



UNIVERSITAT DE BARCELONA

Utilització de medicaments des de l'atenció primària en el dolor crònic no oncològic

Montserrat Viñas Bastart

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE
L'ALIMENTACIÓ

**Utilització de medicaments des de l'atenció
primària en el dolor crònic no oncològic**

TESIS DOCTORAL

Montserrat Viñas Bastart

2023



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE
L'ALIMENTACIÓ

PROGRAMA DE DOCTORAT
EN RECERCA, DESENVOLUPAMENT I CONTROL DE MEDICAMENTS

**Utilització de medicaments des de l'atenció primària en el
dolor crònic no oncològic**

Memòria presentada per **Montserrat Viñas Bastart** per optar al títol de Doctor
per la Universitat de Barcelona

Els Directors de la Tesis:

Dr. Eduardo L. Mariño Hernández

Dra. M. Pilar Modamio Charles

El Tutor de la Tesis:

Dr. Eduardo L. Mariño Hernández

La doctoranda:

Montserrat Viñas Bastart

AGRAÏMENTS

Vull expressar el meu més sentit agraïment al Professor Eduardo L. Mariño Hernández per ensenyar-me la cara bona de la investigació, pels seus bons consells i dipositar la seva confiança en la meva persona en el desenvolupament d'aquest projecte.

Li agraeixo, a la Professora M. Pilar Modamio Charles per la constància i interès a dirigir aquest treball, per la seva confiança i suport en el procés d'aprenentatge durant la realització de la tesis i perquè em va tornar la confiança, com a estudiant i futura professional en el moment en què més ho necessitava.

A la responsable de la Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament, Míriam Oms Arias que amb la seva preocupació personal i professional, ha fet possible que el meu treball es desenvolupi de manera satisfactòria. Gràcies Míriam pel teu temps i per tot el que m'has ensenyat.

A Àfrica Pedraza Gutiérrez, responsable del servei de Farmàcia del DAP Costa de Ponent per la seva comprensió i ajuda. T'agraeixo tots els dies i hores dedicades, la teva implicació i haver-me ajudat quan no sabia per on sortir.

Gràcies a tot l'equip que forma part del servei de Farmàcia i que van compartir els seus coneixements, fent-me sentir part d'aquesta petita-gran família, la seva confiança, temps, consells i els millors moments que vaig viure en aquesta etapa. Gràcies a la Unitat de Farmàcia Clínica i Atenció Farmacèutica de la Universitat de Barcelona pel recolzament durant tots aquest anys i fer-me sentir un membre més d'aquest equip de professionals farmacèutics.

Aquest treball no hauria estat possible sense l'ajut directe o indirecte de moltes persones i amics als que agraeixo profundament per estar presents en les etapes de l'elaboració. *Gracias por estar ahí, por vuestro apoyo y constancia.*

Finalment, vull agrair a tota la meva família el suport i la confiança depositades des del primer dia. En especial als meus pares i al meu germà que sense ells no hagués sigut possible fer que aquest camí fos més fàcil de caminar. Avui concloc els meus estudis, us dedico a vosaltres aquest èxit, com una meta més conquerida. Orgullosa de tenir-vos com a pares i germà i gràcies per estar al meu costat en aquest moment tan important.

Ah! I agraeixo al meu *perrhijo* Caillou, la companyia i la paciència que no has tingut per sortir a passejar.

ÍNDEX

PRÒLEG	3
RESUM	4
1. INTRODUCCIÓ	6
2. OBJECTIUS	31
3. RESULTATS	
3.1. Primer article	32
3.2. Segon article	46
3.3. Tercer article	63
3.5. Comunicacions a congressos	77
4. DISCUSSIÓ	80
5. CONCLUSIONS	101
7. BIBLIOGRAFIA	105
6. ANNEXES	121

PRÒLEG

Després de fer una anàlisi i seguiment dels medicaments amb més import facturat en els darrers anys, en l'àmbit de l'atenció primària, tan a Catalunya com a la resta de l'estat espanyol, es va observar un increment elevat de l'ús de medicaments que se utilitzen per al tractament de l'epilèpsia, del dolor neuropàtic i del trastorn d'ansietat generalitzada (TAG) en adults. A més, es va detectar un canvi de tendència en l'ús de diferents grups, en concret, un augment dels analgèsics opioides i d'altres analgèsics com el paracetamol, i un descens significatiu dels antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), sobretot en indicacions com el dolor crònic no col·lògic (DCNO).

Aquesta tesi doctoral pretén mostrar si hi hagut una prescripció dels grups de medicaments mencionats, d'acord amb les indicacions terapèutiques autoritzades o, pel contrari, s'han prescrit per altres indicacions no descrites a la fitxa tècnica, el que afectaria o podria tenir repercussions apreciables que caldrà valorar en l'àmbit sanitari, social i també en l'econòmic.

La tesi es presenta com un conjunt de 3 articles publicats en revistes científiques de prestigi internacional i/o nacional. A la primera publicació s'avalua l'adequació de la prescripció d'un co-analgèsic, la pregabalina, en l'àmbit de l'atenció primària, justament en el moment que el medicament estava sota patent en alguna de les indicacions terapèutiques aprovades a la fitxa tècnica. A la segona es va realitzar un estudi que tenia com a objectiu determinar el patró de prescripció de dos analgèsics opioides àmpliament utilitzats i amb indicacions terapèutiques similars, en concret, tapentadol i la combinació de l'oxicodona/naloxona, novament, en la pràctica clínica de l'atenció primària. Per últim, en la tercera, es va dur a terme un estudi per tal d'establir el patró de prescripció d'una altra combinació a dosis fixes, en concret de tramadol/dexketoprofèn 75 mg/25 mg, donat l'elevat increment de consum, també a la pràctica clínica de l'atenció primària.

RESUM

L'augment del consum d'analgèsics en general i d'opioides en particular és una qüestió que preocupa especialment en els països industrialitzats. L'origen del canvi en el patró de prescripció i ús d'aquests medicaments que implica un increment de la utilització d'opioides en el DCNO i la cronificació dels tractaments, podria ser conseqüència de diversos factors com canvis en la societat i també en el propi sistema de salut, com és la dificultat en l'accessibilitat a altres abordatges terapèutics.

Els opioides poden ser medicaments altament efectius per al control del dolor, si es fan servir adequadament, però les dades apunten que la selecció, la pauta i/o la durada dels tractaments no són les més adequades. L'objectiu del tractament del DCNO és millorar el dolor, la funcionalitat i la qualitat de vida de les persones que el pateixen. Tot i que és altament improbable aconseguir una erradicació completa del dolor, s'hauria de assumir com a objectiu terapèutic una reducció d'almenys un 30%.

Els opioides es consideren medicaments de segona línia en el tractament del DCNO, es a dir, quan altres alternatives han fracassat. Cal tenir en compte que no han demostrat el seus beneficis en estudis a llarg termini i que no hi ha evidència científica de la superioritat d'uns sobre els altres. La resposta individual al tractament varia àmpliament i s'ha d'acceptar que hi ha una elevada taxa de fracàs que, en ocasions, podria condicionar la retirada de l'opioide. A l'atenció primària, la via oral d'administració de medicaments és també d'elecció en el DCNO i es considera raonable tractar els pacients amb dosis que no superin els 180 mg en dosis equivalents de morfina. No obstant això, cal tenir especial precaució amb els pacients que prenen dosis superiors de 100 mg en dosis equivalents de morfina, ja que aquestes s'han associat a un increment del risc de mort per sobredosi.

La present tesis doctoral proporciona informació rellevant sobre els patrons de prescripció de medicaments indicats per a dolors aguts-moderats que només es poden tractar adequadament amb analgèsics opioides com són la pregabalina (gabapentinoide), el tapentadol, l'oxicodona/naloxona i el tramadol/dexketoprofèn (opioides) en la pràctica actual de l'atenció primària a Catalunya.

Paraules clau: analgèsics, opioide, co-analgèsics, gabapentinoide, dolor crònic no oncològic, atenció primària, adequació terapèutica, estudis d'utilització de medicaments.

INTRODUCCIÓ

Definició i prevalença del dolor

El dolor es defineix com *una experiència física, sensorial i emocional desagradable relacionada amb el dany tissular real o potencial, i, per tant, també emocional* [1]. Es tracta d'una símptoma d'alta prevalença que afecta la qualitat de vida dels pacients que la pateixen, a més d'ésser una de les queixes o consultes més freqüents dels pacients a l'hospital [2], en afectar negativament a les seves activitats diàries, a la salut física i mental, a les relacions familiars i socials i a les seves interaccions en el lloc de treball, on s'associa amb una pèrdua de productivitat [3].

La gestió adequada del dolor és un requisit obligatori i universal en l'atenció sanitària. Pel contrari, s'ha descrit que la gestió del dolor inadequada pot conduir a una disminució significativa dels resultats clínics i psicològics desitjables dels pacients [4]. Malgrat els progressos considerables en la investigació i que els tractaments hagin avançat amb protocols de millora en la pràctica clínica, el maneig del dolor es manté sense resoldre i constitueix un problema de salut pública [5].

S'estima que la prevalença del dolor crònic a la població general en els Estats Units (EE.UU.) és de l'11% [6]. A Espanya, els resultats de les enquestes realitzades en un estudi publicat a l'any 2015 mostren una prevalença més elevada (16.6% de la població adulta) [7]. Respecte a la regió de Catalunya, aquesta és encara major. Així, a l'any 2015, segons les dades de l'enquesta de salut, el 28% de la població de més de 15 anys pateix algun tipus de dolor [8].

Classificació del dolor

El dolor es pot classificar de diferents maneres, segons la causa o la patologia de base (oncològic o no oncològic), la localització (lumbar, cefalea, perineal, etc.), la intensitat, el patró temporal (continu, intermitent o irruptiu) o la durada

[9]. La classificació neurofisiològica del dolor es basa en els seu lloc d'acció i divideix el dolor en dos grans grups: nociceptiu i neuropàtic [10].

El dolor nociceptiu és el provocat per les lesions tissulars i pot ser visceral o somàtic si afecta, respectivament, a estructures múscul-esquelètiques o cutànies. Són exemples de dolor nociceptiu el dolor per fractures, traumatismes, artrosi o el dolor postoperatori. El dolor neuropàtic és el provocat per una lesió del sistema nerviós, ja sigui central o perifèric. És un dolor desproporcionat respecte la lesió que el va provocar. Els mecanismes d'aquest dolor són múltiples i afecten tant a les vies de transmissió com les d'inhibició del dolor [10]. Exemples de dolor neuropàtic perifèric són: la neuràlgia postherpètica, la neuropatia diabètica, la neuràlgia del trigemin, el dolor del membre fantasma i el dolor cicatricial postcirurgia. Exemples de dolor neuropàtic central són: el dolor posterior a un accident vascular cerebral i el dolor posterior a una lesió medul·lar. Un dolor mixt és aquell que té característiques de dolor nociceptiu i neuropàtic al mateix temps. Exemples de dolor mixt són el dolor oncològic, el dolor de la lumbàlgia o cervicàlgia amb irradiació a les extremitats.

A més, el dolor es pot classificar com a dolor agut o crònic. En general, tot i que pot oscil·lar des de dies a setmanes, es considera dolor agut quan la durada és inferior a tres mesos i s'entén com un signe d'alarma i reacció del cos davant una agressió [11]. El dolor crònic implica una durada superior a tres mesos [2,9,12], i no sempre es troba una causa òbvia que l'expliqui en tota la seva magnitud. A més, es considera un dels símptomes d'un terme més ampli que és el patiment, on els aspectes psicològics i socials juguen un paper molt important [13].

L'artrosi d'extremitats i l'espondiloartrosi lumbar són dues de les principals causes del DCNO. Segons set enquestes nacionals realitzades al Canadà entre 1994 i 2008, entre el 15 i el 19% dels canadencs experimenten DCNO [3]. Dades més recents i de la *Sociedad Española de Reumatología*, un 17 % de la població major de 20 anys pateix artrosi de mà, genoll o columna i al voltant del 15% pateix lumbàlgia [14]. Segons l'enquesta de salut a Catalunya de l'any 2018, el 26,1% de les dones i el 17,7% dels homes de més de 15 anys pateixen o han patit mal d'esquena lumbar o dorsal crònic [15].

Complexitat en l'abordatge del dolor

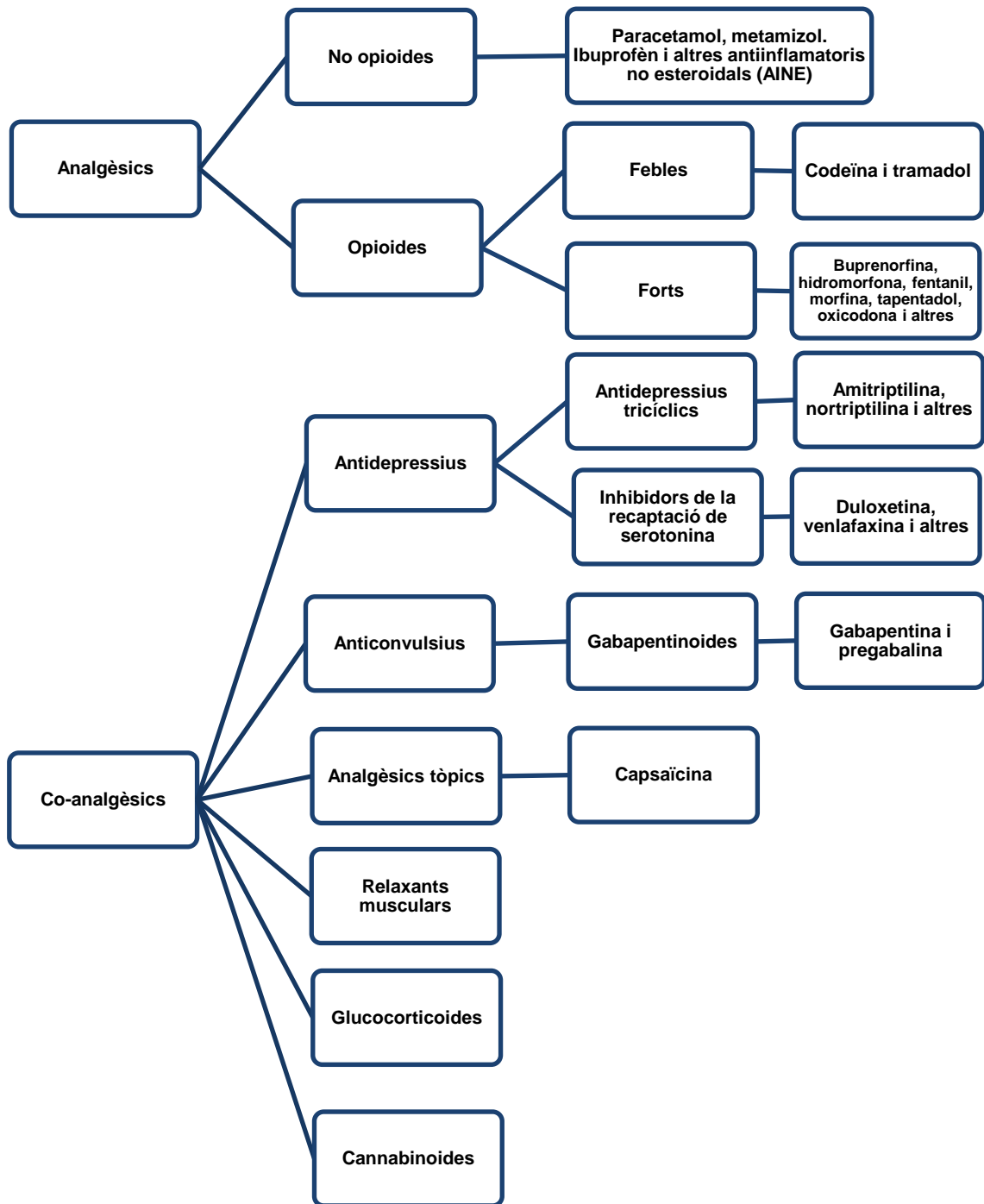
En la pràctica clínica, el dolor ha demostrat ser més complex d'avaluar i tractar del que inicialment s'esperava. En un intent de gestionar adequadament els pacients amb dolor, s'ha produït un augment en la utilització dels opioïdes amb recepta, així com un augment de la mort relacionada amb aquest ús [16]. Quan els pacients perceben el dolor com una experiència sensorial, la gestió dels metges molt sovint es limita a la millora d'aquesta sensació i, per tant, augmenta la prescripció de medicaments per al dolor. Això probablement genera una resposta subòptima en el pacient, especialment quan es tracta de controlar el dolor crònic [16]. L'avaluació i la gestió del dolor es compliquen encara més en la gent gran que requereix un enfocament diferent, doncs s'ha de tenir en compte les comorbiditats i el potencial augment dels efectes adversos dels medicaments [16]. L'avaluació de la intensitat del dolor i la seva localització és un procediment habitual en la pràctica clínica, utilitzant-se eines tan per ajudar a avaluar la intensitat com per controlar l'efectivitat i la resposta al tractament [17]. Així, es disposa d'escala de dolor multidimensional que avaluen, entre altres, els factors associats, la localització/gravetat, la cronicitat, la càrrega/distribució, l'etiologia del dolor si és identificable, el mecanisme de lesió, si escau. Les escales multidimensionals com per exemple el *McGill Pain Questionnaire* (MPQ), el qüestionari DN4, el *West Haven Yale Multidimensional Pain Inventory* (WHYMPI) són adequades per avaluar el dolor crònic, mentre que les escales unidimensionals com per exemple l'escala visual analògica (EVA), l'escala numèrica verbal (EN), l'escala verbal simple (EVS) i l'escala expressió facial (EFF) ho són per avaluar el dolor agut. La *Wong-Baker Faces Pain Rating Scale* s'utilitza per avaluar el dolor en nens i gent gran perquè altres escales són sovint difícils d'entendre [18].

Farmacoteràpia per l'abordatge del dolor

El tractament del dolor agut es basa en combinar les mesures no farmacoterapèutiques and l'ús d'analgèsics, principalment paracetamol, AINEs, anestèsics locals i opioïdes [19]. No obstant, l'elecció del tractament s'ha d'individualitzar tenint en compte el mecanisme d'acció del fàrmac, el tipus i la

intensitat del dolor i les característiques del pacient. En determinats casos es pot requerir l'administració combinada d'analgèsics amb efectes complementaris (tractament multimodal) [19] [Figura 1].

Figura 1. Farmacoteràpia del dolor crònic no oncològic (DCNO).



Les principals guies de pràctica clínica de maneig del dolor agut postquirúrgic, tot i que indiquen que els opioides no sempre són necessaris en tots els pacients, recomanen el tractament combinat d'opioïdes orals amb paracetamol o AINE per augmentar l'efecte analgèsic i reduir les dosis d'opioïdes [20,21]. En canvi, per a altres tipus de dolor agut, com per exemple el mal d'esquena, es recomana utilitzar opioïdes dèbils com el tramadol, associat o no a altres analgèsics, només quan els AINE estan contraindicats, no es toleren o no han estat efectius [22].

En quant al tractament farmacoterapèutic del DCNO cal tenir en compte que els AINE i paracetamol poden ser útils per a la inflamació i nocicepció perifèrica. Els antidepressius tricíclics es consideren els fàrmacs de primera línia en aquest tipus de dolor per les seves propietats analgèsiques i antidepressives. L'amitriptilina a la nit millora la qualitat del son, el benestar global i el dolor muscular en el 25-45% dels pacients tractats [23].

En el cas dels antiepilèptics, a més del tractament per prevenir l'aparició de la simptomatologia associada (generalment convulsions) en l'epilèpsia [24], alguns tenen indicacions addicionals com en el cas de la pregabalina, un anticonvulsivament de segona generació que ha demostrat la seva eficàcia davant placebo (assajos clínics) en la neuropatia diabètica i la neuràlgia postherpètica, en el grup que va rebre dosis més altes (450 mg/dia) [25], estant indicada també en el dolor neuropàtic i l'ansietat.

Pel que fa als opioïdes, aquests són potents i eficaços en el tractament del dolor nociceptiu (somàtic/visceral) i només parcialment eficaços en l'alleujament del dolor neuropàtic. Davant la manca d'evidència sobre l'eficàcia i seguretat dels opioïdes a llarg termini, es recomana reavaluar als tres mesos el tractament del DCNO amb opioïdes. [26]

L'escala analgèsica de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) [Figura 2], publicada l'any 1986 i amb revisions els anys 1996 i 2006, segueix encara vigent i ha estat molt útil per orientar a tots els professionals mèdics en el tractament del dolor [27].

Cal tenir en compte que només es refereix al tractament del dolor nociceptiu i no al neuropàtic, ni als dolors agut i postoperatori. Segons l'escala, els analgèsics no opioides i els coanalgèsics-coadjuvants poden emprar-se en qualsevol esglaió i no s'han de barrejar opioides dèbils i potents [28].

Figura 2. Escala analgèsica de la OMS [27].

Escala analgèsica de la O.M.S.			
Escalón I	Escalón II	Escalón III	Escalón IV
Analgésicos no opioides ± Coanalgésicos	Opioides débiles ± Coanalgésicos ± Escalón I	Opioides potentes ± Coanalgésicos ± Escalón I	Métodos Invasivos ± Coanalgésicos
Paracetamol AINE Metamizol	- Codeína Tramadol	-- Morfina Oxicodona Fentanilo Metadona Buprenorfina	

Els analgèsics no opioides són juntament amb els opioides el pilar bàsic del tractament del dolor. En general, tenen activitat analgèsica, antiinflamatòria i antipirètica. Són útils per al dolor lleu-moderat, principalment pel no visceral, com el dolor múscul-esquelètic, dolor postoperatori, cefalea i dismenorrea. Les principals limitacions són el seu efecte sostre (arriba un moment en què en augmentar la dosi no augmenta l'analgèsia) i els efectes secundaris a nivell gastrointestinal, renal, hematològic i hepàtic [10].

Els opioides

Els analgèsics opioides exerceixen el seu efecte mitjançant l'activació dels receptors opioides endògens, distribuïts àmpliament al cervell, la medul·la espinal i els teixits perifèrics. Hi ha tres tipus principals de receptors opioides: mu (μ), kappa (K) i delta (δ), essent la unió i l'activació dels receptors μ la principal responsable dels seus efectes analgèsics [14].

Els opioides es poden classificar segons l'origen (natural, sintètic o semisintètic), en funció de la intensitat del dolor que poden alleujar (dèbil/feble o fort) o segons el tipus d'interacció amb els receptors opioides (agonistes purs, agonistes parcials, agonistes-antagonistes) [29].

A l'escala analgèsica de l'OMS, els opioides ocupen el segon i tercer graus. Són àmpliament acceptats per al tractament del dolor agut greu i del crònic oncològic de moderat a greu que no respon a altres tractaments [30]. En el DCNO, la seva eficàcia i seguretat a llarg termini, tal i com s'ha esmentat abans, no estan ben establertes. En el segon grau es troben els opioides dèbils i en el tercer grau els opioides forts per al dolor intens. En els dos casos es contempla la possibilitat de l'ús concomitant amb altres analgèsics no opioides i/o fàrmacs [10].

Una de les principals limitacions en l'ús d'opioïdes són els efectes adversos, que acostumen a ser freqüents i, a vegades, greus. En general, els opioïdes presenten un perfil d'efectes adversos similar [10] que es relaciona amb la seva acció sobre el sistema nerviós central, la funció respiratòria i a nivell gastrointestinal, considerant-se efectes de classe. Així, poden causar depressió respiratòria, bradicàrdia, hipotèrmia, restrenyiment, miosi, dependència física i eufòria [31,32].

El restrenyiment és l'efecte secundari més freqüent en els tractaments prolongats i pot ser més greu en persones d'edat avançada, allitades, que fan poc exercici i en pacients amb patologia intrínseca gastrointestinal. Tot i que es recomana la seva prevenció, per contrarestar el efecte s'utilitzen laxants d'acció osmòtica com a primera mesura, i si persisteix es passa a laxants estimulants.

En els casos d'impactació fecal s'administra un ènema rectal o es procedeix a la des-impactació manual [31].

La incidència de nàusees i vòmits oscil·la entre un 10 i un 40%, sobretot durant les primeres dosis. Es poden tractar amb metoclopramida o haloperidol. Si l'opioide dóna lloc a reaccions delirants, després de comprovar que no hi ha una altra causa que les generi, s'intenta controlar-les amb haloperidol. En els tractaments crònics, aquests símptomes poden ser limitants; tot i que en algunes persones apareix tolerància relativa amb rapidesa després de les primeres dosis, en altres, en canvi, hi ha una gran susceptibilitat i persisteix la sedació. [31,32].

La depressió respiratòria és una de les reaccions adverses més importants a tenir en compte [5]. No obstant, es creu que el risc en pacients amb dolor oncològic intens és mínim, a causa de la seva cronicitat, ja que el tractament de manteniment basal amb derivats opioides d'acció prolongada va creant certa tolerància i adaptació a aquest efecte advers. Atès que la velocitat d'aparició de la tolerància varia molt d'una persona a una altra, cal ajustar la dosi individualment per aconseguir l'efecte desitjat [33].

Atès l'elevat risc de dependència física i d'addicció, el tractament amb opioides s'ha de realitzar de forma controlada i amb supervisió estreta. Cal tenir en compte que la dependència física no significa addicció; aquesta consisteix en l'aparició d'una síndrome d'abstinència amb totes les seves manifestacions físiques quan s'interromp la dosificació de l'opioide administrat de forma crònica, quan es redueix bruscament la dosi, o s'afegeix un antagonista durant l'administració crònica d'un agonista pur. En canvi, l'addicció implica un quadre conductual i psicològic en el qual la persona s'esforça per aconseguir noves dosis d'opioide que li permetin seguir notant els seus efectes. El fentanil d'alliberació ràpida s'ha relacionat amb un nombre elevat de casos d'abús i d'addicció.

Els opioides poden influir sobre l'eix hipotàlem-hipofisiari-suprarenal i gonadal. Poden estimular la secreció de prolactina i produir hipogonadisme hipogonadotròfic (disminució de la libido, impotència i esterilitat), insuficiència suprarenal i disminució de les concentracions plasmàtiques de cortisol i

testosterona, dèficit d'hormona de creixement i hiperglucèmia [34]. Alguns opioides, com el fentanil, poden augmentar la transmissió serotoninèrgica i la seva combinació amb antidepressius (sobretot els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina), o amb antimigranyosos (com els triptans) pot donar lloc a una síndrome serotoninèrgica [35].

A més dels efectes adversos sistèmics dels opioides, els comprimits buccals, sublinguals, oral transmucosa i pel·lícula bucal de fentanil s'associen a efectes adversos locals en el lloc d'administració, com dolor, irritació, úlceres, i alteracions dentals. Els d'administració nasal poden produir trastorns com sequedat nasal, coïssor, rinorrea, disgèusia, epistaxi, pruija i esternuts [36].

- **Opioides febles:**

Tramadol: És un agonista pur i no selectiu dels receptors opioides μ , δ i K, però amb una major afinitat pels receptors μ . A més de l'efecte agonista opioide, tramadol posseeix altres mecanismes que contribueixen al seu efecte analgèsic, com la inhibició de la recaptació neuronal de noradrenalina i la potenciació de l'alliberament de serotonina. El tramadol està indicat per al tractament del dolor moderat a intens [37].

Codeïna: La codeïna exerceix la seva acció analgèsica mitjançant la unió als receptors opioides μ , però té una baixa afinitat per aquests receptors i el seu efecte analgèsic és a causa de la seva conversió metabòlica a morfina. Està indicada en el tractament del dolor moderat agut en majors de 12 anys d'edat quan no es consideri alleujat per altres analgèsics com paracetamol o ibuprofè. A més, és adequada per al tractament simptomàtic de la tos improductiva [37].

- **Opioides forts:**

Morfina: La morfina actua com a agonista dels receptors μ i una mica menys dels K. Entre les diverses formulacions disponibles de morfina, les d'alliberament controlat estan indicades específicament per al tractament del dolor crònic intens i, a més, per a l'alleujament dels dolors postoperatoris.

Morfina és l'opioide fort que disposa de major experiència d'ús en el tractament del dolor originat per múltiples causes. Per aquest motiu, així com per criteris de cost-efectivitat, tradicionalment ha estat considerada d'elecció en el nostre entorn i es habitual triar-la com a comparador de referència [37-39].

Buprenorfina transdèrmica: La buprenorfina és un agonista-antagonista opioide. D'una banda, posseeix una elevada afinitat pels receptors μ i exerceix sobre ells un efecte agonista parcial i, de l'altra, actua com a antagonista dels receptors K, la qual cosa es relaciona amb un potencial d'abús menor. La buprenorfina transdèrmica està indicada per al tractament del dolor greu que no respongui a analgèsics no opioïdes. Per la seva formulació en forma de pegats transdèrmics no s'ha d'utilitzar per al tractament del dolor agut [40].

Hidromorfona: L'efecte analgèsic és per la seva activitat agonista sobre els receptors μ . A més, té certa afinitat pels receptors K. La hidromorfona d'alliberament controlat està indicada per al tractament del dolor intens [40].

Oxicodona: Actua com un agonista pur dels receptors opioïdes K, μ i δ del cervell i la medul·la espinal. L'oxicodona d'alliberament controlat està indicada per al tractament del dolor intens en adults [40].

Tapentadol: Els seus efectes analgèsics són per la seva acció agonista sobre els receptors opioïdes μ i, a més, la inhibició de la recaptació de noradrenalina. El tapentadol d'alliberament controlat està indicat per al tractament del dolor crònic intens en adults [40].

Fentanil transdèrmic: L'acció analgèsica de fentanil prové principalment de la seva activitat agonista sobre els receptors opioïdes μ . Fentanil transdèrmic està indicat per al tractament del dolor crònic intens. Per la seva formulació en forma de pegats transdèrmics no s'ha d'utilitzar per al tractament del dolor agut [40].

Oxicodona/Naloxona: Oxicodona i naloxona tenen afinitat pels receptors opioides κ , μ i δ de l'encèfal, la medul·la espinal i els òrgans perifèrics. En aquests receptors, oxicodona actua com a agonista dels receptors opioides. Per contra, naloxona és un antagonista pur que actua sobre tots els tipus de receptors opioides, i quan s'administra per via oral pateix un important metabolisme de primer pas, per la qual cosa gairebé no arriba a la circulació sistèmica. La combinació d'oxicodona/naloxona està indicada per al tractament del dolor intens. La naloxona s'afegeix per contrarestar el restrenyiment induït per opioides en bloquejar l'acció de l'oxicodona en els receptors opioides que hi ha a l'intestí [40].

Tendències de consum dels opioides i risc associat a nivell internacional i a Espanya

L'eficàcia i seguretat dels opioides en el DCNO s'ha demostrat en assajos clínics de curta durada, de manera que es desconeix la seva eficàcia a llarg termini [41]. Només hi ha evidència científica en els casos de la morfina d'alliberament retardat i el fentanil transdèrmic, que produeixen millora funcional i reducció del dolor en tractaments superiors a 6 mesos en aquest tipus de dolor [42].

En els darrers anys, s'han vist canvis en les tendències de consum dels medicaments per tractar el dolor no únicament als EE.UU. [43,44], sinó també en alguns països europeus com en Alemanya i el Regne Unit. Així, es va observar un augment significatiu del consum d'analgèsics per alleujar el dolor, el que podria ser degut a una major consciència sobre el dolor i el seu reconeixement com el cinquè signe vital [16]. A més, un augment de la mortalitat per intoxicació amb opioides, mostrant-se similituds amb la situació coneguda dels EE.UU. [45,46].

EE.UU.

Segons dades disponibles del 2005, prop d'un 3-4% de la població adulta dels EE.UU. rebia una prescripció crònica amb opioides, i donava lloc a un increment d'efectes adversos [47]. A l'any 2010 es van notificar 16.651 morts relacionades amb els opioides, la qual cosa es va considerar una emergència nacional i va propiciar l'establiment de programes de control i intervencions per aturar el problema [48].

Els opioides d'acció prolongada augmenten el risc de morts no intencionades per sobredosis, però també poden augmentar la mortalitat per causes cardiorespiratòries, entre altres. Un estudi retrospectiu de cohorts en pacients de Medicaid realitzat entre 1999 i 2012 a Tennessee va comparar la mortalitat de tots els malalts amb DCNO i prescripció d'opioïdes d'acció prolongada o medicaments alternatius pel dolor crònic moderat a greu i sense cap evidència de cures pal·liatives o de finalització de la vida. Es va concloure que la prescripció d'opioïdes d'acció prolongada per al DCNO, en comparació amb anticonvulsivants o antidepressius tricíclics, es va associar amb un risc significativament major de mortalitat per a totes les causes, incloses les morts per causes diferents de la sobredosi. Aquesta informació s'ha de tenir en compte a l'hora d'avaluar els danys i els beneficis del tractament [49].

Des de 2012 es disposa d'un pla d'accions proposat per la FDA per reduir el risc d'abús d'opioïdes i l'epidèmia de morts per intoxicació d'opioïdes. Tot i així al 2018 es va publicar un article al BMJ que indicava que les sobredosis per opioïdes als EE.UU. havien augmentat un 30% en un any. Segons el *Vital Signs Bulletin*, les visites a urgències per sospites de sobredosi d'opioïdes s'havien incrementat un 30% des de juliol de 2016 a setembre de 2017 [50]. Un estudi publicat el 2018 al JAMA que va fer un seguiment de 240 pacients amb dolor crònic d'esquena o dolor d'artrosi de maluc o genoll va trobar que després de 12 mesos la teràpia amb opioïdes no disminuïa el dolor més que paracetamol i AINE [51].

Fins al moment, els punts clau que s'han formulat són un augment del risc de l'ús inadequat, sobredosi, mort, abús, dependència, fractures òssies, infarts de miocardi, restrenyiment i disfunció sexual [36]. En aquest sentit, la *American Society of Interventional Pain Physicians* (ASIPP) va recomanar centrar-se en esforços legislatius més efectius per mantenir un accés adient per obtenir l'alleujament del dolor i promoure modalitats no opioides, incloses tècniques d'intervenció, per tal de continuar frenant l'abús i reduir les morts per opioides [52].

Canadà

D'igual manera que als EE.UU., la prescripció d'opioides per al DCNO va augmentar d'una manera constant al Canadà, des de 2010, de 10209 dosis diàries definides (DDD) per cada milió d'habitants i per dia en el període de 2001 al 2003, fins 30540 en 2012 a 2014 [3]. Així, Canadà té la segona taxa més alta de prescripció d'opioides al món quan es mesura en DDD, i la taxa més alta en general quan es consideren equivalents dispensats de morfina. Alguns investigadors han arribat a la conclusió que aquestes tendències s'han produït sense cap canvi significatiu en la prevalença poblacional de DCNO i sense noves proves de l'eficàcia de la teràpia amb opioides a llarg termini. Aquests augments podrien explicar-se, en part, mitjançant la comercialització agressiva d'opioides i els esforços per encoratjar als metges a ser més proactius en la identificació i el tractament de dolor crònic [3].

Altres països

A Israel es va estudiar el consum d'analgèsics opioides com la morfina, la metadona, l'oxicodona, la petidina i el fentanil, entre 2009 i 2016, per identificar les tendències. La informació va ser extreta de la base de dades del Ministeri de Salut d'Israel i es va utilitzar per calcular les DDD per cada 1000 habitants per dia (DHD). Es va concloure que el consum d'aquests 5 opioides va augmentar un 68% [53].

A Taiwan es va fer un estudi entre el 2002-2014 degut a l'elevat consum d'opioides, amb l'objecte de comparar els diferents patrons d'utilització entre Taiwan i altres països i poder millorar la qualitat de la gestió del dolor. Es va veure que durant els tretze anys estudiats, el consum de la morfina, el fentanil i la buprenorfina va augmentar, però va disminuir l'ús de la petidina i la codeïna. En comparació amb les regions i països seleccionats, l'ús d'opioides a Taiwan va progressar a Àsia, però encara era inferior al dels països occidentals. La FDA de Taiwan introdueix contínuament nous analgèsics opioides i forma als metges sobre com utilitzar-los correctament per millorar la qualitat de la gestió del dolor [54].

Unió Europea

Els patrons de prescripció d'opioides en el dolor greu observat en diversos països es caracteritzen per un augment de l'ús de fentanil i oxicodona i l'ús decreixent de morfina [55,56]. Per tant, l'anàlisi del consum analgèsic pot proporcionar informació valuosa sobre l'ús de medicaments per al dolor i permetre el reconeixement dels problemes associats, així com la comparació entre països. Schubert et al. (2013) [45] van veure que en Alemanya el percentatge de pacients amb DCNO que estaven en tractament amb opioides a llarg termini va augmentar durant els anys 2000-2010 i això podria estar directament relacionat amb un gran nombre de morts. Giraudon et al. (2013) [46] van demostrar que l'augment de morts relacionades amb el tramadol podria reflectir un augment de les prescripcions de tramadol i, per tant, la seva disponibilitat o accés.

A Croàcia es van analitzar les tendències en el consum d'analgèsics opioides i no opioides i si el preu havia canviat durant el 2007 i el 2013. Es va observar una tendència creixent del consum i el cost total de tots els analgèsics, tot i que tramadol va ser, amb diferència, el de major consum [57].

En 2015, es van descriure a França les tendències de consum de tres grups d'analgèsics (no opioides, opioides febles i forts) entre 2006 i 2015, i es va comparar aquest patró d'ús amb sis països europeus. Es van analitzar les vendes anuals dels medicaments que es van obtenir de les bases de dades de

l'autoritat nacional francesa i de l'IMS-*Microwell displacement amplification system* (MIDAS), així com de les bases de dades nacionals de la resta dels països europeus. Es va observar un augment en la utilització d'opioides forts de 2 a 2,8 DHD. A més, l'ús de combinacions de tramadol i codeïna també havia augmentat un 62% i un 42%, respectivament [58]. Al 2018 es va realitzar un altre estudi a França entre els anys 2004 i 2017 on els resultats demanaven vigilància, tenint en compte el fort augment de consum de l'oxicodona i altres fàrmacs com el fentanil, així com l'augment de les tendències en la morbi-mortalitat relacionada amb opioides [59].

L'OMS també estudia l'evolució de la quantitat d'opioides distribuïts legalment, amb finalitats mèdic-científiques, a les institucions sanitàries i programes que tenen llicència per dispensar aquests medicaments a pacients, com ara hospitals, residències, farmàcies, hospicis i programes de cures paliatives en un país. Així, respecte a l'evolució del consum de fentanil a Espanya, el Regne Unit i als EE.UU. es va veure que hi havia un increment considerable des del 2013. En el cas del fentanil, Espanya era el 5è país europeu amb major consum al 2015 [60].

En el cas de la utilització dels opioides forts a Espanya s'ha incrementat notablement i, per tant, el risc d'abús, tot i que la situació no es comparable a la dels EE.UU. [61]. Els casos relacionats amb l'addicció, la sobredosi i la intoxicació d'aquests medicaments es deuen, sobretot, a les dosis altes i la llarga durada dels tractaments. El Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat va publicar un document el 2015, *Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico*, dirigit a prevenir els errors de medicació i, d'aquesta manera, reduir els efectes adversos prevenibles causats per aquests medicaments [62].

A Espanya, l'ús d'opioides en el període 2008-2017 va passar de 7.3 DHD a 17.77 DHD, un augment superior al 80%. A més, durant aquest període el consum de tapentadol, tramadol i tramadol en combinació va créixer de 4.3 a 8.7 DHD, principalment a causa del tramadol en combinació (el seu consum va augmentar de 1.8 DHD el 2008 a 5.3 DHD el 2015) [63]. També es va observar

un increment del fentanil de 1.43 a 2.33 DHD, representant el 17.51% del consum d'opioides en l'any 2015, principalment en la forma d'administració transdèrmica (84% del total del consum de fentanil) [63]. Entre els alcaloides naturals de l'opi (0.85-1.32 DHD), va destacar l'augment de l'oxicodona en combinació, donat que el seu consum ha anat creixent des de la seva autorització en l'any 2010, representant el 32.58% del consum d'aquest grup el 2015 [63]. La codeïna en combinació segueix sent la més consumida del subgrup en 2015, encara que ha experimentat un lleuger descens al llarg del període 2008-2017 (0.61- 0.51 DHD). La morfina va experimentar un lleuger augment del consum (0.15-0.21 DHD). La dihidrocodeïna com analgèsic va ser retirada del mercat l'any 2012. Respecte els derivats de l'oripavina, la buprenorfina va augmentar de 0.66 a 0.92 DHD [63]. A Catalunya també es va observar un canvi en la tendència del consum dels diferents grups utilitzats i, en concret, un augment del consum d'analgèsics opioides i paracetamol, i un descens molt important d'AINEs [64]. Aquesta disminució pot ser deguda a que els darrers anys s'ha reavaluat el balanç benefici-risc a nivell cardiovascular, gastrointestinal, hepàtic o reaccions cutànies, donant-se així, restriccions en les prescripcions i dispensacions, modificació de les seves condicions d'ús o la suspensió de l'autorització de comercialització d'algun d'ells [65].

A més, tant a Catalunya com a la resta d'Espanya es va observar un increment molt elevat en l'ús d'antiepilèptics i de pregabalina. En el cas d'aquesta última es va veure un augment important del 2005 al 2006. Altres grups terapèutics es van mantenir més o menys constant al llarg dels últims 15 anys, a excepció del grup de *Otros antiepilépticos*, responsable d' aproximadament el 80% de l'increment en l'ús del grup complet des de 1992 [66]. La major part de l'ús dins d'aquest subgrup, correspon a la gabapentina, en bona mesura a causa de la incorporació de la indicació *dolor neuropàtic perifèric*, tot i que també hi havia altres principis actius que presentaven una tendència ascendent en el període estudiat, entre els que va destacar l'abans esmentada pregabalina (inclosa en l'oferta del Sistema Nacional de Salut al 2004) [66].

Estudis d'utilització de medicaments

L'OMS defineix els estudis d'utilització de medicaments (EUM) com «estudios sobre comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en la sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas» [67].

Moltes intervencions tant preventives com curatives en l'àmbit sanitari inclouen la utilització d'un medicament com a mecanisme intermedi per a obtenir un objectiu de salut concret [68]. Els professionals de la salut han de garantir que els pacients rebran el medicament adequat en la dosi correcta i durant el temps necessari, i per això han de tenir un ampli coneixement de la terapèutica.

L'objectiu dels EUM és millorar la prescripció de medicaments i per assolir-lo s'han d'acomplir uns objectius intermedis mitjançant valoracions quantitatives i qualitatives. Els estudis quantitius tenen com a objectiu principal la descripció de quins medicaments es consumeixen i en quina quantitat. En moltes ocasions, constitueixen el primer nivell d'anàlisi sobre la utilització de medicaments i permeten realitzar una anàlisi de situació per establir les bases d'un estudi més ampli sobre com s'estan utilitzant [67]. Els estudis qualitius comprenen la utilització dels medicaments amb uns patrons de referència que es solen basar en les evidències publicades. Aquest tipus de valoració tracta d'identificar problemes que, en cas de ser modificats, poden millorar els beneficis terapèutics obtinguts o disminuir els efectes adversos produïts o els costos del tractament [67].

Encara que hi ha diferents classificacions dels medicaments, el *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* de l'OMS (2016) recomana aplicar la *Anatomical Therapeutic Chemical Classification*, el codi ATC. En el sistema de classificació ATC, les substàncies actives es divideixen en diferents grups segons l'òrgan o sistema sobre el qual actuen i les seves propietats terapèutiques, farmacològiques i químiques. Les substàncies farmacològiques es classifiquen en grups en cinc nivells diferents. El primer nivell es divideix en 14 grups anatòmics o farmacològics principals [69]. [Taula 1]

Taula 1. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC)* [69].

A	Sistema digestiu i metabolisme
B	Sang i òrgans hematopoètics
C	Sistema cardiovascular
D	Medicaments dermatològics
G	Aparell genitourinari i hormones sexuals
H	Preparats hormonals sistèmics, excloent hormones sexuals
J	Antiinfecciosos en general per us sistèmics
L	Agents antineoplàsics i immunomoduladors
M	Sistema múscul-esquelètic
N	Sistema nerviós
P	Productes antiparasitaris, insecticides i repel·lents
R	Sistema respiratori
S	Òrgans dels sentits
V	Varis

En el segon nivell, aquests grups es divideixen en subgrups farmacològics o terapèutics. El tercer i quart nivell es formen pels subgrups químics, farmacològics o terapèutics i, per últim, el cinquè nivell el forma l'entitat química, el que permet efectuar estudis d'utilització de medicaments més detallats.

Seguint les recomanacions de l'OMS sobre els EUM, el consum dels medicaments s'expressen en DDD per mil habitants i dia (DHD) [70]. La DDD es defineix com la dosi mitjana de manteniment suposada per dia per a un medicament utilitzat per a la seva indicació principal en adults. En general, el nombre de DDD consumides en una àrea geogràfica és expressat en DHD. Aquest paràmetre pot proporcionar una estimació del nombre de persones de cada 1,000 de la població estudiada que reben al dia una DDD d'un determinat medicament o subgrup terapèutic. Cal tenir en compte que la DDD és una unitat tècnica de mesura i que no necessàriament reflecteix la dosi diària realment prescrita o utilitzada pel pacient. El càlcul de les DHD a partir del nombre d'envasos dispensats es fa mitjançant la fórmula següent i els resultats estan associats a la dada de població seleccionada:

$$\text{DHD} = \text{UV} \times \text{FF} \times \text{C} \times 1,000 / \text{DDD} \times \text{núm. d'habitants} \times \text{dies}$$

UV = unitats d'envàs venudes.

FF= nombre de formes farmacèutiques per envàs.

C = quantitat de principi actiu en cada forma farmacèutica.

En tot aquest context, la present tesis doctoral vol posar de manifest si hi hagut sobreutilització sense justificació dels medicaments estudiats i, per això, es important conèixer i analitzar l'augment del consum de medicaments en els darrers anys pel tractament del DCNO.

L'evolució del consum dels antiepilèptics del 2001 fins al 2016 a Espanya i del 2007 al 2013 a Catalunya va anar en augment tant en despesa com en envasos. A més, l'any 2006-2007 hi va haver un canvi brusc, augmentant-ne molt el consum [66] sense que hi hagués aparentment un motiu, tot i que just aquell any la FDA va autoritzar la pregabalina com a tractament de la fibromiàlgia. Les possibles causes d'aquests augments poden ser l'envelliment de la població, la facilitat d'accés a aquests medicaments, la recomanació de considerar l'ús d'opioides o medicaments pel dolor neuropàtic com els antiepilèptics i evitar els AINEs en persones d'edat avançada a causa del risc gastrointestinal i

cardiovascular, així com l'increment de la utilització d'opioides en indicacions no oncològiques, sobretot els dolors múscul esquelètic, lumbar i la fibromiàlgia [61].

A Espanya, el nombre de persones consumidores d'analgèsics opioides va augmentar un 24% i les consumidores d'AINE va disminuir un 16.7% en els últims 6 anys. L'ús d'opioides durant el període 2008-2015 va passar de 7.3 DHD a 13.3 DHD, cosa que va suposar un augment superior al 80%. A més, durant aquest període el consum de tapentadol, tramadol i tramadol en combinació va créixer de 4.3 a 8.7 DHD principalment a causa del tramadol en combinació (el consum va passar d'1.8 DHD el 2008 a 5.3 DHD el 2015). Aquest patró d'ús podria ser degut a l'augment de les indicacions fora de fitxa tècnica d'opioides, com el tractament del DCNO.

Així mateix, a l'àmbit de l'atenció primària de la sanitat pública a Catalunya (Espanya), la Direcció d'Atenció Primària Costa de Ponent de l'Institut Català de la Salut (ICS) va observar que el consum d'opioides augmentava aproximadament un 25% en quatre anys i va passar de 9.7 DHD el 2014 a 12.2 DHD el 2017 (10.4 DHD el 2015 i 11.1 DHD el 2016) [71]. Aquest patró d'ús podria ser conseqüència de l'augment de l'ús d'opioides en indicacions no oncològiques, així com en tractaments de malalties cròniques [72].

Bon exemple d'aquest augment d'utilització són la pregabalina, el tapentadol, l'oxicodona/naloxona i el tramadol/dexketoprofèn, medicaments que han estat seleccionats pel desenvolupament de la present tesi, els quals es descriuen a continuació. [Taula 2] Cal indicar, però, que en el moment de començar la present tesi doctoral, no existia en la literatura científica cap estudi formal que analitzés l'adequació del tractament d'aquests medicaments pels diagnòstics i la durada del tractament pels quals s'estan indicant en la pràctica clínica. D'aquesta manera, a l'hora de decidir sobre la prescripció o no d'aquests medicaments només es va poder obtenir informació a través de guies, bases de dades i publicacions com les ja indicades anteriorment [73].

Taula 2. Classificació ATC dels medicaments d'estudi [69].

Medicament	ATC
Pregabalina	N03AX16
Tapentadol	N02AX06
Oxicodona/Naloxona	N02AA55
Tramadol/Dexketoprofèn	N02AJ14

PREGABALINA

La pregabalina és un fàrmac antiepilèptic. Aquest principi actiu és un anàleg de l'àcid gamma-aminobutíric (àcid (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoic).

El mecanisme d'acció d'aquest fàrmac és similar al de la gabapentina: bloqueja els canals de calci dependents de voltatge unint-se de manera específica i amb elevada afinitat a la subunitat $\alpha 2\delta$ d'aquests canals, actuant sobre el mecanisme clau de la sensibilització central al dolor neuropàtic. No presenten un mecanisme antinociceptiu similar als anestèsics locals o altres analgèsics centrals o perifèrics com els analgèsics antiinflamatoris o els opiacis [74]. La pregabalina ha demostrat activitat antialodínica (definint-se l'alodínia com la percepció anormal del dolor, en resposta a un tacte lleuger, nascut d'un estímul mecànic o tèrmic que de manera normal és indolor) i antihiperalgésica (evita una resposta augmentada a un estímul que normalment és dolorós) en diferents models de dolor neuropàtic (dolor produït pels nervis danyats que pot produir-se en braços, mans, dits de les mans, cames, peus, o dits dels peus si té diabetis, o en alguna zona que hi hagi granellada si ha tingut la infecció amb herpes zòster), amb un perfil antinociceptiu similar al de la gabapentina, però amb dosis de dos a quatre vegades menors.

Respecte a la seves característiques farmacocinètiques, la pregabalina té una farmacocinètica lineal. S'elimina de l'organisme principalment per excreció renal com a fàrmac inalterat, atès que experimenta un metabolisme insignificant (<2% de la dosi recuperada en orina en forma de metabòlits).

En el moment de l'estudi a Espanya només es comercialitzava Lyrica® i en quatre presentacions diferents: 25, 75, 150 i 300 mg. Actualment (desembre de 2022), hi ha comercialitzades marques com Lyrica®, Premax®, Gatica®, Apregia®, Aciryl®, Prebalix®, Pramep® i medicaments genèrics que contenen aquest principi actiu en forma de càpsules dures i en presentacions diferents: 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225 i 300 mg. D'acord amb les fitxes tècniques es pot utilitzar en tres indicacions autoritzades: l'epilèpsia, el dolor neuropàtic i el TAG en adults [75].

La posologia i la forma d'administració en les tres indicacions és molt similar. La dosi habitual varia entre 150 i 600 mg/dia, dividint l'administració en dues o tres preses [76]. La dosi inicial és de 150 mg/dia i, segons la resposta i la tolerància, es pot incrementar a 300 mg/dia un cop transcorreguts de 3 a 7 dies, i si fos necessari fins a una dosi màxima de 600 mg/dia després de 7 dies més. En el cas del TAG després de la setmana s'incrementa a 450 mg/dia i si fos necessari passats altres 7 dies s'incrementaria a 600 mg/dia. S'ha d'ajustar la dosi en cas d'insuficiència renal [75,77]. No s'ha establert la seguretat i eficàcia de Lyrica® en nens menors de 12 anys ni en adolescents (de 12 a 17 anys d'edat).

TAPENTADOL

Tapentadol és un analgèsic opioide d'acció central de la classe benzenoide amb un doble mode d'acció com a agonista del receptor μ -opioide i com a inhibidor de la recaptació de noradrenalina [78].

L'analgèsia es produeix als 32 minuts de l'administració oral i dura de 4 a 6 hores [79]. És similar al tramadol en el seu doble mecanisme d'acció; és a dir, la seva capacitat per activar el receptor opioide μ i inhibir la recaptació de noradrenalina [79]. A diferència del tramadol, només té efectes febles sobre la recaptació de serotonina i és un opioide significativament més potent sense metabòlits actius coneguts [79,80]. La potència del tapentadol se situa entre la del tramadol i la morfina [81], amb una eficàcia analgèsica comparable a la de l'oxicodona [78]. Generalment es considera un opioide de força feble-moderada, està indicat per controlar el dolor crònic intens en adults, que només es pot tractar adequadament

amb un analgèsic opioide. La pauta posològica s'ha de individualitzar en funció de la intensitat del dolor del pacient i el tractament previ que ha rebut. Tapentadol retard s'ha de prendre dues vegades a el dia, aproximadament cada 12 hores. Les presentacions comercials que contenen tapentadol en comprimits aprovades i comercialitzades a desembre de 2022 es mostren a la Taula 3 [82]:

Taula 3. Presentacions comercials que contenen tapentadol comprimits [82].

Nom comercial	Presentacions
Palexia retard®	25, 50, 100, 150, 200, 250 mg comprimits d'alliberament prolongat
Palexia ®	50, 75, 100 mg comprimits recoberts amb pel·lícula
Yantil retard®	25, 50, 100, 150, 200, 250 mg comprimits d'alliberament prolongat
Yantil ®	50, 75, 100 mg comprimits recoberts amb pel·lícula

OXICODONA/NALOXONA

L'oxicodona/naloxona són dos components que tenen afinitat pels receptors opioides μ , K i δ de l'encèfal, la medul·la espinal i òrgans perifèrics (per exemple l'intestí). En aquests receptors, l'oxicodona actua com agonista del receptor opioide i afecta l'alleujament de dolor en unint-se als receptors opioides endògens del sistema nerviós central. Per contra, la naloxona és un antagonista pur que actua sobre tots els tipus de receptors opioides [83].

La forma farmacèutica comercialitzada són comprimits recoberts d'alliberació prolongada que s'utilitzen per tractar el dolor intens en adults que només es pot tractar adequadament amb analgèsics opioides. L'antagonista opioide naloxona s'afegeix per a contrarestar l'estrenyiment ocasionat pels opioides, al bloquejar l'acció de l'oxicodona als receptor opioides que es troben a l'intestí [83].

La dosi inicial habitual per a un pacient no tractat prèviament amb opioides és de 10 mg/5 mg de hidroclorur d'oxicodona/hidroclorur de naloxona cada 12 hores. Es disposa de dosis més baixes per facilitar l'adaptació quan s'inicia el tractament amb opioides i per ajustar la dosi de forma individual. Els pacients que ja estiguin rebent tractament amb opioides podran iniciar el tractament rebent dosis majors en funció de la seva experiència prèvia amb opioides. La dosi diària màxima d'aquests comprimits és de 160 mg de hidroclorur d'oxicodona i de 80 mg de hidroclorur de naloxona i es reserva a pacients que prèviament han estat mantinguts amb una dosi estable i que requereixen un augment de la dosi. En els casos que es consideri necessari un augment de la dosi s'ha de prestar especial atenció als pacients amb la funció renal compromesa i a pacients amb malaltia hepàtica lleu [83].

Les presentacions comercials que contenen oxicodona/naloxona aprovades i comercialitzades a desembre de 2022 són [Taula 4]:

Taula 4. Presentacions comercials que contenen oxicodona/naloxona [83].

Nom comercial	Presentacions
Oxicodona/naloxona (Cinfa/ stada */mylan/ ratiopharm/ teva *)	10 mg / 5 mg, 20 mg / 10 mg, 40 mg / 20 mg, 30 mg / 15 mg* , 5 mg / 2.5 mg comprimits d'alliberament prolongat
Tanonalla®	10 mg / 5 mg, 20 mg / 10 mg, 30 mg / 15 mg , 40 mg / 20 mg, 5 mg / 2.5 mg comprimits d'alliberament prolongat
Targin®	10 mg / 5 mg, 20 mg / 10 mg, 40 mg / 20 mg, 5 mg / 2.5 mg comprimits d'alliberament prolongat
Duoxona®	10 mg / 5 mg, 20 mg / 10 mg, 40 mg / 20 mg, 30 mg / 15 mg , 5 mg / 2.5 mg comprimits d'alliberament prolongat
Taioma plus®	10 mg / 5 mg, 20 mg / 10 mg, 30 mg / 15 mg , 40 mg / 20 mg, 5 mg / 2.5 mg comprimits d'alliberament prolongat

(*genèrics que contenen la dosi 30 mg / 15 mg)

TRAMADOL/DEXKETOPROFÈN

En el moment de l'estudi només existia una marca registrada amb el tractament combinat dels principis actius hidroclorur de tramadol i dexketoprofèn, l'Enanplus®. L'hidroclorur de tramadol és un analgèsic pertanyent al grup dels opioides que actuen en el sistema nerviós central. Alleuja el dolor actuant sobre cèl·lules nervioses específiques del cervell i de la medul·la espinal. El dexketoprofèn és un analgèsic pertanyent al grup dels AINEs. Cada comprimit conté 75 mg d'hidroclorur de tramadol i 25 mg de dexketoprofèn. Està indicat en el tractament simptomàtic a curt termini del dolor agut de moderat a intens en pacients adults quan el dolor requereixi una combinació de tramadol i dexketoprofèn. Per tant, el tractament s'ha de limitar estrictament al període simptomàtic i en qualsevol cas a no més de 5 dies [84]. La dosi recomanada és d'un comprimit recobert amb pel·lícula amb un interval mínim de dosificació de 8 hores. La dosi diària total recomanada no ha de sobrepassar els tres comprimits al dia [84]. En l'actualitat, a data de desembre de 2022, a part de la presentació en comprimits, també hi ha comercialitzat Enanplus® en granulat per a solució oral.

OBJECTIUS

L'objectiu general de la present tesis doctoral va ser potenciar la seguretat, l'efectivitat i l'eficiència de l'ús dels medicaments en pacients amb DCNO en l'àmbit de l'atenció primària, d'acord amb els paradigmes actuals que fonamenten la pràctica basada en l'evidència.

Per a assolir l'objectiu general esmentat, es considera necessari portar a terme, entre altres, els següents objectius intermedis:

- Analitzar l'evolució de la prescripció de medicaments pel tractament del DCNO en l'àmbit de l'atenció primària de salut de Catalunya i, en concret, de la pregabalina, el tapentadol, i les combinacions de l'oxicodona/naloxona i el tramadol/dexketoprofèn.
- Determinar l'adequació terapèutica en els pacients amb prescripció d'almenys un dels medicaments seleccionats.
- Dissenyar, establir i analitzar els efectes de les intervencions de millora que, en cas necessari, es van dur a terme per a incrementar els beneficis terapèutics i/o disminuir el potencial risc iatrogènic associat a l'ús dels medicaments.

RESULTATS

La present tesis és un compendi de 3 articles publicats en revistes científiques indexades que es presenten a continuació.

Primer article

Clinical use of pregabalin in general practice in Catalonia, Spain: a population-based cross-sectional study

Montserrat Viñas-Bastart, Míriam Oms-Arias, Àfrica Pedraza-Gutiérrez, Irene Lizano-Díez, Pilar Modamio, Eduardo L. Mariño

Pain Med. 2018;19(8):1639-1649

doi: 10.1093/pm/pnx159.

- **Indicadors de qualitat**

Revista: **Pain Medicine**

Factor d'impacte en Journal Citation Reports (JCR) 2018: **2.764**

Categoria, quartil (JCR 2018): **Medicine, General and Internal, Q1 (38 de 160)**

NEUROPATHIC PAIN SECTION

Original Research Article

Clinical Use of Pregabalin in General Practice in Catalonia, Spain: A Population-Based Cross-Sectional Study

Montserrat Viñas-Bastart, PharmD,*
Miriam Oms-Arias, PharmD,[†] Àfrica
Pedraza-Gutiérrez, PharmD,[†] Irene
Lizano-Díez, PhD,* Pilar Modamio, PhD,* and
Eduardo L. Mariño, PhD*

*Clinical Pharmacy and Pharmacotherapy Unit, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain; [†]Costa de Ponent Primary Care Directorate, Catalan Institute of Health, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

Correspondence to: Pilar Modamio, PhD, Clinical Pharmacy and Pharmacotherapy Unit, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Av. Joan XXIII s/n, 08028 Barcelona, Spain. Tel: +34-934024544; Fax: +34-934024544; E-mail: pmodamio@ub.edu.

Funding sources: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Disclosure and conflicts of interest: All the authors have disclosed that they have no significant relationships with or financial interests in any commercial companies related to this study or article.

Abstract

Objective. The aim of this study was to determine the pattern of use of pregabalin and the appropriateness of treatment, so that interventions could be designed to improve various clinical approaches to the use of pregabalin to include unlicensed indications.

Design. A descriptive, cross-sectional, multicenter study was performed between April 2014 and January 2015.

Setting. Fifty-three primary health care centers covering 1,250,000 inhabitants.

Subjects. A total of 10,155 patients with pregabalin prescriptions.

Methods. Demographic (gender, age) and clinical (licensed indications for pregabalin, treatment duration, dosing schedule, diagnoses, kidney function, previous treatment with pregabalin, and additional drug treatment combined with pregabalin) variables obtained from health records were studied. The indicators were related to the daily dose of pregabalin, diagnoses, and treatment.

Results. A total of 64.2% of patients treated with pregabalin were female (mean age = 62.3 years; SD = 15.2 years). Twenty-nine patients were younger than age 18 years. A total of 68.2% of patients were taking pregabalin for an appropriate indication, 45.2% were using pregabalin off-label for bone and joint pain, and 15.1% were using pregabalin for fibromyalgia. A total of 71.9% of patients started treatment with pregabalin without previously using firstline drugs, such as amitriptyline or gabapentin, and 66% of active treatments had been initiated during the year before the study. In 47% of patients with glomerular filtration rates lower than 15 mL/min, the dose exceeded the maximum.

Conclusions. Our study reveals that pregabalin is used for unlicensed indications and often when firstline drugs have not been trialed and suggests that better routines in diagnosis and prescription may improve treatment outcomes. Our study also provides novel information about the use of doses of pregabalin that are higher than recommended for patients with renal impairment.

Key Words. Chronic Kidney Disease; Drug Utilization Review; Inappropriate Prescribing; Neuropathic Pain; Off-Label Use; Pregabalin

Introduction

Currently, moderate to severe chronic pain affects approximately 18% of the population across Europe [1]. In addition, management of chronic pain is a major clinical challenge. It has long been recognized that the perception of pain, and the disability that often arises from it, is inextricably linked to an individual's emotional, cognitive, and social functioning. The available pain management strategies include a wide range of both pharmacological and nonpharmacological strategies [2].

Pregabalin is an analogue of gamma-aminobutyric acid (GABA) that, due to its mechanism of action, has analgesic, anxiolytic, and antiepileptic effects. In the European Union (EU), it is indicated for peripheral and central neuropathic pain, epilepsy, and generalized anxiety disorder (GAD) in adults [3]. According to the Cochrane Review [4], pregabalin has proven efficacy against neuropathic pain conditions and fibromyalgia. There is no evidence to support the use of pregabalin in acute pain scenarios.

Pregabalin (titrated up to at least 300 mg daily) is generally recommended in guidelines [2] for the treatment of patients with neuropathic pain if other first- and second-line pharmacological treatments have failed. A flexible dosing strategy (manufacturer's recommended dosages between 150 and 600 mg per day were considered effective, based on clinical response and tolerability) [3] may reduce discontinuations, facilitate a higher final dose, and give slightly greater pain relief.

Official data published in Spain [5] on an analysis of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification groups with the highest sales volumes from 1992 to 2006 revealed a very sharp increase in the use of antiepileptic drugs. The consumption of all the associated therapeutic subgroups remained more or less constant over the 15 years of the study, except for the subgroup "N03AX – Other antiepileptic drugs," which was responsible for approximately 80% of the increase in the total use of antiepileptic drugs since 1992. Gabapentin accounted for most of the consumption in this subgroup, mainly due to the fact that it is also indicated for "peripheral neuropathic pain." However, the consumption of other antiepileptic drugs also rose during the study period, including that of pregabalin (a drug authorized and funded by the Spanish National Health System in 2004). It should be considered that the volume of sales of pregabalin increased significantly between 2005 and 2006, which coincides with the European authorization of a new indication for neuropathic pain [3].

Subsequent data on the consumption of pregabalin between 2007 and 2008 in Spain and specifically in Catalonia, a Spanish regional health administration, showed a further increase in the sales volume of over 40% [6,7]. This situation may be due to the fact that in 2007 the US Food and Drug Administration approved

pregabalin as the first drug indicated for the management of fibromyalgia [8]. This indication is not currently licensed in the EU [3]; however, the European League Against Rheumatism (EULAR) [9] highly recommends pregabalin for fibromyalgia treatment and contends that it should be a firstline therapy.

The latest data source on pregabalin sales in Spain (2011–2014) [6] shows that it continued to top sales in monetary terms (millions of €), with figures of €145.51 M, €161.44 M, €175.05 M, and €184.37 M, respectively. In 2015, the first generic versions of this drug appeared on the market, and consequently its price dropped. This had an impact on sales volume (monetary value), which fell sharply (€109.78 M), and pregabalin moved into sixth place in the ranking by active substance [6]. However, the use of pregabalin went up in terms of the number of units prescribed and dispensed, while the price drop masked this effect. A similar pattern is found in the Catalan Health Service (CatSalut) data on pregabalin sales in Catalonia for 2013 to 2015 (from the second highest monetary sales in 2013 and 2014 to seventh in 2015) [7].

The aim of this study was to determine the pattern of use of pregabalin and the appropriateness of treatment, so that interventions could be designed to improve various clinical approaches to the use of pregabalin to include unlicensed indications. Currently, Lyrica (pregabalin) is patented in Spain for only one indication: neuropathic pain. That patent expires in July 2017. The generic versions that have been marketed are only licensed for the treatment of epilepsy and GAD.

Methods

Design and Setting of the Study

A descriptive, cross-sectional, multicenter study was carried out between April 2014 and January 2015. It covered the 53 primary care teams in the Department of Primary Care (DAP) *Costa de Ponent* of the Catalan Institute of Health (ICS), which provides health care for 1.25 million inhabitants.

The ICS [10] is the main public provider of health services in Catalonia, Spain. It is a pioneer in its three basic areas of activity: health care (its main area), research, and teaching. The ICS provides health services to 83% of all Catalan citizens (more than 5.5 million people). It is comprised of eight hospitals and 287 primary care teams, located throughout the whole of Catalonia. The primary care teams are made up of a varying number of professionals (general practitioners, pediatricians, nurses, auxiliary nursing staff, dental surgeons, social workers, and administrative staff) and are responsible for providing public coverage in primary health care to the population that lives within their catchment area. DAPs are management structures that are directly responsible for all of the health centers, services, and institutions within their corresponding area. The DAP

Costa de Ponent directly manages primary health care services in the southern Barcelona metropolitan area (Catalonia, Spain).

Data Sources

A total of 10,155 patients who were covered by the DAP *Costa de Ponent* and had a current prescription for pregabalin (cutoff date: May 19, 2014) were selected. The patients' clinical information was obtained from computerized health records (e-CAP computer program). e-CAP contains patients' demographic data, medical history, diagnoses, medications, treatment plans, immunization dates, allergies, radiology images, laboratory and test results, therapeutic procedures, hospital release dates, and visits to emergency facilities. e-CAP also allows clinical data provided by the private health sector or the individual citizen to be added later, so it contains information from other health providers and organizations involved in patient care [11].

Data Collection and Variables

Information on each patient was recorded separately using a specially designed form, so that the data could subsequently be used in the analysis. To design the form, 124 computerized health records of patients with a current pregabalin prescription were selected from the e-CAP computer program and analyzed. Computerized health records were extracted from anonymized data. Diagnoses that could be associated with pregabalin use were identified and grouped together. The codes of other drugs used in combination with pregabalin were compiled to analyze which were most common, and available data on kidney function was included. Diseases were coded according to the 10th version of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10), and drugs were coded according to the World Health Organization (WHO) ATC classification system (Supplementary Appendix 1).

The study variables were both demographic (gender, age) and clinical (licensed pregabalin indications, treatment duration, dosing schedule, diagnoses, kidney function, previous treatment with pregabalin, and drug treatment in combination with pregabalin). Kidney function was assessed by glomerular filtration rate (GFR). According to data published on chronic kidney disease by the National Kidney Foundation, a GFR below 15 mL/min is considered the most serious and indicates kidney failure [12].

The indicators were related to the daily dose of pregabalin (by age, gender, treatment duration, kidney function, and appropriate treatment in terms of dose), diagnoses (appropriateness according to indication or kidney function), and treatment (appropriateness according to diagnosis and daily dose or according to diagnosis and treatment duration).

Ethical Review Board Approval

Ethical approval was not required as this was a retrospective secondary analysis of suitably anonymized data sets. It was not an experimental study, and patients were not recruited. The study was not funded.

Data Analysis

Initially, a descriptive analysis of the data was carried out, in which discrete variables were expressed in proportions or frequencies, and continuous variables as means and standard deviations. Then, frequencies were compared in a bivariate analysis using χ square, and means were compared using Student's *t* test or analysis of variance, depending on the number of variables to be analyzed. Results were considered statistically significant when the *P* value was 0.05 or less. The statistical analysis was carried out using SPSS 17.0 software.

A descriptive, cross-sectional, multicenter study of pregabalin use was carried out in the same setting in 2009 with a representative sample of patients (N = 256). The previous results were compared with those of the study reported here [13].

Results

Description of the Population: Demographic Data

The population of Catalonia in 2014 was 7,508,106, 0.14% lower than in 2013. In the DAP under study, which has four primary care services, the total population covered by the public health system was 1,206,219 in 2014 [10].

On the cutoff date, 10,155 patients were taking pregabalin prescribed by one of the teams in the DAP under study. Therefore, an average of 8.4 patients per 1,000 inhabitants had a pregabalin prescription. Of these 10,155 patients, 64.2% (N = 6,522) were women. The average patient age was 62.3 years (SD = 15.2 years), 60.8 years for men and 63.2 years for women; the difference was statistically significant (*P* < 0.005). Patients were classified into four age groups: younger than 25 years (0.8% of patients), 25 to 50 years (22.6%), 51 to 65 years (31.8%), and older than 65 years (44.8%). Patient age varied from 10 to 101 years, so current pregabalin treatments were detected in the nonadult population: 29 patients were under 18 years old, a dosing schedule that is outside the age limits specified in the summary of product characteristics (SmPC) of pregabalin.

Description of the Population: Clinical Data

Pattern of Pregabalin Use

The length of treatment with pregabalin was studied; the average was 413.4 days (SD = 523.2 days). A total 66.6% of patients had been treated for less than a

year (N = 6,762), 14.6% for between one and two years (N = 1,485), 12.6% for between two and four years (N = 1,279), 4.7% for between four and six years (N = 473), and 1.5% for more than six years (N = 156).

The records of 202 patients did not specify the dosing schedule (153 patients) or were invalid (49 patients). Therefore, the analysis of dosing schedule results only refers to 9,953 patients (Figure 1). A wide range of dosing schedules was recorded: 11 in total, of which four could be considered subtherapeutic, according to SmPC.

The average daily dose administered to patients treated with pregabalin was 151 mg (SD = 113.3 mg; minimum dose: 13 mg, maximum dose: 2,700 mg). Dosing schedules by gender, age group, length of treatment, and according to kidney function are represented in Figure 2, A–D. Differences in average daily dose were statistically significant according to gender and for all the age groups ($P < 0.005$).

Between the shortest treatment group (patients with a treatment duration of less than a year, in which the average daily dose was lower) and the other groups, the differences between average daily dose were statistically significant ($P < 0.005$). In addition, there were statistically significant differences ($P < 0.005$) in average daily dose between the group that had been receiving treatment for one to two years and the group that had been treated for more than six years.

Significant differences were also found between the average daily dose according to GFR ($P < 0.005$). Not all the patients in the study were included in this analysis as the GFR was not known for all of them. In patients with GFRs lower than 15 mL/min, which is indicative of moderate or severe kidney failure [12], the dose was higher than the recommended maximum in 47% of patients. Finally, when the maximum recommended dose according to kidney function was compared with the daily dose prescribed to patients in the study, it was found that 45 patients (0.4% of the total) were not prescribed an appropriate dose according to their GFR. Of these 45 patients, 20 (44%) were administered a higher daily dose than the authorized 600 mg.

Pregabalin was found to be prescribed for nine diagnoses (Figure 3). Each patient may have had more than one specific diagnosis, which is why the results add up to over 100%.

To determine whether the diagnoses matched the drug indications, we considered that patients received appropriate treatment according to the drug indications (neuropathic pain, GAD, and epilepsy) when they had one or more appropriate diagnoses, even if they also had inappropriate diagnoses. A total of 68.2% of patients had at least one of the diagnoses licensed in the SmPC. A total of 6.9% of patients did not have any recorded diagnosis. Regarding whether diagnoses were

appropriate or not according to patient kidney function, of the 45 patients who did not have a pregabalin dosing schedule adapted to their GFRs, 29% did not have a diagnosis that was considered appropriate.

Appropriateness of Treatment According to Diagnosis, Dosing Schedule, and Length of Treatment

Very similar patterns were found for the average daily dose prescribed according to whether or not the diagnosis was appropriate (in 50% of cases, the diagnosis did not warrant the prescription considering also dosing schedule and length of treatment). There were, however, significant differences ($P < 0.05$) between diagnostic groups (Table 1). The average treatment duration was analyzed for both appropriate and inappropriate diagnoses (Table 2). Significant differences ($P < 0.05$) were found between some diagnostic groups.

Table 3 shows the distribution of diagnoses according to treatment duration. The number of patients with each diagnosis did not add up to the total number of patients in the study as some patients had more than one diagnosis; therefore, the total corresponds to the number of diagnoses rather than the number of patients. In addition, an analysis of the appropriateness of the prescriptions and treatment durations (Figure 4) showed no significant differences ($P > 0.05$).

Drug Treatment Prior to Pregabalin

We assessed whether other drugs had been administered prior to the use of pregabalin to treat the same health problem. A total of 10.9% of patients had taken amitriptyline before starting treatment with pregabalin; 13.0% had taken gabapentin, 4.2% continued to take gabapentin or amitriptyline, and 71.9% had not taken either amitriptyline or gabapentin before starting treatment with pregabalin. A total of 66% of current treatments had started during the last year.

Drug Treatment in Combination with Pregabalin

Along with pregabalin, patients with neuropathic pain, bone and joint pain, fibromyalgia, spondylopathy and dorsopathy, depression, and neuralgia were prescribed various drugs for pain management (Supplementary Appendix 1). The drugs were compatible, so each patient could take more than one at a time. The drugs that were prescribed most frequently were analgesics (42.0% of patients), anxiolytics (35.4% of patients), and opioid analgesics (30.0% of patients). A total of 1.1% of patients took pregabalin and gabapentin concurrently.

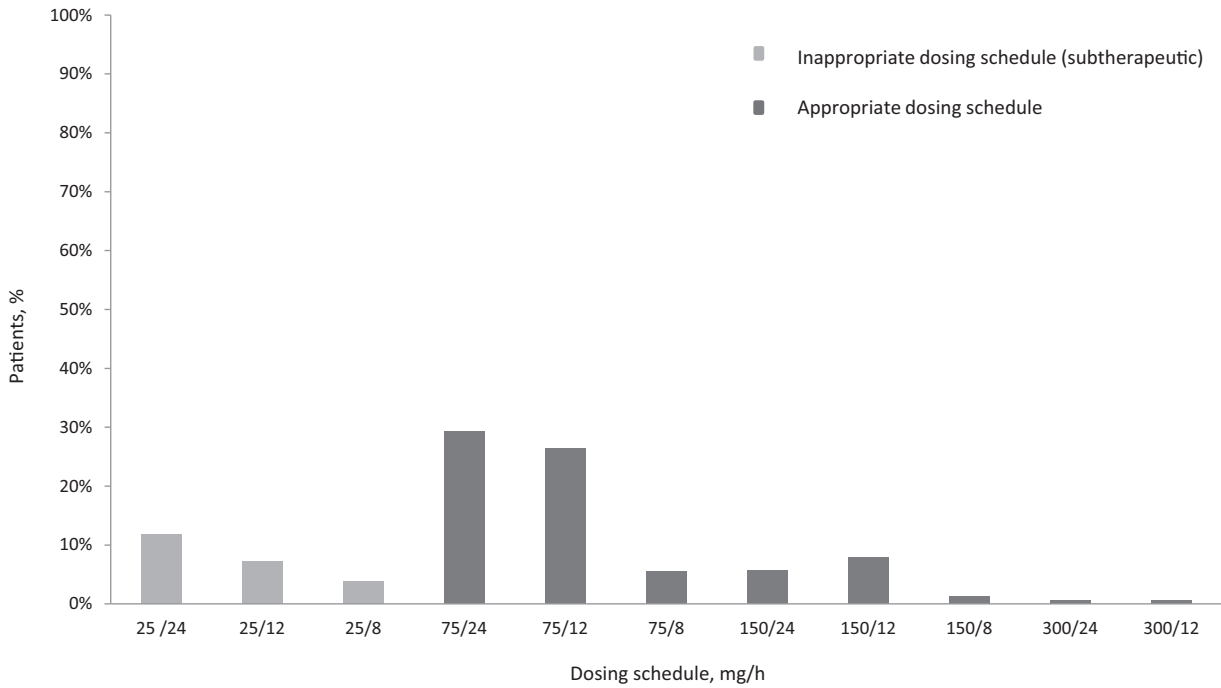


Figure 1 Distribution of patients according to dosing schedule.

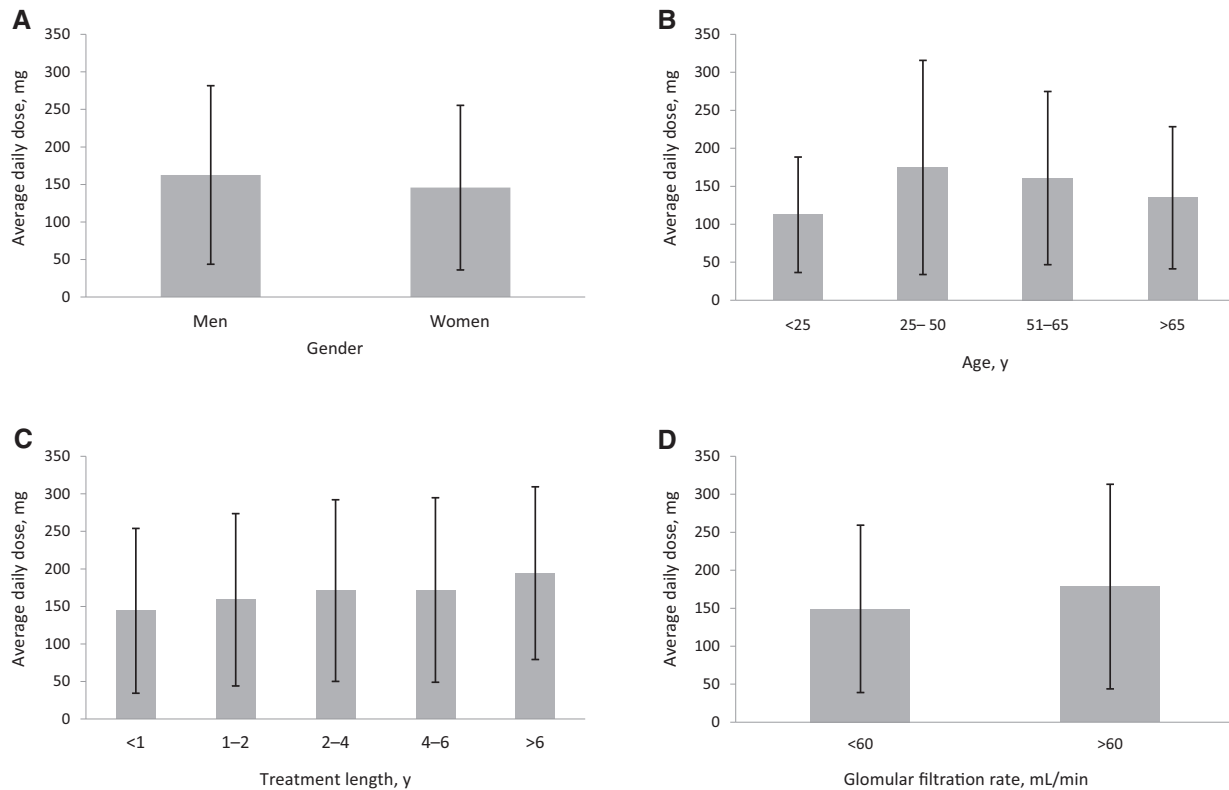


Figure 2 Distribution of average daily dose by gender (A), by age group (B), by duration of treatment (C), and according to kidney function (D).

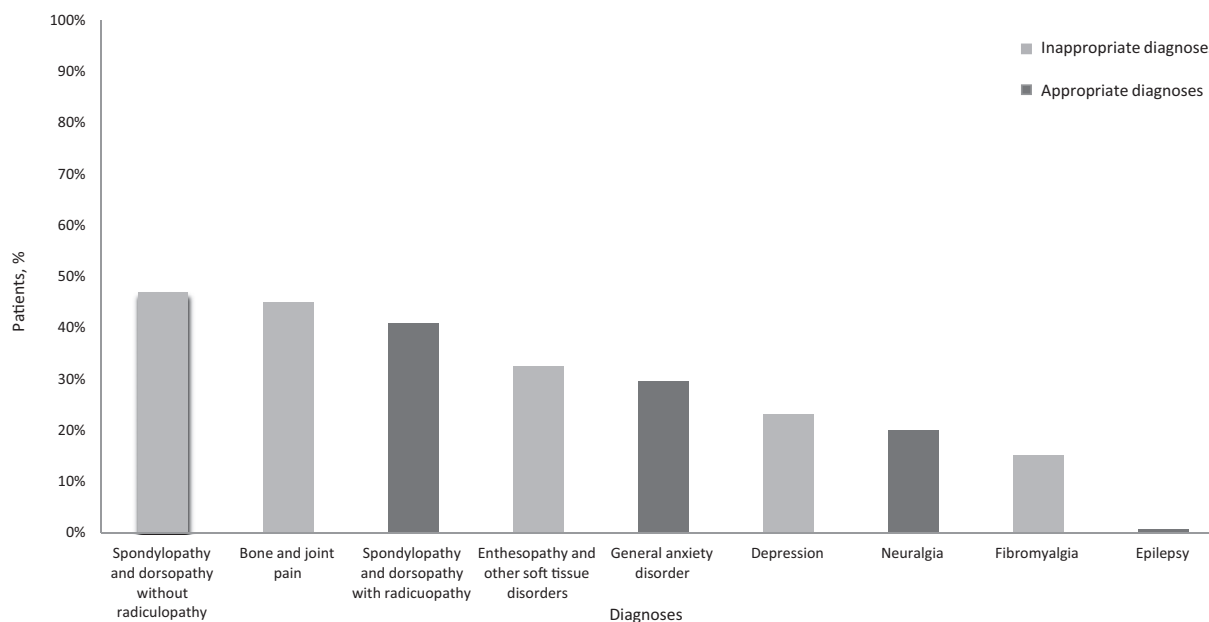


Figure 3 Distribution of patients according to the nine diagnoses encountered.

Table 1 Diagnoses and average daily dose

Diagnoses	Patients with this Diagnosis, No.	Average Daily Dose, mg \pm SD	Patients without this Diagnosis, No.	Average Daily Dose, mg \pm SD	<i>P</i>
Spondylopathy and dorsopathy without radiculopathy	4,696	150.7 \pm 113.0	5,257	152.9 \pm 114.0	0.330
Bone and joint pain	4,517	145.4 \pm 104.9	5,436	157.2 \pm 119.6	<0.005*
Spondylopathy and dorsopathy with radiculopathy	4,103	157.7 \pm 108.9	5,850	147.7 \pm 116.2	<0.005*
Enthesopathy and other soft tissue disorders	3,262	148.3 \pm 104.5	6,691	153.1 \pm 117.4	0.101
General anxiety disorder	2,920	154.3 \pm 114.4	7,033	150.8 \pm 112.9	0.167
Depression	2,290	164.0 \pm 128.2	7,663	148.2 \pm 108.2	<0.005*
Neuralgia	2,008	160.2 \pm 118.5	7,945	149.7 \pm 111.9	<0.005*
Fibromyalgia	1,509	164.3 \pm 117.3	8,444	149.6 \pm 112.5	<0.005*
Epilepsy	68	154.4 \pm 117.8	9,886	151.8 \pm 113.3	0.850

*Significant differences.

Discussion

The present study provides new information on the prescription patterns of pregabalin in general practice in Catalonia, Spain. The prevalence and incidence of pregabalin use associated with specific indications, according to recorded diagnoses, were determined on the basis of clinical information available from the e-CAP database [11]. We linked several demographic and clinical characteristics to pregabalin use. To our knowledge, this is the first study that provides novel information regarding the prescription of pregabalin in patients with

renal impairment. However, some limitations should be considered.

This study is based on prescription data, so we cannot ascertain whether the prescriptions were actually used or whether the drugs were taken by the patient.

Secondly, the clinical diagnoses made by general practitioners may not be accurate, so all pregabalin prescriptions were analyzed, whether or not they were linked to licensed indications. The study was carried out using data collected from a restricted area of northeastern

Table 2 Diagnoses and length of treatment

Diagnoses	Patients with this Diagnosis, No.	Average Length of Treatment, d \pm SD	Patients without this Diagnosis, No.	Average Length of Treatment, d \pm SD	P
Spondylopathy and dorsopathy without radiculopathy	4,776	388.8 \pm 478.7	5,379	435.3 \pm 551.9	<0.005*
Bone and joint pain	4,593	535.4 \pm 104.9	5,562	390.4 \pm 511.8	<0.005*
Spondylopathy and dorsopathy with radiculopathy	4,157	415.5 \pm 529.4	5,998	147.7 \pm 116.2	0.746
Enthesopathy and other soft tissue disorders	3,300	424.3 \pm 526.8	6,855	408.2 \pm 521.4	0.146
General anxiety disorder	3,010	398.1 \pm 491.6	7,145	419.9 \pm 535.9	<0.005*
Depression	2,359	420.3 \pm 512.3	7,796	411.4 \pm 526.5	0.469
Neuralgia	2,034	439.6 \pm 537.0	8,121	406.9 \pm 519.5	<0.005*
Fibromyalgia	1,537	459.0 \pm 540.2	8,618	405.3 \pm 519.7	<0.005*
Epilepsy	69	361.8 \pm 466.8	10,086	413.8 \pm 523.6	0.411

*Significant differences.

Table 3 Diagnoses and treatment duration

Diagnoses	<1 y, %	1–2 y, %	2–4 y, %	4–6 y, %	>6 y, %
Spondylopathy and dorsopathy without radiculopathy	19.13	17.82	17.68	15.17	14.41
Bone and joint pain	17.21	18.27	19.05	29.71	20.22
Spondylopathy and dorsopathy with radiculopathy	16.23	15.83	15.64	15.57	18.28
Enthesopathy and other soft tissue disorders	12.69	12.81	12.91	13.30	13.29
General anxiety disorder	11.87	12.15	10.31	11.60	8.59
Depression	9.25	8.81	9.01	8.68	9.70
Neuralgia	7.64	8.10	8.36	8.84	8.59
Fibromyalgia	5.70	5.96	6.77	6.89	6.92
Epilepsy	0.28	0.25	0.27	0.24	0.00

Spain; therefore, our findings may not be applicable to the entire Spanish population. However, the evidence in the literature and comparison with a previous study carried out in the same setting in 2009 [13] support the results on pregabalin use, at least in this area.

Other potential indications for pregabalin are under study, despite controversial results. The frequent off-label use of pregabalin in clinical populations is found in both primary and specialized care (perioperative settings and analgesia/anesthesia protocols) [14,15]. Others have studied the potential for pregabalin abuse and dependence [16].

Characteristics of the Population with Pregabalin Prescriptions

The population distribution by gender and age was similar to that observed in the previous study carried out in 2009 in the same area [13].

The prevalence of pregabalin prescription by gender did not differ among patients with conditions for which the drug is licensed in the EU [3]. However, pregabalin is also used for conditions such as fibromyalgia and bone and joint pain (off-label use), and in this case current prescriptions were more prevalent among women. In the EPISER study (in 2000) [17], the prevalence of fibromyalgia in the Spanish population was estimated at 2.4%, with 4.2% for women and 0.2% for men. It is important to note that pregabalin was authorized in Spain in July 2004, so this could explain the differences between the EPISER study and our results. The fibromyalgia prevalence data from the EPISER study also contrast with a prevalence close to 10% in countries such as Israel, the United States, the United Kingdom, and Canada [18]. As the diagnostic criteria are only clinical and the etiopathogenesis has not yet been clarified, it is very difficult to study and determine a therapeutic approach to fibromyalgia and to make epidemiological comparisons between countries.

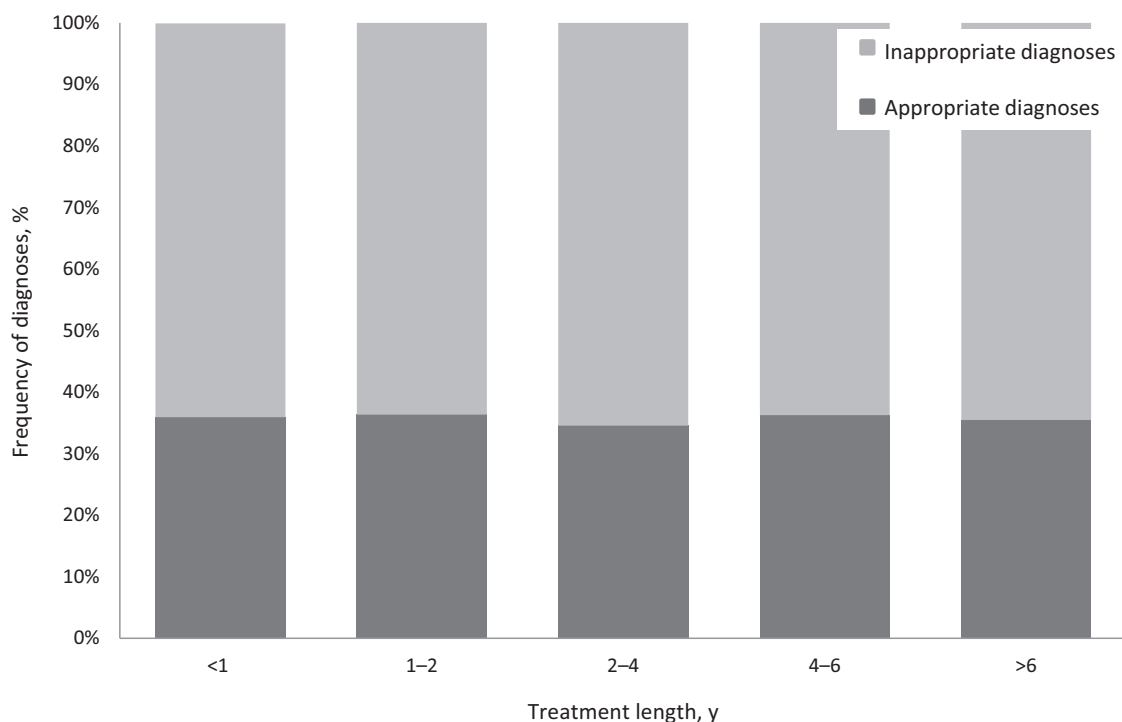


Figure 4 Distribution of appropriate and inappropriate diagnoses in patients, according to treatment length.

As for the distribution of the study population by gender, the average age of patients (62.3 years) was an expected result, considering that the geriatric population suffers more from chronic pain. In a study of 18,626 patients carried out from 2005 to 2009 in Stockholm [19], it was found that the average ages of men and women who used pregabalin were 62 and 64 years, respectively.

Pattern of Pregabalin Use

Two-thirds of patients had been undergoing treatment with pregabalin for less than a year. In the previous study carried out in 2009, 50% of the patients had been treated for less than a year [13]. This change could be due to the fact that treatments are now shorter or that more new treatments are being started. With reference to the high variability in the dosing schedules, our results agreed with the previous study [13].

The licensed dose according to the SmPC is very similar for the three indications of pregabalin. Generally, pregabalin treatment can be started at a dose of 150 mg per day. Based on individual patient response and tolerability, the dose may be increased to 300 mg per day after an interval of three to seven days and, if needed, to a maximum dose of 600 mg per day after an additional seven-day interval [3]. Notably, 41.2% of patients had a dosing schedule lower than that indicated, which could lead to a lack of effectiveness of the treatment.

In patients older than age 25 years, the average daily dose decreased as the age range increased. This result was found to be statistically significant ($P < 0.005$) and was expected [13]. Older patients require lower doses due to a reduction in kidney function. Women were prescribed lower doses than men, although no difference by gender is specified in the SmPC [3]. The analysis of daily dose according to treatment duration showed that the patients with the lowest average daily dose were those whose treatment had lasted less than a year. This could be due to a lack of effectiveness, which becomes evident the longer the treatment lasts. In the study carried out in 2009 [13], the average daily dose was also higher in patients who were treated for more than a year.

Characteristics of Diagnoses and Licensed Indications of Pregabalin

Only 68.2% of patients had at least one of the diagnoses warranting pregabalin prescription. The International Association for the Study of Pain (IASP) [20] defines neuropathic pain as pain caused by a lesion or disease of the somatosensory nervous system. Neuropathic pain is a clinical description (not a diagnosis) requiring a demonstrable lesion or a disease that satisfies established neurological diagnostic criteria. Neurologists generally consider pain to be neuropathic when there is a clear lesion of the nervous system [21]. However, the IASP definition is broader, and the fact that it includes the term “dysfunction” could mean that pathologies

such as fibromyalgia are considered a kind of neuropathic pain.

Only 0.7% of patients took pregabalin to treat epilepsy, which shows that, despite the fact that this drug belongs to the group of antiepileptics, it is mainly used for other indications.

In terms of the evaluation of appropriate treatment according to diagnosis and daily dose, our results differed from those of the study carried out in 2009 [13] in the same DAP, in which the daily dose of patients with an appropriate diagnosis was higher than that of patients with an inappropriate diagnosis. This could be due to an increase in the number of patients with bone and joint pain or dorsopathy without radiculopathy diagnoses, which are not authorized pregabalin indications [3].

In the case of diagnoses that are not included in the SmPC [3], such as bone and joint pain or fibromyalgia, the treatment durations were longer than those of licensed indications such as GAD or epilepsy. This result, also observed in the study undertaken in 2009 [13], is surprising and could be due to the fact that treatments for bone and joint pain tend to be continued for longer.

Treatment Alternatives to Pregabalin

Regarding the review of previous drug treatment, it was found that approximately 72% of the patients did not have a prescription for either gabapentin or amitriptyline for the same health problem before they were prescribed pregabalin. In contrast to the results of our study presented here, Wettermark et al. [19] showed that 55% of patients had used antidepressants, 49% had used opioids, and 48% had used sedatives before they started treatment with pregabalin.

A retrospective study of administrative records in Sweden (2004–2009) [22] to explore treatment patterns in patients with chronic pain diagnoses and the initiation of pharmacological treatment indicated for neuropathic pain showed different results from those presented here. Of the patients who were assumed to be treated for neuropathic pain, 16% had a neuropathy diagnosis, 18% had a mixed pain diagnosis, and the remaining 66% had another diagnosis related to chronic pain. The most common first prescription was amitriptyline (40%), followed by pregabalin (22%) and gabapentin (19%). More than half of the patients had discontinued treatment at three months, and 60% to 70% at six months; 7% of those who discontinued this treatment switched to or remained on another analgesic drug. A small proportion of patients (11%) had an added analgesic prescription in parallel to the pharmacological treatment indicated for neuropathic pain, and more than one-fifth (22%) of patients were also prescribed a psychiatric drug (selective serotonin reuptake inhibitor or benzodiazepines).

Gabapentin and amitriptyline have been on the market longer than pregabalin, and there is abundant evidence of their effectiveness and safety. Reports by Spanish pharmacotherapeutic committees recommend the use of gabapentin or amitriptyline prior to pregabalin [5,10], which is consistent with the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines on the treatment of neuropathic pain (2012) [23] and the Cochrane review by Wiffen et al. [24], which concluded that clinical trials support the use of gabapentin and pregabalin in some neuropathic pain conditions (painful diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia, and central neuropathic pain) and fibromyalgia. For other antiepileptic drugs, there was no evidence, insufficient evidence, or evidence of a lack of effect, although clinical practice experience indicates that some patients can achieve good results with antiepileptics other than gabapentin or pregabalin. In December 2014, the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [25] concluded that the efficacy of gabapentin was similar to that of antidepressants and pregabalin in relieving pain in diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia, and fibromyalgia.

In this study, coprescriptions with pregabalin of other analgesics were most frequently found in non-neuropathic pain conditions such as bone and joint pain and spondylopathy without radiculopathy, and coprescriptions of other anxiolytics were most frequently found in GAD. Patients with concurrent prescriptions for gabapentin and pregabalin were also found (1.1%; N = 114); these two drugs have the same mechanism of action, and although no pharmacokinetic interactions between them have been reported, pregabalin may displace gabapentin from receptors [3].

Strategies to Improve Results

Potential interventions include studying the safety and efficacy of pregabalin in patients younger than age 18 years, flagging inappropriate doses according to GFR for review and possible dose reduction, sending reminders to doctors about indications for pregabalin, and providing information on inappropriate diagnoses and alternatives to pregabalin.

Another opportunity for improvement would be to replace pregabalin with gabapentin in patients with neuropathic pain, based on costs and safety. Both gabapentin and pregabalin were initially developed as antiepileptic drugs. Both agents are also licensed for use in neuropathic pain, on the basis of scientific evidence. The mechanism of action is similar in both drugs. However, it is important to note that gabapentin has nonlinear pharmacokinetics, which means that the dose needs to be carefully adjusted. In this way, if pregabalin treatment needs to be withdrawn or replaced with an alternative drug, the dose should be gradually reduced over at least a week. This minimizes the risk of a greater frequency of crises for patients with convulsive disorders. [3] The procedure for replacing pregabalin with gabapentin consists of remembering that the

standard dosing schedule for pregabalin is 150 mg per 12 hours (maximum daily dose of 600 mg), while that of gabapentin is 600 mg per eight hours (maximum daily dose of 3,600 mg).

The principal clinical practice guidelines recommend amitriptyline as the firstline treatment for neuropathic pain, except in trigeminal neuralgia, in which the use of carbamazepine is recommended, and when the complications associated with TCAs are prevalent, such as in older adults. If there is a lack of response, intolerance, or a partial but insufficient response to amitriptyline, the ICS Pharmacotherapeutic Commission recommends changing to or adding gabapentin, which leaves pregabalin as the third choice of drug [10]. According to the NICE [23] publication and in the absence of more detailed data, recommendations cannot be made about initiating or switching to gabapentin following pregabalin treatment or vice versa. The individual SmPCs [3] suggest that either agent can be discontinued over the course of a week, although whether this is relevant for patients with neuropathic pain remains unclear.

Conclusions

This study supports other literature demonstrating that pregabalin is used frequently off-label and for unlicensed indications in both primary care and hospital care (in the perioperative setting and analgesia/anesthesia protocols) settings. These findings indicate the need for better training to improve diagnostic and prescription procedures for achieving better treatment outcomes. Our study also provides novel information about the frequency with which patients with renal impairment are prescribed doses of pregabalin that exceed clinical recommendations.

Authors' Contributions

All authors actively participated in the preparation of this document in accordance with the principles of the Uniform Requirements of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), and all those who fulfilled those criteria are listed as authors.

Supplementary Data

Supplementary data are available at *Pain Medicine* online.

References

- 1 Brevik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10(4):287–333.
- 2 Scottish Intercollegiate Guidelines Network—SIGN. Management of chronic pain. A national clinical

guideline. SIGN 136. 2013. Available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN136.pdf> (accessed December 15, 2016).

- 3 European Medicines Agency (EMA). Human medicines. Available at: <http://www.ema.europa.eu/ema/> (accessed November 24, 2016).
- 4 Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;8(3):CD007076.
- 5 Ministry of Health, Social Services and Equality (MSSSI). [Use of antiepileptics in Spain {1992–2006}]. Available at: http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/porTema/home.htm (accessed December 20, 2014).
- 6 The Pharmaceutical Market (Spain). IMS Health, 2016.
- 7 Government of Catalonia. Catalan Health Service (CatSalut). Monthly monitoring report of pharmaceutical services.
- 8 US Food and Drug Administration (FDA). Living with fibromyalgia, drugs approved to manage pain. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM107805.pdf> (accessed April 25, 2016).
- 9 Carville SF, Arendt-Nielsen L, Bliddal H, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67(4):536–41.
- 10 Institut Català de la Salut (ICS). Barcelona: Unitat de coordinació i estratègia del medicament; 2014. Available at: <http://www14.gencat.cat/sacgencat/AppJava/organigrama.jsp?codi=10137&jq=200001> (accessed December 20, 2016).
- 11 Marimon-Suñol S, Rovira-Barberà M, Acedo-Anta M, Nozal-Baldajos MA, Guanyabens-Calvet J. [Shared electronic health record in Catalonia, Spain]. *Med Clin (Barc)* 2010;134(suppl 1):45–8.
- 12 National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(suppl 1):S1–S266.
- 13 Lopez-Penalva L, Oms M, Pedraza-Gutierrez A, et al. Appropriateness of prescribing pregabalin. *Int J Clin Pharm* 2011;33(2):401. In: 39th ESCP European Symposium on Clinical Pharmacy and 13th SFPC Congress: Clinical Pharmacy at the Front Line of Innovations; October 21–23, 2010; Lyon, France.

- 14 Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD008307.
- 15 Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* 2007;104(6):1545–56.
- 16 Bodén R, Wettermark B, Brandt L, Kieler H. Factors associated with pregabalin dispensing at higher than the approved maximum dose. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70(2):197–204.
- 17 Mas AJ, Carmona L, Valverde M, Ribas B. EPISER Study Group. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: Results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(4):519–26.
- 18 Buskila D. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:117–27.
- 19 Wettermark B, Brandt L, Kieler H, Bodén R. Pregabalin is increasingly prescribed for neuropathic pain, generalised anxiety disorder and epilepsy but many patients discontinue treatment. *Int J Clin Pract* 2014;68(1):104–10.
- 20 Merskey H, Bogduk N. Taskforce on taxonomy of the The International Association for the Study of Pain (IASP): Classification of Chronic Pain. Descriptions of Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2nd edition (revised). Seattle: IASP Press; 2011. Available at: <http://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673&navItemNumber=677> (accessed April 1, 2016).
- 21 Pérez I, Ayuga F. Servicio de Neurología del Hospital Virgen de la Salud de Toledo. [Neuropathic pain]. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM). Available at: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/ix_04_dolorneuropatico.pdf (accessed January 26, 2017).
- 22 Gustavsson A, Bjorkman J, Ljungcrantz C, et al. Pharmacological treatment patterns in neuropathic pain—lessons from Swedish administrative registries. *Pain Med* 2013;14(7):1072–80.
- 23 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). London: NICE; 2012. Available at: <https://www.evidence.nhs.uk/search?q=%22How+do+you+switch+between+pregabalin+and+gabapentin+for+neuropathic+pain%2C+and+vice+versa%22> (accessed December 20, 2016).
- 24 Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia—an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD010567.
- 25 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Gabapentin for adults with neuropathic pain: A review of the clinical evidence and guidelines 2014. Available at: <https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/dec-2014/RC0594%20Gabapentin%20for%20neuropathic%20pain%20Final.pdf> (accessed April 1, 2016).

RESUMEN

El consum de pregabalina va experimentar un augment exponencial en els darrers anys i al 2013 va assolir la 2a posició en despesa dels medicaments a Catalunya. A la Unió Europea, la pregabalina està autoritzada per tractar l'epilèpsia, el dolor neuropàtic i el TAG en adults.

L'objectiu principal d'aquest primer estudi va ser determinar l'adequació del tractament de la pregabalina als diagnòstics en que s'estava indicant, així com establir el patró de prescripció per a, en cas que fos necessari, dissenyar intervencions de millora.

Es va dur a terme un estudi descriptiu, transversal, multicèntric en 53 centres d'atenció primària que donen cobertura a una població aproximada de 1250000 habitants. Es van trobar 10155 pacients amb prescripció de pregabalina en el moment del tall (maig de 2014). Es van registrar les dades de cada pacient, variables demogràfiques com l'edat i el sexe, la dosi diària de pregabalina, diagnòstics, l'índex de filtració glomerular (IFG), el temps en tractament, la medicació prèvia i el tractament indicat segons diagnòstic aprovat en la fitxa tècnica.

Es va observar que un 64.2% dels pacients tractats amb pregabalina eren dones i l'edat mitjana era de 62.3 anys (desviació estàndard, DE \pm 15.2). Es van trobar 29 pacients menors de 18 anys. El 67.6% (N = 6860) dels pacients prenia pregabalina per un diagnòstic autoritzat en la fitxa tècnica. El 68.7% dels pacients presentava un diagnòstic inadequat d'artrosi i el 20.8% de fibromialgia, aquest últim diagnòstic no indicat a la fitxa tècnica del medicament. Finalment, el 21.9% dels pacients no presentaven cap diagnòstic associat. El 71.9% (N = 7,299) dels pacients van començar el tractament amb pregabalina sense utilitzar medicaments que es consideren de primera línia com l'amitriptilina o la gabapentina (només un terç havia iniciat el tractament amb amitriptilina o gabapentina). El 66% dels tractaments actius s'havien iniciat un any abans. La dosi diària mitjana va ser de 151 mg (DE \pm 113.3) en comparació amb 135 mg (DE \pm 93.6) per a persones majors de 65 anys. La dosi diària va ser superior a la màxima segons l'IFG, com a 0.4% del total. En pacients amb menor IFG, de 15

ml/min, la dosi va superar la dosi màxima recomanada en un 47.4% dels pacients (N = 9). Dos terços dels tractaments tenien un diagnòstic aprovat en la fitxa tècnica. Una petita proporció de pacients menors de 18 anys van ser tractats amb pregabalina.

En el moment de l'estudi es van proposar intervencions per tal de millorar la prescripció de pregabalina. Les intervencions proposades incloïen l'estudi de la seguretat i l'eficàcia de pregabalina en pacients menors de 18 anys, marcar les dosis inadequades segons el filtrat glomerular per a la seva revisió i una possible reducció de la dosi, enviar recordatoris als metges sobre les indicacions de pregabalina i proporcionar informació sobre diagnòstics inadequats i alternatives a pregabalina. Una altra opció de millora seria substituir la pregabalina per gabapentina en pacients amb dolor neuropàtic, en funció dels costos i la seguretat.

Segon article

Tapentadol and oxycodone/naloxone prescribing patterns in primary health care in Catalonia, Spain: a cross-sectional study

Montserrat Viñas-Bastart, Míriam Oms-Arias, Àfrica Pedraza-Gutiérrez, Irene Lizano-Díez, Eduardo L. Mariño, Pilar Modamio

Risk Manag Healthc Policy. 2021;14:4155-4168

doi: 10.2147/RMHP.S301724


- Indicadors de qualitat

Revista: **Risk Management and Healthcare Policy**

Factor d'impacte en JCR 2021: **2.853**

Categoria, quartil (JCR 2021): **Health Policy and Services, Q2 (43 de 88)**

Tapentadol and Oxycodone/Naloxone Prescribing Patterns in Primary Health Care in Catalonia, Spain: A Cross-Sectional Study

Montserrat Viñas-Bastart¹
 Míriam Oms-Arias²
 Àfrica Pedraza-Gutiérrez²
 Irene Lizano-Díez¹ 
 Eduardo L Mariño¹ 
 Pilar Modamio¹ 

¹Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care Unit, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ²Costa de Ponent Primary Care Directorate, Catalan Institute of Health, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

Objective: To characterize the use of tapentadol and the combination oxycodone/naloxone in primary health care. Data on their use and possible misuse will allow the identification of risk factors and to design protocols to reduce and prevent avoidable harm to patients being treated for pain.

Design: A descriptive, cross-sectional and multicenter study was performed.

Setting: Fifty-three primary health care teams, which provides healthcare for 1,300,000 inhabitants.

Patients: A total of 1840 patients had active prescriptions of tapentadol and 985 of oxycodone/naloxone.

Methods: Demographic (age, sex) and clinical (glomerular filtration rate; active liver disease; dosing and duration of treatment), prescribed daily dose (according to age, sex, length of treatment), concomitant analgesic treatment and diagnosis. Patient information was obtained from medical records.

Results: Most of the patients were women (>74.0% in both cases), and the average age was 69.3 years (women: 70.1±13.2; men: 66.7±13.9 years) in the case of tapentadol and 70.6 years (women: 64.0±13.6; men: 72.6±14.3 years) in the case of oxycodone/naloxone. Only 12.2% of patients taking tapentadol and 12.1% taking oxycodone/naloxone had a normal renal function. In both cases, 4.1% of patients had active liver disease. The average length of treatment was 246.4 days in oxycodone/naloxone and 199.0 days in tapentadol. It was recorded that 85.1% of patients in the case of tapentadol and 89.0% in the oxycodone/naloxone had at least another drug prescribed for pain. About 42.2% of patients treated with tapentadol and 34.4% of patients treated with oxycodone/naloxone had associated neuralgia as a diagnosis.

Conclusion: The pattern of use and profile of patients with tapentadol and oxycodone/naloxone had more similarities than differences, and suggested that prescribing practice, and monitoring should be assessed regularly to ensure patient safety and effective management of pain.

Keywords: clinical practice pattern, chronic pain, opioids, oxycodone/naloxone, primary health care, culture, tapentadol

Correspondence: Pilar Modamio
 Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care Unit, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Av. Joan XXIII, 27-31, Barcelona, 08028, Spain
 Tel/Fax +34 934024544
 Email pmodamio@ub.edu

Introduction

Although there is no uniformity in terms of its definition, chronic pain is generally understood as the one that persists beyond 3 or 6 months from its appearance or beyond the expected healing period for a given lesion.¹ Chronic pain is one of the most frequent causes why general population looks for medical treatment, and is

often poorly managed.^{2,3} Approximately 20% of United States adults have chronic pain⁴ and it also affects 20% of European citizens.⁵ Spain shows a prevalence of chronic pain in the adult population (≥ 18 years) of 16.6%.⁶

Chronic opioid therapy has limited data supporting its long-term effectiveness more than three months for the management of chronic non-malignant pain⁷ and the use in the long term remains controversial, also because of the adverse events.⁸ Besides, it must be taken into account that chronic pain is often accompanied by mood and sleep disorders, and other chronic conditions that can result in complex medication regimens and an increased risk of drug interactions and side effects.⁷

Regarding opioids' side effects, the most habitual encompass dry mouth, vomiting, nausea, fatigue, increased sweating, itching, drowsiness and constipation, with a remarkable negative impact on patient quality of life.^{8,9} Tapentadol demonstrated to have fewer side effects at the central nervous system (CNS), which could reduce dependence^{10,11} and fewer gastrointestinal side effects than morphine and oxycodone.¹² In this regard, the combination of naloxone with oxycodone improves opioid-induced bowel dysfunction, characterized by constipation, incomplete evacuation, bloating, and increased gastric reflux, which helps increase the acceptability of opioid treatment for pain.^{13,14}

In Spain, tapentadol is still covered by patent law and dosage forms are only marketed as trademarks, both the extended-release tablets (dosages of 25, 50, 100, 150, 200 and 250 mg) and the immediate-release tablets (dosages of 50, 75 and 100 mg).¹⁵ Oxycodone/naloxone combination is marketed as trademarks and generics of extended-release tablets in different dosages (5/2.5 mg, 10/5 mg, 20/10 mg and 40/20 mg).¹⁶ An increase in the consumption of tapentadol and oxycodone/naloxone expressed in defined daily doses per 1000 inhabitants per day (DHD) over the years 2014 to 2017 (1.3% DHD tapentadol and 1.4% DHD oxycodone/naloxone to 2.3% DHD and 1.9% DHD, respectively) was found in our study area of primary health care. Despite the increasing influence of general practitioners on the opioid analgesics' prescription for the chronic pain treatment, to our knowledge, there were no findings in the literature of descriptive studies and comparative analysis of the use of these drugs in primary care practice.⁸ Thus, the aim of the present study was to characterize the use of tapentadol and the combination oxycodone/naloxone in primary health care. Data on their use and possible misuse will allow the identification of

risk factors and to design protocols to reduce and prevent avoidable harm to patients being treated for pain.

Materials and Methods

Design and Setting of the Study

A descriptive and cross-sectional multicenter study was carried out. It covered fifty-three primary health care teams in the Primary Care Directorate (DAP) Costa de Ponent of the Catalan Institute of Health (ICS), which provides healthcare for 1.3 million inhabitants.^{17,18}

Data Source, Collection, and Variables

The target population were patients with an active prescription of tapentadol or the oxycodone/naloxone combination on August 13, 2018. The Summary of Product Characteristics (SmPC) of all (brand-named and generic) marketed prescription medicines containing these drugs were reviewed to evaluate their authorized therapeutic use. The information of the patients was obtained and extracted anonymously.

The variables studied about patient data were age, sex, glomerular filtration rate (GFR: >90 mL/min, 60–89 mL/min, 45–59 mL/min, 30–44 mL/min, 15–29 mL/min and data not registered) and active liver disease. As for the prescription data: duration of treatment (>30 days, 31–90 days, 91–180 days, 181–366 days, 1–2 years, and more than 2 years), prescribed daily dose according to age (in case of oxycodone/naloxone doses are only referred to as oxycodone since the dose of naloxone is always half of oxycodone), sex and length of treatment, concomitant analgesic treatment and diagnosis. Patient data was obtained from clinical records (e-CAP computer program), whereas diagnoses were defined according to the International Classification of Diseases (ICD-10). The computer program used (e-CAP) contains patients' demographic data, clinical history, diseases, drugs, treatment plans, vaccinations, allergies, radiology images, analytical and test results, therapeutic procedures, hospital discharge dates, and visits to hospital emergency.¹⁷

Regarding the ICS, it is the main provider of public health services in Catalonia, Spain. It is a leading provider in its three basic areas of activity: healthcare (its main area), research and teaching. The ICS provides health services to 83% of all Catalan citizens (over 5.5 million people).¹⁸ It is comprised of 8 hospitals and 287 primary care teams, located throughout the entire Catalan territory. The primary care teams are made up of a varying

number of professionals (general practitioners, pediatricians, nurses, auxiliary nurses, dental surgeons, social workers, and administrative staff) and are responsible for providing free primary healthcare to the population that lives within their catchment area. The management structures or DAPs are directly responsible for all the health centers, services, and institutions within their corresponding area. Concretely, DAP Costa de Ponent directly manages primary health care services in the southern Barcelona Metropolitan Area (Catalonia, Spain).¹⁸

Ethical Review Board Approval

Given that the extraction of information was carried out anonymously and the relationship was not available to recover which real cases the information corresponds to, it was not necessary to ask for the informed consent of the patients studied or institutional review board approval, in accordance with Spanish regulations prior to January 2, 2021 (Order SAS/3470/2009, of December 16, which publishes the guidelines on post-authorization studies of an observational type for medicines for human use and Chapter VI of Royal Decree 577/2013, of July 26, which regulates pharmacovigilance of medicinal products for human use).

Data Analysis

Discrete variables were expressed in proportions or frequencies, and continuous variables as means and standard deviations, and it was assumed that the data were normally distributed. Frequencies were compared in a bivariate analysis using χ square and means using Student's *t* test or analysis of variance. As a post hoc test was used Bonferroni. Pearson's correlation was used in the relationship of two quantitative variables. A *p*-value ≤ 0.05 was considered statistically significant. The data were analyzed using SPSS software, version 17.0.

Results

Description of the Population

At the time of the study (13 August 2018), 1840 patients had active prescription of tapentadol and 985 patients of the combination oxycodone/naloxone. In the case of tapentadol, all patients were prescribed extended-release tablets and 0.3% (*N* = 6) of them had also oxycodone/naloxone at the same time. As for oxycodone/naloxone, 0.6% (*N* = 6) of patients had also tapentadol at the same time.

The 74.8% (*N* = 1377) of patients with active prescription of tapentadol extended release and 74.1% (*N* = 729) of patients in the case of oxycodone/naloxone were women. No statistical differences were found in terms of sex between patients taking tapentadol and those taking oxycodone/naloxone. Regarding patients' age, the average was 69.3 years (women: 70.1 \pm 13.2 years, male: 66.7 \pm 13.9 years) in the case of tapentadol and 70.6 years (women: 64.0 \pm 13.6 years; male: 72.6 \pm 14.3 years) in oxycodone/naloxone. The age of women who took tapentadol was slightly higher but statistically significant than those who took oxycodone. The distribution of patients by age is shown in [Figure 1A](#).

Renal and Hepatic Function

As for the renal function, in the case of tapentadol, 12.2% of patients (*N* = 225) had a normal renal function (GFR > 90 mL/min) and in the case of oxycodone/naloxone, 12.1% (*N* = 119). [Figure 1B](#) shows the distribution of patients depending on the GFR value registered to determine the stage of kidney disease. In addition, it was found that around 5% of patients (5.6%, *N* = 104 in case of tapentadol and 4.8%, *N* = 47 in case of oxycodone/naloxone) had no data recorded for their renal function.

Regarding liver function, 4.1% of patients with tapentadol (*N*=75) had active liver disease. Liver disease includes hepatitis C virus, hepatitis B virus, alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease, autoimmune hepatitis, cholestasis/diseases of the biliary tract, hepatotoxicity for medicines or herbal supplements, and hepatotoxicity leading to cirrhosis. In the case of oxycodone/naloxone, 4.1% of patients (*N* = 40) had active liver disease.

There was no found co-prescription of the two drugs in patients with impaired renal or hepatic function.

Treatment Duration

The duration of treatment with extended release tapentadol and oxycodone/naloxone is ranged from less than one month to more than 2 years ([Figure 1C](#)). Oxycodone/naloxone treatments had a longer duration than tapentadol treatments (246.4 \pm 283.8 days vs. 199.0 \pm 219.7 days, respectively) and this difference was statistically significant (*p* < 0.005).

Prescribed Daily Dose

The average daily dose prescribed to patients treated with extended-release tablets of tapentadol and patients treated with oxycodone/naloxone was, respectively, 112.3 \pm 87 mg (range: 6.1 mg - 1000 mg) and 23.5 \pm 20.6 mg of

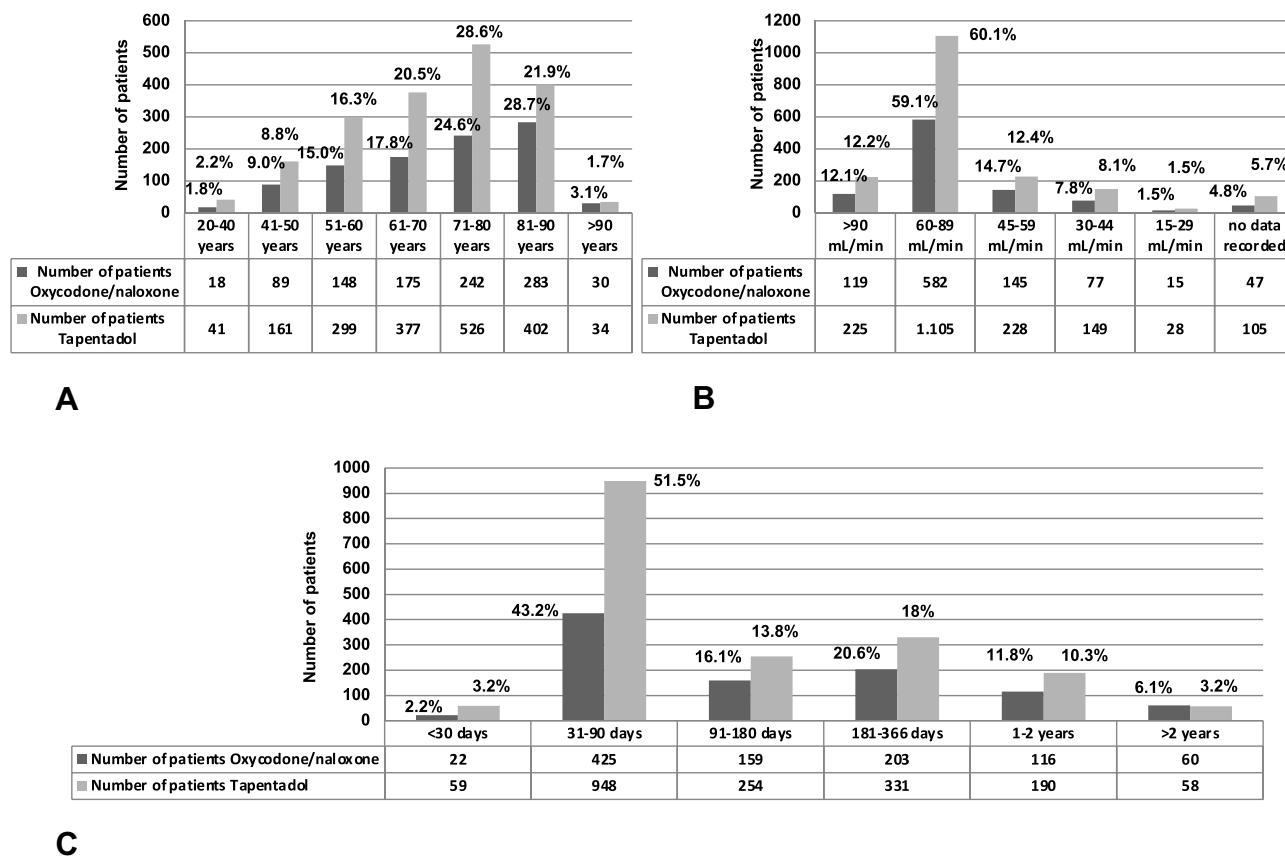


Figure 1 Distribution of patients by age (A), by Glomerular Filtration Rate (B), and by duration of treatment (C) with tapentadol vs oxycodone/naloxone.

oxycodone (range: 1.2 mg –160 mg). We found, in the case of tapentadol, 146 patients (7.4%) with doses below 50 mg/day (underdosed) and above 500 mg/day (overdosed). In oxycodone/naloxone, we found 179 patients (18.2%) with doses lower than the recommended 10/5 every 12 h. The daily dose was calculated according to frequency and dosage, finding frequencies of 1 every 99 h. Figure 2A shows the average daily dose established according to age groups. In the case of tapentadol, the highest daily dose was in the age group of 41–50 years (average 123.2±109.3 mg), although there were no significant differences in the daily dose in any of the age ranges established ($p = 0.065$). In general, younger patients (range: 20–40 years) were taking lower doses of tapentadol, however, three of those patients were taking more than the authorized dose (500 mg according to the SmPC).

With respect to the oxycodone/naloxone, the highest daily dose was in the age group between 20 and 40 years (average of 36.2±35.2 mg of oxycodone). The oldest patients (range: 81 - >91 years) were taking the lowest doses and no patient were taking more than the authorized dose (160 mg of oxycodone/80 mg of naloxone according

to the SmPC). There were statistically significant age-related differences in the average daily dose of oxycodone ($p < 0.005$).

Furthermore, there appeared to be a negative significant correlation between age and average daily dose in patients taking oxycodone/naloxone ($r = -0.173$; $p < 0.005$).

On the other hand, the average daily dose used was lower in women than men in both medicines (Figure 2B). In the case of oxycodone, the dose in men (26.8±25.7 mg) was statistically significant higher ($p = 0.012$) than that of women (22.4±18.3 mg).

When analyzing both the average daily dose data of the drugs and the duration of treatment (Figure 2C), patients treated with the lowest daily dose of tapentadol had the shortest duration of treatment. In addition, there appeared to be a significant positive correlation between the two variables ($r = 0.097$; $p < 0.005$). In the case of oxycodone/naloxone, patients with treatment length between one and two years were the ones with the highest average daily dose. In this sense, a significant correlation between the two variables was found ($r = 0.073$; $p = 0.022$).

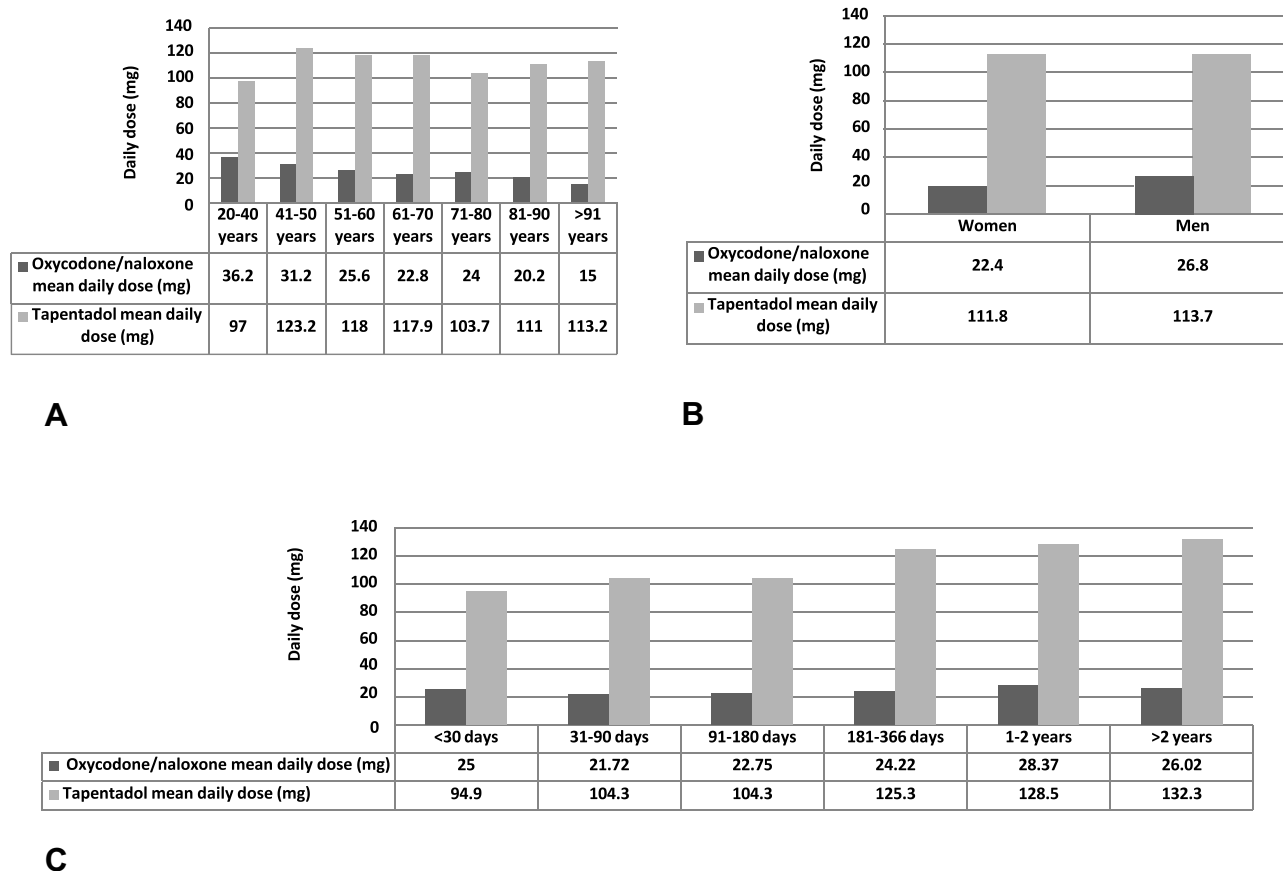


Figure 2 Average daily dose according to age groups (A), to sex (B), and to duration of treatment (C).

Drug Treatment Combination with Tapentadol and Oxycodone/Naloxone

These drugs were also prescribed along with additional pain drugs, such as, NSAIDs, antiepileptics such as pregabalin, other non-opioid analgesics such as metamizole, anxiolytics and hypnotics, selective inhibitors of serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), antiepileptics such as gabapentin, sedatives, tricyclic antidepressants (TCAs) and other opioid analgesics. Besides, patients could be taking simultaneously more than one medication (Figure 3). Therefore, in the case of tapentadol, it was recorded that 85.1% (N = 1566) of patients had at least another drug prescribed for pain. Mainly, 56.0% (N = 1030) of patients had a concomitant acetaminophen, 21.4% (N = 393) pregabalin, 21.1% (N = 388) metamizole, 11.6% (N = 214) diazepam, 7.1% (N = 196) duloxetine and 10.5% (N = 193) gabapentin. As for oxycodone/naloxone, 89.0% of patients (N = 877) had at least another drug prescribed for pain. Predominantly, 60.1% (N = 592) of patients had concomitant acetaminophen, 23.7% (N = 233) pregabalin,

21.8% (N = 215) metamizole, 13.0% (N = 128) diazepam, 11.3% (N = 111) gabapentin and 11.2% (N = 110) duloxetine. Patients with oxycodone/naloxone treatment took more adjuvant drugs (1.9 ± 1.2 drugs) than patients with tapentadol treatment (1.7 ± 1.2 drugs) and this difference was statistically significant ($p = 0.005$).

Diagnoses

The study found that 42.2% of patients treated with tapentadol (N = 776) had neuralgia as a diagnosis, 14.4% of patients (N = 265) osteoarthritis, 7.8% (N = 144) had more than one diagnosis of pain, 5.3% (N = 97) neoplastic processes, 5.3% (N = 94) fracture and osteoporosis, 4.7% (N = 86) fibromyalgia, and 4.3% (N = 76) did not have a diagnosis (Table 1). There were 0.43% of patients (N = 8) with an incorrect indication including depressive disorder (N = 4) and diabetes mellitus (N = 4).

In the case of treatment with oxycodone/naloxone, 34.0% of patients (N = 335) had neuralgia as a diagnosis, lumbago with sciatica, sciatica, and spondylosis, 15.8% (N = 156) intervertebral disc disorders, 13.6%

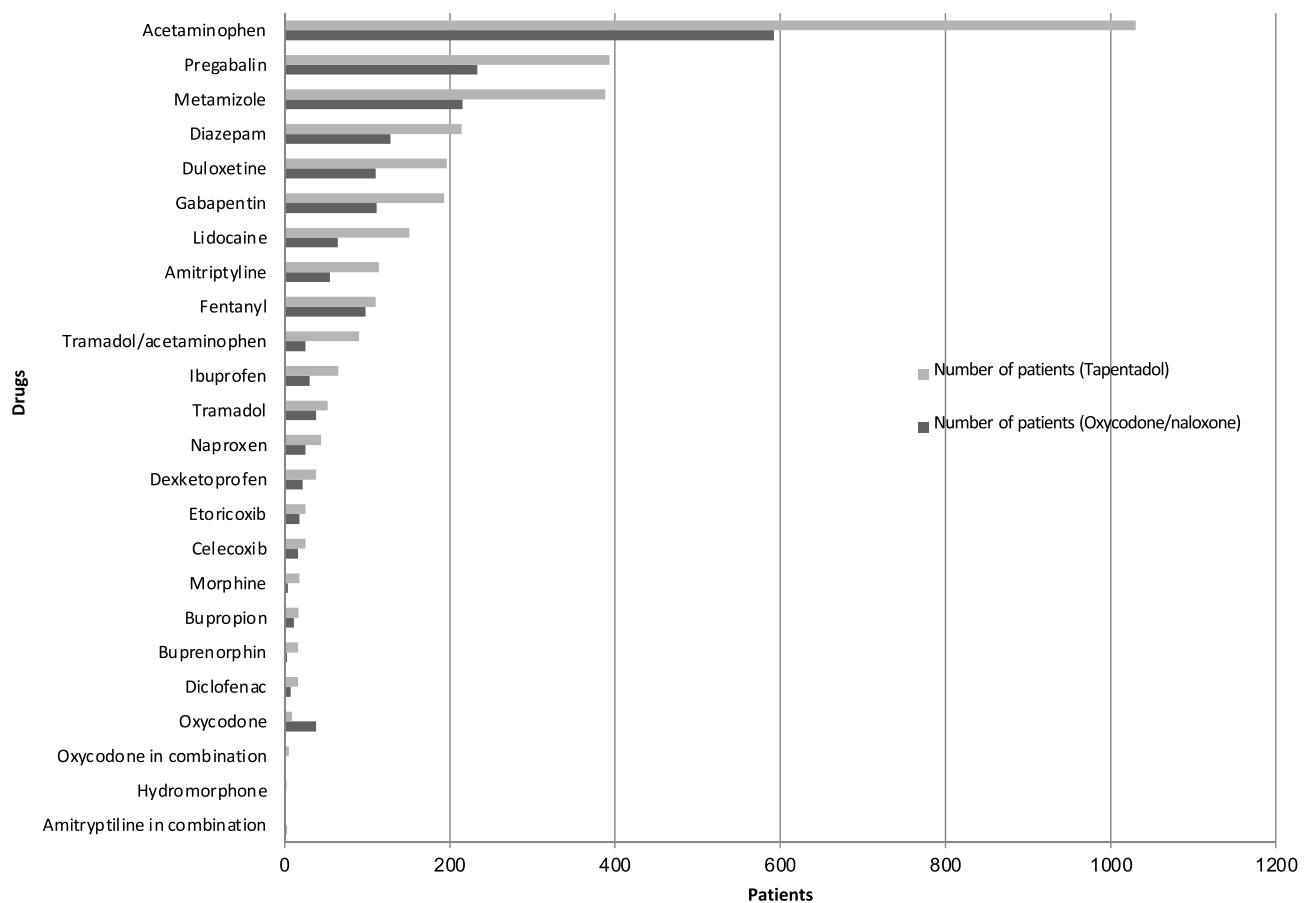


Figure 3 Distribution of drug treatment combination and number of patients.

(N = 134) osteoarthritis, 12.4% (N = 122) had more than one diagnosis of pain, 7.9% (N = 78) fracture and osteoporosis, 5.1% (N = 50) neoplastic processes and (N = 50) chronic pain, 4.9% (N = 48) fibromyalgia and 4% (N = 39) did not have a diagnosis (Table 1).

On the other hand, 5.1% (N = 93) and 6.5% (N = 64) of patients had other diagnoses, respectively (Tables 1–3).

Diagnoses vs Daily Dose

In the case of tapentadol, the highest daily dose was in the incorrect indications of depressive disorder and diabetes mellitus (175.0 ± 155.4 mg and 137.5 ± 75 mg, respectively) followed by unspecified rheumatism (135.3 ± 170.6 mg) and the lowest was for unspecified osteoarthritis (62.5 ± 28.8). There were no statistically significant differences in the daily dose in tapentadol according to diagnosis ($p = 0.094$).

In oxycodone/naloxone the highest daily dose was for unspecified rheumatism (33.3 ± 26.6 mg) and the lowest for unspecified osteoarthritis (17.5 ± 12.8 mg). Nevertheless, there were statistically significant differences in the daily dose of oxycodone with respect to the

diagnoses ($p = 0.049$). The significant differences ($p = 0.032$) were found between the daily dose of osteoarthritis (21.0 ± 16.4 mg) and neoplastic processes (33.2 ± 29.3 mg), after applying Bonferroni test.

Diagnoses vs Treatment Duration

In the case of tapentadol, the highest treatment duration was in the incorrect indication of depressive disorder (365.5 ± 301.7 days) followed by osseous stenosis (242.8 ± 223.1 days) and unspecified rheumatism (242.2 ± 316.5 days) and the shortest was for non-associated diagnoses (94.8 ± 66.8 days). There were statistically significant differences in the duration of tapentadol treatment concerning the diagnoses ($p < 0.005$). Concretely, the significant differences were found concerning neoplastic processes (122.3 ± 102.2 days) and neuralgia (208.3 ± 225.7 days), and neoplastic processes and other diagnosis (239.2 ± 279.7 days), neuralgia (208.3 ± 225.7 days) and not associated diagnosis (94.8 ± 66.8 days), osteoarthritis (198.4 ± 199.5 days) and not associated diagnosis (94.8 ± 66.8 days), fibromyalgia (229 ± 278.1 days) and not associated

Table I Distribution of Patients Taking Tapentadol and Oxycodone/Naloxone and Their Diagnoses

Diagnosis	ICD-10	Tapentadol		Oxycodone/Naloxone	
		N	%	N	%
Neuralgia*	**	776	42.2	335	34
Osteoarthritis	M15, M16, M17, M19, M48	265	14.4	134	13.6
Neoplastic processes	***	97	5.3	50	5.1
Fracture and osteoporosis	****	94	5.1	78	7.9
Fibromyalgia	M79.7	86	4.7	48	4.9
Joint pain	M25.5	53	2.8	26	2.6
Chronic pain	R52.2	48	2.6	50	5.1
Osseous stenosis	M99.3	36	2	13	1.3
Unspecified rheumatism	M79.0	34	1.9	6	0.6
Unspecified Osteoarthritis	M19.9	18	1	16	1.6
Algoneurodystrophy	M89.0	8	0.4	4	0.4
Paraplegia	G82	4	0.2	-	-
Depressive disorder	F33.2	4	0.2	-	-
Diabetes mellitus	E10	4	0.2	-	-
More than 1 diagnosis associated		144	7.8	122	12.4
Other diagnosis		93	5.1	64	6.5
Not associated diagnosis		76	4.1	39	4

Notes: *Neuralgia, lumbago with sciatica, sciatica, spondylosis, dorsalgia, lumbalgia, intervertebral disc disorder. **D86.9, G35, G50.0, G53.0, G56.2, G56.4, G62.0, G62.9, G63.0, G63.2, M17.9, M34, M35.3, M41, M43.1, M45, M46.9, M47, M47.2, M47.8, M47.9, M48.0, M50.2, M50.9, M51.0, M51.1, M51.2, M51.9, M53.1, M54, M54.1, M54.2, M54.3, M54.4, M54.5, M54.8, M65.8, M70.6, M75, M75.0, M75.1, M75.8, M75.9, M76.6, M79.1, M79.2, M99.3, M99.5, T14.0. *** C50.9, C79.5, C50, C34.9, C61, C64, C18.9, C79.8, C16.9, C67.9, C71.9, C72, C78.0, C80, C96.9, C01, C06.9, C18.7, C25.9, C47.8, C53.9, C78.6, C81, C90.0, C22. **** T08, M80.9, M81, S32.0, M80, M81.9, S22.0, S32.8, M48.4, M80.4, S12.9, S22.3, S32, S42.2, S42.3, S62.6, S82.2, S82.4.

diagnosis (94.8±66.8 days), more than one diagnosis associated (216.5±236.2 days) and not associated diagnosis (94.8±66.8 days), other diagnosis (239.2±279.7 days) and not associated diagnosis (94.8±66.8 days), after applying Bonferroni test ($p=0.035$, $p=0.031$, $p=0.002$, $p=0.036$, $p=0.013$, $p=0.012$, $p=0.031$, respectively).

The highest duration of treatment with oxycodone/naloxone was in patients with more than one diagnosis (315.5±371.8 days) and the shortest for algoneurodystrophy (90.0±0 days). There were statistically significant differences in the duration of oxycodone/naloxone treatment about the diagnoses ($p < 0.005$). In this case, the significant differences were found about neoplastic processes (135.9±76 days) and more than one diagnosis associated (315.5±371.8 days), not associated diagnosis (92.1±61.1 days) and more than one diagnosis associated (315.5±371.8 days), fibromyalgia (311.4±379.5 days) and more than one diagnosis associated (315.5±371.8 days), after applying Bonferroni test ($p=0.013$, $p=0.001$, $p=0.027$, respectively).

Discussion

This is a drug utilization study focus on a population with active prescription of tapentadol or the combination

oxycodone-naloxone in a specific region of a country, and its results do not necessarily be directly applicable to others. However, it provides information about prescription patterns such as dose prescribed and the extent of use by higher-risk populations and their results could be representative of other countries.

Description of the Population

Tapentadol was used approximately 2 times more than oxycodone/naloxone at the cutoff date. This could be explained by the fact that tapentadol extended release is related with substantially lesser incidences of gastrointestinal side effects than oxycodone/naloxone combination.^{12,19–21}

In addition, all patients used prolonged-release tablets also in tapentadol (the only one that has immediate-release tablets), which are indicated to control severe chronic pain and not acute pain.^{15,16,22} This also indicates that the six patients who were taking the two medications simultaneously were a duplication that would have to be intervened by de-prescribing one of the two opioids, since they did not intend to treat breakthrough pain in which immediate-release analgesics are used as a “rescue” medication.^{15,16}

Table 2 Other Diagnoses Associated with Tapentadol Prescription

Other Diagnoses Tapentadol	ICD-10	N	%
Other disorders of the peripheral nervous system	G64	4	0.22
Peripheral vascular disease, unspecified	I73.9	4	0.22
Injury of unspecific body region	T14	4	0.22
Lateral epicondylitis	M77.1	3	0.16
Enthesopathy, unspecified	M77.9	3	0.16
Herpes zoster without complication	B02.9	2	0.11
Hypothyroidism, unspecified	E03.9	2	0.11
Post viral fatigue syndrome	G93.3	2	0.11
Stroke, not specified as hemorrhage or infarction	I64	2	0.11
Systemic lupus erythematosus, unspecified	M32.9	2	0.11
Cervicobrachial syndrome	M53.1	2	0.11
Rotator cuff syndrome	M75.1	2	0.11
Another osteonecrosis	M87.8	2	0.11
Endometriosis, not specified	N80.9	2	0.11
Pelvic and perineal pain	R10.2	2	0.11
Abdominalgia	R10.4	2	0.11
Paresthesia of skin	R20.2	2	0.11
Other and unspecified abnormalities of gait and mobility	R26.8	2	0.11
Tear of meniscus, current injury	S83.2	2	0.11
Problems related to living in residential institutions	Z59.3	2	0.11
Hemorrhagic thrombocythemia (essential)	D47.3	1	0.05
Iron deficiency anemia, unspecified	D50.9	1	0.05
Sarcoidosis, unspecified	D86.9	1	0.05
Parkinson's disease	G20	1	0.05
Other chorea	G25.5	1	0.05
Other specified extrapyramidal and movement disorders	G25.8	1	0.05
Lesion of ulnar nerve, unspecified side	G56.2	1	0.05
Causalgia	G56.4	1	0.05
Other diseases of spinal cord	G95	1	0.05
Other peripheral vertigo	H81.3	1	0.05
Essential hypertension (primary)	I10	1	0.05
Atrial fibrillation and atrial flutter, unspecified	I48	1	0.05
Phlebitis and thrombophlebitis of unspecified site	I80.9	1	0.05
Unspecified acute lower respiratory infection	J22	1	0.05
Anal fistula	K60.3	1	0.05
Cholangitis	K83.0	1	0.05
Other chronic pancreatitis	K86.1	1	0.05
Gastrointestinal hemorrhage, unspecified	K92.2	1	0.05
Decubitus ulcer and pressure area	L89	1	0.05
Lupus erythematosus	L93	1	0.05
Psoriatic and enteropathy arthropathies	M07	1	0.05
Gout, unspecified	M10.9	1	0.05
Sicca syndrome (Sjogren)	M35.0	1	0.05
Spinal instabilities	M53.2	1	0.05
Contracture of muscle	M62.4	1	0.05
Other synovitis and tenosynovitis	M65.8	1	0.05
Trochanteric bursitis	M70.6	1	0.05
Palmar fascial fibromatosis (Dupuytren)	M72.0	1	0.05
Plantar fascial fibromatosis	M72.2	1	0.05
Achilles tendinitis	M76.6	1	0.05
Other specified osteochondropathies	M93.8	1	0.05

(Continued)

Table 2 (Continued).

Other Diagnoses Tapentadol	ICD-10	N	%
Interstitial cystitis (chronic)	N30.1	1	0.05
Urinary tract infection	N39.0	1	0.05
Other specific disorders of the male genital organs	N50.8	1	0.05
Congenital hiatus hernia	Q40.1	1	0.05
Neurofibromatosis (nonmalignant)	Q85.0	1	0.05
Another chest pain	R07.3	1	0.05
Difficulty in walking, not elsewhere classified	R26.2	1	0.05
Ataxia, unspecified	R27.0	1	0.05
Unspecified urinary incontinence	R32	1	0.05
Multiple superficial injuries, unspecified	T00.9	1	0.05
Injury of muscles and tendons of unspecified body region	T14.6	1	0.05
Crushing injury and traumatic amputation of unspecified body region	T14.7	1	0.05
Complication of procedure, unspecified	T81.9	1	0.05
Follow-up care involving plastic surgery of lower extremity	Z42.4	1	0.05

Table 3 Other Diagnoses Associated with Oxycodone/Naloxone Prescription

Other Diagnoses Oxycodone/Naloxone	ICD-10	N	%
Peripheral vascular disease, unspecified	I73.9	4	0.41
Trochanteric bursitis	M70.6	3	0.30
Sacroiliitis, not elsewhere classified	M46.1	3	0.30
Other disorders of the peripheral nervous system	G64	2	0.20
Arthropathic psoriasis	L40.5	2	0.20
Chondromalacia patellae	M22.4	2	0.20
Zoster without complications	B02.9	2	0.20
Chronic kidney disease, unspecified	N18.9	2	0.20
Parkinson disease	G20	2	0.20
Diabetic polyneuropathy (e10-e14 + with common fourth character)	G63.2	2	0.20
Systemic involvement of connective tissue	M35.9	1	0.10
Other chondrocalcinosis	M11.2	1	0.10
Other congenital deformities of hip	Q65.8	1	0.10
Other specified urinary incontinence	N39.4	1	0.10
Osteonecrosis, unspecified	M87.8	1	0.10
Unstable angina	I20.0	1	0.10
Medical care, unspecified	Z51.9	1	0.10
Palliative care	Z51.5	1	0.10
Calculus of kidney	N20.0	1	0.10
Headache	R51	1	0.10
Impacted cerumen	H61.2	1	0.10
Nerve root and plexus compressions in other dorsopathies	G55.3	1	0.10
Diabetes mellitus type 2 without complications	E11.9	1	0.10
Discitis, unspecified	M46.4	1	0.10
Dyspnea	R06.0	1	0.10
Severe depressive episode without psychotic symptoms	F32.2	1	0.10
Hemiplegia, unspecified	G81.9	1	0.10
Ankylosing hyperostosis	M48.1	1	0.10
Lesion of ulnar nerve	G56.2	1	0.10

(Continued)

Table 3 (Continued).

Other Diagnoses Oxycodone/Naloxone	ICD-10	N	%
Superficial injury of unspecified body region	T14.0	1	0.10
Systemic lupus erythematosus	M32	1	0.10
Hypertensive heart disease without heart failure	I11.9	1	0.10
Unspecified human immunodeficiency virus (HIV) disease	B24	1	0.10
Pulmonary heart disease, unspecified	I27.9	1	0.10
Neurofibromatosis (nonmalignant)	Q85.0	1	0.10
Persons encountering health services in other specified circumstances	Z76.8	1	0.10
Polyneuropathy, unspecified	G62.9	1	0.10
Unspecified problem related to medical facilities and other health care	Z75.9	1	0.10
Problems related to living in residential institution	Z59.3	1	0.10
Rectal prolapse	K62.3	1	0.10
Sequelae of poliomyelitis	B91	1	0.10
Impingement syndrome of shoulder	M75.4	1	0.10
Phantom limb syndrome with pain	G54.6	1	0.10
Carpal tunnel syndrome	G56.0	1	0.10
Nephrotic syndrome, unspecify	N04.9	1	0.10
Calcific tendinitis of shoulder	M75.3	1	0.10
Sacrococcygeal disorders, not elsewhere classified	M53.3	1	0.10
Crushing injury and traumatic amputation of unspecified body region	T14.7	1	0.10
In growing nail	L60.0	1	0.10
Varicose veins of lower extremities with ulcer	I83.0	1	0.10

Although the use of tapentadol or oxycodone/naloxone between sex was diverse, there was a higher percentage of women than men with active prescriptions of these drugs. This difference could be explained because the pain threshold in women and men is different.^{23–25}

Renal and Hepatic Function

In the study, 1.5% of patients treated with tapentadol (N = 28) and 1.5% of patients treated with oxycodone/naloxone (N = 15) had severe (GFR: 15–29 mL/min) chronic kidney disease (CKD). According to the SmPC, tapentadol has not been studied in controlled efficacy trials in patients with severe CKD; therefore, its use is not recommended in this population.¹⁵ Also, patients with CKD have shown higher plasma concentrations of oxycodone and naloxone. Thus, caution should be taken when using oxycodone/naloxone medications in patients with mild CKD (GFR: 60–89 mL/min) and in the case of patients with severe CKD, strict medical surveillance is needed.¹⁶

As for liver function, around 4% of patients from each group (28 patients treated with tapentadol and 15 with oxycodone/naloxone) suffered from impaired liver function. The impairment of opioid metabolism increases in

line with increased liver dysfunction, hence major changes in opioid metabolism have been detected mainly in patients suffering from severe liver diseases, ie, cirrhotic patients. Therefore, among opioids that could require a prolonged dose interval, or a dose reduction are tapentadol and oxycodone.²⁶ According to the SmPC, tapentadol should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment. In the case of severe hepatic impairment, no clinical studies have been found with tapentadol; therefore, its use is not recommended in this population.¹⁵ As for oxycodone/naloxone, clinical trials have shown that plasma concentrations of both oxycodone and naloxone are higher in patients with impaired liver function. This means that medicines containing oxycodone and naloxone as active ingredients are contraindicated in patients with moderate or severe liver failure.¹⁶

Finally, although in general no dose adjustment was necessary in elderly patients in any of the treatments, considering the age profile of the population of the present study and that elderly patients are more likely to have kidney and liver dysfunction, caution must be exercised when choosing the dose, as recommended.

Treatment Duration

Almost half of the patients, both in tapentadol (51.5%) and oxycodone/naloxone (43.2%), had durations of treatment between one and three months. However, almost the other half (45.3 and 48.6% in tapentadol and oxycodone/naloxone, respectively) had treatment durations ranging from more than 90 days to more than 2 years, despite the very limited evidence on the efficacy and safety of long-term opioid treatment.^{27,28}

Often, the liability for chronic pain management and decision in starting an opioid therapy lies on the general practitioners and other non-specialist opioid prescribers, as emergency doctors.²⁶ Insufficient training and information about opioid management protocols, time pressure to assess patients properly are some of the reasons that could explain the off-label prescription of opioids.²⁶ A pain specialist or access to specialized and integrative care to re-evaluate the treatment might be needed in patients who had no improvement for the first three months.^{7,9}

Prescribed Daily Dose

In this study variable differences were found between the two drugs. Thus, in the case of tapentadol, no statistically significant differences were found in the prescribed daily dose as a function of age. However, an increase in daily doses is observed in older patients (age groups 81–90 and >90 years). Quite the opposite happened in the oxycodone/naloxone combination, where there was a trend of decreasing daily dose values with increasing age that was statistically significant.

The general warning on the safety of patients based on the daily dose used, considering the majority age group found in the present study and the renal and liver functions of these patients, could be especially relevant in the case of tapentadol. Furthermore, only in the case of tapentadol, 3 patients were found who, although young, exceeded the authorized dose according to the SmPC.¹⁶ On the other hand, underdosed patients were found in both tapentadol and oxycodone/naloxone (7.2% and 18.2%, respectively).

Therefore, some patients included in this study had improper dosages, so prescribed daily doses for these patients should be reviewed in the prescription program to prevent both overdosing and underdosing. According to European Pain Federation, the correct dose of an opioid is the lowest possible dose that achieves the desired outcome.^{9,26} The decision to modify opioid dosage must

be made considering pain reassessment since increased risk of serious harms appears to be dose-dependent,^{27,28} patient adherence on treatment, and frequency of monitoring, among others.

Besides, additional evidence confirms an association between opioids and increased risk of serious harms that appears to be dose-dependent,^{27,28} they should only be introduced when strictly necessary and with due respect to a continuous risk-benefit analysis.

If we analyze the daily dose according to sex in both treatments, men took more doses than women. Although these differences were significant only in the case of oxycodone/naloxone, this is consistent with published data suggesting that elderly patients and females may suffer from bias in pain assessments or dosing²³ this could be, as it was commented before because women had less intensity of pain than men.^{23–25} Results of a genome wide association study suggested that differences experienced by men and women in chronic pain are likely to have a genetic basis.²⁹

By studying the daily dose depending on the duration of treatment, in both cases an increasing length of treatment increased the daily dose used, being significant, both positive correlations. The literature shows a strong relationship between initial exposure to opioids and the likelihood of long-term use and, therefore, an increase in tolerance.³⁰ Thus, the progression of long-term opioid use, should be prevented, in cases where it is not necessary, or it is clinically inadequate.^{9,26,31}

Drug Treatment Combination with Tapentadol and Oxycodone/Naloxone

Tapentadol and oxycodone/naloxone followed a similar pattern related to concomitant medications. It is remarkable that more than 85% of patients were taking simultaneously so many pain medications, being some of the most used analgesics, antiepileptics, antidepressants, anxiolytics, selective serotonin reuptake inhibitor and sedatives. As it was mentioned before, polymedication is considered an important risk factor, because involves a major therapeutic complexity and a lower adherence to treatment, which negatively influences the achievement of expected clinical improvement. In addition, the increase in potential drug interactions and side effects, especially in the elderly due to the decrease in hepatic, renal and cardiac functions, should be noted.¹⁶

Diagnoses

The diagnoses for which tapentadol and oxycodone/naloxone are prescribed followed a similar pattern. Around 42% of tapentadol and around 34% of oxycodone/naloxone prescriptions were for neuralgia, spondylosis, lumbago with sciatica or intervertebral disc disorders. The second common diagnoses in both drugs were related to osteoarthritis, which is the most usual form of joint disease and the main cause of pain and physical disability in the elderly.²⁶ The third were related to fractures and osteoporosis.

Only around 5% of diagnoses were neoplasms for the two drugs studied. Around 4% of patients had not associated diagnosis, in those cases, the dose was lower than in the others, and length of treatment was 94 days.

At this point, it is important to highlight, that opioids should only be introduced when strictly necessary. Many patients may tolerate and respond to this treatment, and it should not be denied to them when deemed medically necessary by a responsible physician.^{9,26,31}

Throughout the discussion, several interventions that would be necessary to improve the use of these drugs have already been indicated. Thanks to this study, inappropriate posology of tapentadol and oxycodone/naloxone has been detected and in September 2019 the recommended posology of both drugs has been added to the electronic primary care clinical station (ECAP). The ECAP prescription module proposes now the approved dosage regimen for each drug and the physician should review and modify the prescription if necessary. Furthermore, other interventions would be, for example, better practices in promotion of medicines and subsequent training to prescribers and other health professionals to raise awareness about opioids risk.²⁶ Wong et al³² pointed out the implementation of interventions for emergency department utilizing patients with chronic noncancer pain could decrease the frequency of visits, care-associated costs, amount of opioid administration and prescription.

Conclusions

We found that the use of tapentadol and the combination oxycodone/naloxone in primary health care was characterized by female patients between 71 and 90 years of age and with mild or moderate decrease in renal function. Typical use was of one of these opioids at lower doses than men for an average of 31 to 90 days. Daily doses were higher in longer treatments, mainly of between one and two years of duration.

To conclude, the pattern of use and profile of patients with tapentadol and oxycodone/naloxone had more similarities than differences. The study suggested that prescribing practices and patient monitoring should be assessed regularly to ensure patient safety and effective management of pain.

Patient and Public Involvement

Patients and the public were not involved in the design or execution of this study.

Data Sharing Statement

Data used in this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Ethics Approval

Ethical approval was not required as it was made a secondary analysis of suitably anonymized data sets. It was not an experimental study and patients were not recruited.

Author Contributions

All authors made a significant contribution to the work reported, whether that is in the conception, study design, execution, acquisition of data, analysis and interpretation, or in all these areas; took part in drafting, revising or critically reviewing the article; gave final approval of the version to be published; have agreed on the journal to which the article has been submitted; and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Disclosure

All the authors report no conflicts of interest for this work and have disclosed that they have no significant relationships with or financial interests in any commercial companies related to this study or article.

Montserrat Viñas-Bastart: No conflict; Miriam Oms-Arias: No conflict; Àfrica Pedraza-Gutiérrez: No conflict; Irene Lizano-Díez: No conflict; Eduardo L. Mariño: No conflict; Pilar Modamio: No conflict.

References

- Treede R-D, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19–27. doi:10.1097/j.pain.0000000000001384
- Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 2011;11:770.
- International Association for the Study of Pain (IASP). European Federation of IASP Chapters. Right to pain relief. 4A. Unrelieved pain is a major global healthcare problem; 2004. Available from: <https://www.iasp-pain.org/GlobalYear/RighttoPainRelief>. Accessed April 20, 2021.
- Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, et al. Prevalence of chronic pain and high impact chronic pain among adults – United States, 2016. *MMWR*. 2018;67(36):1001–1006.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287–333.
- Dueñas M, Salazar A, Ojeda B, et al. A nationwide study of chronic pain prevalence in the general Spanish population: identifying clinical subgroups through cluster analysis. *Pain Med*. 2015;16(4):811–822.
- Provenzano DA, Viscusi ER. Rethinking the role of opioids in the outpatient management of chronic nonmalignant pain. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(10):2051–2062.
- Els C, Jackson TD, Kunyk D, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD012509.
- Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, et al. Responsible, safe, and effective prescription of opioids for chronic non-cancer pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines. *Pain Physician*. 2017;20(2S):S3–S92.
- Meske DS, Lawal OD, Elder H, et al. Efficacy of opioids versus placebo in chronic pain: a systematic review and meta-analysis of enriched enrolment randomized withdrawal trials. *J Pain Res*. 2018;11:923–934.
- Faria J, Barbosa J, Moreira R, et al. Comparative pharmacology and toxicology of tramadol and tapentadol. *Eur J Pain*. 2018;22(5):827–844.
- Morgan CL, Jenkins-Jones S, Currie C, et al. Outcomes associated with treatment of chronic pain with tapentadol compared with morphine and oxycodone: a UK primary care observational study. *Adv Ther*. 2019;36(6):1412–1425.
- Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain*. 2008;9:1144–1154.
- Huang L, Zhou JG, Zhang Y, et al. Opioid-induced constipation relief from fixed-ratio combination prolonged-release oxycodone/naloxone compared with oxycodone and morphine for chronic non-malignant pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Symptom Manage*. 2017;54(5):737–748.e3.
- The Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS). Summary of Product Characteristics tapentadol (Palexia retard[®], Grünenthal pharma, S.A). Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75917/FT_75917.html. Accessed May 20, 2019.
- The Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS). Summary of Product Characteristics oxycodone/naloxone (Targin[®], Mundipharma pharmaceuticals, S.L.). Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71124/FT_71124.html. Accessed May 20, 2019.
- Viñas-Bastart M, Oms-Arias M, Pedraza-Gutiérrez À, et al. Clinical use of pregabalin in general practice in Catalonia, Spain: a population-based cross-sectional study. *Pain Med*. 2018;19:1639–1649.
- Government of Catalonia. Department of Health. Organization Chart: unit of coordination and strategy of the medicine; 2019. Available from: <http://www14.gencat.cat/sacgencat/AppJava/organigrama.jsp?codi=10137&jq=200001>. Accessed December 20, 2020.
- Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo and active-controlled Phase III study. *Clin Drug Investig*. 2010;30:489–505.
- Baron R, Jansen J-P, 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;16(5):600–619.
- D'Amato T, Martorelli F, Fenocchio G, et al. Tapentadol vs oxycodone/naloxone in the management of pain after total hip arthroplasty in the fast track setting: an observational study. *J Exp Orthop*. 2019;6(1):36.
- Anekar AA, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Zhang L, Losin EAR, Ashar YK, Koban L, Wager TD. Gender biases in estimation of others' pain. *J Pain*. 2021. doi:10.1016/j.jpain.2021.03.001
- Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anesth*. 2013;111(1):52–58.
- Packiasabapathy S, Sadhasivam S. Gender, genetics, and analgesia: understanding the differences in response to pain relief. *J Pain Res*. 2018;11:2729–2739.
- O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain*. 2017;21(1):3–19.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Long-acting opioids for chronic non-cancer pain: a review of the clinical efficacy and safety; 2015. Available from: <https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/aug-2015/RC0698%20Opioids%20Final.pdf>. Accessed June 20, 2020.
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). *Opioid Treatments for Chronic Pain. Comparative Effectiveness Review No. 229*. AHRQ Publication No. 20-EHC011; 2020. Available from: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/opioids-chronic-pain.pdf>. Accessed June 20, 2021.
- Johnston KJA, Ward J, Ray PR, et al. Sex-stratified genome-wide association study of multisite chronic pain in UK Biobank. *PLoS Genet*. 2021;17(4):e1009428.
- Hadlandsmayth K, Mosher H, Lund BC. Associations between initial opioid exposure and the likelihood for long-term use. *J Am Pharm Assoc*. 2019;59(1):17–22.
- Bialas P, Maier C, Klose P, et al. Efficacy and harms of long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain: systematic review and meta-analysis of open-label extension trials with a study duration ≥ 26 weeks. *Eur J Pain*. 2020;24:265–278.
- Wong CK, O'Rielly CM, Teitge BD, et al. The characteristics and effectiveness of interventions for frequent emergency department utilizing patients with chronic noncancer pain: a systematic review. *Acad Emerg Med*. 2020;27(8):742–752.

Risk Management and Healthcare Policy

Dovepress

Publish your work in this journal

Risk Management and Healthcare Policy is an international, peer-reviewed, open access journal focusing on all aspects of public health, policy, and preventative measures to promote good health and improve morbidity and mortality in the population. The journal welcomes submitted papers covering original research, basic science, clinical & epidemiological studies, reviews and evaluations,

guidelines, expert opinion and commentary, case reports and extended reports. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/risk-management-and-healthcare-policy-journal>

RESUM

L'objectiu d'aquest segon estudi va ser determinar els patrons de prescripció del tapentadol i de la combinació d'oxicodona/naloxona, medicaments molt prescrits a l'àmbit de l'atenció primària i, en cas necessari, novament proposar intervencions per millorar la seva prescripció.

Es va dur a terme un estudi descriptiu, transversal i multicèntric en 53 equips d'atenció primària que proporcionen atenció sanitària a 1,3 milions d'habitants. En el moment del tall (agost de 2018) 1,840 pacients tenien receptes actives de tapentadol i 985 pacients en el cas de la combinació oxicodona/naloxona.

Es van recollir dades demogràfiques (edat, sexe) i clíniques (IFG, malaltia hepàtica activa, dosificació i durada del tractament, dosi diària prescrita segons edat, sexe, durada del tractament, tractament analgèsic i diagnòstic concomitants). Les fonts d'informació van ser els registres dels pacients (programa informàtic e-CAP), mentre que els diagnòstics es van definir segons la Classificació Internacional de Malalties (CIM-10).

El 74% dels pacients eren dones amb una edat mitjana de 69.3 anys (dones: 70.1 anys, DE 13.2) i 70.6 anys (dones: 64.0 anys, DE 13.6) en el cas de pacients amb tapentadol i oxicodona/naloxona, respectivament. En el cas del tapentadol, el 12.2% dels pacients tenia funció renal normal i, en l'oxicodona/naloxona, el 12.1%. En ambdós casos, el 4% dels pacients tenien malaltia hepàtica activa. La durada mitjana del tractament va ser de 246.4 dies en oxicodona/naloxona i 199.0 dies en tapentadol. En el cas del tapentadol, es va registrar que el 85.1% dels pacients tenien, almenys, un altre medicament prescrit per al dolor i en l'oxicodona/naloxona arribava al 89% dels pacients. El 42% dels pacients tractats amb tapentadol i el 34% dels pacients tractats amb oxicodona/naloxona tenien neuràlgia associada com a diagnòstic.

Aquest estudi va detectar que el patró de prescripció i el perfil dels pacients en ambdós casos (tapentadol i l'oxicodona/naloxona) en la pràctica actual d'atenció primària eren força similars: pacients del sexe femení, entre 71 i 90 anys, amb disminució lleu o moderada de la funció renal i amb una durada mitjana del tractament de 31 a 90 dies. La majoria de tractaments provenien de metges

d'atenció primària, les dosis diàries més grans s'associaven a tractaments prolongats (1-2 anys) i el 2.3% (tapentadol) i el 2.9% (oxicodona/naloxona) dels pacients tenien pautes posològiques fora de fitxa tècnica.

A més, gràcies a aquest estudi, es va detectar una posologia inadequada de tapentadol i oxicodona/naloxona i al setembre del 2019 es va incorporar la posologia recomanada d'ambdós fàrmacs a l'estació clínica electrònica d'atenció primària (ECAP). El mòdul de prescripció de l'ECAP proposa des d'aquell moment el règim de dosificació aprovat per a cada medicament i el metge hauria de revisar i modificar la prescripció si calgués.

Tercer article

Off-label use of fixed-dose combination of tramadol and dexketoprofen in primary health care. Evidence-based or cause for concern?

Montserrat Viñas-Bastart, Míriam Oms-Arias, Àfrica Pedraza-Gutiérrez, Irene Lizano-Díez, Eduardo L. Mariño, Pilar Modamio

Pharm Care Esp. 2022;24(3):18-28

ISSN: 1139-6202

- Indicadors de qualitat

Revista: **Pharmaceutical Care España**

Factor d'impacte en Journal Citation Indicator (JCI) 2021: **1.26**

Categoria, quartil (JCI 2021): **Pharmacology and Pharmacy – Emerging Sources Citation Index (ESCI), Q4 (357 de 361)**

Original Articles · Artículos Originales

Off-label use of fixed-dose combination of tramadol and dexketoprofen in primary health care. Evidence-based or cause for concern?

Uso fuera de indicación de la combinación a dosis fija de tramadol/dexketoprofeno en atención primaria de salud: ¿Basado en la evidencia científica o motivo de preocupación?

Information

Dates:

Received: 31/01/2022

Accepted: 27/04/2022

Published: 15/06/2022

Correspondence:

Pilar Modamio.

Email: pmodamio@ub.edu

Conflict of interests:

All the authors have disclosed that they have no significant relationships with or financial interests in any commercial companies related to this study or article.

Funding:

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Authors

Montserrat Viñas-Bastart¹  0000-0002-8376-1088

Míriam Oms-Arias²  0000-0002-9103-2619

Àfrica Pedraza-Gutiérrez²  0000-0002-8033-3125

Irene Lizano-Díez¹  0000-0002-5729-5968

Eduardo L. Mariño¹  0000-0003-4386-9315

Pilar Modamio¹  0000-0003-3193-6285

¹University of Barcelona, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Physical Chemistry, Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care Unit, Barcelona, Spain.

²Catalan Institute of Health, Costa de Ponent Primary Care Directorate, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.

Authorship & contributorship

All authors have contributed equally to the research and development of this work.

How to cite this paper

Viñas-Bastart M, Oms-Arias M, Pedraza-Gutiérrez À, Lizano-Díez I, Mariño EL, Modamio P. Off-label use of fixed-dose combination of tramadol and dexketoprofen in primary health care. Evidence-based or cause for concern? Pharm Care Esp. 2022;24(3):18-28.

ABSTRACT

Introduction: The use of the fixed-dose combination of tramadol/dexketoprofen in Spain and in other countries has increased considerably. The authorized therapeutic indication for this medicinal product is the short-term symptomatic treatment of moderate to severe acute pain in adult patients. The objective of this study was to describe the pattern of use of tramadol/dexketoprofen in the field of primary health care.

Method: A cross-sectional, descriptive and multicenter study was carried out. The study population included all patients from a Primary Care Department (53 Primary Care teams) with an active prescription of tramadol/dexketoprofen on March 28, 2018. The target population was those patients who were prescribed tramadol/dexketoprofen.

Results: A total of 176 patients had an active prescription for tramadol/dexketoprofen. All patients (100%) had a duration of treatment greater than 5 days and 72.7% (N=128) greater than 20 days. The mean duration of treatment was 14 ± 160.9 days in patients who had less than 20 days of treatment and 224 ± 160.8 days in patients who had more than 20 days of treatment. 35.1% of the patients were treated with >2 pain medications and concomitantly with tramadol/dexketoprofen. The general practitioner initiated 65.6% of the prescriptions.

Conclusions: The fixed-dose combination of tramadol/dexketoprofen was frequently used off-label, according to the product characteristics and the available scientific evidence. This study warns about the potential risks associated with the use of this drug in clinical practice, such as lack of effectiveness and/or the appearance of adverse effects.

Key Words: Off-label use; opioid; pharmacoepidemiology; primary health care; tramadol/dexketoprofen; drug combinations.

RESUMEN

Introducción: La utilización de la combinación a dosis fija de tramadol/dexketoprofeno en España y en otros países ha aumentado de forma considerable. La indicación terapéutica autorizada de este medicamento es el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo de moderado a intenso en pacientes adultos. El objetivo de este estudio fue describir el patrón de uso de tramadol/dexketoprofeno en el ámbito de la atención primaria de salud.

Método: Se realizó un estudio transversal, descriptivo y multicéntrico. La población de estudio incluyó a todos los pacientes de una Dirección de Atención Primaria (53 equipos de Atención Primaria) que tenían activa la prescripción de tramadol/dexketoprofeno el 28 de marzo de 2018. La población diana fueron aquellos pacientes a los que se les prescribió tramadol/dexketoprofeno durante más de 20 días.

Resultados: Un total de 176 pacientes tenía activa la prescripción de tramadol/dexketoprofeno. Todos los pacientes (100%) tuvieron una duración del tratamiento superior a 5 días y el 72,7% (N=128) superior a 20 días. La duración media del tratamiento fue de $14 \pm 160,9$ días en pacientes que tenían menos de 20 días de tratamiento y de $224 \pm 160,8$ días en pacientes que tenían más de 20 días de tratamiento. El 35,1% de los pacientes estaban tratados con más de 2 medicamentos para aliviar el dolor de forma concomitante con tramadol/dexketoprofeno. El médico de atención primaria inició un 65,6% de las prescripciones.

Conclusiones: La combinación a dosis fija de tramadol/dexketoprofeno se utilizó con frecuencia fuera de indicación, de acuerdo con la ficha técnica y la evidencia científica disponible. Este estudio alerta sobre los riesgos potenciales asociados a la utilización de este medicamento en la práctica clínica, como son la falta de efectividad y/o la aparición de efectos adversos.

Palabras clave: Uso fuera de indicación; opioide; farmacoepidemiología; atención primaria; tramadol/dexketoprofeno combinación de medicamentos.

Key points

Off-label use of the fixed-dose combination of tramadol and dexketoprofen is common, despite lacking evidence of efficacy and potentially increasing risk for adverse drug effects.

Tramadol/dexketoprofen should be prescribed with a diagnosis associated with acute pain and for the five days authorised according to the product characteristics.

Two thirds of the prescriptions came from the general practitioner and interventions directed at them are needed to promote an appropriate use.

Introduction

The estimated prevalence of chronic pain in the US is 11%⁽¹⁾ and 19% in Europe⁽²⁾. Not only the US⁽³⁾ but also some European countries such as Germany⁽⁴⁾ and United Kingdom⁽⁵⁾ have shown a significant increase in the consumption of opioid analgesics and the trends in mortality due to opioid poisoning pointing out similarities to the US. So far, the key points of opioids that have raised are the increased risk of misuse (diversion), overdose, death, abuse, dependence, bone fractures, myocardial infarctions, constipation and sexual dysfunction⁽⁶⁾.

A recent study about the prescribing patterns of opioids from 2013 to 2017 in one of the main health administrative regions in Portugal showed an increase approximately 1.5-fold over a 4-year period (2013-2017).⁽⁷⁾ In Spain, the use of opioids for the period 2010-2021⁽⁸⁾ went from 9.9 defined daily doses (DDD) per 1,000 inhabitants per day to 20.9 (DHD).

The appearance on the market of tramadol/dexketoprofen 75 mg/25 mg film-coated tablets in 2016 and the increase of consumption in 2017 are noteworthy.⁽⁹⁾ In Spain this consumption has been growing and in 5 years it has gone from 0.22 DHD in 2017 to 0.42 DHD in 2021.⁽⁸⁾ According to its summary of product characteristics (SmPC)⁽¹⁰⁾ the authorised therapeutic indication is symptomatic short-term treatment of moderate to severe acute pain in adult patients whose pain is considered to require a combination of tramadol and dexketoprofen. The recommended dosage is one tablet with a minimum dosing interval of 8 hours, without exceeding three tablets per day and five days of treatment. Switching to a single agent analgesia should be considered according to pain intensity and response of the patient.⁽¹¹⁾

Despite the progressive change and the increasing use observed that can impact of pain as a public health issue, there have not been published studies on the use of the combination tramadol/dexketoprofen in clinical practice. Thus, we aimed to describe the pattern of use of fixed-dose combination of

tramadol/dexketoprofen in the field of primary health care to examine potential off-label prescribing, warn about possible risks and suggest interventions.

Methods

A descriptive, cross-sectional and multicenter study was carried out between March 2017 and March 2018. It covered the 53 primary health care teams and 4 primary care services in the Department of Primary Care (DAP) *Costa de Ponent* of the Catalan Institute of Health (ICS), which provides health care for 1.3 million inhabitants in the southern Barcelona Metropolitan Area (Catalonia, Spain). ICS gives coverage to 42,374 professionals who provide health care to 80% of the Catalan population out of a total of 7,780,479 inhabitants.⁽¹²⁾

Total population in the study were patients covered by the DAP *Costa de Ponent* with an active prescription of tramadol/dexketoprofen on March 28, 2018 (cut-off date chosen as a cross sectional data to provide a snapshot of drug use at a day). Target population were those patients who were prescribed tramadol/dexketoprofen over 20 day's treatment, since it was considered 20 days as the limit for a short-term treatment of acute pain.

The computerized health records of patients with active tramadol/dexketoprofen prescription were selected from the e-CAP computer program and extracted from anonymized data. The analyses were performed on patients who had more than 20 days of treatment.

The variables studied were demographic (age, sex) and clinical (prescribers' specialty; characteristics of the study drug (combined tramadol/dexketoprofen) regarding indications, dosing and duration of treatment; diagnoses of target patients; previous analgesic treatment and concomitant analgesic treatment).

A descriptive statistical analysis of the data was carried out. Discrete variables were shown as proportions or frequencies and continuous variables as means and standard deviations.

Ethical approval was not required as it was made a secondary analysis in accordance with Spanish regulations at the moment of the study performed.

Results

On the cut-off date, there were 176 patients with active prescription of tramadol/dexketoprofen. All these patients (100%) had a treatment duration exceeding 5 days (average age: 54.7±13.4 years, 14.2% were women) and 72.7% (N=128) exceeding 20 days (average age: 54.7±13.5 years, 73.4% were women). The mean duration of treatment was 14±160.9 days in patients who

had less than 20 days of treatment and 224 ± 160.8 days in patients who had more than 20 days of treatment. Figure 1 (a-d) shows the distribution of patients exceeding 20 days according to the origin of prescriptions, dosing, duration of treatment and diagnoses. Twelve patients did not have any diagnosis specified at e-CAP and they could not be included in Figure 1d (N=116).

Figure 1 (a-d). Distribution of patients according to the (a) origin of prescriptions, (b) dosing, (c) duration of treatment and (d) diagnoses.

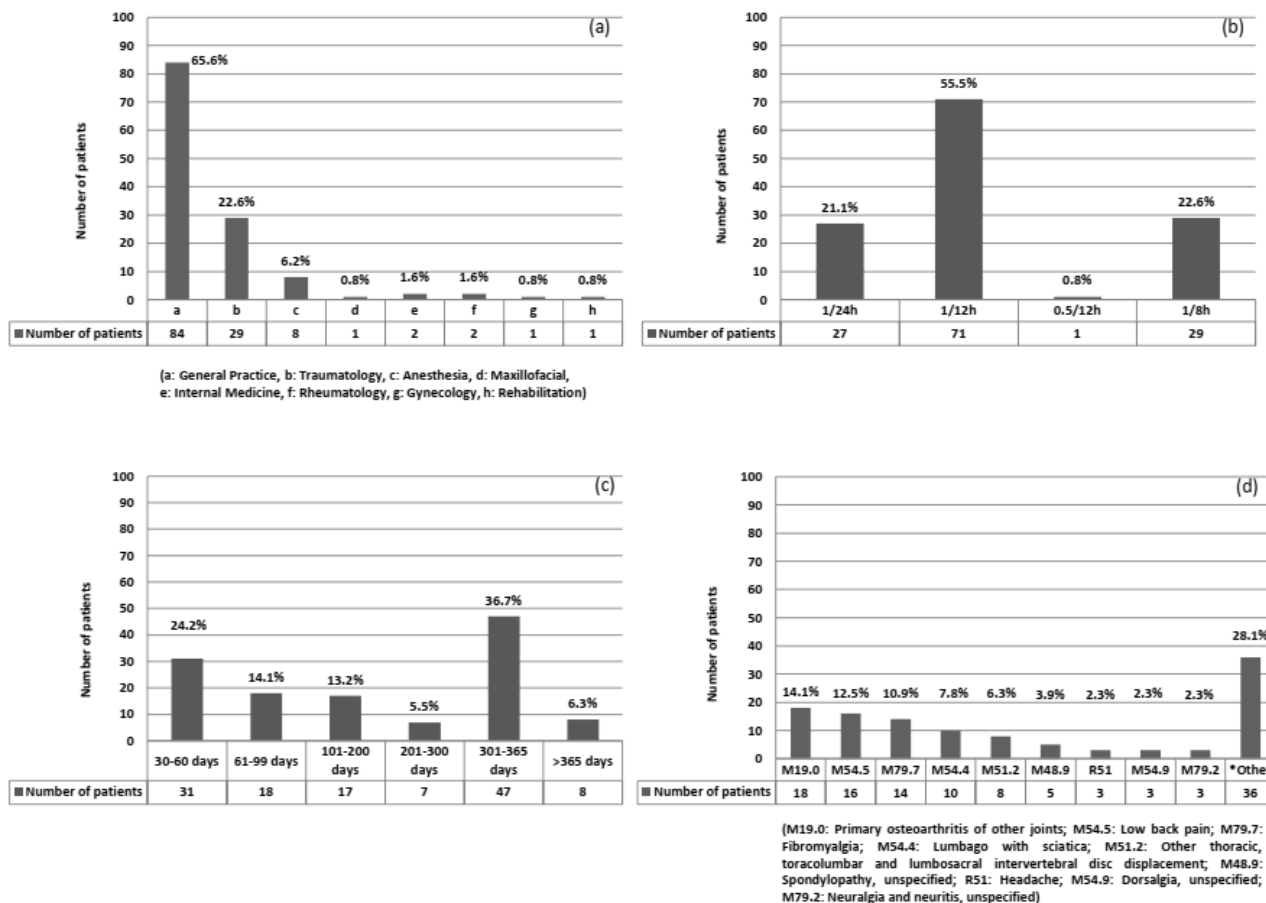


Table 1 shows in detail the diagnoses classified as “Other” in Figure 1d. Only three patients out of 128 (2.3%) had a treatment associated with an oncological diagnosis. The diagnoses of these patients were malignant neoplasm of cheek mucosa, osteochondroma and malignant neoplasm of ovary. Neither of them took the maximum prescribed daily dose (three tablets per day), nor of them took a longer treatment duration compared to the study population. In addition, the patient with osteochondroma was the only men and who did not take concomitant medication. The other two patients took acetaminophen.

Sub-populations	ICD code	Other diagnoses	Number of patients (%)
Locomotor system	M25.5	Pain in joint	2 (1.6)
	M72.2	Plantar fascial fibromatosis	2 (1.6)
	M70.6	Trochanteric bursitis	2 (1.6)
	S43.001	Unspecified subluxation of right shoulder joint	1 (0.8)
	S42.0	Fracture of clavicle	1 (0.8)
	S12.0	Fracture of first cervical vertebra	1 (0.8)
	T07	Unspecified multiple injuries	1 (0.8)
	M06.9	Rheumatoid arthritis, unspecified	1 (0.8)
	Z96.69	Presence of other orthopedic joint implants	1 (0.8)
	M65.0	Abscess of tendon sheath	1 (0.8)
	M75.0	Adhesive capsulitis of shoulder	1 (0.8)
	M62.40	Contracture of muscle, unspecified site	1 (0.8)
	M65.2	Calcific tendinitis	1 (0.8)
	S52.502	Unspecified fracture of the lower end of left radius	1 (0.8)
	M80.9	Unspecified osteoporosis with pathological fracture	1 (0.8)
	Neurological system	R53.82	Chronic fatigue, unspecified
G43.1		Migraine with aura	1 (0.8)
G93.3		Postviral fatigue syndrome	1 (0.8)
M89.00		Algoneurodystrophy, unspecified site	1 (0.8)
G62.9		Polyneuropathy, unspecified	1 (0.8)
F32.2		Major depressive disorder, single episode, severe without psychotic features	1 (0.8)
F90		Attention-deficit hyperactivity disorders	1 (0.8)
F41.9		Anxiety disorder, unspecified	1 (0.8)
M54.1		Radiculopathy	1 (0.8)
Internalist diagnoses	R10.3	Pain localized to other parts of lower abdomen	1 (0.8)
	E03.9	Hypothyroidism, unspecified	1 (0.8)
	E79.0	Hyperuricemia without signs of inflammatory arthritis and tophaceous disease	1 (0.8)
	N18.9	Chronic kidney disease, unspecified	1 (0.8)
	I87.2	Venous insufficiency (chronic) (peripheral)	1 (0.8)
	J31.1	Chronic nasopharyngitis	1 (0.8)

Table 1. Diagnoses classified as “Other” (Figure 1d).

Sub-populations	ICD code	Other diagnoses	Number of patients (%)
Oncological	C56	Malignant neoplasm of ovary	1 (0.8)
	C06.0	Malignant neoplasm of cheek mucosa	1 (0.8)
	D16	Osteochondroma	1 (0.8)

Concerning medication prior to tramadol/dexketoprofen associated with the treatment of pain, 14.1% of patients (N=18) had not taken any medication for pain before. In contrast, 18.8% (N=24) had been previously treated with one medication for pain, 25.8% (N=33) had been previously treated with 2 drugs and 41.4% (N=53) had been previously treated with more than two drugs. Finally, 7.8% of total study population (N=10) had been previously treated with tramadol and dexketoprofen separately.

Regarding the associated pain medication prescribed concomitantly with tramadol/dexketoprofen, 14.1% of patients (N=18) had not ever taken any medicine for pain at any time during treatment with tramadol/dexketoprofen. The 26.6% of patients (N=34) had been treated with one medicine for pain in addition to tramadol/dexketoprofen, 24.2% (N=31) with two and 35.1% of patients (N=45) with more than two. There were 1.6% of patients (N=2) who took medication for migraine (sumatriptan, rizatriptan and clonazepam) concomitantly with tramadol/dexketoprofen. Table 2 shows the active substances and/or therapeutic groups that had been prescribed previously and concomitantly with tramadol/dexketoprofen.

Active substances and therapeutic groups	Number of drugs previous	%*	Number of drugs in combination	%*
Analgesics ^a	87	67.9	90	70.3
Weak opioids ^b	75	58.6	47	36.7
Antiepileptics/Analgesics ^c	32	25.0	46	35.9
NSAIDs ^d	79	61.7	42	33.1
Skeletal muscle relaxants ^e	13	10.2	24	18.8
Lidocaine	8	6.3	10	7.8
Corticosteroids ^f	7	5.5	9	7.0
Sumatriptan	0	0	2	1.6
Fentanyl	1	0.8	1	0.8

(*Since a patient may be associated with different products at once, total exceeds 100%; a-Acetaminophen, metamizole; b-Tramadol, tramadol/acetaminophen, oxycodone/naloxone, codeine/acetaminophen; c-Pregabalin, gabapentin, amitriptyline, duloxetine; d-Etoricoxib, diclofenac, naproxen, dexketoprofen, ibuprofen; e-Cyclobenzaprine, diazepam; f-Prednisone, dexamethasone)

Table 2. Drug treatment previous and in combination with tramadol/dexketoprofen.

Discussion

Current evidence indicates that opioids should not be used as first line therapy, but only when all other treatment options have been tried and failed⁽¹¹⁾ The National Institute for Health and Care Excellence's (NICE) found no evidence of long-term effectiveness in chronic non-cancer pain treatment, despite its analgesic effect in the short-term.⁽¹³⁾ Furthermore, prescribing of opioids for acute indications such as surgical pain in opioid-naïve patients can also lead to a transition to chronic opioid therapy.⁽⁵⁾

A higher percentage of women with active prescription and an average age of 54.7 years were expected data since the prevalence of pain for more than three months is more common in women and in people over 65 years old in Spain.

Exploring the origin of the prescriptions, most of them came from the general practitioner, when a prescription by a specialist would be advisable.⁽¹⁴⁾ The influence of general practitioner on the dissemination of opioids is substantial to promote an appropriated use. Insufficient training and information about opioid management protocols, time pressure to assess patients properly and system-level constraints such as limited access to specialized and integrative care are some of the reasons that could explain the off-label prescription of opioids.⁽¹⁴⁾

About the duration of treatment, 36.7% of patients had a prescription with durations between 9.5 and 12 months. According to the SmPC of tramadol/dexketoprofen,⁽¹⁰⁾ it is intended only for short-term use and treatment should be limited strictly to the symptomatic period (5 days). Although in our study, only three patients had post-surgical pain treatment and for 10 days, several studies of chronic postsurgical pain [14] showed that if postoperative pain is not managed properly, it could evolve in chronic pain, becoming a serious problem. In addition, in the absence of evidence on the efficacy and safety of long-term opioid use, it is recommended to re-evaluate at three months the opioid treatment.⁽¹¹⁾

In relation to the diagnoses found, tramadol/dexketoprofen was hardly used in cancer pain management or in the context of palliative care what is a cause of concern considering the long-term treatment observed (more than 300 days) in 43% of patients. In reference to the most common diagnoses (primary osteoarthritis, low back pain, fibromyalgia and lumbago with sciatica), nociceptive pain was highly prevalent and should be treated with analgesics and anti-inflammatory drugs. Although long-term opioid treatment has not yet been widely studied on a population basis, many patients may tolerate and respond to this treatment, and it should not be denied to them, with a close follow-up in terms of effectiveness and safety.⁽¹⁵⁾

The first line use of tramadol/dexketoprofen in off-label indications would require more research. The combination of analgesic products in general should be avoided as first-line treatment, because it does not allow independent assessment of each drug.⁽¹⁶⁾ There are no comparative studies with other associations of analgesics, but there is so in monotherapy, obtaining better results with the combination tramadol/dexketoprofen.^(17,18)

In addition, the prescription of concurrent treatments given alongside tramadol/dexketoprofen was analyzed. Painkillers, NSAIDs, antiepileptics and weak opioids were found to be the most prescribed. This information was expected as the indications for the prescription of tramadol/dexketoprofen were bone and joint pain, fibromyalgia and low back pain with sciatica.

It was also found that 26.6% of patients prescribed with tramadol/dexketoprofen had been treated concomitantly with one of the two components of this drug, which was unable to account for.

Interventions to improve prescribing should be carried out since there are numerous contraindications and precautions related to tramadol/dexketoprofen, as well as risk of tolerance and addiction.⁽¹⁰⁾ Therefore, some interventions were realized and warnings have been introduced in the electronic primary care clinical station that alert of the inadequate duration of treatment during the prescription process (Prefasec program, safe pharmacological prescription module).⁽¹⁹⁾ Additionally, prescribers have now the option of reviewing the safety of their patients' treatments of tramadol/dexketoprofen through a support tool (self-audit) that facilitates the systematic review of medication and detects inadequate treatments. Also, some interventions could be that patients had an assessment of their pain and their perspectives regarding the use of this drug (and opioids in general), and general practitioner considered them to promote their correct use, specially preventing their misuse.⁽¹¹⁾ Another possibility could be to make a reminder to general practitioners about the indications of tramadol/dexketoprofen and provide information about the inadequate diagnoses and/or prolonged use in chronic noncancer pain, and alternatives in such cases according to evidence.⁽⁵⁾

Our study has several limitations. This is a drug utilization study, focus on a specific region with a population with active prescription and in the context of new medicines available under the public financing system. Furthermore, the conclusions may not be directly applicable to other regions as the prescription may be influenced by different factors, including, among others, morbidity, characteristics of the prescribing physicians, or the number of specialists per inhabitant.

Conclusion

The present study points out that tramadol/dexketoprofen is frequently used off-label, as treatments were usually prescribed without a diagnosis associated with acute pain and were lengthened beyond the days authorised and in most cases 4 times longer than the time period indicated. These results warn about potential harmful or ineffective effects (“concern”) of tramadol/dexketoprofen combination since no adequate evidence exists about its off-label use. Interventions to improve tramadol/dexketoprofen prescribing for the treatment of moderate-to-severe acute pain are needed.

References

1. Nahin RL. Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States, 2012. *J Pain*. 2015;16:769-80. doi: 10.1016/j.jpain.2015.05.002
2. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10:287-333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009
3. Guy GP, Zhang K, Bohm MK, et al. Vital signs: Changes in opioid prescribing in the United States, 2006-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:697-704. doi: 10.15585/mmwr.mm6626a4
4. Schubert I, Ihle P, Sabatowski R. Increase in opiate prescription in Germany between 2000 and 2010: a study based on insurance data. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110:45-51. doi: 0.3238/arztebl.2013.0045
5. Alenezi, A, Yahyouche, A, Paudyal V. Current status of opioid epidemic in the United Kingdom and strategies for treatment optimisation in chronic pain. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(2):318-322. doi: 10.1007/s11096-020-01205-y
6. Downes JM, Klepser DG, Foster J, et al. Development of a standardized approach for managing opioids in adults with chronic noncancer pain. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75:321-6. doi: 10.2146/ajhp161012
7. Caldeira D, Broeiro P, Cimadeira F, et al. Opioids prescribing trend between 2013 and 2017 in the Lisbon and Tagus Valley region, Portugal. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(2):323-7. doi: 10.1007/s11096-020-01199-7
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Observatorio de uso de medicamentos. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2021. v.200619. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana/>. [Acceso 20 de abril de 2022]
9. Varrassi G, Hanna M, Macheras G, et al. Multimodal analgesia in moderate-to-severe pain: a role for a new fixed combination of dexketoprofen and tramadol. *Curr Med Res Opin*. 2017;33:1165-73. doi: 10.1080/03007995.2017.1310092
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Enanplus® 75 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película. Ficha técnica. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80925/FT_80925.html. [Acceso 5 de mayo de 2017]

- 11.** O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain*. 2017;21:3-19. doi: 10.1002/ejp.970
- 12.** Gobierno de Cataluña. Departamento de Salud. [Organigrama: Unidad de coordinación y estrategia del medicamento]. Disponible en: <http://www14.gencat.cat/sacgencat/AppJava/organigrama.jsp?codi=10137&jq=200001>. [Acceso 18 de marzo de 2019]
- 13.** Erskine D, Wanklyn S. Opioid safety: striking the right balance. *Drug Ther Bull*. 2021;59:34. doi: 10.1136/dtb.2020.000068
- 14.** Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, et al. Responsible, safe, and effective prescription of opioids for chronic non-cancer pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines. *Pain Physician*. 2017;20:S3-S92.
- 15.** Chou R, Hartung D, Turner J, et al. Opioid treatments for chronic pain. Comparative effectiveness review No. 229. 2020; [Internet]. AHRQ Publication No. 20-EHC011. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), April 2020.
- 16.** Anónimo. What place is there for tramadol/dexketoprofen?. *Drug Ther Bull*. 2018;56(6):66-8. doi: 10.1136/dtb.2018.6.0635
- 17.** McQuay HJ, Moore RA, Berta A, et al. Randomized clinical trial of dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. *Br J Anaesth*. 2016;116(2):269-76. doi: 10.1093/bja/aev457
- 18.** Moore RA, McQuay HJ, Tomaszewski J, et al. Dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg: randomised double-blind trial in moderate-to-severe acute pain after abdominal hysterectomy. *BMC Anesthesiol*. 2016;16:9. Erratum in: *BMC Anesthesiology*. 2017;17(1):159. doi: 10.1186/s12871-017-0452-x
- 19.** Catalán A, Borrell F, Pons A, et al. Seguridad del paciente en atención primaria: proyecto PREFASEG (PREscripción FARMacológica SEGura). *Med Clin (Barc)*. 2014;143(Suppl 1):32-5. doi: 10.1016/j.medcli.2014.07.008

RESUM

L'augment del consum de la combinació a dosis fixes de tramadol/dexketoprofèn des de la seva comercialització (any 2016) ha estat elevat. L'objectiu d'aquest tercer article va ser descriure el patró de prescripció d'aquesta combinació (tramadol/dexketoprofèn 75 mg/25 mg) en l'àmbit de l'atenció primària, per tal de detectar possibles prescripcions fora de fitxa tècnica i dissenyar i dur a terme, en cas necessari, intervencions de millora.

Així, es va realitzar un estudi descriptiu, transversal i multicèntric en 53 centres d'atenció primària (cobertura de 1,300,000 habitants) al març de 2018. Les variables estudiades van ser demogràfiques (edat, sexe) i clíniques (especialitat dels prescriptors; característiques del medicament quant a indicacions, dosificació i durada del tractament; diagnòstics dels pacients; tractament analgèsic previ i tractament analgèsic concomitant).

Es van trobar 128 pacients amb recepta activa de tramadol/dexketoprofèn i una durada del tractament superior a 20 dies. Els resultats van mostrar que el 73.4% dels pacients eren dones amb una edat mitjana de 55 anys (DE = 12.7 anys). El programa de dosificació més comú va ser 1 comprimit / 12 h (55.5% dels pacients). La durada mitjana del tractament va ser de 224 dies (DE = 160.8 dies). Més de 40 diagnòstics diferents s'associen a prescripcions actives de tramadol/dexketoprofèn, on l'artrosi primària va ser la primera (14.1% dels pacients) i només l'1.7% es tractava de malalties oncològiques. El 35.1% dels pacients van ser tractats amb >2 medicaments per al dolor simultàniament amb tramadol/dexketoprofèn.

Aquest tercer i últim estudi va permetre descriure el patró de prescripció de la combinació de tramadol/dexketoprofèn en el nostre entorn i àmbit de l'atenció primària, que sovint estava fora d'indicació d'acord amb les característiques del medicament i l'evidència científica disponible.

Les intervencions portades a terme inclouen advertiments a l'estació clínica d'atenció primària que alerten de la durada inadequada del tractament durant el procés de prescripció (programa Prefasec, mòdul de prescripció farmacològica segura). A més, es va incloure l'opció de revisar la seguretat dels tractaments

dels pacients pels metges mitjançant una eina de suport (autoauditoria) que facilita la revisió sistemàtica de la medicació i detecta tractaments inadequats, entre ells el tramadol/dexketoprofèn.

COMUNICACIONS A CONGRESSOS

Durant el desenvolupament d'aquesta tesis, els resultats s'han anat presentant/defensant en els formats de comunicació oral/*poster discussion forum* (n=5) i/o pòster (n=3) en diferents congressos nacionals i internacionals, sumant un total de 8:

- 1. Autors:** Viñas-Bastart, M.; Oms-Arias, M.; Pedraza-Gutiérrez, A.; Modamio, P.; Romaguera-Lliso, A.; Mariño, E.L.

Títol: Use of pregabalin in clinical practice: What can we do to improve appropriateness?

Tipus participació: ***Poster Discussion Forum***

Congrés: 44th European Society of Clinical Pharmacy (ESCP) Symposium on Clinical Pharmacy

Lloc de celebració: Lisboa (Portugal), 28–30 d'octubre de 2015

Publicació: *Int J Clin Pharm* 2016;38(2):489

- 2. Autors:** Viñas-Bastart, M.; Oms-Arias, M.; Modamio, P.; Pedraza-Gutiérrez, A.; Lastra Fernandez, C.; Mariño, E.L.

Títol: Fentanyl transdermal patch. Are patients using it correctly?

Tipus participació: ***Poster Discussion Forum***

Congrés: 47th European Society of Clinical Pharmacy (ESCP) Symposium on Clinical Pharmacy

Lloc de celebració: Belfast (Northern Ireland), 24–26 d'octubre de 2018

Publicació: *Int J Clin Pharm* 2019;41(1):301-302

3. Autors: Viñas-Bastart, M.; Oms-Arias, M.; Pedraza-Gutiérrez, A.; Lastra, C.F.; Mariño, E.L.; Modamio, P.
Títol: Evolución del consumo de opioides en atención primaria: ¿debemos preocuparnos?
Tipus participació: **Pòster**
Congrés: INFARMA 2019. XXXI Congreso Europeo de Farmacia
Lloc de celebració: Barcelona (Espanya), 19–21 de març de 2019
4. Autors: Viñas-Bastart, M.; Oms-Arias, M.; Pedraza-Gutiérrez, A.; Lastra, C.F.; Mariño, E.L.; Modamio, P.
Títol: Consumo de opiáceos en atención primaria: ¿Qué podemos hacer nosotros?
Tipus participació: **Pòster**
Congrés: XI Congreso Nacional de Atención Farmacéutica
Lloc de celebració: Càdis (Espanya), 3-5 d'octubre de 2019
Publicació: *Pharm Care Esp.* 2019;21(5):271
5. Autors: Viñas-Bastart, M.; Oms-Arias, M.; Pedraza-Gutiérrez, A.; Lastra, C.F.; Mariño, E.L.; Modamio, P.
Títol: Comparing tapentadol vs oxycodone/naloxone: what is their pattern of use?
Tipus participació: **Poster Discussion Forum**
Congrés: 48th European Society of Clinical Pharmacy (ESCP) Symposium on Clinical Pharmacy
Lloc de celebració: Ljubljana (Slovenia), 23–25 d'octubre de 2019
Publicació: *Int J Clin Pharm* 2020;42(1):274

6. Autors: Viñas-Bastart, M.; Oms-Arias, M.; Pedraza-Gutiérrez, A.; Lastra, C.F.; Mariño, E.L.; Modamio, P.
Títol: Estudio comparativo pre-post intervención en la prescripción de tapentadol y oxicodona/naloxona en la atención primaria de salud
Tipus participació: **Comunicació oral**
Congrés: XV Congreso Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG)
Lloc de celebració: Sevilla (Espanya), 2-4 de desembre de 2021
Publicació: Llibre d'actes (ISBN: 978-84-09-35847-2. DL: SE 2104-2021)
7. Autors: Viñas-Bastart, M.; Oms-Arias, M.; Pedraza-Gutiérrez, A.; Lastra, C.F.; Mariño, E.L.; Modamio, P.
Títol: Evaluating patterns of prescription of tramadol/dexketoprofen following an alert-based intervention?
Tipus participació: **Poster**
Congrés: 8th Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) Working Symposium 2022
Lloc de celebració: Lisboa (Portugal) & Online, 7–8 de febrer de 2022
Publicació: *Int J Clin Pharm* 2022;44(3):791-792
8. Autors: Viñas-Bastart, M.; Oms-Arias, M.; Pedraza-Gutiérrez, A.; Lastra, C.F.; Mariño, E.L.; Modamio, P.
Títol: Estudio comparativo de la prescripción de opioides y gabapentinoide en el ámbito de la Atención Primaria.
Tipus participació: **Comunicació oral**
Congrés: XVI Congreso de la SEFIG
Lloc de celebració: Madrid (Espanya), 11-13 de gener de 2023
Publicació: Llibre d'actes (ISBN: 978-84-09-46961)

DISCUSSIÓ

Els opioïdes són medicaments altament efectius pel control del dolor si es fan servir adequadament, tot i que, els resultats obtinguts, apunten que la selecció, la dosi i la durada del tractament utilitzades no són les més apropiades.

L'objectiu del tractament del DCNO és la millora del dolor, la funcionalitat i la qualitat de vida i els opioïdes es consideren medicaments de segona línia, es a dir quan altres alternatives han fracassat [41]. A més, cal tenir en compte, tal i com diu la guia del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), que els opioïdes no han demostrat el seus beneficis en estudis a llarg termini [41,64,85]. S'ha trobat que el risc de dany dels opioïdes augmenta substancialment a dosis superiors a l'equivalent de morfina oral de 120 mg/dia [86]. A més, l'evidència suggereix que la teràpia amb opioïdes a llarg termini, que es defineix principalment com a 90 dies o més, és on els danys comencen a superar els beneficis [87].

Al setembre de 2020, l'Agència Reguladora de Medicaments i Productes Sanitaris en Regne Unit (MHRA) va emetre un avís de seguretat nacional sobre l'ús d'opioïdes per al dolor no relacionat amb el càncer. Les recomanacions es van basar en les troballes de la revisió del grup de treball d'experts del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) de l' *European Medicines Agency* (EMA) sobre els riscos de dependència i addicció associats amb l'ús prolongat d'opioïdes per al dolor no relacionat amb el càncer [41]. A més l'ús crònic pot causar tolerància (necessitat d'incrementar les dosis) hiperalgèsia (aparició d'una sensibilització incrementada al dolor) [33] i també, a llarg termini, poden desencadenar augment del risc cardiovascular, depressió i disfunció sexual [33,88].

Per una altra banda, els efectes adversos a curt termini més importants descrits són el restrenyiment, les nàusees, la depressió respiratòria, la sedació que poden tenir conseqüències negatives com l'increment del risc de caigudes i fractures, així com d'accidents de trànsit.

La present tesis proporciona evidència nova sobre els patrons d'utilització de pregabalina, tapentadol, oxicodona/naloxona i tramadol/desketoprofe a la pràctica clínica en la comunitat autònoma de Catalunya, on s'han pogut relacionar diverses característiques demogràfiques i clíniques amb l'ús d'aquests medicaments.

L'adequació del tractament de la pregabalina als diagnòstics pels que estava autoritzat d'acord amb la fitxa tècnica va ser l'objectiu principal del primer estudi. L'evidència científica disponible [89] i la comparació amb un estudi previ realitzat en el mateix entorn al 2009 van donar suport als resultats trobats sobre l'ús de la pregabalina en l'anàlisi actual, veient que, hi ha un alt nivell de prescripció fora de les indicacions de la fitxa tècnica en la població, tant en l'àmbit de l'atenció primària com l'especialitzada [90].

En el cas de tapentadol, l'objectiu va ser determinar el patró d'utilització de tapentadol, un medicament molt prescrit a l'àmbit de l'atenció primària i, en cas necessari, dissenyar intervencions per millorar la seva prescripció. Aquest estudi va mostrar el patró d'ús i el perfil dels pacients en la pràctica actual d'atenció primària. Majoritàriament eren pacients del sexe femení, d'edat avançada, amb disminució lleu o moderada de la funció renal i durades de tractament entre un i tres mesos. A més, es va veure que les dosis diàries eren més grans en tractaments prolongats, que al voltant d'un 2% dels pacients tenien pautes posològiques fora de fitxa tècnica i que la majoria de tractaments provenien de metges d'atenció primària. Aquests resultats es van poder comparar amb l'estudi realitzat, al mateix temps, de la combinació d'oxicodona/naloxona.

Pel que respecta a la combinació d'oxicodona i naloxona, l'objectiu va ser determinar el patró d'utilització per tal de poder comparar els resultats obtinguts amb l'estudi de tapentadol, obtenint el mateix perfil de pacients que en el cas de tapentadol.

Finalment sobre tramadol/desketoprofè, es va observar que hi havia un increment de l'ús d'aquest medicament des de la seva aparició en el mercat sense cap tipus d'evidència científica. Es va veure que hi havia un alt nivell de prescripció per part de metges no especialistes i per indicacions no incloses en fitxa tècnica.

A banda de les complicacions ja conegudes i comentades en relació amb l'addicció, la sobredosi, els errors de medicació, les intoxicacions, etc. als EE.UU. [91], segons una revisió sistemàtica publicada en el 2015, s'estima que la prevalença d'abús en l'atenció primària entre la població que consumeix opioides de forma crònica pot oscil·lar entre el 0.6% i el 8%, i la de dependència entre el 3% i el 26% [88]. Els factors que s'associen amb un risc superior d'abús i dependència són la història prèvia d'abús, l'edat jove, la patologia mental i l'ús d'altres medicaments psicòtrops. Les sobredosis són més freqüents en el pacients que usen dosis elevades d'opioïdes [88,91].

D'aquesta manera, cal destacar que prescriure un opioïde de forma crònica implica reavaluar periòdicament la necessitat del tractament [41] i assumir que això implica temps i recursos [5,92]. Per tant, com passa amb altres medicaments, el tractament amb opioïdes només ha de continuar si és clínicament beneficiós [41] i amb un perfil d'efectes adversos acceptable que no comprometi encara més la qualitat de vida del pacient [5]. Tan mateix, s'han de considerar els criteris per a la retirada d'opioïdes com són la resolució de la causa del dolor, no tolerar els efectes adversos o si el pacient no respon a diferents opioïdes, sempre que aquests hagin estat prescrits de forma adequada [5,93]. La no-resposta es defineix com la dificultat a documentar una millora de la funcionalitat tot i utilitzant altes dosis d'opioïdes, encara que el tractament alleugeri el dolor [94]. De fet, en un pacient amb dolor pot ser complicat justificar la decisió d'aturar la prescripció d'un opioïde. No obstant això, alguns estudis mostren que aquests pacients podrien experimentar millores en l'humor i el dolor quan es retira el tractament [94-96].

A més, cal tenir cura addicional a l'hora de triar el tipus i la dosi adequats d'opioides, especialment en pacients amb malalties renal i/o hepàtica. Els pacients amb malaltia renal crònica, poden tenir canvis en la resposta als opioides donant una alteració en l'excreció (i, per tant, acumulació de l'opioide o els seus metabòlits), canvis en el balanç àcid-base, nivells de proteïnes, volum de distribució, entre altres. Els opioides que tenen menys probabilitat que causin danys a pacients amb malaltia renal crònica són: fentanil, buprenorfina i oximorfona. Es poden utilitzar amb precaució l'hidromorfona i l'oxicodona, mentre que no se'ls hi hauria de prescriure codeïna, morfina, pethidina, dextropropoxifè i tramadol [97-99].

Els pacients amb malaltia hepàtica, poden patir canvis en la resposta als opioides com a conseqüència d'una farmacocinètica alterada. La derivació portosistèmica pot disminuir el metabolisme de primer pas i augmentar la biodisponibilitat sistèmica. Tan mateix, la distribució pot alterar-se a causa de la disminució de la producció d'enzims d'unió a fàrmacs. Aquests canvis són més acusats en pacients amb cirrosi. L'ajust de la dosi i altres prevencions només són rellevants en malalties hepàtiques greus. Els opioides que requereixen un interval posològic prolongat o una reducció de la dosi són tramadol, tapentadol, morfina, hidromorfona i oxicodeona. Cal evitar la codeïna i la petidina en pacients amb malaltia hepàtica [100,101].

Amb relació a la suspensió del tractament, aquesta s'ha de fer de forma gradual per tal d'evitar una síndrome de retirada. Les recomanacions a seguir són: reducció de la dosi diària que pot oscil·lar entre el 10% de la dosi total diària fins al 5% cada 1-4 setmanes, tot i que es pot retirar de forma més lenta en els pacients que presenten ansietat davant la retirada, els que són dependents dels opioides o els que presenten trastorns cardiorespiratoris. Un cop s'aconsegueix la reducció d'un terç de la dosi, la freqüència de la retirada s'ha de disminuir a la meitat. Per últim, la dosi s'hauria de mantenir o augmentar si el pacient experimenta una síndrome de retirada intensa o un empitjorament del dolor i l'humor [94].

Perfil demogràfic (edat i sexe) dels pacients

En el cas de la pregabalina es va veure que quasi dos terços dels pacients amb prescripció activa eren dones d'edat avançada. Tot i que les malalties per les quals està autoritzada la pregabalina a nivell europeu, no hi ha diferència en la prevalença segons el sexe, n'hi ha d'altres com la fibromiàlgia o el dolor osteoarticular, en que també s'utilitza la pregabalina, que són més presents en les dones. Pel que fa a la mitjana d'edat dels pacients es va veure que era major de seixanta anys, edat previsible tenint en compte que la població geriàtrica és la que sol patir dolor crònic.

En el cas dels pacients amb prescripció activa de tapentadol, es va trobar que hi havia un percentatge superior de dones que d'homes, al voltant d'un 75%, tot i que en les indicacions terapèutiques per les quals està autoritzat aquest medicament a nivell europeu, no hi ha diferències segons el sexe. Aquesta diferència podria explicar-se perquè el llinar de dolor en dones i homes s'ha descrit que és diferent o perquè la mitjana d'edat era més gran en les dones o fins i tot per la influència de les diferents hormones segons el sexe [102,103]. La mitjana d'edat va ser de 70.1 anys, dada previsible considerant les indicacions per les que s'estan utilitzant i tenint en compte que la població d'aquesta franja d'edat sol patir dolor crònic.

Pel que respecta a l'oxicodona/naloxona, el percentatge de dones en tractament també va ser al voltant d'un 75% i l'edat mitjana de 64 anys, trobant el mateix perfil que els pacients tractats amb tapentadol. També la Federació Europea del Dolor, el dolor crònic és més freqüent en les dones [5,104].

Un estudi comparatiu d'utilització de tapentadol vs. oxidocona/naloxona en la pràctica clínica real també va deixar de manifest que el DCNO es més freqüent en dones d'edat avançada que en homes [105].

Finalment, sobre tramadol/desketoprofe, es va observar que hi havia un percentatge més elevat de dones que d'homes amb receptes actives de tramadol/dexketoprofèn (al voltant d'un 75%) i l'edat mitjana era de 55 anys. Això era d'esperar ateses les dades de l'última enquesta de salut de Catalunya (2016), en què el 28% de la població de més de 15 anys patia algun tipus de dolor (33.8% de dones i 21.9% d'homes), i aquest percentatge augmenta amb l'edat [106], i també tenint en compte que a Espanya la prevalença del dolor de més de tres mesos és molt més elevada en dones i en persones majors de 65 anys [7].

D'acord amb els resultats, el dolor crònic és freqüent en les persones d'edat avançada, on s'ha descrit que afecta a un 60% dels majors de 60 anys [107] i majoritàriament a les dones. Una dada sorprenent ha estat trobar 29 pacients menors de 18 anys i que el més jove fos de 10 anys, doncs la pregabalina és un medicament que segons la fitxa tècnica no s'ha de prescriure en menors d'edat.

També s'ha vist que el dolor d'origen múscul-esquelètic augmenta amb l'edat. En particular, el dolor relacionat amb artropaties degeneratives com per exemple l'artrosi augmenta de manera exponencial fins a almenys els 90 anys d'edat [108]. De fet, el dolor crònic és predominantment nociceptiu en els adults d'edat avançada, però també és freqüent el dolor neuropàtic o mixt [109].

Característiques de l'inici del tractament i dosis mitjana diària dels pacients

En el cas de la pregabalina el tractament es pot iniciar amb una dosi de 150 mg per dia i segons la resposta i la tolerabilitat individual del pacient, la dosi es pot incrementar a 300 mg per dia després d'un interval de 3 a 7 dies, i si cal, a una dosi màxima de 600 mg per dia després d'un interval addicional de 7 dies [75]. Cal destacar que el 41.2% dels pacients tenien una pauta de dosificació inferior al que s'indicava a fitxa tècnica, la qual cosa podria provocar una manca d'efectivitat del tractament, excepte en aquells pacients que estaven iniciant el tractament (és a dir, s'inclouen pacients nous en el moment de tall transversal).

En els pacients majors de 25 anys, la dosi mitjana diària va disminuir a mesura que augmentava la franja d'edat [90]. Els pacients més grans requereixen dosis més baixes, a causa d'una reducció de la funcionalitat renal. Segons el nostre coneixement, aquest va ser el primer estudi que va proporcionar informació nova sobre la prescripció de pregabalina en pacients amb deteriorament renal. A les dones se'ls van receptar dosis més baixes que els homes, tot i que no hi ha cap diferència per sexe a la fitxa tècnica [75].

L'anàlisi de la dosi diària segons la durada del tractament va mostrar que els pacients amb la dosi mitjana diària més baixa eren aquells on el tractament havia durat menys d'un any. Per tant, es pot indicar que a mesura que augmenta la durada del tractament, la dosi diària també augmenta. Això podria ser degut a una manca d'efectivitat que es fa evident quant més dura el tractament.

En el cas de tapentadol, aquest estudi va incloure l'anàlisi de comprimits d'alliberament prolongat de tapentadol amb dosis diàries que van des de 6.1 mg fins a un màxim de 1,000 mg diaris. Segons la fitxa tècnica [82], les dosis diàries superiors a 500 mg de tapentadol no estan autoritzades ja que no han estat estudiades. En el cas de la dosi diària segons l'edat, a mesura que augmentava l'edat es va observar que augmentaven les dosis diàries de tapentadol, sent una mica més altes en pacients d'edat avançada. Els pacients més grans sovint tenen disminuïda la funció renal, de manera que haurien d'utilitzar dosis més baixes.

Si analitzem la dosi diària segons el sexe, els homes van prendre més dosis que les dones. Aquest resultat no s'esperava perquè no hi ha cap recomanació en aquest sentit. Es pot pensar que les dones solen pesar menys que els homes i, per tant, es podrien prescriure dosis més baixes o que les dones tinguin menys dolor que els homes. En estudiar la dosi diària en funció de la durada del tractament, es va observar que una major durada implicava augmentar la dosi diària utilitzada. La literatura mostra una forta relació entre l'exposició inicial als opioides i la probabilitat d'ús a llarg termini i, per tant, un augment de la tolerància. Així, s'ha de prevenir la progressió de l'ús d'opioïdes a llarg termini, en els casos en què no sigui necessari, o sigui clínicament inadequat [110].

Pel que respecta a l'oxicodona/naloxona, es va veure que les dosis diàries anaven 1.21/0.61mg a un màxim de 160/80 mg diaris. Segons la fitxa tècnica, la dosi de partida habitual per a aquells pacients no tractats prèviament amb opioïdes és de 10 mg/5 mg d'oxicodona/naloxona cada 12 hores i la dosi màxima diària és de 160 mg d'oxicodona i 80 mg de naloxona. En el cas de la dosi diària segons la edat va passar tot el contrari, on hi havia una tendència a disminuir els valors de dosi diària amb un augment de l'edat i això podria conduir a pacients infra-dosificats. Segons fitxa tècnica, no caldria disminuir la dosi diària en pacients d'edat avançada (més de 65 anys), ja que l'excreció d'oxicodona es redueix lleugerament i no s'han observat efectes secundaris no desitjats segons l'edat [83].

Si analitzem la dosi diària segons el sexe i la dosi diària en funció de la durada del tractament es van obtenir els mateixos resultats que en l'estudi de tapentadol. Alguns pacients inclosos en ambdós estudis tenien dosis inadequades, per la qual cosa les dosis diàries prescrites per a aquests pacients s'haurien de revisar en el programa de gestió. Segons la Federació Europea del Dolor, la dosi correcta d'un opioïde és la dosi més baixa possible que aconsegueix el resultat desitjat [5,32]. Per tant, el tractament d'opioïdes ha de començar inicialment amb la dosi més baixa disponible i utilitzant una formulació oral d'acció curta.

D'altra banda, segons la *National Opioids Use Guideline Group* [111], la teràpia de primera línia pel dolor moderat ha de començar amb tramadol, codeïna, tapentadol o hidrocodona. Pel que fa a la teràpia del dolor lleu a moderat de segona línia, ha de començar amb hidrocodona o oxicodona. Pel que fa al dolor sever, la teràpia de primera línia pot començar amb hidrocodona, oxicodona, hidromorfona o morfina, amb teràpia de segona línia amb fentanil i, si és absolutament necessari, la teràpia de tercera línia amb metadona o buprenorfina. La meperidina no es recomana en ambients de dolor crònic, a causa d'efectes adversos neurològics [32].

Finalment sobre tramadol/dexketoprofe, la indicació terapèutica autoritzada és el tractament simptomàtic a curt termini del dolor agut moderat a greu en pacients adults, el dolor dels quals, es considera que requereix una combinació de tramadol i dexketoprofèn. Pel que fa a la posologia, més de la meitat dels pacients tenien pautat un comprimit cada 12 hores. Menys d'un 1% dels pacients estaven infradosificats. La dosi recomanada és d'un comprimit amb un interval mínim de dosificació de 8 hores, sense superar els tres comprimits al dia i els cinc dies de tractament [84]. Es va trobar al voltant d'un 7% dels pacients majors de 75 anys amb prescripció activa, segons fitxa tècnica es disposa de dades limitades en pacients majors de 75 anys, per la qual cosa s'ha d'usar amb precaució en aquests pacients. [84] A dia d'avui, no hi ha estudis en la pràctica clínica real, en els que poder compara els nostres resultats.

Característiques dels diagnòstics dels pacients, durada del tractament i adequació segons l'evidència científica disponible

En el cas de la pregabalina, es va veure que només el 0.7% dels pacients van prendre pregabalina per tractar l'epilèpsia, la qual cosa demostra que, tot i que aquest fàrmac pertany al grup d'antiepilèptics, s'utilitza principalment per a altres indicacions. En el cas de diagnòstics no inclosos en la fitxa tècnica, com el dolor ossi i articular o la fibromiàlgia, les durades del tractament van ser superiors a les recomanacions o guies. Aquest resultat es remarcable i podria ser degut al fet que els tractaments per al dolor ossi i articular tendeixen a continuar durant més temps.

En el cas de tapentadol, quasi la meitat dels pacients tenien diagnòstic associat de neuràlgia, espondilosi o lumbagos amb ciàtica. Els opioides han estat descrits com una opció de tractament viable en persones amb dolor greu o quan altres medicaments per al dolor estan contraindicats. Només un 5% dels diagnòstics eren neoplàsies. Al voltant del 4% dels pacients no havien tingut diagnòstic associat, en aquests casos, la dosi era menor que en els altres, i la durada del tractament era de més de tres mesos.

Pel que respecta a l'oxicodona/naloxona, al voltant d'un terç de les prescripcions d'oxicodona/naloxona eren per neuràlgia, espondilosi o lumbagos amb ciàtica. Igual que en el cas del tapentadol, només un 5% dels pacients havien estat diagnòsticats com a neoplàsia i al voltant d'un 4% dels pacients no havien tingut cap diagnòstic associat. S'ha demostrat que una combinació de dosis fixes amb alliberament prolongat d'oxicodona/naloxona proporciona un alleujament eficaç del dolor crònic, de moderat a greu i disminueix els efectes adversos gastrointestinals [112].

A dia d'avui, hi ha un estudi comparatiu d'utilització en la pràctica clínica real de tapentadol amb oxicodona/naloxona [105] el qual suggereix que els opioides de la nova generació, oxicodona i tapentadol, poden millorar la intensitat del dolor. Oxicodona va mostrar una pitjor tolerabilitat en comparació amb tapentadol. A més, oxicodona es va associar amb una major incidència d'alguns efectes secundaris opioides, especialment en dones [105]. També, es van trobar estudis de fase 3, que comparaven l'eficàcia de tapentadol i de tapentadol vs. oxicodona/naloxona pel mal de genoll i d'esquena crònic, i es va demostrar que, el tapentadol va obtenir millores significativament més grans en el dolor neuropàtic i en l'estat de salut que l'oxicodona/naloxona i va obtenir un perfil de tolerabilitat gastrointestinal significativament millor [113-117]. Tot i que l'eficàcia del tapentadol s'ha demostrat per tractar l'artrosi i el dolor lumbar [117,118] es considera dolor lleu o moderat i s'ha de tractar amb AINE o mesures no farmacològiques, ja que el benefici clínic que té el tapentadol generalment en el dolor múscul-esquelètic crònic de moderat a greu que es troba en assaigs clínics aleatoris és relativament petit [119].

Per tant, tots els resultats obtinguts fins el moment del nostre estudi, demostraven que el tapentadol i l'oxicodona/naloxona, no eren ni més ni menys efectius, ni millor ni pitjor tolerats que la morfina en l'alleujament del dolor [115,120].

La *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) ha proporcionat una revisió de l'eficàcia clínica i la seguretat dels opioïdes de llarga durada per al DCNO i ha conclòs que l'evidència sobre els beneficis del tractament opioïde a llarg termini continua sent molt limitada i encara no s'ha estudiat àmpliament sobre la població; a més, s'ha vist que hi ha una estreta relació entre els opioïdes i un major risc de danys greus, que semblen dependre de la dosi [121,122], els opioïdes només s'han d'introduir quan sigui estrictament necessari i, amb un anàlisi continu de risc-benefici, doncs molts pacients poden tolerar i respondre a aquests tractaments, i no se'ls ha de negar quan un metge responsable els consideri mèdicament necessaris [5,32,123].

Els analgèsics opioïdes són un tractament eficaç per al dolor que redueix la funcionalitat i la qualitat de vida, i s'han d'administrar com a part d'una estratègia integral de l'abordatge del dolor [124]. Les principals barreres per a l'ús d'opioïdes en els pacients són el temor als efectes adversos relacionats amb aquests medicaments i la preocupació pel desenvolupament de dependència [124].

Finalment sobre tramadol/desketoprofen, sobre la durada del tractament, més d'un terç dels pacients tenien una prescripció amb una durada d'entre sis i dotze mesos. Diversos estudis inclosos en la revisió del dolor crònic postquirúrgic de Bruce i Quinlan [125] mostren que si el dolor postoperatori no es gestiona correctament, podria evolucionar en el dolor crònic, convertint-se en un problema greu [47]. L'evidència científica mostra una forta relació entre l'exposició inicial als opioïdes i la probabilitat d'ús a llarg termini d'aquests. Per tant, l'augment de l'ús d'opioïdes a llarg termini s'ha d'evitar, sempre que no sigui clínicament apropiat [32,47,72,110]. L'ús crònic d'opioïdes podria causar tolerància, dependència i hiperalgèsia (augment del dolor mentre es prenen opioïdes, que sovint no té relació amb la causa original del dolor) [32,47,126]. A més, en absència d'evidència sobre l'eficàcia i seguretat de l'ús d'opioïdes a llarg termini, es recomana reavaluar als tres mesos el tractament opioïde [5,47].

En relació amb els diagnòstics trobats, el tramadol/dexketoprofèn amb prou feines es va utilitzar en el tractament del dolor oncològic o en el context de les cures pal·liatives. Aquest fet és motiu de preocupació tenint en compte el tractament a llarg termini observat (més de 300 dies) en quasi la meitat dels pacients. Els diagnòstics més comuns pels quals es va prescriure tramadol/dexketoprofèn van ser artrosi primària, lumbàlgia, fibromiàlgia i lumbàlgia amb ciàtica, a més, el dolor nociceptiu va ser altament prevalent el qual s'hauria d'haver tractat amb analgèsics i/o fàrmacs antiinflamatoris [127].

L'evidència actual indica que els opioides no s'han d'utilitzar com a teràpia de primera línia, sinó només quan totes les altres opcions de tractament han estat provades i han fallat [123,128]. A més, no hi ha evidència d'efectivitat a llarg termini en el tractament del dolor no oncològic, malgrat el seu efecte analgèsic a curt termini [32,88,122,123,126,129]. Tot i això, molts pacients poden tolerar i respondre a aquest tractament, i no se'ls ha de negar, amb un seguiment proper en termes d'efectivitat i seguretat [130].

Característiques dels tractaments previs i concomitants pel dolor dels pacients i adequació segons l'evidència científica disponible

En el cas de la pregabalina, pel que fa a la revisió de fàrmacs previs, es va comprovar que més de dos terços dels pacients no havien tingut cap recepta ni de gabapentina ni de amitriptilina per al mateix problema de salut abans que se'ls receptés pregabalina.

En el moment de l'estudi, tots els informes elaborats per diferents comitès farmacoterapèutics espanyols recomanaven l'ús de gabapentina o amitriptilina abans de la pregabalina, actualment els fàrmacs considerats de primera línia i amb indicació aprovada a Espanya per al tractament del dolor neuropàtic inclouen: amitriptilina, gabapentina, duloxetina, pregabalina i carbamazepina [131,132]. És important insistir que el tractament s'ha d'iniciar amb els fàrmacs que tinguin la millor evidència disponible, el que està d'acord amb la normativa internacional. En aquest sentit, per exemple, les directrius del NICE sobre el

tractament del dolor neuropàtic (2019) [133] també recomana la gabapentina i la pregabalina com a opcions per al tractament inicial del dolor neuropàtic, a més d' amitriptilina i duloxetina, com a tractament inicial excepte en el cas de la neuràlgia del trigemin, tot i que en el moment de l'estudi es recomanava la gabapentina com un dels fàrmacs de primera línia. Tot i així, des del 2019 l'Agència Reguladora de Medicaments i Productes Sanitaris va publicar una actualització de seguretat on informava que a partir de l'1 d'abril de 2019, la gabapentina i la pregabalina es reclassificaven com a medicaments controlats. [133].

Pel que respecta a la Comissió Farmacoterapèutica de l'ICS, l'amitriptilina és el tractament de primera línia per al dolor neuropàtic, excepte en la neuràlgia del trigemin, en la qual es recomana l'ús de carbamazepina. Si hi ha una manca de resposta, intolerància o una resposta parcial però insuficient a l'amitriptilina, aquesta Comissió Farmacoterapèutica recomana canviar o afegir gabapentina, i per tant deixa la pregabalina com a tercera opció [132]. Per altra banda es va fer un estudi dels tractaments associats a la pregabalina veient que els analgèsics i els ansiolítics eren els fàrmacs més prescrits juntament amb la pregabalina, dada esperada en el cas dels analgèsics ja que la indicació més prescrita de la pregabalina va ser el dolor osteoarticular i l'espondilopatia sense radiculopatia i en el cas dels ansiolítics per l'elevat nombre de pacients amb diagnòstic de TAG.

En el cas de tapentadol i l'oxicodona/naloxona, només es van analitzar els tractaments associats en el moment del tall amb el tapentadol i l'oxicodona/naloxona, seguint el mateix patró en els dos casos. Més del 80% dels pacients portaven tractament concomitant pel dolor, sent els més utilitzats els analgèsics, antiepilèptics, antidepressius inhibidors de la serotonina i ansiolítics sedants. Sobta la presa simultània de tants medicaments pel dolor. La polimedicació es considera un factor de risc important, doncs un major nombre de fàrmacs implica una major complexitat terapèutica i una menor adherència al tractament, de manera que influeix negativament en la consecució de la millora clínica esperada. A més, s'ha de remarcar l'augment de potencials efectes adversos i d'interaccions medicamentoses, especialment en la gent gran, a causa de la disminució en les funcions hepàtica, renal i cardíaca.

Finalment sobre tramadol/dexketoprofe, de la revisió del tractament farmacològic pel dolor dels pacients, abans que se'ls prescrivís Enanplus®, s'observa que quasi la meitat dels pacients havia dut més de dos medicaments per tractar el dolor. Un 7.81% dels pacients ja havien estat tractats per separat amb l'associació dels fàrmacs que componen Enanplus® i quasi un 15% no havia dut cap medicació prèvia pel dolor. L'ús de primera línia de tramadol/dexketoprofèn en indicacions fora de fitxa tècnica requeriria més investigacions. La combinació de productes analgèsics en general s'ha d'evitar com a tractament de primera línia, perquè no permet una avaluació independent de cada fàrmac [134]. La literatura mostra una forta relació entre l'exposició inicial als opioïdes i la probabilitat d'ús a llarg termini i, per tant, un augment de la tolerància. Així, s'ha d'evitar la progressió del consum d'opioïdes a llarg termini, en els casos en què no sigui necessari o sigui clínicament inadequat [110].

A més, es va analitzar els tractaments concomitants prescrits amb el tramadol/dexketoprofèn. Es va trobar que els analgèsics, els AINE, els antiepilèptics i els opioïdes febles eren els més prescrits. Aquesta informació podria esperar-se, ja que els diagnòstics relacionats amb la prescripció de tramadol/dexketoprofèn eren dolor ossi i articular, fibromiàlgia i lumbago amb ciàtica. També es va trobar que quasi un terç dels pacients amb prescripció de tramadol/dexketoprofèn havien estat tractats de manera concomitant amb un dels dos components d'aquest fàrmac.

Intervencions per l'adequació dels tractaments segons l'evidència científica disponible

En el cas de la pregabalina algunes de les intervencions potencials, de l'estudi, inclouen l'avaluació de l'ús de pregabalina en pacients menors de 18 anys. A més, s'haurien de revisar els pacients amb dosis inadequades segons IFG. Una altra intervenció podria ser enviar un recordatori als metges sobre les indicacions de pregabalina, i proporcionar informació sobre els diagnòstics inadequats i les alternatives a la pregabalina. Una altra opció de millora seria substituir la pregabalina per un altre fàrmac amb més experiència d'ús, com la gabapentina.

En aquest casos, es a dir, si el tractament amb la pregabalina s'ha de retirar o substituir per un fàrmac alternatiu, la dosi s'ha de reduir gradualment durant almenys una setmana. Això minimitza el risc d'una major freqüència de crisis per a pacients amb trastorns convulsius [135]. El procediment de substitució de pregabalina per gabapentina consisteix en recordar que la pauta de dosificació estàndard de pregabalina és de 150 mg/12 hores (dosi màxima diària de 600 mg), mentre que el de gabapentina és de 600 mg/8 hores (dosi màxima diària de 3600 mg).

Atès que la majoria dels pacients estan a l'àmbit de l'atenció primària i només una part accedeix als serveis especialitzats del dolor, és molt important que els metges d'atenció primària disposin dels recursos necessaris per al maneig correcte dels pacients amb dolor crònic, i també que tinguin la facilitat per accedir als serveis especialitzats quan sigui necessari [129].

El dolor crònic augmenta els costos i l'ús de recursos sanitaris i en els ancians té una repercussió important en la qualitat de vida, ja que redueix les activitats socials i augmenta els trastorns de la son, la depressió, l'ansietat, l' deteriorament cognitiu, la desnutrició i el risc de caigudes [108,124].

Les societats científiques coincideixen en la necessitat de millorar el maneig del dolor des de l'atenció primària com a porta d'entrada al sistema sanitari; millora que passa per optimitzar aspectes, entre d'altres, com fer un diagnòstic acurat i una valoració adequada dels diferents tipus de dolor, la coordinació entre nivells, procediments àgils de derivació, abordatge terapèutic individualitzat, no farmacològic i farmacològic, i la formació dels professionals i dels pacients [27].

En el cas de tapentadol i d'oxicodona/naloxona, es van dur a terme intervencions per tal de millorar l'adequació d'ambdós tractaments, com ara, afegir al programa ECAP la pauta posològica recomanada dels dos medicaments. A més, al 2021 es van reevaluar els patrons d'ús de tapentadol i la combinació oxicodona/naloxona a l'atenció primària de salut després de la implementació de les intervencions de millora.

Es va trobar un augment del nombre de prescripcions actives només en cas de tapentadol (d'un 30.0% en dones i d'un 25.0% en homes). El sexe femení i entre 71 i 90 anys va continuar sent el patró de prescripció majoritari en tots dos medicaments. Al voltant d'un 50% dels tractaments en ambdós medicaments tenia una durada entre 1 i 3 mesos i només en el cas de tapentadol aquest patró es va incrementar un 17.5%. Més d'un 80% de les prescripcions continuaven provenint del metge d'atenció primària i només en el cas de tapentadol es va observar un augment de prescripcions del 30%. Aquest augment es podria esperar donat les últimes publicacions [116,117].

En un estudi realitzat a Alemanya amb tapentadol retard, també es va veure que més de la meitat dels pacients eren de sexe femení, i que els pacients que van rebre 12 setmanes de tractament amb tapentadol havien experimentat un alleujament del dolor significativament més gran amb majors millores en les activitats diàries, el son i la qualitat de vida en comparació amb els que van rebre els altres opioides forts investigats. Els components del dolor neuropàtic es van reduir en major mesura en el grup de tractament amb tapentadol [117].

En comparar les pautes posològiques prescrites entre el 2017 i el 2021, es va observar una disminució del nombre de pacients amb pautes prescrites fora de fitxa tècnica. Al 2017 (2.3% i 2.9%) respecte al 2021 (0.5% i 0.2%) per a tapentadol i oxicodona/ naloxona, respectivament. Per tant, es va trobar un augment de l'ús prolongat de tapentadol. Pel que fa a oxicodona/naloxona va mantenir el patró d'ús. Es per tot això que s'ha de continuar establint mesures de millora en l'ús d'aquests medicaments.

Finalment sobre tramadol/dexketoprofe, es van dur a terme, al 2017, intervencions per millorar la prescripció, ja que es van trobar nombroses contraindicacions i precaucions relacionades amb l'ús d'aquest medicament, així com risc de tolerància i addicció [136]. Es van introduir avisos a la recepta electrònica d'atenció primària que alerten de la durada inadequada del tractament durant el procés de prescripció (mòdul de prescripció farmacològica pefasec) [137], també es va implementar una opció per als prescriptors per tenir la possibilitat de revisar la seguretat dels tractaments de tramadol/dexketoprofèn dels seus pacients a través d'una eina de suport (autoauditoria) que facilita la revisió sistemàtica de la medicació i detecta tractaments inadequats.

Després de realitzar les intervencions, es va fer un estudi comparatiu al 2021 per veure els resultats d'aquestes millores. Es va veure un descens en el nombre de pacients prescrits amb tramadol/dexketoprofèn. Tot i així, el 92% dels pacients amb prescripció activa, continuaven tenint una durada de tractament de més de 20 dies. Es va observar un augment de les prescripcions de llarga durada en comparació del 2017. Quasi la meitat dels pacients tenien tractaments payoutats de gairebé un any. El patró de prescripció comparat amb el 2017 era semblant. Hi havia més dones tractades amb tramadol/dexketorpofen que homes, encara que les indicacions per a les quals està autoritzat aquest medicament a nivell europeu no tenen diferència segons el sexe. A més, quasi la meitat dels pacients tenien més de 50 anys, és una dada previsible veient les indicacions per a les que s'està utilitzant i tenint a compte que la població d'aquesta franja sol patir dolor crònic. Es va observar un canvi al patró de prescripció, augmentant el nombre de pacients d'edat avançada i disminuint la població de menys edat.

Tot i les intervencions realitzades al 2017, més del 90% dels tractaments continuaven provenint del metge d'atenció primària. En aquest sentit, les nostres dades suggereixen que la pràctica actual sobre selecció, dosificació i durada del tractament està fora de fitxa tècnica i requereixen intensificar les intervencions [5,84,92].

El maneig del dolor s'hauria de gestionar segons el nivell de dolor i complexitat del mateix. S'hauria de derivar al pacient des de l'atenció primària a l'especialista clínic i finalment a l'especialista de la unitat de dolor. Es podria seguir l'escala analgèsica de dolor de l'OMS a l'hora de prescriure, de manera que, els metges d'atenció primària i especialistes esgotessin els tractaments analgèsics disponibles per intentar controlar el dolor sense el ús d'opioides, ja que es tracta d'un tractament secundari [43]. A més, en l'actualitat, tenim una opció terapèutica que combina fàrmacs de diferents passos de l'escala de l'OMS i que té com a objectiu aconseguir el mateix efecte amb dosis més baixes i menys efectes secundaris [5,128,138].

A l'hora de prescriure opioides, el major risc el trobem a l'atenció primària, doncs es pot arribar a banalitzar l'ús de l'opioide i, al mateix temps, és on menor coneixement hi ha del dolor, de les estratègies multimodals i es disposa de menys temps d'atenció per pacient [43]. Els metges d'atenció primària haurien de poder fer interconsultes en línia des d'atenció primària a la unitat de dolor que ofereixen la possibilitat de consultar casos de pacients d'atenció primària en els quals pugui existir un dubte respecte a el maneig del seu dolor, sense necessitat de realitzar un procés de derivació com a tal. És, per tant, vital assegurar que en aquesta primera línia d'actuació clínica el metge d'atenció primària tingui una forma ràpida i eficient de solucionar dubtes o consultar situacions que no és capaç d'abordar per la seva formació generalista que no és expert en el maneig del dolor i dels analgèsics [43].

Paper del farmacèutic en la gestió del dolor crònic no oncològic

A més de proposar intervencions de millora per als metges d'atenció primària, s'ha de posar de manifest que els farmacèutics juguen un paper molt important en la gestió de la medicació dels pacients i, de forma concreta, en el DCNO [91,93].

Un estudi recent indica que els farmacèutics tenen fins a deu vegades més interaccions amb els pacients que els metges d'atenció primària per al tractament de les malalties cròniques, inclòs el dolor [139]. La investigació que es va presentar a la reunió científica anual de la *Society for Academic Primary Care* (SAPC), al juliol de 2022, posa de manifest que, els farmacèutics comunitaris, tot i que són importants donant suport als pacients que prenen opioïdes, sovint no tenen informació suficient per ampliar el seu paper clínic en aquesta àrea [91]. Tot i així, els farmacèutics estan ben posicionats per aprofitar les seves habilitats i col·laborar amb els pacients en la formació sobre diferents aspectes del dolor, així com en la promoció d'estratègies d'autogestió que redueixen la dependència excessiva de la medicació, a més, en cas necessari, poden suggerir la necessitat de derivar-los al metge si noten barreres que afecten negativament els resultats del tractament del pacient [139,140].

Per als pacients que rebin opioïdes o medicaments per al trastorn d'ús d'opioïdes, els farmacèutics poden veure aquests pacients quasi diàriament per dispensar la medicació i poder realitzar un seguiment. Aquestes interaccions regulars amb els pacients, ofereixen una gran oportunitat per desenvolupar una relació terapèutica i tenir un impacte positiu en els resultats del pacient i la seva qualitat de vida.

Per una altra banda, es podria formar als pacients a gestionar el seu dolor. L'autogestió del dolor crònic és la capacitat dels pacients per adaptar estratègies per gestionar millor els seus símptomes, tractaments i els reptes físics i psicològics de la seva experiència amb el dolor. Els assaigs clínics han demostrat que formar als pacients sobre la neurofisiologia i la neurobiologia del dolor redueix el dolor, disminueix les visites al sistema sanitari i millora la qualitat de vida [139].

Limitacions dels estudis d'utilització de medicaments

Els EUM portats a terme tenen diverses limitacions. Es tracta d'uns estudis d'utilització de medicaments, centrats en una regió concreta, amb una població amb prescripció activa i en el context de nous medicaments disponibles sota el sistema de finançament públic [Taula 5].

En tots els casos, la prevalença de l'ús dels medicaments analitzats associada a indicacions específiques segons els diagnòstics registrats, es va determinar a partir de la informació clínica disponible a la base de dades de l'e-CAP [141]. També s'ha de tenir en compte que aquest estudis es basen en dades de prescripció de receptes, de manera que no es pot determinar si les receptes es van utilitzar realment i/o si els pacients van prendre els medicaments. Per una altra banda, els estudis es van realitzar a partir de dades recollides d'una direcció d'atenció primària de Catalunya, per la qual cosa les conclusions poden no ser directament aplicables a altres regions, donat que la prescripció pot estar influenciada per diferents factors, com ara, la morbiditat, les característiques dels metges prescriptors o el nombre d'especialistes per habitant.

Seria interessant establir criteris de derivació i actuacions en relació amb els pacients que presenten patologies susceptibles de rebre assistència a la unitat del dolor. Aquests criteris podrien ser, establir un llindar de dolor, no haver obtingut millora suficient en el tractament convencional per via oral o presentar malalties cròniques degeneratives podrien ser alguns dels criteris a establir.

D'aquesta manera, arran dels resultats obtinguts en la present tesis podem demostrar que hi ha hagut un augment considerable de prescripcions dels opioides. Els factors que han pogut contribuir a aquesta situació han sigut una major acceptació de la societat i dels professionals de la salut a l'hora de prescriure aquests medicaments i d'un mercat per part de les companyies farmacèutiques que fabriquen i distribueixen aquests medicaments. Per tot això, es necessària una formació continuada dels professionals sanitaris per a obtenir els elements de judici necessaris per prescriure o no aquests medicaments.

Taula 5. Comparativa del patró d'utilització dels medicaments d'estudi.

Medicament	Sexe (% dones)	Edat (mitjana ± DE, anys)	Grup d'edat majoritari (anys, %)	Durada de tractament (%)	Diagnòstic dolor oncològic (%)	IFR < 60 ml/min (%)	Origen de la prescripció (% metge de primària)	Tractament concomitant majoritari (% analgèsics)
Pregabalina	64.2	62.3 ±15.2	25-50 (44.0)	< 1 any (66.6)	0.0	36.7	65.6	42.0
Tapentadol	74.8	70.1 ±13.2	71-80 (28.6)	1-3 mesos (51.5)	5.3	27.7	82.7	56.0
Oxicodna/ Naloxona	74.1	64.0 ±13.6	71-80 (24.6)	1-3 mesos (43.2)	5.1	28.8	84.2	60.1
Tramadol/ Dexketoprofèn	73.4	55.0 ±13.5	51-60 (32.8)	≤1 any (63.3)	1.7	ND	100.0	70.3

(*Només es van analitzar Equips d'Atenció Primària; IFR: Índex de filtració glomerular; ND: no hi havien dades registrades)

CONCLUSIONS

La present tesis doctoral s'emmarca dins els EUM pel tractament del DCNO en l'àmbit de l'atenció primària, i pretén contribuir a optimitzar l'assoliment del objectiu terapèutic d'acord amb les indicacions terapèutiques autoritzades i que figuren a la fitxa tècnica i disminuir el potencial risc iatrogènic associat a l'ús dels medicaments.

Les conclusions específiques que s'extreuen d'aquesta tesis són:

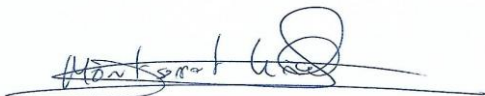
- Es va identificar que el patró de prescripció dels quatre medicaments d'estudi i el perfil majoritari dels pacients tenien similituds que es detallen a continuació:
 - El perfil de pacient característic (més de dos terços dels pacients analitzats) que utilitza algun dels medicaments estudiants és el de dona de més de 55 anys. A més, el grup de pacients d'entre 71 i 80 anys va resultar ser majoritari en dos dels quatre medicaments, concretament en tapentadol i oxicodona/naloxona (28.6% i 24.6%, respectivament).
 - La durada de tractament va ser d'un any en la majoria de pacients tractats tant amb pregabalina (66.6%) com amb tramadol/dexketoprofèn (63.3%), per tant, prescrits en condicions diferents de les autoritzades. En el cas de tapentadol i oxicodona/naloxona, un 51.5% i un 43.2% de pacients, respectivament, tenien durades de tractament d'1 a 3 mesos, on no hi ha evidència científica de qualitat que confirmi la seva eficàcia i seguretat.
 - Menys del 5% dels pacients analitzats tenia un diagnòstic de dolor oncològic que pogués explicar la durada prolongada de l'ús dels medicaments opioides analitzats i en el cas de pregabalina, cap pacient tenia un diagnòstic de dolor oncològic.

- L'origen principal de la prescripció de tots els medicaments opioides estudiats va ser el metge d'atenció primària, en més d'un 80%, i els principals diagnòstics associats a la prescripció van ser l'artrosi primària, la neuràlgia, la lumbàlgia, la fibromiàlgia i les dorsopaties. En el cas de la pregabalina va ser del 65% i els principals diagnòstics associats a la prescripció van coincidir amb els observats en els analgèsics opioides.
 - Aproximadament un 30% dels pacients analitzats tenia valors d'IFG inferior al normal (60 ml/min) en els tres medicaments opioides i també en la pregabalina, on la dosi diària va ser superior a la màxima recomanada segons l'IFG. En el cas de tramadol/dexketoprofè no es van trobar dades registrades, tot i que no s'han d'utilitzar, d'acord amb la seva fitxa tècnica, en pacients amb malaltia renal crònica de moderada a greu.
 - Amb relació al tractament concomitant en tots tres medicaments opioides eren altres analgèsics, percebent la dificultat de l'abordatge del DCNO. En les dues associacions, tramadol/dexketoprofè i oxicodona/naloxona, va ser en més d'un 60% dels pacients, i en el cas de tapentadol al voltant del 50% (percentatge igual en el cas de la pregabalina).
- El fet d'obtenir, en tots els medicaments analitzats, un patró de prescripció amb característiques no reflectides a les fitxes tècniques, va demostrar la necessitat de dissenyar i dur a terme accions de millora per potenciar l'optimització de la prescripció d'analgèsics opioides i co-analgèsics en el DCNO, en la pràctica clínica actual de l'atenció primària. Aquestes accions, descrites en l'apartat de la discussió nomenat "Intervencions per l'adequació dels tractaments segons l'evidència científica disponible", van tenir els efectes o repercussions que s'enumeren a continuació:

1. En el cas de tramadol/dexketoprofèn, després de la intervenció es va trobar un descens del seu ús en indicacions no autoritzades i sense evidència científica disponible, a més d'un canvi en el patró de prescripció respecte a l'edat, en concret, un augment en el nombre de pacients majors de 60 anys.
 2. Pel que respecte a tapentadol i oxicodona/naloxona, tot i que les accions van suposar un augment del nombre de prescripcions provinents del metge d'atenció primària del 30% respecte al 2017, es va observar una disminució del nombre de pacients amb pautes posològiques no avaluades en la fitxa tècnica en tots dos analgèsics opioides.
- Els resultats trobats confirmen la preocupació en el nostre entorn pròxim sobre la prescripció dels medicaments estudiats que condueixen a una sobreutilització prolongada que pot, per una banda, condicionar el fracàs terapèutic i, per l'altra, incidir en l'augment de pacients amb dependència física, tolerància i addicció als analgèsics opioides.

Finalment indicar que convé seguir insistint en la millora de la prescripció d'aquests medicaments opioides i gabapentinoide donada la complexitat de l'abordatge terapèutic del DCNO en la nostra població cada vegada més envellida i en la que poden coexistir altres circumstàncies personals, socials i culturals rellevants que cal també tenir en compte per tal d'assolir una atenció centrada en la persona.

Barcelona, març de 2023.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Antonio Garcia', with a horizontal line drawn underneath it.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Institute of Medicine (US) committee on advancing pain research, care, and education. *Relieving pain in America: A blueprint for transforming prevention, care, education, and research*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
- 2- Todd KH, Ducharme J, Choiniere M, et al. Pain in the emergency department: results of the pain and emergency medicine initiative (PEMI) multicenter study. *J Pain*. 2007;8:460-466. doi: 10.1016/j.jpain.2006.12.005.
- 3- Busse JW. *The 2017 Canadian guideline for opioids for chronic non-cancer pain*. Hamilton (ON): National Pain Center; 2017. Disponible a: <http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/guidelines.html> [Accés 30 Desembre, 2022]
- 4- Glowacki D. Effective pain management and improvements in patients' outcomes and satisfaction. *Crit Care Nurse*. 2015;35(3):33-41; quiz 43. doi: 10.4037/ccn2015440.
- 5- O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain*. 2017;21(1):3-19. doi: 10.1002/ejp.970.
- 6- Nahin RL. Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States, 2012. *J Pain*. 2015;16(8):769-780. doi: 10.1016/j.jpain.2015.05.002.
- 7- Dueñas M, Salazar A, Ojeda B, et al. A nationwide study of chronic pain prevalence in the general spanish population: identifying clinical subgroups through cluster analysis. *Pain Med*. 2015;16(4):811-822. doi: 10.1111/pme.12640.
- 8- Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. *Enquesta de Salut de Catalunya, 2015*. Direcció General de Planificació i Recerca en Salut. Barcelona, 1a. edició, agost de 2016. Disponible a: http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/el_departament/estadistiques_sanitaries/enquestes/esca_2015.pdf [Accés 30 Desembre, 2022]

- 9- Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Tramadol/dexketoprofèn per al tractament del dolor agut de moderat a intens. Barcelona, 2017.
- 10- Batet C, Bonet S, Prado L, et al. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Approach to chronic non-cancer pain. Published 01/03/2016. Disponible a: <http://medicaments.gencat.cat/ca/detalls/Noticia/Nova-guia-per-a-la-gestio-de-pacients-amb-dolor-cronic-no-oncologic> [Accés 30 Desembre, 2022]
- 11- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. EMA/CHMP/970057/2011. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); desembre 2016. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/12/WC500199242.pdf [Accés 30 Desembre, 2022]
- 12- Torralba A, Miquel A, Darba J. Current status of chronic pain in Spain: "Pain Proposal" initiative. Rev Soc Esp Dolor 2014;21(1):16-22.
- 13- Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Enquesta de Salut de Catalunya, 2015. Direcció General de Planificació i Recerca en Salut. Barcelona, 1a. edició, agost de 2016. Disponible a: http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/el_departament/estadistiques_sanitaries/enquestes/esca_2015.pdf [Accés 30 Desembre, 2022]
- 14- Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Guia d'atenció als pacients amb dolor crònic no oncològic utilitzant analgèsics opioides. Barcelona, 2018.
- 15- Informe breu núm. 37: Dolor Lumbar. Barcelona. 2018. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020
- 16- Morone NE, Weiner DK. Pain as the fifth vital sign: exposing the vital need for pain education. Clin Ther. 2013;35(11):1728-1732. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.10.001.
- 17- Li L, Liu X, Herr K. Postoperative pain intensity assessment: a comparison of four scales in Chinese adults. Pain Med. 2007;8(3):223-234. doi: 10.1111/j.1526-4637.2007.00296.x

- 18- Sirintawat N, Sawang K, Chaiyasamut T, et al. Pain measurement in oral and maxillofacial surgery. *J Dent Anesth Pain Med.* 2017;17(4):253-263. doi: 10.17245/jdapm.2017.17.4.253.
- 19- Schug SA, Palmer GM, Scott DA, et al. Acute pain management: scientific evidence, fourth edition, 2015. *Med J Aust.* 2016;204(8):315-317. doi: 10.5694/mja16.00133.
- 20- Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain.* 2016;17(2):131-157. doi:10.1016/j.jpain.2015.12.008.
- 21- American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology.* 2012;116(2):248-273. doi:10.1097/ALN.0b013e31823c1030.
- 22- National Guideline Centre (UK). Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and Mmanagement. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016.
- 23- Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N, et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(2):198-209. doi: 10.1001/jama.2008.944.
- 24- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]. Madrid; 2009. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiepilepticos.pdf> [Accés 30 Desembre, 2022]
- 25- Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1336-1344. doi: 10.1002/art.22457.

- 26- Brown AK, Christo PJ, Wu CL. Strategies for postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18(4):703-717. doi: 10.1016/j.bpa.2004.05.004.
- 27- Anònim. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. Dolor crónico no oncológico. 2014. Disponible a: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/dolor_cronico_0.pdf [Accés 30 Desembre, 2022]
- 28- Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barc.).* 2005; 28(3):33-37.
- 29- Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain.* 2012;6(1):11-16. doi:10.1177/2049463712438493.
- 30- Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain — United States, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65(No. RR-1):1–49. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6501e1>
- 31- Els C, Jackson TD, Kunyk D, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10):CD012509. doi: 10.1002/14651858.CD012509.pub2.
- 32- Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, et al. Responsible, safe, and effective prescription of opioids for chronic non-cancer pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician.* 2017;20(2S):S3-S92.
- 33- Deyo RA, Von Korff M, Duhkoop D. Opioids for low back pain. *BMJ.* 2015;350:g6380. doi: 10.1136/bmj.g6380.
- 34- Anonym. Opioides: insuffisances surrénaliennes. *Rev Prescrire.* 2016;36(395):667.
- 35- Anònim. La síndrome serotoninèrgica: un efecte advers que es pot prevenir. *Butll Farmacovigilància Catalunya.* 2016;14:1-2
- 36- Downes JM, Klepser DG, Foster J, et al. Development of a standardized approach for managing opioids in adults with chronic noncancer pain. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(5):321-326. doi: 10.2146/ajhp161012.
- 37- Diego L, Limón E. Tractament amb opioides per al maneig del dolor crònic no oncològic: consideracions i aspectes pràctics per millorar-ne l'ús. *Butlletí d'informació terapèutica.* 2012;23(9):53-58.

- 38- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. Utilización de opioides en España (1992-2006) [Internet]. Madrid, 2006. Disponible a: www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides.pdf. [Accés 30 Desembre, 2022]
- 39- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. Utilización de opioides en España 2010-2021. Report v.200619. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana/>. [Accés 30 Desembre, 2022]
- 40- Duce Tello S, Rollán Arribas B, López Martínez E, et al. Uso de los opioides en pacientes con dolor oncológico. *Semergen*. 2007; 33:520-8
- 41- Erskine D, Wanklyn S. Opioid safety: striking the right balance. *Drug Ther. Bull.* 2021;59:34
- 42- Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, et al. American Society of Interventional Pain Physicians. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2--guidance. *Pain Physician*. 2012;15(3 Suppl):S67-116.
- 43- Regueras E, López Guzman J. What can we learn from the errors in management of opioids epidemic in United States of America? Universidad de Navarra (España). 2021.
- 44- Guy GP Jr, Shults RA. Opioid prescribing in the United States. *Am J Nurs*. 2018;118(2):19-20. doi: 10.1097/01.NAJ.0000530238.99144.e8
- 45- Schubert I, Ihle P, Sabatowski R. Increase in opiate prescription in Germany between 2000 and 2010: a study based on insurance data. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(4):45-51. doi:10.3238/arztebl.2013.0045
- 46- Giraudon I, Lowitz K, Dargan PI, et al. Prescription opioid abuse in the UK. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(5):823-824. doi:10.1111/bcp.12133
- 47- Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain - United States, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(1):1-49. doi: 10.15585/mmwr.rr6501e1. **Erratum** in: *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(11):295.

- 48- Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, et al. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372(3):241-248. doi: 10.1056/NEJMSa1406143.
- 49- Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic noncancer pain. *JAMA*. 2016;315(22):2415-2423. doi: 10.1001/jama.2016.7789.
- 50- Dyer O. US opioid overdoses rise by 30% in one year *BMJ* 2018;360: k1157. doi:10.1136/bmj.k1157.
- 51- Krebs EE, Gravely A, Nugent S, et al. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(9):872-882. doi: 10.1001/jama.2018.0899.
- 52- Jones MR, Viswanath O, Peck J, et al. A brief history of the opioid epidemic and strategies for pain medicine. *Pain Ther*. 2018;7(1):13-21. doi: 10.1007/s40122-018-0097-6.
- 53- Ponizovsky AM, Marom E, Weizman A, et al. Changes in consumption of opioid analgesics in Israel 2009 to 2016: An update focusing on oxycodone and fentanyl formulations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(5):535-540. doi: 10.1002/pds.4415.
- 54- Kang KH, Kuo LF, Cheng IC, et al. Trends in major opioid analgesic consumption in Taiwan, 2002-2014. *J Formos Med Assoc*. 2017;116(7):529-535. doi: 10.1016/j.jfma.2016.09.004.
- 55- Hudec R, Tisonova J, Foltan V, et al. Consumption of three strong opioids (morphine, oxycodone and fentanyl) in seven European countries during seven years (2003-2009). *Bratisl Lek Listy*. 2013;114(10):581-583. doi: 10.4149/bll_2013_124.
- 56- Hastie BA, Gilson AM, Maurer MA, et al. An examination of global and regional opioid consumption trends 1980-2011. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014;28(3):259-275. doi: 10.3109/15360288.2014.941132.
- 57- Krnic D, Anic-Matic A, Dosenovic S, et al. National consumption of opioid and nonopioid analgesics in Croatia: 2007-2013. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1305-1314. doi:10.2147/TCRM.S86226.

- 58- Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(6):1324-1334. doi: 10.1111/bcp.13564.
- 59- Chenaf C, Kaboré JL, Delorme J, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain.* 2019;23(1):124-134. doi:10.1002/ejp.1291.
- 60- Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(6):1324-1334. doi: 10.1111/bcp.13564.
- 61- TerapICS Butlletí de la Comissió Farmacoterapèutica. Num. 16. Proves i riscos associats a la utilització d'opioides d'acció ràpida. Barcelona, desembre 2017.
- 62- Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
- 63- Gobierno de España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de utilización de medicamentos. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Report U/OPI/V1/13022017. Publicado 21/02/2017, Madrid.
- 64- Madrdejós Mora, R, Diego, L. Estan canviant les pautes d'utilització dels analgèsics opioides? Butlletí d'Informació Terapèutica. 2015;26(6). Disponible a: <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/110edicame-d-informacio-terapeutica-bit/> [Accés 30 Desembre, 2022]
- 65- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados. 2012. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_15-2012.pdf [Accés 30 Desembre, 2022]

- 66- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. Utilización de medicamentos antiepilépticos en España durante el periodo 2008-2016. Madrid, 2017. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiepilepticos-periodo-2008-2016.pdf> [Accés 30 Desembre, 2022]
- 67- Arnau JM. Estudios de utilización de medicamentos. Aten Primaria 1997;20(Supl. 1):72-76.
- 68- Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. Principios de epidemiología del medicamento. Barcelona: Salvat Editores, 1993.
- 69- World Health Organization. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification. WHO 2022. [Internet] Disponible a: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification> [Accés 30 Desembre, 2022]
- 70- World Health Organization. Defined Daily Dose (DDD). WHO 2022. [Internet] Disponible a: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd> [Accés 30 Desembre, 2022]
- 71- Viñas-Bastart, M, Oms Arias M, Pedraza Gutierrez, A, et al. Póster. Evolución del consumo de opioides en atención primaria: ¿debemos preocuparnos? INFARMA 2019. XXXI Congreso Europeo de Farmacia, Barcelona, España. 19-21 de març de 2019.
- 72- Provenzano DA, Viscusi ER. Rethinking the role of opioids in the outpatient management of chronic nonmalignant pain. Curr Med Res Opin. 2014;30(10):2051-2062. doi: 10.1185/03007995.2014.921610.
- 73- The Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS). Summary of Product Characteristics Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> [Accés 30 Desembre, 2022]
- 74- Fisterra [Internet]. Barcelona: Elsevier; 1999. Disponible a: <https://www.fisterra.com/medicamentos/pregabalina/> [Accés 30 Desembre, 2022]

- 75- European Medicines Agency (EMA) [Internet]. EMA: Pfizer; 2004 [actualitzat 6 Jul 2009]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000546/WC500046602.pdf [Accés 30 Desembre, 2022]
- 76- Micromedex [Internet]. The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain: Truven Health Analytics; 2012. Disponible a: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert [Accés 30 Desembre, 2022]
- 77- Sopecard [Internet]. Lima: Pfizer; 2009. Disponible a: http://www.sopecard.org/peru/src/productos/25375_302.htm [Accés 30 Desembre, 2022]
- 78- Fidman B, Nogid A. Role of tapentadol immediate release (Nucynta) in the management of moderate-to-severe pain. *P T*. 2010;35(6):330-357.
- 79- Singh DR, Nag K, Shetti AN, et al. Tapentadol hydrochloride: A novel analgesic. *Saudi J Anaesth*. 2013;7(3):322-326. doi:10.4103/1658-354X.115319.
- 80- Raffa RB, Buschmann H, Christoph T, et al. Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(10):1437-1449. doi: 10.1517/14656566.2012.696097.
- 81- Tzschentke TM, de Vry J, Terlinden R, et al. Tapentadol hydrochloride. *Drug Future*. 2016;31(12):1053. doi:10.1358/dof.2006.031.12.1047744.
- 82- The Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS). Summary of Product Characteristics Tapentadol (Palexia®, Grünental Pharma, S.A.). Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=73244> [Accés 30 Desembre, 2022]
- 83- The Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS). Summary of Product Characteristics oxycodone/naloxone (Targin®, Mundipharma pharmaceuticals, S.L.). Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71124/FT_71124.html [Accés 30 Desembre, 2022]

- 84- The Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS). Summary of Product Characteristics Enanplus Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80925/FT_80925.html [Accés 30 Desembre, 2022]
- 85- Guidance for opioid reduction in primary care. Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust. 2017. Disponible a: <https://www.ouh.nhs.uk/services/referrals/pain/documents/gp-guidance-opioid-reduction.pdf> [Accés 30 Desembre, 2022]
- 86- Opioids aware. Faculty of Pain Medicine of the Royal College of Anaesthetists. Disponible a: <https://www.fpm.ac.uk/opioids-aware> [Accés 30 Desembre, 2022]
- 87- Abdel Shaheed C, McLachlan AJ, Maher CG. Rethinking “long term” opioid therapy. *BMJ*. 2019;l6691. doi:10.1136/bmj.l6691
- 88- Chou R, Turner JA, Devine EB, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015;162(4):276-286. doi:10.7326/M14-2559
- 89- Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(7):CD008307. doi: 10.1002/14651858.CD008307.pub2.
- 90- Lopez-Penalva L, Oms M, Pedraza-Gutierrez A, et al. Appropriateness of prescribing pregabalin. *Int J Clin Pharm* 2011;33(2):401. In: 39th ESCP European Symposium on Clinical Pharmacy and 13th SFPC Congress: Clinical Pharmacy at the Front Line of Innovations; October 21–23, 2010; Lyon, France
- 91- Anonym. Opioids: what can be done about long-term prescribing? *Pharm J*. 2022;308:7962. doi:10.1211/PJ.2022.1.145544
- 92- Reuben DB, H. Alvanzo A a., Ashikaga T, et al. National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop: The role of opioids in the treatment of chronic pain. *Ann Intern Med* 2015. doi:10.7326/M14-2775.
- 93- Quinlan J, Willson H, Grange K. Hopes and fears before opioid tapering: a quantitative and qualitative study of patients with chronic pain and long-term opioids. *Br. J. Pain*. 2020;15:120-128. doi:10.1177/2049463720974053.

- 94- Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, et al. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 1: general population. *Can Fam Physician* 2011;57:1257-66, e407-18.
- 95- Stannard C. Opioids in the UK: what's the problem? *BMJ* 2013;347: f5108–f5108.
- 96- Alford DP. Opioid prescribing for chronic pain – achieving a right balance through education. *N Engl J Med*. 2016;374:301–303.
- 97- Coller JK, Christrup LL, Somogyi AA. Role of active metabolites in the use of opioids. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(2):121-139. doi: 10.1007/s00228-008-0570-y.
- 98- King S, Forbes K, Hanks GW, et al. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med*. 2011;25(5):525-552. doi: 10.1177/0269216311406313.
- 99- Tawfic QA, Bellingham G. Postoperative pain management in patients with chronic kidney disease. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015;31(1):6-13. doi: 10.4103/0970-9185.150518.
- 100- Tegeder I, Lötsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37(1):17-40. doi: 10.2165/00003088 -199937010-00002.
- 101- Bosilkovska M, Walder B, Besson M, et al. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications. *Drugs*. 2012;72(12):1645-1669. doi: 10.2165/11635500-000000000-00000.
- 102- Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):52-58. doi: 10.1093/bja/aet127.
- 103- Packiasabapathy S, Sadhasivam S. Gender, genetics, and analgesia: understanding the differences in response to pain relief. *J Pain Res*. 2018; 11:2729-2739. doi: 10.2147/JPR.S94650.

- 104- International Association for the Study of Pain (IASP). European Federation of IASP Chapters. Right to pain relief. 4A. Unrelieved pain is a major global healthcare problem. 2004. Disponible a: <https://www.iasp-pain.org/GlobalYear/RighttoPainRelief> [Accés 30 Desembre, 2022]
- 105- Barrachina J, Margarit C, Muriel J, et al. Oxycodone/naloxone versus tapentadol in real-world chronic non-cancer pain management: an observational and pharmacogenetic study. *Sci Rep.* 2022;12(1):10126. doi: 10.1038/s41598-022-13085-5.
- 106- Govern de Catalunya. Departament de Salut. Enquesta de Salut de Catalunya, 2014. Direcció General de Planificació i Recerca Sanitàries. Barcelona, 2nd. edició, Juliol 2015. Disponible a: https://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/estadistiques_sanitaries/enquestes/esca/resultats_enquesta_salut_catalunya/ [Accés 30 Desembre, 2022]
- 107- Davis MP, Srivastava M. Demographics, assessment and management of pain in the elderly. *Drugs Aging.* 2003;20(1):23-57. doi: 10.2165/00002512-200320010-00003.
- 108- Gibson SJ, Lussier D. Prevalence and relevance of pain in older persons. *Pain Med.* 2012;13(Suppl 2): S23-6. doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01349.x.
- 109- Chai E, Horton JR. Managing pain in the elderly population: Pearls and pitfalls. *Curr Pain Headache Rep.* 2010;14:409-417. doi: 10.1007/s11916-010-0148-0
- 110- Hadlandsmyth K, Lund BC, Mosher HJ. Associations between initial opioid exposure and the likelihood for long-term use. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2019;59(1):17-22. doi: 10.1016/j.japh.2018.09.005.
- 111- National Opioids Use Guideline Group (NOUGG). Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain. Part B. Recommendations for practice, Version 5.6. April 30, 2010. Disponible a: http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/documents/opioid_guideline_part_b_v5_6.pdf [Accés 30 Desembre, 2022]

- 112- Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain*. 2008;9(12):1144-1154. doi: 10.1016/j.jpain.2008.06.014.
- 113- Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract*. 2010;10(5):416-427. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00397.x.
- 114- Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(11):1787-1804. doi: 10.1517/14656566.2010.497720. **Erratum in:** *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(16):2773.
- 115- Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, et al. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig*. 2010;30(8):489-505. doi: 10.2165/11533440-000000000-00000.
- 116- 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(5):580-599. doi: 10.1111/papr.12308.
- 117- Überall MA, Elling C, Eibl C, et al. Tapentadol prolonged release in patients with chronic low back pain: real-world data from the German Pain eRegistry. *Pain Manag*. 2022;12(2):211-227. doi: 10.2217/pmt-2021-0058.
- 118- Kavanagh S, Kwong WJ, Hammond GC, et al. Pain relief and tolerability balance of immediate release tapentadol or oxycodone treatment for patients with moderate to severe osteoarthritis or low back pain. *Pain Med*. 2012;13(9):1110-1120. doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01454.x.

- 119- Santos J, Alarcão J, Fareleira F, et al. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(5):CD009923. doi: 10.1002/14651858.CD009923.pub2.
- 120- Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, et al. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(9):CD011460. doi: 10.1002/14651858.CD011460.pub2.
- 121- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Long-acting opioids for chronic non-cancer pain: A review of the clinical efficacy and safety. August 27, 2015. Disponible a: <https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/aug-2015/RC0698%20Opioids%20Final.pdf> [Accès 30 Deseembre, 2022]
- 122- Chou R, Hartung D, Turner J, et al. Opioid treatments for chronic pain [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020. (Comparative effectiveness review, No. 229.) Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556253/> [Accès 30 Deseembre, 2022]
- 123- Bialas P, Maier C, Klose P, et al. Efficacy and harms of long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain: Systematic review and meta-analysis of open-label extension trials with a study duration ≥ 26 weeks. *Eur J Pain.* 2020;24(2):265-278. doi: 10.1002/ejp.1496.
- 124- Abdulla A, Bone M, Adams N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines on management of pain in older people. *Age Ageing* 2013;42: 151-153. doi: 10.1093/ageing/afs199.
- 125- Bruce J, Quinlan J. Chronic post-surgical Pain. *Rev Pain.* 2011;5(3):23-29. doi: 10.1177/204946371100500306.
- 126- Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, et al. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ.* 2006;174(11):1589-1594. doi: 10.1503/cmaj.051528.
- 127- Welsch P, Petzke F, Klose P, et al. Opioids for chronic osteoarthritis pain: An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks double-blind duration. *Eur J Pain.* 2020;24(4):685-703. doi: 10.1002/ejp.1522. Erratum in: *Eur J Pain.* 2020;24(7):1420.

- 128- Ballantyne JC. Opioids for the Treatment of Chronic Pain: Mistakes Made, Lessons Learned, and Future Directions. *Anesth Analg*. 2017;125(5):1769-1778. doi: 10.1213/ANE.0000000000002500.
- 129- Faculty of pain medicine. Opioids aware: a resource for patients and healthcare professionals to support prescribing of opioid medicines for pain. London UK: Royal College of anesthetists, 2019.
- 130- Bigal ME. Opioids vs nonopioids for chronic back, hip, or knee pain. *JAMA*. 2018;320(5):507. doi: 10.1001/jama.2018.6949.
- 131- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Utilización de antiepilépticos en España (1992–2006). Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiepilepticos.pdf> [Accés 30 Desembre, 2022]
- 132- Institut Català de la Salut (ICS). Barcelona: Unitat de coordinació i estratègia del medicament; 2014. Disponible a: https://aguas.gencat.cat/web/.content/minisite/aguas/publicacions/2018/guia_atencio_pacients_dolor_opioides_vc_aguas2018ca.pdf [Accés 30 Desembre, 2022]
- 133- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). London: NICE; 2019. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/resources/2019-exceptional-surveillance-of-neuropathic-pain-in-adults-pharmacological-management-in-nonspecialist-settings-nice-guideline-cg173-pdf-9090728398789> [Accés 9 Febrer, 2023]
- 134- No author listed. What place is there for tramadol/dexketoprofen? *Drug Ther Bull*. 2018;56(6):66-68. doi: 10.1136/dtb.2018.6.0635.
- 135- European Medicines Agency (EMA). Human medicines [Internet]. Disponible a: <http://www.ema.europa.eu/ema/> [Accés 9 Febrer 2023].
- 136- European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, Marjolein W, et al. Study on off-label use of medicinal products in the European Union: report, publications office, 2019. <https://data.europa.eu/doi/10.2875/464022>
- 137- Catalán A, Borrell F, Pons A, et al. [Patient safety in primary care: PREFASEG project]. *Med Clin (Barc)*. 2014;143(Suppl 1):32-35. doi: 10.1016/j.medcli.2014.07.008

- 138- Pergolizzi JV Jr, Taylor R Jr, LeQuang JA, et al. What's holding back abuse-deterrent opioid formulations? Considering 12 U.S. stakeholders. *Expert Opin Drug Deliv.* 2018;15(6):567-576. doi: 10.1080/17425247.2018.1473374.
- 139- Murphy L, Ng K, Isaac P, et al. The role of the pharmacist in the care of patients with chronic pain. *Integr Pharm Res Pract.* 2021;10:33-41. doi.org/10.2147/IPRP.S248699
- 140- Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, et al. Pain neurophysiology education improves cognitions, pain thresholds, and movement performance in people with chronic whiplash: a pilot study. *J Rehabil Res Dev.* 2011;48(1):43-58. doi: 10.1682/jrrd.2009.12.0206.
- 141- Marimon-Sunol S, Rovira-Barberà M, Acedo-Anta M, et al. [Shared electronic health record in Catalonia, Spain]. *Med Clin (Barc)* 2010;134(Suppl 1):45–48.

ANNEXOS

ANNEX 1- Use of pregabalin in clinical practice: What can we do to improve appropriateness? 44th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy. Lisboa, Portugal. 28-30 d'octubre de 2015.

Tipus de participació: *Poster Discussion Forum*.

Publicació: *Int J Clin Pharm*. 2016;38(2):489.

Int J Clin Pharm (2016) 38:470–598

489

¹Department of Pharmacy, Robert-Debré Hospital; ²Emergency unit, Necker Hospital; ³Emergency unit; ⁴Unité d'Epidémiologie Clinique, Robert-Debré Hospital, Paris; ⁵Pharmacy, Pharmacy Albaret, Cesson; ⁶Clinical Pharmacy, Paris Descartes University; ⁷Laboratoire Educations et Pratiques de Santé, Paris XIII University; ⁸Groupe pédiatrie, Société Française de Pharmacie Clinique; ⁹U1123, INSERM, Paris, France

Background and objective: POPI is the first new tool for potentially inappropriate prescription and omissions in pediatrics. The aim of this study was to evaluate the capacity of POPI in detecting retrospectively inappropriate prescriptions and omissions in hospital and ambulatory care. The risk factors associated with this problem are also analyzed.

Setting and method: We collected retrospective data of patients who went to the emergency pediatric (EP) unit at Robert-Debré Hospital (AP-HP, France) from 1 October 2014 to 31 March 2015. Prescriptions for pediatric patients in one community pharmacy (CP) at the same period were also collected. POPI tool was applied to identify inappropriate prescriptions and prescribing omissions. Logistic regression was used to analyze the risk factors.

Main outcome measures: The rate of inappropriate prescriptions and omissions.

Results: A total of 18,562 prescriptions for 15,973 patients at the EP and 4780 prescriptions for 2225 patients at the CP were analyzed. The inappropriate prescription rate and omission rate was respectively 3.3 and 2.6 % at the EP and 26.4 and 2.6 % at the CP. Prescription of respiratory and digestive drugs presented more inappropriate prescription and omissions. Ambulatory prescription [OR 5.2, 95 % confidence interval (CI) 5.0–6.5, $p < 0.001$], and the group age between 2 and 6 years (OR 2.4, IC 1.9–2.9, $p < 0.001$) were associated with a higher risk of inappropriate prescribing.

Conclusion: Our study demonstrated the performance of POPI to detect inappropriate prescription and omissions in pediatrics patients. Prospective and multicenter study should be realized to evaluate the impact of this tool in clinical practice.

Disclosure of interest: None declared.

POSTER DISCUSSION FORUM 3

PE003: Use of pregabalin in clinical practice: What can we do to improve appropriateness?

M. Viñas-Bastart^{1,7}, M. Oms-Arias², A. Pedraza-Gutiérrez², P. Modamio¹, A. Romaguera-Lliso², E. L. Mariño¹

¹Clinical Pharmacy and Pharmacotherapy Unit, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Barcelona, Barcelona; ²Direcció Atenció Primària Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, L'Hospitalet de Llobregat, Spain

Background and objective: Pregabalin consumption has increased exponentially in the last years and has reached the second drug position in spending in our region [1]. In European Union, pregabalin is authorised to treat epilepsy, neuropathic pain and generalized anxiety disorder in adults [2]. The objective was to determine and assess pregabalin treatment suitability for the indication authorised and patterns of use, in order to design interventions for improvement.

Setting and method: *Design:* A multicenter, observational cross-sectional study was performed. *Setting:* 53 primary health care centres, covering 1,250,000 inhabitants. *Population:* 10,155 patients with pregabalin prescribed.

Main outcome measures: Age, gender, source, pregabalin daily dose, patient diagnosis, glomerular filtration rate (GFR), duration of

treatment, previous medication, adequate treatment according to diagnosis. Extraction of data from medical record was confidential. Statistical analysis was performed using SPSS v. 18.0.

Results: 64.2 % of total patients treated with pregabalin were female and the mean age was 62.3 years (SD \pm 15.24). 29 patients younger than 18 years were found. 68.2 % (N = 6926) of patients had prescribed pregabalin for an indication authorised. 45.2 % of patients had an inadequate indication of osteoarthritis and 15.1 % had an inadequate indication of fibromyalgia. 6.9 % of unsuitable patients had no associated diagnosis. 71.9 % (N = 7299) of patients started treatment with pregabalin without using first-line drugs such as: amitriptyline or gabapentin. 66 % of the active treatments had been initiated in the previous year. The average daily dose was 151 mg (SD \pm 113.33) compared with 135 mg (SD \pm 93.57) for people over 65 years. The daily dose was higher than the maximum according to GFR as 0.4 % of the total. In patients with fewer GFR than 15 ml/min, the dose exceeded the maximum in a 47.4 % of the patients (N = 9).

Conclusion: Two-thirds of the treatments had an appropriated diagnosis. A small proportion of patients under 18 year-old were treated with pregabalin. Almost half of patients with GFR less than 15 ml/min exceeded the maximum recommended dose. Only a third had initiated treatment with amitriptyline or gabapentin. Interventions to improve appropriate use of pregabalin are needed.

References

1. Wettermark B, et al. Pregabalin is increasingly prescribed for neuropathic pain, generalised anxiety disorder and epilepsy but many patients discontinue treatment. *Int J Clin Pract*. 2014;68:104–110.
2. European Medicines Agency [Internet]. Lyrica: EPAR—Product Information [6 Jul 2009; accessed 20 Dec 2014]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000546/WC50004602.pdf.

Disclosure of interest: None declared.

CP-PC009: Nature and frequency of drug therapy alerts generated by clinical decision support in community pharmacy

M. Heringa^{1,2,3,*}, A. Floor-Schreuder^{2,3}, C. Tromp¹, P. de Smet⁴, M. Bouvy^{2,3}

¹Health Base Foundation, Houten; ²Division of Pharmacoepidemiology and Clinical Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, Utrecht; ³SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy, Leiden; ⁴Departments of Clinical Pharmacy and IQ Healthcare, University Medical Centre St Radboud, Nijmegen, The Netherlands

Background and objective: In order to propose improvement strategies for clinical decision support system (CDSS), we aimed to investigate the nature, frequency and determinants of drug therapy alerts generated by a CDSS in community pharmacy.

Setting and method: A retrospective analysis of dispensed drugs and drug therapy alerts generated by a CDSS in community pharmacies.

Main outcome measures: Nature, frequency and determinants of generated drug therapy alerts.

Results: Data were extracted from the CDSS of 123 community pharmacies. After taking a 10 % random sample of patients with a prescription in the period August 2013–July 2014, 1,672,169 dispensed prescriptions from 81,742 patients were included in the analysis. Of all processed prescriptions, 43 % led to one or more drug safety alerts, most frequently drug–drug interaction alerts (15 % of all prescriptions), drug–disease interaction alerts (14 %), duplicate medication alerts (13 %) and dosing alerts (7 %). The majority of

ANNEX 2- Fentanyl transdermal patch. Are patients using it correctly?

47th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy. Belfast, Irlanda del Nord. 24-26 d'octubre de 2018.

Tipus de participació: *Poster Discussion Forum*.

Publicació: *Int J Clin Pharm*. 2019;41(1):301-302.

CP-PC011: Community pharmacist assessment, management and advice giving to patients with asthma: a simulated study

S. Hasan^{1*}

¹Clinical Sciences, Ajman University, Ajman, United Arab Emirates

Background and objective: Research has shown that there is an increase in the global prevalence of asthma. Pharmacists are well positioned to screen and refer patients for better management of asthma. This study aimed to evaluate pharmacists' ability to assess the 3 C's (*Control, Compliance, Complications*) and offer *Management* and *Advice* for patients with asthma in the United Arab Emirates.

Setting and method: Community pharmacies in the UAE were visited by three pharmacy students who role played a simulated patient requesting symptom relief from uncontrolled asthma without prescription. The scenario was based on predetermined plots to ensure standardization of pharmacist–patient communication.

Main outcome measures: Incidence of cough syrup and albuterol/salbutamol inhaler supply, physician referral rate, correction of inhaler technique, counselling on asthma and its triggers, and counselling on the medications, adherence to the medications and adverse drug reactions were calculated.

Results: One hundred, ninety-five pharmacies were visited, 27% of pharmacists asked about the need for cough syrup and 60% asked about the need for albuterol inhaler. Only 26% of pharmacists asked about other medications and only one pharmacist asked about regular use of preventer medications and if the patient was adhering to them. Less than 20% assessed inhaler technique, and only 16% asked about side effects from medications. Most pharmacists (67%) supplied at least one of the medications, however, only 4% of pharmacists correctly supplied albuterol, while 65% correctly referred the patient to a physician. One-third of pharmacists counselled the patient on the medications with only one giving complete information while 21% gave information about correct inhaler technique, the majority being incomplete.

Conclusion: This study revealed several shortcomings in the ability of pharmacists to assess control, management and advice giving relating to asthma, and the medications and devices that treat it. The study, however, reported a high rate of reliever (albuterol) supply and referral to a physician, as part of the correct management of patients with asthma by community pharmacists. This research has informed pharmacist education and training needs, which will help promote quality, systematic and consistent management of asthma by pharmacists.

Disclosure of Interest: None Declared.

CP-PC012: Effect of multidose drug dispensing on the time in therapeutic range in patients using vitamin K antagonists: a randomised controlled trial

B. Mertens^{1,2,*}, H.-F. Kwint¹, S. Belitser², F. V. D. Meer³, R. V. Marum⁴, M. Bouvy^{1,2}

¹SIR Institute for Pharmacy Practice and Policy, Leiden, ²Division of Pharmacoepidemiology and Clinical Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht, ³Department of Thrombosis and Haemostasis, Leiden University Medical Centre, Leiden,

⁴Department of General Practice and Elderly Care Medicine and EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Centre, Amsterdam, Netherlands

Background and objective: A significant proportion of patients using vitamin K antagonists (VKA) have a low proportion of time in therapeutic range (TTR). One possible explanation of a low TTR is inadequate medication adherence to the complex dosing regimens of

vitamin K antagonists. We aimed to improve the medication adherence, and thereby the TTR, by dispensing VKAs via automated multidose drug dispensing (MDD).

Setting and method: A RCT in 18 community pharmacies located in the catchment area of the Leiden Anticoagulation Clinic in the Netherlands. Patients over 65 years of age, VKA use over 9 months and a TTR < 65% were selected by the anticoagulation clinic. Screening on polypharmacy and inclusion was performed by the pharmacist. Randomisation was stratified on MDD use at baseline. Patients in the intervention group received all their drugs, including VKA, via a MDD system. Controls received VKA by manual dispensing. The primary outcome was analysed using a mixed-effects model with the intervention, TTR at baseline, and MDD at baseline as covariates and pharmacy as random effect.

Main outcome measures: The difference in TTR between the 6 months before- and during the study period.

Results: 179 patients were included. Mean age was 80.0 ± 6.9 years, 53% of the patients were men. Mean TTR during the study was 79.2 ± 18.0 (at baseline 60.8 ± 16.4%) in the intervention group and 72.5 ± 20.1% (at baseline 55.9 ± 18.0%) in the control group. The intervention resulted in a 5.6% additional TTR increase compared to the control group ($p = 0.048$). At the moment of inclusion 63 (35%) of the patients had a TTR > 65%. Secondary analysis without these patients resulted in a mean TTR during the study of 78.6 ± 18.8 (at baseline 50.7 ± 10.7) in the intervention group and 69.0 ± 20.6% (at baseline 46.3 ± 13.1) in the control group. This resulted in a 7.7% additional TTR increase compared to the control group ($p = 0.034$). No differences were seen in the number of bleedings.

Conclusion: Anticoagulation therapy in patients with a low TTR can be improved by dispensing the VKA via a MDD system.

Disclosure of Interest: None Declared.

DI003: Fentanyl transdermal patch: are patients using it correctly?

M. Viñas-Bastart^{1,*}, M. Oms-Arias², P. Modamio¹, A. Pedraza-Gutiérrez², C. F. Lastra¹, E. L. Mariño¹

¹Clinical Pharmacy and Pharmacotherapy Unit, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Barcelona, ²Costa de Ponent Primary Care Directorate, Catalan Institute of Health, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

Background and objective: Opioid analgesics such as fentanyl are prescribed for moderate to severe pain. Fentanyl transdermal patches are also available as an alternative to strong oral opioids in cancer-related pain as well as for persistent and intense pain in chronic non-malignant conditions. The aim of this study was to describe the use of fentanyl patches in the treatment of pain in day-to-day practice and the subsequent pharmaceutical intervention if necessary.

Setting and method: A cross-sectional descriptive and multicenter study was performed. Setting: 53 primary health care centres covering 1.250.000 inhabitants. Target population: Patients with an active prescription of fentanyl transdermal patches on March 28, 2018. The Summary of Product Characteristics (SmPC) of all marketed (branded and generic) medicines containing patches forms of fentanyl were reviewed to evaluate how these medicines were used.

Main outcome measures: Doses, dosage intervals, and appropriateness in the pattern of use of fentanyl patches according to the SmPC.

Results: There were 4218 patients with an active prescription of fentanyl patches on March 28, 2018. 4.45% (N = 188) with prescriptions of divided patches (0.5, 0.75, 1.2, 1.25, 1.5, 2.5), and 3.08% (N = 130) with a prescription with a dosage interval different from 72 h. Some important information obtained from the different SmPC reviewed were the following: "The patch should not be cut, since

there is no information available on the quality, efficacy and safety of the divided patch”; and “more than one patch can be used to achieve the desired dose”. Besides, the patches have a systemic action and a continuous absorption through the skin for 72 h. The 2.5 mg, 5 mg and 10 mg patches liberate 25 mcg/h, 50 mcg/h and 100 mcg/h respectively. Therefore in case this pattern is modified, for instance, the patch is removed before 72 h, then the patch would be a waste since it could still release fentanyl or if the patch is adhered to the skin for a period of time longer than 72 h, then the patch would not be effective anymore since there would be no more fentanyl left to release. Therefore, it is highly advisable to readjust the prescriptions for those patients with divided patches and those with a dosage interval different from 72 h.

Conclusion: 7.53% of the treatments analysed in this study had an inappropriate prescription. Pharmacist interventions addressed to the physicians were performed to promote a safer and more effective use of medicines.

Disclosure of Interest: None Declared.

PE002: Hormonal contraceptives use in Norway 2004–2016: a nationwide register-based study

E. Aares^{1,2,*}, Ø. Karlstad¹, K. Furu¹

¹Norwegian Institute of Public Health, ²School of Pharmacy, University of Oslo, Oslo, Norway

Background and objective: Since 2002, public health nurses and midwives have had the right to prescribe oral contraceptives for women 16–19 years. This arrangement has been changed several times and from 2016 gave them right to prescribe all contraceptives including long acting reversible contraception (LARC) to all women over 16 years. In the last years, LARC have been increasingly recommended in most countries.

The objectives were to examine how hormonal contraceptive use in Norway has developed during 2004–2016, including choice of contraceptive method (oral contraceptives or long-acting reversible contraceptives (LARC)). In addition, we wanted to study what profession prescribes the different contraceptives.

Setting and method: Data on prescribed hormonal contraceptives dispensed to women was provided by the nationwide Norwegian Prescription Database. All women in Norway who had been dispensed contraceptives at least once during 2004–2016 (N = 987,889) were included.

Main outcome measures: Hormonal contraceptives (Anatomical Therapeutic Chemical codes G03A, G02B and G03HB) and profession of the prescriber.

Results: In 2016, 393 978 (34% of the population) women 16–49 years of age received hormonal contraceptives at least once. The annual prevalence of use was stable during 2004–2016, ranging from 31 to 34%. The most commonly used contraceptive was combined oral contraception pills, 20% in 2016. Women 20–24 years old had the highest prevalence, ranging from 60 to 64%. From 2014 to 2016 the use of LARC increased, especially in younger women: the prevalence increased from 2.8 to 8.6% among 16–19 year olds. 5.0% and 4.1% of women aged 16–19 years were prescribed LARC by doctors in 2015 and 2016, respectively. In 2016, 3.4% of these young women were prescribed LARC by public health nurses. The most used LARC for 16–24 years was subdermal implants, while for women over 25 years it was intrauterine devices.

Conclusion: The overall use of hormonal contraceptives was stable during 2004–2016. Use of LARC increased especially in younger women. Public health nurses and midwives contributed largely to the increase in use of LARC among young women in 2016.

Disclosure of Interest: None Declared.

PE003: Drug burden measures and physical function in older adults with intellectual disabilities

J. O’Connell^{1,2,*}, E. Burke², M. O’Dwyer¹, P. McCallion³, M. McCarron⁴, M. C. Henman¹

¹School of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, ²IDS-TILDA, School of Nursing and Midwifery, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland, ³College of Public Health, Temple University, Philadelphia, United States, ⁴Dean of Health Sciences, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland

Background and objective: The Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale and Sedative Load (SL) model are two measures of drug burden. Older adults with intellectual disabilities (ID) report high exposure to anticholinergic and sedative medications. Exposure to these medications has been associated with poorer physical function in older adults without ID.

Objective: To evaluate the relationship of ACB scores and SL scores with two physical function measures, grip strength and timed up and go (TUG) in a cohort of older adults with ID.

Setting and method: Wave 2 data from the Intellectual Disability Supplement to the Irish Longitudinal Study on Ageing (IDS-TILDA), a nationally representative study of older adults with ID in Ireland, was evaluated. Analysis of Covariance (ANCOVA) was used to detect associations with grip strength and TUG. In order to produce a robust analysis, continuous grip strength scores were separated by gender and analysed individually for males and females because of the inherent differences in grip strength depending on gender. Timed up and go scores were reciprocal transformed in order to achieve a robust ANCOVA across all groups.

Main outcome measures: Both drug burden measures were tested as categorical variables. ACB scores of 0, 1–4, ≥ 5 and SL scores 0, 1–2, ≥ 3 corresponded to no, low and high exposure respectively. These variables were used to measure associations with grip strength separated by gender (kg) and reciprocal transformed TUG scores (1/seconds).

Results: Grip strength was not significantly associated with ACB or SL score for either gender (males: ACB $p = 0.618$, SL $p = 0.818$; females: ACB $p = 0.850$, SL $p = 0.952$) after adjusting for confounders. TUG was not significantly associated with ACB or SL ($p = 0.066$ and $p = 0.869$).

Conclusion: The ANCOVA model produced a more robust analysis of associations between drug burden and physical function measures than previously used. There was no significant association between exposure to anticholinergic or sedative medications and physical function. These findings are similar to previous research in this cohort on associations of Drug Burden Index with physical function.

Disclosure of Interest: None Declared.

CP-PC013: Willingness of patients to use unused medications returned to the pharmacy by another patient

C. Bekker^{1,*}, B. J. van den Bemt¹, A. C. Egberts², M. L. Bouvy³, H. Gardarsdottir²

¹Department of Pharmacy, Sint Maartenskliniek, Nijmegen, ²Department of Clinical Pharmacy, Division Laboratory and Pharmacy, Utrecht University Medical Centre, ³Division of Pharmacoepidemiology and Clinical Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, Utrecht, Netherlands

Background and objective: Redispensing by pharmacies of medications unused by another patient could contribute to optimal use of healthcare resources. Patient co-operation is essential for implementation of the redispensing process. However, insight into patient

ANNEX 3- Evolución del consumo de opioides en atención primaria: ¿debemos preocuparnos? INFARMA 2019. XXXI Congreso Europeo de Farmacia, Barcelona, España. 19-21 de març de 2019.

Tipus de participació: Pòster.



EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE OPIOIDES EN ATENCIÓN PRIMARIA (2014-2017)

Viñas-Bastart, M*¹; Oms Arias, M²; Pedraza Gutiérrez, Á²; Modamio, P²; Fernández Lastra, C²; Mariño, EL¹.

1. Unidad de Farmacia Clínica y Farmacoterapia. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universitat de Barcelona. Barcelona, España
2. Direcció Atenció Primària Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España



Introducción:

El aumento del consumo de analgésicos opioides en los últimos años en países desarrollados es un tema que preocupa. El tratamiento del dolor crónico no oncológico pretende una mejora del dolor, de la funcionalidad y la calidad de vida. Los opioides se consideran medicamentos de segunda línea, esto es, cuando otras alternativas han fracasado. Por otro lado, se tiene que tener en cuenta que los opioides no han demostrado sus beneficios en estudios a largo plazo y tampoco existe evidencia sobre la superioridad entre ellos. [1,2]

Objetivos:

1. Determinar y analizar la evolución en el consumo de opioides en el ámbito de la Atención Primaria y comparar con los datos publicados a nivel nacional.
2. Establecer el patrón de la evolución en el consumo en función del tipo de opioides y determinar cuáles fueron los más consumidos.

Material y métodos:

Tipo y ámbito: Estudio de consumo. 53 Equipos de Atención Primaria de la Dirección de Atención Primaria (DAP) Costa de Ponent, *Institut Català de la Salut* (ICS).

Población: 1.250.000 habitantes.

Período: Enero 2014 - diciembre 2017.

Fuente de datos: Opioides dispensados con e-receta durante el período de estudio. El consumo se expresó en dosis diarias definidas (DDD) por 1,000 habitantes y día (DHD).

Resultados y discusión:

En los últimos 4 años, el consumo de opioides en la DAP estudiada aumentó un 25% aproximadamente, pasando de 9.67 DHD en 2014 a 12.18 DHD en 2017 [Fig. 1]. Este incremento se observó tanto en los opioides débiles como en los fuertes. La evolución en el aumento de las DHD para cada uno de los dos grupos de opioides se observa en la Fig. 2. El crecimiento del consumo de opioides fuertes fue ligeramente superior al de los débiles, respectivamente, 23.47% y 19.35%. La tabla 1 muestra la comparativa entre las DHD de los principales opioides en España, Cataluña y la DAP.

Conclusiones:

Durante el periodo 2014-2017 el consumo de medicamentos opioides casi se ha duplicado y no se ha estabilizado. Se plantean como intervenciones revisar los tratamientos con opioides en indicaciones no oncológicas y promover el uso de medicamentos de acuerdo con las guías de práctica clínica y protocolos de manejo del dolor

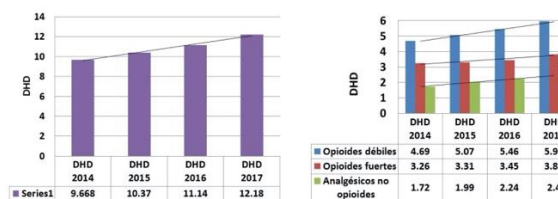


Fig. 1: Evolución del consumo de opioides (DHD) en la DAP de estudio

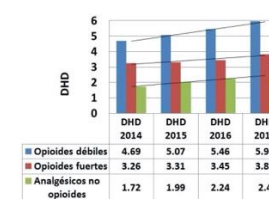


Fig. 2: Evolución del consumo (DHD) de opioides fuertes, débiles y analgésicos no opioides en la DAP de estudio

Opioides	DHD España 2015	DHD Cataluña 2015	DHD Costa Ponent 2015
Tramadol	2.99	3.18	2.86
Fentanilo	2.33	2.33	1.80
Codeína en combinación	0.51	0.48	0.62
Tapentadol	0.46	0.27	0.19
Oxicodona en combinación	0.43	0.21	0.16
Morfina	0.21	0.18	0.09
Oxicodona	0.11	0.13	0.09
Hidromorфона	0.06	0.05	0.03

Tabla 1: Comparativa consumo (DHD) de opioides

Entre las causas del aumento del consumo se presumen el envejecimiento de la población, la facilidad de acceso a estos medicamentos, la recomendación de considerar el uso de opioides y evitar los AINEs en personas de edad avanzada, así como el incremento de la utilización de opioides en indicaciones no oncológicas. [3] Se observó un aumento del consumo de las formas farmacéuticas de liberación rápida de fentanilo. Respecto a los opioides débiles, el aumento se debió sobretodo a las combinaciones con tramadol.

Referencias

- [1] Ashare T, Hounsome N, Carnes D, Taylor SIC, Homer K, Eldridge S et al. Opioid prescribing for chronic musculoskeletal pain in UK primary care: results from a cohort analysis of the COPERS trial. *BMJ Open*. 2018;8(6):e019491.
- [2] Gobierno de España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de utilización de medicamentos. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Informe. Madrid, 2017
- [3] Comissió Farmacoterapèutica de l'Institut Català de la Salut. Proves i riscos associats a la utilització d'opioides d'acció ràpida. *TerapICS*. 2017;Desembre.

ANNEX 4- Comparing tapentadol vs. oxycodone/naloxone: what is their pattern of use? 48th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy. Ljubljana, Eslovènia. 23-25 d'octubre de 2019.

Tipus de participació: Pòster.

Publicació: Int J Clin Pharm. 2020;42(1):274.

The aim of this study is to identify and classify the main DRP that result in Emergency Department (ED) visits in young patients.

Design: Descriptive, cross-sectional study conducted in an ED of a 650-bed university tertiary hospital between January 2017–April 2019. Patients between the age of 18 and 65 who consulted the ED for DRP according to the ED physician diagnosis, were included. Exclusion criteria were symptoms of voluntary acute drug poisoning and oncohaematological, paediatric and psychiatry emergencies. Demographic variables were collected included sex, age and the existence of polypharmacy (defined as ≥ 4 drugs, Patterson 2012).

All identified DRP were classified according to the Third Consensus of Granada that defines three domains: need, effectiveness, and safety. Drugs were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System.

Within each ATC group, it was analysed which drug was most often involved in DRP and if it was a narrow therapeutic range drug. **Results:** A DRP in was detected in 179 patients analysed. 51.4% (92) were men. The distribution by age was 16.7% (30) between 18–34 years old, 22.9% (41) between 35–49 years old and the rest between 50–65 years old. 59.7% (107) of the patients were poly-medicated, with homogeneous distribution among age groups.

According to the Third Consensus of Granada 23.5% (42) of DRP corresponded to need criteria, 34% (61) to effectiveness and 42.5% (76) to safety.

Drugs[ERM1] most frequently involved in DRP were: 40.2% (72) psychopharmaceuticals (group N) where antiepileptics (43); 24% (43) drugs with action on the alimentary tract and metabolism (group A), only involving insulin; and 10% (18) drugs acting on blood (group B) mainly involving acenocumarol (10) in the more mature population. In all cases, the outstanding drugs had a narrow therapeutic range. The remaining ED consultations were regarding drugs acting on the cardiovascular system, anti-infectives and immunomodulators (groups C, J and L respectively) and with greater variability between the drugs involved.

Conclusion: ED visits related to DRP in the young population are largely due to safety issues. [ERM1] Main drugs responsible of the consultations were those that act on CNS and alimentary tract and metabolism, specifically antiepileptics and insulins.

A closer pharmacotherapy follow up is needed to identify the main causes of DRP and to avoid such events in our setting.

Disclosure of Interest: None Declared.

PE012: Comparing tapentadol vs. oxycodone/naloxone: what is their pattern of use?

M. Viñas-Bastart^{1,*}, M. Oms Arias², À. Pedraza Gutierrez², C. F. Lastra¹, E. L. Mariño¹, P. Modamio¹

¹Clinical Pharmacy and Pharmacotherapy Unit, Dept. of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Barcelona.

²Direcció Atenció Primària Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

Background and objective: Opioids are used for the treatment of moderate to severe pain. Their use is limited due to the risk of adverse effects and there is no evidence for pain control in the long term. [1, 2] The aim was to determine and compare prescription patterns of tapentadol and oxycodone/naloxone in primary health care.

Setting and method: Design: A cross-sectional descriptive and multicenter study. Setting: 53 primary health care centres, covering 1,300,000 inhabitants. Target population: Patients with an active prescription of tapentadol or oxycodone/naloxone (December, 2018). The Summary of Product Characteristics (SmPC) of marketed medicines were reviewed for checking rational prescribing.

Main outcome measures: Variables studied: patient data (age, sex, GFR, chronic active liver disease), and prescribing data related to pain (prescribed daily dose, dosage form, duration of treatment, patient diagnosis, concomitant analgesic treatments). Patient information was obtained from medical records (e-CAP computer program).

Results: There were 1840 patients with an active prescription of tapentadol and 985 patients with oxycodone/naloxone. In both cases, 74% of patients were women, with an average age of 70 years. 4% of the patients had chronic active liver disease and 1.5% of patients had severe chronic kidney disease. Almost half of the patients had durations of treatment between one and three months in both medicines and the longer treatment duration the more increased daily dose used. Over 80% of patients had concomitant pain and used co-analgesics, antiepileptics, antidepressants and anxiolytics. Around 24% of tapentadol diagnoses and around 18% of oxycodone/naloxone were prescribed by neuralgia, spondylosis or lumbago with sciatica.

Conclusion: The prescribing patterns in both medicines were the same: more women than men, with advanced age despite the existing risk of renal and/or hepatic deterioration and for a wide range of diagnoses. It should be noted the increase in daily doses of tapentadol in elderly patients could be owed to medication tolerance. In addition, most of patients had concomitant pain management. It should insist on starting treatment with other drugs with more experience of using. Finally, some interventions for improving opioid prescription practices and reducing patient

References

1. Els C, Jackson TD, Kunyk D, Lappi VG, Sonnenberg B, Hagtvedt R, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD012509.
2. Reinecke H, Weber C, Lange K, Simon M, Stein C, Sorgatz H. Analgesic efficacy of opioids in chronic pain: recent meta-analyses. *Br J Pharmacol.* 2015;172(2):324–33.

Disclosure of Interest: None Declared.

PEC002: Analysis of the pharmaceutical coordination activity and the management of experimental drugs in clinical trials

C. Perroux^{1,*}, L. Zaragoza¹, H. Bourgoin¹, R. Respaud¹, X. Pourrat¹

¹CHRU Tours, Hôpital Trousseau, Tours, France

Background and objective: In the context of institutional clinical trials, the hospital pharmacist provides coordination, management and supply of experimental drugs to investigatory centers. Monitoring and evaluation of pharmaceutical activity are essential to assure optimal management of experimental drugs which represents an important part of clinical trial budget, essentially with the development of internal-promotion clinical trials.

The main objective is to evaluate the pharmaceutical coordination activity by the analysis of experimental drugs waste occurring. The secondary objective is to evaluate the expense related to the coordination activity in order to estimate a budget at the beginning of research project.

Design: For this study, four institutional clinical trials sponsored by university Hospital of Tours which the recruitment period has been over on 1st January 2019 have been selected. The studies design is different: double blind (n = 1) or unblinded study (n = 3), number of treatment arms and cost of different drugs (from €0.04 to €1 346 per unit).

ANNEX 5- Consumo de opiáceos en atención primaria: ¿Qué podemos hacer nosotros? XI Congreso Nacional de Atención Farmacéutica. Cádiz, España. 3-5 de octubre de 2019.

Tipus de participació: Pòster.

Publicació: Pharm Care Esp. 2019;21(5):271



❖ COMUNICACIONES XI CONGRESO NACIONAL DE AF B. TRABAJOS DE AF PROMOVIDOS DESDE EL ÁMBITO DE LA FARMACIA HOSPITALARIA Y ATENCIÓN PRIMARIA



Nº 003: CONSUMO DE OPIÁCEOS EN ATENCIÓN PRIMARIA: ¿QUÉ PODEMOS HACER NOSOTROS?

Montserrat Viñas-Bastaró¹, Míriam Oms Arias², África Pedraza Gutiérrez², Cecilia F. Lastra¹, Eduardo L. Mariño¹, Pilar Modamio¹
¹Unidad de Farmacia Clínica y Farmacoterapia, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universitat de Barcelona, Barcelona.

²Direcció Atenció Primària Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Introducción y Objetivos:

El aumento en el consumo de analgésicos opiáceos en los últimos años es motivo de preocupación ya que su uso está asociado con el desarrollo de la adicción y un riesgo potencial de abuso.

Determinar y analizar el consumo de los opiáceos en general y de tramadol / dexketoprofeno en particular, en el ámbito de la atención primaria.

Material y métodos:

- ✓ **Diseño:**
- ✓ Estudio del consumo de opiáceos (enero 2014 - marzo 2019).
- ✓ Estudio descriptivo, transversal, multicéntrico: tramadol/dexketoprofeno (mar 2017- mar 2019)
- ✓ **Ámbito de estudio:** 53 centros de atención primaria, cobertura de 1,300,000 habitantes.
- ✓ **Criterios de selección:** Pacientes con prescripción activa de tramadol/dexketoprofeno 75mg/25mg y tratamiento >20 días.
- ✓ **Variables de estudio:** DHD, demográficas y clínicas (especialidad del prescriptor, características del medicamento).
- ✓ **Fuentes de información:** Registros clínicos (e-CAP), diagnósticos según la Clasificación Internacional de Enfermedades, y patrón de uso según fichas técnicas.

Resultados:

- En los últimos 6 años aumentó de 9.7 DHD (2014) a 12.2 DHD (2018).
- En 2017 empezó a detectarse consumo de tramadol/dexketoprofeno (un 0.27% de DHD) aumentando a 0.48% de la DHD en 2018.
- Se detectaron 176 pacientes con una prescripción activa de tramadol/dexketoprofeno.
- ✓ 73.4% mujeres, edad promedio: 55±12.7 años y duración tratamiento: 224±160.8 días. En Ficha Técnica la duración recomendada es de 5 días
- ✓ Se asociaron >40 diagnósticos diferentes con prescripciones activas de tramadol/dexketoprofeno (artrosis: 14.1% de los pacientes) (Fig. 1). En Ficha Técnica la Indicación aprobada es para el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo de moderado a intenso en pacientes adultos cuyo dolor requiera una combinación de tramadol y dexketoprofeno
- ✓ 35.1% de los pacientes fueron tratados con >2 medicamentos para el dolor, simultáneamente con tramadol/dexketoprofeno.



Fig 1. Distribución de los pacientes según diagnóstico

Conclusiones:

Se recomienda revisar el uso de opiáceos en las Indicaciones relacionadas con DCNO y promover su uso de acuerdo con las guías y protocolos. Se encontró que tramadol/dexketoprofeno con frecuencia se usa en Indicaciones no autorizadas y sin evidencia disponible. Es conveniente insistir en iniciar el tratamiento con otros medicamentos con mayor experiencia en indicaciones no relacionadas con el dolor agudo.



ANNEX 6- Estudio comparativo pre-post intervención en la prescripción de tapentadol y la combinación de oxicodona/naloxona en la atención primaria de salud. XV Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica. Sevilla, España. 2-4 de diciembre de 2021.

Tipus de participació: Comunicació oral.

Publicació: Caraballo I, Casas M, González-Rodríguez ML, Rabasco AM. XV Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica. 2021. Pàgs. 49-50. ISBN: 978-84-09-35847-2.

XV Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (Sevilla, 2021)

[103] Estudio comparativo pre-post intervención en la prescripción de tapentadol y la combinación de oxicodona/naloxona en la atención primaria de salud

VIÑAS BASTART, Montserrat ⁽¹⁾, OMS ARIAS, Miriam ⁽²⁾, PEDRAZA GUTIERREZ, África ⁽²⁾, LASTRA, Cecilia F. ⁽¹⁾, MARINO, Eduardo L. ⁽¹⁾, MODAMIO, Pilar ⁽¹⁾

1. Unidad de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. Sección de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, y Físicoquímica. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universidad de Barcelona.
2. Direcció Atenció Primària Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

email de contacto: montsavb8888@gmail.com

1.- Introducción

El uso de opioides en España durante el periodo 2008-2015 [1] aumentó de 7.3 dosis diarias definidas (DDD) por 1,000 habitantes/día a 13.3, lo que supuso un incremento superior al 80 %. En nuestra área de estudio en la atención primaria de salud se encontró un aumento en el consumo de tapentadol y la combinación de oxicodona/naloxona durante los años 2014 a 2017 (1.3 % DHD tapentadol y 1.4 % DHD oxicodona/naloxona a 2.3 % DHD y 1.9 % DHD, respectivamente) [2].

En un estudio previo llevado a cabo también en nuestra área, el patrón de uso de ambos medicamentos fueron pacientes del sexo femenino, entre 71 y 90 años, con disminución leve o moderada de la función renal y con una duración promedio de 31 a 90 días. Las dosis diarias fueron mayores en los tratamientos más prolongados, principalmente de entre uno y dos años y la mayoría provenían de los médicos de atención primaria [2]. Se llevaron a cabo intervenciones como añadir al programa clínico de atención primaria (ECAP) la pauta posológica recomendada de ambos medicamentos.

Así, el objetivo del presente estudio fue caracterizar los patrones de uso de tapentadol y la combinación oxicodona/naloxona en la atención primaria de salud tras la implementación de las intervenciones de mejora.

2.- Materiales y métodos

Se realizó un estudio pre-post intervención (2017 vs. 2021). La población objeto de estudio fueron todos los pacientes de una Dirección de Atención Primaria (53 equipos de Atención Primaria) del Institut Català de la Salut con prescripción activa de tapentadol y/o de oxicodona/naloxona. Las variables analizadas pre y post-intervención fueron: género, duración de tratamiento, origen prescripción.

3.- Resultados y Discusión

Se encontró un aumento del número de prescripciones activas sólo en el caso de tapentadol (de un 30.0 % en mujeres y de un 25.0 % en hombres) [Fig. 1]. El sexo femenino y entre 71 y 90 años sigue siendo el patrón mayoritario en ambos medicamentos.

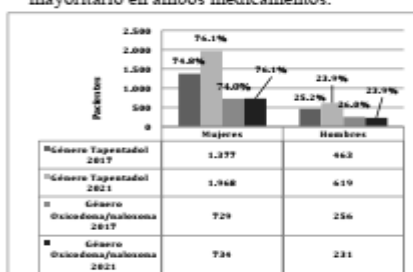


Fig. 1. Distribución de los paciente con prescripción activa de los medicamentos estudiados en función del género (2017 vs. 2021).

ANNEX 7- Evaluating patterns of prescription of tramadol/dexketoprofen following an alert-based intervention? 8th Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) Working Symposium. Lisboa, Portugal. 7-8 de febrer de 2022.

Tipus de participació: Pòster.

Publicació: Int J Clin Pharm. 2022;44(3):791-792.

Purpose: The aim of this qualitative study was to describe patients' itinerary in the health care system following hospital discharge, the changes in their medications, their difficulties and needs by interviewing polymorbid type 2 diabetic patients over a two-month period. **Method:** The target population of this study was type 2 diabetic inpatients with at least two other comorbidities returning home after discharge and with an autonomous medication management. The recruitment took place during patients' hospitalization in a university hospital in Geneva (Switzerland). This longitudinal research consisted of four semi-structured sequential interviews per patient based on an interview guide. These interviews took place over a period of 2 months following discharge. Interviews were transcribed verbatim and transcriptions were analyzed by themes and subthemes. Patients' journeys in the health care system were represented by "patient journey mappings" in order to visualize their health care professionals encountered over time based on their point of view and experience.

Findings: The recruitment took place from October 2020 to July 2021. Twenty-one participants were included (12 men and 9 women) between the ages of 45 and 86. Seventy-five interviews were conducted with a mean duration of 42 min. The analysis of the content is ongoing. Preliminary results show that patients are seen at discharge by several different caregivers such as home care nurses, pharmacists, general practitioners, medical specialists or nutritionists. Patients' verbatim were subdivided into three key moments: the hospitalization, the transition period and the ambulatory follow-up. Discharge preparation, ambulatory follow-up and medication management are heterogeneous among patients.

Conclusion: This patient-centered study seeks to better understand the post-hospital context and to identify difficulties and needs encountered by type 2 diabetic polymorbid patients during the transition of care from hospital to ambulatory settings. This context analysis is the first step to an implementation project with the goal to implement a patient-centered interprofessional intervention with an active role of community pharmacists.

PCNE abstract number 490

Pharmacy owners' views and experiences with the implementation of medication reviews in German community pharmacies: a qualitative study

Dorothee Michel¹, Antonella Tonna², Dorothee Dartsch³, Anita Weidmann⁴

¹Robert Gordon University, Aberdeen, Scotland, ²Robert Gordon University, Aberdeen, Scotland, ³CaP Campus Pharmazie, Hamburg, Germany, ⁴Universität Innsbruck, Innsbruck, Austria
Email: doro.michel@gmx.net

Background: Following amendment of German legislation in 2020, patients are entitled to pharmaceutical care services including medication reviews (MRs). Despite this, provision of such services is not mandatory for community pharmacies and MRs are not widely available. The decision to implement these depends on the individual pharmacy owners.

Purpose: This study aimed to explore pharmacy owners' understanding, beliefs, and experience of MRs. Further objectives were to investigate their willingness to offer MRs as a service and to examine their perceptions of barriers and facilitators towards the implementation of MRs in German community pharmacies.

Method: Online semi-structured interviews with pharmacy owners were conducted between June and September 2021. Participants were purposively sampled based on a background survey. Recruitment occurred via a professional journal and newsletters. Interviews were

conducted following written informed consent. The piloted topic guide for the interviews was based on findings of a previously published systematic review and used the Framework for the Implementation of Services in Pharmacy (FISpH) as theoretical underpinning. All interviews were audio-recorded, transcribed verbatim and then coded against the FISpH independently by two researchers. QRS NVivo® was used to assist with analysis and data management. (Ethics approval: RGU, Aberdeen; Ärztekammer Hamburg).

Findings: Sixty-seven pharmacists responded to the survey of which 21 participants were sampled according to implementation stage and geographical region. Participants identified themselves as being in the implementation stages of exploration (4), preparation (4), implementation (4), sustainment (7) and other (2). Data saturation was reached after 18 interviews. Pharmacy owners believed that implementation of MRs would benefit patients' medication safety, contribute to cost savings in the health system, and add to professional satisfaction of pharmacists. Owners' understanding of and experiences with MR was very heterogeneous and MR-training as well as implementation support were desired. Nevertheless, most owners were willing to implement the service as they considered MRs to be the essence of a pharmacist's professional responsibility. Reported barriers were a general lack of awareness of the service, qualified staff and adequate remuneration. Long standing rapport and good relationships with patients and the community were perceived as important facilitators which help to advance implementation of MRs. **Conclusion:** The research indicates owners' desire to implement MRs but also highlighted their wish for implementation support. Various strategies such as raising awareness of the service and continuous support need action from different stakeholders on different socioecological levels to advance implementation of MRs and ensure patients have access to adequate pharmaceutical care.

PCNE abstract number 491

Evaluating patterns of prescription of tramadol/dexketoprofen following an alert-based intervention

Montserrat Viñas-Bastart¹, Miriam Oms Arias², Africa Pedraza Gutierrez³, Eduardo L. Mariño⁴, Pilar Modamio⁵

¹Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care Unit, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain, ²Direcció Atenció Primària Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain, ³Direcció Atenció Primària Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain, ⁴Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care Unit, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain, ⁵Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Care Unit, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain
Email: montsavb8888@gmail.com

Background: In a previous study realized in the Department of Primary Care (DAP) Costa de Ponent of the Catalan Institute of Health (Catalonia, Spain), the pattern of use of the combination tramadol/dexketoprofen in the primary health care setting was off-label and with not high quality evidence available. As a result, it was proposed to add warnings in the electronic primary care clinical station that alert the general practitioner of the proper duration of treatment at the moment of prescribing the medicine.

Purpose: To assess the pattern of use of the combination tramadol/dexketoprofen in the primary health care setting, after the implementation of the intervention.

Method: A descriptive and multicenter cross-sectional study was carried out in September 2021. Study population: Patients from DAP Costa de Ponent (53 primary health care centers, covering 1,300,000 inhabitants) and with active prescription of tramadol/dexketoprofen. Target population: Patients who were prescribed the combination studied over 20 days, considered 20 days as the limit for a short-term treatment of acute pain. A comparative analysis of the results obtained in the variables studied (demographic variables: age and sex and clinical variables: dosage and duration of treatment, main source of prescription) pre (2017) and post-intervention (2021) was carried out. **Findings:** Compared to 2017, both the number of patients with active prescription of tramadol/dexketoprofen and who had a treatment duration > 20 days, showed a decrease of 57.4% (N = 176 vs. N = 75) and 53.9% (N = 128 vs. N = 69), respectively. A 43.5% (N = 30) of patients with an active prescription of tramadol/dexketoprofen in 2021 had the drug combination prescribed for almost a year, which implied an increase in long-term prescriptions compared to 2017 (36.7%, N = 47). About gender, compared to 2017, the number of men increased slightly in 2021 (26.5% vs. 30.4%, respectively) while women decreased (73.5% vs. 69.6%, respectively). As for the age, the number of patients older than 60 years and with a treatment duration greater than 20 days increased by 1.6 times (18% in 2017 vs 29% in 2021). In 2021, 91.3% (N = 63) of prescriptions came from the general practitioner and in 2017 was 65.6% (N = 84).

Conclusion: The use of tramadol/dexketoprofen improved after the alert-based intervention. However, it is convenient to continue insisting on its safer and more effective use in primary health care, especially in women over 60 years of age and in treatment of more than 20 days.

PCNE abstract number 493

Effects of multidisciplinary medication review in geriatric fallers: a patient's perspective

Stephanie Buchegger¹, Reinhard Alzner², Magdalena Kogler³, Patrick Kutschar⁴, Simon Krutter⁵, Thomas Freude⁶, Andreas Hartmann⁷, Sigrid Schuschnig⁸, Martin Wolkersdorfer⁹, Maria Flamm¹⁰, Christina Dückelmann¹¹, Olaf Rose¹², Bernhard Iglseider¹³, Johanna Pachmayr¹⁴

¹Pharmacy, Pharmaceutical Biology&Clinical Pharmacy, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria., ²Department of Geriatric Medicine, Christian Doppler Klinik, Paracelsus Medical University, Ignaz-Harrer-Straße 79, A-5020, Salzburg, Austria., ³Landesapothek am St. Johanns-Spital, Salzburg, Austria., ⁴Institute of Nursing Science and Practice, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria., ⁵Institute of Nursing Science and Practice, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria., ⁶Department of Orthopaedics and Traumatology, Paracelsus Medical University, Muelchner Hauptstrasse 48, 5020, Salzburg, Austria., ⁷Department of Orthopaedics and Traumatology, Paracelsus Medical University, Muelchner Hauptstrasse 48, 5020, Salzburg, Austria., ⁸Landesapothek am St. Johanns-Spital, Salzburg, Austria., ⁹Landesapothek am St. Johanns-Spital, Salzburg, Austria., ¹⁰Institute of General Practice, Family Medicine and Preventive Medicine, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria., ¹¹Pharmacy, Pharmaceutical Biology&Clinical Pharmacy, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria., ¹²impac21 research, Maximilianstr. 31=33, 48,147, Münster, Germany. rose@elefantenapo.de., ¹³Department of Geriatric Medicine, Christian Doppler Klinik, Paracelsus Medical University, Ignaz-Harrer-Straße 79, A-5020, Salzburg, Austria., ¹⁴Pharmacy, Pharmaceutical Biology&Clinical Pharmacy, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

Email: stephanie.buchegger@pmu.ac.at

Background: In May 2021, multidisciplinary medication reviews (MMR) were gradually implemented for geriatric patients at the Geriatric Fracture Centre (GFC) of the University Hospital Salzburg (SALK) in Austria. Within the MMR, geriatric patients with a fall have their medication assessed by a multidisciplinary clinical team made up of a geriatrician, an orthopaedist/traumatologist and a pharmacist.

Purpose: The principal aim of this project was to qualitatively explore and compare patient's views/experiences via interviews regarding to their fall and medication status. A further aim was to quantitatively characterise changes in the medication due to the MMR. The study was conducted to gain a better understanding of patients' opinions on their medication and to develop recommendations on fall prevention and drug safety.

Method: The study was based on a complementary mixed methods approach and a before/after study followed by the design of an embedded experimental model. The qualitative data consisted of guided semi-structured interviews before (T0) and after the MMR (T1) and was analysed via qualitative content analysis according to Mayring. The quantitative, subordinated data included a descriptive analysis of the medication characteristics (e.g. fall-risk increasing drugs, FRID) and was collected via medical records. Using a mixed methods design, both arms were analysed separately and then mixed to provide a full picture of the fall event and to identify patterns of patients' perspectives regarding to medication-related risk of falling.

Findings: At the current stage, five patients have been recruited and four patients completed the study with nine interviews. The participants received 45 drugs (mean: 9 ± 1.8) with 13 (mean: 2.6 ± 0.5) identified as FRID. Nine drugs were either discontinued or their doses were reduced after the MMR. Preliminary outcomes indicate that fall-related medication can be optimised. An implementation barrier was patient's fear of a change. Further outcomes were that geriatric fallers showed reduced awareness of adverse effects on medication and that patients' needs referring to medication information at hospital discharge need to be addressed individually.

Conclusion: In patients with high risk of falling, medication could be optimised by an interprofessional team. Nevertheless, patients preferred keeping their medication rather than reducing their fall risk. Recommendations for preventative efforts should include the awareness of medication-related risk of falling at the point of prescribing and moreover, focus on interprofessional approaches to ensure drug safety among geriatric patients, especially those with a fall history.

PCNE abstract number 494

Understanding risk factors and reasons of non-participation to an interventional study to monitor medication adherence in patients with diabetic kidney disease

Carole Bandiera¹, Liliane Lam², Dina Duarte³, Gregoire Wuerzner⁴, Menno Pruijm⁵, Anne Zanchi⁶, Marie Paule Schneider⁷

¹School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland. Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva, Geneva, Switzerland., ²School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland. Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland, University of Geneva, Geneva, Switzerland., ³Department of Nephrology and Hypertension, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland., ⁴Department of Nephrology and Hypertension, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland., ⁵Department of Nephrology and

ANNEX 8- Estudio comparativo de la prescripción de opioides y gabapentinoide en el ámbito de la Atención Primaria. XVI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica. Madrid, España. 11-13 de enero de 2023.

Tipus de participació: Comunicació oral.

Publicació: Aberturas Ramos MR, Aguilar Ros A, Aparicio Blanc J, et al. Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica. XVI Congreso de la SEFIG, 11-13 de enero de 2023. Pàgs. 105-106. ISBN: 978-84-09-46961.

XVI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (Madrid, 2023)

Estudio comparativo de la prescripción de opioides y gabapentinoide en el ámbito de la Atención Primaria.

VINAS-BASTART, Montserrat ⁽¹⁾, OMS ARIAS, Miriam ⁽²⁾, PEDRAZA GUTIERREZ, Africa ⁽²⁾, LASTRA, Cecilia F. ⁽¹⁾, MARÑO, Eduardo L. ⁽¹⁾, MODAMIO, Pilar ⁽¹⁾

1. Unidad de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica, Sección de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, y Fisicoquímica, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universidad de Barcelona.
2. Direcció Atenció Primària Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

email de contacto: montsa.vb8888@gmail.com

1.- Introducción

En España el consumo global de medicamentos opioides no ha dejado de aumentar desde el 2010. [1] El incremento de la prescripción de opioides mayores está directamente relacionado con el incremento de la mortalidad y otros daños derivados de su adicción. Esto ha hecho que se busquen alternativas que pretendan conseguir la misma efectividad disminuyendo los efectos adversos, como es la utilización de gabapentinoides como co-analgésicos o de opioides combinados con otros analgésicos. [2]

Así, el objetivo del presente estudio fue comparar los patrones de prescripción de pregabalina, tapentadol, así como de las combinaciones tramadol/dexketoprofeno y oxycodona/naloxona, en el ámbito de la atención primaria.

2.- Materiales y métodos

Se realizó un análisis comparativo de los patrones de prescripción de los 4 medicamentos objeto de estudio (pregabalina, tramadol/dexketoprofeno, tapentadol y oxycodona/naloxona). La población objeto de estudio fueron los pacientes de una Dirección de Atención Primaria (53 equipos de Atención Primaria) del Institut Català de la Salut con prescripción activa, en cada caso, del medicamento analizado. Las variables analizadas fueron: género, edad, duración de tratamiento, diagnóstico de dolor oncológico, diagnóstico asociado a la prescripción, origen de la prescripción,

índice de filtración glomerular (IFG), tratamiento concomitante mayoritario.

3.- Resultados y Discusión

Se encontró que en los cuatro medicamentos analizados más de dos tercios de los pacientes estudiados eran mujeres mayores de 55 años, siendo el grupo mayoritario en dos de los cuatro medicamentos (tapentadol y oxycodona/naloxona) pacientes de entre 71 y 80 años. [Tabla 1] En el caso de pregabalina y tramadol/dexketoprofeno se observó que la duración más larga de tratamiento fue mayor de un año y en el caso de tapentadol y oxycodona/naloxona fue de 1 a 3 meses. [Tabla 1]. Si el dolor no se maneja adecuadamente, éste podría evolucionar a dolor crónico en individuos vulnerables y repercutir en tratamientos más largos de lo recomendado. [3-5]

En todos los medicamentos opioides menos del 5% de los pacientes analizados tenía un diagnóstico de dolor oncológico que pudiera explicar la duración prolongada del uso de opioides. En el caso de pregabalina ningún paciente tenía un diagnóstico de dolor oncológico. [Tabla 1]

En todos los medicamentos opioides el origen de la prescripción fue el médico de familia en más de un 80% siendo la artrosis primaria, la neuralgia, la lumbalgia, la fibromialgia y las dorsopatias los diagnósticos principales asociados a la prescripción de estos medicamentos. En el caso de pregabalina fue en más del 65%. [Tabla 1] La desinformación y la falta de tiempo por la presión asistencial, podrían ser algunos de los motivos por los que se observa un aumento de las prescripciones