica della gravità del dolore, in modo da raggiungere un controllo sicuro ed efficace del dolore (Raccomandazione forte; qualità delle evidenze: bassa).

La Linea Guida ESMO 2011 "Gestione del dolore oncologico" (2) afferma che Paracetamolo e FANS sono universalmente accettati come parte integrante del trattamento del dolore oncologico in qualsiasi fase della scala analgesica dell'OMS. L'uso a lungo termine di FANS o di un inibitore specifico COX-2 (non viene preso in considerazione il paracetamolo) deve essere attentamente monitorato e rivisto periodicamente.

Secondo le Linee Guida AIOM 2012 (3), nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, l'utilizzo di FANS e Paracetamolo dovrebbe essere effettuato per periodi limitati e con attenzione agli effetti collaterali (Raccomandazione positiva debole). Tale raccomandazione non fa distinzione tra paracetamolo e FANS rispetto agli effetti collaterali.

Per quanto riguarda l'utilizzo del paracetamolo, una revisione sistematica della Cochrane dell'Anno 2017 conclude che le evidenze disponibili per l'utilizzo del paracetamolo nel dolore oncologico sono basse e di scarsa qualità e che non vi sono evidenze di alta qualità per supportare o rifiutare l'uso del paracetamolo, da solo o in combinazione con oppioidi, per i primi due o tre *step* della Scala OMS. Gli stessi Autori traggono le medesime conclusioni anche per quanto riguarda i FANS.

Infine, la Linea Guida ESMO 2018 "Gestione del dolore oncologico nei pazienti adulti" (4) conferma che il trattamento analgesico dovrebbe iniziare con farmaci indicati dalla Scala Analgesica dell'OMS appropriati per gravità di dolore. Inoltre, come nella revisione Cochrane 2017 (5,6), anche esse riportano che non vi sono prove significative per supportare o confutare l'uso del Paracetamolo da solo o in combinazione con oppioidi per il dolore da lieve a moderato.

I pazienti dovrebbero iniziare con un tipo di analgesico appropriato alla gravità del dolore. Analgesici leggeri quali paracetamolo e FANS non devono essere somministrati da soli per iniziare la gestione del dolore moderato o grave. I pazienti possono iniziare con una combinazione di



paracetamolo e/o FANS con un oppioide, come la morfina orale, se indicato dalla gravità del dolore misurata su una scala di valutazione del dolore numerica o analogica visiva convalidata.

### 3.1.2. DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO

Le linee guida canadesi per il trattamento del dolore cronico non-oncologico (7) raccomandano, prima di ricorrere agli oppioidi, di ottimizzare la farmacoterapia non oppioide e non farmacologica. Tuttavia, il paracetamolo non risulta tra gli analgesici o interventi proposti in nessuna delle indicazioni/tipi di dolore considerati (inclusa l'artrite reumatoide).

Table 2: Non-opioid therapies for chronic non-cancer pain

Chronic non-cancer pain condition(s)	Quality of Evidence	Therapies with some evidence of effectiveness
Chronic low back pain	Moderate to high	NSAIDs, duloxetine, and benzodiazepines are more effective than placebo, sham, no treatment, usual care, or wait list.[41]
Rheumatoid arthritis, osteoarthritis, fibromyalgia, low back pain, intermittent claudication, dysmenorrhoea, mechanical neck disorder, spinal cord injury, post-polio syndrome, and patellofemoral pain	Low	Physical activity reduced the severity of pain and improved physical function. Harms included muscle soreness.[71]
Fibromyalgia	Moderate	Regular physical exercise probably reduces pain in patients with fibromyalgia.[168]
Chronic low back pain	Low to moderate	Evidence of small to moderate short-term benefits for Tai chi, mindfulness based-stress reduction, exercise, multidisciplinary rehabilitation, spinal manipulation, massage therapy, and acupuncture. Effects on function were generally smaller than effects on pain.[41] [40]
Back pain, knee osteoarthritis, neck pain, fibromyalgia, severe headaches or migraines	Low or very low	Acupuncture, yoga, massage therapy, spinal manipulation, osteopathic manipulation, Tai Chi, and relaxation approaches may help some patients manage pain.[149]

CADTH has compiled the best available evidence to inform decisions on non-opioid therapies for chronic non-cancer pain. Find the evidence at [www.cadth.ca/opioids](http://www.cadth.ca/opioids) and [www.cadth.ca/pain](http://www.cadth.ca/pain).



Una revisione sistematica sulle evidenze a supporto dell'efficacia analgesica di paracetamolo (8) ha concluso che la letteratura sull'efficacia a lungo termine del farmaco nel dolore cronico è scarsa. Nei pochi studi disponibili (inclusi sette studi che confrontavano l'acetaminofene, in regimi di dosaggio continuo per più di due settimane, confrontati con placebo e quelli condotti su pazienti con osteoartrite dell'anca o del ginocchio, di cui sei con periodi di osservazione inferiori a tre mesi) paracetamolo ha mostrato un'efficacia nulla o scarsa con dubbia rilevanza clinica. Gli autori concludono che ci sono poche prove a sostegno dell'efficacia del trattamento con paracetamolo in pazienti con condizioni di dolore cronico (8).

Alle stesse conclusioni sono giunte due revisioni sistematiche, una sull'uso del paracetamolo nel dolore spinale e nell'osteoartrite (9) e l'altra sull'utilizzo del paracetamolo nell'osteoartrite del ginocchio e dell'anca (10)

### **3.1.2.1. Artrite reumatoide**

Una revisione sistematica (11) delle Linee guida (LG) sull'artrite reumatoide pubblicate dall'anno 2000 al 2017 ha valutato le variazioni/divergenze rilevate nelle relative raccomandazioni delle 22 LG internazionali selezionate.

Per quanto riguarda l'uso degli analgesici per il controllo dei sintomi, 13 linee guida hanno incluso delle raccomandazioni sull'uso dei FANS e 12 sull'uso di analgesici. Le LG che considerano l'uso dei FANS si concentrano sulla minimizzazione dell'esposizione a questi trattamenti. Per esempio, le linee guida scozzesi suggeriscono di usare la dose più bassa di FANS compatibile con il sollievo dei sintomi, e indicano che il trattamento dovrebbe essere ridotto e, se possibile, ritirato il più presto possibile e che la gastroprotezione dovrebbe essere aggiunta al loro impiego.

Il paracetamolo (acetaminophen) è stato menzionato tra gli analgesici per il sollievo dei sintomi, tuttavia l'evidenza a sostegno del suo uso è nota per essere minima rispetto agli standard attuali.

### **3.1.2.2. Spondilite anchilosante**

Le LG dell'*American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America*, aggiornate al 2019 (12), raccomandano "condizionatamente" per gli adulti con spondilite anchilosante (AS) attiva, il trattamento continuo con FANS rispetto al trattamento on-demand con FANS. L'efficacia dei FANS per il miglioramento dei sintomi nell'AS attiva è stata stabilita in molti studi controllati. L'evidenza che l'uso continuo dei FANS comporti una minore fusione spinale sulle radiografie nel corso di due anni rispetto all'uso su richiesta non è consistente con uno studio sul celecoxib che suggerisce una minore progressione con l'uso continuo, e uno studio sul diclofenac che non indica alcuna differenza nella progressione.



Nonostante l'incertezza sui potenziali effetti modificatori della malattia, il comitato ha favorito l'uso continuativo dei FANS nei pazienti con AS attiva, principalmente per controllare l'attività della malattia. Il paracetamolo (acetaminophen) non viene menzionato.

### **3.1.2.3. Neuropatia diabetica:**

L'American Diabetic Association (ADA) nel Position Statement pubblicato nel 2017(13) considera pregabalin o duloxetina i farmaci di scelta per l'approccio iniziale al trattamento sintomatico del dolore neuropatico nel diabete. Anche il gabapentin può essere usato come approccio iniziale efficace, tenendo conto delle comorbidità e delle potenziali interazioni farmacologiche. Sebbene non approvati dal FDA, anche gli antidepressivi triciclici sono efficaci per il dolore neuropatico nel diabete, ma dovrebbero essere usati con cautela dato il maggior rischio di gravi effetti collaterali. Per quanto riguarda l'uso di oppioidi (tapentadolo o tramadolo), dati gli alti rischi di dipendenza e altre complicazioni, non è raccomandato come agenti di prima o seconda linea per il trattamento del dolore associato a dolore neuropatico nel paziente diabetico. Il paracetamolo (acetaminophen) non viene menzionato.

### **Sintesi delle evidenze scientifiche:**

Nel trattamento del dolore oncologico non esistono evidenze scientifiche di buona qualità sull'efficacia del paracetamolo, tuttavia esso, così come i FANS vengono suggeriti sia da soli che in associazione, anche se per periodi non prolungati.

Al contrario, sono assenti evidenze e raccomandazioni sull'utilizzo del paracetamolo nelle patologie reumatiche e nel dolore diabetico dove sono raccomandati altri farmaci.

## **4. Valutazioni economiche**

### **4.1. Confronto-costi della terapia con FANS verso paracetamolo.**

Per la Tabella 1 e per il Grafico 1 sono stati scelti i FANS di maggior impiego, nelle formulazioni e dosaggi previste dalla lista di trasparenza (LT). Sono state selezionate le specialità che, a parità di dose e numero di unità posologiche risultavano allineate al Prezzo di Riferimento (PR). Quando ciò non è stato possibile, si è scelta la specialità con il minor differenziale di prezzo rispetto al PR. I prezzi sono quelli della LT. Si è scelta la



formulazione più adatta alla dose minima e/o massima (secondo RCP). Il prezzo SSN scontato tiene conto dei diversi sconti praticati al SSN. Per paracetamolo sono state scelte due diverse specialità: un generico al minor costo e un *branded* al massimo costo.

La Tabella e il Grafico sotto riportati mostrano che il costo mensile della terapia con paracetamolo è sempre superiore al costo delle terapie alternative, sia che sia impiegato il paracetamolo nella specialità di marca (brand) sia che si utilizzi il prodotto generico.

**Tabella 1. Costi di un mese di terapia con FANS vs. paracetamolo alla dose minima e massima autorizzate**

PA	formulazione	Prezzo di riferimento	prezzo SSN scontato*	prezzo/unità	n°unità dose min	n° unità dose max	dose minima/die	dose massima/die	costo mensile min (30 gg)	costo mensile max (30 gg)	Note
CELECOXIB	20 unità 200 mg	7	6,81	0,341	30	60	200 mg	400 mg	10,215	20,43	
ETORICOXIB	20 unità 60 mg	9,01	8,77	0,439	30	–	30-90* mg	120 mg	13,155	16,02	la dose minima di 30 mg/die è per l'osteoartrosi. Si sceglie quella di 60 mg/die che è la dose minima per l'AR
	20 unità 90 mg	9,59	9,33	0,467	–	–					
	5 unità 120 mg	2,74	2,67	0,534	–	30					
IBUPROFENE	30 unità 400 mg	2,78	2,71	0,090	–	–	1.800 mg	2.400 mg	10,86	14,48	considerata solo la formulazione di 600 mg
	30 unità 600 mg	3,72	3,62	0,121	90	120					
KETOPROFENE	30 unità 50 mg	2,41	2,58§	0,086	90	–	150 mg	200 mg	7,74	8,74	confez di 50 mg dose minima
	30 unità 200 mg	8,98	8,74	0,291	–	30					confez di 200 mg per dose massima
	30 unità 80 mg	2,84	2,76	0,092	–	–					
	6 unità 100 mg parenterale	3,28	3,51§	0,585	–	60	–	200 mg	–	35,1	solo dose massima
NAPROXENE	20 unità 750 mg	7,68	7,47	0,374	–	–	500 mg	1000 mg	4,65	9,3	

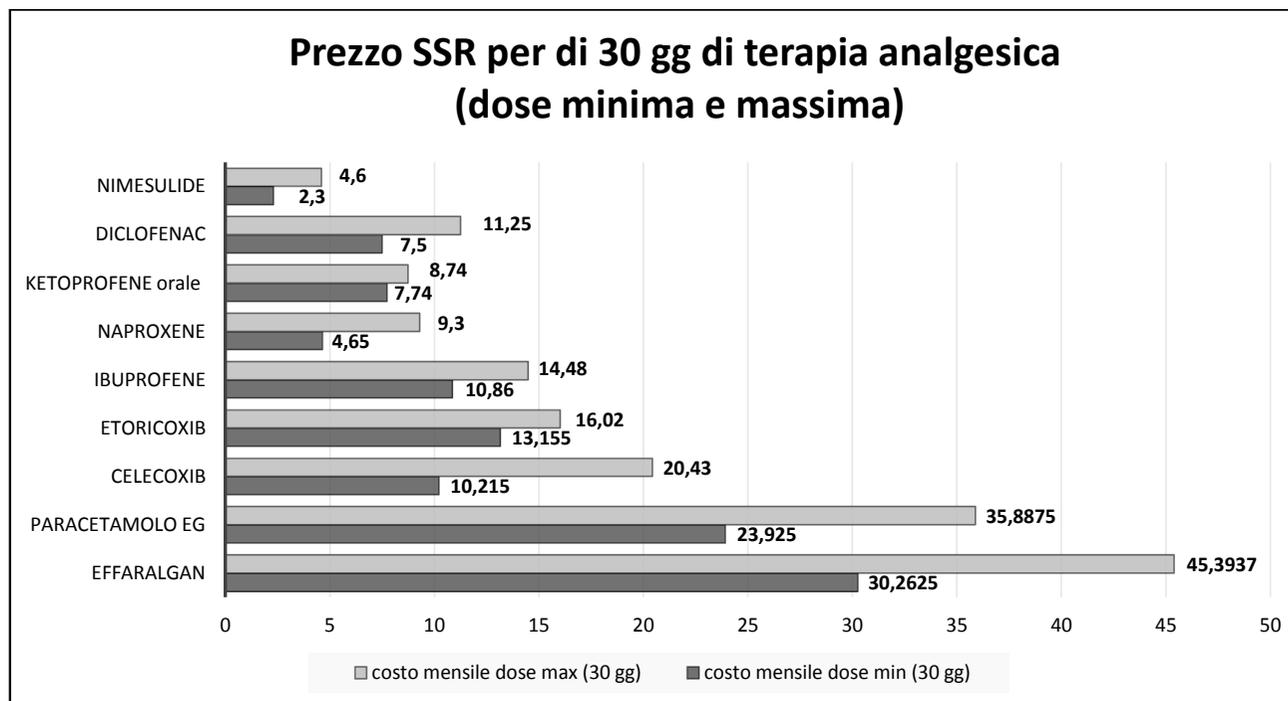


	30 unità 500 mg	4,78	4,65	0,155	30	60					Dose di 500 mg per min e max
NIMESULIDE	30 unità 100 mg	2,36	2,3	0,077	30	60	100 mg	200 mg	2,3	4,6	
DICLOFENAC	21 unità 100 mg RP	4,82	4,69	0,223	30	-	75-100* mg	150 mg	6,69*-7,5	11,25-19,5*	prezzi con formulazioni RP*: dose minima con cpr di 110; massima con 2 cpr di 75 mg
	20 unità 75 mg RL	3,98	6,5§	0,325		60					
	30 unità 50 mg	3,51	3,76§	0,125	60	90					
PARACETAMOLO EG	16 unità 1000 mg	6,6	6,38	0,399	60	90	2000 mg	3000 mg	23,925	35,8875	scelta la specialità a minor costo. Considerato solo il dosaggio di 1000 mg
	20 unità 500 mg	4	3,89	0,195	-	-					
EFFERALGAN	16 cpr eff 500 mg	5,45	5,27	0,329	-	-	2000 mg	3000 mg	30,2625	45,39375	specialità commerciale a maggior costo. Considerato solo il dosaggio di 1000 mg
	16 cpr eff 1000 mg	8,34	8,07	0,504	60	90					

§ specialità che non ha alcun prodotto allineato al prezzo di riferimento



Grafico1. Confronto dei costi dei diversi analgesici



4.2. Spesa registrata per la erogazione di paracetamolo in applicazione alle DGR n. 4030 del 19.12.2003 e DGR 239/2005

A partire dai flussi amministrativi (Datawarehouse SSR; Flussi: Farmaceutica Convenzionata e Farmaceutica Diretta), è stata effettuata un'analisi delle erogazioni di paracetamolo, nel 2020, a pazienti in possesso delle esenzioni per patologia previste da ultimo con DGR n. 239 del 04.02.2005 e di seguito riportate:



- 006 «artrite reumatoide»
- 013 «diabete mellito» limitatamente ai pazienti affetti da neuropatia diabetica
- 048 «soggetti affetti da patologie neoplastiche maligne»
- 054 «spondilite anchilosante»

Per i pazienti così individuati, sono state analizzate le erogazioni dei farmaci contenenti paracetamolo (da solo o in associazione) classificati in fascia C storicizzata, attraverso i seguenti ATC:

- N02AJ06 CODEINA E PARACETAMOLO
- N02AJ13 TRAMADOLO E PARACETAMOLO
- N02AJ17 OXICODONE E PARACETAMOLO
- N02BE01 PARACETAMOLO
- N02BE51 PARACETAMOLO, ASSOCIAZIONI ESCLUSI GLI PSICOLETTICI

Si riportano di seguito in Tabella 2 i risultati ottenuti relativi al numero di pazienti, numero di confezioni erogate e relativa spesa sostenuta attraverso le erogazioni dei sopraelencati farmaci a base di paracetamolo nel flusso della convenzionata rispetto al flusso della distribuzione diretta.

**Tabella 2. Pazienti, spesa e confezioni di medicinali a base di paracetamolo del 2020 e flusso di erogazione (Convenzionata o Diretta)**

2020					
Totale Pazienti		Totale Spesa		Totale Confezioni	
38.647		2.168.730		328.812	
Pazienti Convenzionata	Pazienti Diretta	Spesa Convenzionata	Spesa Diretta	Confezioni Convenzionata	Confezioni Diretta
36.082	3.334	2.141.466	27.265	306.310	22.502
93%	9%	99%	1%	93%	7%



Dall'analisi dei dati si evince che per la maggior parte dei pazienti il farmaco (paracetamolo da solo o in associazione) è erogato da parte delle farmacie del territorio private – convenzionate (flusso farmaceutica convenzionata).

Analizzando i dati per tipologia di esenzione, si osserva che pazienti affetti da patologie neoplastiche (~55% cod. esenz. 048) sono quelli che maggiormente ricorrono all'impiego di questi farmaci, seguiti dai pazienti con diabete mellito (~40%, cod. esenz. 013), artrite reumatoide (~5%, cod. esenz. 006) e spondilite anchilosante (~0,5%, cod. esenz. 054), come riportato in tabella 3.

**Tabella 3. Pazienti, spesa, spesa per paziente e confezioni di medicinali a base di paracetamolo, anno 2020, flusso di erogazione (Convenzionata o Diretta) e codice di esenzione.**

ESENZIONE	2020								
	Totale Pazienti	Convenzionata				Diretta			
		n. Pazienti	n. Confezioni	Spesa €	Spesa per Paziente €	n. Pazienti	n. Confezioni	Spesa €	Spesa per Paziente €
006. ARTRITE REUMATOIDE	3.744	3.703	33.402	233.043	63	58	377	358	6
013. DIABETE MELLITO	16.792	16.218	122.272	855.823	53	768	4.949	7.014	9
048. SOGGETTI AFFETTI DA PATOLOGIE NEOPLASTICHE MALIGNI E DA TUMORI DI COMPORTAMENTO INCERTO	23.816	21.451	148.698	1.038.922	48	3.076	17.127	19.847	6
054. SPONDILITE ANCHILOSANTE	261	258	1.938	13.677	53	5	49	45	9
<b>TOTALE</b>	<b>38.674</b>	<b>36.082</b>	<b>306.310</b>	<b>2.141.466</b>	<b>59</b>	<b>3334</b>	<b>22.502</b>	<b>27.265</b>	<b>8</b>

L'analisi del 2020 mostra una spesa totale di €2.141.466 riferita a 36.082 soggetti nell'anno 2020, per i farmaci erogati attraverso le farmacie convenzionate (con un costo annuo a paziente pari a circa €59); il farmaco è stato erogato anche attraverso le Aziende Sanitarie ai sensi della legge 405/2001: con questa modalità sono stati trattati 3.334 pazienti nel 2020, per una spesa totale di 27.265 € (con un costo annuo a paziente pari a circa €8).



## 5. Conclusioni

Il paracetamolo è un farmaco analgesico ed antipiretico, con un effetto antinfiammatorio molto debole, indicato per il trattamento sintomatico del dolore da lieve o moderato e/o della febbre. Tutte le formulazioni di paracetamolo sono state classificate dall'AIFA in fascia C di non rimborsabilità. Le DGR n. 4030 del 19.12.2003 e la successiva DGR n. 239 del 4.2.2005 ne hanno previsto l'erogazione con oneri a carico del Servizio Sanitario Regionale (extra – LEA).

A distanza di 16 anni dal provvedimento sono state rivalutate le evidenze scientifiche a supporto dell'utilizzo del paracetamolo nelle specifiche patologie interessate dal provvedimento regionale, ovvero nel trattamento del dolore severo in corso di patologia neoplastica o degenerativa e valutare altresì l'impatto della spesa derivante dal provvedimento anche rispetto alle alternative rimborsate dal SSN.

Nel trattamento del dolore oncologico, l'esame della letteratura indica che non esistono evidenze scientifiche di buona qualità che supportino l'uso del paracetamolo in monoterapia. Tuttavia, secondo gli esperti oncologi e palliativisti consultati, pur in assenza di forti evidenze scientifiche, tenuto conto dell'esperienza finora maturata, si può considerare appropriato l'impiego del paracetamolo da solo per il trattamento del dolore lieve, e in combinazione per il dolore moderato e severo, senza limitazione temporale, anche in virtù dell'ottima tollerabilità e del possibile effetto *opioid sparing*.

Per quanto concerne il trattamento del dolore associato ad artrite reumatoide, spondilite anchilosante e neuropatia diabetica, non esistono evidenze a supporto della efficacia del paracetamolo.

Nell'anno 2020 il Paracetamolo è stato erogato attraverso le Farmacie convenzionate a 36.082 pazienti con una spesa di euro 2.141.466,00 e un costo per paziente di euro 59,00; il farmaco è stato erogato anche attraverso le Aziende Sanitarie ai sensi della legge n. 405/2001: con questa modalità sono stati trattati 3.334 pazienti per una spesa totale di euro 27.265,00 e un costo per paziente pari a circa 8,00 euro.

In commercio sono disponibili numerosi antinfiammatori non steroidei e formulazioni di paracetamolo in associazione con altri farmaci che sono rimborsate SSN e che possono essere prescritti senza oneri a carico del paziente.



**BIBLIOGRAFIA**

1. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>;
2. Ripamonti, C I et al. "Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines." *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 22 Suppl 6 (2011): vi69-77. Doi:10.1093/annonc/mdr390;
3. Linee guida AIOM "Terapia del dolore in oncologia" - Anno 2012;
4. Fallon, M et al. "Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines." *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 29, Suppl 4 (2018): iv166-iv191. Doi:10.1093/annonc/mdy152;
5. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, McNicol ED, Bell RF, Carr DB, McIntyre M, Wee B. Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 7. Art. No.: CD012637;
6. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, McNicol ED, Bell RF, Carr DB, McIntyre M, Wee B. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 7. Art. No.: CD012638;
7. Busse J, Craigie S, Juurlink D, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ* 2017. doi: 10.1503/cmaj.170363. C
8. Zandra Nyman Ennis, Dorthe Dideriksen, Henrik Bjarke Vægter, Gitte Handberg and Anton Pottegard. Acetaminophen for Chronic Pain: A Systematic Review on Efficacy. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2016, 118, 184–189. Doi: 10.1111/bcpt.12527
9. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin CW, Day RO, McLachlan AJ, Ferreira ML. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015 Mar 31;350:h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225
10. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, Pinheiro M, Day R, McLachlan AJ, Hunter DJ, Ferreira ML. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 2. Art. No.: CD013273).
11. Aneela Mian, Fowzia Ibrahim and David L. Scott: A systematic review of guidelines for managing rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatology* 2019; 3:42. <https://bmcrrheumatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41927-019-0090-7>
12. M.M. Ward et al: 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Non-radiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 October; 71(10): 1285–1299. doi:10.1002/acr.24025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6764882/pdf/nihms-1042290.pdf>



*13. Rodica Pop-Busui, Andrew J.M. Boulton, Eva L. Feldman, Vera Bril, Roy Freeman, Rayaz A. Malik, Jay M. Sosenko, and Dan Ziegler. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40: 136–154 | DOI: 10.2337/dc16-2042.*

