



**LE NUOVE FRONTIERE
DELLA MEDICINA DEL DOLORE**

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE



27-29 maggio 2012, NAPOLI

CONGRESSO NAZIONALE NATIONAL CONGRESS

Abstract Book 2012

Abstract Book 2012



Umberto Boccioni, "Sotto il pergolato a Napoli" (1914).



May 27-29, 2012, **Naples**

**NEW FRONTIERS
IN PAIN MEDICINE**

ITALIAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN



35° CONGRESSO NAZIONALE

LE NUOVE FRONTIERE DELLA MEDICINA DEL DOLORE

NAPOLI, 27-29 MAGGIO 2012



Comitato scientifico / Scientific Committee

Caterina Aurilio (Presidente Comitato Scientifico)
Alessandro Fabrizio Sabato
Stefano Coaccioli
Gabriele Finco
Antonio Gatti
Pierangelo Geppetti
Franco Marinangeli
Marco Matucci Cerinic
Enrico Polati
Giustino Varrassi

Comitato Organizzatore Locale / Local Organizing Committee

Domenico Gemini
Mario Iannotti
Maria Caterina Pace
Maria Beatrice Passavanti
Vincenzo Pota
Pasquale Sansone

Finito di stampare nel mese di maggio 2012
da Tipograf Srl, Roma

© 2012. Tutti i diritti riservati.
Associazione Italiana per lo Studio del Dolore Onlus
www.aisd.it - segreteria@aisd.it
via Tacito, 7 - 00193 Roma

Il contenuto degli abstract rispecchia
esclusivamente l'esperienza degli autori
e la loro revisione ortografica.

A causa dei rapidi progressi della scienza medica
si raccomanda sempre una verifica indipendente
delle diagnosi e dei dosaggi farmacologici riportati.

In copertina:
Umberto Boccioni, "Sotto il pergolato a Napoli" (1914).
Museo del Novecento e Case Museo, Milano.
Copyright Comune di Milano – All rights reserved.
© Photoservice Electa, Milano / Luca Carrà

Progetto grafico e impaginazione: Osvaldo Saverino

35° CONGRESSO NAZIONALE

LE NUOVE FRONTIERE DELLA MEDICINA DEL DOLORE

NAPOLI, 27-29 MAGGIO 2012



Sommario

Abstract	6
Concorso "AISD per i Giovani"	45
Indici	89
Indice per autori	94



www.aisd.it

Come associarsi all'Associazione Italiana per lo Studio del dolore

Ci sono almeno sei buoni motivi per diventare socio AISD

- ✓ Essere sempre informato sulle ultime ricerche nel campo della terapia del dolore
- ✓ Essere sempre informato su tutte le iniziative riguardanti la terapia del dolore, a livello nazionale ed internazionale
- ✓ Partecipare attivamente alle attività dell'associazione per il progresso della terapia del dolore
- ✓ Avere un sito web dove poter scambiare liberamente informazioni con gli altri soci
- ✓ Avere l'iscrizione al Congresso con quota agevolata
- ✓ Consultare gratuitamente online l'European Journal of Pain

Modalità:

- Collegarsi al sito www.aisd.it/associarsi.php
- Riempire il modulo di iscrizione online

Il versamento della quota annuale di € 50,00 può essere effettuato sul seguente conto bancario:

BANCA DI CREDITO COOPERATIVO DI ROMA
IBAN: IT 08 Z 08327 03239 0000 0000 1820

Intestato a: ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE (AISD)

Indicare la causale: quota iscrizione anno

*Spedire la ricevuta di pagamento tramite e-mail a segreteria@aisd.it
oppure per fax al numero **178.6089948***

Associazione Italiana per lo Studio del Dolore
segreteria@aisd.it



35° CONGRESSO NAZIONALE

LE NUOVE FRONTIERE DELLA
MEDICINA DEL DOLORE

NAPOLI, 27-29 MAGGIO 2012



Abstract Book

ELETTROCHEMIOTERAPIA: TECNICHE ANALGESICHE A CONFRONTO

ACCARDO R.¹, PACE M.C.², ALVINO M.¹, APREA M.¹, CARACÒ C.³, D'AIUTO M.⁴, AURILIO C.¹, ROMANO V.¹

1. Dipartimento di Area Critica; Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione G. Pascale", Napoli
2. Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Chirurgiche e dell'Emergenza; Seconda Università degli Studi di Napoli,
3. Dipartimento di Melanoma, Tessuti molli, Muscolo scheletrico e Testa-collo; Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione G. Pascale", Napoli
4. Dipartimento di Senologia; Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione G. Pascale", Napoli

Introduzione

L'elettrochemioterapia è una metodica utilizzata per il trattamento locale di tumori primitivi cutanei (carcinoma basocellulare e spinocellulare) o delle metastasi cutanee e sottocutanee soprattutto di melanomi, ma anche di carcinomi mammari e di altre neoplasie. È una combinazione di chemioterapia ed impulsi elettrici ad alto voltaggio (elettroporazione); tali impulsi aumentano la captazione degli agenti chemioterapici e la citotossicità degli stessi unicamente a livello delle lesioni cancerose, mediante un aumento reversibile della permeabilità delle membrane cellulari.

Il dolore che scaturisce dall'applicazione di questa metodica è dovuto non solo alla stimolazione dei nocicettori profondi, di parete e di superficie da parte dell'elettropulsione e quindi dei nervi afferenti, ma anche alla forza contrattile evocata dalle scariche, che determinano contrazioni muscolari involontarie, responsabili, inoltre, di notevole disconfort per il paziente. Se a ciò si aggiunge il disagio per alcuni effetti collaterali direttamente collegati alla tecnica, quali edema, eritema ed ustioni al sito del trattamento, si capisce quanto necessario sia in questi casi la gestione di una soddisfacente analgesia.

Molti centri per la realizzazione di questa tecnica utilizzano esclusivamente l'anestesia locale, che, però, non è in grado di controllare la sintomatologia dolorosa che ne deriva, con relativo grave disconfort per il paziente. Pertanto, l'obiettivo principale del nostro lavoro è quello di sperimentare una tecnica anestesiológica e di preemptive analgesia in grado di controllare il dolore collegato all'esecuzione della tecnica e di abolire l'instaurarsi della memoria del dolore legata alle contrazioni muscolari involontarie.

Materiali e Metodi

Previo consenso informato scritto, abbiamo suddiviso 20 pazienti della senologia chirurgica e del dipartimento melanomi del nostro ospedale, in due gruppi che differivano tra loro per l'analgesia utilizzata. In tutti i casi l'elettrochemioterapia è stata effettuata con una tecnica di sedazione profonda e tutti i pazienti sono stati monitorizzati per i principali parametri vitali (Pressione arteriosa, Frequenza cardiaca, ECG e Saturazione).

Nel primo gruppo (PTK) i pazienti ricevevano al risveglio paracetamolo 1 g ev, seguito da tramadolo 100 mg + ketorolac 60

mg + metoclopramide 10 mg in pompa elastomerica alla velocità di 2ml/h per 24 ore. Come "rescue medication" si poteva utilizzare Ketorolac 30 mg.

Nel secondo gruppo (PRK) i pazienti ricevevano un'infiltrazione delle lesioni cutanee, prima dell'inizio dell'elettrochemioterapia, con ropivacaina 10 mg/ml, in seguito paracetamolo 1 gr ev al risveglio e ketorolac 30 mg all'occorrenza.

In ogni caso le lesioni da trattare non dovevano avere una profondità superiore a 3 cm, potevano essere singole, ma non superiori a 5 cm di superficie, o confluenti ma con una superficie massima di 10 x 10 cm, così da poter essere trattate tutte nei limiti di tempo di una singola sessione ECT (20 minuti). A tutti i pazienti è stato valutato il dolore con la SF del McGill Pain Questionnaire, il consumo di analgesici nelle 24 h post trattamento ed il grado di soddisfazione per la tecnica globale.

Risultati

I gruppi sono risultati omogenei per età, sesso e caratteristiche, in nessun caso i parametri vitali monitorizzati hanno subito variazioni degne di nota.

Solo due pazienti del gruppo PRK hanno richiesto un'analgesia aggiuntiva nelle prime 24 ore con ketorolac 30 mg. Due pazienti del gruppo PTK hanno lamentato nausea e vomito che in 1 caso ci ha costretti ad interrompere la terapia antalgica con pompa elastomerica in corso. Il dolore nei due gruppi è stato controllato in maniera soddisfacente, senza differenze statisticamente significative tra le due tecniche analgesiche.

Tutti i pazienti si sono dichiarati soddisfatti globalmente di come è stata eseguita l'elettrochemioterapia, sia per l'anestesia che per l'analgesia.

Discussione

Il nostro lavoro evidenzia come dato preliminare inconfutabile non solo che la sedazione profonda è indispensabile per effettuare il trattamento elettrochemioterapico, ma anche l'importanza di una soddisfacente analgesia per lo stesso, che si riflette in un livello di soddisfazione elevata nei pazienti coinvolti.

Un risultato importante che è emerso da questa nostra esperienza è che tutti i pazienti hanno preferito effettuare la elettrochemioterapia in sedazione profonda, rifiutando in tutti i casi il trattamento in anestesia locale, soprattutto a causa di precedenti esperienze traumatiche. In base all'univocità tale scelta abbiamo considerato l'importanza di approfondire l'argomento e di allargare il nostro studio con un numero più vasto di pazienti, in modo anche retrospettivo, onde verificare le tecniche anestetiche ed analgesiche utilizzate ed individuare la tecnica di elezione per l'elettrochemioterapia, nel rispetto del diritto del paziente a non sentire dolore.

Bibliografia

- 1) Golberg A, Rubinsky B. Towards electroporation based treatment planning considering electric field induced muscle contractions. *Technol Cancer Res Treat.* 2012 Apr;11(2):189-201.



Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

dal 1976 impegnata nello studio
e nella cura del dolore

www.aisd.it



- 2) Escoffre JM, Rols MP. Electrochemotherapy: Progress and Prospects. *Curr Pharm Des.* 2012 Mar 8
- 3) Kis E, Oláh J, Ocsai H, Baltas E, Gyulai R, Kemény L, Horvath AR. Electrochemotherapy of Cutaneous Metastases of Melanoma: A Case Series Study and Systematic Review of the Evidence. *Dermatol Surg.* 2011 Apr 21.
- 4) A. Zupanic, S. Ribaric, D. Miklavcic. Increasing the repetition frequency of electric pulse delivery reduces unpleasant sensations that occur in electrochemotherapy. *Neoplasma* 54, 3, 2007

LA TERAPIA DEL DOLORE NELL'ASSISTENZA DOMICILIARE INTEGRATA: REPORT 2011

ALFONSI B., BIANCHETTI S., SCIMIA P., MARIANI R., BONETTI C., PETRUCCI E., PIROLI A., MARINANGELI F.

Cattedra di Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi dell'Aquila

V.A.DO. – Volontariato per l'Assistenza Domiciliare - L'Aquila

Introduzione

Il servizio ADI - Assistenza Domiciliare Integrata - si pone come obiettivo principale quello di offrire cure sanitarie e socio-assistenziali presso il domicilio della persona che per difficoltà invalidanti, siano esse temporanee e/o permanenti, non può accedere alle strutture ambulatoriali presenti sul territorio.

Report

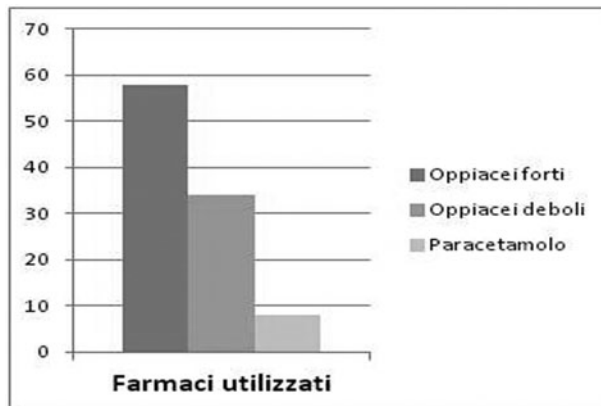
Nel periodo compreso tra il 1° gennaio e il 31 dicembre 2011, sono state espletate dall'U.O. di Anestesia e Terapia del Dolore a D.U., 175 consulenze specialistiche di terapia antalgica, in regime di Assistenza Domiciliare Integrata, nel territorio della Provincia di L'Aquila.

Patologia di base



Per ciascun paziente sono stati raccolti i dati anagrafici ed anamnestici. È stato condotto l'esame obiettivo e sono stati registrati i parametri vitali, compresa l'intensità del dolore, misurata con NRS (Scala Numerica da 0 a 10, dove 0 = nessun dolore; 10 = massimo dolore immaginabile). È stata, infine, formulata una diagnosi e, quindi, attuato un piano terapeutico.

Sono stati visitati in totale 53 pazienti, di cui 19 maschi e 34 femmine, con età media di 73,3 anni. 22 pazienti erano affetti da dolore di natura neoplastica e 31 pazienti da dolore di origine non neoplastica (Grafico 1). La valutazione del dolore ha mostrato come il dolore severo (NRS score compreso tra 7-10) sia stato quello più rappresentato con 32 pazienti, con una media dell'intensità pari a 8 ± 0,5. Nell'85% dei casi la terapia assunta precedentemente dai pazienti per trattare il loro dolore era rappresentata da FANS (ketorolac, nimesulide, diclofenac) e nel 15% da paraceta-



molo. A tutti i pazienti è stata garantita un'assistenza costante che ha permesso di ottenere un buon controllo della sintomatologia algica nel 94% dei casi (NRS < 2). La gestione del dolore ha richiesto l'utilizzo di paracetamolo nell'8%, oppiacei deboli nel 34% e oppiacei forti nel 58% dei pazienti (Grafico 2). L'unico effetto collaterale riscontrato, attribuibile alla terapia prescritta, è stata la stipsi, riferita da 6 pazienti in trattamento con oppiacei forti, che sono stati tutti prontamente trattati. Nessun paziente ha sospeso la terapia a causa degli effetti collaterali.

Conclusioni

La valutazione e il trattamento del dolore sono indicatori importanti della qualità dell'assistenza domiciliare. Nonostante le Asl dichiarino nel 71% dei casi che nell'équipe è prevista la presenza di un medico esperto in terapia del dolore, da un monitoraggio svolto dai volontari del Tribunale per i diritti del malato proprio sul tema della terapia del dolore e le misure adottate per la lotta al dolore inutile¹, risulta che la terapia del dolore viene garantita all'interno del servizio di ADI solo nel 57,6% delle aziende monitorate. Il nostro primo impegno è quello di restituire ad ognuno un'esperienza di vita dignitosa, offrendo aiuto sia in termini di assistenza specialistica (visite domiciliari finalizzate al trattamento del dolore) che di supporto nei rapporti tra famiglia, medici di medicina generale e distretto sanitario di base.

Bibliografia

- 1) "Contro il dolore inutile. Report sul rispetto della Carta dei Diritti", Cittadinanzattiva, 2006.

NEURALGIA TRIGEMINALE ATIPICA

ANGELETTI P.M., GUETTI C., ANGELETTI C., AMICI S., MARINO L., DI MARCO C., MARSILI I., CICCOZZI A., PIROLI A., PALADINI A., VARRASSI G., MARINANGELI F.

Dipartimento di Scienze della Salute, Anestesia-Rianimazione e Terapia del Dolore, Ospedale "San Salvatore", Università degli Studi de L'Aquila

Introduzione

La nevralgia trigeminale (NT) è definita come improvviso, violento, generalmente unilaterale, brevissimo, lancinante episodio doloroso, di intensità severa, localizzato in una area cutanea riferita al decorso di una o più branche del nervo trigemino. La diagnosi differenziale è da porsi con le patologie odontogene, i disturbi dell'ATM, altre nevralgie facciali e le cefalee di origine autonmica con caratteristiche trigeminali. La maggior parte di tali algie risulta idiopatica. Una piccola percentuale può considerarsi secondaria e associata a cancro o a sclerosi multipla, identificabile con TAC o RMN. Una indagine europea ha rilevato che ben il 14% dei casi di dolore neuropatico è riferibile a NT (1).

Caso clinico

Una donna di 55 anni, giungeva all'osservazione algologica con diagnosi di NT. Non presentava elementi anamnestici patologici di rilievo ad esclusione di una gastrite cronica, poliposi intestinale, gozzo tiroideo e sindrome ansiosa trattata con duloxetina. Riferiva dolore all'emivolto sinistro, esteso in regione cervicale e scapolo omerale omolaterale, odinofagia con i classici sintomi di accompagnamento del quadro quali: allodinia, iperalgesia, territori ipoanestetici e/o disestesici. Il dolore veniva descritto, "a pugnalata", con parestesia dolorosa associata a "sensazione di freddo". Il dolore veniva riferito pari a v-NRS = 10, maggiore alla sera, accentuato dai movimenti di lateralità e flesso-estensione del collo. Sottoposta a esami ematochimici, RMN, Angio-TAC, ecografia del collo, elettromiografia, tutta la diagnostica taceva una etiopatogenesi secondaria o distrettuale del dolore. Effettuata una consulenza ORL, per escludere alterazioni dell'ATM, e valutato il caso dai reumatologi, per eliminare, anche, l'ipotesi di una fibromialgia, si prescriveva una nuova terapia medica per un dolore trigemino-facciale misto. Precedentemente la paziente assumeva ibuprofene 400 mg x 2/die, pregabalin 150 mg x 2/die e duloxetina 30 mg x 2/die, paracetamolo 500 mg al bisogno, che non garantivano un'adeguata analgesia. Si manteneva il pregabalin come neuro-modulatore, sospendendo l'ibuprofene, il paracetamolo e il tramadolo, data l'inefficacia e le potenziali interazioni con la duloxetina, prescrivendo buprenorfina TDS 35µg/h. Al follow-up la paziente mostrava un netto miglioramento con v-NRS = 5. Al controllo successivo la paziente riportava un v-NRS-score da 0 a 3, senza effetti collaterali.

Discussione

In questo caso risultano sovrapposte due forme di NT. La descrizione di tale neuropatia è stata suggestiva di una forma primaria per ciò che concerne la monolateralità e le caratteristiche qualitative del dolore, mentre ha evocato gli elementi della forma secondaria per la diffusione polidistrettuale. In medicina del dolore, si osservano spesso, nello stesso paziente, sindromi dolorose di tipo neuropatico e/o nocicettivo, embricate, come in questo caso, rendendo la diagnosi complessa ma necessaria per una strategia terapeutica corretta. A questo scopo, per l'analgesia del presente quadro nevralgico, il momento cruciale è stato quello dell'introduzione della buprenorfina transdermica. Questo farmaco, grazie alle sue proprietà di analgesico centrale e alle caratteristiche anti-neuropatiche (2), ha avuto il duplice vantaggio di intercettare le due differenti componenti dolorose evidenziate, controllandole entrambe. La possibilità di ridurre le interazioni farmacologiche precedentemente insorte, tra terapia sintomatica dell'ansia e terapia antinevralgica, ha restituito alla paziente una buona qualità di vita.

Bibliografia

- 1) Zakrzewska JM, McMillan R. Trigeminal neuralgia: the diagnosis and management of this excruciating and poorly understood facial pain. *Postgrad Med J.* 2011 Jun;87(1028):410-6.
- 2) Guetti C, Angeletti C, Marinangeli F, Ciccozzi A, Baldascino G, Paladini A, Varrassi G. Transdermal buprenorphine for central neuropathic pain: clinical reports. *Pain Pract.* 2011;11(5):446-52.

BUPRENORFINA SUBLINGUALE NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE PROCEDURALE: CASE REPORT.

ANGELETTI PM, GUETTI C, ANGELETTI C, MASTROBUONO F, BIANCOFIORE V, CICOZZI A, MARSILI I, PIROLI A, PALADINI A, VARRASSI G, MARINANGELI F.

Dipartimento di Scienze della Salute, Anestesia - Rianimazione e Terapia del Dolore - Ospedale San Salvatore Università degli Studi di L'Aquila

Introduzione

I pazienti con ferite croniche rappresentano una popolazione eterogenea con importanti morbilità concomitanti. Il dolore associato a ferite difficili rimane spesso non diagnosticato e sotto-trattato. Solo il 6% dei pazienti con ulcere croniche riceve una efficace terapia antalgica sebbene il 75% di essi riferisca un dolore moderato-severo (1,2). Il dolore non trattato influenza negativamente la guarigione e con impatto negativo sulla qualità di vita. L'analgesia favorisce il debridement, la medicazione della ferita, la mobilitazione precoce del paziente, l'ossigenazione tissutale, la guarigione, riducendo, infine, il rischio di ulteriori complicanze associate.

Caso Clinico

Una donna di 84 anni, (altezza: 150cm; peso: 45kg; BMI 20), con linfoma cutaneo a cellule T ulcerato, localizzato a livello dell'articolazione scapolo-omerale destra, giungeva all'osservazione clinica presso il nostro centro di Terapia del Dolore. La paziente presentava dolore severo v-NRS=9-10, di tipo misto, urente e penetrante, con irradiazione all'arto superiore destro e in regione cervicale omolaterale, che impediva il riposo notturno. Si prescriveva buprenorfina TDS 17.5µg/h ogni 84h e tramadolo 50mg in gocce al bisogno. Il controllo ambulatoriale dopo 7 giorni mostrava una riduzione dell'intensità del dolore con v-NRS=6. Tuttavia, permanevano poussè di dolore episodico (DEI) con intensità v-NRS=10, numero di episodi >6 nelle 24h; non venivano registrati effetti collaterali importanti se non leggera sonnolenza, presente nei primi 2 giorni di trattamento. Si incrementava la buprenorfina TDS a 35µg/h ogni 84h, sostituendo il tramadolo con buprenorfina sublinguale al bisogno. Al successivo controllo il dolore risultava controllato v-NRS=2-3 con miglioramento del riposo notturno. Non si otteneva, però, il controllo del dolore in occasione delle medicazioni con il rifiuto da parte della paziente di sottoporsi alla procedura di debridement. Si prescriveva, quindi, la buprenorfina sublinguale (0.2mg) 30min prima del curettage della ferita. Si ottenne un adeguato livello di analgesia, migliorando notevolmente la compliance della paziente. La signora venne, infine, sottoposta nel corso del successivo mese a due sedute settimanali di medicazione della ferita, ricorrendo all'uso "preemptive" della buprenorfina sublinguale. Si proseguiva, comunque, con la terapia antalgica precedente con buprenorfina TDS per la componente continua del dolore. Trasferita presso una clinica dermatologica specializzata nel trattamento delle neoplasie cutanee, la paziente mantenne, visto il successo ottenuto, il protocollo antalgico in atto.

Discussione

La buprenorfina è un oppioide atipico, agonista parziale dei recettori µ e antagonista dei recettori κ. Il picco ematico viene raggiunto dopo 5min nelle somministrazioni parenterali e 30-60min per le somministrazioni sublinguale ed orale. Queste particolarità rendono la buprenorfina estremamente maneggevole nel contrastare l'iperalgia e nel controllo del dolore anche nel caso di dolore neuropatico (3). Il caso descritto evidenzia come la formulazione transdermica della buprenorfina, per il dolore di fondo, associata alla via sublinguale, sfrutti la farmacocinetica nelle fasi immediatamente precedenti la procedura di debridement-curettage della ferita difficile. La buprenorfina sublinguale consente di ridurre il dolore incidente (DEI) e il dolore procedurale con limitati effetti collaterali, anche in pazienti anziani, dimostrando buona tollerabilità ed efficacia garantendo un netto miglioramento della qualità di vita della paziente.

Bibliografia

1. Cuddigan J, Berlowitz DR, Ayello EA. Pressure ulcers in America: prevalence, incidence, and implications for the future: an executi-



ve summary of the National Pressure Ulcer Advisory Panel monograph. *Adv Skin Wound Care*. 2001;14(4 part 1):208–215.

2. de Laat EH, Scholte op Reimer WJ, van Achterberg T. Pressure ulcers: diagnostics and interventions aimed at wound-related complaints: a review of the literature. *J Clin Nurs*. 2005;14(4):464–472.

3. Guetti C, Angeletti C, Marinangeli F, Ciccozzi A, Baldascino G, Paladini A, Varrassi G. Transdermal buprenorphine for central neuropathic pain: clinical reports. *Pain Pract*. 2011 Sep-Oct;11(5):446-52.

L'OSSIGENO-OZONOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DELLA LOMBOSCIATALGIA REFRAATTARIA ALLA TERAPIA TRADIZIONALE: PRELIMINARY REPORT

ARAIMO F.¹, TORDIGLIONE P.¹, IMPERIALE C.¹, DAMIANI A.², SCARPA I.², REALE C.³, ROSA G.⁴.

1. Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Medicina Critica e Terapia del dolore, Dirigente Medico

2. Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Medicina Critica e Terapia del dolore, Studente

3. Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Medicina Critica e Terapia del dolore,

4. Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Medicina Critica e Terapia del dolore, Prof. Ordinario

Introduzione

L'impiego dell'ossigeno/ozono per via intramuscolare nel trattamento della lombosciatalgia è acclarato da alcuni anni, tuttavia su tale argomento non esiste un unanime consenso.

Materiali e Metodi

Il nostro studio prende in esame 36 pazienti (38-76aa; 18M-18F). Il campione è stato valutato con la Visual Analogic Scale (V.A.S.) a tempo T0, T1 e T2 rispettivamente inizio, in corso di trattamento, a tre mesi. Tutti i pazienti trattati si erano precedentemente sottoposti ad altri trattamenti (chirurgici - farmacologici - fisioterapici) con insuccesso e con un tempo di latenza dall'insorgenza del dolore di 17 mesi senza soluzione di continuo nei riguardi della sintomatologia dolorosa. Il 42 % dei pazienti veniva inviato alla nostra osservazione dai neurochirurghi.

Il protocollo di trattamento prevede un'infiltrazione paravertebrale con ozono a partire da concentrazioni di 15 mcg/ml a salire fino ad un massimo di 25 mcg/ml con volumi costanti di 10 ml per ogni sito di infiltrazione.

Se la VAS rimaneva immutata dopo la terza infiltrazione, il caso clinico si considerava come un fallimento e si sospendeva il trattamento.

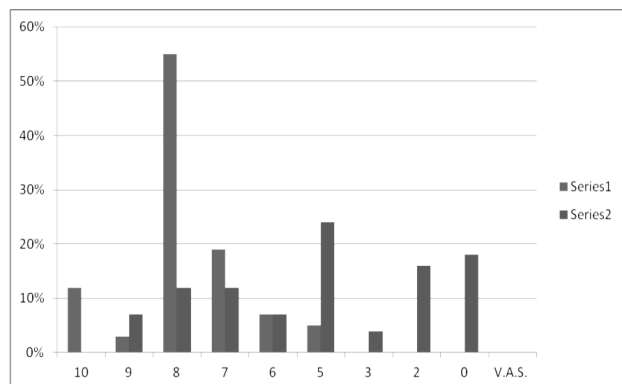


Figura 1. V.A.S. a T0 e dopo 5 infiltrazioni di ossigeno-ozono

L'infiltrazione paravertebrale si esegue 2 cm lateralmente al processo spinoso ad una profondità da 2 a 4 cm. Il calibro degli aghi raccomandato per questo trattamento va da 25 G a 30 G 1, 2.

La macchina per produrre l'ozono da noi utilizzata è il modello E80, prodotta da Medica-srl, converte l'ossigeno medicale in una miscela di O₂/O₃ titolata, attraverso un processo elettrochimico.

Risultati

Tutti i pazienti hanno riferito una variazione della VAS già dalla seconda infiltrazione. La variazione della sintomatologia aveva un andamento tutt'altro che lineare con un picco di benessere dei pazienti già dalla quinta applicazione come evidenziato nella Fig.1. Nel 46 % dei pazienti trattati si rilevava una remissione completa della sintomatologia.

A tre mesi dal trattamento il 39 % dei pazienti si è dichiarato insoddisfatto.

Conclusioni

Dall'analisi del campione in nostro possesso emerge un'influenza significativa dell'ozono-terapia nel trattamento della lombosciatalgia lì dove gli altri trattamenti convenzionali hanno fallito; la facilità d'utilizzo e il basso costo sociale della procedura ne dovrebbero garantire l'impiego in prima linea tra le tecniche antalgiche specifiche.

Bibliografia

- 1) Istituto Superiore di Sanità. Consensus Conference. Lumbar paravertebral intramuscular injection of oxygen-ozone in radicular pain caused by herniated lumbar disc (Rome, Novembre 2006)
- 2) Paoloni M, Di Sante L, Cacchio A, Apuzzo D, Marotta S, Razzano M, Franzini M, Santilli W. Intramuscular Oxygen-Ozone Therapy In the Treatment of Acute Back Pain With Lumbar Disc Herniation. A Multicenter, Randomized, Double –Blind, Clinical Trial of Active and Simulated Lumbar Paravertebral Injection. *Spine* 34, Number 13, 1337-1344,2009.
- 3) Dichiarazione di Madrid sull'Ozonoterapia (3-4 giugno 2010, Madrid)

PAIN-MONITOR: UN SISTEMA OBIETTIVO DI MONITORAGGIO DEL DOLORE ACUTO POSTOPERATORIO NEI PAZIENTI PEDIATRICI

ARENA G., SARDO M., D'ACQUINO M., STISSI C., ASTUTO M., GULLO A.

Scuola di Specializzazione Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi di Catania

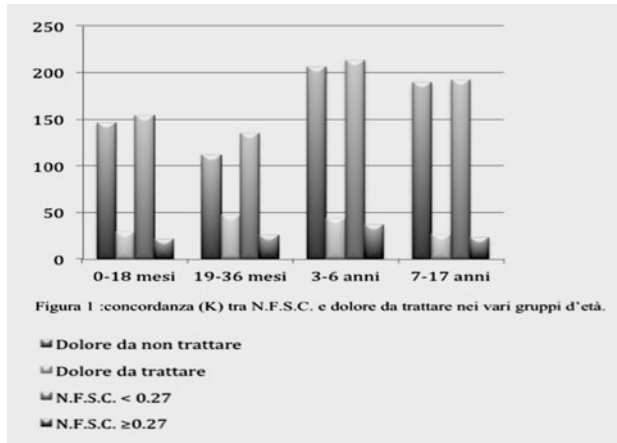
Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Vittorio Emanuele", Catania

Introduzione

Il dolore nei pazienti pediatrici è ancora oggi scarsamente valutato e trattato 1. La maggior parte dei sistemi a punteggio utilizzati nella pratica clinica per valutare l'entità del dolore acuto postoperatorio richiede la collaborazione dei pazienti. I bambini più piccoli, spesso hanno una minore abilità nel capire, tollerare e descrivere il loro dolore in modo tale che risulti comprensibile ai sanitari che li assistono 2. Un sistema di monitoraggio obiettivo potrebbe migliorare la gestione del dolore postoperatorio in questa categoria di pazienti 3. L'obiettivo dello studio è quello di valutare la correlazione tra numero di fluttuazioni della conduttanza cutanea al secondo (N.F.S.C.), rilevato mediante pain-monitor Med-Storm® e dolore misurato tramite scale del dolore appropriate per età.

Materiali e Metodi

Dopo approvazione da parte del comitato etico e dopo aver otte-



nuto il consenso informato scritto da parte dei genitori, sono stati reclutati 160 bambini di età compresa fra 0 e 17 anni, sottoposti a interventi di chirurgia pediatrica. I bambini sono stati osservati per un periodo di 30 minuti in sala di risveglio; ad intervalli di 10 minuti sono stati rilevati il punteggio ottenuto tramite scale del dolore appropriate per età (CHIPPSS per bambini tra 0 e 18 mesi, OPS per bambini tra 19 e 36 mesi, CHEOPS per bambini tra 3 e 6 anni e VRS per bambini tra i 7 e i 17 anni), il valore di N.F.S.C. e i parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca e frequenza respiratoria). Per lo studio della concordanza tra N.F.S.C. e dolore che ha necessitato di trattamento antalgico, è stata calcolata la K di Cohen; per lo studio della correlazione tra N.F.S.C., punteggio ottenuto tramite scale del dolore e parametri vitali è stato calcolata la rho di Spearman.

Risultati

Il livello di concordanza (K) tra N.F.S.C. e dolore da trattare è risultato 0.84 (ottima) nel primo gruppo di età, 0.72 (buona) nel secondo gruppo di età, 0.84 (ottima) nel terzo gruppo di età e 0.84 (ottima) nel quarto gruppo di età (Fig.1). La correlazione (rho) tra N.F.S.C. e dolore è risultata molto significativa ($P < 0.01$) nei primi tre gruppi d'età, non significativa ($P > 0.05$) nel quarto gruppo.

Conclusioni

Il Pain-Monitor Med-Storm® è un utile strumento per il monitoraggio del dolore acuto post-operatorio nei pazienti pediatrici, avendo dimostrato una buona concordanza con le scale del dolore utilizzate nella pratica clinica; sono necessari ulteriori studi per confermare la sensibilità e specificità dello strumento. L'utilizzo del Pain-Monitor non può prescindere da un'attenta valutazione clinica del paziente.

Bibliografia

- 1) Carr DB: why children's pain matters. IASP Pain Updates 2005; 13: 1-6.
- 2) Hullett B., Chambers N., Preuss J., Monitoring Electrical Skin Conductance A Tool for the Assessment of Postoperative Pain in Children? Anesthesiology 2009; 111:513-7.
- 3) Ledowski T., Ang B., Schmarbeck T. and Rhodes J. Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: skin conductance vs surgical stress index. Anaesthesia, 2009, 64, pages 727-731.

SPASTICITÀ E DOLORE: NOSTRA ESPERIENZA NELL'UTILIZZO DEL BACLOFEN IN INFUSIONE CONTINUA INTRATECALE

ARONNE F., SMALDONE D., AGLIALORO E., DE DIVITIIS D., GARGANO F., LEONE F., *NATALE M., SCAFURO M.

Scuola di Specializzazione in Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva della S.U.N., Napoli

*Scuola di Specializzazione in Neurochirurgia della S.U.N., Napoli

Introduzione

Lesioni iposiche, traumatiche, degenerative o infiammatorie a carico dell'encefalo o del midollo spinale sono le principali cause di spasticità. Quando i circuiti inibitori discendenti appartenenti alle vie piramidali sono interrotti, diventa inadeguata la liberazione di acido γ -amino-butyrico (GABA). Ciò comporta un aumento dell'afflusso neuroeccitatorio del sistema afferente (fusi neuromuscolari) mediato dal glutammato, cui consegue una eccessiva stimolazione dei motoneuroni alfa. Nei casi più gravi ipertono muscolare, spasmi e posture obbligate oltre che indurre limitazione funzionale, determinano vere e proprie sindromi dolorose.

Il Baclofen, farmaco gaba-mimetico che agisce come agonista dei recettori GABA_b degli strati superficiali del midollo spinale, riduce la neurotrasmissione eccitatoria ed è utilizzato per via orale nella terapia della spasticità. Gli elevati dosaggi di farmaco determinano effetti collaterali quali sedazione diurna, astenia e confusione mentale; inoltre esiste una popolazione di pazienti "non responders" alla terapia orale. In tutti questi casi l'impianto di pompe al Baclofen con infusione continua intratecale è utilizzata come valida alternativa al trattamento per via orale.

Materiali e metodi

Da novembre 2010 a gennaio 2012 presso il DAS di Neurochirurgia della SUN sono stati reclutati 24 pazienti affetti da spasticità generalizzata grave ai quattro arti candidati ad intervento di impianto di pompa SynrhoMed II (Medtronic). Sono stati criteri di inclusione: stato generale di salute soddisfacente, sensorio integro, adeguata corporatura addominale, punteggio alla Ashworth scale di 4-5, NRS compresa fra 8 e 10, refrattarietà alla terapia orale. Criteri di esclusione: idrocefalo non derivato, malnutrizione, epilessia intrattabile, eventuale compromissione del sistema immunitario, presenza di infezioni sia acute che croniche, presenza di disturbi neurodegenerativi a progressione rapida, retrazioni muscolo-tendinee inveterate. In tutti i casi è stata controindicazione assoluta l'ipersensibilità al Baclofen. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a Bolo-Test (25-100 mcg di Baclofen) atto a testare la tolleranza al farmaco per via intratecale e la risoluzione della sintomatologia algica e spastica. Nei pazienti responders si è proceduto all'impianto della pompa per la terapia intratecale e quindi alla programmazione dei dosaggi terapeutici efficaci nel ridurre i punteggi della scala Ashworth e NRS.

Risultati

Alla valutazione a tre mesi dall'impianto si è avuto un decremento medio su scala Ashworth di 1,2 punti per gli arti inferiori e di 0,4 punti per gli arti superiori. Per ciò che concerne l'aspetto antalgico si è avuto un decremento medio su scala NRS di 5 punti. Le crisi neurovegetative, ove presenti, si sono ridotte. Quattro pazienti hanno presentato eventi avversi al farmaco, ma questi sono stati transitori e risolti con aggiustamento del dosaggio. Non si sono verificate complicanze relative all'impianto. Il dosaggio medio di Baclofen è stato di 460 mcg/die.

Conclusioni

L'infusione intratecale continua di Baclofen rappresenta un valido trattamento nella spasticità secondaria a danno midollare o cere-



brolesione acquisita. La precocità d'impianto aumenta le percentuali di successo poiché previene la formazione di retrazioni muscolo-tendinee; il miglioramento della motilità, la riduzione del dolore e degli spasmi, facilitano il nursing e la FKT: tutto ciò si traduce in un miglioramento della qualità della vita.

TRATTAMENTO CON TECNICA PERCUTANEA DELLA NEURALGIA TRIGEMINALE: EFFICACIA DELLA TERMORIZOTOMIA DEL GANGLIO DI GASSER CON RADIOFREQUENZA
BARBARISI M., CIRILLO M. *, GRANATA R., ALBANESE R., GENTILE M., D'ORIA S., SQUILLANTE E., MORACI M., SCAFURO MA., MORACI A.

UOC Neurochirurgia, *UOC Neuroradiologia,
Dipartimento dell'Emergenze Anestesiologiche e Chirurgiche,
Seconda Università degli Studi di Napoli

Introduzione

Tra le algie facciali, la nevralgia trigeminale (NT) è la più comune nella popolazione sopra i 50 anni con un'incidenza di 4 casi ogni 100,000 abitanti. Sebbene esistano diverse tecniche per il trattamento di questa sindrome algica, la termorizotomia percutanea con radiofrequenza (RF) nella nostra esperienza è una tecnica di provata efficacia, facilmente eseguibile e con uno scarso profilo di effetti collaterali. Riportiamo l'analisi della nostra serie di pazienti sottoposti a termorizotomia percutanea con RF per NT in termini di efficacia nella scomparsa del dolore, miglioramento della compliance del paziente durante e nell'immediato post-trattamento utilizzando anche una modalità RF pulsata.

Materiali e metodi

Dal 2008 dall'introduzione del generatore RF NeuroTherm® NT1100 sono stati analizzati 50 pazienti, per 54 procedure consecutive di termorizotomia percutanea trigeminale. I pazienti avevano una diagnosi di NT essenziale o secondaria a sclerosi multipla monolaterale e bilaterale, erano sottoposti tutti ad uno studio in RM ad alto campo (1.5-3T), non erano candidati all'intervento di micro-decompressione vascolare sia per scelta del paziente sia per un più alto rischio di complicanze legate alla presenza di comorbidità come la sclerosi multipla. Sono stati sottoposti al trattamento con RF con una prima lesione ottenuta raggiungendo la temperatura di 60°C in modalità pulsata indifferentemente dalla branca interessata; per i pazienti affetti da dolore in II e III branca la procedura lesionale veniva ripetuta ad impulso continuo. I pazienti rispondevano durante la procedura alla scala algogena verbale a 5 punti (nessun dolore, lieve, moderato, forte, fortissimo), eseguivano prima dell'intervento e nell'immediato post-operatorio e nel follow-up per valutare il grado di compliance del paziente alla procedura. L'efficacia complessiva veniva valutata con l'analisi del miglioramento nel punteggio VAS.

Risultati e Conclusioni

Nella nostra serie di 50 pazienti trattati con un approccio combinato di RF pulsata e continua abbiamo ottenuto un'efficacia del trattamento sovrapponibile ai risultati ottenuti nella nostra serie storica di controllo con una scomparsa del dolore a 6 mesi nel 95% dei casi, un tasso di recidiva leggermente superiore intorno al 30% specialmente nella I branca, ma un minore profilo di effetti collaterali indesiderati, nessun deficit del riflesso corneale, nessuna cheratite, nessun deficit motorio, un 18% di disestesie e di grado moderato solo in meno della metà. I pazienti hanno avuto un grado di compliance della procedura accettabile misurato dalla scala algogena. La NT è una patologia che è suscettibile di diversi approcci la

termorizotomia percutanea con RF nella nostra esperienza è una tecnica efficace particolarmente in quella porzioni di pazienti che rifiutano la microchirurgia o che per condizioni cliniche hanno un profilo di rischio maggiore. I più moderni generatori di RF offrono la possibilità di trasmettere l'impulso in modalità pulsata, una tecnica già di comune utilizzo nelle neuropatie periferiche con minori discomfort da parte del paziente, ma la cui efficacia non è stata ancora validata nel NT. La nostra esperienza offre dei risultati interessanti anche se preliminari in termini di efficacia e di minore profilo di effetti indesiderati.

FATTORI PREDITTIVI DI EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON VERTEBROPLASTICA PERCUTANEA DEL DOLORE DA FRATTURA VERTEBRALE OSTEOPOROTICA

BARBARISI M., ROTONDO M, D'AVANZO R., SCAFURO MA., MORACI A., NATALE M.

UOC Neurochirurgia, Dipartimento dell'Emergenze Anestesiologiche e Chirurgiche, Seconda Università degli Studi di Napoli

Introduzione

Le fratture vertebrali osteoporotiche sono una comune causa di dolore e disabilità: nella popolazione sopra i 70 anni il 20% sviluppa una frattura vertebrale e nella popolazione femminile post-menopausa la frequenza è del 16%. L'elevata età media di questi pazienti e l'allettamento legato ad un trattamento conservativo correla con un aumentato rischio di complicazioni ed una percentuale di persistenza di dolore e disabilità. La vertebroplastica percutanea (VP) rappresenta un valido trattamento miniminvasivo per il trattamento del dolore da frattura osteoporotica del rachide con un immediato recupero funzionale. Riportiamo la nostra esperienza nel trattamento con VP di una serie di pazienti, analizzando i fattori clinici, neuroradiologici e tecnici che influenzano l'efficacia del trattamento e la risoluzione del dolore.

Materiali e metodi

È stata condotta un'analisi retrospettiva di 20 pazienti consecutivamente sottoposti a trattamento di VP con approccio mono o bipeduncolare per fratture osteoporotiche dorso-lombari in fase acuta. Sono state analizzate le immagini radiologiche provenienti da studi X-grafici diretti, TC e RM.

I pazienti venivano valutati nel grado di osteopenia (T-score) e nel grado di deformazione della vertebra in base alla scala visiva di Genant. Nel preoperatorio, nell'immediato post-operatorio (6-12 ore) ed il giorno dopo la procedura veniva somministrata la scala algogena verbale a 5 punti (nessun dolore, lieve, moderato, forte, fortissimo). L'efficacia complessiva per il dolore era valutata in base al miglioramento nel punteggio VAS. La disabilità era valutata in base al miglioramento nella mobilità rispetto al pretrattamento assegnando un punteggio di 2, 1, 0 rispettivamente ad un miglioramento, stabilità e peggioramento della stessa mobilità secondo le seguenti categorie: deambulante senza restrizioni, deambulante per più di 500 m, per meno di 500 m, allettato.

Risultati e Conclusioni

Si assisteva ad una riduzione dei valori VAS medi ad un valore inferiore a 23cm rispetto al preoperatorio ad una settimana dalla procedura nel 51% dei pazienti ed un significativo miglioramento in un altro 40%. Il miglioramento della sintomatologia algica rimaneva stabile a 6 mesi. Non si sono verificati complicanze. La compliance del paziente è stata elevata in relazione alla pronta risoluzione della sintomatologia algica. I pazienti in termini di disabilità hanno mostrato un punteggio medio di 1.75, con un 80% che a 6 mesi presentava un miglioramento

della mobilità. Tale tendenza sembra essere più significativa per i pazienti con crollo di somi sottoposti a minore carico in ortostatismo, con minore riduzione in altezza del corpo vertebrale e trattati precocemente. Vengono discussi anche i fattori tecnici: tipo di approccio, entità del riempimento vertebrale col cemento influenzanti l'efficacia.

La VP è un approccio mininvasivo per il trattamento delle fratture osteoporotiche del rachide che in mani esperte ha un trascurabile profilo di complicanze. E' pertanto un valido ausilio nella gestione dei pazienti con dolore refrattario al trattamento conservativo, in cui un rapido ritorno alla mobilità è auspicabile per ridurre l'ospedalizzazione e il rischio di comorbidità. Rimango ancora aperte le questioni riguardanti la tempistica, quali sia il gruppo di pazienti con maggiore beneficio ed i rischi a distanza di fratture dei segmenti vertebrali adiacenti a quello trattato.

IL MCGILL PAIN QUESTIONNAIRE (MPQ) NELL'AMBULATORIO DI TERAPIA ANTALGICA PUO' ESSERE UN EFFICACE AUSILIO DIAGNOSTICO?

BIANCOFIORE V.¹, GUETTI C.¹, ANGELETTI P.M.¹, MONAMI F.², ANGELETTI C.¹, DI MARCO C.¹, CICCOSI A.¹, PIROLI A.¹, PALADINIA A.¹, VARRASSI G.¹, LAMBERTO A.³, MARINANGELI F.¹

1. Dipartimento Anestesia e Trattamento del Dolore, Università degli Studi di L'Aquila

2. Dipartimento di Scienze Neuropsichiatriche, Università degli Studi di Firenze

3. Centro di Algologia e Cure palliative, Azienda Santa Croce e Carle, Cuneo - In collaborazione con V.A.DO Onlus-Volontariato per l'Assistenza Domiciliare, L'Aquila

Introduzione

Il McGill Pain Questionnaire (MPQ) (1, 2) fornisce un approccio onnicomprensivo alla caratterizzazione e valutazione del dolore, Data la capacità di esaminare le dimensioni sensoriale, -affettiva, valutativa del dolore, esso identifica gli aspetti patologici salienti in corso di anamnesi algologica. Si è voluto testare il MPQ come strumento diagnostico ed elemento guida nella pianificazione terapeutica. Gli obiettivi del presente studio sono stati l'individuazione di differenze statisticamente significative fra le tre dimensioni del test e la determinazione del potenziale diagnostico del MPQ per le più frequenti sindromi dolorose che si sono presentate nell'Ambulatorio di Terapia del Dolore di L'Aquila, Ospedale S. Salvatore, nel corso del 2011.

Metodi

Nello studio, retrospettivo-osservazionale, sono stati esaminati i dati demografici, anamnestici e algologici di 139 pazienti, ai quali è stato somministrato il MPQ e valutato il v-NRS-score.

Il campione è stato complessivamente suddiviso in 10 diverse sindromi dolorose, poste a confronto. Nell'ambito di ciascuna sindrome dolorosa sono stati valutati i punteggi in ogni dimensione del MPQ (3), il v-NRS-score, il Numero di Parole Scelte (NWC), il calcolo dei valori di significatività, le singole sottoclassi di descrittori, le costellazioni di parole (4).

Risultati

Le sindromi dolorose più frequentemente osservate sono riportate nella Tabella.

In tutte le dimensioni esaminate (sensoriale, motivazionale e valutativa) dal MPQ la significatività si è avuta quando il paziente esprimeva la componente affettiva del dolore ($p < 0.05$). Il confronto tra v-NRS-score e NWC ha evidenziato come i pazienti che soffrono di dolori più intensi (v-NRS score 8-10) scelgano un mag-

gior numero di parole. Ciò è particolarmente evidente in tutte le sindromi dolorose con preponderante componente neuropatica come lombosciatalgia, nevralgia trigeminale, cervicobrachialgia,

Sindromi dolorose	N° pazienti
Lombalgia/lombosciatalgia	42
Cervicalgia/cervicobrachialgia	19
Nevralgia post-herpetica	18
Dolore oncologico	9
Nevralgia del trigemino	8
Patologia periarticolare della spalla	8
Sindromi cefalalgiche croniche	8
Osteoartrosi	7
Fibromialgia	5
Causalgia	2
Altro	13
TOT	139

nevralgia post-herpetica e fibromialgia. Aggettivi quali "lancinante", "a pugnalata", "da' formicolio", "si propaga", "brucia" correlano in maniera significativa con il valore di v-NRS severo (punteggio 8-10), con un utilizzo stimato nel 75-100% dei pazienti. L'analisi delle costellazioni di parole ha evidenziato che la differenza fondamentale è da ricercarsi nella percezione emozionale-soggettiva e in quella valutativa del dolore. Questo risulta particolarmente evidente in alcune sindromi come fibromialgia e cefalea dove nel 60-80% dei casi le parole più indicate sono state "penoso" e "prostrante".

Conclusioni

Il MPQ ha evidenziato una scarsa significatività statistica nelle differenze di punteggio delle tre dimensioni del dolore indagate, a conferma che il MPQ è di tipo qualitativo e le vere differenze sono da ricercarsi nelle parole impiegate dai pazienti e non nel punteggio che esse evocano. La differenza fondamentale fra i gruppi confrontati è infatti nella percezione personale, affettiva e valutativa del dolore, mentre la dimensione sensoriale è il dato che differenzia meno i campioni. L'utilizzo di questionari multidimensionali, come il MPQ, nello studio del dolore dovrebbe dunque essere sempre raccomandato. L'importanza dell'esame di tutte le componenti del dolore è tale poiché la routinaria somministrazione del test potrebbe migliorare la caratterizzazione delle sindromi e risultare un importante ausilio diagnostico.

Bibliografia

- Melzack R.: The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain*, 1 (1975) 277-299.
- Maiani G. Saviano E.: Semantics of Pain in Italy: the Italian version of the McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1985,22:399-405
- Kremer E.F. Atkinson J.H. Ignelzi R.J. Pain measurement: the affective dimensional measure of the McGill Pain Questionnaire with a cancer-pain population *Pain* 12 (1982) 153-163
- Dubuisson D, Melzack R. Classification of clinical pain descriptions by multiple group discriminant analysis, *Exp Neurol*, 51, 480-7 (1976).

NUOVI TARGET TERAPEUTICI NEL DOLORE CRONICO: PALMITOLETANOLAMIDE (PEA). ESPERIENZA NEL LOW BACK PAIN

BONACCIA P., MELILLO R., GRAFFI M., DE SIMONE M.R.

Area Funzionale di Anestesia Generale, Speciale, di Terapia Antalgica e Cure Palliative, Dipartimento Universitario Scare, Università "Federico II", Napoli



Abstract

Il low back pain (LBP) è uno dei problemi più diffusi di salute pubblica, che colpisce circa il 55-80% della popolazione adulta. Il dolore lombare è legato a protrusioni discali, oppure a sindromi artrosiche a carico delle faccette articolari; il dolore, che s'irradia anche lungo l'arto è legato all'interessamento di una o più radici nervose. Qualsiasi lesione riguardante il sistema nervoso comporta anche una risposta infiammatoria. Il dolore neuropatico e quello infiammatorio contribuiscono insieme all'insorgenza di diverse patologie dolorose tra cui il LBP. In queste forme di dolore, il mastocita è coinvolto nel danneggiamento morfologico dei dischi intervertebrali nonché nei processi di neo-vascularizzazione e di neo-innervazione degli stessi dischi. Alla luce ciò, trova giustificazione il ricorso a nuove molecole in grado di modulare i meccanismi degenerativi e neuro-infiammatori, come la palmitoiletanolamide. Scopo dello studio è stato stabilire l'efficacia della PEA nel trattamento del LBP in associazione agli analgesici oppiacei e gabapentinoidi.

Materiali e Metodi. Il lavoro è stato condotto presso l'ambulatorio di Terapia Antalgica e Cure Palliative del Policlinico "Federico II" di Napoli, da gennaio 2011 a gennaio 2012. Sono stati selezionati 161 pazienti (88 di sesso femminile e 73 di sesso maschile) di età compresa tra i 40 ed i 75 anni, con diagnosi di LBP e sintomatologia dolorosa di grado moderato severo (VAS 7~8). I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: gruppo dei casi (GP), 81 pazienti, gruppo dei controlli (GC), 80 pazienti. A tutti sono stati prescritti gabapentinoidi ed oppioidi; palmitoiletanolamide (PEA) ad uno solo dei due gruppi. Sono stati valutati ai tempi T0, T7, T21, T45: intensità del dolore, mediante scala VAS, aumento del consumo di gabapentinoidi ed oppiacei, comparsa di effetti collaterali, interferenza del dolore sulla qualità di vita mediante scala di valutazione da 0 a 10. Per l'analisi statistica abbiamo utilizzato Test Chi-quadro (χ^2), e Test dei Segni.

Risultati. Lo studio ha dimostrato l'efficacia della PEA nella riduzione della intensità del dolore. Inoltre i pazienti che hanno assunto PEA sono stati quantitativamente e significativamente meno esposti al consumo di gabapentinoidi ed oppiacei, con conseguente minore comparsa di effetti collaterali. L'elevato grado di soddisfazione espresso dal gruppo trattato con PEA in riferimento al miglioramento della qualità di vita ha dato ulteriore conferma della sua valenza.

Conclusioni. In prospettiva è lecito ipotizzare che il vantaggio dell'utilizzo della PEA nei pazienti con dolore cronico consista nella possibilità di programmare un trattamento mirato alle diverse componenti del dolore e del suo impatto sulla vita del paziente, non solo alla sua intensità. Oggi, l'orientamento più richiesto è utilizzare approcci "disease oriented", che incidano sui meccanismi alla base della patologia, disponendo di sostanze preposte per natura al controllo dei meccanismi di difesa dell'organismo.

Bibliografia

- 1) Zhuo M: Neuronal mechanism for neuropathic pain. *Mol Pain* 2007, 3:14.
- 2) McMahon SB, Malcangio M: Current challenges in glia-pain-biology. *Neuron* 2009, 64:46-54.
- 3) Milligan ED, Watkins LR: Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2009, 10:23-36.
- 4) De Petrocellis L, Bisogno T, Ligresti A, Bifulco M, Melck D, Di Marzo V. Effect on cancer cell proliferation of palmitoylethanolamide, a fatty acid amide interacting with both the cannabinoid and vanilloid signalling systems. *Fundam Clin Pharmacol*. 2002;16:297-302

- 5) Re G, Barbero R, Miolo A, Di Marzo V. I Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: potential use in companion animals. *J Vet J*. 2007 Jan;173(1):21-30. Epub 2005 Dec 1.
- 6) Skaper SD, Buriani A, Dal Toso R, Petrelli L, Romanello S, Facci L, Leon A, Bachur NR, Masek K, Melmon KL, Udenfriend S. I Fatty acid amides of ethanolamine in mammalian tissues *J Biol Chem*. 1965 Mar;240:1019-24.

APPROCCIO FARMACOLOGICO AL PAZIENTE CON DOLORE CRONICO

AURILIO C

Dipartimento di Scienze Anestesiologiche Chirurgiche e dell'Emergenza, Seconda Università degli Studi di Napoli

Diversi studi epidemiologici hanno evidenziato che circa il 20% degli adulti in Europa ha sofferto nella loro vita di dolore cronico e più di un terzo degli stessi ha dichiarato che il loro dolore non è stato trattato in maniera adeguata.

Il dolore cronico è definito come un dolore continuo, persistente o ricorrente, che inficia il benessere del paziente e la sua qualità di vita. Il dolore cronico può essere suddiviso, anche se con distinzione non netta, in dolore neuropatico periferico (sindromi regionali complesse, neuropatie diabetiche e virali, arto fantasma) e centrali (mielopatie, dolore post-stroke, fibromialgia); muscolo scheletrico (sindromi dolorose miofasciali); dolore infiammatorio (artropatie, infezioni, dolore post-operatorio); dolore meccanico-compressivo (low back pain, cervicobrachialgie, dolore viscerale). Gli analgesici centrali con meccanismo d'azione duplice sono stati recentemente sviluppati nel tentativo di ridurre la tolleranza associata all'uso degli oppioidi mantenendo un buon livello di analgesia. Il tapentadolo è un nuovo analgesico centrale, inizialmente formulato come preparazione a immediato rilascio. Il tapentadolo produce l'effetto analgesico tramite l'effetto agonista sui recettori μ -oppioidi e l'inibizione del re-uptake della noradrenalina. Nei modelli animali, il tapentadolo ha mostrato un effetto agonista debole, con un'affinità 50 volte inferiore per i recettori della morfina. Di contro fornisce un effetto analgesico equivalente ad un terzo di quello osservato con dosi equianalgesiche di morfina. La formulazione a rilascio prolungato è stata sviluppata per la gestione del dolore cronico moderato-severo, fornendo un effetto analgesico per 12 ore, associato alla maggiore compliance della somministrazione bi giornaliera.

Diversi trial clinici hanno evidenziato l'efficacia della molecola in diversi tipi di dolore cronico. Un ampio trial clinico di 670 pazienti con dolore cronico moderato severo da osteoartrite di ginocchio ha valutato l'efficacia del trattamento con Tapentadolo ER vs Ossicodone e Placebo. I pazienti in trattamento con Tapentadolo ER hanno riportato un significativa riduzione del dolore paragonabile ai pazienti in trattamento con ossicodone. Si è riscontrato però una significativa riduzione dell'incidenza di eventi avversi gastrointestinali.

L'efficacia e sicurezza del Tapentadolo è stata testata anche in 958 pazienti affetti da low back pain cronico, in uno studio randomizzato, controllato, in cieco della durata di 21 settimane. Lo studio ha evidenziato che l'equivalenza analgesica dei due farmaci oppioidi. Vi è stata però una maggiore aderenza allo studio dei pazienti in trattamento con tapentadolo (54,1%) vs ossicodone (43,3%) a causa di un minore tasso di sospensione dell'assunzione dei farmaci per eventi avversi gastrointestinali (16,7% nel gruppo Tapentadolo vs 32,3 % nel gruppo Ossicodone).

L'efficacia del tapentadolo nella gestione del dolore cronico da moderato a severo è stata anche valutata nei pazienti affetti da neuropatia diabetica. 588 pazienti sono stati trattati con tapentadolo

prima in un fase open-label e in seguito in doppio cieco hanno avuto una riduzione significativa dell'intensità del dolore da 7,3 a 3,5. Il gruppo placebo ha evidenziato invece un aumento significativo del dolore.

In un nostro studio abbiamo valutato l'efficacia dell'associazione di Pregabalin e Tapentadolo Cloridrato nel trattamento della sintomatologia algica da radicolopatia da compressione in 36 pazienti afferenti alla nostra struttura. È stato registrato un miglioramento della sintomatologia algica con una dose media di 127,51 mg/die di Pregabalin e Tapentadolo Cloridrato 150 mg/die. Dal tempo T0 al tempo T3 abbiamo riscontrato notevole riduzione del punteggio VAS nel gruppo TPR (da $45 \pm 5,77$ a $2,5 \pm 5$) mentre i pazienti del gruppo PPL hanno riportato vantaggi minori e meno incisivi (da $47,5 \pm 5$ a $27,5 \pm 5$). La valutazione PPI ha evidenziato dolore lieve in 14pz del gruppo TPR vs 3 del gruppo PPL, dolore moderato in 2 pazienti del gruppo TPR vs 13pz del gruppo PPL, dolore forte in nessun paziente del gruppo TPR vs 2 pazienti del gruppo PPL e assenza di dolore solamente in 2 pazienti del gruppo TPR. L'analisi dei singoli dati ha evidenziato una riduzione dell'interferenza del dolore sul sonno in entrambe i gruppi di studio, con un significativo vantaggio per i pazienti del gruppo TPR permettendo una qualità della vita migliore. Per quanto riguarda gli eventi avversi 4 pazienti hanno presentato vertigini di lieve entità (2pz gruppo TPR e 2pz gruppo PPL). Nessun paziente ha presentato stipsi, disforia e prurito.

Di notevole interesse è stato anche il successo terapeutico del tapendaolo nel trattamento della nevralgia di Arnold. La nevralgia occipitale di Arnold è caratterizzata da dolore parossistico trafittivo che interessa la zona di distribuzione del nervo occipitale. Può essere associata ad ipoestesia o disestesia e spesso presenta dolorabilità alla digitopressione del nervo interessato¹. La diagnosi è soprattutto clinica, con dolore provocato sul "punto di Arnold", due centimetri lateralmente la protuberanza occipitale, dove il nervo occipitale emerge tra i muscoli della nuca. La sensazione dolorosa non è innescata da trigger point ma la compressione dei nervi occipitali può esacerbarla e la tensione fisica o emotiva è un comune fattore precipitante.

È giunta alla nostra osservazione una donna di 68 anni con dolore di tipo trafittivo, che dura da circa una settimana, interessante la nuca con irradiazione verso il vertice e la fronte. In anamnesi si segnalava: cardiopatia ischemica-dilatativa e fibrillazione atriale in trattamento con dicumarolo, diuretici dell'ansa e beta bloccanti; diabete di tipo II da circa 15 anni, in buon compenso glicemico e da retinopatia diabetica trattata con laser terapia. Praticava NPS e Vas, che alla prima visita era 8/10. In automedicazione la paziente assumeva 1 grammo di Paracetamolo per un max di 3 grammi die. Alla paziente veniva prescritto Pregabalin 75mg due volte die, e tapentadolo 50 mg due volte die ed invitata a presentarsi al nostro ambulatorio dopo 3 giorni. Alla visita di controllo la paziente aveva una VAS di 6 ed un miglioramento della sintomatologia. Negava effetti collaterali per i farmaci prescritti, pertanto, dopo controllo della clearance della creatinina modificava la terapia aumentando Pregabalin a 150 mg 2 volte die e Tapentadolo a 100 mg 2 volte die e si invita a ritornare alla nostra osservazione a scadenza settimanale per un mese. Alla visita successiva persistendo una VAS =5 si aumentava il dosaggio del Tapentadolo a 150 mg 2 volte die. Le visite successive evidenziavano un netto miglioramento con una VAS riferita di 2 dopo tre settimane. La particolarità di questo caso clinico è dovuta alla concomitanza di patologie sistemiche, che rendevano particolarmente complesso approntare una terapia farmacologica adeguata. Molti farmaci assunti da soggetti affetti da patologie cardiocircolatorie sono metabolizzati dal citocromo P450 e dalle sue isoforme, analogamente a molti FANS. Un sovraccarico di CYP450 implica una variazione della cinetica dei farmaci assunti, situazione non scevra da rischio. L'uso

del Tapentadolo si è dimostrata una valida opzione terapeutica proprio grazie alle vie metaboliche alternative. Nell'uomo il metabolismo del tapentadolo è esteso: circa il 97% della molecola, infatti, viene metabolizzato. La via principale di metabolismo del Tapentadolo è la coniugazione con acido glucuronico con produzione di glucuronidi. In seguito a somministrazione orale, circa il 70% della dose è escreto nelle urine come forme coniugate (55% di glucuronide e 15% di solfato di tapentadolo). L'enzima primario implicato nella glucuronidazione è l'uridina difosfato glucuronil-trasferasi (UGT) (in prevalenza le isoforme UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7). Un totale pari al 3% della sostanza attiva è escreto nelle urine come farmaco inalterato. Il tapentadolo è inoltre metabolizzato a N-desmetiltapentadolo (13%) da CYP2C9 e CYP2C19, e a idrossitapentadolo (2%) da CYP2D6, che vengono ulteriormente metabolizzati per coniugazione; perciò il metabolismo della sostanza attiva mediato dal sistema del citocromo P450 ha un'importanza minore rispetto alla coniugazione di fase 2. Il Tapentadolo è un analgesico che possiede un'attività agonista sui recettori oppioidi e di inibizione della ricaptazione della noradrenalina, esercita, quindi, i propri effetti analgesici in modo diretto senza alcun metabolita farmacologicamente attivo. La paziente in trattamento con dicumarolo, ipoglicemizzanti orali, beta bloccanti ed ace inibitori ha beneficiato dell'azione analgesica del Tapentadolo senza alterare in modo significativo la cinetica dei farmaci già in terapia. La paziente, inoltre, non ha assunto altri farmaci come rescue medication, quali ad esempio il paracetamolo o FANS, che avrebbero potuto interferire con l'assunzione del dicumarolo. La scelta terapeutica si è dimostrata, nel caso presentato, particolarmente efficace. Altri due trials clinici di Muller M. et Al. (EULAR 2011) e Stegeirwald I. et Al. (EULAR 2011) hanno dimostrato che il Tapentadolo PR è efficace e ben tollerato in pazienti con dolore cronico da artrosi precedentemente non trattati o non responsivi agli analgesici del I e II step WHO. Sono stati esaminati 200 pazienti con osteoartrosi al ginocchio di età media 67.4 anni (± 10.81) ed intensità media del dolore: 7.5 da 8.29 anni. Vi è stata una significativa riduzione del dolore dopo 12 settimane di trattamento (p <0.0001): -4.5 nei pazienti naive e -4.8 nei pazienti già trattati con farmaci del I e II step WHO, con un netto miglioramento della condizione generale del paziente correlata al trattamento definita migliorata/molto migliorata dalla maggior parte dei pazienti (PGIC scale). La combinazione dell'effetto mu-agonista e dell'inibizione del reuptake della noradrenalina e serotonina in una singola molecola differenzia il tapentadolo dagli altri analgesici centrali.

Il Tapentadolo inoltre possiede proprietà antiiperalgiche a un migliore profilo di sicurezza degli altri oppioidi forti. Molto probabilmente come risultato del risparmio dell'effetto oppioide e dell'assenza delle proprietà serotoninergiche. Ciò può offrire notevoli benefici nel trattamento delle patologie dolorose croniche con o senza componente neuropatica.

Bibliografia

- Assessment and Management of Chronic Pain Fifth Edition/November 2011 Institute for Clinical Systems Improvement
- Vadivelu N. et al. Tapentadol estende-release for treatment of chronic pain: a review. *Journal of Pain research*. 2011;4 211-218
- Pergolizzi J. Tapentadol in the management of chronic low back pain: a novel approach to a complex condition? *Journal of Pain Research* 2011;4 203-210
- Muller M. et Al. Effectiveness and Safety of Tapentadol Prolonged Release for the Management of Severe, Chronic Osteoarthritis Knee. EULAR 2011
- Stegeirwald I. et Al. Changes in Health Status and Quality of Life Parameters in Patients with Severe, Chronic Osteoarthritis Knee Pain Following Treatment with Tapentadol Prolonged Release. EULAR 2011



DALL'AGOPUNTURA EMPIRICA ALL'AGOPUNTURA SCIENTIFICA

CECCHERELLI F. ¹, GAGLIARDI G.^{1,2}, LOVATO A. ¹, ZAMPIERI S. ¹, MERLO V. ¹

1.A.I.R.A.S., Associazione Italiana per la Ricerca e l'Aggiornamento Scientifico, Padova

2.Servizio di Rianimazione Polifunzionale, Ospedale S. Antonio, USL 16 del Veneto

Come in tutte le discipline scientifiche nascenti, dopo un'iniziale empiria in cui si intravedono elementi di interesse, anche per l'agopuntura si pone il problema della ripetibilità della tecnica, dell'analisi dimensionale nella misurazione della sua pratica e quindi della dose terapeutica.

Questa esigenza di razionalità appare urgente altrimenti si corre il rischio che l'interesse intorno all'agopuntura scemi e, questa utile e sicura tecnica, diventi marginale. Vi sono, infatti, troppe "agopunture" e ciò si desume anche dalla letteratura che mostra risultati contraddittori o opposti rispetto alla singola sindrome; il pressapochismo e la scarsa scientificità di molti autori nel descrivere i materiali e metodi non mette in grado il lettore di giudicare le ragioni metodologiche delle differenze e l'affidabilità dei lavori.

Ovviamente una componente empirica è e sarà sempre ineliminabile ma, i ricercatori più avveduti di questo settore, intendono razionalizzarla, sostituendo la sua componente tautologica e rituale con una conoscenza oggettiva.

La problematica della dose è un argomento che si discute da quasi 20 anni (1,2); Linde nel 1996 (2) ha formulato un elenco delle variabili in gioco durante una seduta che è ancora fra i più completi:

- Postura del paziente durante la seduta;
- Numero degli aghi;
- Grossezza e lunghezza degli aghi;
- Razionale della scelta degli aghi: MTC, riflessoterapia, schema fisso, personalizzazione etc;
- Nomenclatura internazionale dei punti, accurata descrizione dei punti fuori meridiano;
- Lateralità; mono- o bi-lateralità spiegando le ragioni della scelta;
- Profondità dell'infissione;
- Tipo di stimolazione, manipolazione manuale, elettrostimolazione, moxa etc;
- Tipo di sensazione cercata con la stimolazione dell'ago (puntura, chi)
- Durata della stimolazione e della seduta di agopuntura;
- Frequenza e numero delle sedute;
- Altri trattamenti concomitanti;
- Per l'elettroagopuntura illustrare i dettagli dell'apparecchio, se a corrente costante, durata dell'impulso, forma d'onda, frequenza di stimolazione, ampiezza dell'onda o intensità della stimolazione.

La nostra Scuola ha individuato da tempo la problematica del dosaggio della stimolazione indagando più variabili nel corso del tempo (3).

Nell'ultimo periodo abbiamo indagato le seguenti variabili:

- Il numero degli aghi infissi;
- L'importanza della localizzazione del punto mediante detector elettronico nel risultato terapeutico
- Il dolore evocato dall'infissione dell'ago come marker di individuazione del punto;
- L'importanza del de qi nel segnalare un'infissione terapeutica-mente utile.

Bibliografia

- 1) Ceccherelli F., Gagliardi G., Visentin R., Matterazzo G., Giron G.P., Confronto fra puntura superficiale vs puntura profonda nella modulazione dell'infiammazione neurogena: Indagine controllata nel ratto, Abstract book del Congresso Nazionale - Corso di Aggiornamento "Progressi Scientifici nelle Tecniche Mediche Complementari" Padova, 16-17 giugno 1995, Editrice: A.I.R.A.S., 1995, 31-32.
- 2) Linde K., Worku F., Stör W., Wiesner-Zechmeister M., Pothmann R., Weinschütz T., Melchart D. Randomized clinical trials of acupuncture for asthma – a systematic review. *Forsch Komplementarmed* 1996;3:148–155.
- 3) Ceccherelli F., Facco E., Methodological problems on acupuncture research in pain therapy. In: *Recent Developments in Pain research*, Editor: Prof. Anna Capasso, Research Signpost, Trivandrum – 695023 Kerala, India, 2005: 217-228, ISBN: 81-308-0012-8.

CASE-REPORT: TRATTAMENTO CON OSSIGENO-OZONO TERAPIA DI UNA PAZIENTE AFFETTA DA CERVICOBRA-CHIALGIA DA ERNIA DEL DISCO E LOMBOSCIATALGIA BILATERALE DA PROTUSIONE MULTIPLA

CIAMPA S. TORTORAA., TAVANO A., BALDASCINO L., RUSSO G., LAIOLA A., PONSILLO R.

Ambulatorio di Ossigeno-Ozono Terapia, Servizio di Anestesia e Rianimazione, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Seconda Università degli Studi di Napoli

Introduzione

la paziente, donna di 53 anni, giunge alla nostra attenzione lamentando dolore cervicale e lombare da circa 20 anni, non alleviato da FANS e Cortisonici.

L'esame R.M. mostra protrusione postmediana disco intersomatico C4-C5, protrusione postero mediana del disco intersomatico L3-L4. Nodulo intraspinoso di Schmorl al livello della limitante somatica inferiore di D2 e delle limitanti somatiche affrontate nel tratto D6-D8.

Diagnosi definitiva: Cervicobrachialgia destra e lombosciatalgia bilaterale da protrusioni multiple.

La paziente non effettua altra terapia farmacologica (né fisioterapia), ed è ancora in trattamento presso la nostra struttura.

Materiali e Metodi

La paziente è trattata con una miscela di O2-O3 (30µg/ml) tramite infiltrazioni sottocutanee di 60 ml al livello cervicale e lombare. I trattamenti sono stati effettuati ad intervalli regolari in numero di due a settimana, al momento 30 infiltrazioni, che saranno protratte fino a raggiungere il numero di 40 trattamenti.

I parametri utilizzati per la valutazione dell'efficacia terapeutica del trattamento sono stati ricavati dalla distribuzione dei test di autovalutazione Brief Pain Inventory nei tempi: T0 (inizio terapia), T1 (quinta settimana) 10 somministrazioni, T2 (decima settimana) 20 somministrazioni, T3 (quindicesima settimana) 30 somministrazioni.

Il Brief Pain Inventory prevede l'assegnazione di un valore, da 0 a 10, rispetto a delineati aspetti del dolore. Riguardo l'intensità del dolore percepita dal paziente nelle ultime 24 ore, lo studio ha dimostrato un miglioramento a tempo T3 di 8 punti sul picco massimo, 8 sul picco minimo e 9 sull'intensità mediamente percepita rispetto al T0.

Relativamente al quesito 9 (interferenza del dolore sulla qualità di vita), sommando i valori di tutti i sottogruppi, il miglioramento riportato è stato del 78%.

Conclusioni

I risultati rivelano un netto miglioramento della qualità di vita del paziente rispetto sia alle terapie precedenti, sia al trattamento in corso se considerato nel periodo precedente alla somministrazione regolare di O2-O3. Non sono state rilevate fin ora reazioni avverse.

NEUROPATIA POST ATTINICA NEI TUMORI DELLA LARINGE: PREGABALIN E TAPENTADOLO CLORIDRATO

COLETTA F., APISA P., D'ARIENZO S., STUMBO R., DIGLIO V., MEROLILLO S., TAMBORINO R., FERRANTE M., RUSSO R., PACE M.C., AURILIO C.

Dipartimento di Scienze Anestesiologiche Chirurgiche e dell'Emergenza, Seconda Università degli Studi di Napoli

Introduzione

In Italia si contano circa 5.000 nuovi casi l'anno di tumore alla laringe tra gli uomini e 500 tra le donne (fonte AIRC). La radioterapia risulta essere, ad oggi, una determinante opportunità terapeutica per tali pazienti. Essa, però, si associa a dolore neuropatico post attinico spesso invalidante. Il fine del nostro studio è quello di valutare la sicurezza e l'efficacia dell'associazione farmacologica con Pregabalin e Tapentadolo cloridrato in pazienti con neuropatia post attinica nel carcinoma della laringe.

Materiali e metodi

dopo approvazione del comitato etico locale sono stati inclusi nello studio 6 pazienti con una storia di neuropatia post attinica per carcinoma laringeo. Tutti i pazienti risultavano naive al trattamento con oppioidi e presentavano una creatininemia media di 0.8(+0.2), nessuno di loro nel periodo di studio è stato sottoposto a radio o chemio terapia. Alla prima visita presentavano una VAS media di 7 (+/- 0.3), dopo valutazione degli esami ematochimici si prescrive Pregabalin 75mg x2 e Tapentadolo 50 mg x2 .

Tutti i pazienti sono stati rivalutati dopo 7,15,30 giorni dalla prima visita con Neurometer CPT test, con scala VAS, NPS e Short form Mc Gill Questionarie. Ad ogni paziente è stato consegnato un diario su cui annotare l'intensità del dolore, inoltre , è stato comunicato loro il numero telefonico del nostro ambulatorio di terapia antalgica per eventuali necessità. Dopo 7 giorni tutti i pazienti presentavano una VAS media di 5.8(+/-1.2), per cui aumentava la somministrazione di Tapentadolo a 100 mg x2 e Pregabalin 150mg x2.

Risultati e discussioni

Dopo 4 settimane tutti i pazienti hanno riportato una diminuzione della VAS >50% con una dose 300g/die di Pregabalin e 200 mg die di Tapentadolo. Nei pazienti trattati, il dolore moderato a maggiore componente neuropatica ha motivato l'uso del Tapentadolo proprio per il suo doppio meccanismo di azione : agonista sui recettori degli oppioidi e di inibitore della ricaptazione della noradrenalina. Nessun paziente ha presentato nel periodo di studio di 4 settimane dolore episodico intenso, né effetti collaterali che hanno portato a sospensione della terapia.

Il nostro studio suggerisce che l'associazione di Pregabalin e Tapentadolo cloridrato possa essere una valida opzione terapeutica nel trattamento del dolore neuropatico dopo radioterapia nel Ca laringeo, tuttavia riteniamo necessario estendere lo studio ad un numero di pazienti più ampio al fine di indagare maggiormente sul profilo di sicurezza ed efficacia di questo farmaco.

CASE SERIES: DOLORE NEUROPATICO, ELETTROSTIMOLAZIONE MIDOLLARE?

COLIZZA M.T.¹, IAMPRIERI A.¹, FABBRI G.¹, MARTINI K.², CANIGLIA F.², QUINZII M.², ANDRETTI A.², ZINNI A.², MARINO L.², MARINANGELI F.³

1. U.O. Anestesia ASL 1 Avezzano-Sulmona-L'Aquila

2. Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi de L'Aquila

3. Direttore Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione Università degli Studi de L'Aquila

Introduzione

Alla base dell'indicazione ad una tecnica di neurostimolazione c'è sempre il quesito della scelta di quale pazienti trattare, tenendo conto dei risultati presenti in letteratura.

Nel nostro ambulatorio di terapia antalgica ci si avvale di un approccio multidisciplinare al dolore cronico, che porta, quindi, alla selezione di quei pazienti idonei all'impianto di un neuro stimolatore spinale (SCS), considerandone l'outcome e le tecniche da utilizzare secondo le linee guida della Task Force di Bruxelles e quelle dell' American Society of Interventional Pain Physician.

Tra le patologie particolarmente indicate ad essere trattate con la SCS, vi sono il dolore da lombosciatalgia, la nevralgia post-herpetica, il CRPS di tipo I (sindrome dolorosa regionale complessa), il dolore ischemico (arteriopatia occlusiva periferica ed angina pectoris refrattaria) ed il dolore persistente dopo fallimento di interventi chirurgici alla schiena (FBSS).

Materiali e Metodi

Si riportano sei casi clinici con età media di 60 aa circa i quali giungono alla nostra osservazione in ambulatorio di terapia antalgica, previo approccio multidisciplinare, con sintomatologia dolorosa di tipo neuropatico agli arti inferiori. Tre pazienti con lombosciatalgia, stenosi del canale vertebrale, già sottoposti a laminectomia e stabilizzazione, ai quali è stata intrapresa terapia medica multimodale, risultata inefficace. Un paziente giunto alla nostra osservazione con CPRS tipo 1 a seguito di intervento di osteosintesi per frattura trimalleolare, al quale è stata impostata terapia medica, ma senza miglioramento della sintomatologia dolorosa. Un paziente di 75 aa che viene inviato presso il nostro ambulatorio per ischio-cruralgia destra e parestesie, precedentemente attribuita ad ernia inguinale (trattata chirurgicamente), approccio terapeutico multimodale, ma senza miglioramento della sintomatologia dolorosa. Ultimo paziente di 61 aa che viene sottoposto alla nostra attenzione a seguito di un dolore neuropatico all'arto inferiore destro insorto dopo intervento di trombectomia per ischemia acuta e successive fasciotomie per il trattamento di una sindrome compartimentale del polpaccio e danno del nervo safeno. Anche in questo caso la terapia medica è risultata inefficace. Tutti questi pazienti all'outcome sono stati valutati per VAS (compresa tra 9-10) ed indice di funzionalità < 50%, motivo per cui si è proceduto ad impianto di SCS, con modalità percutanea ed utilizzando elettrocateri di tipo ottopolare singoli o doppi.

Risultati e conclusioni

Al termine del periodo osservazionale di due settimane, in considerazione dell'efficacia dimostrata dall'SCS provvisorio, si è proceduto all'impianto del sistema definitivo. La percentuale di successo è stata valutata anche nei follow-up successivi dove si è osservato un ulteriore miglioramento della sintomatologia dolorosa con riduzione della VAS tra 0 e 2. I pazienti hanno inoltre riferito un miglioramento della qualità di vita non solo per quanto attiene alle comuni attività ma anche ai sintomi della depressione dell'umore e del benessere più in generale, dando un valore percentuale della funzionalità > 70%. L'SCS si è mostrata dopo la nostra



osservazione, tecnica elettiva per garantire un significativo sollievo dal dolore neuropatico ed un miglioramento della qualità di vita a lungo termine. È necessario, però, proseguire con follow-up regolari e con ancor più specifici protocolli, per monitorare gli aspetti clinici e tecnici del sistema.

CASO CLINICO: OSSICODONE/NALOXONE IN PAZIENTE CON FIBROMIALGIA

D'ARIENZO S., STUMBO R., COLETTA F., APREA M., TAMBORINO R., FERRANTE M., COLELLA U., COPPOLA V., PACE M.C., AURILIO C.

Dipartimento di Scienze Anestesiologiche Chirurgiche e dell'Emergenza, Seconda Università degli Studi di Napoli

Introduzione

La fibromialgia è patologia di difficile approccio clinico con geni multifattoriale e numerose alterazioni dei neurotrasmettitori a livello del sistema nervoso centrale. Le due caratteristiche principali sono l'iperalgia e l'allodinia espressione della componente neuropatica, in aggiunta l'iperattività del sistema nervoso vegetativo comporta da una parte il danno muscolare e quindi dolore, astenia e tensione, dall'altra la variazione dei sintomi in rapporto a numerosi fattori esterni (clima, ormoni, stress). L'approccio terapeutico pertanto è piuttosto complesso in quanto necessita di una individualità e di una elaborazione a seconda della necessità del singolo paziente più che per la malattia stessa e quindi di un piano che preveda: farmaci che controllano il dolore e migliorino la qualità del sonno, eliminando la terribile sensazione di stanchezza che accompagna questi pazienti, programmi di esercizi fisici per ridurre la tensione muscolare e determinare rilassamento e talora interventi psicoterapeutici.

Caso clinico

Giunge 3 anni fa presso il nostro ambulatorio di terapia antalgica PM, paziente di 63 aa di sesso femminile, affetta da dolore cronico non oncologico per artrosi degenerativa. L'esame obiettivo mostra moderata cifoscoliosi e positività di 12 punti trigger dei 18 per fibromialgia. La pz presenta dolore severo (VAS = 80) con particolare intensità a livello lombare, cervicale ed alle ginocchia, esacerbato dal movimento. Si riscontra anche una componente neuropatica del dolore con iperalgia ed allodinia. La paziente riferisce insonnia, dolore muscolare diffuso, rigidità e fatica. L'esame elettroencefalografico non ha mostrato segni elettrofisiologici di patia a carico dei nervi esaminati. Inizia terapia farmacologica con Duloxetina 30mg/die, Palmitoiletanolamide ultra-micronizzata 600 mg/die, Tramadol/Paracetamolo 37,5/325 1 cpr x 3 e ciclo di mezzi fisici (Laser, Magneto e TENS) a livello lombare, cervicale e sui punti trigger. Alla fine del trattamento ritiene di aver raggiunto un buon controllo del dolore (VAS = 20) e del sonno.

Da allora la paziente torna ciclicamente al nostro ambulatorio per la rivalutazione della terapia e prosegue il percorso psicoterapeutico consigliato e la ginnastica di rilassamento.

A Settembre 2011 la paziente presenta una esacerbazione della sintomatologia dolorosa (VAST0 = 80) e lamenta stipsi.

Si prescrive nuovo ciclo di terapie fisiche e si sostituisce farmacologicamente l'associazione Tramadol/Paracetamolo con Ossicodone/Naloxone 10/5 mg ogni 12 ore. Ai tempi T0-T3 corrispondenti al 1°, 3°, 7°, 30° giorno abbiamo valutato l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci con VAS, Bowel Function Index (BFI), e interferenza col sonno. Dal tempo T0 al tempo T3 abbiamo riscontrato notevole riduzione del punteggio VAS (VAST1 = 50; VAST2 = 35; VAST3 = 15), miglioramento della stipsi (BFIT0 = 65; BFIT3 = 25), riduzione della sensazione di fatica ed un sonno riposante di almeno 6h a notte.

Attualmente la paziente sta bene, riferisce una buona qualità di vita e benessere psicologico, non presenta effetti collaterali legati alla terapia e, a tutt'oggi, non è stato necessario variare la posologia del farmaco.

Discussione del caso

Nel nostro caso il trattamento farmacologico con l'associazione ossicodone/naloxone a rilascio prolungato è risultato particolarmente efficace, sia per il controllo del dolore e della sua componente neuropatica, sia per la risoluzione della stipsi che ha dato particolarmente fastidio alla paziente nell'ultimo anno.

Bibliografia

- 1) McMahon L, Murray C, Sanderson J, Daiches A. "Governed by the pain": narratives of fibromyalgia. *Disabil Rehabil.* 2012 Jan 23.
- 2) Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Salaffi F, Cazzola M, Benucci M, Mease PJ. Multidisciplinary approach to fibromyalgia: what is the teaching? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011 Apr;25(2):311-9.
- 3) Hadker N, Garg S, Chandran AB, Crean SM, McNett MM, Silverman SL. Efficient practices associated with diagnosis, treatment and management of fibromyalgia among primary care physicians. *Pain Res Manag.* 2011 Nov-Dec;16(6):440-4.

TAPENTADOLO NEL DOLORE A COMPONENTE MISTA: LA NOSTRA ESPERIENZA

D'ARIENZO S., STUMBO R., COLETTA F., MEROLILLO S., RUSSO R., FERRANTE M., MAZZA G., DEQUERQUIS G., PACE M.C., AURILIO C.

Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Chirurgiche e dell'Emergenza, Seconda Università degli Studi di Napoli

Introduzione

Il dolore cronico in una significativa percentuale di pazienti può comparire come risultato del trattamento chirurgico. Il caso riportato è interessante sia per il tipo di dolore con componente mista: nocicettiva, osteo-articolare e neuropatica, sia per il follow-up di oltre quattro anni di una paziente, con dolore cronico non oncologico e terapia con oppioidi forti.

Caso clinico

Questo "case report" presenta i dati riguardanti una donna, operata nel 2005 per una neoformazione vertebrale extra durale spinale a livello dell'articolazione zigoapofisaria C7-D1, che all'esame istologico si dimostrò essere un'ostecondroma. Nel 2007, per la presenza di dolore esacerbato ai movimenti e di una sindrome piramidale progressiva con ipoestesia all'emisoma sn, la paziente si rivolgeva ad un'unità spinale dove le veniva diagnosticata un'instabilità cervico-dorsale, con spondilolistesi di C7 su D1. Viene sottoposta a stabilizzazione per via posteriore con viti peduncolari e barre longitudinali del tratto vertebrale C4-T5 ed apposizione di osso autologo previo prelievo da cresta iliaca.

La paziente, giunge alla nostra osservazione nel 2008, da quattro anni assume analgesici: FANS, oppioidi deboli e forti, in formulazione orale e/o transdermica. La pz presenta dolore cronico severo osteo-articolare, a componente neuropatica, con principale localizzazione cervico-dorsale, che si accentua al mattino e si esacerba con i movimenti; allo Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) il punteggio è 20 e il VAS di 90.

Si prescrive pregabalin (fino alla dose di 300 mg 1cp ogni 12 ore) e ossicodone, rotato ogni sei-otto mesi quando alla dose di 80 mg/die il dolore non era controllato. Nei primi quattro anni gli oppioidi sono stati rotati secondo le Tabelle di riferimento.

Nel novembre 2011 la pz presenta una esacerbazione della sintomatologia dolorosa (VAS 90), si sostituisce l'ossicodone col ta-

pentadolo 100 mg 1cp ogni 12 ore aumentato fino alla dose di 250 mg al mattino e 200 mg la sera. Durante tutto il periodo si è sempre somministrato pregabalin 300 mg 1 cp ogni 12 ore. L'esame con Neurometer CPT/C ha evidenziato un miglioramento dell'alterazione della sensibilità presente dal 2008, in sede cervico-dorsale (Grade 7.75 nel 02/2008 vs 7.25 nel 01/2012) ed agli arti inferiori (Grade 7.90 nel 02/2008 vs 7.00 nel 01/2012). A dicembre la pz lamenta dolore severo soprattutto nelle ore mattutine (VAS 70) ed un miglior controllo nelle ore serali (VAS 30), pertanto si prescrive tapentadolo 350 mg (1cp da 250 mg + 1cp da 100 mg) al mattino e 150 mg la sera in modo da non superare il dosaggio di 500 mg consigliato dall'AIFA e distribuire il farmaco secondo un migliore utilizzo da parte della paziente. Dopo sette giorni la sintomatologia dolorosa è ben controllata: VAS 20 e S.F.-MPQ 10. A tutt'oggi la sintomatologia dolorosa è ben controllata: VAS 20, SF-MPQ 6, la paziente si dichiara soddisfatta della terapia col tapentadolo.

Conclusioni

Dopo l'assunzione del tapentadolo si è osservato un serio miglioramento come evidenziato dal questionario PGIC. È importante precisare che la paziente ha ripreso le proprie funzioni motorie elementari, è diventata autonoma nell'esecuzione delle semplici mansioni quotidiane con netto miglioramento della propria qualità di vita.

Bibliografia

- 1) Spine surgery in neurological lesions of the cervicothoracic junction: multicentric experience on 33 consecutive cases. Ramieri A, Domenicucci M, Ciappetta P, Cellocchio P, Raco A, Costanzo G. Eur Spine J. 2011 May;20 Suppl 1:S13-9
- 2) Prospects and challenges in opioid analgesia for pain management. Mercadante S. Curr Med Res Opin. 2011 Sep;27(9):1741-3
- 3) Quantitative method to evaluate the functionality of the trigeminal nerve. Caissie R, Landry PE, Paquin R, Champigny MF, Berthod F. J Oral Maxillofac Surg. 2007

NEUROTOMIA PERCUTANEA DELLA BRANCA MEDIALE DELLE FACCETTE ARTICOLARI CON RADIOFREQUENZA

DE MEO B., DI TIZIO M., SILVESTRI C., MANNI C., MALARA G., FAVARO P., LAZZARI M.

Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica, Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata
HUB Medicina del Dolore

Introduzione

Secondo la International Association for the Study of the Pain la sindrome delle faccette articolari rappresenta circa il 15- 45% delle lombalgie croniche.

La diagnosi, oltre che clinica, deve essere completata con un "Blocco Anestetico Selettivo" a livello del ramo mediale della branca posteriore del nervo spinale che innerva la faccetta interessata.

Se il blocco darà esito positivo (riduzione dell'80% del dolore paravertebrale per 24-48 ore) si procederà alla Neurotomia con radiofrequenza del suddetto ramo.

Il trattamento, della durata di pochi minuti per ogni metamero, si esegue per via percutanea, con anestesia locale e sotto guida fluoroscopica o ecografica. Tale procedura comporta la denervazione transitoria (da 6 mesi a 1 anno) del nervo compromesso e quindi, essendo priva di effetti avversi per il paziente, può essere ripetuta a distanza di 1 anno in caso di riacutizzazione del dolore.

Materiali e metodi

Sono stati selezionati presso l'HUB di Medicina del dolore del Policlinico Tor Vergata nel periodo compreso tra maggio 2011 e Aprile 2012 venticinque pazienti affetti da lombalgia cronica, che non rispondevano o rispondevano parzialmente alla terapia farmacologica. Tutti i pazienti sono risultati positivi al blocco diagnostico effettuato con triamcinolone acetamide 40 mg e Naropina cloridrato 2% effettuato una volta a settimana per due settimane. Prima ed al termine della neurotomia, in tutti i pazienti è stato valutata l'intensità del dolore tramite NRS. Il follow up è stato effettuato a 30 giorni dalla procedura con valutazione del NRS e dell'ODI (Oswestry disability index), a 3 mesi, a 6 mesi e a 10 mesi con la sola valutazione dell' NRS.

Risultati

Nei 25 pazienti trattati, 16 donne e 9 uomini, con età media di 68 anni \pm 19, l'NRS valutato prima dell'intervento è stato di 6.08. La neurotomia ha interessato nel 32% dei casi L3-L4-L5-S1 a destra, nel 28% dei casi L3-L4.L5-S1 a sinistra, nel 12% dei casi L3-L4-L5 a destra, nel 8% dei casi L3-L4-L5 a sinistra, nell'8% dei casi L4-L5-S1 a destra, nell'8% dei casi L1-L2-L3-L4-L5-S1 a destra. Nel controllo post neurotomia è stato riscontrato NRS= 0. Non si sono evidenziati effetti collaterali durante la procedura. Al controllo dopo 30 gg l'NRS è stato di 1,64, per cui è stato possibile diminuire fino al 50% il dosaggio dei farmaci analgesici. Per quanto riguarda la disabilità si è passati da una disabilità modesta ad una disabilità minima, con un decremento dell'ODI del 25%. Dei 25 pazienti, 20 hanno raggiunto il follow up a 3 mesi dove è stato riscontrato un NRS di 1,64. Dei 20 pazienti, 10 hanno raggiunto il follow up a 6 mesi e l'NRS riscontrato è stato di 2,71. Infine, di questi 10 pazienti, 7 sono stati valutati a 10 mesi con NRS= 3,01.

Conclusioni

I risultati di questo studio osservazionale indicano che la neurotomia del ramo mediale della branca posteriore del nervo spinale è uno strumento utile per trattare la sindrome delle faccette articolari lombari nei casi che non rispondono alla terapia farmacologica, essendo una procedura semplice, priva di effetti collaterali, efficace e ripetibile.

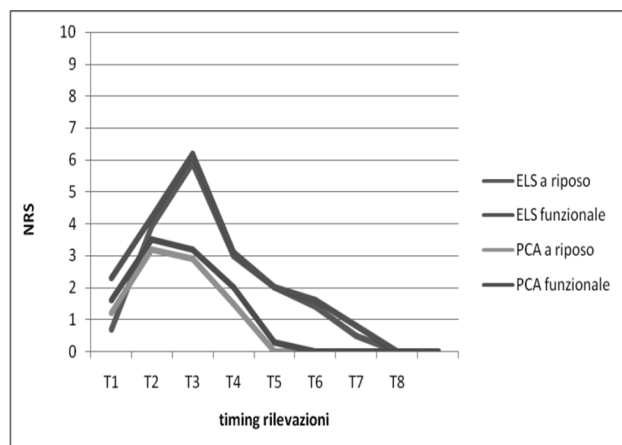
PATIENT CONTROLLED ANALGESIA (PCA): MODELLO OPERATIVO PER IL CONTROLLO DEL DOLORE SEVERO POST-OPERATORIO.

DE MEO B., MALAVASI R., PISANU L., GRASSO R., MASUCCI L., LAZZARI M.

Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica, Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata
HUB Medicina del Dolore

Introduzione

Il dolore è un sintomo clinicamente importante che può compromettere in maniera significativa la gestione complessiva del paziente durante il periodo post-operatorio, ritardando in molti casi i tempi di dimissione e aumentando i costi sulla sanità pubblica. Presso il PTV di Roma è stato istituito l'Acute Pain Service (APS), un'organizzazione multidisciplinare che ha lo scopo di gestire il dolore post-operatorio in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici in regime di ricovero ordinario. In base alla tipologia di dolore post-operatorio previsto, sono stati classificati gli interventi in tre livelli: nel primo livello sono compresi gli interventi con dolore prevedibile "lieve", nel secondo livello gli interventi con dolore prevedibile "moderato", nel terzo livello gli interventi con dolore preve-



dibile "severo". Ad ogni livello corrisponde un determinato trattamento farmacologico: FANS, oppiacei deboli, oppiacei forti, somministrati singolarmente o in associazione.

Materiali e metodi

Nel periodo compreso tra Settembre 2011 e Aprile 2012 sono stati arruolati presso l'HUB di Medicina del Dolore del Policlinico Tor Vergata 160 pazienti, sottoposti ad interventi chirurgici con dolore prevedibile moderato-severo. Sono stati valutati prima dell'intervento (T0): età, sesso, peso, altezza, classe ASA, tipo di intervento chirurgico e intensità del dolore a riposo e funzionale su scala NRS. E' stata effettuata al risveglio post-operatorio (T1) una prima valutazione dell'intensità del dolore a riposo e funzionale, e dei parametri vitali (PA, FC, FR); successivi follow up sono stati effettuati ad intervalli di tempo regolari durante tutto il periodo post-operatorio: T2 (2 h), T3 (6 h), T4 (12h), T5 (18 h), T6 (24h), T7 (36h), T8 (48h); venivano valutati allo stesso tempo i parametri. La terapia antalgica post operatoria veniva impostata con device PCA CADD®-Solis caricato con un reservoir da 50 ml specificatamente concepito, contenente una concentrazione di Morfina 1 mg/ml, dose PCA 1 mg, lock-out 10 minuti, limite massimo in 4 ore di 20 mg.

Veniva impostata come Rescue Dose (RD) Morfina 2-4 mg ev in bolo.

Risultati

Sono stati arruolati 72 uomini e 88 donne, con età media di 57,2 anni. Gli interventi chirurgici sono stati effettuati dalle seguenti specialità:

- ortopedia 68 (42,5%),
- chirurgia generale 61 (38,12%),
- urologia 18 (11,25%),
- ginecologia 13 (8,12%),

Il dosaggio medio di morfina somministrata è stato di 19,5 mg, con un minimo di 7 mg e un massimo di 31 mg.

I risultati ottenuti dal confronto tra numero di boli PCA somministrati e andamento del dolore nei tempi T1-T8 mostrano l'esistenza di una proporzionalità inversa pressoché esatta tra le 2 variabili: all'aumentare dell'intensità del dolore aumenta la richiesta di boli PCA, e le dosi PCA effettivamente somministrate determinano una riduzione dell'intensità del dolore.

Conclusioni

L' autosomministrazione di oppiacei al bisogno permette al paziente di raggiungere la concentrazione analgesica minima efficace (MEAC), garantendo un controllo della sintomatologia dolorosa post-operatoria costante e decisamente migliore dal punto di vista qualitativo e quantitativo: più rapido, più adeguato, facilmente

gestibile sia dal paziente che dal personale medico, e con un dosaggio di farmaco nettamente inferiore rispetto a quello osservato con l'utilizzo delle pompe elastomeriche.

ANSIA, DEPRESSIONE E RABBIA IN PAZIENTI CON DOLORE MIOFASCIALE FACCIALE

DE SANTIS F.¹, CASTELLI L.², DE GIORGI I.³, DEREGIBUS A.⁴, TESIO V.⁵, LEOMBRUNI P.⁶, DEBERNARDI C.⁷, TORTA R.⁸

1. SCU Psicologia Clinica e Oncologica, AOU San Giovanni Battista di Torino, Dipartimento di Neuroscienze Università di Torino, Psicologa, specializzanda in Psicoterapia
2. Dipartimento di Psicologia Università di Torino, Phd, Ricercatore universitario
3. SC Ortognatodonzia e Gnatologia - Dental School AOU San Giovanni Battista di Torino, Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università di Torino, Dirigente Medico, Responsabile Servizio di Gnatologia Clinica
4. SC Ortognatodonzia e Gnatologia - Dental School AOU San Giovanni Battista di Torino. Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana Università di Torino.
5. SCU Psicologia Clinica e Oncologica, AOU San Giovanni Battista di Torino, Dipartimento di Neuroscienze Università di Torino, PhD Student Dipartimento di Neuroscienze
6. SCU Psicologia Clinica e Oncologica, AOU San Giovanni Battista di Torino, Dipartimento di Neuroscienze Università di Torino, Dirigente Medico Psichiatra, Ricercatore confermato
7. SC Ortognatodonzia e Gnatologia - Dental School AOU San Giovanni Battista di Torino. Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana Università di Torino, Direttore SC Ortognatodonzia
8. SCU Psicologia Clinica e Oncologica AOU San Giovanni Battista di Torino. Dipartimento di Neuroscienze Università di Torino, Professore associato Psicologia Clinica, Direttore SCU Psicologia Clinica e Oncologica

Introduzione

Il dolore miofasciale facciale (MP) è caratterizzato dalla presenza di punti dolorosi, chiamati trigger points, localizzati nei muscoli, tendini o fasci, che provocano un dolore locale o riferito. L'eziologia dell'MP è multifattoriale e include fattori predisponenti, scatenanti e perpetuanti. Gli aspetti psicologici sono coinvolti in maniera diversa nello sviluppo dei disturbi craniomandibolari: depressione e ansia legate ad importanti eventi della vita possono modificare percezione e tolleranza dei sintomi fisici. Le componenti psicologiche contribuiscono a spiegare come mai alcuni pazienti sono affetti più di altri dal dolore e non rispondono alle terapie convenzionali. Inoltre, i pazienti con dolore cronico sembrano essere più inclini a sperimentare e reprimere l'emozione della rabbia rispetto alla popolazione sana. La mancata espressione della rabbia è legata ad alti livelli di dolore che interferiscono con la qualità della vita. Scopo di questo studio è valutare ansia, depressione e rabbia, nelle sue diverse componenti, in un gruppo di donne affette da MP.

Materiali e Metodi

45 donne con dolore cronico miofasciale (MP) e 29 controlli sani (CON) sono stati inclusi nello studio. La diagnosi di MP è stata fatta seguendo le linee guida dell'American Academy of Orofacial Pain. Criteri di esclusione: comorbidità con emicrania, patologie intracapsulari e presenza di disturbi articolari. Ad ogni paziente è stata fatta compilare una cartella anamnestica, la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) e lo State Trait Anger Expression Inventory-2 (STAXI-2). La HADS è una scala composta da 14 item, usata per determinare il livello di ansia (HADS-A) e depressione (HADS-D) vissuto dal paziente. Lo STAXI-2 è composto da diverse sottoscale che valutano le differenti componenti della rabbia:

rabbia di stato e di tratto, espressione della rabbia (interna/esterna) e controllo della rabbia (interno/esterno).

Riassunto dei risultati

Le sottoscale ansia e depressione della HADS sono state analizzate separatamente. I pazienti con MP hanno mostrato punteggi significativamente più alti dei controlli in entrambe le sottoscale (HADS-A: $t = 3.52$; $df = 72$, $p = 0.001$; HADS-D: $t = 3.69$; $df = 71.8$, $p < 0.0001$).

I pazienti MP e il gruppo di controllo non sono risultati statisticamente differenti nella maggior parte delle scale dello STAXI-2. I punteggi degli MP sono apparsi significativamente più alti solo nella sottoscala Anger Expression-In ($t = 3.79$; $df = 72$; $p < 0.0001$). Questi dati suggeriscono che pazienti e controlli non sono diversi né nella personalità, né da un punto di vista emozionale, ma che i pazienti MP sviluppano delle strategie alternative per far fronte alle emozioni e allo stress fisico o psicologico, nascondendo o reprimendo i sentimenti di rabbia.

Conclusioni

I risultati del presente studio suggeriscono che i sintomi ansiosi e depressivi giochino un ruolo importante nelle sindromi da dolore cronico. Infatti, i pazienti MP mostrano punteggi più alti dei controlli in entrambe le sottoscale della HADS. Inoltre, i pazienti MP evidenziano una tendenza significativamente più marcata nel reprimere i sentimenti di rabbia rispetto ai controlli.

Un'accurata analisi degli aspetti psicologici dei pazienti con MP può aiutare i clinici a modulare le strategie terapeutiche.

UNA NUOVA MOLECOLA NELLA MEDICINA DEL DOLORE: IL TAPENTADOLO. NOSTRA ESPERIENZA

DE VIVO B., GIANFELICE V., GUANTERA D., CAROLETTI F., LAZZARI M.

Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica, Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata
HUB Medicina del Dolore

Introduzione

Il dolore cronico severo rappresenta una condizione invalidante. Per anni in Italia il suo trattamento non è stato adeguato, essendo spesso costituito solo da antiinfiammatori ed oppiacei deboli. Recentemente, soprattutto dopo l'attuazione della legge 38/2010, l'attenzione è stata rivolta maggiormente ai farmaci oppiacei con l'introduzione di nuove formulazioni.

Da ottobre è entrata in commercio in Italia una nuova molecola per il trattamento del dolore cronico: il Tapentadolo. Esso rappresenta il capostipite di una nuova classe farmacologica denominata MOR-NRI dotata di duplice meccanismo d'azione (agonista dei recettori μ - oppioidi e inibitore della ricaptazione della Noradrenalina) che offre un grande vantaggio nel trattamento del

dolore misto. Da questo duplice meccanismo d'azione può inoltre risultare un risparmio delle due componenti, spiegando così la minima incidenza degli effetti collaterali tipici degli oppioidi osservata con Tapentadolo.

Il nostro obiettivo è stato valutare efficacia e tollerabilità del Tapentadolo in pazienti con dolore cronico severo oncologico e non oncologico.

Materiali e metodi

Tra il 3 ottobre e il 12 aprile 2011 sono stati reclutati presso l'Hub di Medicina del Dolore del Policlinico di Tor Vergata 142 pazienti con dolore cronico severo ($NRS \geq 4$) oncologico e non oncologico. 57 pazienti assumevano terapia non oppiacea e 85 pazienti erano già in terapia con oppiacei, ma si dichiaravano insoddisfatti per mancanza di beneficio, o presenza di effetti collaterali. Alla visita basale (T0) i pazienti sono stati invitati ad assumere Tapentadolo in titrazione.

Sono stati effettuati controlli telefonici ogni 3 giorni con controllo ambulatoriale (T1) effettuato a titolazione raggiunta. Controlli successivi sono stati effettuati: a 30 giorni (T2), a 60 giorni (T3), a 90 giorni (T4), a 135 giorni (T5) e a 180 giorni (T6).

Ai controlli è stata misurata l'intensità del dolore tramite NRS, sono stati valutati gli effetti collaterali e sono stati somministrati ai pazienti i questionari SQ sulla qualità del sonno, il DN4 per la valutazione del dolore neuropatico e il PGI-C per la valutazione dello stato di salute.

Risultati

Alla visita T0 i pazienti riferivano dolore di base pari a 7.85 punti della scala NRS e in 47 pazienti il DN4 risultava positivo per dolore neuropatico con punteggio medio di 6.87. I 114 pazienti giunti alla valutazione a 6 mesi (T6) hanno raggiunto un controllo ottimale del dolore con un dosaggio medio di Tapentadolo pari a 100 mg x 2. L'NRS medio era di 2.54, il DN4 era di 3.58. Gli effetti collaterali risultavano attenuati in 18 pazienti, risolti in 25 pazienti, mentre persistevano in 12 pazienti, provocando tra questi ultimi 8 drop out.

Conclusioni

La nostra esperienza ha dimostrato che il Tapentadolo ha ridotto notevolmente l'intensità del dolore cronico di base, migliorandone anche la componente neuropatica. Il farmaco si è rivelato più tollerabile rispetto agli oppiacei comunemente utilizzati, favorendo una maggiore compliance da parte dei pazienti. Ciò ha comportato un netto miglioramento della qualità della vita dei pazienti in trattamento, proponendo il Tapentadolo come un farmaco di sicura innovatività, notevole efficacia, buona maneggevolezza, ottima tollerabilità e sicurezza.

DOLORE E SINDROME DELLA CAUDA EQUINA

DI BENEDETTO E., PACIONE F., SERVA L., BLANCO M.A., MARINANGELI F.

SS in Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi de L'Aquila

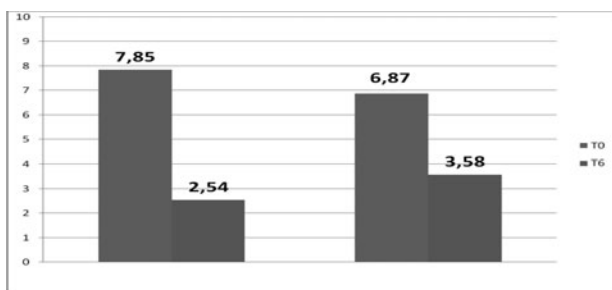
Abstract

Questo "case report" descrive un caso di sintomatologia dolorosa nella sindrome della cauda equina post-spinale (1).

Il soggetto dello studio è un paziente sottoposto ad intervento chirurgico in elezione per ernioplastica inguinale sin con legatura delle vene spermatiche omolaterali.

Come riscontrato in letteratura, si sottolineano due elementi interessanti:

► la diagnosi di sindrome della cauda equina post-spinale è squisitamente clinica e non supportata da indagini strumentali ma ben-





si dalla evidenza di iperalgesia ed ipoestesia dei dermatomeri corrispondenti al tratto L5-S1, sede del fascio di radici nervose anteriori e posteriori della cauda stessa;

► è importante sia impostare un'adeguata e appropriata terapia del dolore per migliorare la qualità della vita del paziente e il suo stato psicologico, con conseguente riduzione delle giornate di degenza ospedaliera.

Introduzione

Per Cauda Equina si intende il fascio di radici anteriori e posteriori dei segmenti che vanno da L2 – S5 .

La sindrome della cauda equina è dovuta alla sofferenza di tali radici; sofferenza che può determinare come quadro clinico:

- disturbi sensitivi soggettivi (dolore radicolare accentuato dal movimento)

- disturbi sensitivi oggettivi (anestesia a sella)

- disturbi motori (paralisi periferiche AAIL)

- abolizione ROT

- ipotrofia muscolare

- disturbi sfinterici con ritenzione vescicale e rettale, impotenza.

Nelle forme gravi il quadro clinico (2) si caratterizza per perdita della sensibilità agli AAIL e ritenzione di urina; mentre nelle più lievi si può avere semplicemente perdita della sensibilità a livello delle regioni: sacrale, anale, perineale e genitale (anestesia a sella).

L'eziologia della sindrome della cauda equina è spesso legata a neoformazioni, infezioni o piuttosto compressioni ma se successiva a blocco subaracnoideo, spesso la fisiopatogenesi resta non identificata soprattutto se durante l'esecuzione della tecnica non si evidenziano parestesie o sanguinamenti. Ad oggi in letteratura ci si interroga su una probabile causa da maldistribuzione dell'anestetico.

Materiali e metodi

Uomo di 45 anni, in buono stato di salute, viene ricoverato presso il P.O. di Sulmona per essere sottoposto ad intervento chirurgico programmato, di ernioplastica inguinale sinistra con legatura delle vene spermatiche omolaterali.

In anamnesi non presenta deficit neuromotori e svolge un'attività fisica intensa di tipo agonistico (maratoneta).

Nella valutazione anestesiológica preoperatoria non evidenziano alcuna alterazione organica, biochimica o psichiatrica, al paziente viene attribuito ASA I e viene arruolato per l'intervento.

In sala operatoria viene sottoposto ad anestesia subaracnoidea con bupivacaina iperbarica allo 0,5% (0,07 mg/h in cm). Per l'esecuzione della tecnica il paziente viene posto in posizione seduta e, previa accurata disinfezione della cute sovrastante il punto di iniezione, l'operatore in assoluta sterilità esegue il blocco subaracnoideo. Il liquido cefalorachidiano viene ottenuto al primo tentativo, privo di tracce ematiche e senza comparsa di parestesie.

A fine intervento si avvia la terapia antalgica in infusione continua mediante pompa elastomerica 24h (2 ml/h) contenente morfina 30 mg e plasil 20 mg.

- Seconda giornata: il paziente manifesta dolore lombare irradiato ai glutei e alla faccia posteriore della coscia bilateralmente.

Progressivamente presenta peggioramento della sintomatologia algica (VAS 9) con impossibilità al mantenimento della stazione eretta, iperalgesia in posizione seduta e iperpiressia (T 38.5 °C). Il paziente ha seria difficoltà a svolgere le normali attività quotidiane a causa dell'evidente iperalgesia e anestesia a sella.

Una nuova valutazione anestesiológica permette di rilevare deficit di forza muscolare agli arti inferiori ma il segno di Laseguè risulta positivo bilateralmente e maggiormente a sinistra; ROT presenti con lieve disreflessia e riflessi Achilleo e plantare di sinistra ridotti rispetto ai controlaterali; iperalgesia e ipoestesia della sella e dell'area dermatomera L5-S1; risultano conservati riflessi sfinterici.

Si pone pertanto diagnosi di sindrome della cauda equina postspinale che viene confermata anche dalla consulenza neurologica; si esegue puntura lombare per analisi del liquor (esame negativo) e si imposta la seguente terapia medica:

- Perfalgan 1 g x 3/die;

- Rocefin 2 g ev/die;

- Targosid 800 mg x 2 ev il primo giorno, per poi ridurlo a 400 x 2.

- Settima giornata: paziente apiretico, mostra miglioramento del quadro clinico con normalità sensitiva agli arti inferiori ma permane ipoestesia della faccia interna dell'arto inferiore sinistro e dell'area perineale con iperalgesia.

- Ottava giornata: si ha miglioramento del quadro clinico con lieve ulteriore riduzione della sintomatologia dolorosa (VAS 7) ma permanenza dell'ipoestesia in particolare alla radice della coscia sinistra.

- Nona giornata: alla luce dei miglioramenti clinici, si procede alla dimissione ospedaliera; viene consigliata RMN lombosacrale ed Elettromiografia, esami che risulteranno negativi e si imposta terapia domiciliare:

- Deflan 30 mg 1 cp/die

- Gabapentin 300 mg una cp il primo giorno per poi aumentarlo fino al dosaggio massimo di 1800 mg/die.

Discussione e Conclusioni

Per tutta la durata della sindrome il paziente ha mostrato una importante limitazione funzionale legata all'anestesia a sella e soprattutto al dolore con coinvolgimento della sfera emotiva, con lo scaturirsi di una evidente preoccupazione per ciò che è accaduto e con l'ansia crescente per le successive eventuali conseguenze (3).

Il paziente ha logicamente perso la propria autonomia nelle banali attività quotidiane sia per via del sintomo dolore che per l'aspetto psicologico.

Alla luce di tali aspetti, appare evidente come curare il dolore neuropatico, significhi curare innanzitutto il paziente che ne soffre attraverso la comprensione di ciò che esso sta provando (4). Ciò può essere difficile, in quanto non esistono test empirici per il dolore ma comunque il dolore è per il paziente un qualcosa che prova realmente e che può anche renderlo incapace.

Il ruolo principale del medico, ed in particolare dell'anestesista, è quello di formulare un'appropriata diagnosi e di mettere a fuoco la terapia sulla base delle più importanti caratteristiche del dolore di cui soffre il paziente così come indicato dal paziente stesso.

Le associazioni internazionali per lo studio del dolore definiscono il dolore come: "Una spiacevole esperienza sensoriale ed emotiva attribuita o definita come danno dei tessuti". Dal momento che il dolore è sia un'esperienza sensoriale che emotiva (ossia colpisce tutta la persona), tutta la persona deve essere curata (5).

È stato dimostrato che il modo in cui un malato percepisce e valuta il dolore influenza il suo umore. In particolare è stato provato che il dolore aumenta la depressione e allo stesso modo la depressione può far aggravare la percezione del dolore stesso.

Oltre all'uso appropriato del ventaglio di terapie farmacologiche attualmente disponibili per il trattamento del dolore neuropatico si evince che l'instaurarsi di una manifesta empatia medico-paziente è di fondamentale importanza; un adeguato intervento clinico non può infatti prescindere dall'offrire agli ammalati comprensione, speranza e continuo supporto.

L'importanza di questi fattori non deve essere sottovalutata. Come abbiamo già precisato, il dolore infligge un peso sia emotivo che sensitivo sui pazienti ed entrambi debbono essere considerati ed indirizzati per poter assicurare risultati positivi. Non deve sorprendere pertanto come, la maggior parte dei pazienti che soffrono di dolore neuropatico, beneficia di un miglioramento allorquando si viene ad applicare un approccio terapeutico di tipo olistico (6). Sebbene la scienza per il trattamento del dolore neuropatico è an-

cora giovane, esistono farmaci e combinazioni terapeutiche provenienti da aree patologiche diverse, che possono essere impiegate. Alcune modalità di trattamento sono infatti anche usate per la cura del dolore somatico ma alcuni agenti sono specifici per il Sistema nervoso Centrale (CNS). La principale terapia per la cura del dolore neuropatico consiste nella somministrazione di analgesici seguita da agenti neuroattivi.

Nessuno dei farmaci attualmente impiegati nella terapia del dolore neuropatico è in grado di agire sulle cause del dolore stesso. L'approccio terapeutico alla sintomatologia algica è dunque solo sintomatologico e non causale. La scelta del farmaco in una specifica situazione morbosa deve quindi essere fatta privilegiando gli agenti la cui efficacia è stata dimostrata nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate.

Nel nostro caso anche dopo le dimissioni, il pz è stato seguito e supportato domiciliariamente fino a risoluzione delle problematiche nel trattamento del dolore il Gabapentin si è rivelato il farmaco chiave nel corso della terapia.

In letteratura i dosaggi di Gabapentin che hanno prodotto benefici nel trattamento del dolore neuropatico variano tra 1.800 mg/die (dosaggio approvato dall'FDA per il trattamento della nevralgia post-erpetica) e 3600 mg/die (1.200 mg 3 volte die).

L'aggiustamento del dosaggio efficace può aumentare rapidamente ed essere ottenuto in alcuni giorni somministrando 300 mg il primo giorno, 300 mg 2 volte al giorno il secondo giorno e 300 mg 3 volte al giorno il terzo giorno usando il seguente schema posologico:

	Dose mattina	Dose mezzogiorno	Dose sera
Giorno 1 (300 mg/die)	==	==	1 capsula rigida 300 mg
Giorno 2 (600 mg/die)	1 capsula rigida 300 mg	==	1 capsula rigida 300 mg
Giorno 3 (900 mg/die)	1 capsula rigida 300 mg	1 capsula rigida 300 mg	1 capsula rigida 300 mg

In questo studio si è iniziato con 300 mg in prima giornata fino al raggiungimento di un dosaggio massimo in una settimana di 1800mg/die che si è rivelato bastevole. Tale terapia è stata protratta per venti giorni dalla dimissione ed è dopo tale periodo di tempo infatti che si è ottenuta la risoluzione della sintomatologia. Successivamente il farmaco è stato progressivamente scalato fino a completa sospensione (7). Si ricorda in conclusione che nel caso analizzato la Sindrome della Cauda Equina non è scaturita da neoformazioni, infezioni o compressioni ma si è presentata come conseguenza di un blocco subaracnoideo pertanto l'unico trattamento possibile è stato quello antalgico.

La terapia antalgica a cui si è fatto ricorso ha determinato da subito un notevole miglioramento della sintomatologia dolorosa con un conseguente beneficio dello stato psicologico che era stato fortemente provato dal timore di una eventuale mancata guarigione.

Bibliografia

- 1) Greene NM. Neurological sequelae of spynal Anesthesia. *Anesthesiology* 1961; 22:5:682.
- 2) Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain*. 2000;16(2 suppl):S12-20.
- 3) Ruoff GE. Depression in the patient with chronic pain. *J Fam Pract*. 1996;43(6 suppl):S25-33; discussion S34.
- 4) Schnitzler A, Ploner M. Neuro- physiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J Clin Neuro-physiol*. 2000;17(6):592-603.
- 5) Bone M, et al. Gabapentin postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 481-6
- 6) Harden RN. Chronic neuropathic pain. Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Neurologist* 2005; 11: 111-22.

7) Levendoglu F, et al. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004; 29: 743-51.

ANTINEUROPATHIC PROFILE OF N-PALMITOYLETHANOLAMIDE IN A RAT MODEL OF CHEMOTHERAPY-INDUCED NEUROTOXICITY

DI CESARE MANNELLI L.¹, ZANARDELLI M.¹, BONACCINI L.², PACINI A.², GHELARDINI C.¹

1. Department of Preclinical and Clinical Pharmacology, University of Florence

2. Department of Anatomy, Histology and Forensic Medicine, University of Florence

Introduction

Oxaliplatin, unlike other platinum chemotherapeutic agents, does not result in significant renal impairment or ototoxicity, and it has only mild hematological and gastrointestinal toxicity. On the other hand, the limiting side effect is its neurotoxicity that may evolve to neuropathic syndrome. In a rat model of painful oxaliplatin-induced neuropathy, we are describing a pattern of molecular and morphological alterations of both the peripheral and the central nervous system (CNS). Among them an important activation of the glial component has been evidenced. N-Palmitoylethanolamine (PEA), the endogenous amide of palmitic acid and ethanolamine, belongs to the family of N-acylethanolamines, a class of lipid mediators. PEA exerts antinociceptive effects in several animal models and inhibits peripheral inflammation and mast cell degranulation in rodents as well as PEA treatment significantly reduces the activation of microglia and astrocytes after spinal cord injury. Aimed to improve therapeutical chances for chemotherapy-dependent neuropathy management, the role of PEA was investigated in a rat model of oxaliplatin-induced neuropathy.

Materials and methods

Rats were treated with oxaliplatin 2,4 mgkg⁻¹ intraperitoneally, daily injected for 7, 14 or 21 days. Pain threshold was measured by Paw pressure, Von Frey filament, Cold plate tests. Nervous tissue was analyzed by histological and molecular analysis.

Results

At day 21th, when neuropathic pain is well established, a single administration of PEA (30 mgkg⁻¹ i.p.) was able to reduced oxaliplatin-dependent pain induced by mechanical and thermal stimuli. The repeated treatment with PEA (30 mgkg⁻¹ i.p daily administered for 21 days, starting from the first oxaliplatin injection) was able to prevent lowering of pain threshold as well as increased pain on suprathreshold stimulation. Ex vivo analysis of the nervous system, performed by histological or immunohistochemical techniques on dorsal root ganglia, peripheral nerves and spinal cord, highlighted neuroprotective effects and glia-activation prevention induced by PEA repeated administration. Finally, the protective properties of PEA did not interfere with the oxaliplatin anti-neoplastic mechanism as evaluated on a human colon adenocarcinoma cell-line (HT29).

Conclusions

The efficacy of PEA in neuropathic pain control by preventing nervous tissue alteration candidates this endogenous compound as disease modifying agent. These characteristics, joined to the safety against oxaliplatin anticancer activity, suggest the usefulness of PEA in chemotherapy-induced neuropathy.



EPIDURAL ROPIVACAINE AND MORPHINE TREATMENT FOR PAIN IN OPIOID-TOLERANT ONCOLOGY PATIENT

DI MARTINO C.^{1,2}, ANGELETTI C.^{1,2}, GUETTI C.², CRISCI R.M.^{1,2}, ANGELETTI P.M.², DE SANTIS S.^{1,2}, BERRETTONI R.^{1,2}, ORSINI P.L.^{1,2}, MARINANGELI F.²

1. Department of Pain Medicine, G. Mazzini-Civil Hospital of Teramo
2. Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine, University of L'Aquila

Introduction

Development of opioid tolerance or evidence of opioid poorly-responsive cancer pain, poses a significant therapeutic challenge. Several factors, including patient characteristics, mechanism and temporal pattern of pain, tolerance, disease progression, metabolites production during chronic therapy, and route of administration, have been recognized to influence balance between analgesia and adverse effects produced by opioid administration (1). Opioid escalation can appear futile, with inadequate pain control despite high doses. We describe use of epidural ropivacaine 0.2% added to morphine, in managing intractable pain in a setting of severe opioid tolerance, refractory to massive doses of oral opioids.

Case

A 44-yr-old woman presented acutely with severe intractable widespread pain and progressive bilateral lower extremity weakness and paresthesias, with worsening of back pain, secondary to metastatic stage of thymoma (vertebral metastases), was admitted for pain management. She reported severe burning low back and bilateral lower extremity pain of intensity rating v-NRS = 10 exacerbated by movement. Pain was uncontrolled despite oxycodone start dose of 400 mg/die titrate up to 620 mg/die and orodispersible fentanyl start dose of 1800 mcg/die titrated up to 6000 mcg/die and etoricoxib 90 mg/die. Because of unsatisfactory pain relief, hydromorphone was introduced and titrated up to 165 mg/die plus orodispersible fentanyl up to 4000 mcg/die. Her constant burning low back and lower extremity pain was essentially unresolved and its intensity was intolerable v-NRS = 9. Indwelling epidural catheter was placed (L3-L4 level), to control patient's symptoms. Infusion of isobaric 0.2% ropivacaine (48 mg/die) with morphine (10 mg/die) was started to treat pain and preserve her motor function. Patient immediately obtained good pain relief and was discharged at home. She was able to walk with assistance and maintain good quality of life. After a month infusion of ropivacaine was titrate up to 7.5 mg/ml (300 mg/die) and morphine up to 20 mg/die, until approximately 8 months after placement of indwelling epidural catheter. Patient denied significant side effects, pain remained well controlled despite a complicated course and progressive development of paraplegia. She remained comfortable without further changes in analgesic regimen until her death from complications of pulmonary metastases.

Discussion

Patient's profound opioid tolerance was clearly a major impediment to treating pain successfully. Although such tolerance could be due in part to desensitization of the opioid receptors (2), hyperalgesia, or opioid-induced feedback amplification of nociceptive signal, likely also contributes (3).

NMDA receptors activation, densely expressed at nociceptive synapses in spinal cord dorsal horn, occurs after intense or repeated stimulus, results in long-term increase in cell excitability. NMDA receptor-mediated increase in dorsal horn synaptic efficacy is an important contributor to sensitization of central pain pathways (4).

Local anesthetics (LA) may have direct antinociceptive effect in spinal dorsal horn by modulating NMDA receptors, they could play important role in preventing development of pain by epidural ane-

sthesia. Indeed, was reported that ropivacaine inhibited NMDA signaling (5).

Ropivacaine administered epidurally in combination with morphine, was an effective treatment for this patient, and it was LA of choice due to its preservation of motor function. This case may also suggest, that NMDA receptors can be important for analgesia induced by ropivacaine, especially during epidural anesthesia.

References

- (1) Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 1: clinical considerations. *J Pain Symptom Manage*. 2001 Feb;21(2):144-50.
- (2) Terman GW, Jin W, Cheong YP, Lowe J, Caron MG, Lefkowitz RJ, Chavkin C. G-protein receptor kinase 3 (GRK3) influences opioid analgesic tolerance but not opioid withdrawal. *Br J Pharmacol* 2004;141:55-64.
- (3) Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain* 1995;62:259-74.; Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104:570-87.
- (4) Kamiya Y, Kikuchi T, Inagawa G, Miyazaki H, Miura M, Morita S, Goto T. Lidocaine concentration in cerebrospinal fluid after epidural administration: A comparison between epidural and combined spinal-epidural anesthesia. *Anesthesiology* 2009; 110:1127-32.
- (5) Hahnenkamp K, Durieux ME, Hahnenkamp A, Schauerte SK, Hoenemann CW, Vegh V, Theilmeier G, Hollmann MW: Local anesthetics inhibit signalling of human NMDA receptors recombinantly expressed in *Xenopus laevis* oocytes: Role of protein kinase C. *Br J Anaesth* 2006; 96: 77- 87.

FENTANYL SPRAY NASALE: NUOVA FORMULAZIONE NEL TRATTAMENTO DEL BTcP

DI PAOLO A., PALOMBO E., CALDARULO C., FRASCA M.G., BELLINO M., LAZZARI M.

Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica, Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata
HUB Medicina del Dolore

Razionale

Il dolore è uno dei sintomi più frequenti ed invalidanti del cancro. Il BTcP (Breakthrough Cancer Pain) colpisce dal 20% al 95% dei soggetti con cancro con conseguente impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti e costi aggiuntivi a carico dei sistemi sanitari.

Scopo dello studio

Valutare la risposta clinica in termini di dose necessaria ed efficacia con una recente formulazione di fentanil con pectina, somministrata sotto forma di spray nasale, in pazienti con BTcP.

Materiali e metodi

Nel periodo tra Maggio 2011 ed Aprile 2012, abbiamo reclutato 333 pazienti oncologici con dolore di base ben controllato con analgesici oppiacei ed episodi di BTcP trattati precedentemente con paracetamolo, tramadolo, fans, con scarso beneficio. Alla visita basale (T0) i pazienti hanno sostituito la Rescue Dose con la nuova formulazione di fentanil spray nasale con pectina. Il farmaco è stato titolato partendo dalla dose di 100mcg e passando alle successive dosi di 200mcg, 400mcg e 800mcg fino al controllo ottimale dell'episodio di BTcP. Le successive visite sono state a una (T1), due (T2)

e quattro settimane (T3) dalla visita basale, nel corso delle quali si somministravano ai pazienti 2 questionari: sulla qualità del sonno (SQ) e sulla rapidità d'azione e gestibilità del farmaco.

Risultati

Abbiamo reclutato 333 pazienti (156 maschi; 177 femmine) con età media di 66,6 anni. Il dolore medio basale era 3,61 punti NRS, quello medio al BTcP era 9,2, mentre quello medio dopo assunzione della rescue dose era 8,7. La terapia basale era costituita da ossicodone, idromorfone, fentanil transdermico, buprenorfina, tapentadolo. Il 66% dei soggetti arruolati riferiva una qualità del sonno scadente. Il farmaco in studio è stato titolato entro una settimana ed a T1 la dose raggiunta era di 100mcg nel 59,32% dei pazienti, 200mcg nel 21,6%, 400mcg nel 24,7% e 800mcg nel 5,1%. Entro T3 18 pazienti sono deceduti per la malattia oncologica di base. A T0 il dolore riferito dopo assunzione di rescue dose era di 8,72 punti NRS, mentre a T1 2,85, a T2 2,6 ed a T3 2,5. A T3 il controllo del dolore e l'SQ apparivano nettamente migliorati e solo il 15,96% riferiva un riposo notturno scadente. Il controllo il BTcP era raggiunto con 100mcg di fentanil con pectina nel 34,78% dei casi, 200mcg nel 38,04%, 400mcg nel 21,75% e di 800mcg nel 5,43%. A T0 il tempo di efficacia dopo assunzione della rescue dose era mediamente di 32,07 min. Dopo utilizzo di fentanil con pectina si riduceva a 7,04 minuti a T1, a 6,94 minuti a T2 ed a 6,79 minuti a T3.

Conclusioni

La formulazione nasale di fentanil con pectina ha dimostrato di indurre un buon controllo del dolore da BTcP in pazienti che precedentemente assumevano altre terapie di soccorso con scarso beneficio. La rapidità d'azione del fentanil spray nasale gioca un importante ruolo nella compliance del paziente che non abbandona il trattamento, anche per la semplicità d'uso e la praticità dello spray nasale, con conseguente miglioramento del dolore, della qualità del sonno e della vita.

PREEMPTIVE ANALGESIA WITH KETOROLAC AND CONTINUOUS EPIDURAL ROPIVACAINE INFUSION REDUCES CYTOKINE EXPRESSION AND LIQUOR PROSTAGLANDIN E LEVER AFTER MAJOR ABDOMINAL OPERATION IN CHILDREN DMYTRIIIEV D.

Vinnitsa National Medical University, Ukraine

Background

Inflammation and nociceptive sensitization are hallmarks of tissue surrounding surgical incisions. Our studies were directed towards determining if administration ropivacaine with ketorolac preemptive analgesia alter cytokine production and liquor prostaglandin E after major abdominal operation in newborn.

Methods

A 44 newborn after abdominal operation was used to measure the effects of infiltrative administration ropivacaine 0.2% with ketorolac preemptive analgesia (30 mg before 60 min to starts operation) administration on cytokine production in blood and liquor prostaglandin E lever on 60 minutes, 6 hours after operation. We examination 40 patient, undergoing major abdominal operation in newborn, first group receive combination epidural infusion of ropivacaine 0.2% with ketorolac preemptive analgesia, second group receive morphine (0,1 ml per year). For statistical analysis 2 tests were used.

Results

Operative incised abdominal wall displayed profound allodynia which was reduced by ropivacaine with ketorolac preemptive analge-

sia combination in the 6 hours following incision. Blood and liquor samples second group patients showed enhanced levels of 3 cytokines: IL-1 β , IL-6, tumor necrosis factor alpha (TNF α) in blood and liquor. Ropivacaine with ketorolac preemptive analgesia administration reduced levels. First group lower cytokines levels over second group (mean +/- SD, IL-1 β - 4.2 +/- 1.1 vs. 22.4 +/- 5.3 pg/mg protein; IL-6- 145.5 +/- 55.4 vs. 450.2 +/- 60.0 pg/mg protein; TNF α - 9.2 +/- 1.4 vs. 22.2 +/- 2.2 pg/mg and liquor prostaglandin E2 - 2.3 +/- 1.1 vs. 6.0 +/- 2.0 pg/ml) (p < 0.001).

Conclusions

Continuous epidural infusion ropivacaine with ketorolac preemptive analgesia administration reduces cytokine expression and liquor prostaglandin E lever. These studies suggest that continuous epidural infusion ropivacaine with ketorolac preemptive analgesia combination may alter the inflammatory reaction.

Referencs

- 1) White PF: The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg* 2005, 101: S5-22.
- 2) Michaloliakou C, Chung F, Sharma S: Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1996, 82: 44-51.

DOLORE E QUALITÀ DELLA VITA: VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE IN SOGGETTI SOTTOPOSTI AD INFILTRAZIONI PERIDURALI ANTALGICHE

FORTIS M., ZANETTI S., MARCHESI R., LIGUORI S.

USC Cure Palliative-Terapia del Dolore, A.O. Ospedali Riuniti di Bergamo

Introduzione

La valutazione della qualità della vita (QoL) è divenuta un indicatore fondamentale in supporto ai policy makers, soprattutto nelle patologie croniche. Di particolare interesse è l'impatto di un trattamento (le infiltrazioni peridurali antalgiche con steroide e anestetico locale), consolidato nella pratica medica algologica, sulla percezione soggettiva della salute e della qualità della vita, e le correlazioni tra questi parametri e la misura del dolore. Ulteriore obiettivo è investigare la relazione tra i dati quantitativi del questionario EURO-QoL e quelli di una scala numerica per il dolore.

Materiali e metodi

Presso la Terapia del Dolore degli Ospedali Riuniti di Bergamo, nel 2011, sono stati studiati 211 pazienti (123F; 88M) trattati con un ciclo di infiltrazioni peridurali (massimo 3) con Metilprednisolone sodico 80 mg depot, Lidocaina 20 mg e soluzione fisiologica. Sono categorizzate la diagnosi (ernia discale, protrusione discale, stenosi del canale, FBSS, Herpes Zoster) e la durata della sintomatologia (acuto, sub-acuto e cronico). Strumenti di misurazione sono 1) VNS - scala numerica verbale per il dolore 2) EUROQoL 5D (validata in italiano) a 5 items a risposta chiusa e una VAS della percezione soggettiva della salute 3) assunzione di analgesici. I dati sono stati raccolti prima dell'inizio del trattamento e al termine dello stesso.

Risultati

La risposta alla terapia è stata statisticamente significativa per quanto riguarda la misura del dolore con una riduzione del 55% del valore VNS, per la media dei pazienti. Si è osservata una buona correlazione con i valori della EUROQoL. I pazienti con ernia discale hanno il miglioramento maggiore sia in termini di dolore (da 8 a 3 di VNS) che di QoL (da 0.248 a 0.491) che sulla VAS della salute (dal 43% al 72%). Il gruppo dei pazienti con età > 65 aa e con diagnosi di stenosi del canale è quello che risponde meno



al trattamento (media del miglioramento da 6,7 a 5,6 di VNS) ma mostra comunque un miglioramento significativo negli items 1 e 3 relativi alla autonomia di movimento ed un miglioramento complessivo da 0.295 a 0.327 sul punteggio EUROQoL. I pazienti con FBSS hanno avuto un miglioramento significativo negli items relativi alla cura del sé e non significativo nel dolore e nel campo ansia/depressione; ma hanno ridotto l'assunzione di farmaci nel 61% dei casi.

Discussione

I nostri dati confermano i pochi riferimenti di letteratura sulla maggiore efficacia delle infiltrazioni peridurali nella patologia discale piuttosto che nella patologia degenerativa ossea o post-chirurgica del canale. Tuttavia, anche in questi ultimi casi, la metodica studiata produce miglioramenti nelle attività quotidiane permettendo così un più precoce avviamento alla FKT.

L'efficacia della metodica è mostrata anche dalla significativa riduzione della assunzione di farmaci antalgici. Ulteriori valutazioni potranno comparare l'impatto sulla QoL di altre metodiche per la cura del back-pain. Inoltre appare interessante valutare se è possibile, attraverso lo strumento delle scale sulla QoL, misurare l'importanza della relazione terapeutica stessa sul benessere dei pazienti. Analisi più specifiche sulle relazioni tra i singoli items della EUROQoL e le categorie dei pazienti e i dati sociali sono tutt'ora in corso.

ANALGOSEDIZIONE IN NEURORADIOLOGIA CON MIDAZOLAM INTRANASALE: NOSTRA ESPERIENZA PRELIMINARE

FRUNCILLO A., MOLLO M., IMPERATORE L., GRANATO G., DI COSTANZO R., MARESCA L., SCAFURO M.

Scuola di Specializzazione in Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva della S.U.N., Napoli
Direttore Biagio Lettieri

Introduzione

La somministrazione di farmaci come il midazolam attraverso la mucosa nasale ha, attraverso diversi studi sperimentali, dimostrato una maggiore efficacia di tale via rispetto a quella orale, una biodisponibilità paragonabile alla via venosa ed una maggiore praticità e sicurezza rispetto alle altre vie di somministrazione.

Materiali e metodi

Sono stati reclutati presso il DAS di Neurochirurgia della S.U.N. 15 pazienti di età compresa tra 20 e 75 anni che dovevano essere sottoposti ad esami neuro radiologici. Sono stati sottoposti a sedazione utilizzando dispositivo MAD (Mucosal Atomization Device) caricato con Midazolam ad un dosaggio da 10 a 25mg. I pazienti sottoposti a tale trattamento erano giunti alla nostra osservazione in stato di agitazione, non solo per mancanza di adattamento all'ambiente ospedaliero ma anche per la patologia di base. Il dosaggio utilizzato è stato modificato in rapporto alla patologia, alle condizioni generali e all'età del paziente. Sono stati esclusi dal gruppo di studio i pazienti che presentavano controindicazioni all'utilizzo del dispositivo MAD quali il sanguinamento nasale, congestione nasale, pregressi interventi chirurgici, utilizzo di sostanze stupefacenti e qualsiasi alterazione e patologia a carico della mucosa nasale.

Risultati

Per i pazienti sottoposti ad esame angiografico è stato necessario un dosaggio maggiore che non ha comunque determinato alterazioni dell'equilibrio emodinamico e respiratorio. Nei pazienti in stato di agitazione ai quali risultava difficile reperire un accesso venoso, tale tecnica ha incontrato una buona compliance, riducendo i tempi di esecuzione e agevolando la manovra diagnostica.

Conclusioni

Tale tecnica di somministrazione si è rivelata particolarmente utile nei casi citati, grazie ad un onset che si è dimostrato sovrapponibile a quello della via venosa, in assenza delle problematiche implicate nell'utilizzo di tale via. Probabilmente, l'efficacia di questa tecnica è da riportare alla facile biodisponibilità cerebrale del farmaco che evita il metabolismo "First-Pass" e giunge rapidamente a livello cerebrale (nose-brain pathway).

INTERNATIONAL SURVEY ON EPIDURAL ANALGESIA FOR PAIN RELIEF IN LABOUR

GALANTE D.

University Department of Anesthesia and Intensive Care, University Hospital Ospedali Riuniti, Foggia

Background

Epidural analgesia is widely used as a form of pain relief in labour (1). Labour may be the most painful experience many women ever encounter. The experience is different for each woman, and the different methods chosen to relieve pain depend upon the techniques used by anaesthesiologists and their experience. However, there are concerns regarding unintended adverse effects on the mother and infant. We show the results of an international survey conducted through an international questionnaire sent by email to anaesthesiologists working in hospital centres with a demonstrated experience in labour analgesia.

Objectives

Neuraxial analgesic techniques are the gold standards for pain relief during labour and delivery. Despite the increased use and benefits of this technique, there has been significant controversy regarding the neuraxial analgesia on labour outcomes. Review of the evidence suggests that epidural analgesia does not increase the rate of caesarean delivery, however its use is associated with a prolonged second stage of labour. Effective second-stage analgesia might also be associated with an increased rate of instrumental vaginal delivery. The objective of our survey is to assess the side effects and complications of epidural analgesia during labour on the mother and the infant, when compared with non-epidural during labour not involving motor blockade or no pain relief.

Data collection and analysis

200 questionnaires were despatched by email and 136 replies were received. The overall response rate was 68%. There were 35 replies from anaesthesiologists working in district general hospitals, 86 replies from those working in teaching hospitals and 15 replies from those working in private hospitals. All data were analyzed using Statistica 7 Software.

Results

Epidural analgesia was found to offer better pain relief and reduction in the need for additional pain drugs, reduced risk of infant acidosis and no effects on Apgar scores. However, epidural analgesia was associated with an increased risk of assisted vaginal birth, maternal hypotension and motor-blockade, urinary retention, longer second stage of labour and an increased risk of caesarean section for fetal distress. There was no evidence of a significant difference in the risk of caesarean section overall and long-term backache. No serious adverse effects of epidural analgesia during labour were reported.

Conclusions

Epidural analgesia appears to be effective in reducing pain during labour. However, women who use this form of pain relief are at in-

creased risk of having an instrumental delivery. Epidural analgesia had no statistically significant impact on the risk of caesarean section, maternal satisfaction with pain relief and long-term backache and did not appear to have an immediate effect on neonatal status as determined by Apgar scores. Further research may be helpful to evaluate potentially severe adverse effects of epidural analgesia on women in labour and long-term neonatal outcomes.

References

1. Indraccolo U et al. Effect of epidural analgesia on operative vaginal birth rate. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2011; 38:221-4.

DOLORE: NO GRAZIE! DALLA TEORIA ALLA PRATICA

GHILOTTI N., LIPPOLIS R., PASTORELLI M., DAVIT R., GAIDO R.
Centro Diagnosi e Terapia del Dolore, Ospedali Riuniti Pinerolo, ASLTO3, Pinerolo (TO)

Introduzione

Si è deciso di rivalutare tutta l'attività del Centro di Diagnosi e Terapia del Dolore dalla nascita ad oggi anche alla luce della legislazione attuale in merito all'argomento.

Perché un fiore?

Perché il fiore indica:

- la bellezza della natura -> come la professione medico-infermieristica
- la rinascita e crescita -> come sta crescendo la nostra attività negli anni
- energia, vitalità e armonia --> come siamo noi con la voglia di mettersi in gioco sempre e di lavorare in équipe in modo sinergico e complementare
- dinamismo della natura -> come la nostra professione che non è mai statica ma dinamica

Materiali e metodi

Si è analizzata l'attività sulla base di dati elaborati dalla Direzione Sanitaria cercando di evidenziare le problematiche attuali e darsi obiettivi per il futuro.

Analizziamo petalo per petalo:

- 1) 1987 Nasce la terapia antalgica con 1 ambulatorio 2 volte la settimana, senza personale dedicato e neppure locali idonei.
- 2) 1992 L'ambulatorio si dota di personale infermieristico proprio, medico e locali dedicati. L'attività si svolge quasi tutti i giorni della settimana per poche ore al giorno.
- 3) 1994 Rapida crescita dell'attività anche grazie ad incontri con la popolazione e articoli sui giornali locali. Si inizia anche l'attività di antalgica interventistica.
- 4) 1999 Nascono le cure palliative dell'ASL (unità di cure palliative domiciliare) grazie ad una forte spinta della terapia antalgica e del volontariato no profit.
- 5) 2001 Nascita COSD in seguito alla legge "Ospedale senza dolore"
- 6) 2001 Indagine conoscitiva sull'andamento del dolore nei reparti ospedalieri e di conoscenze del personale sanitario.
- 7) 2003-2004 Si iniziano a progettare e strutturare corsi di formazione per il personale sanitario sul dolore acuto e cronico che vengono proseguiti tuttora; i corsi degli ultimi anni, di 2 giornate per edizione, sono aperti anche a operatori esterni e a figure multiprofessionali.
- 8) 2004 Introduzione nelle grafiche ospedaliere della voce dolore e ripresa del discorso lotta al dolore secondo le direttive regionali, considerando il dolore come 5° parametro vitale e con attenzione al dolore postoperatorio (proposte di miglioramento: segnare sempre in cartella anestesologica le terapie al bisogno, effettuare sempre il bolo in sala operatoria, utilizzare protocolli comuni, utilizzare la medesima modalità di prescrizione elastomeri, revisione terapie preanestesia).

sione terapie preanestesia).

9) 2006 Nuova indagine conoscitiva sulla presenza di dolore con i seguenti risultati: nel Dipartimento materno infantile presenza di dolore nell'82% di pazienti ricoverati; nel Dipartimento chirurgico: 63%; nel Dipartimento medico: 33%; nel Dipartimento post acuzie e lungodegente: 29%.

10) 2007 Aumento attività sia per esterni sia per interni e riorganizzazione con presa in carico del paziente secondo case management, dando molta importanza anche agli aspetti psicologici e all'ascolto, al follow-up telefonico. Le risorse attuali del centro, quasi tutti formati in medicina del dolore e cure palliative, sono: 4 medici non esclusivamente dedicati al Centro, 5 infermieri di cui 1 al giorno dedicato a collaborazione con medico per posizionamento CVC, e utilizzati anche per il poliambulatorio chirurgico; consulenze dello psicologo. Il Centro è aperto tutti i giorni dalle 8,00 alle 17,30 con la presenza del medico solo sul mattino. Le patologie numericamente più rilevanti sono: nei pazienti interni: oncologici 60%, arteriopatici 20%, lombosciatalgie 20%; nei pazienti esterni: patologie del rachide 49%, dolori articolari 15%, lombalgie 14%, nevralgie 9%, arteriopatie 5%, oncologici 5%, zooster 1%, altro 2%. Esiste una collaborazione con operatori del distretto, con MMG, rsa convenzionate, altri presidi sanitari.

11) 2008 Partecipazione di 2 operatori al corso regionale per formatori nell'ambito del progetto "Ospedale senza dolore".

12) 2010 Ridefinizione dei nuovi protocolli sulla gestione del dolore cronico e da cancro, e altre istruzioni e procedure correlate (gestione elastomeri, CPD, CSA, ecc.).

13) 2010 Si riorganizza ancora attività con agenda prenotazioni informatizzata, personale amministrativo, e si amplia l'attività di antalgica invasiva in sala operatoria (periduralesi, faccette articolari, posizionamento cateterini peridurali e subaracnoidei, impianto definitivo di pompa subaracnoidea, radiofrequenza) in regime di day surgery.

14) Punti critici Visite di controllo nei reparti, visite domiciliari a pazienti intrasportabili, continuità assistenziale medico infermieristica sui pazienti (visto il ruotare di più figure), sottostima e sottovalutazione del dolore da scarsa sensibilità al problema dolore e al fine vita negli operatori ospedalieri e del territorio, scarsa formazione del personale sanitario sul dolore e sul fine vita, la popolazione non conosce i suoi diritti.

15) FUTURO Nuova indagine conoscitiva sulla presenza del dolore in ambito ospedaliero, implementazione del progetto "Ospedale senza dolore", dolore in DEA, dolore in RSA.

Risultati e conclusioni

Il lavoro svolto è stato soddisfacente ma ci aspettano ancora tanti giardini da coltivare aspettando lo sbocciare di altri numerosi fiori. Buon cammino!

ESPERIENZA CON OSSICODONE/NALOXONE PR IN 697 PAZIENTI AFFETTI DA DOLORE CRONICO NON CANCER PAIN

GRASSO R., CASALI M., VERONESI M., ROCCONI F., LAZZARI M.
Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica, Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata
HUB Medicina del Dolore

Introduzione

L'impiego di oppioidi forti a basse dosi, in associazione o meno ad altri farmaci, è diventato negli ultimi anni l'approccio terapeutico di riferimento anche per i pazienti affetti da dolore cronico non oncologico. L'impostazione di queste terapie a partire da dosaggi contenuti permette di minimizzare alcuni degli effetti collaterali di questi farmaci. Tuttavia ve ne sono altri - quali la co-



stipazione – che sono indipendenti dal dosaggio e che nel tempo tendono a cronicizzare. Per questo motivo si rendeva necessario sino ad oggi, l'utilizzo di adiuvanti per contrastare la costipazione indotta da oppioidi (CIO). Questo determinava una minor aderenza alla terapia, oltre che costi aggiuntivi per il paziente stesso. Scopo dello studio è quello di valutare il trattamento/prevenzione della costipazione nei pazienti trattati con la nuova associazione ossicodone/naloxone PR.

Materiali e metodi

Studio osservazionale, prospettico effettuato su 697 pazienti consecutivi con dolore cronico non cancer pain d'intensità moderata - severa con presenza di disfunzione intestinale. A seguito dell'impostazione della terapia con ossicodone/naloxone PR, i pazienti sono stati monitorati nel tempo al fine di verificare il dosaggio ottimale per un adeguato controllo del dolore e valutare l'efficacia nel trattamento/prevenzione della costipazione indotta da oppiacei. Sono stati utilizzati diversi strumenti quali: NRS per la valutazione del dolore, BFI per il grado di costipazione, PGIC per il cambiamento sullo stato di salute. I pazienti sono stati valutati alla visita basale (T0), a 15 giorni (T1), a 30 giorni (T2) a 60 giorni (T3). L'elaborazione statistica dei dati è stata effettuata mediante analisi del t di student con valore di significatività per $p < 0,05$.

Risultati

Sono stati arruolati, nel periodo compreso tra Febbraio 2011 e Febbraio 2012, 697 pazienti (475 femmine, 222 maschi) con età media di 67 ± 13 anni. I pazienti erano affetti da radicolopatia (52%), neuropatia di diversa eziologia (20%), dolore neuropatico post traumatico (14%), artrosi (12%) ed altro (2%). Al T0 la NRS iniziale media era $7,0 \pm 1,3$, il BFI era pari a $71,8 \pm 21$ e la terapia con ossicodone/naloxone PR è stata impostata partendo da un dosaggio pari a $14,6 \pm 9,0$ mg/die. Al T3 (rilevazione a 60 giorni), si è ottenuto un NRS di $2,4 \pm 1,5$ (diminuito del 65,7%) con dosaggio medio di $26,1 \pm 13,3$ mg/die (aumentato del 78,7%). Il cambiamento sullo stato di salute risultava migliorato nel 94,3% dei pazienti, mentre il BFI risultava essere diminuito a $35,3 \pm 21,8$ (riduzione del 50,8%). Al termine dello studio sono stati riscontrati 25 drop-out (3,6% della popolazione) dovuti ad effetti collaterali, maggiormente rappresentati da sonnolenza, confusione mentale, capogiri, stipsi e nausea.

Conclusioni

I risultati di questa osservazione, ancora in corso, hanno in via preliminare dimostrato come il nuovo trattamento a base di ossicodone/naloxone PR, grazie all'innovativa combinazione di un agonista con un antagonista, sia in grado di confermare il potere analgesico nel dolore cronico non cancer pain di intensità moderato-severa e di trattare/prevenire la costipazione indotta da oppiacei, dimostrando inoltre un miglioramento dello stato di salute dei pazienti trattati.

OSSICODONE/NALOXONE NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO ONCOLOGICO: CASO CLINICO

LATINA P.

U.O. Anestesia-Rianimazione I, Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, IRCCS, San Giovanni Rotondo (FG)

Introduzione

La stitichezza è uno dei più frequenti effetti indesiderati degli oppioidi, legato all'attivazione dei recettori mu intestinali, si traduce in una riduzione della motilità e peristalsi gastrointestinale, delle secrezioni e in un aumento dell'assorbimento di liquidi, con un impatto altamente negativo sulla qualità di vita della maggior parte dei pazienti.

Materiali e metodi

Maschio, 44enne, presenta alla TAC una lesione sottorenale aortocavale infiltrante l'arteria renale. L'exeresi chirurgica consente diagnosi di paraganglioma extrasurrenalico. Nel 2008 esegue somatectomia di lesione osteolitica della 4a vertebra lombare e terapia radio-metabolica. Nel 2009 compaiono metastasi epatopulmonari, mediastiniche, dorso-lombari con infiltrazione degli psoas. Il paziente presenta ipotrofia ed ipostenia muscolare, disestesia e parestesia, difficoltà alla deambulazione, riferisce dolore lombosacrale, che si irradia alla gamba sinistra, aumenta in posizione supina, con il movimento, si attenua in posizione semiseduta, con esacerbazioni notturne e mattutine, è urente, a morsa, puntorio, con riduzione della sensibilità. Il VAS basale è di 8, con esacerbazioni durante il movimento ed a riposo: VAS 10. Era trattato, presso altro centro, con Orudis una fiala e.v. due volte al giorno, Deltacortene da 25 mg per os due volte al giorno, Durogesic cerotto $125 \mu\text{g}/72$ ore, Tachidol, 1 bustina due volte al giorno, toradol, quindici gocce al bisogno, Lansox 30 mg, una compressa al giorno. Il paziente lamenta nausea, stipsi così marcata nonostante i lassativi da indurlo alla sospensione della terapia, sudorazione, astenia, irritabilità, VAS 8. Si idrata ed inizia terapia con Peridon, una compressa due volte al giorno; Lyrica compresse 75 ug, una ogni dodici ore; Targin 40 mg, una compressa ogni dodici, Actiq 400 ug al bisogno in caso di breakthrough pain. Si valutano l'intensità e l'interferenza del dolore con le attività della vita quotidiana attraverso il Brief Pain Inventory e la presenza di effetti collaterali quali la costipazione (Scala di Wexner) a distanza di 24-48-72 ore, dopo una settimana, poi una volta al mese. Risultati. Dopo 1 settimana il paziente presenta un VAS 4, migliora la qualità del sonno, il tono dell'umore, la motilità degli arti inferiori, si riducono gli edemi declivi; si riduce notevolmente la stitichezza. Dopo un mese il VAS è 6, la radiografia del torace evidenziava plurime lesioni nodulari in entrambi i campi polmonari; si aumenta il Targin gradualmente a 50 mg e 60 mg ogni 12 ore e l'Actiq a 600 ug al bisogno fino a un massimo di 4 somministrazioni giornaliere. A 1, 2, 4, 6 mesi si ha un buon controllo del dolore con VAS di 4, non lamenta costipazione.

Conclusioni

La costipazione può essere così marcata da indurre il paziente ad interrompere la terapia. Il trattamento con Ossicodone/naloxone permette ai pazienti un sollievo dal dolore, riducendo il rischio di disfunzioni intestinali.

PREVALENZA E DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO: LE VARIABILI UTILI AD UNO STUDIO EPIDEMIOLOGICO

LATINA R. ¹, CAMILLONI A. ¹, MASTROIANNI C. ², CASALE G. ², NOTARO P. ³, CATTARUZZA M.S. ¹, GUZZETTI V. ⁴, SANSONI J. ¹, DE ANGELIS F. ¹, CARNEVALE M. ⁵, DIODATO A. ⁶, FABRIANI L. ⁷, D'ANGELO D. ⁸, DE MARINIS M.G. ⁹, TARSITANI G. ¹

1. Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
2. Antea, Rete di Cure Palliative, Roma
3. Centro di Terapia del Dolore, Azienda Ospedaliera Cà Granda, Milano
4. NoPain Onlus, Milano
5. UO Pediatria, Azienda Ospedaliera S. Andrea, Roma
6. SPDC, Azienda Ospedaliera S. Giovanni Addolorata, Roma
7. Laurea Magistrale in Sc. Infermieristiche e Ostetriche, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
8. Scuola di Dottorato in Sc. Infermieristiche, Università Tor Vergata, RM
9. Presidenza Laurea in Infermieristica, Università Campus Bio-Medico, Roma

Introduzione

In letteratura la prevalenza del dolore cronico è descritta con ampi intervalli di risultati, spesso dovuti a differenti definizioni di dolore cronico, metodologie, strumenti e variabili utilizzati con una prevalenza tra l'8% e l'80%.

L'obiettivo di questo studio è quello di ricercare le variabili più descritte in letteratura in merito alla prevalenza del dolore cronico non oncologico utili a studiare questo fenomeno dal punto di vista epidemiologico.

Stimare la prevalenza del dolore cronico benigno in Italia rappresenta un passo necessario per misurare la diffusione del fenomeno e per verificarne la potenziale risposta dell'offerta assistenziale dei centri di terapia del dolore per la popolazione. A tale scopo è importante identificare alcune variabili socio-demografiche e cliniche della popolazione affetta da dolore cronico, individuando uno standard comune di informazioni tali da potere inserire nella documentazione sanitaria.

Metodi

È stata realizzata una revisione della letteratura nel range temporale 1998-2011, utilizzando le banche dati Pub-Med, CINHAL, Cochrane disponibili nelle emeroteche virtuali dell'Università La Sapienza, dell'Azienda S.Camillo-Forlanini, del Collegio IPASVI di Roma e la metodologia snow-ball per ricercare il maggiore numero di articoli. Le query sono state ottenute con le parole chiave Epidemiology, Prevalence, Chronic Pain, Not-neoplasm. Sono stati inclusi articoli che studiavano la popolazione affetta da dolore cronico da almeno 3 mesi, con età potenzialmente abile al lavoro (18-70 anni). Sono stati esclusi gli articoli sulle cefalee.

N	Year	Country	N	Year	Country
1	1998	Asia, Africa, Europe, America	16	2005	UK
2	1999	UK (Scotland)	17	2005	Italy
3	2001	Australia	18	2005	Germany
4	2001	Scotland	19	2006	Europe & Israel
5	2002	Canada	20	2006	Canada
6	2002	Spain, Balearic -Canary Islands	21	2007	Nepal
7	2002	USA (California)	22	2007	Canada
8	2002	Usa (North Dakota)	23	2008	Israel
9	2003	Australia	24	2008	Brazil
10	2003	Finland	25	2009	Germany
11	2003	Denmark	26	2009	Australia
12	2004	Norway	27	2009	Asia (South East)
13	2004	Denmark	28	2009	Denmark
14	2005	Italy	29	2010	USA
15	2005	Finland	30	2010	China, (Hong Kong)

Tabella 1. Schema riassuntivo

Riassunto dei Risultati

Sono stati identificati 44 potenziali articoli, esclusi 14 (Tab. 1). Dall'analisi degli studi condotti è emersa un'eterogeneità di risultati e di metodi utilizzati, ed è stato possibile selezionare le variabili più ricorrenti, quindi comuni nella maggior parte degli studi, e che sono state utilizzate per confrontare gli stessi in termini di relazioni tra dolore cronico e caratteristiche socio-demografiche della popolazione. Tra le variabili socio-demografiche ritroviamo: età, genere, scolarità, occupazione, stato civile, provenienza, se vive da solo o meno. Tra quelle cliniche: BMI, qualità, intensità e localizzazione del dolore, classificazione del dolore, diagnosi e patologie benigne rilevate.

Conclusioni

Le variabili ottenute, sebbene non siano esaustive per studiare la complessità del problema dolore cronico (non descrivono né la qualità di vita di questi pazienti né l'impatto sociale che ne deriva), possono però essere utilizzate per supportare futuri studi epidemiologici italiani, dato che il dolore cronico benigno in Italia è pressoché sconosciuto anche per l'inesistenza di un DRG specifico.

TINER (TREATMENT INTEGRATED NEUROMUSCULAR EMOTIONAL RELAXING) AND COMMON MIGRAINE HEADACHE LERAA.

Giulianova Teramo

Introduction

We submitted to Tiner twenty male subjects, suffering of common migraine headache, aged between 35 and 55, looking for a possible positive function of the our psychophysical treatment on the reduction (regard to frequency and intensity) of headache attacks and particularly the diminution of inability caused by pain (on working, social and family levels) and therefore the improvement of life quality.

Materials and Methods

Before the call up to the study, forty male subjects, suffering of common migraine headache were submitted, to a Psychodiagnostic estimate through the MIDAS scale (instrument which measures in an objective way the seriousness of a headache attack, it specifies the inability level and it is suitable for identifying the appropriate therapy on the basis of the seriousness -level- of each patient).

MIDAS showed a point between 5 and 8 and, therefore, our patients weren't submitted to any therapy, which used medicines against migraines. Ten subjects were submitted to TINER (through the individual treatment, for every subject in the study group, of trigger points combined with relaxation and emotional training). This, is happened for all the study (one time for one hour, every week, days for five months), with a following phase of prolongation: at first, every fifteen days for other two months, then every month for further two months. A check group, instead, containing the same number of people, didn't carry out any programme. At the end of six months, both the study group and the check group, were submitted to control estimate.

Summary of results

The points, obtained comparing the first MIDAS with the last one, have shown a decrease of 4 points in 14%, 3 points in 15%, 2 points in 15%, 1 points in 22%, with an immutable condition in 32% of cases for the study group. Therefore the result has been achieved only for the patients submitted to TINER. They should improve life quality, reducing the negative working, social and family effect of the headache attacks and of the consequent unpleasant personal experience lived by our tested patients.



Group of study	MIDAS
12%	decrease to 9 Months
16%	4 points
18%	3 points
23%	2 points
31%	1 points
	Not Modified

Conclusion

We can assert that in the study group, submitted to Tiner, life quality, valued through the MIDAS scale, is improved significantly. This is a noteworthy result, above all, if we compare it with the changeless one of the check group. Tiner, seems to have a positive function on the reduction of the headache attacks frequency and the alleviation of their seriousness and particularly regard to realize a new approach to pain.

CASE-REPORT: TRATTAMENTO DI UN PAZIENTE AFFETTO DA NEURALGIA ESSENZIALE DEL TRIGEMINO CON OSSIGENO-OZONO TERAPIA

LUONGO C., OLIVA F., LAIOLA A., RUSSO G., BALDASCINO L., TAVANO A., LUONGO M.

Ambulatorio di Ossigeno-Ozono Terapia, Servizio di Anestesia e Rianimazione, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Seconda Università di Napoli

Introduzione

Descriviamo l'efficacia dell'O₂/O₃ terapia in un caso di dolore cronico pervenuto alla nostra osservazione in quanto persistente nonostante le terapie effettuate nel tempo.

Il paziente è un maschio di 63 anni che dal 2001 ha sofferto di crisi dolorose interessanti la branca mascellare e mandibolare del trigemino sull'emivolto destro.

Numerosi specialisti hanno fatto diagnosi di nevralgia essenziale del trigemino assicurando terapie farmacologiche a base di: oxcarbazepina, lamotrigina e amitriptilina. Giunto alla nostra osservazione (01/03/2012), il paziente risultava in terapia dal 2010 con: Oxycontin 20 mg: 1 cp, 2 v./die; Gabapentin 400 mg: 1 cp, 2 v./die; Lanoxyl: 3-5 gtt/die. Terapia che continua a praticare durante il trattamento con O₂/O₃.

Materiali e Metodi

Il paziente è stato trattato con una miscela O₂/O₃ (30µg/ml in 180 ml di sangue) tramite tecnica GAET (grande autoemotrasfusione). I trattamenti sono stati effettuati ad intervalli regolari in numero di due a settimana, al momento 12 somministrazioni, che verranno continuate fino a raggiungere il numero di venti. I parametri utilizzati per la valutazione dell'efficacia terapeutica del trattamento sono stati estrapolati dalla somministrazione del test di autovalutazione Brief Pain Inventory nei tempi: 0 (inizio terapia), 1 (sesta settimana) e 2 (dodicesima settimana).

Risultati

Il Brief Pain Inventory prevede l'attribuzione di un valore, su una scala da 0 a 10, a determinati aspetti associati al dolore. Riguardo l'intensità del dolore percepita dal paziente nelle ultime 24 ore, lo studio ha dimostrato un miglioramento di 7 punti sul picco massimo, 8 sul picco minimo e 7 sull'intensità mediamente percepita; nel T2 rispetto al T0. Relativamente al quesito 9 (interferenza del dolore sulla qualità di vita), sommando i valori di tutti i sottogruppi, il miglioramento riportato è stato del 70%.

Conclusioni

I risultati rivelano un netto miglioramento della qualità di vita del paziente rispetto sia alle terapie precedenti al 2010, sia al trattamento in corso se considerato nel periodo precedente alla somministrazione regolare di O₂/O₃. Non sono state rilevate fin ora reazioni avverse.

ROTAZIONE DEGLI OPIACEI E MIGLIORAMENTO DEI SINTOMI CON L'ASSOCIAZIONE OSSICODONE/NALOXONE

MARIOT G. ¹, TEDESCO A. ², CAVALLO M. ³

ULSS 5 Ovest Vicentino, Regione Veneto

1. Responsabile UOSD Terapia Antalgica, Ospedale di Valdagno

2. Dirigente UOC Lungodegenza, Ospedale di Lonigo

3. Direttore UOC Lungodegenza, Ospedale di Lonigo

Introduzione

L'associazione di naloxone ed ossicodone permette di raggiungere ottimi livelli di analgesia nel dolore cronico di origine neoplastica senza causare rallentamento del tratto intestinale, responsabile di stipsi, distensione addominale e nausea provocati dall'attivazione dei recettori MOR del plesso mioenterico.

L'assenza di antagonismo a livello sistemico delle due molecole è dovuta alla differenza di biodisponibilità per la somministrazione orale, elevata per l'ossicodone (fino al 90%), ed estremamente ridotta per l'antagonista (2%). Così il naloxone, dotato di affinità oppioidi molto alta, occupa tutti i recettori intestinali, mentre l'agonista, superato il fegato (in cui viene metabolizzato in quantità minime al primo passaggio) esercita la sua azione sistemica.

Anche il naloxone verrà metabolizzato a livello epatico dopo aver svolto l'azione farmacologica, ma in quantità massive, tali da non permettere effetti sistemici.

Materiali e metodi

In una paziente di 63 anni, affetta da microcitoma polmonare destro, con metastasi linfonodali peripancreatiche ed ossee diffuse da D2 a L3, con sintomatologia dolorosa ben controllata da morfina a rilascio controllato, ma in presenza di stipsi ostinata e tensione addominale, abbiamo valutato la possibilità di ruotare l'oppiaceo all'associazione ossicodone/naloxone per cercare di ottenere, a parità di analgesia, una risoluzione della stipsi e della sintomatologia associata.

La paziente era stata sottoposta precedentemente a radioterapia palliativa su D7 e ad un unico ciclo di chemioterapia. In anamnesi si segnala inoltre pregresso adenocarcinoma endometriale asportato chirurgicamente e trattato con radio-chemioterapia.

All'ingresso la paziente si presenta lucida, paraparetica agli arti inferiori, portatrice di catetere urinario per vescica neurogena, l'addome è globoso, teso, dolente alla palpazione profonda con scarsa peristalsi. Soggettivamente la paziente lamenta pesantezza, tensione e gonfiore addominale con difficoltà all'evacuazione.

Il dolore è registrato in cartella tre volte al giorno tramite scala NRS. In terapia con Twice al dosaggio di 60 mg ogni 12 ore.

Dolore medio = 3,0, con un range compreso tra 0 e 10 (due episodi di BTcP). L'alvo viene frequentemente stimolato con enteroclistmi ed applicazione di sonda rettale, oltre ad una terapia procinetica e lassativa di fondo.

La rotazione oppiacea avviene con Targin a dose equianalgessica (30/15 mg ogni 12 ore).

Dopo il primo giorno di terapia si titola la dose a 40/20 mg ogni 12 ore, ottenendo maggiore efficacia clinica.

Riassunto dei risultati

Mantenendo la terapia procinetica e lassativa agli stessi dosaggi, dopo una settimana si assiste a miglioramento clinico del quadro

addominale. L'addome si presenta sempre globoso, ma non teso, diviene trattabile, indolente alla palpazione profonda. La pervietà dell'alvo viene mantenuta dalla terapia procinetica e lassativa, non necessitando però degli enteroclistmi e della sonda rettale utilizzati in precedenza.

La media del dolore si riduce a 1,1 con un range di valori compresi tra 0 e 5.

Conclusioni

L'esperienza clinica conferma i dati desunti dal comportamento farmacologico dell'associazione ossicodone/naloxone, non solo nella prevenzione della stipsi, ma anche nella sua risoluzione quando già instaurata per trattamento cronico oppioide.

Dopo aggiustamento posologico si è ottenuto un controllo del dolore addirittura superiore, senza alcun segno di antagonismo sistemico.

OSTEOPOROSI TRANSITORIA DELL'ANCA: EFFETTI DELLA PALMITOILETANOLAMIDE (TRANSIENT OSTEOPOROSIS OF THE HIP: EFFECTS OF PALMITOYLETHANOLAMIDE)

MARZILLI C 1*, BONETTI C 2*, VALENTI F 2*, PETRUCCI E 2*, SCIMIA P 2*, MARIANI R 2*, ANGELETTI P 2*, MARINANGELI F 2*.

1. Cattedra di Anestesia e Rianimazione, Ospedale S. Salvatore, L'Aquila
2. Cattedra di Anestesia e Rianimazione - Ospedale S. Salvatore, Università degli Studi de L'Aquila

* VADO, Volontariato per l'Assistenza Domiciliare, L'Aquila

L'osteoporosi transitoria dell'anca (TOH) è una malattia rara, di eziologia incerta che colpisce prevalentemente uomini tra i 40 e 60 anni e donne nel terzo trimestre di gravidanza o nel postpartum. L'affezione, autolimitante, è caratterizzata da coxalgia, severa inabilità ed immagini di RM che evidenziano edema dell'osso spongioso a carico dell'epifisi e talora della regione trocanterica (1). Nel caso clinico riportato un uomo di 56 anni, iperteso, giungeva alla nostra osservazione con diagnosi di TOH lamentando severa coxalgia a sinistra: NRS=8 durante il movimento; NRS = 5 a riposo; QOLS = scarsa. L'andatura era claudicante ed all'esame obiettivo veniva riferita dolorabilità all'inguine sinistro e limitazione funzionale. Il paziente era in terapia con disodio clodronato 100 mg/3,3 ml im. a giorni alterni nella fase di attacco; da scalare fino ad una somministrazione/ 15 gg nella fase di mantenimento. Assumeva inoltre acido acetilsalicilico 100 mg/die a scopo profilattico e FANS. L'insorgenza di epigastralgia e rialzi pressori avevano indotto il paziente a sospendere l'assunzione di antiinfiammatori. Si decideva di prescrivere palmitoiletanolamide 600 mg x 2/die. A distanza di una settimana il paziente descriveva miglioramento del quadro clinico, assenza di dolore al movimento, buon riposo notturno e QOLS migliorata, non riferiva effetti collaterali. La terapia veniva proseguita nei tre mesi successivi, fino alla completa risoluzione della patologia. La nostra esperienza dimostra le enormi potenzialità analgesiche ed antinfiammatorie della PEA(2), composto endogeno, che potrebbe rappresentare un valido approccio terapeutico, in condizioni di flogosi cronica(3), per pazienti non responsivi ad altre terapie o in cui sia controindicato l'uso di FANS.

Bibliografia

- 1) Transient Osteoporosis of the Hip; M Rocchietti et al; Hip International 2010 Jul-Sep 20(3): 297-300
- 2) Involvement of the cannabimimetic compound, N-palmitoyl-ethanolamine, in inflammatory and neuropathic conditions: review of the available pre-clinical data, and first human studies; Darmani NA, Izzo AA, Degenhardt B et al; Neuropharmacology. 2005 Jun;48(8):1154-63.

3) Levels of endocannabinoids and palmitoylethanolamide and their pharmacological manipulation in chronic granulomatous inflammation in rats., De Filippis D et al; Pharmacol Research. 2010 Apr;61(4):321-8.

TRATTAMENTO DEL DOLORE NEOPLASTICO DA INFILTRAZIONE METASTATICA DEL SOMA DI C2 DA K POLMONARE: TARGIN VS OXYCONTIN: NOSTRA ESPERIENZA

MASTROMINICO G., ARONNE F., AGLIALORO E, MOLLO M., GALIZIA C., LEONE F., SCAFURO M.

Scuola di Specializzazione in Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva della S.U.N., Napoli

Introduzione

Il dolore neoplastico è un dolore nocicettivo di estrema gravità responsivo agli oppioidi, la cui somministrazione è gravata da noti effetti collaterali quali nausea e stipsi che spesso determinano l'interruzione del trattamento; il seguente case report dimostra che la combinazione Ossicodone/Naloxone è utile nel ridurre l'incidenza, migliorando la collaborazione del paziente alla terapia.

Materiali e metodi

Nel Novembre 2011, C.S., uomo di 57 aa. giungeva presso il D.A.S. di Neurochirurgia della S.U.N, riferendo una lunga storia di cervicalgia, trattata negli anni senza benefici e peggiorata da una successiva estensione algica alla regione deltoidea destra. Valutata con la Scala numerica NRS da 0 a 10 (dove 0 è il minor dolore possibile e 10 è quello più forte possibile), la sintomatologia dolorosa era pari a 8-10, e tale da disturbare il riposo notturno. Una RM del rachide cervicale evidenziava un'alterazione morfo-strutturale del metamero, del dente, della porzione sinistra del soma, dell'apofisi trasversa e del peduncolo omolaterali di C2. Una TAC Torace a strato sottile confermava la diffusa osteolisi del metamero C2, con micro calcificazioni contestuali alla lesione ed evidenziava: a sinistra, una massa infiltrante ilare, occludente il bronco lobare inferiore ed una tumefazione parietale infiltrante il margine laterale della scapola omolaterale; a destra, una formazione solida infiltrante, determinante lisi costali e scapolare omolaterali. L'esame citopatologico dell'agoaspirato delle due tumefazioni poneva diagnosi di neoplasia adenocarcinomatosa epiteliale maligna. Constatata l'inoperabilità della lesione veniva instaurata la seguente terapia antalgica: Durogesic cerotto 50 mcg/ora (un'applicazione ogni 3 giorni); Oxycotin 20 mg cp (1 cp ogni 12 ore); Plasil gtt (20 gtt per os, 1-4/ die al bisogno); Desametasone 4 mg fl (1 fl i.m./die); Pantorc 40 mg cp (1 cp/die). Il paziente veniva rivalutato ad intervalli di cinque giorni.

Risultati

Alla prima valutazione il controllo del dolore era discreto: alla NRS la percezione dolorosa era pari a 7 ma il paziente lamentava nausea e stipsi ostinata dimostrandosi poco collaborativo alla terapia. Si sostituiva Oxycotin 20 mg cp (1 cp/die) con Targin (Ossicodone cloridrato/ Naloxone) 20 mg/10 mg cp (1cp ogni 12 ore). Invariata nei tempi e nelle modalità di somministrazione la rimanente terapia: Durogesic cerotto 50 mcg/ora (un'applicazione ogni 3 giorni); Plasil gtt (20 gtt per os, 1-4/ die al bisogno); Desametasone 4 mg fl (1 fl i.m. al giorno); Pantorc 40 mg cp (1 cp /die). Alla successiva rivalutazione il controllo del dolore era migliorato: la percezione algica si attestava alla NRS 4-5; la nausea e la stipsi si attenuavano. Quindi per una migliore copertura antalgica si modificava il dosaggio dell'oppioide: Targin 40 mg/20 mg cp (1 cp ogni 12 ore), lasciando ancora inalterata la rimanente terapia. A cinque giorni dalla precedente, si valutava nuovamente il paziente: la percezione del dolore era nettamente migliorata con valori alla NRS



1-3; la nausea e la stipsi oppioido-indotte erano ottimamente controllate.

Conclusioni

Alla luce della nostra esperienza abbiamo potuto constatare che la combinazione Ossicodone/Naloxone non solo si è dimostrata efficace nel controllo del dolore neoplastico ma soprattutto nel ridurre l'incidenza degli effetti collaterali oppioido-indotti quali nausea e stipsi, favorendo una maggiore collaborazione del paziente alla terapia farmacologica.

LA STIMOLAZIONE NEUROSENSORIALE POLIMODALE NELLA GESTIONE DEL DOLORE MONTECORBOLI U.

Medico Chirurgo, Pontenure (PC)

L'applicazione clinica e la ricerca sperimentale hanno dimostrato negli ultimi anni come la Stimolazione NeuroSensoriale Polimodale (SNSP) possa risultare efficace nella gestione dell'ansia e dello stress chirurgico pre, intra e post-operatorio.

Ansia, Stress e Nocicezione rappresentano da sempre le basi su cui si fonda la Piramide del Dolore.

La Stimolazione NeuroSensoriale Polimodale (SNSP), che si basa sull'utilizzo e sull'adeguata applicazione di stimolazioni sensoriali a modulazione di frequenza e di ampiezza di tipo visivo, acustico e tattile, consente non solo di ottenere una valida azione ansiolitica non sedativa, ma anche di innalzare la soglia del Dolore attraverso la dissociazione della componente affettiva da quella algica, traguardo così ampiamente perseguito con l'uso della psicofarmacologia.

Alla luce dei nuovi orientamenti della Medicina, che si sta indirizzando verso strategie terapeutiche sempre meno invasive e rispettose del paziente come persona, la Stimolazione NeuroSensoriale Polimodale si propone quale possibile ausilio nella gestione dello Stress, dell'Ansia e del Dolore Acuto e Cronico grazie alla sua azione sulla Sostanza Reticolare Ascendente, sulle strutture sottocorticali (Amigdala) e corticali.

80% OF ALL BACK SURGERIES ARE SUPERFLUOUS

NICOLAISEN C., PRILLMANN S., MARIANOWICZ M.

Marianowicz Center for Modern Orthopedics, Munich
Back Pain Treatment Clinic as part of the Jaegerwinkel
Private Clinic, located in Bavarian-based Bad Wiessee

5-phased plan for leveraging on interventional pain management and minimally invasive procedures to treat acute and chronic back and neck pain avoiding open spine-surgery.

In Germany and around the globe, the increase in the amount of back surgeries performed is dramatic. Over the past decade, the number of back surgeries performed in Germany – which has taken the lead in this domain jointly with the US – has risen by 500 percent. The amount of instrumented surgeries – such as spondylodeses and spinal disc prostheses - herewith saw an increase from 14 to 47 percent. Having said this, all international surveys reveal that as many as 40 % of all back surgeries prove to be unsuccessful. A mere 6% of all surgeries conducted clearly demand surgical intervention due to neurogenic impairment.

In our center for back and neck-focused interventional pain management and minimally invasive procedures, we have developed a phased plan over two decades, based on a track record and expertise of treating around 20,000 patients. Perfectly adjusted to the patients' symptoms of discomfort and a pain scale, it follows the motto of „As little as possible – as much as neces-

sary“, and integrates the most effective conservative, interventional pain-management and minimally invasive procedures, such as PRT, epidural injection, epidural catheter, neuroplasty, intradiscal laser, radiofrequency therapy, interspinous distractors, kyphoplasty, etc. We aim to achieve a pain-free life for our patients without surgery, and cut down on surgical interventions to the least amount that is really necessary, at the same time taking the least of risk for the patient and disburdening social welfare systems.

Our results reveal that near to 80 % of patients on levels 1 and 2 of our algorithm either are free of pain or sufficiently happy, thus rendering any further therapy unnecessary.

A mere 10 - 15% require short-term inpatient or inpatient complex therapy. Less than 10% of all patients need to undergo open surgery. The level of satisfaction with such interventional pain management and minimally invasive procedures approximates 80%, while readiness to repeat such treatment, should need arise, approximates 90%.

Conclusion

Our 5- phased plan which is consistently pursued in compliance with a patient's pain level, clinical picture and illness, allows to circumvent at least 80 % of all open spinal surgeries.

GESTIONE DEL DOLORE EPISODICO INTENSO INCIDENTE IN ONCOLOGIA: CASO CLINICO –TERAPIA INTEGRATA

PARASCANDOLO I.°, MONTANINO A.°, SANTORO S. ^

°Responsabile Ambulatorio Dietoncologia,

Asl Na2 Nord Distretto 37, Oncologia Int. Pascale, Napoli
Oncologia-Senologia, Ospedale S.M.P. Incurabili, Napoli

Introduzione

Il dolore è una manifestazione sensoriale definita secondo l'International Association for the Study of Pain (IASP) come: Spiacevole esperienza sensoriale ed emozionale associata a danno tissutale attuale o potenziale o descritta in termini da rappresentare un tale danno.

Il dolore oncologico riconosce numerose cause biologiche, legate a trattamenti o alla malattia stessa. In percentuale esso può essere da assente a grave:

Esso può essere, inoltre:

- nocicettivo (acuto, intenso, lancinante).
- neuropatico – dovuto a un effettivo danno neurologico da compressione o infiltrazione di strutture nervose.
- misto - dovuto a entrambe le componenti.

L'armamentario terapeutico per combattere il dolore oncologico è oggi molto fornito grazie alla ricerca, che ha reso disponibile farmaci e associazioni farmacologiche di nuova generazione che assicurano flessibilità terapeutica e riduzione degli effetti collaterali. Ricordiamo dunque tra gli altri, codeina, tramadolo ossicodone, idromorfone, fentanyl; e tra le “nuove armi” utili in terapia antalgica, il tapentadolo e l'associazione ossicodone-naloxone che riduce le ostinate stipsi da oppioidi.

Sulla base degli ultimi studi relativi alla bromelina* abbiamo integrato questo enzima nella terapia di alcuni pazienti, in casi selezionati, per valutare eventuale sinergia farmacologica con terapia di base.

*La bromelina, costituita da un insieme di enzimi, è estratta principalmente dal succo e dal gambo dell'Ananas sativa- famiglia delle Bromeliacee).

È conosciuta chimicamente sin dal 1876, ma solo nel 1957 è stata introdotta come sostanza terapeutica quando Heinicke scoprì

che era presente in concentrazioni molto elevate nel gambo d'ananas. Tale miscela è composta principalmente da almeno 4 proteasi cisteiniche a struttura simile, la principale delle quali è la proteasi del fusto mentre altre due sono denominate ananaina e comosaina. Inoltre, sono presenti inoltre piccole quantità di fosfatasi acida, perossidasi, amilasi e cellulasi. L'attività della bromelina viene generalmente espressa in GDU (Gelatin Digestiv Units, cioè Unità Digestive della Gelatina) oppure in MCU (Milk Clotting Unit, cioè Unità di Coagulazione del Latte): 1 GDU = circa 1,5 MCU. La bromelina è attiva in un ampio range di pH, fra 3 e 10, pertanto non dovrebbe essere distrutta dall'acidità gastrica: per cautela tuttavia viene realizzata in formulazioni che contengono sostanze gelificanti o gastroprotettive per garantirne la massima efficacia e assorbimento, che deve avvenire nell'intestino.

Principali Azioni Farmacologiche

Azione antinfiammatoria essa inibisce la trombassano sintetasi, enzima che converte le PG H2 in prostaglandine proinfiammatorie e trombassani.

Azione Antiedemigena Effetto sugli edemi e sulle contusioni: la bromelina si è dimostrata capace di controllare gli edemi sia di tipo post-traumatico che di origine infiammatoria. La bromelina agisce con meccanismo proteolitico sulla fibrina facilitando il recupero della fisiologica funzionalità attraverso il drenaggio del sito infiammatorio e il riassorbimento del travaso emorragico. Diversi studi effettuati sulle contusioni dell'apparato muscolo-scheletrico di sportivi hanno mostrato una diminuzione dell'edema, del dolore a riposo e durante il movimento. Il meccanismo d'azione nei confronti dell'infiammazione dipende dalla capacità dell'enzima di attivare la produzione di plasmina dal plasminogeno e di inibire per contro la conversione del chininogeno in chinina.

È ritenuto possibile che tale azione dipenda anche dalla degradazione proteolitica degli immunocomplessi circolanti. La bromelina ha un'attività antinfiammatoria sia diretta che indiretta. Negli studi sugli animali è stata la più potente delle nuove sostanze studiate, agisce sull'infiammazione, gli edemi e il dolore.

La bromelina svolge un'azione antiedemigena e antinfiammatoria che si esplica mediante un decongestionamento delle sedi di infiltrazione cellulitica, facilitando inoltre il riassorbimento dell'esudato.

Alcuni studi hanno dimostrato che la bromelina può aiutare a ridurre il dolore causato da artriti reumatiche e l'uso prolungato di questo enzima suggerisce che è efficace in trattamenti per patologie che coinvolgono il tessuto connettivo. Inoltre supplementi di bromelina sembrano utili per ridurre tumefazioni, ecchimosi, dolore postchirurgico o traumatico.

Azione digestiva: la bromelina è un enzima proteolitico in grado di idrolizzare le proteine a oligopeptidi ed aminoacidi. Le proteasi cisteiniche infatti rompono i legami peptidici mediante un attacco nucleofilo effettuato dai siti attivi della cisteina. La bromelina è stata impiegata anche come sostituto della pepsina e della tripsina per ripristinare una fisiologica funzione digestiva.

Effetti sull'aggregazione piastrinica: studi in vivo e in vitro hanno dimostrato una certa inibizione dell'aggregazione piastrinica da parte della bromelina, utile in caso di individui che necessitano di fluidificazione ematica. Ne consegue l'avvertenza all'uso contestuale con farmaci antiaggreganti o anticoagulanti, per i possibili effetti di somma o sinergia.

Break Through Cancer Pain o Dolore Episodico Intenso

Il breakthrough cancer pain, (BTcP), o "dolore episodico intenso" (DEI) è un picco doloroso che "emerge" da una terapia di base adeguatamente formulata. Il trattamento del BTcP riconosce attualmente le formulazioni di Fentanyl citrato orosolubile, in pastiglie transmucosali e in formulazione intranasale, per la ra-

rida attività farmacologica sovrapponibile al picco di BTcP. A tal proposito ricordiamo che il fentanyl è un analgesico oppioide, che interagisce principalmente con il recettore- μ per gli oppioidi.

Ricordiamo l'azione dei recettori Mu, Kappa, Delta:

I tre i recettori hanno un'azione di tipo analgesico sebbene questo si esplicita a diversi livelli da parte dei vari recettori.

- Mu: Genera analgesia (livello sovraspinale), depressione respiratoria, diminuzione attività gastro intestinale, euforia, miosi.

- K: Genera analgesia (livello spinale), miosi, depressione respiratoria, disforia (a differenza dei recettori Mu).

- Delta: Non genera analgesia, ma riduce il transito intestinale e deprimono il sistema immunitario.

I recettori Mu localizzati anatomicamente nella sostanza pontobulbare e nel nucleo del tratto solitario regolerebbero la sensibilità del centro respiratorio alla pressione arteriosa della anidride carbonica. Il recettore Mu e il recettore K svolgerebbero ruoli opposti nell'attivazione della trasmissione dopaminergica del fascio mesocorticolimbico.

Materiali e Metodi

Caso clinico

Visita domiciliare: La paziente è una donna di anni 70 allettata, incontinente, patologia di base adenocarcinoma polmonare a cellule squamose, con metastasi ossee. La paziente è inoperabile per la dimensione della lesione, che infiltra la parete costale e il mediastino e per concomitanti patologie (cardiopatologia, pregresso ima). Ha praticato chemioterapia con vinorelbina, interrotta per effetti collaterali (neutropenia) e radioterapia a scopo palliativo. La qualità della vita è molto scadente, il BMI 18.5.

Performance status secondo Karnofsky 30/40. Si decide per un progetto terapeutico palliativo.

Si prescrive un supporto nutrizionale con puree istantanei e polveri proteiche specifiche in oncologia, derivate dalle proteine del latte. La paziente ha assunto per il controllo del dolore codeina +paracetamolo e tramadolo al bisogno. Si decide di sospendere i suddetti farmaci e somministrare alla paziente fentanyl transdermico 50 mcg e rivalutare dopo sette gg. La paziente raggiunge, a detta dei caregivers, una discreta compliance al dolore. Non sopraggiungono effetti collaterali importanti, quali nausea e stipsi. Tuttavia i caregivers riferiscono un'esacerbazione del dolore alla manovra di pulizia. Si decide di somministrare fentanyl 200 trans mucosale in pastiglia con applicatore 10 min prima di procedere alla manovra per controllare il DEI procedurale. Si aggiunge bromelina 200 mg/die come antiedemigeno e per valutare l'eventuale sinergia farmacologica con l'analgesico oppioide di base. Si rivaluta dopo 7 giorni.

Il dolore, durante la manovra di pulizia, alla scala vas è riferito dai caregivers molto meno intenso.

La paziente resta in trattamento per due settimane. Dopo tale periodo compaiono ulcere alla mucosa buccale che limitano l'alimentazione e impediscono la somministrazione della pastiglia di fentanyl.

Si prescrive soluzione muco adesiva riparatrice sostituendo al BPcT fentanyl 100 intranasale 1 spruzzo per narice. Questo adeguamento terapeutico, cui concorrono più farmaci incluso la bromelina nella sua azione antiedemigena/antinfiammatoria, controlla il dolore procedurale rendendo la manovra di pulizia ben tollerata dall'ammalata.

In conclusione riteniamo utile osservare se la bromelina possa avere azione sinergica nel controllo del dolore oncologico, nel tentativo di usare tutte le armi terapeutiche oggi disponibili a vantaggio della qualità della vita dell'ammalato.

Bibliografia

1) Turk DC. Remember the distinction between malignant and be-



nign pain? Well, forget it.

Clin J Pain 2002; 18:75-76

2) Lora Aprile P, Cancian M, Apolone G, Bonezzi C. Documento di indirizzo sull'assistenza al paziente con dolore cronico non oncologico in medicina generale. Pacini Editore, Pisa, 2008.

3) Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, et al. Symptoms during cancer pain treatment following

4) WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. Pain 2001; 93: 247-257

5) Cherny NI, Catane R, European Society of Medical Oncology Taskforce on Palliative and Supportive Care. Attitudes of medical oncologists toward palliative care for patients with advanced and incurable cancer: report on a survey by the European Society of Medical

6) Oncology Taskforce on Palliative and Supportive Care. Cancer 2003; 98: 2502-2510

7) Ferris FD, Bruera E, Cherny N, et al. Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps – from the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2009; 27: 3052-3058

8) Maurer HR. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. Cell Mol Life Sci 2001; 58:1234-45

9) Desser L, Zavadova E, Herbacek I. Oral enzymes as additive cancer therapy. Int J Immunotherapy. 2001; 17(2-3-10):153-161.

10) Bruneton J. Pharmacognosie et phytochimie plantes medicinales. Ed. Lavoisier, Paris, 1993.

11) Sanna A. Formulario pratico di fitoterapia. Ed. Tecniche nuove, Milano, 1994.

12) Lotz-Winter H. On the pharmacology of bromelaine: an update with special regard to animal studies on dose dependent effects. Planta Med. 56, 249-253, 1990.

13) Taussig S.J. et al. Bromelain, the enzyme complex of pineapple (Ananas comosus) and its clinical application. An update. J. Ethnopharmacol. 22, 191-203, 1988.

14) Braun J.M. et al. Therapeutic use, efficiency and safety of the proteolytic pineapple enzyme Bromelain-POS in children with acute sinusitis in Germany. In Vivo. 19(2):417-21, 2005.

15) Brien S. et al. Bromelain as an adjunctive treatment for moderate-to-severe osteoarthritis of the knee: a randomized placebo-controlled pilot study. QJM. 99(12):841-50, 2006.

16) Secor E.R. et al. Oral Bromelain Attenuates Inflammation in an Ovalbumin-induced Murine Model of Asthma. Evid Based Complement Alternat Med. 2008 Mar; 5(1):61-9, 2008

ZICONOTIDE FOR TREATMENT OF SEVERE, REFRACTORY, CHRONIC, PELVIC CANCER PAIN. A PROSPECTIVE STUDY

QUATTRONE D., BOVA G., PIZZIMENTI M.I.², DAVID A.¹, MANDOLFINO T.¹, BELLINGHERI F.

ASP Messina - P.O. San Vincenzo., Department of Oncology, Taormina

1. Università degli Studi Di Messina – Dipartimento di Neuroscienze, Scienze psichiatriche ed anestesioleologiche

2. Università degli Studi Di Messina – Dipartimento di Neuroscienze, Scienze psichiatriche ed anestesioleologiche, Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione

Background and aims

Ziconotide is effective and safe to treat chronic pain of both neuropathic and nociceptive origin. Aim of this prospective study is to compare the analgesic effect and safety profile of intrathecal (IT) administration of ziconotide in patients suffering of severe mixed pain related to pelvis cancer.

Patients and methods

32 patients with severe, refractory, chronic pelvic pain, implanted

with an electronic drug delivery pump, was been assigned in two group to receive intrathecal (IT) ziconotide titrated over 1 to 6 week. One Group (16 patients) was been treated with IT Ziconotide (Gr Z), added to systemic opioids therapy; the other group (19 patients), just treated with IT morphine, received a combined IT treatment of Morphine and ziconotide (Gr M-Z). Opioids switching was been perform for both groups only before the observation. First end point was the decreasing of pain intensity of 40% of VAS score at baseline. Safety was evaluated via AEs report.

Results

A significant median percentage improvement in pain intensity was seen at 4rd week for 10 patients (24.8%) of GrZ and maintained through week 6th, requiring up titration of the analgesic dosage; GrZ patients reported good to excellent pain control on the CGI since the 4th day of treatment. 12 patients of Gr M-Z achieved a good and satisfactory pain relief since the 2nd day of treatment and maintained through week 6th, without a frequent up titration of the IT drugs. During the 6 week observation the consumption of rescue opiates and adjuvant drugs decreased of the 19.6% of the baseline drugs amount. 12 of the 32 patients (44.8%) experienced AEs (confusion, dizziness and increasing of CPK serum level) during titration and the treatment was been suspended.

Conclusions

For both group IT ziconotide combined with an opiate provided pain relief.

STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO SULLA GESTIONE DEL DOLORE POSTOPERATORIO IN CARDIO-CHIRURGIA

RAMAZZINA A. ¹, POGNANI C. ²

1. Infermiere, Unità Operativa di Cardiocirurgia, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare,

2. Dirigente medico, Servizio di Anestesia

e Rianimazione, Dipartimento di Emergenza-Urgenza, Azienda Ospedaliera Carlo Poma, Mantova

Introduzione

Anche se l'importanza di un efficace controllo del dolore postoperatorio è generalmente riconosciuto sia sotto l'aspetto etico che clinico, inteso come fattore che può contribuire alla riduzione della morbilità perioperatoria, spesso il dolore acuto associato alle procedure chirurgiche rimane ancora sottovalutato o trattato in maniera insufficiente. Con questa indagine retrospettiva ci siamo pertanto proposti di verificare l'adeguatezza delle strategie terapeutiche adottate per la gestione del dolore nella nostra Unità Operativa di Cardiocirurgia.

Materiali e metodi

A questo scopo abbiamo raccolto i dati relativi alle misurazioni del dolore soggettivo tramite scala verbale numerica (scala VNS) effettuate nel corso della degenza postoperatoria in un campione di 200 pazienti ricoverati presso il nostro reparto nel primo semestre del 2010. L'intensità del dolore riferito dai pazienti, tutti sottoposti a trattamento chirurgico tramite sternotomia mediana, è stata analizzata in funzione di età, sesso, tipo di intervento chirurgico e trattamento antalgico ricevuto (tramadolo, tramadolo più ketorolac, paracetamolo, morfina o nessuna terapia analgesica).

Risultati

L'analisi dei dati mostra che nella maggior parte dei casi il controllo del dolore era soddisfacente, con una bassa frequenza di dolore grave durante la prima giornata di degenza in reparto dopo l'in-

tervento. Analizzando la mediana dei valori riscontrati suddivisi per fasce d'età si nota che nei pazienti con età superiore a 75 anni il dolore è meno riferito anche se non in modo statisticamente significativo; così pure tra i sessi dove le donne presentano una curva di mediana leggermente più alta ma non statisticamente significativa. Non vi è differenza significativa neppure tra le tipologie di intervento chirurgico. Le misurazioni del dolore in prima giornata postoperatoria ha invece dato punti di discussione per quanto riguarda la tipologia di trattamento antalgico somministrato. In generale l'intensità del dolore era più bassa per i pazienti trattati con morfina, somministrata mediante pompa elastomerica con inizio dell'infusione prima del trasferimento dall'Unità di Terapia Intensiva Postoperatoria. Buoni risultati si sono ottenuti anche con il trattamento con tramadolo o tramadolo associato a ketorolac pur evidenziando un periodo di "scopertura analgesica" dovuto ad un approccio più tardivo avvenuto direttamente nel reparto di degenza cardochirurgico e non in Terapia Intensiva Postoperatoria come avveniva per la morfina. Le ultime rilevazioni della giornata mostrano che le differenze riscontrate fra i vari gruppi sono minime indicando una parità di efficacia dei trattamenti nelle 24 ore.

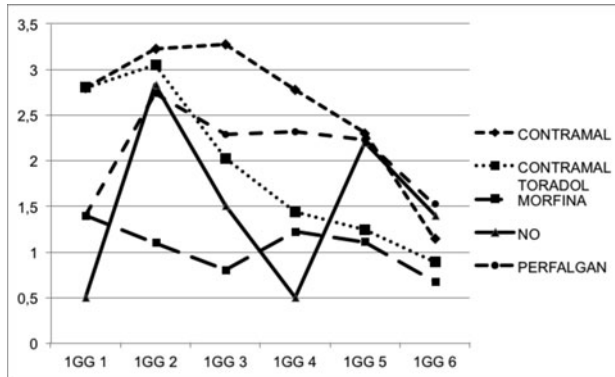


Figura. Media dei valori VNS rilevati nel corso della prima giornata di degenza postoperatoria per i diversi gruppi di trattamento

Conclusioni

I risultati ottenuti ci permettono di dare una valutazione complessivamente positiva sull'approccio alla gestione del dolore postoperatorio adottato nel nostro reparto cardochirurgico soprattutto per quanto riguarda la prevalenza del dolore moderato o intenso. Tale approccio appare però ulteriormente migliorabile, soprattutto in termini di scelta e modalità di somministrazione della terapia analgesica come emerso dall'analisi dei dati. L'utilizzo di protocolli operativi interdipartimentali andrebbero sviluppati ulteriormente per avere un approccio più regolare e sistemico al fenomeno dolore e per utilizzare regimi terapeutici multimodali ottimali. I dati suggeriscono anche che un trattamento antalgico andrebbe sempre garantito almeno nella prima giornata postoperatoria preferendolo a quello "a richiesta" da parte del paziente.

GESTIONE DEL DOLORE POST-OPERATORIO UROLOGICO IN ETÀ PEDIATRICA. EFFICACIA DEL PARACETAMOLO E.V. VERSUS FANS (FARMACI ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI)

SCALFARO C., CACCIA F.¹, RUZZA M.L., GIBELLI M., CUCCHI L.¹, PODESTÀ A.F.

Dipartimento di Scienze dell'Età Evolutiva – UOC di Pediatria e Neonatologia, AO Ospedale San Carlo Borromeo, Milano

¹. UOS di Chirurgia Pediatrica, AO Ospedale San Carlo Borromeo, Milano

Introduzione

Il dolore è un'esperienza comune nei bambini sottoposti ad intervento chirurgico.

È da considerare una complicanza dello stesso e, come tale, va trattata o meglio prevenuta. Obiettivo del nostro studio è valutare l'efficacia del paracetamolo e.v. nel controllo della sintomatologia algica nei pazienti sottoposti a chirurgia urologica maggiore (ipospadia, reimpianti vescico ureterali, nefrectomie).

Materiali e metodi

Sono stati reclutati negli anni 2009-11 120 bambini di età compresa fra 0,7 e 12 anni sottoposti ad interventi di chirurgia urologica maggiore. Per la rilevazione e la valutazione del dolore sono state utilizzate le scale algometriche di auto e di eterovalutazione più comunemente utilizzate (FLACC, Wong Baker, VAS) Nei bambini di età inferiore ai 6 anni è stato utilizzato elettivamente il paracetamolo e.v. al dosaggio di 15 mg/kg dose/ogni 6-8 ore, per la minore incidenza di effetti collaterali. Nei bambini più grandi i FANS (ketoprofene) sono stati utilizzati come farmaco di prima scelta.

Discussione

Il paracetamolo è considerato farmaco di seconda scelta nel trattamento del dolore post chirurgica moderato-severo. La nostra esperienza ha dimostrato che la via di somministrazione (e.v.) la precoce attivazione del piano terapeutico già in camera operatoria e l'approccio multimodale (chirurgo, anestesista, pediatra), hanno permesso di ottenere risultati soddisfacenti, sovrapponibili a quelli ottenuti con farmaci antiinfiammatori non steroidei, considerati di prima scelta nella gestione del dolore di maggior intensità.

Conclusioni

Il paracetamolo, farmaco di norma molto ben tollerato, si è mostrato efficace nel controllo del dolore moderato severo post chirurgico nel bambino in età prescolare. Molto è legato all'organizzazione del lavoro e alla collaborazione tra le differenti figure professionali che attendono al bambino.

IL CONTROLLO DEL DOLORE CON LA MEDITAZIONE NĀQORIN ŌRIŠA

SCARPA C., IGNACIO H.¹

Neuropsichiatra infantile, Psicoterapeuta ASL Napoli 1, Membro SIPNEI
¹. Psicoterapeuta transpersonale, Lucca, Membro SIPNEI

Negli ultimi anni sono stati pubblicati molti studi scientifici sull'efficacia della meditazione e la pratica della meditazione sembra essere un elemento comune a moltissime culture.

All'inizio degli anni '90 la dottoressa Heliana Ignacio, psicologa clinica di origine brasiliana - con esperienza diretta e ampio approfondimento della cultura e della tradizione afro-brasiliana - ha introdotto, in Europa, nella meditazione i korin, canti sacri di origini africane, quale strumento terapeutico di gruppo integrato alla psicoterapia.

L'idea di proporre la meditazione producendo ritmi le venne alla fine degli anni '70. Iniziò nelle scuole elementari, a Belo Horizonte, in quartieri poveri con bambini affetti da deficit di attenzione, problemi comportamentali, iperattività, difficoltà di apprendimento. L'età di questi bambini variava fra i 7 e 10 anni. Riscontrò fra i bambini miglioramento dell'attenzione, della memoria e un comportamento meno aggressivo.

Questa meditazione consiste nel seguire il ritmo naturale della propria respirazione e nel porre attenzione alle sensazioni che arrivano al livello della propria pelle. Seguire il ritmo della propria respirazione aiuta a sentire il contatto, sia esterno che interno, e il confine della propria pelle. Si fa percussione con la bocca, con i



pedi, con le mani che percuotono il corpo o battendo a tempo le mani, alternando al silenzio e cantando i korin.

La lingua, organo di senso, fa da mediatore. Rilassare la lingua permette di uscire della postura "di star pronto a" che è stressante e comporta non solo tensione alla lingua, alle mascelle, ai muscoli della bocca e della nuca, ma anche diminuzione della secrezione di saliva. Attivando le mucose delle papille gustative, producendo più saliva forse siamo in grado non solo di digerire il cibo ma anche l'esperienza fatta, dolorosa o meno. Anche gli occhi sono coinvolti e partecipano nei movimenti della masticazione o della deglutizione e perciò riusciamo ad assorbire la realtà adesso più chiara...

L'aspetto interessante della sperimentazione della dott.ssa Ignacio consiste nella concordanza tra i dati empirici, derivanti dal lavoro con i bambini, e quelli sperimentali della neurofisiologia sugli effetti del parasimpatico, che approfondiremo nel poster.

Il corpo è lo strumento coinvolto per esprimere e produrre suoni con movimenti ritmici. Nella tradizione afro-brasiliana il corpo è considerato un tempio; esso contiene gli stessi elementi della natura viva che incontriamo dentro di noi e nell'ambiente naturale dove viviamo. La natura viva viene detta "energia degli òrisa". L'obiettivo della meditazione è l'unione con il proprio òrisa, approfondendo la conoscenza di Sé, migliorando il proprio carattere.

Gruppi di meditazione integrata alla psicoterapia ispirati al modello proposto vengono tenuti in Toscana, a Napoli e a Strasburgo. L'integrazione della meditazione alla psicoterapia ha contribuito a determinare:

- uno stato di benessere generale;
- un evidente miglioramento dell'ansia, della sintomatologia asmatica e dei disturbi di attacchi di panico;
- diminuzione dello stress cronico e dello stress ossidativo;
- notevole incremento della durata delle fasi di remissione di malattie infiammatorie croniche ed autoimmuni;
- controllo del dolore cronico;
- gestione consapevole della propria salute.

VALUTAZIONE DEL COMPORTAMENTO DI MALATTIA IN PAZIENTI CON DOLORE CRONICO TRATTATI CON TENS: UNO STUDIO PILOTA

SCARSELLA P. ¹, LANDI M. ¹, IANNI S. ¹, FERRARA M ²

1. S.O.D. Terapia del Dolore, Ospedale Piero Palagi, ASF, Firenze

2. MOM 3 Ospedale Piero Palagi, ASF, Firenze

Introduzione

Molti studi in letteratura hanno valutato come il comportamento di malattia, definito come "il modo in cui alcuni sintomi possono essere percepiti, valutati e manifestati da differenti tipi di persone" (Mechanic e Volkart, 1960, Pilowsky, 1969), presentino una stretta relazione con la severità dei sintomi fisici, la disabilità e l'atteggiamento di dipendenza dai servizi nei pazienti affetti da dolore cronico. Lo scopo di questo lavoro è valutare il comportamento di malattia in pazienti con sintomatologia algica determinata da patologie degenerative di tipo artrosico in trattamento con TENS (stimolazione elettrica transcutanea, apparecchi: Compex 1100 STR) presso la S.O.D. Terapia del Dolore dell'Azienda Sanitaria Firenze nel periodo dicembre 2011-gennaio 2012.

Materiali e metodi

Per la valutazione del comportamento di malattia è stato utilizzato il test psicométrico IBQ (Illness Behaviour Questionnaire), un test autosomministrato che esplora i sentimenti e le attitudini del paziente rispetto alla propria malattia, la percezione della reazione al suo stato da parte di persone significative, quali familiari ami-

ci e curanti e la visione della propria situazione psicosociale. Gli ambiti indagati comprendono:

- 1) Ipocondria generale (IG), ovvero informazioni circa la preoccupazione fobica del paziente rispetto al proprio stato di salute;
- 2) Convinzione di malattia (CM), cioè la convinzione che il paziente dimostra nei confronti della sua malattia e la risposta alle rassicurazioni del medico;
- 3) Percezione somatica/psicologica (PS/PP), ovvero il valore attribuito alla componente psicologica e a quella somatica del proprio disturbo;
- 4) Inibizione affettiva (IA), inerente le difficoltà nell'esprimere sentimenti personali, soprattutto se negativi;
- 5) Disforia (D), che valuta l'ansietà e la depressione che accompagnano la malattia;
- 6) Negazione (N), cioè il rifiuto da parte del paziente di ammettere di avere una qualsiasi difficoltà nella sua vita, oltre quelle dovute alla malattia;
- 7) Irritabilità (I), ovvero la tendenza del paziente a provare sentimenti di rabbia e irritazione.

L'indagine preliminare è stata svolta su 25 pazienti affetti da patologie dolorose croniche riacutizzate (in corso di artrosi primaria) che ricevevano trattamento con TENS.

Riassunto dei risultati

L'esiguità dei numeri finora analizzati dal nostro studio pilota non consente di poter generalizzare i risultati ottenuti. La popolazione considerata presenta un'età media piuttosto elevata ($75,04 \pm 7,34$ anni), la preponderanza del sesso femminile (62,5%) e la presenza di un comportamento di malattia non adattivo (62,5%). Il profilo prevalente appare la negazione (60% dei pazienti con comportamento di malattia maladattivo). Il numero di accessi appare piuttosto elevato: il 58,3% dei pazienti ha effettuato cicli di trattamento per più di una volta. Il valore medio della VAS alla prima visita è $7 \pm 1,3$.

Conclusioni

La IASP definisce il dolore cronico come un'esperienza sensoriale ma anche emozionale spiacevole, pertanto i livelli di diagnosi e di intervento devono comprendere aspetti fisici ed emotivi.

Appare necessario un ampliamento dello studio attuale che si estenda a tutti i pazienti in cura presso la S.O.D. Terapia del Dolore dell'Azienda Sanitaria Firenze per poter evidenziare caratteristiche di comportamento di malattia che orientino interventi più specifici.

FENTANYL PECTINA SPRAY NASALE NEL BREAKTROUGH CANCER PAIN (BTCP). ESPERIENZA POSITIVA IN HOSPICE SCHEMBARI M.

Hospice "Kairos" Siracusa - ASP Siracusa

Introduzione

Nel trattamento del "Breakthrough cancer Pain" (BTCP) come riportato da review della letteratura scientifica il fentanyl garantisce la maggiore riduzione del dolore. La letteratura scandagliata evidenzia come garantisca più del 99% di probabilità di fornire la massima riduzione del dolore entro 15 minuti dall'inizio dell'episodio di BTCP (1). Sono disponibili numerose formulazioni di fentanyl, con l'indicazione al trattamento del BTCP, che presentano lunghi tempi di somministrazione e non utilizzabili in caso di xerostomia, mucositi o altre affezioni del cavo orale, condizioni frequenti nel paziente oncologico (2). Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia e tollerabilità del trattamento con Fentanyl-pectina spray nasale nel Breakthrough cancer Pain (BTCP) tra le opzioni terapeutiche in grado di aderire al peculiare profilo temporale del BTCP.

Materiali e metodi

Nel nostro studio sono stati arruolati c/o il nostro Hospice 10 pazienti oncologici di ambo i sessi (M 6 – F 4), in fase avanzata e avanzatissima di malattia (aspettativa di vita 1-4 mesi), selezionati sulla base dei seguenti criteri di eleggibilità: aspettativa di vita superiore a 30 giorni; presenza di dolore cronico di base in terapia con oppioidi del III gradino; dolore di base controllato da almeno 3 giorni ed insorgenza di BTcP < 4 volte al giorno, VAS a riposo < 3, stato di coscienza indenne. Erano esclusi dallo studio pazienti con pregressa radioterapia facciale o di episodi di epistassi. I pazienti sono stati monitorati nell'arco di tre settimane di trattamento rilevando per ciascuno: grado di intensità del BTcP misurata tramite scala NSR a 11 punti determinati ai minuti 0, 10, 20, 30 e la valutazione soggettiva dell'efficacia espressa dal paziente con scala verbale. Si valutava, inoltre, il tempo di latenza del farmaco rescue oltre la durata d'azione, effetti collaterali ed indice di Karnofsky; ogni episodio di BTcP veniva trattato con 1 puff. Poteva essere eseguito un secondo puff nell'altra narice se a distanza di 10 minuti non si raggiungeva un'analgesia ottimale. L'inizio del trattamento avveniva con dosi di fentanyl-pectina impiegando dosaggi disponibili con formulazione (100, 200). Se dopo la somministrazione non si otteneva adeguata analgesia, trascorsi 10 minuti era somministrata una seconda dose di uguale dosaggio. Stabilita la dose analgesica il dosaggio proseguiva con quel dosaggio.

Risultati

Con entrambi i dosaggi si è osservato un tempo di latenza medio di (11 min) e si è osservato un positivo rapporto dose-risposta indifferentemente dai livelli di oppioide ATC utilizzato per il controllo del dolore cronico di base. I punteggi medi PID ovvero la differenza dell'intensità del dolore da 10 a 30 minuti sono risultati statisticamente significativi per tutti i dosaggi utilizzati. Dopo 10 minuti dalla somministrazione si è osservata una riduzione dell'intensità del dolore > 40% nel 60% degli episodi trattati. L'85% dei pazienti ha giudicato il prodotto buono/molto buono/ eccellente nel trattamento degli episodi di BTcP

I punteggi relativi all'impressione del paziente dopo 10', sono risultati significativi per entrambi i dosaggi. Il 90% dei pazienti ha giudicato il prodotto facile/molto facile da usare. Gli effetti collaterali relativi al trattamento, di intensità lieve e moderata erano rappresentati da nausea e vomito nel 13% e 6% rispettivamente, facilmente gestiti.

Discussione

Tutti i dosaggi valutati si sono dimostrati efficaci e ben tollerati indipendentemente dai livelli di oppioide utilizzato per il controllo del dolore cronico di base.

L'effetto analgesico, proporzionato linearmente all'aumentare del dosaggio, era caratterizzato da un rapido inizio e buona tollerabilità. Il fentanyl-pectina spray nasale per la sua elevata lipofilia che per la naturale vascolarizzazione della mucosa nasale, che ne garantiscono l'assorbimento, ha presenta buon tempo d'azione, con una copertura del BTP alto. Questo dimostra un profilo analgesico adatto al trattamento del BTcP ed un profilo di sicurezza e tollerabilità buono.

Conclusione

Nonostante i limiti del nostro studio correlato al numero dei pazienti arruolati, il fentanyl-pectina, somministrato per via intranasale, rappresenta un valido ed efficace farmaco nella gestione rapida del BTPcP, importante per ottenere una buona qualità di vita del paziente oncologico.

Va segnalata l'importanza della comunicazione e dell'informazione col paziente e caregivers sull'uso del prodotto utilizzato. Seppure

tutte le modalità di somministrazione sono ampiamente utilizzate nella pratica clinica i studi, più ampi, alcune formulazioni del Fentanyl richiedono complessa istruzione del paziente e dei caregivers che potrebbero condizionare la fase di assorbimento del farmaco e limitarne i benefici. Questo potrebbe comportare che, talvolta, il BTcP è in risoluzione quando comincerebbe l'effetto farmacologico con la possibilità peraltro di effetti collaterali inutili. Sono opportuni ulteriori studi sulla cause multifattoriali che possono interferire sull'efficacia del farmaco per ogni via di somministrazione tale da scegliere la miglior formulazione di farmaco per ogni singolo paziente.

Bibliografia

- 1) Efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer". D. Vissers, W. Stam, T. Nolte, M. L. Nycomed, J. Jansen. Current Medical Research & Opinion Vol. 26, No. 5, 2010, 1037-45.
- 2) Intranasal fentanyl: from pharmacokinetics and bioavailability to current treatment applications. Panagiotou I., Mystakidou K. Expert Rev Anticancer Ther. 2010; 10:1009-21.
- 3) A comparison of intranasal fentanyl spray with oral-transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomized, crossover trial. Mercadante S., Radbruch L., Davies A et al. Curr Med Res Opin 2009; 25:2805-15.

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE INTEGRATO E DOLORE FACCIALE CRONICO IDIOPATICO: QUANDO L'ENIGMA DELLA SFINGE TROVA IL SUO EDIPO

SCHIAVONE V., AMBONI M., BARRA G., CIOFFI V., D'ALICANDRO M., LONGO K., SURRENTINI E., TRAMONTANO R., VITALE C.

IDC Hermitage Capodimonte, Napoli

Introduzione

Il dolore facciale cronico idiopatico viene descritto come un dolore persistente, ad etiologia ignota, che non possiede le caratteristiche tipiche delle nevralgie. Il trattamento è complesso, con altissima percentuale di drop-out. Scopo del presente lavoro è presentare un caso clinico di dolore facciale atipico trattato con approccio multidisciplinare in regime di ricovero. Materiali e Metodi. Donna, 68 anni, lamenta disestesie "atipiche" all'emivolto destro ed in regione mandibolare omolaterale esordita 3 anni prima a seguito di asportazione di una formazione cistica alla guancia di destra. Tale sintomatologia sarebbe stata accompagnata da deflessione del tono dell'umore, inappetenza e dimagrimento. Esami neurografici nella norma. Ha consultato diversi specialisti, con scarsa compliance alle terapie prescritte per riferita insorgenza di eventi avversi. All'esame di stato mentale emerge deflessione del tono dell'umore in soggetto con personalità istrionica. Si propone alla paziente un modello di intervento multidisciplinare integrato (psichiatra, riabilitatore, personale infermieristico) in regime di ricovero, al fine di stabilire una proficua alleanza terapeutica, una gestione della terapia non demandata alla paziente e/o ai familiari (inglobati nel sistema-sintomo) e di lavorare sull'insight di malattia (assente all'ammissione in reparto). Viene istituita terapia con duloxetine, olanzapina, pregabalin e clonazepam usato per uso topico (collutorio). Riassunto dei risultati. Il modello psicopatologico proposto ipotizza che l'interazione di una personalità di base tendente alla drammatizzazione ed alla esagerazione con fattori non modificabili (età, invecchiamento percepito come invalidante) abbia prodotto un conflitto intrapsichico; tale conflitto, non risolvibile con un adattamento non patologico, stante la suddetta personalità di tipo istrionico, è possibile sia esitata in una condizione depressiva caratterizzata da abulia, anedonia ed apatia. Lo scarso



insight, favorito anche dall'ambiente familiare "inglobato" nella condizione patologica, avrebbe favorito il "mascheramento" (per usare un termine caro alla psicopatologia classica) dei sintomi depressivi con altri socialmente più accettabili, quali una menomazione fisica. L'intervento chirurgico e la condizione di "fastidio" lamentato alla porzione interna della guancia di destra sarebbe servita da innesco e da elemento di continuità del disturbo: vi era una "malformazione" che è stata asportata chirurgicamente, da cui è esitata una cicatrice "che è lì", altrettanto concreta e visibile (come l'invecchiamento) e che si manifesta con un disturbo invalidante. Completa il quadro "l'incapacità" diagnostica e terapeutica dimostrata dai numerosi specialisti interpellati. Il disturbo rappresenterebbe uno sviluppo di personalità con l'interazione di fattori "psicosociali". La strategia terapeutica attuata ha portato ad una riduzione del fastidio orale lamentato rispetto alla ammissione in reparto, misurato secondo la Visual Analog Scale (VAS), superiore al 50% (dal valore 8 iniziale al valore 3). Tale miglioramento si è mantenuto anche a distanza dalla dimissione (VAS = 3 a 90 giorni dalla dimissione, in assenza di ulteriori controlli clinici). Si osserva, inoltre, risoluzione dell'episodio depressivo.

Conclusioni

L'approccio clinico per i disturbi algici idiopatici deve essere di tipo multidisciplinare integrato, centrato sull'analisi del disturbo e dei fattori complicanti (diagnosi multiassiale) e non disgiunto dall'utilizzo di un approccio "somatico". Sarebbe auspicabile, inoltre, l'instaurazione della terapia in regime di ricovero per favorire, con il contatto continuo con gli operatori, un "clima" terapeutico efficace.

SCLERODERMA AND PICC LINE: A NEW PATIENTS OPPORTUNITY

SCOCCA A., DE LUCIA T., PAROLI M., D'ASCANIO A.*, POLI P.
Pain Therapy Unit, Dept. of Oncology, Santa Chiara University Hospital, Pisa
Rheumatology Unit, Dept. of Rheumatology, Santa Chiara University Hospital, Pisa

Introduction

Scleroderma makes difficult to find and manage peripheral vein access because of the abnormal connective tissue growth. PICC line is a peripheral inserted central catheter but without the risks associated to CVC (Central Venous Catheter).

Objective

Describe the use of PICC line as safe alternative in patients affected by scleroderma a for which a central line is often the only opportunity to give infusion therapies.

Methods

We collect data of 30 female patients from January 2008 to December 2010. Insertion complications included bleeding. Post-insertion complications included mechanical phlebitis, catheter occlusion thrombosis, local or systemic catheter-related infections, catheter fracture, dislodgement or external breakage, accidental removal. PICC nurse assessed site conditions weekly, as well as dressing changes and catheter function.

Results

We have no insertion complications. We have a total of 10 post-insertion complications: six catheter occlusion, and four accidental removal.

Conclusion

PICC line is safer to place if compared with other CVCs. All complications related to PICC use observed occurred because ward

nurses and homecare nurses was not well trained to PICC management. PICCs are associated with a significantly lower rate of mechanical complications (hemothorax, pneumothorax) and are cheaper than CVCs.

In conclusion PICC proved to be a reasonably safe and reliable way of providing therapy requiring prolonged IV access in patients with scleroderma remaining a convenient and reasonable alternative to other central venous access.

GENERATORE DI IMPULSI DI TENSIONE CONTROLLATO DA SOFTWARE (PBK-2C): ESPERIENZA CLINICA

SCORDO G., SILVESTRI C., CASALI M., GIANFELICE V., ZORBO S., LAZZARI M.

Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica,
Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata
HUB Medicina del Dolore

Premesse

La PBK-2C è un dispositivo elettromedicale non invasivo che offre un innovativo approccio terapeutico alle patologie dolorose di origine vascolare, neurologiche, ortopediche e reumatologiche la cui componente essenziale è rappresentata dall'infiammazione, dalle alterazioni del microcircolo e dalle contratture muscolari. Il suo funzionamento si basa su impulsi di tensione con frequenza, durata ed intensità variabile che vengono veicolati al paziente per via trans-cutanea mediante elettrodi posti in prossimità dell'area da trattare.

Materiali e metodi

Tra Novembre 2009 e Febbraio 2012, presso l'HUB di Medicina del Dolore del Policlinico "Tor Vergata" sono stati sottoposti ad un ciclo di 10 sedute di Terapia a Impulsi di Tensione 1615 pazienti. I criteri di esclusione sono stati la presenza di dispositivo elettronico impiantato (pacemaker, defibrillatore etc.) e stato di gravidanza. È stato valutato l'NRS in due tempi: all'inizio della prima seduta ed al termine del ciclo di 10 terapie.

Risultati

Patologie vascolari l'NRS si è ridotto da un valore medio di 7,23 a 3,35;
Artrosi della spalla l'NRS si è ridotto da un valore medio di 7,07 a 3,4 ;
Rizoartrosi l'NRS si è ridotto da un valore medio di 7,14 a 2,5;
Artrosi del piede l'NRS si è ridotto da un valore medio di 6,83 a 3,71;
Gonartrosi l'NRS si è ridotto da un valore medio di 7,09 a 3,09;
Artrosi dell'anca l'NRS si è ridotto da un valore medio di 7,07 a 3,67;
Lombalgia l'NRS si è ridotto da un valore medio di 6,94 a 3,83;
Radicolite lombare l'NRS si è ridotto da un valore medio di 7,17 a 3,33;
FBSS l' NRS si è ridotto da un valore medio di 7,6 a 4,6;
Cefalea muscolo tensiva l'NRS si è ridotto da un valore medio di 7,08 a 3,13;
Cervicalgia l'NRS si è ridotto da un valore medio di 7,05 a 3,17;
Dorsalgia l'NRS si è ridotto da un valore medio di 7,35 a 3,88.

Conclusioni

L'utilizzo della PBK-2C ha prodotto una risposta significativa nel controllo del dolore, è efficace nella riduzione della limitazione motoria, influenzando positivamente la disabilità fisica e il disagio psicologico che da essa deriva. Tutti i pazienti hanno dimostrato una

eccellente compliance al trattamento e non sono stati registrati effetti collaterali indesiderati.

RUOLO DEGLI ESTROGENI NELLA MODULAZIONE DEL DOLORE: NOSTRA ESPERIENZA

SMALDONE D., MASTROMINICO G., DE DIVITIIS D., GAR-
GIULO E., GRANATO G., LOMBARDI C., SCAFURO M.

Scuola di Specializzazione in Anestesia, Rianimazione e Terapia
Intensiva della S.U.N., Napoli

Introduzione

Evidenze scientifiche dimostrano un'elevata incidenza di patologie dell'apparato muscolo scheletrico nella popolazione femminile; studi sperimentali condotti sul ratto e sull'uomo hanno evidenziato che gli ormoni sessuali, in particolare modo l'estradiolo, sarebbero in grado di modulare il sistema antinocicettivo: un alto livello di estradiolo sarebbe correlato all'attivazione del sistema mu oppioide, mentre bassi livelli sarebbero responsabili della disattivazione dello stesso nonché della riduzione dei livelli di monoamine eccitatorie, con gravi ricadute sia sul profilo psico-affettivo (anch'esso condizionante la percezione e la risposta allo stimolo doloroso) sia sul sistema antinocicettivo discendente cerebro-spinale. Onde verificare questa peculiare interazione abbiamo condotto uno studio in una popolazione di pazienti in età pre e post-menopausale affette da patologia lombare discale compressiva ad indicazione chirurgica.

Materiali e Metodi

Presso il DAS di Neurochirurgia della SUN, da gennaio 2011 a gennaio 2012, sono state valutate 56 pazienti suddivise in due gruppi: Gruppo A (19F, pre-menopausa e fase follicolare del ciclo mestruale), Gruppo B (27 F post-menopausa), affette da lombalgia cronica ad indicazione neurochirurgica. La condizione algica pre e post-trattamento è stata valutata con l'ausilio della NRS. Abbiamo considerato come criteri di inclusione: ernia discale con disabilità da severa a grave valutata con OSWESTRY DISABILITY INDEX (ODI) = 41-80%, NRS 7-9, ASA I-III. Sono stati criteri di esclusione: ASA IV, assunzione di estrogeni-progestinici (gruppo A), terapia ormonale sostitutiva (gruppo B).

Il trattamento antalgico post-operatorio è stato effettuato per entrambi i gruppi con pompa elastomerica contenente: Tramadolo 200 mg, Ketorolac 60 mg, Clonidina 150 mcg, Metrocloramide 20 mg, Ranitidina 100 mg (velocità di infusione pari a 3 ml/h per 24 ore). La valutazione della sintomatologia algica è stata condotta avvalendosi dell'NRS ad intervalli di 1 ora, 12h, 24 e 48h dall'intervento; i risultati sono espressi in valori medi.

Risultati

Gruppo A: La NRS si è modificata dal valore di 8 del pre-operatorio ai rispettivi valori di 7, 6, 4 e 2 alle successive valutazioni; 12 pazienti hanno necessitato di dosi aggiuntive di analgesico per il controllo del dolore (Paracetamolo 1gr e.v., 2 gr/die).

Gruppo B: La NRS si è ridotta dal valore di 9 del pre-operatorio ai rispettivi valori di 8, 7, 5 e 2 alle successive valutazioni; tutte le pazienti hanno necessitato di dosi aggiuntive di analgesico per il controllo del dolore (Paracetamolo 1gr e.v., 4 gr/die).

Conclusioni

Come si evince dai risultati ottenuti, la risposta alla terapia antalgica è stata differente nei due gruppi: per il controllo del dolore le pazienti in post-menopausa hanno richiesto una dose aggiuntiva di analgesico pari al doppio di quello richiesto dalle pazienti in pre-menopausa. Ciò impone una maggiore attenzione nella gestione della terapia antalgica nelle donne che presentano bassi livelli di

tale ormone: una migliore gestione del dolore correla con un miglioramento dell'outcome, consentendo una più rapida ripresa funzionale e quindi una riduzione dei tempi di degenza.

FARMACI OPIOIDI E PATENTE DI GUIDA: DUE CASE REPORTS SU CUI RIFLETTERE

STORELLI E., MARZI R., SORBELLO P.

SSvD Algologia, A.O.U. Maggiore della Carità, Novara

Introduzione

Nell'ambito della medicina del dolore, la finalità dell'impiego dei farmaci oppioidi è di fornire ai pazienti sia sollievo dal dolore che un miglioramento della qualità di vita e il recupero di un ruolo sociale attivo. La guida è un'attività centrale della quotidianità di molti pazienti: consente di preservare l'autonomia e l'indipendenza e fornisce accesso alle attività sociali e lavorative. In Italia non esiste una specifica legislazione relativa alla guida di veicoli da parte di soggetti in terapia con farmaci oppioidi. In ambito medico legale si fa riferimento a 2 articoli del codice della strada, 187 e 119, e all'allegato III del D.M. 30 settembre 2003. La discrezionalità e l'interpretazione di queste norme da parte delle diverse commissioni medico legali può determinare esiti differenti in merito all'idoneità di guida in situazioni simili o analoghe.

Materiali e metodi

M.L. donna di 56 anni affetta da grave scoliosi dorsolombare responsabile di intensa sindrome dolorosa (NRS 9). Concomitante sindrome ansiosodepressiva trattata con politerapia (Bupropione 300 mg/die, Duloxetina 60 mg x 2/die, Flurazepam 30 mg/die). Per la gestione del dolore la paziente assume dal Dicembre 2008 Idromorfone 16 mg die con parziale beneficio (NRS 6). In data 4/05/2010 si sottopone a visita presso commissione di medicina legale per rinnovo patente di guida che viene negato causa l'assunzione di oppioidi. Su richiesta della paziente Idromorfone viene sospeso e sostituito con Tramadolo. Dopo 5 mesi di "astinenza" da Idromorfone, alla paziente viene rinnovata la patente di guida. Dopo la variazione terapeutica riscontro di netto peggioramento dei sintomi (NRS 8) ed evidente diminuzione del performance status.

B.N. donna di 48 anni, affetta da importante scoliosi cervicodorsale determinante intenso dolore cervicale (NRS 8) associato a sintomatologia irradiata ad entrambi gli arti superiori. Dall'Agosto 2007 la paziente assume Ossicodone CR 5 mg BID con discreto controllo dei sintomi (NRS 4). A Febbraio 2012 la paziente si sottopone a visita presso commissione di medicina legale per rinnovo patente di guida. Viene presentato documento redatto dal centro di terapia del dolore presso cui la paziente è seguita, che certifica il dosaggio della terapia in atto, la stabilità di tale dose nel tempo e l'assenza di effetti collaterali. La patente viene rinnovata, anche se solo per un anno.

Risultati

Entrambe le pazienti hanno ottenuto il rinnovo della patente di guida, ma solo la seconda ha preservato anche i benefici di una corretta terapia farmacologica. Dall'analisi di questi due casi emerge una notevole variabilità degli esiti di queste valutazioni medicolegali, secondaria al vuoto legislativo ed all'interpretabilità di norme non appositamente redatte.

Conclusioni

La legge 38/2010 rappresenta sicuramente il primo fondamentale passo di un percorso che garantirà ai pazienti affetti da dolore cronico il miglior trattamento possibile, ma rimangono ancora aperte molte problematiche di carattere legislativo.

È nostro compito promuovere l'impiego dei farmaci oppioidi nella



gestione del dolore cronico, ma è altrettanto doveroso ricordare che il dolore non è la sola ed unica priorità dei nostri pazienti e che oltre alle problematiche cliniche di una terapia siamo tenuti a gestire anche quelle medicolegali.

APPROCCIO TERAPEUTICO AL DOLORE CON OSSICODONE/NALOXONE PR: CASO CLINICO

STUMBO R., D'ARIENZO S., COLETTA F., BERNARDO A., DIGLIO V., MAZZA G., TAMBORINO R., FERRANTE M., SANSONE P., AURILIO C.

Dipartimento di Scienze Anestesiologiche Chirurgiche e dell'Emergenza, Seconda Università degli Studi di Napoli

Caso clinico

Il dolore cronico neuropatico rappresenta un notevole problema in terapia antalgica, se non adeguatamente valutato e trattato, peggiora la qualità di vita del paziente. Il 07 Febbraio 2011, S.R, donna di 72aa giunge presso il nostro ambulatorio di Terapia Antalgica per algia facciale dx nel territorio della I branca trigeminale. La sintomatologia esordiva dopo intervento di cataratta dx nel 2001 complicato da glaucoma e rottura corneale. Si sottoponeva a trapianto corneale nel 2002, complicato da cheratite bollosa, a nuovo trapianto nel 2003 che sviluppava la stessa complicanza, fino ad intervento di exenteratio orbitae con impianto di protesi nel 2009. Una RM (3T-TOFF) escludeva conflitti neurovascolari a carico del trigemino. Il quadro anamnestico e le caratteristiche del dolore, l'assenza di punti trigger configuravano la diagnosi di nevralgia trigeminale atipica. La paziente era stata sottoposta nel corso degli anni a diverse terapie farmacologiche (Oxycarbamazepina, Duloxetina) nonché a tecniche di terapia antalgica invasiva: blocco anestetico periferico del trigemino, l'alcolizzazione del nervo sovraorbitario dx e blocco del ganglio sfenopalatino, con risultati non soddisfacenti. Dallo Short-FormMcGill PainQuestionnaire (SF-MPQ) emergevano le seguenti caratteristiche: dolore urente+3, scattante+2, tagliente+2, sensibile al tocco+2, spossante+3, allarmante+3, crudele+3. In corso terapia con tramadolo compresse 200 mg*2/die e gabapentin 800 mg*2. Presenza di nausea e vomito persistente, tale da richiedere utilizzo giornaliero di metoclopramide 10 mg e comparsa nelle ultime settimane di stipsi, che avevano portato alla sospensione della terapia. Si prescriveva ossicodone/naloxone PR 10/5 mg ogni 12 ore più Pregabalin 75 mg ogni 12 ore. In terza giornata miglioramento della sintomatologia algica con VAS 80 mm e lieve riduzione della componente urente, tagliente e della sensibilità al tocco, a +2.

Scomparsa dell'emese e riduzione della stipsi. Si aumentava il dosaggio del pregabalin, previa valutazione della clearance della Creatinina 67,9 ml/min, a 150 mg ogni 12h. In settimana giornata VAS 50 mm, scomparsa della componente urente e tagliente del dolore, con persistenza della sensibilità al tocco. Si prescriveva Ossicodone/naloxone 20/10PR ogni 12h + Pregabalin 150 mg ogni 12h. In 14 giornata VAS 30 mm, invariate le componenti qualitative. A distanza di 1 mese la paziente aveva un buon controllo della sintomatologia algica e non segnalava alcun evento avverso. A distanza di 3 mesi VAS 30 mm. Riduzione della sensazione da corpo estraneo. Veniva praticato il questionario Patient Global Impression of Change (PGIC) che evidenziava un notevole cambiamento della sintomatologia dall'inizio della terapia fino al momento attuale.

Conclusioni

L'utilizzo farmacologico è in linea con le linee guida NeupSIG per il trattamento del dolore neuropatico. Nel nostro caso i TCA non sono stati considerati per la scarsa maneggevolezza, il trattamento con oxycarbamazepina era stato infruttuoso per cui la scelta è

ricaduta sugli oppioidi come seconda linea di trattamento.

La terapia associativa con antiepilettici di sintesi e ossicodone/naloxone ha dato un ottimo controllo della sintomatologia algica senza la comparsa di eventi avversi ed è supportata da numerosi trial clinici di associazione di gabapentinoidi ed oppioidi che dimostrano come l'associazione farmacologica riduca la quantità di farmaci necessari da soli per ottenere un buon effetto analgesico, agendo su target recettoriali distinti.

Bibliografia

- 1) Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice AS, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011 Jan;152(1):14-27. Epub 2010 Sep 19. Review.
- 2) Vorobeychik Y, Gordin V, Mao J, Chen L. Combination therapy for neuropathic pain: a review of current evidence. *CNS Drugs*. 2011 Dec 1;25(12):1023-34.

TARGIN IN PAZIENTE CON LINFOMA NON HODGKIN A CELLULE B DEL MEDIASTINO: NOSTRA ESPERIENZA

STUMBO R., D'ARIENZO S., COLETTA F., COVIELLO A., DIGLIO V., COLELLA U., MAZZA G., APREA M., PASSAVANTI M.B., AURILIO C.

Dipartimento di Scienze Anestesiologiche Chirurgiche e dell'Emergenza, Seconda Università degli Studi di Napoli

Case report

Giunge presso il nostro ambulatorio di Terapia Antalgica il 14/11/2011 E.S., donna di anni 21, affetta da linfoma non Hodgkin a cellule B del mediastino. Diagnosi iniziale Ottobre 2010. Primo protocollo polichemioterapico, sulla lesione mediastinica. Episodio di crisi epilettica generalizzata, l'RM encefalo evidenziava "lesione ripetitiva temporale sinistra".

La radioterapia con boost sulla lesione con dose cumulativa di 60 Gy e terapia intratecale con methotrexate provocava ipostenia e dolore radicolare arti inferiori e superiori. Alla RM rachidea spinale mostrava lesioni nodulari meningeae ed impregnazione della meningea spinale. Terapia cortisonica e chemioterapia per uso compassionevole con temozolomide, parziale remissione della sintomatologia motoria agli arti superiori. Residua una paraplegia e vescica neurogena.

La paziente, gestita a domicilio con solo ketorolac 30 mg e tramadolo 100 mg al bisogno, giunge alla nostra osservazione con dolore oncologico severo al tratto cervico-toracico a componente neuropatica, irradiato agli arti superiori, due - tre episodi giornalieri di BTcP, Brief Pain Inventory-ShortForm 80, difficoltà posturale, insonnia, nausea e pirogastrica, stipsi e vescica neurogena. Bowel Function Index = 72,4 ± 17,0, la valutazione della qualità di vita risulta scadente Quality of Life 30.

Si interrompe la terapia precedente ed inizia trattamento con ossicodone/naloxone PR 10/5 mg ogni 12 ore, Pregabalin 75 mg 2 volte/die e Fentanyl 200y, per via transmucosale come Rescue Medication. Compilazione di diario del dolore. Rivalutazione dopo tre giorni. Le condizioni generali della paziente sono migliorate BFI = 55,6 ± 10,7, ma con un controllo della sintomatologia algica insufficiente BPI-SF = 70. Si aumenta quindi il dosaggio dell'ossicodone/naloxone PR a 20/10 mg ogni 12 ore e Pregabalin a 75 mg la mattina e 150 mg la sera. Rivalutazione dopo tre giorni. Ancora scarso miglioramento della sintomatologia dolorosa BPI-SF = 65, con QoL 30. Si rivaluta il dosaggio aumentando l'ossicodone/naloxone a 40/20 mg per due. Dopo tre giorni la paziente viene rivalutata e si riscontra un netto miglioramento della sintomatologia

algica BPI-SF < 4. Le successive valutazioni, con cadenza settimanale a causa della scarsa mobilità della paziente, sono state effettuate telefonicamente fino a che, a causa della progressione delle metastasi cerebrali, si è resa necessaria un'ulteriore valutazione della paziente, con aggiustamento posologico terapeutico e somministrazione del prodotto off-label: 1 cpr ossicodone/naloxone PR 40/20 mg + 1 cpr 10/5 mg mattina e sera. A questo è stato aggiunto Pregabalin 150 mg mattina e sera e Fentanyl 200 µg s.o.

Conclusioni

La paziente, in trattamento con ossicodone/naloxone per tutta la durata dello studio, ha mostrato un miglioramento clinicamente significativo dell'intensità del dolore e della funzione intestinale, oltre ad un'augmentata soddisfazione, grazie all'approccio con la combinazione farmacologica ossicodone/naloxone che non ha esitato nei tipici effetti collaterali intestinali propri degli oppioidi, anche quando è stata necessaria una somministrazione elevata off-label, evitando così imprevedibili rotazioni. L'ossicodone è un analgesico oppioide importante che può essere utilizzato con successo come oppioide forte in pazienti naive anche fino alla somministrazione off-label.

Bibliografia

- 1) McMahon L, Murray C, Sanderson J, Daiches A. "Governed by the pain": narratives of fibromyalgia. *Disabil Rehabil.* 2012 Jan 23
- 2) Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Salaffi F, Cazzola M, Benucci M, Mease PJ. Multidisciplinary approach to fibromyalgia: what is the teaching? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011 Apr;25(2):311-9
- 3) Hadker N, Garg S, Chandran AB, Crean SM, McNett MM, Silverman SL. Efficient practices associated with diagnosis, treatment and management of fibromyalgia among primary care physicians. *Pain Res Manag.* 2011 Nov-Dec;16(6):440-4.

RADICOLOPATIA DA COMPRESSIONE: APPROCCIO AL DOLORE CON PREGABALIN E TAPENTADOL CLORIDRATO

STUMBO R., D'ARIENZO S., COLETTA F., MAZZA G., MEROLILLO S., TAMBORINO R., FERRANTE M., GRITTI F., PACE M.C., AURILIO C.

Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Chirurgiche e dell'Emergenza
Seconda Università degli Studi di Napoli

Introduzione

La radicolopatia da compressione è una patologia legata a stenosi spinale, cioè al restringimento ed alla compressione di una o più radici spinali. Il paziente avverte una serie di alterate sensazioni in corrispondenza della regione cutanea innervata dalla relativa radice offesa con la conseguente insorgenza di parestesie, sensazione di arto addormentato, debolezza muscolare e minore sensibilità agli stimoli meccanici cutanei. Un'adeguato controllo del dolore favorisce la mobilitazione ed il miglioramento della qualità di vita del paziente. Obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia dell'associazione di Pregabalin e Tapentadol Cloridrato nel trattamento della sintomatologia algica da radicolopatia da compressione in 36 pazienti afferenti alla nostra struttura.

Materiali e Metodi

Dopo approvazione del Comitato Etico e dopo aver ottenuto il consenso informato scritto sono stati reclutati nel nostro studio 36 pazienti, 20 maschi e 16 donne con dolore da radicolopatia da compressione. Durante la prima visita di arruolamento (T0) i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi di trattamento, di 18 componen-

ti ciascuno, omogenei per età ed etnia: TPR trattati con Pregabalin ad una posologia compresa tra 150-300 mg/die e Tapentadol Cloridrato tra 100-200mg/die e gruppo PPL trattati con Pregabalin 150-300 mg/die + Placebo. Lo studio ha avuto una durata di 8 settimane. Ai tempi T0-T3 corrispondenti al 1°, 15°, 30°, 60° giorno abbiamo valutato l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci con VAS, PPI e interferenza col sonno.

Risultati

Alla fine della nostra valutazione è stato registrato un miglioramento della sintomatologia algica con una dose media di 127,51 mg/die di Pregabalin e Tapentadol Cloridrato 150 mg/die. Dal tempo T0 al tempo T3 abbiamo riscontrato notevole riduzione del punteggio VAS nel gruppo TPR (da 45 ± 5,77 a 2,5 ± 5) mentre i pazienti del gruppo PPL hanno riportato vantaggi minori e meno incisivi (da 47,5 ± 5 a 27,5 ± 5). La valutazione PPI ha evidenziato dolore lieve in 14 pz del gruppo TPR vs 3 del gruppo PPL, dolore moderato in 2 pazienti del gruppo TPR vs 13 pz del gruppo PPL, dolore forte in nessun paziente del gruppo TPR vs 2 pazienti del gruppo PPL e assenza di dolore solamente in 2 pazienti del gruppo TPR. L'analisi dei singoli dati ha evidenziato una riduzione dell'interferenza del dolore sul sonno in entrambe i gruppi di studio, con un significativo vantaggio per i pazienti del gruppo TPR permettendo una qualità della vita migliore. Per quanto riguarda gli eventi avversi 4 pazienti hanno presentato vertigini di lieve entità (2 pz gruppo TPR e 2 pz gruppo PPL). Nessun paziente ha presentato stipsi, disforia e prurito.

Conclusioni

L'associazione di Pregabalin e Tapentadol Cloridrato determina una significativa riduzione della sintomatologia algica nei pazienti con radicolopatia da compressione. L'analisi dei dati mostra riduzione dell'interferenza con la qualità del sonno e aumento del grado di soddisfazione del paziente senza la presenza di eventi avversi pericolosi.

Bibliografia

- 1) Tapentadol for pain: a treatment evaluation. Hartrick CT, Rodríguez Hernandez JR.
- 2) Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. Riemsma R, Forbes C, Harker J, Worthy G, Misso K, Schäfer M, Kleijnen J, Stürzebecher S.
- 3) Four stereoisomers of the novel µ-opioid receptor agonist tapentadol hydrochloride. Ravikumar K, Sridhar B, Pradhan N, Khunt M.
- 4) Tapentadol immediate release: a new treatment option for acute pain management. Afilalo M, Stegmann JU, Upmalis D.

ETÀ E BREAKTHROUGH CANCER PAIN: EFFICACIA E SICUREZZA DI FENTANYL ORAVESCENT

STUMBO R., COLETTA F., D'ARIENZO S., MEROLILLO S., BERNARDO A., FERRANTE M., COLELLA U., PEZONE P., PACE M.C., AURILIO C.

Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Chirurgiche e dell'Emergenza
Seconda Università degli Studi di Napoli

Introduzione

Il breakthrough cancer pain (BTcP) è un episodio transitorio di dolore intenso, in pazienti oncologici, che sfugge al controllo della terapia analgesica di base; è presente da 1 a 6 volte nelle 24h. Grazie alla disponibilità di oppiacei a rapido onset e ad elevata tecnologia si può ottenere un approccio migliore al problema. Presso l'Ambulatorio di Terapia Antalgica della SUN abbiamo valutato l'efficacia e la sicurezza di Fentanyl Oravescent nel trattamento del BTcP, suddividendo i pazienti in due gruppi in base alla fascia di età.



Materiali e Metodi

Previo consenso informato scritto, abbiamo reclutato 20 pazienti oncologici già in trattamento con oppioidi, che presentavano almeno un episodio (non più di 4) di BTcP al giorno con VAS > 50. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: Over 65 (65-75 anni) nove pz ed Over 55 (55-65 anni) undici pz. Entrambi i gruppi sono stati trattati con Fentanyl Oravescent (OR), compresse orosolubili 100 microgrammi titolabili fino ad un massimo di 800 microgrammi. Al tempo T0 veniva somministrata la scala VAS, registrati episodi di BTcP e la loro intensità, la qualità della vita e le caratteristiche del dolore con Brief Pain Inventory; visita di controllo dopo 1 settimana (T1), durante la quale dovevano annotare su un diario, gli episodi di BTcP, l'intensità del dolore, il tempo necessario per ridurre la sintomatologia ed eventuali effetti collaterali. Nel caso in cui il dosaggio previsto, non avesse determinato un buon controllo dell'episodio di BTcP, i pazienti dovevano comunicarlo telefonicamente. La durata dello studio è stata di 12 settimane.

Risultati

La dose media di Fentanyl Oravescent utilizzata per episodio di BTcP è stata di 209 microgrammi nel gruppo Over 65 vs 280 microgrammi nel gruppo Over 55. In entrambi i gruppi abbiamo avuto una riduzione soddisfacente della frequenza e dell'intensità del BTcP, con valori di VAS a T1 rispettivamente di $20,4 \pm 3,73$ vs $24,2 \pm 5,24$. Gli effetti collaterali sono stati lievi e transitori ed in nessun caso hanno determinato l'interruzione del trattamento farmacologico.

Conclusioni

In base ai dati del nostro studio possiamo affermare che pazienti di età superiore a 65 anni tendono a richiedere una dose ottimale inferiore a quella necessaria per i soggetti più giovani.

EFFICACIA CLINICA DELL'OSSIGENO/OZONO TERAPIA IN PAZIENTI AFFETTI DA DOLORE CRONICO RESISTENTE ALLE TERAPIE CONVENZIONALI

TAVANO A., LAIOLA A., RUSSO G., BALDASCINO L., SCHIOPPI M., MASCOLO L., LUONGO C.

Ambulatorio di Ossigeno-Ozono-Terapia, Servizio di Anestesia e Rianimazione, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Seconda Università degli Studi di Napoli

Introduzione

Il dolore neuropatico influisce pesantemente sulla qualità di vita dei pazienti ed è responsabile di una maggiore spesa sociale. Le strategie terapeutiche attualmente in uso risultano spesso inefficaci, di qui la necessità di sperimentare nuovi presidi. Il nostro studio si propone di saggiare l'efficacia dell' O_2/O_3 terapia in pazienti resistenti alle terapie convenzionali.

Materiali e Metodi

Presso l'ambulatorio di Ozonoterapia della Seconda Università degli Studi di Napoli, sono stati selezionati 6 pazienti (età media $55 \pm 10,42$) affetti da dolore cronico di diversa origine (4 da conflitto disco-radicolare; 1 da neuropatia diabetica; 1 di origine idiopatica). La durata dell'esperimento è stata di 6 settimane, per un totale di 12 somministrazioni (due a settimana). Dopo aver ottenuto il consenso informato, il paziente è stato istruito sulla compilazione del Brief Pain Inventory, che è stato somministrato al tempo 0 (prima della terapia), 1 (alla terza settimana = sesta somministrazione) e 2 (sesta settimana = dodicesima somministrazione). La miscela di ossigeno/ozono ($30\mu\text{g/ml}$) è stata somministrata tramite infusione sottocutanea nei pazienti affetti da conflitto disco-articolare, tramite tecnica GAET (grande autoemotrasfusione), nei restanti casi.

Risultati

Una riduzione dei valori in T2, rispetto al T0, è stata osservata in ogni uno dei quattro quesiti riferiti all'intensità del dolore del Brief Pain Inventory (massima intensità del dolore percepito nelle ultime 24h, minima intensità del dolore percepito nelle ultime 24h, intensità media del dolore percepito nelle ultime 24h, intensità del dolore percepito al momento della somministrazione del test) con effetto lievemente più consistente sul parametro del dolore medio (Dol. min.: $4,83 \pm 0,75$ vs $3,33 \pm 1,50$ considerando il T0 rispetto al T2; Dol. max: $7,66 \pm 0,51$ vs $5,66 \pm 1,21$ considerando il T0 rispetto al T2; Dol. med.: $6,25 \pm 0,52$ vs $4,5 \pm 1,30$ considerando il T0 rispetto al T2). Prendendo questo valore come indice riferimento dell'efficacia analgesica della terapia, è possibile osservare come il 50% dei pazienti, al termine dello studio, ha riportato una riduzione di almeno due punti sulla relativa scala numerica ad undici valori. Considerando la riduzione di una sola unità, l'efficacia della terapia sale all'83,3% dei casi. L'effetto del trattamento sulla qualità di vita è stato valutato analizzando le risposte fornite al quesito 9 del Brief Pain Inventory, dove il paziente descrive su una scala numerica di undici valori l'interferenza del dolore nelle ultime ventiquattro ore su nove aspetti del comune vivere. Analizzando la media del campione, abbiamo osservato una riduzione di circa 7 punti sul punteggio ottenuto dalla somma di tutti i sottogruppi del quesito ($47,83 \pm 2,48$ vs $40,83 \pm 5,84$ media del quesito 9 al T0 rispetto al T2). Valutando i valori dei singoli pazienti, si può notare come una riduzione del punteggio totale di almeno 7 unità sia stata ottenuta dal 66,6% dei pazienti trattati. Al termine dello studio la massima soddisfazione alla terapia su una scala verbale di sei unità, è stata espressa nel 66,6% dei casi.

Conclusione

Il trattamento si è dimostrato efficace nel migliorare la qualità di vita in una percentuale significativa del campione nonostante la resistenza alle terapie convenzionali.

FIBROMIALGIA E PSICOPATOLOGIA: UNO STUDIO PILOTA TESIO V. ¹, CASTELLI L. ², MOLINARO S. ³, LEOMBRUNI P. ⁴, COLONNA F. ⁵, FUSARO E. ⁶, BRUZZONE M. ⁷, DE SANTIS F. ⁸, TORTA R. ⁹

1. S.C. Psicologia Clinica e Oncologica U., A.O.U. San Giovanni Battista di Torino, Dipartimento di Neuroscienze, Psicologa e Phd student in Neuroscienze
2. Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi di Torino, Phd e ricercatore
3. S.C. Psicologia Clinica e Oncologica U., A.O.U. San Giovanni Battista di Torino, Psicologa, specializzanda in Psicoterapia
4. S.C. Psicologia Clinica e Oncologica U., A.O.U. San Giovanni Battista di Torino, Dipartimento di Neuroscienze, Dirigente Medico Psichiatra, ricercatore confermato
5. S.C. Psicologia Clinica e Oncologica U., A.O.U. San Giovanni Battista di Torino, Medico Psichiatra e Psicoterapeuta
6. S.C. Reumatologia, A.O.U. San Giovanni Battista di Torino, Direttore "S.C. Reumatologia"
7. S.C. Reumatologia, A.O.U. San Giovanni Battista di Torino, Medico reumatologo
8. S.C. Psicologia Clinica e Oncologica U., A.O.U. San Giovanni Battista di Torino, Psicologa, specializzanda in Psicoterapia
9. S.C. Psicologia Clinica e Oncologica U., A.O.U. San Giovanni Battista di Torino, Dipartimento di Neuroscienze, Professore associato di Psicologia clinica e responsabile "S.C. Psicologia e Oncologica U."

Introduzione

La Sindrome Fibromialgica (FM) è una patologia da dolore cronico muscolo-scheletrico diffuso, che colpisce in Italia circa 1.5-2 milioni di persone con una maggior prevalenza tra il sesso femmi-

nile. Alla componente dolorosa si affiancano sintomi quali marcata astenia, ridotta resistenza alla fatica e disturbi del sonno cui si associano spesso disturbi della sfera emotiva. Il presente lavoro si propone di delineare il profilo psicologico di pazienti affette da FM, valutando l'eventuale presenza di sintomatologia ansioso-depressiva e di tratti Alessitimici, ossia della difficoltà ad identificare e descrivere le proprie ed altrui emozioni. Lo studio intende, inoltre, verificare l'impatto che la FM ha sulla qualità di vita.

Materiali e metodi

55 pazienti fibromialgiche di sesso femminile, consecutivamente afferenti all'Ambulatorio Integrato di Fibromialgia (A.O.U. San Giovanni Battista, Torino) sono state valutate attraverso un colloquio psicologico - clinico e la somministrazione dei seguenti test: "Visual Analog Scale" (VAS) per il rilevamento dell'intensità del dolore; "Montgomery-Asberg Depression Rating Scale" (MADRS) e "Hospital Anxiety and Depression Scale" (HADS) per la valutazione della depressione e dell'ansia; "Toronto Alexithymia Scale" (TAS-20) per valutare l'alessitimia; "Questionario sullo stato di salute SF-36" per la qualità di vita.

Risultati

Il campione in esame presenta un'età media (ds) di 52.8 (10.5) anni, una scolarità media (ds) di 9.8 (3.6) anni e riporta una sintomatologia dolorosa -VAS- media (ds) di 5.47 (2.68). Nella valutazione effettuata dal clinico attraverso la MADRS, il 56.4% (31/55) presenta una sintomatologia depressiva di grado lieve, il 38.2% di grado moderato (21/55) e l'1.8% (1/55) di grado severo. Tale dato trova riscontro nei punteggi della scala autovalutativa HADS-D (sottoscala depressione), che evidenzia una rilevante sintomatologia depressiva nel 60% dei casi (33/55). Il 52.7% (29/55) delle pazienti riporta, invece, una sintomatologia ansiosa clinicamente rilevante (HADS-A, sottoscala ansia). La TAS-20 mostra la presenza di Alessitimia clinica nel 20% dei casi (11/55), percentuale che arriva al 47.3% (15/55) se si considerano le pazienti con tratti Alessitimici a livello subclinico. Per quanto riguarda la qualità di vita legata alla salute, in tutte le sottoscale dell'SF36 sono stati registrati punteggi medi significativamente più bassi (p-value < .000 per tutte le sottoscale) rispetto ai dati normativi italiani, ad indicare un significativo decremento nella qualità di vita delle pazienti fibromialgiche.

Conclusioni

I risultati ottenuti evidenziano come la componente psicologica ansioso-depressiva giochi un ruolo molto importante nelle patologie da dolore cronico. Anche una compromissione della capacità di identificare ed esprimere le emozioni sembra essere presente in una notevole percentuale di queste pazienti. Queste componenti contribuiscono, insieme al dolore, a provocare una significativa compromissione nella qualità di vita. Ponendo l'accento sulla multifattorialità della FM, i risultati sottolineano dunque l'importanza di un approccio multidisciplinare nella cura del dolore cronico che tenga in considerazione non solo il sintomo "dolore", ma anche le componenti psicologiche, con il fine di migliorare la qualità di vita.

SELECTIVE NERVE ROOT BLOCK IN LUMBOSACRAL RADICULOPATHY

THIMMAIAH R., AMPAT G.

Southport Hospital, Department of Trauma & Orthopaedics, United Kingdom
Main Theme: Musculoskeletal, Nerve Block, Neuropathic Pain

Introduction

Lumbosacral radicular pain most often caused by herniated inter-

vertebral disc affects millions of people worldwide. Majority of the symptoms resolve in 8 weeks with conservative management. Failing this, selective nerve root block is offered as a treatment option to achieve pain relief. With the above background, this study was undertaken to evaluate whether patients are benefitting from selective nerve root block in our trust.

Material & Methods

This prospective study included all consecutive patients who underwent transforaminal epidural steroid injection under fluoroscopic guidance over a 6 month period. Pain was recorded pre and post block, and at six weeks using visual analogue scale. Oswestry disability index was used to record quality of life before the block and at six weeks. A patient satisfaction score was also used at six weeks to measure satisfaction with treatment outcome.

Summary of Results

A total of 37 patients who had completed their follow up were included. The average visual analogue scale score for back pain at baseline was 6.5, 3.1 after the selective nerve root block and 4.1 at six weeks. Similarly, the visual analogue scale score for affected leg pain was 7.1, 2.5 and 3.9, while that of unaffected leg was 1.6, 0.5 and 1.4 respectively. In those affected bilaterally the VAS scores were 4.8, 2 and 2.1. The average Oswestry disability index changed from 50.3 pre injection to 40.7 at 6 weeks post injection. Patient satisfaction scores showed that majority were satisfied with the treatment outcome. There were no complications noted.

Conclusions

Transforaminal epidural injection using local anaesthetic and steroid gives a good short-term relief of pain and improves the quality of life in treating lumbosacral radicular pain consistent with the current available literature and is benefitting patients at our trust.

L'INTERVENTO PSICOLOGICO NELLA GESTIONE DEL DOLORE CRONICO: ASPETTI ED AMBITI DI INTERVENTO

TRABUCCO P., AURILIO R.

Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Chirurgiche e dell'Emergenza – Seconda Università degli Studi di Napoli

Nell'editoriale di PAIN 132 del 2007, dal significativo titolo "The treatment of neuropathic pain: From hubris to humility", viene sottolineato come nel 40% - 60% dei pazienti con dolore neuropatico il dolore resti invariato nonostante, appunto, la somministrazione delle migliori cure possibili.

Se da una parte tali evidenze non dovrebbero, in alcun modo, essere considerate come marcatempo di un'inevitabile, e quanto mai rischiosa, rassegnazione della comunità terapeutica, dall'altra dovrebbero sicuramente far riflettere su quanto un approccio al paziente che rispecchi la complessità della condizione alla quale va a rivolgersi, sia più che necessario.

I paradossi della clinica, soprattutto per quanto riguarda il dolore cronico, hanno evidenziato come un approccio semplicisticamente orientato verso una sola delle dimensioni del dolore non potrà che risultare incompleto.

Le difficoltà nell'ottenere outcome terapeutici positivi in condizioni di dolore cronico sono, purtroppo, ampiamente riportate in letteratura. L'importanza di integrare, tra gli aspetti primari di tali outcome, elementi quali il ripristino della funzionalità sociale dell'individuo andrebbe, alla luce di quanto appena affermato, considerata come una premessa al trattamento piuttosto che un correlato dello stesso. Nel presente lavoro verranno esaminati i più recenti interventi psicologici sul dolore cronico, come parte di un approccio biopsicosociale al dolore che, proprio nel consi-



derare gli stessi come strumenti funzionalmente integrati all'interno del più ampio contesto di pain management, ne richiede una sostanziale duttilità di applicazione. Duttilità che, ponendosi al di là dei limiti epistemologicamente orientati dei diversi modelli teorici di riferimento, strutturi un modello strumentale di intervento psicologico che sia trasversalmente centrato sulle diverse esigenze che di volta in volta possono interessare quel particolare tipo di paziente con dolore cronico, ma anche, è bene sottolinearlo, la stessa équipe di intervento clinico.

GESTIONE ALGOLOGICA DI UNA PAZIENTE FRAGILE: CASE REPORT

VALENTI F. 1*, BONETTI C. 2*, SCIMIA P. 2*, PETRUCCI E. 2*, MARIANI R. 2*, MARZILLI C. 2*, SCALICI P. 2*, DI MARCO C. 2*, CASTELLANI M. 2*, FIORENZI M. 2*, DE SANTIS S. 2*, MARIANGELI F. 2*

1. Cattedra di Anestesia e Rianimazione

Università degli Studi de L'Aquila, Ospedale Civile "S. Salvatore"

2. Cattedra di Anestesia e Rianimazione

Università degli Studi de L'Aquila, Ospedale Civile "S. Salvatore"

* VADO, Volontariato per l'Assistenza Domiciliare.

I "pazienti fragili" sono tipicamente caratterizzati da comorbidità e politrattamenti che condizionano negativamente la qualità di vita e l'adesione alle terapie. In essi si ravvisa un aumentato rischio di interazioni e di reazioni avverse, così come un incremento dei costi socio-sanitari. La "fragilità" impone un approccio personalizzato alla terapia antalgica, così come un rapporto umano stretto con il paziente, stante le implicazioni psicologiche sempre presenti. Presso l'ambulatorio di Terapia del Dolore, a causa di una sintomatologia dolorosa addominale ricorrente, è giunta alla nostra osservazione una donna di 61 anni affetta da RCU di grado severo, secondo valutazione di Truelove-Witts, in trattamento con Adalimumab 40 mg SC/settimana da sette mesi, senza miglioramento della patologia di base.

La paziente assumeva, inoltre, Ferrogradfolic, per l'anemia sideropenica secondaria, e probiotici. Le comorbidità associate in trattamento erano un Diabete Mellito di tipo II (Metformina 1 g x 2/die e Repaglinide 0.5g x 2/die), IPA (Moexipril 15 mg + Idroclorotiazide 25 mg e Carvedilolo 6,25 mg/die), Ipotiroidismo (Levotiroxina 100 mcg/die), Talassemia Minor, Asma bronchiale, (Beclometasone + Formoterolo 2 puff/die). La paziente riferiva allergia ai salicilati, pregresso intervento chirurgico di mastectomia radicale sinistra con linfadenectomia ascellare omolaterale per carcinoma duttale (T3N1M0) che, rispettivamente, hanno controindicato l'impiego della Mesalazina e della Azatioprina come prima e seconda scelta nella terapia della RCU.

Nel corso degli episodi di riattivazione della RCU il dolore associato (VAS score = 6/7), è stato trattato con Paracetamolo (1 g x3/die per 5 giorni) e Prednisone (25 mg/die terapia scalare) che ha scatenato l'insorgenza di una crisi iperglicemica e la necessità di ricovero. La scelta della terapia antalgica è stata condizionata dal minimo beneficio dopo assunzione di Paracetamolo, dalla controindicazione all'utilizzo dei FANS in pazienti con storia di ulcere e sanguinamenti GI, dall'allergia ai salicilati, dai potenziali effetti caso-specifici dei farmaci oppiacei a lento rilascio (megacolon tossico correlato alla stipsi severa, per cui vi era evidente predisposizione).

Allo scopo di minimizzare i potenziali effetti avversi della terapia antalgica, la scelta è caduta sull'associazione Tramadolo/Paracetamolo (37,5 mg + 325 mg x 2/die), con un intervallo tra le dosi volutamente ampio, nel tentativo di raggiungere una sufficiente analgesia, ma con alcune ore di "libertà" dei recettori oppioidi dagli oppiacei a livello del plesso mioenterico. Il tra-

madolo, peraltro, ha metabolismo epatico ed escrezione renale, funzioni quest'ultime conservate nella paziente.

Durante il follow-up la paziente ha registrato sul diario glicemico quotidiano la VAS, mantenutasi sempre tra 0 e 1, e non si sono manifestati effetti collaterali e/o interazioni farmacologiche degni di nota.

Questo caso clinico evidenzia la necessità di una terapia antalgica personalizzata che tenga conto dei meccanismi patogenetici del dolore, senza trascurare le problematiche cliniche del paziente. La pianificazione del trattamento specifico avviene quindi sulla base della scelta razionale dei farmaci che, laddove possibile, dovrebbero tenere conto di quanto già assunto precedentemente e rappresentati, quando possibile, da associazioni di molecole con azione modulatrice, come tramadolo/paracetamolo, dotate di sinergismo e potenziamento dell'effetto analgesico. In alcuni casi, come quello presentato, anche farmaci con azione farmacodinamica teoricamente non prolungata possono essere sufficienti a gestire la sintomatologia, permettendo di evitare inutili sovradosaggi.

MAGNETIC NEUROMODULATION INCREASES EXPERIMENTAL PAIN TOLERANCE IN HEALTHY VOLUNTEERS A DOUBLE BLIND PLACEBO CONTROLLED STUDY

VAN NIEROP L., BAAS V.G., VAN WIJHE M., ALEMAN A., VAN DER HOEVEN J.H., MAURITS N.M., KORTEKAAS R.

University Medical Center Groningen

Neuromodulation has become a prominent methodology for pain control. Especially electromagnetic treatments such as deep brain stimulation (DBS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and pulsed electromagnetic fields (PEMF) are gaining popularity.

We aimed to devise and validate a new stimulator with a multitude of light coils at known anatomical positions on a head cap. The main hypothesis was that this configuration, delivering a known PEMF wave (Cnp), would increase heat pain thresholds.

Twenty healthy volunteers were enrolled in this double blind, placebo controlled, cross over trial. Subjects were randomised into one of two groups: LOW PEMF or HIGH PEMF. Thirty minutes of PEMF or sham was applied to the head. After one week the other treatment was given. Before, during and after each treatment, primary and secondary outcomes were measured. Primary outcomes were warmth detection threshold and heat pain threshold (HPT) measured with thermal quantitative sensory testing. Secondary outcomes were cognition, emotion and motor behaviour.

There were no adverse events. ANOVA indicated a significant treatment effect on HPT only: other parameters were unaffected. There was no difference in the effect sizes induced by LOW and HIGH PEMF.

The results indicate that selective pain control is possible with this device delivering a single treatment of relatively weak field PEMF. This approach holds great promise for clinical pain control, especially because skin sensitivity to non-noxious stimuli was unaltered while pain tolerance was markedly increased. Unlike opioid pain management, there were no effects on cognition and emotion.

DOSE EFFICACE DI FENTANYL ORAVESCENT PER IL CONTROLLO DEL BREAKTHROUGH CANCER PAIN

FONTANA A., BRUNITTO L., ORABONA C., BOTTIGLIERI T., MAGLIOCCA M.C.G., SANSONE P., PASSAVANTI M.B., PACE C.

Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Chirurgiche e dell'Emergenza. Seconda Università degli Studi di Napoli

Il breakthrough cancer pain (BTcP) è un'esacerbazione transitoria del dolore che si presenta in pazienti con dolore oncologico in trattamento con oppioidi. Il BTcP è caratterizzato da un rapido inizio, con dolore che raggiunge la massima intensità in 3 minuti ed ha una durata variabile dai 15 ai 30 minuti.

La IASP ha dimostrato, che la maggioranza (65%) dei pazienti con cancro, presentano BTcP e questo può avere notevole influenza nello svolgimento delle normali attività quotidiane, nelle relazioni sociali e soprattutto nella qualità di vita. Obiettivo dello studio è stato quello di identificare una dose efficace di Fentanyl OraVescent per il trattamento del BTcP, durante la fase di titolazione, in pazienti affetti da dolore oncologico cronico in trattamento con oppioidi secondo un regolare programma per il controllo del dolore persistente.

Metodi

Dopo approvazione del Comitato Etico locale e consenso informato scritto, sono stati ricoverati 40 pazienti con dolore cronico oncologico che riferivano almeno un episodio giornaliero di BTcP. I pazienti ricevevano dosi di oppioidi equivalenti ad almeno 40mg di morfina per via orale con un buon controllo del dolore persistente. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi omogenei per età, sesso e patologia, YOFENT e OLDFENT.

Il gruppo YOFENT comprendeva 18 pazienti di età compresa tra i 40 e 60 anni, il gruppo OLDFENT comprendeva 22 pazienti di età > 65 anni.

I pazienti affetti da severe patologie epatiche, renali e respiratorie non erano reclutati. Entrambi i gruppi sono stati sottoposti alla titolazione con Fentanyl OraVescent partendo dalla dose minima di 100µg. L'intensità del dolore è stata valutata al tempo 0 (T0): e dopo 30 minuti (T30) dalla somministrazione, mediante NRS (0-10), qualora il dosaggio fosse stato inefficace, si somministrava un'ulteriore dose di 100µg, al successivo episodio di BTcP si somministravano 200µg e così via titrando il farmaco. È stata registrata la comparsa di eventuali effetti collaterali.

Risultati

Dei 40 pazienti reclutati 37 pazienti hanno completato lo studio, 3 pazienti sono usciti per la comparsa di effetti collaterali (1 del gruppo YOFENT e 2 del gruppo OLDFENT) come nausea e vomito refrattari al trattamento e senza ottenere un buon controllo del BTcP con NRS ≥ 7 . I 37 pazienti che hanno completato lo studio presentavano al T0 un valore medio di NRS $8,25 \pm 1,11$. Si è ottenuta una riduzione di NRS del 40% (NRS $2,33 \pm 0,48$) a T30 in 10 pazienti (4 del gruppo YOFENT e 6 del gruppo OLDFENT) con un dosaggio medio di 470µg; inoltre 27 pazienti (13 del gruppo YOFENT e 14 del gruppo OLDFENT) hanno necessitato di un dosaggio medio di 711,11µg per il raggiungimento di un'adeguata analgesia (NRS compresa tra $2,75 \pm 0,79$).

Conclusioni

Fentanyl OraVescent rappresenta una scelta terapeutica efficace nel trattamento del BTcP in pazienti con dolore cronico oncologico, offrendo un'adeguata analgesia garantita dal rapido onset time e dalla durata d'azione sufficiente per la durata degli episodi di BTcP sia in pazienti adulti, sia in pazienti anziani.

INTERVENTI PSICOLOGICI NELLA GESTIONE DEL DOLORE CRONICO: EVIDENZE, OPPORTUNITÀ E CAMBIAMENTI

Aurilio R.

Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Chirurgiche e dell'Emergenza – Seconda Università degli Studi di Napoli

La qualità di vita dei pazienti affetti da dolore cronico, soprattutto nei casi di dolore neuropatico è fortemente compromessa non solo per quanto riguarda le attività lavorative, ma soprattutto per quello che riguarda le relazioni dei sistemi significativi di appartenenza. È di fondamentale importanza dare rilievo nei programmi e nei protocolli di cura alla significatività delle specifiche storie di vita. Infatti la "vicenda dolorosa" quando insorge viene vissuta come uno spartiacque nella realtà del paziente, segnando un netto confine tra un "prima" in assenza di dolore enfatizzato come un tempo "paradisiaco" e un "dopo" che sconvolge ogni assetto costituito, vissuto come un tempo "infernale". Questa condizione produce nel paziente una sensazione di totale estraneità alla sua stessa vita. È molto frequente che i pazienti riferiscano di sentirsi come espropriati della loro "vera vita" e catapultati in una realtà incomprensibile. È di fondamentale importanza, quindi, ascrivere la storia dolorosa in una cornice di senso coerente, capace di ricucire la frattura tra un prima ed un dopo malattia. Il paziente viene, così, riportato all'attualità del suo tempo e sostenuto nel difficile e, talvolta, lungo percorso di cura. La famiglia deve rientrare nei protocolli di sostegno psicologico perché rappresenta un elemento di fondamentale importanza per gli esiti della cura e per il recupero della qualità di vita.

Inoltre nel presente lavoro verranno esaminati i più recenti interventi psicologici sul dolore cronico, come parte di un approccio biopsicosociale al dolore che, proprio nel considerare gli stessi come strumenti funzionalmente integrati all'interno del più ampio contesto di "pain management", ne richiede una sostanziale duttilità di applicazione. Duttilità che, ponendosi al di là dei limiti epistemologicamente orientati dei diversi modelli teorici di riferimento, strutturi un modello strumentale di intervento psicologico che sia trasversalmente centrato sulle diverse esigenze che di volta in volta possono interessare quel particolare tipo di paziente con dolore cronico, ma anche, è bene sottolinearlo, la stessa equipe di intervento clinico.



35° CONGRESSO NAZIONALE

LE NUOVE FRONTIERE DELLA
MEDICINA DEL DOLORE

NAPOLI, 27-29 MAGGIO 2012



Concorso “AISD per i Giovani”

INFILTRAZIONE DI ANESTETICO LOCALE (LAI) ED INFILTRAZIONE CONTINUA DELLA FERITA (WCI) A CONFRONTO: STUDIO PILOTA

ANGELETTI P.M.,

In collaborazione con ZOLOTAKI M., BIANCHETTI S., GUETTI C., ALFONSI B., SANTUCCI C., MARSILI I., PIROLI A., PALADINI A., MARINANGELI F., CICCOCCHI A.

Università degli Studi de L'Aquila, Cattedra di Anestesia e Rianimazione

ABSTRACT

Background. L'infiltrazione di anestetico locale a livello della ferita chirurgica (LAI) è una metodica di analgesia impiegata di routine nel controllo del dolore post-operatorio. Sulla base di questa pratica, negli ultimi anni, si è sviluppata la wound continuous infusion (WCI). In questo studio pilota, di tipo prospettico randomizzato, sono a confronto le due tecniche e la loro efficacia in termini di controllo del dolore post-operatorio, dopo intervento di chirurgia addominale maggiore, con taglio laparotomico. **Metodi.** Sono stati considerati eleggibili 15 pazienti, sottoposti a intervento di chirurgia addominale maggiore, mediante laparotomia, randomizzati in 3 gruppi di studio. Gruppo A: 5 pazienti trattati con LAI associata analgesia endovenosa tramite elastomero (ELS). Gruppo B: 5 trattati soltanto con WCI. Gruppo C: 5 con WCI associato a ELS. Per la WCI è stata utilizzata levobupivacaina 0.125 mg/ml, per la LAI è stata utilizzata levobupivacaina 0.5 mg/ml per un volume totale di 20 ml. Nell'ELS si sono impiegati buprenorfina 0.30 mg e ketorolac 30 mg nei gruppi A e C. Sono stati valutati e registrati: v-NRS score a riposo e al movimento, NBP, FC, SpO₂, efficacia valutata dal paziente nei confronti della terapia antalgica, stato di coscienza, eventuali effetti collaterali, mobilitazione e tempo di canalizzazione. **Risultati.** I dati demografici e chirurgici sono stati sovrapponibili nei tre gruppi di studio. Si è evidenziato un controllo del dolore 'non soddisfacente' nel Gruppo A, con un elevato v-NRS score al riposo e al movimento al TO di 8.6 ± 1.1 rispetto al gruppo B v-NRS 4.6 ± 1.34 ($p < 0.001$) e al gruppo C v-NRS 4.8 ± 0.44 ($p < 0.001$), una riduzione significativa della SpO₂ ($p < 0.001$), un maggior consumo di analgesici al bisogno. Tale trend veniva registrato ad ogni controllo con particolare evidenza per il dolore avvertito al movimento. **Discussione.** Una ottimale terapia antalgica post operatoria è cruciale per il ritorno dei pazienti alle condizioni generali quo ante, sia in termini di precoce recupero fisico che di brevità della degenza ospedaliera. La scelta della LAI associata ad analgesia endovenosa mediante dispositivo elastomerico dovrebbe essere riservata a pazienti che non abbiano controindicazioni all'uso di FANS e farmaci oppiacei. Inoltre, LAI + ELS potrebbe essere di prima scelta in un dolore post-chirurgico da lieve a moderato, come per tiroidectomia, interventi senologici, ernioplastica, etc. La WCI è invece più opportunamente e vantaggiosamente da riservare a pazienti maggiormente critici e sottoposti a chirurgia laparotomica maggiore. L'associazione di questa metodica con elastomero è da preferire per le operazioni più complesse e che prevedano elevati livelli di dolore. **Conclusioni.** La razionalizzazione dell'uso dello strumentario antalgico oggi disponibile permette il mantenimento, anche in pazienti anziani e/o defedati, di un buon compenso emodinamico evitando che il dolore contribuisca allo scadimento delle condizioni generali. Nell'utilizzo su ampie popolazioni, di tali metodiche, diviene fondamentale il consenso tra chirurgo e anestesista sul protocollo antalgico, nell'assoluto interesse di ottimizzare l'outcome dei pazienti e i costi sanitari.

* * *

Introduzione

Nello strumentario antalgico, oggi, sono disponibili differenti metodiche vantaggiosamente impiegate per il controllo del dolore

post-operatorio. I differenti devices e le formulazioni farmacologiche sfruttabili mediante numerose vie di somministrazione, l'indicazione a realizzare dosaggi sempre più individualizzati, in funzione anche delle possibili associazioni farmacologiche, garantiscono una ampia probabilità di successo nell'ambito di una pianificazione antalgica multimodale. L'uso degli anestetici locali nel trattamento del dolore post-operatorio, per infiltrazione, della ferita chirurgica, è una pratica efficace che trova numerosi consensi e campi di applicazione clinica. Nell'ultimo decennio, sono stati messi in commercio devices che permettono il posizionamento di cateteri multiforati, di varie lunghezze, a seconda del tipo di ferita chirurgica, collegati a pompa elastomerica, in grado di fornire irrorazione continua della ferita. Questi modelli di cateteri infusionali permettono di realizzare la Wound Continuous Infusion (WCI). La WCI è stata utilizzata per differenti tipi di chirurgia: chirurgia cardiotoracica (sternotomia mediana longitudinale), urologica (nephrectomie e prostatectomie radicali), in chirurgia addominale (laparotomie xifopubiche, ernie inguinali, appendicectomie), in ginecologia-ostetricia (taglio cesareo, isterectomie), infine in ortopedia (chirurgia della spalla e dell'anca). In questi ultimi ambiti chirurgici la tecnica ha riscosso particolare successo. Una recente meta analisi (1) sull'efficacia della WCI ha, infatti, evidenziato come questa tecnica sia efficace nella chirurgia dell'anca e nel taglio cesareo, dimostrando una significativa riduzione del consumo di oppiacei nel primo giorno di degenza post-operatoria. In altri tipi di chirurgia l'efficacia della WCI sembra essere controversa. Il dibattito, infatti, rimane aperto per le chirurgie che prevedono una grossa manipolazione viscerale, in cui le componenti dolorose divengono multiple e di non facile gestione.

Obiettivo

Obiettivo principale di questo studio pilota prospettico randomizzato è stato la valutazione, in termini di efficacia, dell'analgesia fornita da tre tecniche infiltrative di AL, mediante misurazione dell'intensità del dolore percepito (v-NRS a riposo e al movimento):

- Infiltrazione locale della ferita (LAI) associata ad analgesia endovenosa con elastomero (ELS)
- Infiltrazione continua della ferita (WCI)
- Infiltrazione continua della ferita (WCI) associata ad analgesia endovenosa con elastomero (ELS)

Obiettivo secondario è stato la valutazione dei tempi di canalizzazione, mobilitazione e soddisfazione dei pazienti; infine, la tollerabilità delle metodiche utilizzate con l'osservazione dell'insorgenza degli effetti collaterali.

Metodi

Sono stati considerati eleggibili 15 pazienti da sottoporre ad intervento di chirurgia addominale maggiore d'elezione.

I criteri di inclusione sono stati:

- Accesso chirurgico laparotomico;
- Età: 18-25 anni;
- Anamnesi negativa per allergie o reazioni avverse ai farmaci impiegati nello studio;
- ASA: I-III;
- Consenso informato scritto del paziente.

I criteri d'esclusione sono stati:

- interventi in regime d'urgenza;
- pazienti con insufficienza renale;
- pazienti con IMA e/o scompenso cardiaco classe III-IV NYHA nei sei mesi precedenti;
- gravi coagulopatie.

I pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi:

- Gruppo A: LAI associato a ELS



- Gruppo B: WCI
- Gruppo C: WCI associato a ELS

Nel Gruppo A, 5 pazienti sono stati trattati con LIA e analgesia endovenosa, mediante posizionamento di ELS. L'infiltrazione della ferita è stata eseguita con levobupivacaina 0.125 mg/ml per un volume totale di 15 ml (diluizione ottenuta con NaCl 0.9%). La pompa ELS conteneva buprenorfina 0.30 mg, ketorolac 30 mg (ELS volume 60 ml, velocità di infusione 2 ml/h; durata totale prevista 30 h).

Nel Gruppo B, 5 pazienti sono stati trattati con WCI mediante catetere multiorato (Gauge = 19 mm, lunghezza = 15 cm; PAINfusor® Baxter) posizionato sterilmente dal chirurgo tra la guaina del muscolo retto dell'addome e il tessuto sottocutaneo e collegato con ELS contenente levobupivacaina 0.125 mg/ml per un volume totale di 350 ml.

Nel Gruppo C, 5 pazienti sono stati trattati con WCI, con le stesse modalità del gruppo B, in associazione con analgesia sistemica mediante ELS (buprenorfina 0.30 mg, ketorolac 30 mg). Tutti i pazienti sono stati trattati con gastroprotettore ed antiemetico per adeguata profilassi della PONV.

In caso di inadeguato controllo del dolore erano previsti dosaggi rescue per via endovenosa di paracetamolo 1000 mg.

L'anestesia generale è stata indotta con fentanyl 0.1 mg; propofol 20 mg/kg, cisatracurium besilato 2 mg/Kg per il blocco neuromuscolare; il mantenimento è stato effettuato con sevofluorane 1.5% e remifentanyl 0.1 µg/kg/min.

A tutti i pazienti è stata somministrata una pre-emptiva analgesia con paracetamolo 1000 mg, ketorolac 30 mg e buprenorfina 150 µg/ml, circa 40 minuti prima del termine della procedura chirurgica.

Sono stati valutati e registrati: v-NRS score a riposo e al movimento, FC, NIBP, SpO2%, effetti avversi, mobilizzazione, tempo di canalizzazione, livello di soddisfazione del paziente (scala likert like 0 = insufficiente 1 = discreta 2 = buona 3 = ottima).

La valutazione dei suddetti parametri veniva effettuata in sala risveglio (T0), a tre ore dall'intervento (Tr), dopo 24 h (T1), dopo 48 h (T2) e dopo 72 h (T3).

I dati sono presentati come medie e deviazioni standard. Variabili di tipo continuo sono state analizzate mediante il test t di Student; per i dati non parametrici è stato utilizzato il Mann-Whitney U-test, l'analisi della varianza per i valori ripetuti nel tempo (RM-ANOVA) con correzione di Bonferroni è stata utilizzata quando necessario. Il valore di $P < 0.05$ è stato considerato significativo.

Risultati

I dati demografici e clinici sono stati riassunti nella Tabella 1. Il Gruppo A ha mostrato un v-NRS score significativamente più elevato a T0, v-NRS 8.9 ± 1.14 ($p < 0.001$), rispetto al gruppo B v-NRS 4.6 ± 1.34 ($p < 0.001$) e al gruppo C v-NRS 4.8 ± 0.44 ($p < 0.001$). Questo trend si stabilizzava nelle valutazioni successive come mostrato nella Tabella 1. In particolare, il v-NRS score del Gruppo A è stato più elevato del gruppo B e C, per

ogni valutazione effettuata; il v-NRS score dei gruppi B e C è stato sovrapponibile, tuttavia nel gruppo C si è evidenziato un valore minore di v-NRS, rispetto a quello del gruppo B, soprattutto, al movimento (Fig. 1).

I valori della SpO2 sono stati più elevati nel gruppo B e C rispetto a quelli del gruppo A ($p < 0.001$).

Il valore della PAM non mostra differenze significative all'interno dei gruppi, ma vi è una differenza significativa se si compara il gruppo A rispetto ai gruppi B e C ($p < 0.04$). La mobilizzazione si è avuta a T1 in un paziente del gruppo A e 3 rispettivamente nei gruppi B e C; a T2 solo due pazienti nel gruppo A, mentre in tutti i pazienti dei gruppi B e C. La canalizzazione si è avuta a T1 in un paziente del gruppo A, 3 del gruppo B e 2 nel gruppo C. A T0 e Tr la soddisfazione riportata dai pazienti del gruppo C e B è stata maggiore che nel gruppo A.

Discussione

I risultati del presente studio sembrano indicare come la WCI sia in grado di garantire un migliore controllo del dolore, rispetto alla LIA, una mobilizzazione più precoce e conseguente riduzione delle comorbidità associate all'immobilizzazione, infine una più rapida canalizzazione. Nel Gruppo A, sottoposto a LAI, inoltre, si è determinato un maggior consumo di farmaci analgesici, richiesti al bisogno, rispetto ai gruppi trattati con la WCI.

Dal punto di vista emodinamico, i livelli di PAM sono stati maggiori nei Gruppi B e C rispetto al Gruppo A. Questo risultato potrebbe essere in parte spiegato analizzando due fattori. Il primo aspetto è legato al maggiore consumo di farmaco rescue al termine dell'infusione con ELS; il paracetamolo, noto per i suoi effetti ipotensivi, è stato largamente impiegato nel gruppo A, spiegando la

Dati demografici	Gruppo A		Gruppo B		Gruppo C	
Sesso	3-M/2-F		1-M/4-F		3-M/2-F	
Età	60±10		56±21		54±14	
BMI	30,4±7,6		34,4±10,6		31,4±8,4	
ASA	5-III		2-II/3-III		2-II/3-III	
v-NRS a riposo	T0	Tr	T1	T2	T3	p
Gruppo A	8,6 ± 1,1°	7,2 ± 0,4	7,4 ± 1,3°	5,8 ± 1,3°	6 ± 0,81	< 0,001*
Gruppo B	4,6 ± 1,3°	2,8 ± 1,9°	2,4 ± 2,3	1,4 ± 1,3°	0,4 ± 0,89°	< 0,001*
Gruppo C	4,8 ± 0,4°	2,6 ± 0,5°	0,6 ± 1,3°	0,4 ± 0,8	0,4 ± 0,8°	< 0,001*
p	< 0,001(*)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
v-NRS Al movimento	T0	Tr	T1	T2	T3	
Gruppo A	8,6 ± 1,1°	8 ± 0,7	7,2	6,8 ± 0,83°	5,7 ± 1,2°	0,002*
Gruppo B	4,6 ± 1,3°	4,2 ± 1,3	3°	2,8 ± 0,8°	0,4 ± 0,8°	< 0,001*
Gruppo C	4,8 ± 0,4°	4 ± 0,7	2,6 ± 2,1°	2,4 ± 1,5°	1,4 ± 1,3°	< 0,001*
p	< 0,001(*)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
PAM	T0	Tr	T1	T2	T3	
Gruppo A	85±11	95±9,8	98±9,8	96,3±14,8	98,4±8,7	ns
Gruppo B	99,3±3,4	102,6±4,5	101,3±9,5	108±9,6	106,6±14,6	ns
Gruppo C	99,2 ± 11	100,3±10,6	107,6±16,3	105±14,8	103±12,2	ns
p	0,04(*)	0,04	0,04	0,04	0,04	
FC	T0	Tr	T1	T2	T3	
Gruppo A	75,2±10,8	73,4 ± 9	76 ± 7,9	78 ± 5,7	77,5 ± 5,4	ns
Gruppo B	83,8±8,4	84,4 ± 9,1	90,8 ± 13,4	87,6 ± 18,4	86,8 ± 10,6	ns
Gruppo C	73,8±9,1	78 ± 4,6	78 ± 16,6	77,6 ± 8,9	75,6 ± 6,8	ns
p	ns	ns	ns	ns	ns	
Saturazione O2	T0	Tr	T1	T2	T3	
Gruppo A	98,2±1,3	93±0,7	92,6±3,2	93,8±2,4	94,2±2,5	ns
Gruppo B	100 ± 0	98,2±1,3	96,2±2,4	96,2±2,8	97,8±1,3	ns
Gruppo C	99,4±0,89	98,2±1,6	97±1	97,6±1,5	98±1,8	ns
p	ns	< 0,001	0,038	0,04	0,027-0,037	

(*) Gruppo A vs B e C (*) Significatività intragruppo ARM-ANOVA-Bonferroni

scarsa tenuta pressoria (2).

La levobupivacaina è stata utilizzata per la dimostrata efficacia nell'anestesia loco-regionale e per la sua maggiore sicurezza a livello cardiaco e neurologico (3), garantendo una stabilità emodinamica dimostrata nell'analisi intragruppo.

Il secondo elemento che potrebbe determinare instabilità emodinamica, nei gruppi con minore controllo del dolore, potrebbe essere legato allo stress che esso induce determinando un'attivazione importante dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con conseguente cascata di ormoni e mediatori chimici dello stress. La severità del dolore determina, inevitabilmente, immobilizzazione che esita in una rallentata ripresa della normale attività fisica.

Particolarmente interessante nei gruppi B e C la significativa ripresa funzionale muscolare scheletrica, testimoniata da una migliore percentuale di saturazione di O₂ nel sangue dei pazienti trattati con la WCI, indice di meccanica polmonare non inficiata dal dolore. Interessante a tal proposito la valutazione del dolore dopo prova spirometrica con misurazione contestuale della capacità vitale forzata, risultata essere più elevata nei pazienti con l'anestetico locale in infusione (4).

I risultati di questo piccolo studio sembrano confermare le acquisizioni di Wang et al., dimostrando, l'efficacia della tecnica infiltrativa WCI, nel ridurre il consumo farmaco rescue e i tempi di mobilizzazione e canalizzazione (5). Differenza rispetto allo studio condotto dal succitato autore è stata la posizione del catetere a livello sopra-fasciale e non in posizione sotto fasciale.

Anche per i tempi di ripresa dell'attività motoria del torchio addominale i presenti risultati sembrano confermare i dati precedentemente ottenuti da Chan et al, in pazienti sottoposti ad epatectomia trattati con WCI (4).

Il meccanismo molecolare che sottende l'efficacia della WCI è stato studiato da Carvalho et al. valutando le relazioni intercorrenti tra i livelli locali di citochine (IL-10) e dei mediatori dell'infiammazione presenti nella ferita chirurgica (sostanza P) (6). A tutt'oggi, però, ancora non è stato chiarito, definitivamente, il meccanismo di tale assetto molecolare bio-reattivo-immunitario, né a livello distrettuale né sistemico.

Nonostante dati incoraggianti, il consenso sull'efficacia della WCI nelle laparotomie è ancora ampiamente dibattuto. Alcuni autori, hanno recentemente dimostrato come la WCI per questo tipo di ferita chirurgica risulti inefficace (7). Un più ampio consenso sulle indicazioni al trattamento, sulle modalità di inserimento del catetere e sul tipo di infusione da garantire, è per la completa validazione della WCI. Sono necessari, inoltre, specifici risultati ottenuti su una più ampia tipologia d'interventi chirurgici e sulla selezione dei pazienti. Dai risultati presenti in Letteratura, si confermerebbe la sicurezza della WCI, poiché non si è osservata alcuna infezione del sito chirurgico e/o problematica relativa, quale deiscenza della sutura, ematoma, suppurazione o laparocèle; come anche precedentemente indicato dal lavoro di Lluis et al. (8)

Il ruolo dell'associazione tra WCI e analgesia endovenosa sembra essere contraddittorio. Questo approccio potrebbe essere riservato ai pazienti cardiopatici e ipertesi, sfruttando il fattore cardioprotettivo dell'oppiaceo nell'immediata fase post-chirurgica. Infine, è stato fondamentale verificare il buon livello di consenso e la significativa compliance dei pazienti, rispetto all'impiego di questa metodica. Rimane da non sottovalutare il costo minimo in termini di addestramento e gestione del device da parte del personale sanitario di reparto. È necessaria molta cautela nell'interpretazione e nella possibile generalizzazione dei risultati ottenuti in questo studio pilota, poiché l'esiguità del campione preso in considerazione, espone a numerosi errori metodologici e di campionamento. Studi di tipo prospettico randomizzato, su larga scala, sarebbero auspicabili, per verificare i risultati emersi da questa esperienza.

Conclusioni

I presenti risultati sembrerebbero suggerire un buon controllo del dolore post-operatorio, a riposo e al movimento, mediante l'utilizzo della WCI quando confrontata con la LAI. Inoltre, l'utilizzo dell'infiltrazione continua della ferita chirurgica con AL sembra garantire, rispetto alla LAI un minor ricorso a dosi rescue di analgesici, una più precoce canalizzazione e mobilizzazione nell'immediato post-operatorio.

Bibliografia

- 1) Chiu KM et al. Local infusion of bupivacaine combined with intravenous patient-controlled analgesia provides better pain relief than intravenous patient-controlled analgesia alone in patients undergoing minimally invasive cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Jun;135(6):1348-52.
- 2) Den Hertog HM et al. Effects of high-dose paracetamol on blood pressure in acute stroke. *Acta Neurol Scand.* 2012 Apr;125(4):265-71.
- 3) Foster RH et al. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs.* 2000 Mar;59(3):551-79.
- 4) Chan SK et al. The analgesic efficacy of continuous wound instillation with ropivacaine after open hepatic surgery. *Anaesthesia.* 2010 Dec;65(12):1180-6.
- 5) Wang LW et al. Wound infusion with local anaesthesia after laparotomy: a randomized controlled trial. *ANZ J Surg.* 2010;80(11):794-801.
- 6) Carvalho B et al. Continuous subcutaneous instillation of bupivacaine compared to saline reduces interleukin 10 and increases substance P in surgical wounds after cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2010 Dec;111(6):1452-9.
- 7) Fufran Guerrero N. Continuous infusion of local anesthetic at the site of the abdominal surgical wound for postoperative analgesia: a systematic review *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2011 Jun-Jul;58(6):337-44.
- 8) Lluis F et al. Safety of a multiperforated catheter implanted in the surgical wound for the continuous infusion of local anaesthetics in post-operative analgesia *Cir Esp.* 2011 Nov;89(9):613-7.

TRPA1 AND TRPV4 MEDIATE PACLITAXEL-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY IN MICE VIA A GLUTATHIONE-SENSITIVE MECHANISM

BENEMEI S.

Department of Pharmacology, University of Florence, Florence

ABSTRACT

Introduction. Paclitaxel produces a sensory neuropathy, characterized by mechanical and cold hypersensitivity, which are abated by antioxidants. The transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) channel has been reported to contribute to paclitaxel-evoked allodynia in rodents. We recently showed that TRP ankyrin 1 (TRPA1) channel mediates oxaliplatin-evoked cold and mechanical allodynia, and the drug targets TRPA1 via generation of oxidative stress. Here, we have explored whether TRPA1 activation contributes to paclitaxel induced mechanical and cold hypersensitivity, and whether this activation is mediated by oxidative stress generation.

Methods and materials. C57BL/6 mice (male, 25 g) wild-type (Trpa1^{+/+}), or TRPA1-deficient mice (Trpa1^{-/-}), generated by heterozygous mice on a C57BL/6 background were used. After baseline measurements of pain sensitivity, animals were randomized into treatment groups. C57BL/6, Trpa1^{+/+}, or Trpa1^{-/-} mice were treated with a single i.p. administration of paclitaxel 1 mg/ml at 6 mg/kg dosage, or its vehicle. Intragastric (i.g.) TRPA1 antagonist HC-030031 (300 mg/kg, i.g.) or its vehicle (0.5% carboxymethyl cellulose, CMC), and TRPV4 antagonist HC-067047 (10 mg/kg, i.p.) or its vehicle (2.5% DMSO), were administered at day



8 after the administration of paclitaxel or its vehicle. In another series of experiments HC-030031 and HC-067047 or their vehicles were co-administered at day 8 after the administration of paclitaxel or its vehicle. Tactile allodynia (Von Frey hair test) and cold allodynia were assessed. Calcium imaging experiments on dorsal root ganglion neurons were performed and CGRP release from esophagus slices was assessed.

Results. Paclitaxel-evoked mechanical allodynia was reduced partially by the TRPA1 antagonist, HC-030031, and the TRPV4 antagonist, HC-067047, and was completely abated by the combination of the two antagonists. The reduced paclitaxel-evoked mechanical allodynia, observed in TRPA1 deleted mice, was completely abolished when mice were treated with HC-067047. Cold allodynia was abated completely by HC-030031 and in TRPA1-deficient mice. Exposure to paclitaxel of slices of mouse esophagus released the sensory neuropeptide, calcitonin gene-related peptide (CGRP). This effect was abolished by capsaicin-desensitization and in calcium-free medium (indicating neurosecretion from sensory nerve terminals), partially reduced by either HC-030031 or HC-067047, and completely abated in the presence of glutathione (GSH). Finally, the reduced CGRP release, observed in esophageal slices of TRPA1 deleted mice, was further inhibited by GSH. **Conclusions.** Paclitaxel via oxygen radical formation targets TRPA1 and TRPV4, and both channels are key for the delayed development of mechanical allodynia. Cold allodynia is, however, entirely dependent on TRPA1.

* * *

Introduction

Paclitaxel is a microtubule targeting agent labeled for the treatment of many solid neoplasms, currently under investigation as treatment for additional cancer types. Peripheral neuropathy (PN) represents a dose-limiting adverse reaction, which negatively affects the quality of life of a relevant portion of patients and results in therapy interruption or discontinuation (6). PN by paclitaxel is characterized by various sensory symptoms including mechanical allodynia, spontaneous pain, cold allodynia, ongoing burning pain, tingling and numbness in a 'stocking and glove' distribution (6). The mechanism underlying paclitaxel-evoked PN is poorly understood, although various studies have focused on a subpopulation of peptidergic primary sensory neurons expressing specific ion channels as the primary target (1-2).

A subset of primary sensory neurons expresses several members of the transient receptor potential (TRP) family of ion channels, which convey different sensory modalities, including thermo-, mechano-/osmo-, and chemical-sensations (3). There is evidence that TRPV4, implicated in osmomechanical transduction, mediates part of the mechanical hyperalgesia produced by treatment of rodents with paclitaxel (1-2). We have recently reported that, in mice and rats, platinum derived drugs produce a long-lasting mechanical and cold hypersensitivity, by a TRPA1-mediated mechanism (9). TRPA1 is activated by exogenous irritants, including allyl isothiocyanate (mustard oil), or cinnamaldehyde (cinnamon) (10), but also by many oxidative stress byproducts (4).

In vitro studies showed that paclitaxel-evoked oxidative stress, and the resultant production of hydrogen peroxide and formation of DNA oxidative adducts is associated with the drug cytotoxicity and resistance to paclitaxel has been associated with the total antioxidant cell capacity in cancer cell lines. We hypothesized that, in addition to TRPV4, TRPA1 also contributes to paclitaxel-induced mechanical and cold hypersensitivity, and paclitaxel targets these TRP channels via generation of oxidative stress byproducts.

Methods and Materials

C57BL/6, wild-type (Trpa1^{+/+}), or TRPA1-deficient (Trpa1^{-/-}) ma-

le mice were used. After pain sensitivity baseline measurements, animals were randomized to treatments. C57BL/6, Trpa1^{+/+}, or Trpa1^{-/-} mice were treated with a single i.p. administration of paclitaxel 1 mg/ml at 6 mg/kg dosage, or its vehicle. TRPA1 antagonist HC-030031 (300 mg/kg, i.g.) or its vehicle (0.5% carboxymethyl cellulose, CMC), and TRPV4 antagonist HC-067047 (10 mg/kg, i.p.) or its vehicle (2.5% DMSO), were administered at day 8 after the administration of paclitaxel or its vehicle. In other experiments, HC-030031 and HC-067047 or their vehicles were co-administered at day 8 after the administration of paclitaxel or its vehicle. Tactile allodynia and cold allodynia were assessed. Calcium imaging experiments on dorsal root ganglion (DRG) neurons were performed and CGRP release from esophagus slices was assessed. Data are presented as means±SEM. Statistical analyses were performed by the unpaired two-tailed Student's t-test for comparisons between two groups, the one-way analysis of variance, followed by the post-hoc Bonferroni's test for comparisons of multiple groups. $p < 0.05$ was considered statistically significant. +

Results

A single dose of paclitaxel produced a delayed reduction in mechanical nociceptive threshold as assayed by the Von Frey hair test in C57BL/6 mice. Reduction from baseline value was significant at day 2, peaked at day 8, and returned to baseline about 20 days after paclitaxel administration. TRPV4 channel in paclitaxel-induced sensory hypersensitivity has been previously reported by using TRPV4 knockout mice and antisense-mediated TRPV4 knockdown (1, 5). Here we confirm that administration of the selective TRPV4 antagonist, HC-067047, 8 days after paclitaxel injection partially reverted paclitaxel-evoked mechanical allodynia. We investigated TRPA1 contribution to mechanical allodynia induced by paclitaxel. Eight days after paclitaxel administration, systemic administration of the TRPA1 selective antagonist, HC-030031, partially reverted mechanical allodynia. The effect of HC-030031 was evident 60 minutes post dosing. Treatment with a combination of HC-030031 and HC-067047, 8 days after paclitaxel injection completely reverted paclitaxel-evoked mechanical allodynia.

In other experiments, we treated Trpa1^{+/+} and Trpa1^{-/-} mice following the same protocol used in C57BL/6 mice. In Trpa1^{+/+} mice the reduction in mechanical nociceptive threshold from baseline value was already significant at day 2, peaked at day 8, and returned to baseline about 20 days after paclitaxel administration (Fig. 1). Trpa1^{-/-} mice treated with paclitaxel developed a mechanical allodynia similar to that observed in Trpa1^{+/+} mice. However, a significant difference in the reduction of mechanical nociceptive threshold between Trpa1^{+/+} and Trpa1^{-/-} mice is visible at day 7, 8, and 9 after paclitaxel treatment (Fig. 1). To investigate the possible contribution of TRPV4 and relative role of TRPV4 and TRPA1 in mechanical allodynia, the effect of HC-067047 was studied in Trpa1^{-/-} mice at day 8 after drug injection. Thirty minutes after treatment with HC-067047, mechanical allodynia induced by paclitaxel was completely reverted (Fig. 2).

With the same treatment protocol, we addressed whether paclitaxel produced cold hypersensitivity by assaying the time spent licking the hind paw following acetone application for cooling stimulation, and the relative contribution of TRPA1 and TRPV4 activation in this response. A single dose of paclitaxel significantly increased the behavioral responses evoked following acetone application for cooling stimulation in C57BL/6 mice from day 4 to day 12 after paclitaxel administration. This effect of paclitaxel was completely reverted by HC-030031. HC-030031 did not affect cold sensitivity in naïve animals. Treatment with HC-067047 8 days after paclitaxel injection did not affect the cold allodynia induced by the drug. Like C57BL/6 mice, Trpa1^{+/+} mice treated with paclitaxel developed a cold hypersensitivity that started at day 2, peaked at

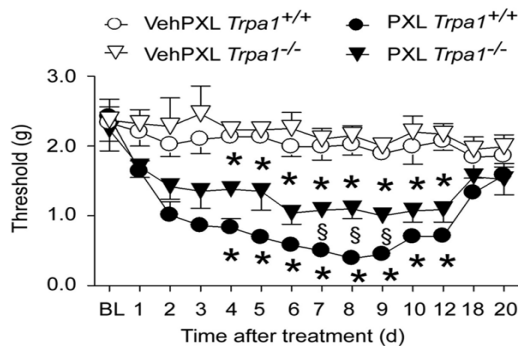


Figure 1. Paclitaxel (PXL) induces a time-dependent reduction in mechanical nociceptive threshold *Trpa1*^{+/+} mice. The mechanical allodynia observed in *Trpa1*^{+/+} mice after PXL treatment is not completely absent in *Trpa1*^{-/-} mice. Values are mean \pm SEM of $n = 8-10$ mice. * $p < 0.05$ vs. VehPXL-*Trpa1*^{+/+} and Veh PXL-*Trpa1*^{-/-}; § $p < 0.05$ vs. PXL *Trpa1*^{-/-}; BL, baseline withdrawal threshold.

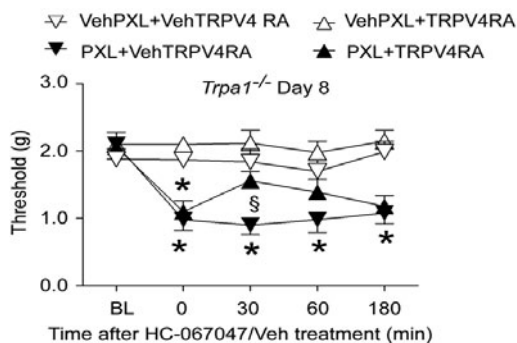


Figure 2. At day 8 after PXL administration, treatment with the TRPV4 antagonist, HC-067047 (TRPV4 RA) significantly reduces mechanical allodynia developed by *Trpa1*^{-/-} mice after the treatment. Values are mean \pm SEM of $n = 8-10$ mice. # $p < 0.05$ vs. VehPXL-Veh TRPV4RA and VehPXL-TRPV4RA in F; § $p < 0.05$ vs. PXL-VehTRPV4RA.

day 8, and returned to baseline 18 days after paclitaxel administration. The increased response to the cold stimulus observed in *Trpa1*^{+/+} mice was completely absent in *Trpa1*^{-/-} mice, which responded to the stimulus as vehicle-treated animals.

Exposure to AITC (30 μ M) of mouse DRG evoked a calcium response in *Trpa1*^{+/+} mice neurons, an effect not present in DRG neurons taken from *Trpa1*^{-/-} mice. Exposure to paclitaxel (50 μ M) failed to evoke any significant calcium response in the 68 neurons tested, taken from *Trpa1*^{+/+}.

Paclitaxel increased the basal outflow of CGRP from slices of C57BL/6 mouse esophagus –previously used to study the release of sensory neuropeptides - in a dose-dependent manner, a response markedly reduced by pre-exposure of the tissue to a high capsaicin concentration (a procedure known to cause desensitization of sensory nerve terminals), or by removal of extracellular calcium from the bath solution. Paclitaxel-evoked CGRP-IR release was reduced in the presence of HC-030031 or HC-067047. Pretreatment of the tissue with GSH (1 mM) abolished the paclitaxel-evoked increase in CGRP-IR outflow.

Exposure to paclitaxel increased the CGRP-IR outflow from slices of mouse esophagus obtained from *Trpa1*^{+/+} mice. This response was significantly reduced in preparations obtained from *Trpa1*^{-/-} mice. Esophageal slices from *Trpa1*^{-/-} mice were exposed to paclitaxel in the presence of GSH. Under these circumstances, GSH further decreased paclitaxel-evoked CGRP-IR release.

Discussion and Conclusions

Recent evidence proposed a role for the TRPV4 channel in me-

chanical allodynia in rodent models (1-2). We confirm in a mouse model that TRPV4 contributes to mechanical allodynia by paclitaxel. We also show that TRPA1 accounts for the TRPV4-resistant component of the mechanical hypersensitivity produced by paclitaxel. This conclusion derives from either pharmacological study, using selective TRPA1 and TRPV4 antagonists or genetic study by using TRPA1-deficient mice. The TRPV4 antagonist, HC-067047 abated completely the component of the paclitaxel-evoked mechanical allodynia that was resistant to TRPA1 pharmacological blockade or genetic deletion.

Paclitaxel administration to rodents evokes a typical cold hypersensitivity. In contrast with mechanical allodynia, either pharmacological or genetic studies indicate a unique role of TRPA1 in the present mouse model of cold hypersensitivity evoked by paclitaxel. In fact, either after treatment with HC-030031, or in TRPA1-deficient mice, paclitaxel-induced cold allodynia was completely abated, while HC-067047 failed to affect the increased response to acetone after paclitaxel treatment. Thus, in our experiments, cold hypersensitivity is completely mediated by TRPA1, whereas both TRPA1 and TRPV4 contribute to mechanical allodynia.

There is evidence that paclitaxel treatment is associated with production of oxidative stress. The antioxidant N-acetylcysteine has been reported to completely prevent paclitaxel-evoked mechanical hypersensitivity (7). We recently identified the primary role of TRPA1 in mechanical and cold hypersensitivity to oxaliplatin and its ability to target TRPA1, not directly, but rather via oxidative stress generation (9). In fact, we showed that, differently from the selective TRPA1 agonist, AITC, oxaliplatin per se does not activate TRPA1 in cultured DRG neurons 9. However, in a more complex preparation, such as the isolated guinea pig pulmonary artery, oxaliplatin caused a TRPA1- and CGRP-dependent relaxation that mechanistically was indistinguishable from the relaxation evoked by AITC (9). This finding suggested that oxaliplatin, like AITC, targets TRPA1 on sensory nerve endings, thereby releasing CGRP, which eventually relaxes the artery (9). Interestingly, oxaliplatin-evoked, but not AITC-evoked, arterial relaxation was completely abated by GSH. These findings imply that oxaliplatin does not directly gate TRPA1, but rather probably exerts this action indirectly via the generation by neighboring cells of oxidative stress byproducts that eventually target the channel in sensory nerve terminals.

Following this hypothesis, we have tested whether paclitaxel could target sensory nerve terminals similarly to oxaliplatin by measuring the release of the CGRP. Previous papers (8) have reported that paclitaxel releases substance P (SP) from airway sensory nerves. The mechanism of action of paclitaxel on sensory neurons remained unknown, although inhibition of paclitaxel-evoked SP release from DRG neurons by the non-specific TRP channel inhibitor ruthenium red, suggests the involvement of this type of channel. We confirm that paclitaxel releases neuropeptides from terminals of capsaicin-sensitive primary sensory neurons, and for the first time we show, by using both pharmacological and genetic data, that the action of paclitaxel is mediated in part by TRPA1 activation and in part by TRPV4 activation. In addition, the ROS and reactive aldehydes, scavenger, GSH, completely abolished paclitaxel-evoked CGRP release from esophageal slices of either wild type or TRPA1-deficient mice. These findings indicate that GSH-sensitive compounds are generated by paclitaxel to target TRPA1 and TRPV4.

Various studies reported that antioxidants protect against paclitaxel-induced neuropathy. Present evidence shows that GSH inhibits TRPA1 and TRPV4 targeting on sensory nerves induced by paclitaxel. Further studies are required to define upstream or downstream mechanisms apparently associated to paclitaxel-induced and TRPA1/TRPV4-mediated hypersensitivity. Irrespective of the underlying mechanism, previous (1, 2, 9, 5) and present findings



support the hypothesis of using TRPA1 and TRPV4 antagonists to treat patients with PN evoked by anticancer medicines, such as paclitaxel or oxaliplatin.

References

- 1) Alessandri-Haber N, Dina OA, Joseph EK, Reichling DB, Levine JD (2008) Interaction of transient receptor potential vanilloid 4, integrin, and SRC tyrosine kinase in mechanical hyperalgesia. *J Neurosci* 28:1046-1057
- 2) Alessandri-Haber N, Dina OA, Yeh JJ, Parada CA, Reichling DB, Levine JD (2004) Transient receptor potential vanilloid 4 is essential in chemotherapy-induced neuropathic pain in the rat. *J Neurosci* 24:4444-4452
- 3) Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D (2009) Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 139:267-284
- 4) Bessac BF, Sivula M, von Hehn CA, Escalera J, Cohn L, Jordt SE (2008) TRPA1 is a major oxidant sensor in murine airway sensory neurons. *J Clin Invest* 118:1899-1910
- 5) Chen Y, Yang C, Wang ZJ (2011) Proteinase-activated receptor 2 sensitizes transient receptor potential vanilloid 1, transient receptor potential vanilloid 4, and transient receptor potential ankyrin 1 in paclitaxel-induced neuropathic pain. *Neuroscience* 193:440-451
- 6) Dougherty PM, Cata JP, Cordella JV, Burton A, Weng HR (2004) Taxol-induced sensory disturbance is characterized by preferential impairment of myelinated fiber function in cancer patients. *Pain* 109:132-142
- 7) Flatters SJ, Xiao WH, Bennett GJ (2006) Acetyl-L-carnitine prevents and reduces paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy. *Neurosci Lett* 397:219-223
- 8) Itoh Y, Sendo T, Hirakawa T, Goromaru T, Takasaki S, Yahata H, Nakano H, Oishi R (2004) Role of sensory nerve peptides rather than mast cell histamine in paclitaxel hypersensitivity. *Am J Respir Crit Care Med* 169:113-119
- 9) Nassini R, Gees M, Harrison S, De Siena G, Materazzi S, Moretto N, Failli P, Preti D, Marchetti N, Cavazzini A, Mancini F, Pedretti P, Nilius B, Patacchini R, Geppetti P (2011) Oxaliplatin elicits mechanical and cold allodynia in rodents via TRPA1 receptor. *Pain* 152:1621-1631
- 10) Nilius B, Voets T (2007) Neurophysiology: channelling cold reception. *Nature* 448:147-148

CONTROLLO DEL DOLORE CON ANALGESIA PERIDURALE IN PAZIENTE CON GRAVE VASCULOPATIA DEGLI ARTI INFERIORI

BLANCO CABANA M. 1*,

In collaborazione con CIPRIANI G. 1, PACE V. 1, NANNI A. 1, LAMBO M. 1, DI BENEDETTO E. 1*, BONETTI C. *, MARINANGELI F. *

* Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione,

Università degli Studi de L'Aquila

1. Dipartimento di Anestesia e Terapia Intensiva, Ospedale SS.

Annunziata, Sulmona

Paziente di settantacinque anni, sesso maschile, proveniente dal pronto soccorso per dolore resistente a terapia con grave vasculopatia ipertensiva (1), portatore di pacemaker bicamerale atrio guidato, aneurisma popliteo sinistro ed ectasia dell'aorta addominale, con esiti di amputazione della gamba destra, insufficienza respiratoria e policitemia vera.

Giunge in terapia post-intensiva per le cure del caso. Si monitorizzano i parametri vitali, si eseguono gli esami ematochimici urgenti e si richiedono ECG e Rx torace.

Si valuta l'intensità del dolore mediante la Scala Analogica Visiva (Visual Analogue Scale, VAS) (2), che al momento dell'accesso era pari a 9. Terapia antalgica eseguita a domicilio: amitriptilina 10 mg e morfina solfato 30 mg x 2/die in incremento fino a 100 mg x

2/die. Si posiziona catetere peridurale con ago di Tuoy 18 G a livello L4-L5 con risalita nel rachide di 5 cm, bolo di prova con levobupivacaina 0,5% 20 mg. Si esegue analgesia con morfina 10 mg e levobupivacaina 240 mg (48 ml a 0,5%) più soluzione fisiologica 191 ml, ottenendo una soluzione allo 0,1 % di levobupivacaina, con pompa infusione per 48 ore a 4 ml/ora.

Continua ad assumere amitriptilina 10 mg, più metoclopramide cloridrato 10 mg 1 fl x 2/d. Riduzione del dolore soddisfacente, VAS 4, fino a due giorni dopo l'inizio dell'infusione peridurale quando l'analgesia diventa insufficiente, VAS 7. Si somministra 1 g di paracetamolo ev e dopo 4 ore si modificano le dosi di morfina a 12 mg e levobupivacaina 260 mg (52 ml allo 0,5%) più soluzione fisiologica 187 ml, ottenendo una soluzione allo 0,15 % di levobupivacaina, con pompa infusione per 48 ore a 5 ml/ora. VAS 4. Dopo qualche giorno il paziente riferisce marcato dolore, VAS 8. Si somministra morfina 10 mg e levobupivacaina 500 mg (100 ml allo 0,5%) più SFL 139 ml, ottenendo una soluzione allo 0,2 % di levobupivacaina, con pompa infusione per 48 ore a 5 ml/ora. Si ottiene un buon controllo del dolore, VAS 4.

Il programma terapeutico che ha consentito di ottenere un controllo del dolore e un valore di VAS pari a 3 è il seguente: Morfina 10 mg più levobupivacaina 600 mg (120 ml allo 0,5 %) più soluzione fisiologica 119 ml, ottenendo una soluzione allo 0,25 % di levobupivacaina, con pompa infusione per 48 ore a 5 ml/ora.

Il paziente è stato dimesso e affidato in assistenza domiciliare integrata (ADI), che ha provveduto a modificare il dosaggio e la concentrazione dei farmaci, a integrare la terapia antalgica con boli di naropina 1% 3 ml nel caso in cui l'intensità del dolore raggiungeva livelli di VAS uguali o superiori a 5, e alla gestione della medicazione intorno al fissatore del catetere.

Conclusioni

Il paziente è stato sottoposto ad amputazione dell'arto inferiore dopo quaranta giorni dalla dimissione del nostro reparto a causa del progressivo decadimento dei tessuti dell'avampiede, già in iniziale necrosi all'inizio della procedura analgesica. Il controllo del sintomo dolore durante i giorni di attesa per l'intervento è stato soddisfacente ma con progressivo aumento del dosaggio totale dell'anestetico a causa del rapido instaurarsi di tolleranza e tachifilassi.

Tutti sappiamo che la terapia antalgica non risolve la patologia di base ma cerca di dare una qualità di vita (3) migliore al paziente, abbattendo in modo significativo il sintomo dolore.

Bibliografia

- 1) Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;19 Suppl A:1-244.
- 2) Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2005; 113: 9-19.
- 3) R. Rabin, F. De Charro "EQ-5D: A Measure of Health Status from the EuroQol Group". *The Finnish Medical Society Duodecim, Ann. Med.* 2001; 33:337-343.

NUOVA STRATEGIA TERAPEUTICA PER LA CURA DEL SINTOMO E LA GESTIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI

BONETTI C.^{1*},

In collaborazione con VALENTI F.^{1*}, SCIMIA P.^{1*}, PETRUCCI E.^{1*}, MARIANI R.^{1*}, DE SANTIS S.^{1*}, CASTELLANI M.^{1*}, DI MARCO C.^{1*}, SCALICI P.^{1*}, FIORENZI F.^{1*}, MARZILLI C.^{1*}, CRISCI R.M.^{1*}, QUADROZZI F.^{1*}, PALADINI A.^{1*}, PIROLI A.^{1*}, CICOZZI A.^{1*}, MARINANGELI F.^{1*}

¹ Cattedra di Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi di L'Aquila
* VADO, Volontariato per l'Assistenza Domiciliare

ABSTRACT

Il complesso corteo sintomatologico che accompagna le manifestazioni algiche esula dalla patologia di base, riflettendosi non solo sul fisico ma anche sulla sfera psichica, personale e sociale. Il nostro lavoro nasce dallo studio approfondito di una paziente di 87 anni, giunta al nostro ambulatorio di Terapia del dolore per un dolore lombare L4-S1 irradiato alla regione glutea, alla faccia posteriore dell'arto inferiore, claudicazio motoria, ipostenia, gonalgia bilaterale, valutato NRS = 7/9, con elevate comorbidità, la cui condizione era aggravata non solo dalle limitazioni motorie che la malattia di base le dava ma anche dagli effetti collaterali delle differenti strategie terapeutiche antalgiche: la stipsi con conseguente depressione della stessa sfociata in uno stato di apatia, abulia e anoressia con calo ponderale di 10 kg. Le peregrinazioni attraverso differenti approcci terapeutici, le visite domiciliari settimanali dei nostri volontari medici per la valutazione e gestione delle condizioni della paziente hanno inciso sulla decisione di una nuova strategia terapeutica mantenendo un oppiaceo forte, il fentanil transdermico, associandolo con il farmaco ossicodone/naloxone a rilascio prolungato. Tale approccio farmacologico ha fatto sì che la gestione della paziente fosse ottimale, con un soddisfacente piano antalgico, raggiunto con lente titolazioni ma privo al contempo degli effetti collaterali propri dei farmaci. Inoltre, l'associazione con il fentanil non ha fatto rilevare depressione del SNC ed effetti collaterali degni di nota. La nuova formulazione combinata di ossicodone/naloxone a rilascio prolungato si prefigura come una strategia terapeutica completa per la gestione della sintomatologia e degli eventi avversi che questa produce proprio per le caratteristiche intrinseche dei farmaci associati: un'agonista ed un antagonista. Entrambi i componenti, a lungo rilascio rappresentano il gold standard per la gestione del dolore e delle disfunzioni gastrointestinali, a seguito dell'azione locale che il naloxone, assorbito in parallelo con l'ossicodone, produce a livello intestinale antagonizzando l'attività degli oppioidi sui recettori μ ivi presenti.

* * *

Case report

Una donna di 87 anni giungeva al nostro ambulatorio di Terapia del dolore per un dolore lombare L4-S1 irradiato alla regione glutea, alla faccia posteriore dell'arto inferiore, claudicazio motoria, ipostenia, gonalgia bilaterale. La visita algologica riscontrava un dolore NRS = 7 di base, NRS = 9 nelle fasi peggiori, con BTP NRS = 10, che inficiava il ritmo sonno/veglia, l'orto/clinostatismo, la deambulazione e gravava sulla psiche. In anamnesi patologica prossima presentava: asma bronchiale, IPA, disturbi vescicali, DM II, osteoporosi; in anamnesi patologica remota presentava: frattura femore sinistro, protesi d'anca sinistra, artroprotesi ginocchio destro; in anamnesi farmacologica: lansoprazolo 15 mg, metformina cloridrato 1000 mg, paroxetina 20 mg, clortalidone mg 25, acido α -lipoico/ γ -linolenico. La terapia in atto, tramadolo 15 gtt tre volte/die ed ossicodone cloridrato/paracetamolo 10 mg/die, non controllava la sintomatologia e provocava stipsi. A seguito di RM rachide lombo-sacrale, EMG arti inferiori e consulenze specialistiche si è giunti alla diagnosi di stenosi del canale vertebrale secon-

daria a degenerazione spondilo-disco-artrosica delle faccette articolari con conseguente ipertrofia.

A settembre 2009, si aumentavano gli analgesici con valutazione ogni 20 giorni (T0, T1, etc) della sintomatologia. A T0, si introduceva tramadolo cloridrato a lungo rilascio 150 mg /die e 10 gtt/die. A T1, a causa del dolore NRS = 9 si aumentavano il tramadolo cloridrato a 200mg e il tramadolo gtt a 15. Il dolore stazionario ci spingeva allo switch con fentanil transdermico titolandolo, da T2 a T8, fino a 125 μ g/h ogni 72/h e codeina/paracetamolo come rescue medicationa (r.m.) con dolore NRS 8. A T9 si decideva uno switch con ossicodone 40 mg 2 volte/die e il colecoxib 200 mg per 7 giorni, invariata la r.m. A T10 vi era un lieve miglioramento del dolore NRS = 7/8 senza BTP. Da T10-T14, si implementava l'ossicodone fino a 80 mg la mattina e 40 mg la sera con NRS = 5/6. La paziente era vigile e reattiva, con parametri vitali nella norma. Lamentava stipsi ingravescente per la quale ricorreva a lassativi. A maggio 2011 per una infezione all'anca si sottoponeva ad un intervento di rimozione di mezzi di sintesi, curettage e TOI. Nel post operatorio, lamentava un dolore NRS = 6 e la terapia veniva titolata nuovamente con fentanil cerotto transdermico fino ad un dosaggio di 50 μ g/h ogni 72/h e r.m. La permanenza a letto causava un'ulcera sacrale da decubito con dolore NRS = 9. A latere delle cure precipue si decideva di introdurre l'associazione farmacologica ossicodone/naloxone 5 mg la sera, continuando il cerotto di fentanil e r.m. Negli accessi settimanali domiciliari, il dolore era NRS = 8. Gradualmente si aumentava l'ossicodone/naloxone a 5 mg la mattina e sera, poi a 10 mg la mattina. La richiesta di r.m. era scesa da 3 a 2 volte/die, il riposo notturno >6h e l'alvo si regolarizzava. Persisteva dolore mattutino NRS = 7 che ci spingeva ad aumentare il farmaco per os a 20 mg la mattina e 10 mg la sera. A tutt'oggi il piano terapeutico risulta ottimale con un dolore NRS = 3 senza gli effetti collaterali, quali la stipsi, che precedenti terapie antalgiche le avevano causato.

Circa 1/5 della popolazione adulta è affetta da dolore cronico¹ che riduce la qualità di vita (QOLS2) causando ansia, frustrazione, depressione, alterazione dell'equilibrio familiare e lavorativo per le interferenze con le attività quotidiane e con il ritmo sonno veglia, spingendo coloro che ne soffrono in un vortice di approfondimenti specialistici spesso disperati e dispendiosi³ con aggravio delle spesa economica sanitaria e personale. Gli oppioidi sono gli analgesici più usati per il trattamento del dolore cronico severo, sebbene l'uso a lungo termine è associato allo sviluppo di disturbi intestinali^{4,5}. La ricerca di un piano terapeutico ottimale, talvolta, produce effetti collaterali che aggravano ulteriormente la QOLS con sintomatologie accessorie non tollerate. Per evitare ciò, spesso, si è costretti ad aggiungere farmaci suppletivi e a ridurre la dose analgesica. Dopo un attento studio della paziente, la ratio della nostra scelta terapeutica di ossicodone/naloxone è stata quella di cercare un'adeguata analgesia contrastando, contestualmente, l'effetto collaterale che la paziente lamentava da lungo tempo: la stipsi. La scelta della combinazione farmacologica, consci dei disparati benefici del naloxone⁶, mirava al raggiungimento di una ottimale analgesia e ad evitare gli effetti collaterali invalidanti che le precedenti terapie avevano causato. La nuova formulazione combinata di ossicodone/naloxone si prefigura come una strategia terapeutica completa⁷ per la gestione della sintomatologia e degli eventi avversi che questa produce. Entrambi i componenti, a lungo rilascio rappresentano il gold standard per la gestione del dolore e delle disfunzioni gastrointestinali, a seguito dell'affinità che entrambi i farmaci hanno sui recettori μ , κ e δ presenti nel SNC, midollo spinale ed organi periferici ma la reale innovazione è rappresentata dall'associazione dell'ossicodone che è un agonista dei suddetti recettori ed inibisce lo stimolo antalgico e il naloxone, un'antagonista assorbito in parallelo con l'ossicodone che, a seguito del metabolismo di primo passaggio, la biodisponi-



bilità risulta estremamente bassa. La contemporanea somministrazione fa sì che l'azione di quest'ultimo sia competitiva sui recettori μ presenti a livello intestinale, riducendo così gli effetti collaterali che l'oppiaceo produce a questo livello.

Bibliografia

- 1) Breivik 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;10:287-333.
- 2) Burckhardt CS, Anderson KL The Quality of Life Scale (QOLS): Reliability, Validity, and Utilization. Review. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003, 1:60.
- 3) Varrassi G, Collett B, Morlion B, Kalso E, Nicolaou A, Dickenson A, Pergolizzi J, Schäfer M, Müller-Schwefe G. Proceedings of the CHANGE PAIN Expert Summit in Rome, June 2010. *Curr Med Res Opin*. 2011 Oct;27(10):2061-2.
- 4) Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, Hansen HC, Deer TR, Abdi S, et al. Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. *Pain Phys*. 2006;9:1-39.
- 5) Mueller-Lissner S. Fixed combination of oxycodone with naloxone: a new way to prevent and treat opioid-induced constipation. *Adv Ther*. 2010 Sep;27(9):581-90.
- 6) Marinangeli F, Guetti C, Angeletti C, Bonetti C, Paladini A, Piroli A, Varrassi G. Intravenous naloxone plus transdermal buprenorphine in cancer pain associated with intractable cholestatic pruritus. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Oct;38(4):e5-8. Epub 2009 Aug 21.
- 7) Schutter U, Grunert S, Meyer C, Schmidt T, Nolte T. Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice. *Curr Med Res Opin*. 2010 Jun;26(6):1377-87.

EPIDEMIOLOGIA DEL DOLORE CRONICO: CREAZIONE DI UN DATABASE PER LA RACCOLTA DATI E VARIABILI

CARNEVALE M.

Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Infermiera - IPASVI, Roma

ABSTRACT

Il dolore è un problema universale e rappresenta uno dei principali problemi sanitari dei nostri giorni; motivo frequente di consultazione medica e di enorme carico sociale ed economico. Quando la sensazione dolorosa permane almeno per 6 mesi, o oltre il tempo normale di guarigione, e decade la sua utilità biologica, essa diviene malattia vera e propria, vale a dire dolore cronico. In letteratura la prevalenza del dolore cronico non oncologico assume range molto ampi, che vanno dall'8% all'80%. In Italia il fenomeno dal punto di vista epidemiologico è pressoché sconosciuto, dato che non esiste né una diagnosi descritta secondo l'ICD né un DRG relativo. Per colmare questa reale necessità, in virtù della legge 38/2010, relativa alla rete sulla terapia del dolore, che si sta lentamente creando, può essere utile uno strumento in grado di raccogliere informazioni sulla popolazione italiana affetta da dolore cronico. Infatti stimare la prevalenza e l'incidenza del dolore cronico, distinguerlo da quello oncologico, descrivere la popolazione affetta, può essere un traguardo valido per definire la risposta assistenziale degli hub e spoke nei confronti della popolazione. L'obiettivo di questo lavoro è quello di proporre uno strumento informatizzato, in grado di raccogliere le informazioni e le variabili epidemiologiche, cliniche e socio demografiche della popolazione affetta da dolore cronico che si rivolgono al MMG e alle strutture sanitarie per il trattamento dello stesso. Strumenti e Metodi. Per facilitare la raccolta e l'elaborazione dei dati è stato sviluppato un apposito strumento informatico, utilizzando l'applicativo Microsoft Access, funzionante su qualsiasi personal computer con sistema opera-

tivo Microsoft Windows.

Lo strumento si avvale di 3 parti:

- Dati relativi alle caratteristiche socio-demografiche della popolazione (età, sesso, scolarità, stato civile, occupazione);
- Dati clinici: localizzazione, intensità dolore, diagnosi clinica, patologie correlate, BMI, tipologia di dolore;
- Indagini diagnostiche, trattamenti terapeutici convenzionali e complementari.

Criteri di inclusione Pazienti affetti da dolore cronico benigno per almeno 6 mesi, di tutte le età.

Criteri di esclusione Soggetti affetti da dolore cronico oncologico, da cefalea ed emicrania.

Soggetti affetti da dolore per un periodo inferiore a 6 mesi.

Risultati attesi Testare lo strumento che rilevi i dati di prevalenza nei centri di terapia del dolore della regione Lazio, con monitoraggio dei nuovi casi. Evidenziare se presenti, correlazioni tra dolore e diagnosi con le caratteristiche socio demografiche; sottolineare gli elevati costi legati alla diagnostica, e spesso non appropriati, come descritti dalle LG della WHO; quantificare in termini di spesa sanitaria e sociale l'elevata gestione del fenomeno.

* * *

Premessa

Il dolore è un problema universale e rappresenta uno dei principali problemi sanitari dei nostri giorni, motivo frequente di consultazione medica e di enorme carico sociale ed economico.

Quando la sensazione dolorosa permane almeno per 6 mesi, o oltre il tempo normale di guarigione, e decade la sua utilità biologica, essa diviene malattia vera e propria, vale a dire dolore cronico. In letteratura la prevalenza del dolore cronico non oncologico assume range molto ampi, che vanno dall'8% all'80%. In Italia il fenomeno dal punto di vista epidemiologico è pressoché sconosciuto, dato che non esiste né una diagnosi descritta secondo l'ICD né un DRG relativo. Per colmare questa reale necessità, in virtù della legge 38/2010, relativa alla rete sulla terapia del dolore, che si sta lentamente creando, può essere utile uno strumento in grado di raccogliere informazioni sulla popolazione italiana affetta da dolore cronico. Infatti, stimare la prevalenza e l'incidenza del dolore cronico, distinguerlo da quello oncologico, descrivere la popolazione affetta, può essere un traguardo valido per definire la risposta assistenziale degli hub e spoke nei confronti della popolazione.

Obiettivo

L'obiettivo di questo lavoro è quello di proporre uno strumento informatizzato, in grado di raccogliere le informazioni e le variabili epidemiologiche, cliniche e socio demografiche della popolazione affetta da dolore cronico che si rivolgono al MMG e alle strutture sanitarie per il trattamento dello stesso.

Popolazione oggetto dell'indagine

La raccolta dei dati avverrà attraverso la documentazione clinica fornita dai soggetti di ogni età, che si rivolgono al MMG e alle strutture sanitarie affetti da dolore cronico benigno. Saranno rispettati l'anonimato e il trattamento dei dati personali in accordo alla normativa vigente (DL 196/03). Inoltre i codici identificativi dei soggetti studiati saranno inseriti in una lista confidenziale.

Materiali e metodi

Il programma è stato creato utilizzando l'applicativo Microsoft Access ed è funzionante su qualsiasi personal computer con sistema operativo Microsoft Windows e non richiede particolari requisiti per il suo funzionamento impiegando una quantità assai ridotta di risorse hardware.

L'applicazione si compone di tre maschere di inserimento: menu



Figura 1: Schema informatizzato.

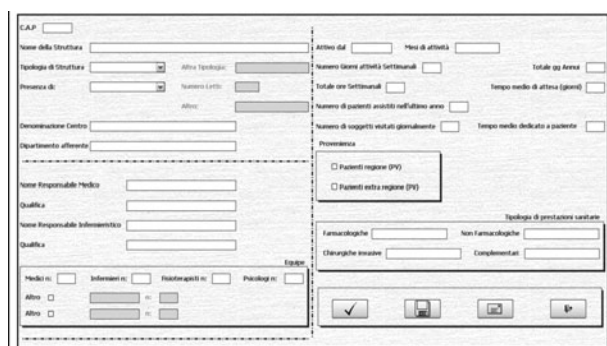


Figura 2: Campi fissi e campi variabili

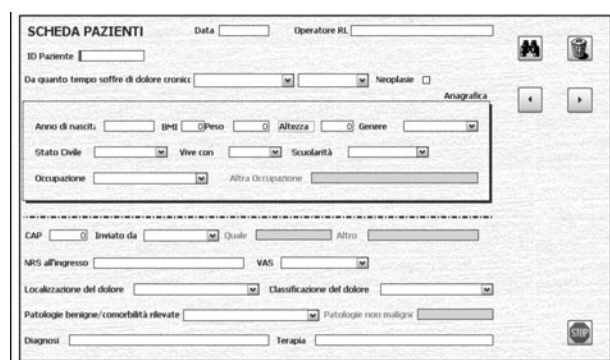


Figura 3: Maschera scheda pazienti

di avvio, anagrafica centro, scheda pazienti (Fig. 1). Dal menu di avvio, tramite appositi pulsanti, è possibile richiamare le altre due maschere, inviare i dati raccolti in formato Microsoft Excel attraverso la posta elettronica, terminare il programma (Fig. 2).

La maschera di anagrafica centro permette, grazie all'utilizzo di campi fissi e di campi variabili, di raccogliere tutte le informazioni della struttura necessarie per l'elaborazione dei dati (Fig. 2).

La maschera scheda pazienti, con la stessa struttura è basata su molteplici record di inserimento, permette l'immissione in modo agevole, e con una bassa probabilità di errore dei dati richiesti per l'analisi (Fig. 3).

Il file, in formato Microsoft Excel, è generato e predisposto per essere importato all'interno del software IBM SPSS, che, tramite apposite query precedentemente impostate, genera correlazioni, report e grafici dello studio effettuato.

Criteri di inclusione

Pazienti affetti da dolore cronico benigno per almeno 6 mesi, di tutte le età.

Criteri di esclusione

- Soggetti affetti da dolore cronico oncologico;
- Soggetti affetti da dolore per un periodo inferiore a 3 mesi.

Analisi Statistica

Le variabili saranno elaborate mediante l'utilizzo del software Statistical Package for Social Science (Spss). Lo strumento prima del suo utilizzo nello studio pilota sarà sottoposto a validità di fattibilità e di contenuto da un gruppo di esperti

Conclusioni

Testare lo strumento che rilevi i dati di prevalenza nei centri di terapia del dolore della regione Lazio, con monitoraggio dei nuovi casi. Evidenziare se presenti, correlazioni tra dolore e diagnosi con le caratteristiche socio demografiche; sottolineare gli elevati costi legati alla diagnostica, e spesso non appropriati, come descritti dalle LG della WHO; quantificare in termini di spesa sanitaria e sociale l'elevata gestione del fenomeno.

ASSOCIAZIONE OSSICODONE-NALOXONE : UN NUOVO APPROCCIO TERAPEUTICO NELLA GESTIONE DEL DOLORE E DELLA COSTIPAZIONE

CASALI M.,

In collaborazione con GIANFELICE V., SILVESTRI C., LAZZARI M
Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica, Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata
HUB Medicina del Dolore

ABSTRACT

Introduzione

L'impiego di oppioidi forti a basse dosi è diventato negli ultimi anni l'approccio terapeutico di riferimento per i pazienti affetti da dolore cronico non oncologico. L'impostazione di queste terapie a partire da dosaggi contenuti permette di minimizzare alcuni degli effetti collaterali di questi farmaci. Tuttavia ve ne sono altri – quali la costipazione – che sono indipendenti dal dosaggio e che nel tempo tendono a cronicizzare.

Per questo motivo si rendeva necessario sino ad oggi, l'utilizzo di adiuvanti per contrastare la costipazione indotta da oppioidi (CIO). Questo determinava una minor aderenza alla terapia, oltre che costi aggiuntivi per il paziente stesso.

Scopo dello studio è quello di valutare il trattamento/prevenzione della costipazione nei pazienti trattati con la nuova associazione ossicodone/naloxone PR.

Materiali e metodi

Studio osservazionale, prospettico effettuato su 270 pazienti consecutivi con dolore cronico non cancer pain d'intensità moderata - severa con presenza di disfunzione intestinale. A seguito dell'impostazione della terapia con ossicodone/naloxone PR, i pazienti sono stati monitorati nel tempo al fine di verificare il dosaggio ottimale per un adeguato controllo del dolore e valutare l'efficacia nel trattamento/prevenzione della costipazione indotta da oppiacei. Sono stati utilizzati diversi strumenti quali: NRS per la valutazione del dolore, BFI per il grado di costipazione, SF12 per la qua-



lità della vita. I pazienti sono stati valutati alla visita basale (T_0), a 15 giorni (T_1). L'elaborazione statistica dei dati è stata effettuata mediante analisi del t di student con valore di significatività per $p < 0,05$.

Risultati

Sono stati arruolati, nel periodo compreso tra Febbraio 2011 e Maggio 2011, 270 pazienti (110 maschi, 160 femmine), dei quali 175 naive (Gruppo A) al trattamento con oppioidi e 95 provenienti da altre terapie oppioidee (Gruppo B). La NRS iniziale media per entrambi i gruppi era pari a $7,1 \pm 1,2$; per il gruppo A l'età media corrispondeva a $64,1 \pm 13,4$ anni, il BFI era pari a $78,5 \pm 19,5$ ed è stato somministrato un dosaggio pari a $12,1/6,05$ mg/die. I pazienti del gruppo B con età media di $64,2 \pm 12,1$ anni, presentavano un BFI di $79,7 \pm 17$ ed è stato impostato un dosaggio medio di $26,3/13,15$ mg/die. Al T_1 nel gruppo A con un dosaggio medio di $20,3 \pm 10,15$ mg/die si è ottenuta una riduzione dell'NRS a 5 ± 2 e del BFI a $75,1 \pm 23,1$. Nel gruppo B che ha titolato un dosaggio medio di $30,5 \pm 15,24$, ha ottenuto una diminuzione dell'NRS a $6,1 \pm 1,7$ e del BFI a $47 \pm 22,4$. La qualità di vita misurata attraverso l'SF12 è risultata migliorata del 74% nei pazienti naive e del 63,7% nei pazienti non naive. Al termine dello studio sono stati riscontrati 4 drop-out (per effetti collaterali quali diarrea).

Conclusioni

I risultati di questa osservazione, ancora in corso, hanno in via preliminare dimostrato come il nuovo trattamento a base di ossicodone/naloxone PR, grazie all'innovativa combinazione di un agonista con un antagonista, sia in grado di confermare il potere analgesico nel dolore cronico non cancer pain di intensità moderato-severa e di trattare/prevenire la costipazione indotta da oppiacei, dimostrando inoltre un miglioramento dello stato di salute dei pazienti trattati.

* * *

Introduzione

La nuova combinazione ossicodone/naloxone associa l'analgesia dell'ossicodone con l'antagonismo periferico del naloxone. L'associazione di questi due composti ci permette di andare a trattare con la stessa efficacia la componente algica precedentemente curata con il solo ossicodone e soprattutto mira in maniera profilattica a contenere l'insorgenza della costipazione nel paziente. L'ossicodone può esplicare la sua analgesia a livello centrale poiché viene evitato il metabolismo di primo passaggio. Il naloxone invece è per il 96-97% metabolizzato dal fegato e pertanto non è disponibile a livello sistemico: grazie a questa caratteristica può legare i recettori μ del tratto gastrointestinale competendo selettivamente con il legame per l'oppiaceo e venendo così ad interferire con i meccanismi responsabili della costipazione indotta da oppiacei¹. Per ottenere il maggior effetto nella terapia, valutato in termini di riduzione del dolore e miglioramento della costipazione, si è visto che la proporzione nel dosaggio delle due molecole è legata dalla seguente equazione Ossicodone: Naloxone = 2:1(2).

Obiettivo dello studio

Con questo studio abbiamo voluto valutare il grado di costipazione indotta da oppiacei, analizzare attraverso scale di valutazione approvate, l'eventuale miglioramento della funzionalità intestinale e del suo impatto sulla qualità della vita dei pazienti.

Materiali e metodi

Presso il servizio di Fisiopatologia e Terapia del Dolore dell'Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", nel periodo compreso tra Febbraio 2011 e Maggio 2011 sono stati reclutati 270 pazienti (di cui 110 maschi, 160 femmine), affetti da dolore cronico non controllato, suddivisi in:

- ▶ 175 pazienti naive agli oppioidi

- ▶ 95 pazienti già in trattamento con oppioidi

I criteri di inclusione:

- ▶ Età maggiore di 18 anni
- ▶ Costipazione di grado moderato-severo (BFI >50)
- ▶ Valori di funzionalità epatica e renale nella norma
- ▶ Inadeguato controllo della costipazione indotta da oppiacei nei pazienti che assumevano lassativi (3).

I criteri di esclusione:

- ▶ Gravidanza ed allattamento
- ▶ Intolleranza al lattosio
- ▶ Ipersensibilità accertata ai farmaci oppioidi
- ▶ Storia di abuso di oppioidi e/o alcolici
- ▶ Anamnesi positiva per patologie psichiatriche
- ▶ Insufficienza respiratoria

La popolazione oggetto di studio, sia a livello basale che ai successivi followup, è stata valutata tramite la Numeric Rating Scale (NRS), il Bowel Function Index (BFI) e il questionario SF-12.

I tempi di valutazione sono stati calcolati come T_0 (baseline) e T_1 (visita di controllo a 15 giorni)

▶ T_0 (basale). Tutti i pazienti, previa verifica della loro aderenza ai Criteri di Inclusione, sono stati sottoposti ad una valutazione dell'intensità del dolore mediante la Numerical Rating Scale (NRS), Bowel Functional Index (BFI), SF-12.

▶ La Numeric Rating Scale (NRS) consiste in una scala a punti in cui il paziente sceglie un valore che va da 0 (assenza di dolore) a 10 (massimo dolore). Da 1-3 è considerato dolore lieve, da 4-7 moderato, da 8-10 severo.

▶ Il Bowel Function Index (BFI) è un questionario utilizzato per analizzare opportunamente il grado di costipazione indotta da oppiacei³¹. È una scala numerico-analogica basata sul punteggio ottenuto attraverso tre domande personali relative alla settimana precedente il questionario. La media di questi punteggi (dove 0 è il valore nel paziente libero da sintomi e 100 rappresenta il grado massimo di discomfort) mi permette di avere una valutazione globale della costipazione. I tre parametri che andrò a investigare nel paziente saranno:

- Facilità nella defecazione
- Sensazione di evacuazione incompleta
- Giudizio personale sulla costipazione indotta da oppiacei
- ▶ Il questionario SF-12 è la versione breve del questionario SF-36, riguardanti entrambi la qualità della vita del paziente. Attraverso 12 delle 36 domande del questionario originale permette di indagare, anziché le 8 scale originali, solo i due indici sintetici, PCS Physical Component Summary per lo Stato Fisico e MCS Mental Component Summary per lo Stato mentale. I punti di maggior forza di questo questionario sono la brevità e la relativa facilità d'uso.

▶ T_1 (dopo 15 giorni). Al controllo, tutti i pazienti sono stati nuovamente sottoposti alla valutazione dell'intensità del dolore mediante la NRS, BFI, SF-12.

Durante la fase di arruolamento venivano stabilite le caratteristiche basali dei pazienti, che venivano visitati e assegnati a uno dei due gruppi di studio previsti.

Il gruppo dei pazienti naive, che non avevano mai effettuato terapia con oppiacei, e il gruppo dei pazienti non naive, già in terapia con oppiacei di altro tipo.

I pazienti naive agli oppioidi erano un totale di 175, di cui 67 maschi e 108 femmine. L'età media era di 64,1 anni con una deviazione standard di 13,4. Presentavano all'arruolamento un indice di NRS di $7,1 \pm 1,5$ e attraverso la valutazione del BFI medio risultavano valori di $78,5 \pm 19,5$, indici di un grado di costipazione moderato-severo. In questo gruppo di studio la percentuale dei pazienti oncologici era rappresentata dal 14,5 %, mentre quella non oncologica costituiva l' 85,5%. Il dolore neuropatico era pre-

sente nel 76,4 %, mentre il dolore nocicettivo era presente in una quota minore con la percentuale del 23,6%. Le diverse patologie erano così distribuite all'interno della popolazione:

- ▶ Radicolopia da compressione (42,8%)
- ▶ FBSS (9,71%)
- ▶ Artrosi (17,14%)
- ▶ Neuropatia di diversa eziologia (11,43%)
- ▶ Patologie oncologiche (14,5%)
- ▶ Altro (3,43%)

Nel corso del nostro studio i pazienti sottoposti a trattamento con associazione di ossicodone e naloxone PR all'arruolamento (baseline T_0) riferivano precedente assunzione di: fans + paracetamolo (il 71%), fans (il 50%), fans + antiinfiammatori steroidei (4%), antiinfiammatori steroidei (2%), codeina (1%), fans + antiinfiammatori steroidei + paracetamolo (1%).

Il dosaggio medio somministrato ai pazienti risultava essere ossicodone/naloxone pr 12,1/6,05 mg/die. Del secondo gruppo di pazienti, reclutati per assenza di pregresse terapie con oppioidi per il trattamento del dolore, il totale risultava essere di 95 individui, suddivisi in 40 maschi e 55 femmine. L'età media era di 64,2 + 12,1 anni, la NRS media aveva un valore di 7,1 + 1,2 punti e il BFI medio risultava essere 79,7 + 17. I pazienti con patologie oncologiche rappresentavano il 5,9% della popolazione oggetto di studio, mentre quelli affetti da patologie non neoplastiche erano il restante 94,1%. Il dolore neuropatico era distribuito nel 68,4% dei pazienti; il dolore nocicettivo era presente nel 31,6%.

Le diverse patologie erano così rappresentate:

- ▶ Radicolopia da compressione (54,74%)
- ▶ FBSS (18,95%)
- ▶ Artrosi (16,84%)
- ▶ Neuropatia di diversa eziologia (32,63%)
- ▶ Patologie oncologiche (5,9%)
- ▶ Altro (8,42%)

Di questo gruppo di pazienti oltre la metà proveniva da trattamenti con ossicodone CR (60%), il 31,6% aveva utilizzato idromorfone CR, il 3,2% aveva associato ossicodone e paracetamolo IR, il 2,1% buprenorfina tts, un altro 2,1% fentanyl tts ed infine un numero minore aveva assunto idromorfone CR e tramadolo (1,1%). Il dosaggio medio nei pazienti non naive al T_0 era ossicodone/naloxone pr 26,3/13,15 mg/die.

Risultati

Al successivo controllo a 15 giorni (T_1) sul totale dei 175 pazienti naive i drop out erano 4, la NRS risultava ridotta a valori di 5 + 2 ed il BFI diminuiva anch'esso con un punteggio medio di 75,1 + 23,1. Gli effetti collaterali riscontrati in questo gruppo di pazienti erano presenti nell' 1,9% dei pazienti totali. Venivano riferiti dai pazienti eventi avversi quali sonnolenza, diarrea e crampi addominali. Il dosaggio medio dei pazienti naive al T_1 di ossicodone/naloxone pr era di 20,3/10,15 mg/die. Al T_1 quasi la metà dei pazienti riferiva parziale miglioramento della qualità di vita attraverso il questionario SF12, il 26% riscontrava un netto miglioramento, il 22% permaneva stabile e solo il 4% riportava un peggioramento della qualità di vita. La valutazione dei 95 pazienti non naive al T_1 , ovvero dopo 15 giorni, dimostrava assenza di drop out, una NRS di 6,1 + 1,7 ed una riduzione del BFI con medie di 47 + 22,4.

Sulla popolazione presa in esame il 4,21% presentava un' unica tipologia di evento avverso, quale diarrea. Il dosaggio medio nei pazienti non naive al T_1 di ossicodone/naloxone pr era di 30,5/15,24 mg/die. Il miglioramento della qualità di vita è stato parziale per il 45,5% dei pazienti, assente per il 36,4% e netto per il 18,2% degli individui.

Conclusioni

Lo studio effettuato ha dimostrato come l'associazione ossicodone/naloxone PR rappresenti una metodologia efficace sia per il trattamento del dolore cronico da parte dell'analgesia indotta dall'ossicodone, sia per la prevenzione ed il contenimento della costipazione indotta da oppiacei grazie alla modulazione recettoriale del naloxone. Dallo studio, infatti, si evince che al primo controllo effettuato a 15 giorni(T_1) i pazienti avevano un pain relief del 29% i naive e del 14,1% i non naive.

Un miglioramento del BFI era presente in entrambi i gruppi, ma risultava maggiore nel gruppo dei pazienti non naive con una percentuale del 41,02%, mentre nei naive era del 3,84%. La qualità della vita, misurata attraverso l'SF12, era migliorata con risultati statisticamente significativi nel 74% dei pazienti che non avevano mai utilizzato oppioidi, e nel 63,7% dei pazienti che avevano precedentemente assunto oppioidi.

Entrambi i gruppi di popolazione hanno dimostrato buona tolleranza dell'associazione senza particolari eventi avversi. Tra questi ultimi, la diarrea è stata quella maggiormente presente (4%), seppur ritenuta da alcuni pazienti un effetto collaterale attenuato rispetto alla precedente e severa situazione di costipazione indotta da oppiacei. Per i suddetti motivi si ritiene che l'associazione dell'ossicodone con il naloxone possa essere il nuovo strike terapeutico nel trattamento del dolore cronico, combinando l'assodativa efficacia dell'ossicodone, all'innovativo utilizzo del naloxone.

Bibliografia

- 1) Rosti G, Gatti A, Costantini A, Sabato AF, Zucco F, "Opioid-related bowel dysfunction: prevalence and identification of predictive factors in a large sample of Italian patients on chronic treatment", European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2010; 14.
- 2) Meissner et al.Eur J Pain 2008.
- 3) Miles CI et al. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;4.

L'IMPORTANZA DELL'INFERMIERE NELLA GESTIONE DEL DOLORE DA SCHIACCIAMENTO VERTEBRALE: STUDIO PILOTA

CERTO C.

in collaborazione con A. Iannicella, V. Arienti

Medicina Interna A e Centro di Ecografia Internistica e Vascolare.

Ospedale Maggiore, Bologna

Infermiera, Ospedale Maggiore, Bologna

Introduzione

L'importante sintomatologia dolorosa presente in corso di schiacciamento vertebrale su base osteoporotica limita notevolmente la qualità della vita tanto da poter determinare, almeno in alcuni casi, il ricovero ospedaliero. La gestione del dolore in tali pazienti, spesso con polipatologie, risulta difficile. In tale contesto, il dolore, con la conseguente limitazione funzionale, rappresenta la variabile principale nel rallentare l'inizio del percorso riabilitativo e la ripresa dell'autonomia da parte del paziente. Il nostro studio si è proposto di utilizzare uno strumento comune a medico ed infermiere nella gestione del dolore in tali pazienti, quali la Numeric Rating Scale (NRS) per valutare se il suo utilizzo sia sufficiente nel migliorare l'analgesia dei pazienti e, di conseguenza, nel ridurre i tempi di degenza.

Materiali e metodi

Sono stati inclusi nello studio 40 pazienti consecutivi con fratture vertebrali su base osteoporotica sintomatiche, ricoverati per tale motivo. Questi pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi. In entrambi i gruppi si è provveduto alla rilevazione dell'intensità del dolore



attraverso la NRS da parte del personale infermieristico all'ingresso in reparto e durante tutte le fasi della degenza. La raccolta dati è stata effettuata in un periodo di tempo compreso tra luglio e settembre 2011.

Per il trattamento della sintomatologia algica, invece, è stato utilizzato nel primo gruppo uno schema terapeutico che tenga conto dell'intensità del dolore riferito e nel secondo caso utilizzando una terapia farmacologica standard. Lo schema terapeutico utilizzato nel primo gruppo tiene conto di valori di NRS 0-3: paracetamolo; 4-7: FANS; 8-10: ossicodone.

Nel secondo gruppo, la terapia antalgica non prevede dei range NRS prefissati, ma è prescritta dal medico al momento, in seguito alla rilevazione infermieristica del valore NRS.

Per il confronto statistico tra i due gruppi è stato utilizzato il test chi quadro, considerando efficace il trattamento in grado di portare alla dimissione in un tempo < agli 8 giorni.

Risultati

Nel primo gruppo di pazienti, in cui viene utilizzata una terapia che tiene conto dell'intensità del dolore, abbiamo rilevato un tempo di analgesia più lungo e diminuzione nel tempo del numero di episodi acuti, con conseguente miglioramento del comfort della persona; mentre nel secondo gruppo, in cui la terapia è standard, il controllo del dolore è avvenuto solamente nella fase successiva alla somministrazione.

18 pazienti su 20 trattati con lo schema terapeutico basato sull'intensità del dolore hanno avuto una degenza inferiore agli 8 giorni, mentre ciò è stato possibile solamente in 7 soggetti del secondo gruppo.

Tale differenza risulta statisticamente significativa ($p < .005$).

Conclusioni

L'utilizzo del NRS da parte del personale infermieristico, ha determinato una riduzione nei tempi di degenza dei pazienti con frattura vertebrale osteoporotica incidente. Di conseguenza, riteniamo che la misurazione del dolore debba essere effettuata da personale infermieristico che abbia ricevuto una adeguata preparazione sulle tecniche e metodologie che la letteratura scientifica riporta come le più efficaci. Ciò porterebbe, in ultima analisi, ad una maggiore autonomia dell'infermiere nella gestione del dolore, attraverso un monitoraggio continuo nelle 24 ore e ad una significativa riduzione dei tempi di degenza media dei pazienti.

CASO DI NEUROPATIA OCCIPITALE DI ARNOLD: UNA NUOVA SCELTA TERAPEUTICA

COLETTA F.,

In collaborazione con D'ARIENZO S., STUMBO R., MEROLILLO S., GRITTI F., SANSONE P., POTAV., PASSAVANTI M.B., PACE M.C., AURILIO C.

Dipartimento di Scienze Anestesiologiche Chirurgiche e dell'Emergenza, Seconda Università degli Studi di Napoli

ABSTRACT

Introduzione

La nevralgia occipitale di Arnold è caratterizzata da dolore parossistico di qualità trafittiva che interessa la zona di distribuzione del nervo occipitale, può essere associata ad ipoestesia o disestesia e spesso presenta dolorabilità alla digitopressione sul nervo interessato (1). La maggior parte è di origine idiopatica (3). Il trattamento include FANS, antidepressivi triciclici, antiepilettici, oppioidi e anestetici locali. Caso clinico. G.M. donna di 68 anni giunge alla nostra osservazione con dolore di tipo trafittivo, che dura da circa una settimana, interessante la nuca con irradiazione verso il vertice e la fronte. All'E.O. presenta dolore di tipo spasmodico –

trafittivo esacerbato dalla compressione del punto di Arnold, con disestesia nella regione occipito-parieto-frontale, bilateralmente. La diagnosi di neuropatia occipitale di Arnold soddisfa i criteri di classificazione ICHD II (1). La paziente viene trattata con Tapentadol fino alla dose di 200 mg die e Pregabalin 300 mg die. Dopo tre settimane di riduce VAS del 75%. Discussione. La particolarità di questo caso clinico è dovuta alla concomitanza di patologie sistemiche, che rendevano particolarmente complesso approntare una terapia farmacologica adeguata. Molti farmaci assunti da soggetti affetti da patologie cardiocircolatorie sono metabolizzati dal citocromo P450 e dalle sue isoforme, ugualmente a molti FANS. Un sovraccarico di CYP450 implica una variazione della cinetica dei farmaci assunti, situazione non scevra da rischio (9). La scelta terapeutica si è dimostrata, nel caso di studio, particolarmente efficace. Utili saranno altri studi atti a valutarne tutti gli i possibili effetti collaterali, totalmente assenti nella paziente trattata.

* * *

Introduzione

La nevralgia occipitale di Arnold è caratterizzata da dolore parossistico di qualità trafittiva che interessa la zona di distribuzione del nervo occipitale, può essere associata ad ipoestesia o disestesia e spesso presenta dolorabilità alla digitopressione sul nervo interessato (1). La diagnosi è soprattutto clinica, con dolore provocato sul "punto di Arnold", dove il nervo occipitale emerge tra i muscoli della nuca. La sensazione dolorosa non è innescata da trigger point ma la compressione dei nervi occipitali può esacerbarla e la tensione fisica o emotiva è un comune fattore precipitante (2). Tra le cause conosciute vi sono traumi cranici, traumi al nervo occipitale, formazione di neuromi, compressione della corda cervicale, cause virali. La maggior parte è di origine idiopatica (3). Il trattamento include FANS, antidepressivi triciclici, antiepilettici, oppioidi e anestetici locali. Nei casi refrattari cronici si può ricorrere a trattamenti neurochirurgici di neurolisi e decompressione, neurtomia, rizotomia, gangliotomia e ablazione con radiofrequenze (4).

Caso clinico

G.M. donna di 68 anni giunge alla nostra osservazione con dolore di tipo trafittivo, che dura da circa una settimana, interessante la nuca con irradiazione verso il vertice e la fronte. Le condizioni generali della paziente appaiono da subito compromesse dalla sintomatologia dolorosa tale da non permettere il normale svolgimento delle attività domestiche e sociali. In anamnesi si segnalano i comuni C.E.I. dell'età pediatrica, cardiopatia ischemica-dilatativa e fibrillazione atriale in trattamento con dicumarolo, diuretici dell'ansa e beta bloccanti. La paziente è affetta da diabete di tipo II da circa 15 anni, in buon compenso in trattamento con ipoglicemizzanti orali, da retinopatia diabetica trattata con laser terapia. Eseguo il normale screening per le complicanze derivanti dalla patologia diabetica. All'E.O. presenta dolore di tipo spasmodico – trafittivo esacerbato dalla compressione del punto di Arnold, con disestesia nella regione occipito-parieto-frontale, bilateralmente. La visita neurologica non evidenzia disturbi cognitivi, né alterazioni della statica, né deficit deambulativi. Arti superiori indenni, si segnala lieve fovea perimalleolare alla digitopressione ed ipoestesia nei medesimi arti fino alla regione poplitea. Parametri ematochimici nei limiti. Pratica NPS e Vas, che alla prima visita è riferita essere di 8/10. In automedicazione la paziente assumeva 1 grammo di Paracetamolo per un max di 3 grammi die. Viene posto sospetto diagnostico di Neuropatia del Grande nervo occipitale di Arnold, si prescrivono TC ed RMN del cranio e rachide cervicale. Alla paziente viene prescritto Pregabalin 75 mg due volte die, e tapentadol 50 mg due volte die ed invitata a presentarsi al no-

stro ambulatorio dopo 3 giorni. Le viene consegnato il recapito telefonico del nostro ambulatorio di terapia antalgica per eventuali comunicazioni ed un diario sul quale appuntare eventuali effetti collaterali punteggi VAS. Le indagini radiologiche risultano sostanzialmente negative ad eccezione di una verticalizzazione del tratto cervicale del rachide. La diagnosi di neuropatia occipitale di Arnold soddisfa i criteri di classificazione ICHD II (1).

Dopo 3 giorni la paziente giunge alla nostra osservazione con una VAS di 6 ed un riferito miglioramento della sintomatologia, nega i comuni effetti collaterali dei farmaci prescritti, dopo controllo della clearance della creatinina continua la terapia con Pregabalin 150 mg 2 volte die e Tapentadolo 100 mg 2 volte die, si invita a ritornare alla nostra osservazione a scadenza settimanale per un mese. Dopo tre settimane VAS = 5 si aumenta il dosaggio del tapentadolo a 150 mg 2 volte die.

La visite successive evidenziano un netto miglioramento con una VAS riferita di 2 dopo tre settimane. Gli indici terapeutici delle patologie di base rimangono nella norma.

Discussione

La neuropatia occipitale di Arnold risulta ad oggi essere tra le patologie rare ma spesso confusa con altre cefalgie. La particolarità di questo caso clinico è dovuto alla concomitanza di patologie sistemiche, che rendevano particolarmente complesso approntare una terapia farmacologica adeguata. Molti farmaci assunti da soggetti affetti da patologie cardiocircolatorie sono metabolizzati dal citocromo P450 e dalle sue isoforme, ugualmente a molti FANS. Un sovraccarico di CYP450 implica una variazione della cinetica dei farmaci assunti, situazione non scevra da rischio (9). L'uso del Tapentadolo si è dimostrata una valida opzione terapeutica proprio grazie alle vie metaboliche alternative (5-6). Nell'uomo il metabolismo del tapentadolo è esteso: circa il 97% della molecola, infatti, viene metabolizzato. La via principale di metabolismo del Tapentadolo è la coniugazione con acido glucuronico con produzione di glucuronidi. In seguito a somministrazione orale, circa il 70% della dose è escreto nelle urine come forme coniugate (55% di glucuronide e 15% di solfato di tapentadolo). L'enzima primario implicato nella glucuronidazione è l'uridina difosfato glucuroniltrasferasi (UGT) (in prevalenza le isoforme UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7). Un totale pari al 3% della sostanza attiva è escreto nelle urine come farmaco inalterato. Il tapentadolo è inoltre metabolizzato a N-desmetiltapentadolo (13%) da CYP2C9 e CYP2C19, e a idrossitapentadolo (2%) da CYP2D6, che vengono ulteriormente metabolizzati per coniugazione; perciò il metabolismo della sostanza attiva mediato dal sistema del citocromo P450 ha un'importanza minore rispetto alla coniugazione di fase 2 (7). Il Tapentadolo è un potente analgesico che possiede un'attività agonista sui recettori oppioidi e di inibizione della ricaptazione della noradrenalina (1), esercita, quindi, i propri effetti analgesici in modo diretto senza alcun metabolita farmacologicamente attivo. La paziente in trattamento con dicumarolo, ipoglicemizzanti orali, beta bloccanti ed ace inibitori ha beneficiato dell'azione analgesica del Tapentadolo senza alterare in modo significativo la cinetica dei farmaci già in terapia. La scelta terapeutica si è dimostrata, nel caso di studio, particolarmente efficace. Utili saranno altri studi atti a valutarne tutti gli i possibili effetti collaterali, totalmente assenti nella paziente trattata.

Bibliografia

- 1) Headache Classification Subcommittee of International Headache Society. The international classification of headache disorders. Cephalgia 2004; 24(suppl 1): 1-151
- 2) Becser N, Bovim G, et al. Extracranial nerves in the posterior part of the head: anatomic variations and their possible clinical significance. Spine 1998; 23: 1435-41.

3) Anthony M. Headache and the greater occipital nerve. Clinical Neurology and Neurosurgery 1992; 94: 297-301.

4) Stechioson MT, Mullin BB. Surgical treatment of occipital neuralgia: an appraisal of strategies. Acta Neurochir 1994; 131: 236-40.

5) R.Terlinden, J. Ossig, F. Flieger, C. Lange, K. Göhler European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics Volume 32, Number 3, 163-169.

6) Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. Schröder W, Vry JD, Tzschentke TM, Jahnel U, Christoph T. Eur J Pain. 2010 Sep;14(8):814-21.

7) Tapentadol immediate release: a new treatment option for acute pain management. Marc Afilalo, Jens-Ulrich Stegmann, and David Upmalis. J Pain Res. 2010; 3: 1-9.

8) Tapentadol: with two mechanisms of action in one molecule effective against nociceptive and neuropathic pain. Preclinical overview. Tzschentke TM, Christoph T, Schröder W, Englberger W, De Vry J, Jahnel U, Kögel BY. Schmerz. 2011 Feb;25(1):19-25. Review. German.

9) Goodman and Gilman. Le basi farmacologiche della terapia, 9th ed. McGraw-Hill, New York, 1997.

GESTIONE DEL DOLORE DURANTE LE PROCEDURE DIAGNOSTICHE-TERAPEUTICHE INVASIVE IN ETA' PEDIATRICA D'ARIENZO S.,

In collaborazione con DI BELLA O., STUMBO R., COLETTA F., IANNUCCI M., PASSAVANTI M.B., PACE M.C., SANSONE P., POTTA V., AURILIO C.

Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Chirurgiche e dell'Emergenza Seconda Università degli Studi di Napoli

ABSTRACT

Introduzione. L'esperienza del dolore crea nel bambino un ricordo negativo dei diversi momenti diagnostico-terapeutici, perciò è importante porre particolare attenzione al suo controllo, durante le procedure invasive, con terapie farmacologiche adeguate e tempestive, associate eventualmente a metodi non farmacologici di grande utilità. Presso il dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Chirurgiche e dell'Emergenza della Seconda Università di Napoli è stato condotto questo studio prospettico randomizzato sull'efficacia e sicurezza dell'analgesedazione con Ketamina e Propofol per le procedure diagnostico-terapeutiche invasive in oncematologia pediatrica. Materiali e Metodi. Dopo l'approvazione del comitato etico locale e la firma del consenso informato da parte del genitore, sono stati arruolati 60 bambini di età compresa tra i 12 mesi e 10 anni affetti da patologie oncologiche, prevalentemente ematologiche, che dovevano essere sottoposti a procedure diagnostico-terapeutiche invasive. Tutti i bambini sono stati valutati con una visita anestesiologica e durante l'intervento sono stati monitorizzati i seguenti parametri vitali: pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione arteriosa, frequenza respiratoria. I piccoli sono stati divisi in due gruppi di 30 pazienti omogenei per età e per peso: Gruppo P/K, trattati con Ketamina 0.35 mg/kg, Sevoflurano 1% e Propofol 1.0-2.0 mg/Kg, aumentato, in caso di necessità, di 0.5-1 mg/Kg per raggiungere il livello di operabilità (CHEOPS < 7); Gruppo P/F, trattati con Fentanyl 0.5-1.0 microg/kg, Sevoflurano 1% e Propofol 1.0-2.0 mg/Kg, aumentato, in caso di necessità di 0.5-1 mg/Kg per raggiungere il livello di operabilità (CHEOPS < 7). Abbiamo registrato, inoltre, la comparsa di eventi avversi, il numero di boli subentranti di propofol e l'intervallo di tempo dal termine dell'analgo-sedazione alla dimissione presso il reparto di degenza. Per la valutazione del dolore postoperatorio abbiamo utilizzato la scala CHEOPS (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale in Young Children) all'uscita dalla sala operatoria e do-



po sei ore. Per il trattamento del dolore post-operatorio, quando il punteggio CHEOPS superava 7, è stato previsto l'utilizzo di Codeina/Paracetamolo (supposte). Risultati. Tutte le procedure diagnostico-terapeutiche sono state effettuate senza eventi avversi degni di nota. Nel gruppo P/K non vi è stato nessun caso di ipotensione, mentre nel gruppo P/F il 10% dei pazienti ha presentato ipotensione. Il consumo medio di propofol è stato superiore nel gruppo P/F 4.1 +- 0.7 mg/Kg vs 2.3+- vs 4.1 mg/Kg +- 0.7 con $p = 1$. Vi è stato un maggior consumo di codeina/paracetamolo (supposte) espresso in mg nel gruppo P/K vs P/F (80/2 +- 141/3.5 mg vs 176+-145 mg con $p < 0.05$). I tempi di dimissione dal complesso operatorio al reparto di degenza sono stati di: P/F 20 +- 2 min vs P/K 10+- 1min. Conclusioni. Il presente studio, anche se con numeri ridotti, evidenzia il vantaggio dell'utilizzo della Ketamina come premedicazione e pre-emptive analgesia durante le sedazioni per le procedure diagnostico-terapeutiche invasive in oncematologia pediatrica.

* * *

Introduzione

L'esperienza del dolore crea nel bambino un ricordo negativo dei diversi momenti diagnostico-terapeutici, perciò quando questi devono ripetersi, egli sviluppa una memoria anticipatoria che gli procura frustrazione e paura, rendendo ancor più esacerbata la percezione del dolore. Inoltre, per sua natura, il bambino in età prescolare è particolarmente ricettivo nei confronti di nuove situazioni e ne assorbe prontamente i particolari fisici e il tono emotivo. Per tali motivi riteniamo indispensabile in queste procedure prevedere il controllo del dolore, con terapie farmacologiche adeguate e tempestive, ma anche con metodi non farmacologici di grande utilità. Esistono vari modi per trattare il dolore associato alle procedure invasive, dalla semplice distrazione (o altre tecniche psicologico-comportamentali) per procedure minori, all'anestesia locale, fino alla sedazione profonda per procedure a maggior invasività o accompagnate da importante ansia anticipatoria. Infatti c'è una crescente richiesta di sedazioni per affrontare procedure diagnostiche e terapeutiche dolorose nella popolazione pediatrica.

Obiettivo

Presso il dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Chirurgiche e dell'Emergenza della Seconda Università di Napoli è stato condotto questo studio prospettico randomizzato sull'efficacia e sicurezza dell'analgesia con Ketamina e Propofol per le procedure diagnostico-terapeutiche invasive in oncematologia pediatrica.

Materiali e Metodi

Dopo l'approvazione del comitato etico locale e la firma del consenso informato da parte del genitore, sono stati arruolati 60 bambini di età compresa tra i 12 mesi e 10 anni affetti da patologie oncologiche, prevalentemente ematologiche, che dovevano essere sottoposti a procedure diagnostico-terapeutiche invasive (aspirato midollare, rachicentesi con iniezione intratecale di antitumorali, biopsie osteomidollari, mieloaspirato). I piccoli sono stati suddivisi a random in due gruppi di 30 pazienti ciascuno, omogenei per età, peso e tipo di procedura, che differivano tra loro per la tecnica analgesica utilizzata, rispettivamente: Propofol/Ketamina (gruppo P/K) e Propofol/Fentanyl (gruppo P/F).

I criteri di esclusione sono stati: allergia al propofol/ketamina/anestestici locali, età < 12 mesi, pregressa chirurgia tracheale, stenosi tracheale, procedure invasive in faringe posteriore, infezioni respiratorie in corso, malattie cardiovascolari, ipertensione endocranica, idrocefalo, glaucoma, psicosi, porfiria, distiroidismo. Tutti i bambini sono stati sottoposti precedentemente a visita anestesiológica.

Il protocollo prevedeva la divisione dello studio in tre fasi temporali: fase preoperatoria, che si svolgeva in sala preparatoria; fase operatoria che si svolgeva in sala operatoria e fase postoperatoria che si svolgeva in sala risveglio.

In fase preoperatoria, ai bambini di entrambi i gruppi è stato applicato EMLA 0.5-1gr sulla cute sede di incannulazione venosa 60min prima della stessa, e EMLA 0,5-1gr sulla cute sede della procedura invasiva 60min prima dell'inizio; si è proceduto, poi, a motorizzare i seguenti parametri vitali: pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione arteriosa, frequenza respiratoria. Nella fase operatoria nel gruppo P/K è stata somministrata Ketamina 0.35 mg/kg, con iniezione lenta in circa 1-2 min, Propofol 1.0-2.0 mg/Kg, aumentato, in caso di necessità di 0.5-1 mg/Kg per raggiungere il livello di operabilità (CHEOPS < 7) e sevoflurano 1% fino al termine della procedura; nel gruppo P/F è stato somministrato Fentanyl 0.5-1.0 microg/kg, Propofol 1.0-2.0 mg/Kg, aumentato, in caso di necessità di 0.5-1mg/Kg per raggiungere il livello di operabilità (CHEOPS < 7) e sevoflurano 1% fino al termine della procedura.

La procedura è stata portata avanti con assistenza in maschera almeno fino al recupero del respiro spontaneo. In sala operatoria sono stati monitorizzati i principali parametri vitali, è stata registrata la comparsa di eventi avversi (desaturazione, ipotensione, stridor, bradicardia o eventi ulteriori) e il numero di boli subentranti di propofol.

Durante la fase postoperatoria, in sala risveglio, si è continuata la monitoraggio dei parametri vitali, è stato registrato l'intervallo di tempo dal termine dell'analgesia-sedazione alla dimissione presso il reparto di degenza. Per la valutazione del dolore postoperatorio abbiamo utilizzato la scala CHEOPS (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale in Young Children) all'uscita dalla sala operatoria e dopo sei ore. È stato registrato l'utilizzo di Codeina/Paracetamolo (supposte) per il trattamento del dolore post-operatorio, che è stato somministrato quando il punteggio CHEOPS superava 7.

Risultati

I due gruppi sono risultati omogenei per età, peso e durata degli interventi, senza differenze statisticamente significative tra loro. Nel gruppo P/K vi è stato durante la fase operatoria una minore necessità di ventilazione assistita rispetto al gruppo P/F (35% dei casi vs 50%). Non vi è stato nessun caso di ipotensione, intesa come riduzione superiore al 15% rispetto alla pressione arteriosa media pre-induzione nel gruppo P/K, mentre nel gruppo P/F 3 pazienti (10%) hanno presentato ipotensione. Il consumo medio di propofol è stato superiore nel gruppo P/F 4.1 +- 0.7mg/Kg vs 2.3 +- vs 4.1mg/Kg +- 0.7 con $p = 1$.

Durante la fase post-operatoria vi è stato un maggior consumo di codeina/paracetamolo, (supposte) espresso in mg, nel gruppo P/K vs P/F, statisticamente significativo ($p < 0.05$). I tempi di dimissione dal complesso operatorio al reparto di degenza sono stati di 20 +- 2 min per il gruppo P/F vs 10 +- 1min del gruppo P/K.

Conclusioni

Il presente studio anche se con numeri ridotti evidenzia il vantaggio dell'utilizzo della Ketamina come premedicazione e pre-emptive analgesia durante le sedazioni per le procedure diagnostico-terapeutiche invasive in oncematologia pediatrica. L'associazione Propofol/Ketamina rispetto al Propofol/Fentanyl garantisce una maggiore stabilità emodinamica durante la procedura. L'ulteriore vantaggio è il minor tempo necessario ad un completo recupero psicomotorio e la dimissione dal complesso operatorio. Infine si è ottenuta una importante analgesia postoperatoria come si evince dal minor consumo di codeina/paracetamolo.

Discussione

Il nostro studio conferma che la combinazione Propofol-Ketamina offre vantaggi significativi in termini di stabilità emodinamica e controllo del dolore nei bambini con patologie oncologiche prevalentemente ematologiche sottoposti a procedure diagnostiche-terapeutiche invasive. Inoltre tale combinazione conferma che, usando basse dosi di farmaco in associazione tra loro, si potenziano i benefici e si riducono gli effetti avversi indesiderati. Molti autori riportano che la combinazione Propofol-Ketamina è efficace nelle procedure di analgo-sedazione in pediatria, proprio enfatizzando l'effetto sinergico dei farmaci nel controllo del dolore, la stabilità dei parametri emodinamici ed anche la riduzione di eventi avversi come le allucinazioni. Le procedure invasive, come la puntura lombare ed il mieloaspirato, sono sempre causa di ansia e dolore nei bambini oncologici, per cui è sempre molto importante avere a disposizione un'associazione come quella del nostro studio Propofol-Ketamina, che offre ulteriori importanti benefici per i bambini con patologie oncologiche prevalentemente ematologiche in termini di sicurezza ed efficacia con buona qualità di risveglio e di tempo di dimissione.

Bibliografia

- 1) K.J.S. Anand, et all. Acute Pain Management in Newborn Infants Pain clinical Update Vol. XIX, Issue 6 December 2011
- 2) Christoph Neuhäuser, Bendicht Wagner, Matthias Heckmann, Markus A. Weigand, Klaus-Peter Zimmer. Analgesia and Sedation for Painful Interventions in Children and Adolescents. Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int 2010; 107(14): 241-7 241.
- 3) Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients During and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures: Addendum Pediatrics 2002;110:836
- 4) Gregory A. Hollman, M.D., Meredith M Schultz, Jens C Eickhoff, PhD., and Devon K Christenson, RN. Propofol-fentanyl versus propofol alone for lumbar puncture sedation in children with acute hematologic malignancies: propofol dosing and adverse events. *Pediatr Crit Care Med.* 2008 November ; 9(6): 616-622.

CASE REPORT : "ARTO FANTASMA"

DI BERNARDO S.¹,

In collaborazione con RACAGNI M.¹, ORSINI C.¹,MAGENTA P.¹,ARGHETTI S.¹, GUFFANTI E.¹, SEVESO M. ¹, LUBATTI L.¹

¹U.O. C. Anestesia, A.O. Ospedale San Carlo Borromeo, Milano

Introduzione

La sindrome dell'arto fantasma è la sensazione anomala di persistenza di un arto dopo la sua amputazione o dopo che questo sia diventato insensibile: il soggetto affetto da questa patologia ne avverte la posizione, accusa sensazioni moleste e spesso dolorose, talora addirittura di movimenti come se l'arto fosse ancora presente. Numerose teorie cercano di dare una spiegazione ai meccanismi



causali del dolore da arto fantasma . La teoria periferica e la formazione di un neuroma a livello del moncone responsabile di attività elettrica aberrante ed alterazione della sensibilità periferica, La teoria del corno dorsale e dell'anomala afferentazione dovuta alla transezione nervosa ed alla successiva perdita delle fibre afferenti ad alta soglia, la teoria centrale che considera il

ruolo delle connessioni transcorticali già presenti e la formazione di nuove sinapsi funzionali, (fenomeno denominato sprouting).

Materiali e Metodi

M.C. ragazzo di 21 anni, giunge in Pronto Soccorso a seguito di incidente stradale (motociclista con casco contro ostacolo fisso). All'arrivo il paziente si presenta agitato, confuso con Glasgow Coma Scale 9, (O = 3,V = 4,M = 2). All'esame obiettivo si evidenzia: trauma cranico, trauma toraco-addominale, frattura scomposta ed esposta della gamba e del femore sinistro e frattura dell'arto superiore sinistro. Viene sottoposto in regime di urgenza ad intervento chirurgico di innesto vascolare per lesione dell'arteria femorale sinistra. A seguito di necrosi settica dell'arto inferiore sinistro viene sottoposto in due tempi ad amputazione gamba sinistra a livello del terzo medio della coscia.

A seguito dell'incidente il paziente viene mantenuto in coma farmacologico per circa 20 giorni. Prima della sospensione della sedazione si è introdotto cerotto di buprenorfina 70 mcg/h e duloxetina 60 mg/die. Al risveglio il paziente lamentava dolore (NRS 8-9) ad insorgenza improvvisa, tipo crampi forme, principalmente al piede ed alla gamba sinistra (arto amputato) alternati a momenti di buon controllo del dolore (NRS 3-4): conferma di sindrome da arto fantasma. Visto il non ottimale controllo del dolore si sostituisce il cerotto di buprenorfina 70 mcg/h con ossicodone/naloxone 10 mg/5mg 1 cp x 2/die. Dopo 1 settimana la sintomatologia dolorosa appare più controllata con NRS 4-5 e riduzione del numero dei picchi di acuzie.

Risultati

Dopo 30 giorni dalla dimissione dalla Terapia Intensiva continua terapia con duloxetina 60 mg/die e ossicodone/naloxone 10 mg/5 mg 1 cp x 2 al giorno con NRS aumentato a 6-7 durante la mobilitazione attiva e passiva. Viene quindi aumentato il dosaggio di ossicodone/naloxone a 20 mg/10 mg. Rivalutato a distanza di 3 settimane, paziente con buon controllo della sintomatologia dolorosa (NRS 3-4 senza acuzie) anche durante le attività fisiche possibili. Non comparsa di effetti collaterali

Discussione

Il precoce controllo del dolore è la prima tappa per l'accettazione del nuovo stato fisico e per iniziare un ciclo di riabilitazione fondamentale per il precoce disallettamento ed il rientro alla vita quotidiana. In questo caso l'efficace controllo del dolore con l'associazione ossicodone e naloxone in sinergia con farmaci specifici per il dolore neuropatico (Duloxetina) ha consentito un buon controllo del dolore in un paziente giovane.

Bibliografia

- 1) Ketz a. K., The experience of phantom limb pain in patients with combat-related traumatic amputations. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 89 (6), 1127-1132, 2008.
- 2) Kolb L. C., Disturbance of the Body Image. In Arieti S. (editor in chief), *American Handbook of Psychiatry.* Basic Books, New York 1966. Tr. It.: Kolb L. C.,
- 3) Kolb L. C., Somatic Sensory Extinction Phenomenon and Body Schema After Unilateral Resection of the Posterior Central Gyrus. *Tr. Am. Neurol. A.* 75, 138-141, 1950.
- 4) Mc Cabe C. S., High R. C., Blake D. R., Mirror visual feedback for the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Curr. Pain Headache Rep.* 12 (2), 103-107, 2008.



DOLORE CRONICO, RESILIENZA E COMORBIDITÀ: QUALI LE RELAZIONI? OSSERVAZIONI IN UN CAMPIONE DI PAZIENTI IN ASSISTENZA DOMICILIARE

DI MARCO C.¹,

In collaborazione con CASTELLANI M.¹, GUETTI C.¹, ANGELETTI C.¹, SANTUCCI C.¹, PETRUCCI E.¹, ANGELETTI P.M.¹, MONAMI F.², BIANCOFIORE V.¹, CICCOCCHI A.¹, PALADINI A.¹, VARRASSI G.¹, ROSSI A.³, MARINANGELI F.¹

1. Cattedra di Anestesia e Rianimazione Università degli Studi de L'Aquila e V.A.DO. onlus- Volontariato per l'Assistenza Domiciliare - L'Aquila

2. Dipartimento di Scienze Neuropsichiatriche, Università degli Studi di Firenze

3. Istituto di Medicina Sperimentale, Sezione Psichiatria, Università degli Studi de L'Aquila

ABSTRACT

Introduzione. Gli individui resilienti sono coloro che mostrano outcomes positivi nonostante l'esposizione ad avversità psicologiche e malgrado siano individui potenzialmente ad elevato rischio di mal adattamento (1). Alcune dimensioni psicologiche individuali sono espressione di resilienza e possono conseguentemente proteggere gli individui affetti da condizioni dolorose croniche. Se il dolore si considera un evento stressante e la resilienza un sistema modulatore del dolore, diviene particolarmente interessante studiare le relazioni intercorrenti tra questi due aspetti che coinvolgono tanto la sfera fisica che quella psico-affettiva. Il dolore spesso determina nei pazienti anche un incremento di espressioni psico-emozionali negative, tra cui ansia e depressione (2). A loro volta, gli individui che hanno un incremento del livello di tali disaffettività, spesso mostrano maggiore sensibilità agli stimoli dolorosi (3).

Obiettivi. Obiettivo dello studio è stato valutare la resilienza in un campione di pazienti con dolore cronico, individuare le potenziali comorbidity psichiatriche, quali ansia e depressione. Scopo secondario è stato correlare la resilienza dei pazienti con l'intensità del dolore in ragione dell'età avanzata del campione. **Metodi.** Il livello di resilienza è stato valutato mediante il questionario R.S.A. (Friborg 2006) versione italiana, mentre il questionario SCL 90, ha permesso di individuare le più comuni comorbidity psichiatriche, ansia e depressione, associate alla persistenza dei quadri dolorosi. I punteggi ottenuti dai questionari sono stati quindi messi in correlazione statistica con l'età media del campione e l'intensità del dolore valutata mediante v-NRS.

Discussione e Conclusioni. I risultati dello studio hanno permesso di osservare che stati ansiosi e depressivi correlano positivamente con l'intensità del dolore e con l'età avanzata ($p < 0$), mentre l'età avanzata correla negativamente con la resilienza ($p < 0.01$). Le ragioni di ciò non sono completamente chiare, ma potrebbero comprendere i cambiamenti, della percezione e dell'elaborazione del dolore correlati all'età. Una gestione non ottimale del dolore nella popolazione anziana, espressione sia delle scarse basi scientifiche delle terapie antalgiche proposte negli anziani, sia delle difficoltà nella misurazione accurata del dolore, potrebbe essere il fattore determinante della scarsa capacità di adattamento di questa popolazione alla cronicità dolorosa.

* * *

Introduzione

Il dolore cronico determina nei pazienti un aumento degli stati psico-emozionali negativi, quali ansia e depressione (2). A loro volta, gli individui che presentano disturbi dell'umore e stati di disaffettività, spesso, mostrano maggiore sensibilità agli stimoli dolorosi (3). La depressione, in particolare, è la più frequente comorbidity associata al dolore cronico e, spesso, si crea una assoluta e difficile zona di sovrapposizione tra i due quadri somato-psichi-

ci di non facile soluzione terapeutica. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, è proprio la sintomatologia dolorosa, la motivazione che spinge il paziente a consultare il medico. La cronicità del dolore ha un rischio tre volte maggiore di manifestarsi associata a depressione. Un decremento del tono dell'umore può perfino ritardare i tempi di recupero fisici da una patologia cronica, influenzando negativamente ad esempio la compliance dei pazienti ai trattamenti antalgici. A sua volta, la presenza di dolore può essere motivo di fallimento terapeutico in corso di cure antidepressive. Si viene così a creare un circolo vizioso per cui il dolore e le comorbidity psichiatriche, si influenzano e mutuamente si auto-mantengono. Ciò, nella pratica clinica, è facilmente verificabile poiché, stabilizzando il tono dell'umore, la sintomatologia dolorosa si attenua, così come, controllando il dolore, migliora anche l'aspetto psicologico dei pazienti.

Costrutti psicologici positivi, espressione di resilienza, dimensione ben definita e, impiegata per descrivere e spiegare l'inatteso successo terapeutico malgrado l'esposizione ad avversità psicologiche, a dispetto di un alto rischio di maladattamento, giocano un ruolo opposto e reattivo (1). La resilienza può svolgere un ruolo protettivo nei confronti del dolore cronico, favorendo il recupero fisico. Numerosi studi (5), hanno mostrato come situazioni di rischio psicologico e il costrutto di resilienza, in combinazione con un indicatore obiettivo di malattia, es la RX patologica del ginocchio in pazienti con osteoartrosi, siano in grado di influenzare le risposte cognitivo-comportamentali al dolore cronico. La resilienza, è responsabile di una minore percezione del dolore e svolge, pertanto, un ruolo protettivo in condizione di cronicità (5). Nei pazienti con dolore cronico, indagare la resilienza, come costrutto di personalità volto alla maggiore adattabilità al dolore, può aiutare ad individuare quei pazienti che certamente in virtù di loro qualità intrinseche positive, mostreranno una risposta migliore alle cure antalgiche e riabilitative.

Obiettivi

Lo scopo principale del presente studio prospettico è stato valutare la resilienza in un campione di pazienti con dolore cronico ed individuare le potenziali comorbidity psichiatriche, quali ansia e depressione. Obiettivo secondario è stato correlare il costrutto di resilienza dei pazienti e la presenza di comorbidity con l'intensità del dolore.

Metodi

È stata effettuata una prima visita di carattere algologico e generale nel quale si è raccolta una dettagliata anamnesi, seguita da accurato esame obiettivo, classico e neurologico. Sono state eseguite, successivamente, visite programmate di follow-up, a 6 mesi e ad un anno. Nel corso di tutte le visite sono state valutate, oltre alle condizioni generali del paziente, l'intensità del dolore tramite v-NRS-score, l'eventuale presenza e la relativa frequenza del dolore episodico intenso (DEI/die) e l'autonomia funzionale dei pazienti, mediante Karnofsky Performance Status.

Nel corso della prima visita è stato inoltre somministrato ai pazienti il questionario Resilience Scale for Adult, versione italiana, R.S.A. (Friborg et al 2006), per valutare il livello di resilienza e il questionario di autovalutazione, Symptom Check List, SCL 90, al fine di individuare le più comuni comorbidity psichiatriche associate alla persistenza dei quadri dolorosi. Per i pazienti deceduti prima del termine del periodo di osservazione, sono stati considerati utili ai fini dello studio, i dati ottenuti nel corso della sola prima e, della eventuale, seconda visita.

Elaborazione statistica

Sono stati quindi messi in correlazione statistica (test di Pearson e Spearman) i risultati ottenuti dai due questionari con l'età media

del campione e l'intensità del dolore valutato tramite v-NRS. Tramite l'elaborazione di un T-Test si è voluto confrontare la presenza di qualità individuali, espressione di Resilienza, nei due sessi, volendone identificare l'eventuale differenza.

Risultati

Sono stati considerati 47 pazienti, 26 donne e 21 uomini, con età media pari 67.8 ± 20.6 anni, affetti da dolore cronico da cancro con v-NRS medio 6.9 ± 1.8 e non da cancro, trattati in regime domiciliare dai volontari dell'associazione di volontariato per l'assistenza domiciliare, V.A.DO. onlus. Il numero dei pazienti deceduti è stato di 14.

Gli stati ansiosi e depressivi correlano positivamente con l'intensità del dolore e con l'età avanzata ($p < 0.05$); maggiore è l'intensità del dolore più spesso si presentano sintomi ansiosi e depressivi ($p < 0.01$). L'età avanzata correla negativamente con la resilienza; maggiore è l'età, minore è la resilienza del campione ($p < 0.01$).

Lo sviluppo del t-Test, non ha messo in evidenza dei risultati statisticamente significativi o almeno non in relazione al sesso; le donne sono minimamente più resilienti degli uomini, ma tale dato non ha valore statistico.

Discussione

La stretta associazione, evidenziata dallo studio, tra severità del dolore ed età avanzata ha un notevole impatto negativo sulle abilità già oltremodo limitate di una popolazione fragile, quale quella anziana. In particolare, le difficoltà si evidenziano maggiormente nel fronteggiare nuovi eventi stressanti e ciò è confermato dai modesti livelli di resilienza osservati nel campione in esame, di fronte al cronicizzarsi del dolore. Zautra et al (2001) spiegano la relazione tra dolore, stress ed emozioni positive e negative con il modello DMA, ovvero modello dinamico degli affetti (4). In base a questo, l'esperienza dolorosa restringerebbe lo spettro delle esperienze emotive, portando ad uno sbilanciamento tra emozioni positive e negative, a favore delle seconde; la persistenza di stati affettivi positivi anche nei periodi di stress, come il dolore intenso, svolge un ruolo protettivo nei confronti del dolore stesso. Quindi persone che abbiano di base una struttura psico-dimensionale emotiva positiva tollerano meglio il dolore, rispetto a chi ne è invece privo (4). La popolazione anziana, in vertiginoso aumento negli ultimi decenni, è caratterizzata da limitate riserve funzionali e diminuite capacità di risposta a "carichi" (stressors) psico-fisici aggiuntivi. Spesso l'aumento del carico a causa di varie comorbidità, si associa in clinica ad un dolore più severo ed a un impatto più importante sullo stato funzionale e sull'umore. Per interrompere il circolo vizioso esistente tra età avanzata, dolore cronico e comorbidità psichiatriche, è importante considerare il dolore cronico come una patologia a se stante, dotata di una propria sindromicità. Tuttavia, l'impostazione di un trattamento adeguato non può ridursi alla sola prescrizione di una corretta terapia antalgica, la cui importanza ed efficacia restano comunque indiscusse, al fine di affrontare il problema con incisività. In quest'ottica, non si può decontestualizzare la patologia algica, trascurando i disturbi emotivi che la sofferenza fisica determina. È indispensabile, dunque, approcciare le condizioni dolorose croniche con un atteggiamento multidisciplinare, al fine di avere una visione globale delle condizioni cliniche del paziente. Questo approccio però nei pazienti anziani, principale popolazione in questo campione, può risultare particolarmente problematico tenendo conto del fatto che spesso presentano diverse patologie associate alla condizione dolorosa, per le quali assumono una terapia ad hoc e, che spesso queste terapie, così come quelle analgesiche, possono determinare effetti avversi mal tollerati e responsabili di una scarsa compliance da parte dei pazienti. La pianificazione terapeutica antalgica do-

vrebbe, necessariamente, tenere conto di questi elementi, individualizzando le cure e monitorizzando strettamente i pazienti.

Conclusioni

La funzionalità delle vie centrali del dolore può declinare con l'età, similmente agli altri sistemi neuro-funzionali centrali. I cambiamenti nella percezione del dolore, legati all'età, includono risposte al dolore soprasoglia che rendono più difficoltoso per i pazienti anziani modulare e rispondere con efficacia a improvvisi o sproporzionati input nocicettivi. L'osservazione che le relazioni esistenti tra età avanzata e dolore persistente si attenuano incidendo sulla sfera dei disturbi dell'umore, in particolare sulla depressione, dimostra come alcuni meccanismi centrali svolgano un ruolo chiave nella cronicizzazione del dolore. L'umore è un modulatore di quelle aree del cervello coinvolte nella inibizione discendente del dolore che hanno il compito di interrompere il treno dei segnali nocicettivi in entrata nel sistema nervoso, ovvero l'umore modula le afferenze sensoriali. Allo stesso tempo, l'umore depresso può essere la conseguenza del dolore per la ampia sovrapposizione esistente tra aree cerebrali e neurotrasmettitori comuni, che spesso risultano coinvolti e disregolati nel senso del deficit o dell'iperattivazione. È quindi possibile che il dolore persistente porti a quei cambiamenti nella modulazione del dolore osservati nel SNC, quando questo è esposto a persistenti impulsi nocicettivi provenienti dalla periferia, che definiscono quadri embricati di difficile soluzione terapeutica. La natura e la direzionalità delle interrelazioni tra dolore e umore nel contesto della età avanzata merita esplicita ricerca e attenzione in studi futuri.

Bibliografia

- 1) Friberg, O., Hjemdal, O., Rosenvinge, J. H., & Martinussen, M. (2003). A new rating scale for adult resilience: What are the central protective resources behind healthy adjustment? *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 12, 65–76.
- 2) Hudson JI, Arnold LM, Keck PE, Auchenbach MB, Pope HG. Family study of fibromyalgia and affective spectrum disorder. *Biological Psychiatry*. 2004; 56 (11): 884-891.
- 3) Geisser ME, Casey KL, Brucksch CB, Ribbens CM, Appleton BB, Crofford LJ. Perception of noxious and innocuous heat stimulation among health women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain*. 2003;102(3):243–250.
- 4) Zautra A, Smith B, Affleck G, Tennen H. Examinations of chronic pain and affect relationships: applications of a dynamic model of affect. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2001;69(5):786–795.
- 5) Wright, Zautra. Adaptation to Early Knee Osteoarthritis: The Role of Risk, Resilience, and Disease Severity on Pain and Physical Functioning. *Ann Behav Med*. 2008; 36(1): 70-80.

IL MASSAGGIO TERAPEUTICO COME TRATTAMENTO COADIUVANTE PER IL "DOLORE TOTALE" NEL PAZIENTE ONCOLOGICO IN FASE AVANZATA

GASPARATO F.

Infermiera, S.S.C.V.D Ospedalizzazione a Domicilio, A.O.U. San Giovanni Battista di Torino

ABSTRACT

Introduzione. Il dolore totale rappresenta uno dei sintomi principali nella persona affetta da neoplasia in stadio avanzato. Un considerevole numero di pazienti che manifesta questo disturbo si affida, in aggiunta alla convenzionale terapia medica, a terapie complementari che hanno l'obiettivo di alleviare la sintomatologia dolorosa, nonché di ridurre lo stress e la fatigue strettamente con-



nessi ad essa. Attraverso questa rassegna della letteratura si è cercato di evidenziare quanto un intervento non farmacologico quale il massaggio possa contribuire alla diminuzione del dolore fisico, e non solo, in questa tipologia di paziente e a migliorare, per quanto possibile, la qualità di vita. Materiali e metodi. Si è condotta una sistematica revisione della letteratura attraverso le Banche Dati scientifiche accreditate: PUBMED, GOOGLE SCHOLAR, SCIRUS e le Linee Guida LIOM 2010, utilizzando le seguenti parole chiave: CANCER PAIN MASSAGE THERAPY. Sono stati considerati gli articoli pubblicati negli ultimi 5 anni. Dei 51 articoli trovati si sono considerati unicamente gli articoli relativi a campioni di pazienti di sesso maschile e femminile, sono stati esclusi gli studi inerenti ad animali, gli articoli che riguardavano pazienti oncologici in età pediatrica, e altri inerenti a pazienti con patologie tumorali specifiche (tumore alla mammella, tumore al polmone, etc.). Al termine della ricerca 6 articoli sono stati considerati appropriati. Risultati. Dalla revisione della letteratura condotta, sono stati individuati 5 studi randomizzati inerenti all'argomento. In tutti gli studi si è evidenziato un notevole miglioramento dei sintomi che caratterizzano il cosiddetto dolore totale nel paziente oncologico (dolore, ansia, nausea, depressione, fatigue, ecc) a seguito del trattamento con massaggio terapeutico. È stata riscontrata una differenza significativa, in merito alla persistenza dei benefici del trattamento, tra i sintomi fisici e quelli più vicini alla sfera emotiva. Dai dati raccolti si è evidenziato un miglioramento della sintomatologia dolorosa, che perdura dalle 16 alle 48 ore successive, mentre per quanto riguarda sintomi quali ansia, paura e fatigue si evidenzia un miglioramento nel corso di tutta la settimana successiva al trattamento. Uno studio ha sottolineato che non vi è differenza di consumo di analgesici prima, dopo e durante il trattamento con massaggio ma si evidenzia una ridotta oscillazione nel dosaggio degli analgesici durante il periodo di trattamento. Nessuno studio ha evidenziato la comparsa di eventi avversi gravi riconducibili al massaggio terapeutico. Gli eventi avversi rilevati sono stati rari e apparentemente non correlati al trattamento stesso, in quanto presenti sia nel gruppo sperimentale che in quello di controllo, e in numero non statisticamente significativo. Conclusioni. Il massaggio terapeutico può essere un valido aiuto nel trattamento del dolore totale nel paziente oncologico in fase avanzata. Si è visto, tuttavia, che manca ancora molto per raggiungere un'evidenza scientifica, sono pochi gli studi condotti in merito, e i dati finora raccolti non sono clinicamente significativi. Il massaggio terapeutico non può quindi ancora essere incorporato nella medicina convenzionale, tuttavia, occorre riconoscere che i dati raccolti evidenziano una notevole riduzione della sintomatologia dolorosa, un miglioramento dell'umore e una riduzione dell'ansia, con conseguente miglioramento della qualità di vita, seppur a breve termine.

* * *

Introduzione

DEFINIZIONE DI DOLORE. Spiacevole esperienza sensoriale ed emozionale associata ad un danno tissutale attuale o potenziale o descritta in termini da rappresentare un tale danno. (IASP: International Association for the Study of Pain - 1986)

DEFINIZIONE DI DOLORE TOTALE IN AMBITO ONCOLOGICO. Il dolore totale in oncologia è un sintomo che coinvolge più aspetti della vita della persona: aspetto fisico, psicologico, emozionale e sociale (linee guida AIOM 2010)(1)

Sulla rivista *Annals of Oncology* nel 2007(2), è stata condotta una revisione sistematica di tutti gli studi disponibili in materia, dalla quale si evince che il 53% dei malati oncologici prova dolore, con punte che superano il 60% nelle forme metastatiche e, nella maggior parte dei casi, si tratta di un dolore da moderato a intenso. I dati evidenziano quanto spesso sia un dolore sottostimato, e che meno della metà dei pazienti è trattato in modo adeguato.

Le cause del dolore possono essere molteplici. Sicuramente una delle più comuni è l'effetto massa: il tumore comprime o irrita i tessuti vicini e i nervi che decorrono in prossimità. Il dolore, inoltre, può essere il segnale di una ripresa o di una progressione della malattia, o anche di un danno iatrogeno (cioè un effetto collaterale di terapie come la chirurgia, la chemioterapia o la radioterapia). Diverso è invece il problema delle sostanze messe in circolo dal tumore, per esempio le citochine. Queste sono responsabili della cosiddetta fatigue (una forma molto intensa di stanchezza che colpisce i pazienti affetti da tumore), così come di alcune forme di ipersensibilità allo stimolo doloroso.

Esistono in commercio molti farmaci che mirano alla riduzione della sintomatologia dolorosa, tuttavia, secondo un'indagine pubblicata nel 2009 sulla rivista *Journal of the Hospice and Palliative Nursing* nove pazienti su dieci riferiscono di utilizzare trattamenti complementari alla convenzionale terapia, con l'obiettivo di ridurre il dolore. Tra questi il massaggio è stato indicato come quello più popolare.

Il meccanismo per la riduzione del dolore con il massaggio terapeutico coinvolge sia la sfera prettamente fisica, inducendo un effetto locale grazie alla riduzione della tensione muscolare e degli edemi locali e al miglioramento della circolazione sanguigna e linfatica, sia la sfera emotiva, inducendo un profondo rilassamento stimolando la secrezione di endorfine, ossia sostanze chimiche prodotte dal sistema nervoso centrale dotate di proprietà analgesiche e fisiologiche simili a quelle della morfina e dell'oppio, ma con portata anche più ampia di queste e naturalmente assimilabili dall'organismo. Raccogliendo i dati da diversi studi condotti sull'argomento, si è voluta analizzare l'efficacia di quest'ultimo metodo, quale trattamento complementare da affiancare alla consueta terapia analgesica.

Materiali e metodi

Si è condotta una sistematica revisione della letteratura attraverso le Banche Dati scientifiche accreditate: PUBMED, GOOGLE SCHOLAR, SCIRUS e le Linee Guida LIOM 2010, utilizzando le seguenti parole chiave: CANCER PAIN MASSAGE THERAPY. Sono stati considerati solamente gli articoli pubblicati negli ultimi 5 anni (dal 2007 al 2012), dei 51 articoli trovati si è effettuata un'ulteriore selezione, prendendo in considerazione unicamente gli articoli relativi a campioni di pazienti di sesso maschile e femminile, sono stati esclusi gli studi inerenti ad animali, gli articoli che riguardavano pazienti oncologici in età pediatrica, e altri inerenti a pazienti con patologie tumorali specifiche (tumore alla mammella, tumore al polmone, etc.). Al termine della ricerca 6 articoli sono stati considerati appropriati.

Risultati

Esaminiamo i risultati degli studi condotti in materia.

- Nel 2008 è stato pubblicato uno studio randomizzato, sulla rivista scientifica *Annals of Internal Medicine*(3), condotto tra novembre 2003 e ottobre 2006, 15 hospice statunitensi.

380 pazienti oncologici in stadio avanzato sono stati suddivisi in 2 gruppi: 188 per il gruppo sperimentale, 192 per il gruppo di controllo. Nel gruppo sperimentale i pazienti sono stati sottoposti, parallelamente alla terapia convenzionale, a sessioni di massaggi: tre appuntamenti a settimana con sedute di trenta minuti. Nel gruppo di controllo i pazienti sono stati sottoposti a sedute in cui gli operatori posizionavano le mani per 3 minuti su ciascuno dei seguenti punti del corpo: base del collo, spalle, schiena, clavicole, braccia, mani, ginocchia, piedi. 21 pazienti nel gruppo sperimentale e 30 in quello di controllo non hanno ricevuto trattamenti, a causa di decesso (11 pazienti), peggioramento della malattia (30 pazienti), o altre ragioni non specificate nello studio (10 pazienti). L'intensità del dolore è stata misurata, utilizzando la Memorial Pain

Assessment Card (MPAC), all'inizio dello studio e successivamente ogni settimana, per 3 settimane.

Dallo studio è emerso che sia i massaggi sia il semplice tocco sono stati associati ad un miglioramento della sintomatologia dolorosa statisticamente ma non clinicamente significativo. Nell'immediato momento successivo alle sedute si è vista una superiorità del massaggio rispetto al semplice tocco nella riduzione del dolore e nel miglioramento del tono dell'umore.

- Nel 2007 sono stati pubblicati i risultati, sulla rivista *Current Oncology*(4), di uno studio osservazionale retrospettivo pre e post-massaggio effettuato al Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York, che include come partecipanti 1290 pazienti oncologici in stadio avanzato dei quali il 73% ospedalizzati e il 27% non ospedalizzati; e 12 massaggiatori. L'obiettivo era valutare l'intensità di dolore, ansia, stanchezza, stress, e nausea, prima e dopo i trattamenti. Questi ultimi consistevano nell'esecuzione di un massaggio della durata di 45 minuti, in diversi punti del corpo prestabiliti (collo, spalle, schiena, gambe, piedi), è stato eseguito tre volte a settimana, e prima di ogni seduta al paziente veniva fornita una scheda valutativa con numeri da 0 a 10 per indicare l'intensità dei sintomi (dolore, stanchezza, nausea, deflessione del tono dell'umore, ansia).

I valori indicati dai pazienti si sono ridotti quasi del 50% (coloro che erano ospedalizzati hanno avuto un miglioramento del 10% in più rispetto a coloro non ospedalizzati) e questo beneficio persisteva per 48 ore, dopo le quali regrediva gradualmente il beneficio sul dolore, mentre permaneva per un periodo più lungo (dai 4 ai 7 giorni) quello sull'umore l'ansia e la stanchezza.

- Un altro studio condotto nel 2009 negli USA(5) proponeva di esaminare 151 pazienti oncologici che avrebbero dovuto ricevere nel corso di 2 settimane un trattamento con massaggio al giorno per un ora, ma nessuno riuscì a completare la serie a causa di decesso, aggravamento della malattia, o altre ragioni non specificate nello studio. I dati giunti a noi non sono quindi del tutto completi, nonostante abbiano evidenziato, anche in questo caso, un miglioramento a breve termine della sintomatologia dolorosa, nonché una riduzione dei livelli di ansia e fatigue. Da questo studio si è inoltre riuscito ad evidenziare l'importanza del ruolo che molti fattori ricoprono per un'effettiva buona riuscita dei trattamenti:

1. la posizione del paziente durante il trattamento: il 77% degli operatori hanno rilevato che la posizione più confortevole per i pazienti era quella seduta o supina, il 10% hanno rilevato una preferenza per le posizioni laterali o prona;
2. l'importanza della comunicazione: tutti i pazienti hanno avvertito il bisogno di comunicare con l'operatore nel corso del trattamento, e di riferire le sensazioni che ne derivavano, talvolta dando indicazioni sulle aree da massaggiare;
3. il Setting: l'89% dei pazienti ha preferito l'assenza di rumore, o rumore molto leggero (musica a basso volume). Solo nel 23% delle sedute i pazienti hanno preferito rimanere con la sola biancheria intima, il 74% ha preferito ricevere il trattamento senza svestirsi;
4. le parti del corpo da trattare: l'89% dei terapisti hanno trattato le spalle, la schiena e la parte posteriore del collo, il 30-40% ha trattato viso e torace, solo il 20% ha trattato i glutei e la regione addominale.

- Un articolo pubblicato sulla rivista *Supporting care in Cancer*, nel 2009(6), analizza uno studio randomizzato della durata di 4 settimane, condotto nel 2003 su 230 pazienti oncologici affetti da dolore totale. Ciascun paziente ha ricevuto un massaggio al giorno per 4 settimane, della durata di 45 minuti ciascuno. Anche in questo caso, con le apposite scale di valutazione sono stati misurati gli effetti del massaggio terapeutico su sintomi quali il dolore, la fatigue, l'insonnia, la nausea, la dispnea, con risultati positivi per più del 70% dei pazienti nelle prime 48 ore, ma anche in questo caso i benefici regredivano nelle ore successive, fino ad una tota-

le scomparsa a distanza da 1 mese dal termine del ciclo di trattamenti.

- In un articolo del 2011 pubblicato sulla rivista *ISRN Nursing*(7) vengono esaminati 6 studi condotti tra il 2000 e il 2010. 4 studi sono stati condotti negli USA e 2 in Asia. Tutti i partecipanti hanno ricevuto massaggi completi o parziali. L'efficacia del massaggio terapeutico è stata evidenziata in 4 studi su 6, nei quali la riduzione del dolore ha raggiunto livelli statisticamente significativi. Sono stati esaminati gli effetti a lungo termine, e si è rilevata una durata dei benefici nelle successive 16 – 18 ore, dopo le quali il miglioramento si riduceva notevolmente. Un dato non evidenziato precedentemente riguarda il concomitante utilizzo di analgesici: Kutner et al.(3) studiando il fenomeno, rilevano come non vi sia una riduzione del consumo di analgesici statisticamente significativo nel periodo di trattamento con il massaggio, ma evidenziano anche come il dosaggio degli analgesici sia, nel periodo dello studio, soggetto a meno variazioni.

In nessuno studio sono stati evidenziati effetti collaterali gravi attribuibili al trattamento con massaggio. Nello studio condotto su 380 pazienti(3), si sono evidenziati due eventi avversi gravi nel gruppo sperimentale (trattato con massaggio) di cui 1 infezione respiratoria, e 1 emorragia gastrointestinale, e 6 nel gruppo di controllo (semplice tocco) di cui 1 frattura, 3 aumento del dolore, 1 crisi epilettica, 1 diagnosi di scompenso cardiaco. Eventi avversi non frequenti e apparentemente non riconducibili al massaggio.

Conclusioni

Il dolore, associato alla malattia oncologica in stadio avanzato, può compromettere notevolmente la qualità di vita. Il 90% dei pazienti con cancro cerca, almeno una volta nel corso della malattia, metodi alternativi da accostare a quelli tradizionali per ridurre la sintomatologia dolorosa e oltre il 20% utilizzano a questo scopo i massaggi.

Il massaggio, come trattamento coadiuvante, può contribuire a combattere il dolore totale del paziente oncologico, aumentando il rilascio di endorfine, riducendo la tensione muscolare, e di conseguenza inducendo una condizione di profondo rilassamento. Gli studi esaminati hanno evidenziato, attraverso un'accurata raccolta di dati tramite le Scale di Valutazione del dolore (VAS - Visual Analogue Scale, NRS - Numerical Analogue Scale, VRS - Verbal Rating Scale, MPAC - Memorial Pain Assessment Card, BPI - Brief Pain Inventory), nella maggior parte dei casi, una riduzione del dolore, come effetto immediato del trattamento con massaggio terapeutico, seppur a breve termine; mentre, come effetto secondario, si è ottenuto un miglioramento del tono dell'umore, una riduzione dell'ansia e della fatigue, che perdurava da una a due settimane dal termine dei trattamenti.

Tuttavia dalla revisione della letteratura condotta si evidenzia la necessità di ulteriori approfondimenti per confermare l'effettiva efficacia del massaggio nella riduzione del dolore totale nel paziente oncologico, in quanto possiamo affermare che i dati raccolti non possiedono ancora un'evidenza scientifica. Sono stati condotti troppi pochi studi per trarre ferme conclusioni.

Bibliografia

- 1) Linee Guida LIOM 2010;
- 2) MHJ van den Beuken-van Everdingen et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of Oncology*, 2007 18 (9): 1437-1449;
- 3) Kutner JS et al. Massage therapy versus simple touch to improve pain and mood in patients with advanced cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008, 149 (6): 369-379;
- 4) Sagar SM, Dryden T, Wong RK. Massage therapy for cancer patients: a reciprocal relationship between body and mind. *Current Oncology*. 2007; 14 (2):45-56;



Concorso "AISS per i Giovani"

5) Smith MC, Yamashita TE, Bryant LL, Hemphill L, Kutner JS. Providing massage therapy for people with advanced cancer: what to expect. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2009; 15 (4): 367-371;
 6) Ernst E. Massage therapy for cancer palliation and supportive care: a systematic review of randomised clinical trials. *Supportive Care in Cancer*, 2009 17 (4) 333-337;
 7) Falkensteiner M., Mantovan F., Müller I., Them C. The Use of Massage Therapy for Reducing Pain, Anxiety, and Depression in Oncological Palliative Care Patients: A Narrative Review of the Literature, ISRN Nursing 2011.

DOLORE NEUROPATICO E NEUROPATIA DIABETICA ANALISI DI PARAMETRI CLINICI, NEUROFISIOLOGICI E PSICOFISICI PER LO STUDIO DELLA FISIOPATOLOGIA E LA CARATTERIZZAZIONE DI PROFILI SENSORIALI

MAGRINELLI F.,

In collaborazione con LAURIOLA M.F., PRAITANO M., MAIER A., FIASCHI A., ZANETTE G., TAMBURIN S.

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Neuropsicologiche, Morfologiche e Motorie, Università di Verona

Sezione di Neurologia, Clinica Pederzoli, Peschiera del Garda (VR)

ABSTRACT

Il dolore neuropatico (DN) insorge quale diretta conseguenza di una lesione o di una patologia del sistema somatosensitivo. La tradizionale classificazione eziologica del DN è insufficiente per cogliere la complessa relazione tra cause, meccanismi fisiopatologici e manifestazioni cliniche di questa condizione. Da ciò potrebbe dipendere la scarsa efficacia dei farmaci attualmente disponibili per il DN. Il DN è caratterizzato dalla coesistenza di sintomi e segni negativi e positivi, espressione rispettivamente della perdita e del guadagno di funzione del sistema somatosensitivo. Il riconoscimento di specifiche combinazioni di sintomi e segni (profili sensoriali) del DN nei singoli pazienti potrebbe consentire di individuare i meccanismi fisiopatologici attivi negli stessi e di riconoscere nuovi bersagli farmacologici. L'individuazione di sottogruppi di pazienti con DN omogenei per profilo sensoriale potrebbe costituire la base per futuri studi clinici controllati. La neuropatia correlata al diabete mellito (DM) costituisce la causa più frequente di DN nella popolazione generale. La fisiopatologia della neuropatia diabetica e del DN è poco chiara e le terapie attualmente disponibili risultano scarsamente efficaci.

Obiettivi del presente studio sono: (1) definire la relazione tra DN e neuropatia diabetica e le caratteristiche cliniche, neurofisiologiche e psicofisiche di queste due entità, (2) caratterizzare profili sensoriali soggettivi (basati su questionari validati) ed oggettivi (basati sulla valutazione psicofisica mediante Quantitative Sensory Testing) del DN in pazienti affetti da DM, (3) individuare eventuali sottogruppi di pazienti omogenei per profilo sensoriale soggettivo ed oggettivo, che potrebbero costituire il supporto per futuri studi clinici controllati. Si è scelto di caratterizzare il DN diabetico per l'importanza epidemiologica ed il carico di morbilità del DM e delle complicanze d'organo DM-correlate (ivi compresa la neuropatia diabetica dolorosa) nella nostra realtà socio-sanitaria. Per raggiungere tali obiettivi sono stati indagati parametri clinici, neurofisiologici e psicofisici di 40 pazienti affetti da DM.

I principali dati emersi dal seguente studio indicano che la presenza di polineuropatia simmetrica distale (SDPN) è significativamente influenzata da età, durata e gravità del DM; il DN diabetico è risultato significativamente associato alla presenza di SDPN, ma non alle variabili demografiche, metaboliche e alla gravità del DM. Il DN comporta una peggiore qualità della vita, una maggiore disabilità ed un handicap più severo, risultando avere un impatto

specifico sul paziente diabetico; ciò giustifica l'importanza di trattare efficacemente il DN. Il coinvolgimento delle grosse e piccole fibre nervose sul versante della perdita di funzione è maggiore nei pazienti con DN. È possibile identificare sottogruppi di pazienti sulla base del profilo sensoriale soggettivo ed oggettivo del DN. Questi dati possono facilitare la comprensione della fisiopatologia della SDPN e del DN e fornire una migliore definizione del rapporto tra SDPN e DN. Essi possono inoltre costituire la base per classificare i pazienti in sottogruppi nei quali si possano riconoscere uno o più meccanismi fisiopatologici specifici del DN. I sottogruppi così definiti potrebbero risultare utili nel disegno di futuri studi clinici controllati. L'utilizzo di tale strategia consentirebbe di coniugare i principi della medicina personalizzata e della medicina basata sull'evidenza per i futuri studi clinici controllati nell'ambito del DN.

* * *

Introduzione

Il dolore neuropatico (DN) insorge come diretta conseguenza di una lesione o patologia del sistema somatosensitivo (1). Studi di popolazione suggeriscono una prevalenza di DN del 7-8% ed un importante impatto su qualità della vita (QoL), disabilità ed handicap.

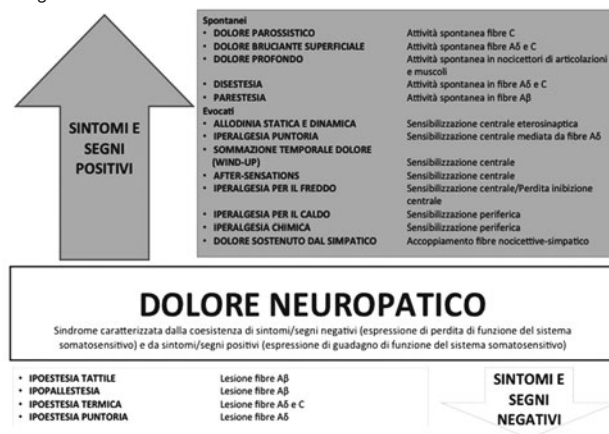
Il DN può essere causato da (1) lesioni focali/multifocali del sistema nervoso periferico, (2) polineuropatie periferiche, (3) lesioni del sistema nervoso centrale e (4) disordini complessi (2).

Benché utile nella diagnosi differenziale, la classificazione eziologica del DN non considera la complessa relazione tra cause, meccanismi fisiopatologici e clinica.

Il DN è caratterizzato dalla coesistenza di sintomi e segni negativi e positivi (Fig. 1). Sintomi e segni negativi (ipoestesia tattile, termica e puntoria, ipopallestesia ed ipoalgesia) esprimono perdita assonale delle varie popolazioni di fibre sensitive. Sintomi e segni positivi (dolore spontaneo ed evocato, parestesie e disestesie) riflettono un'abnorme eccitabilità del sistema somatosensitivo per scarica spontanea ectopica di potenziali d'azione nelle fibre sensitive, sensibilizzazione periferica, sensibilizzazione centrale, perdita dell'inibizione discendente. La caratterizzazione di profili sensoriali soggettivi (basata su questionari validati) ed oggettivi (basata sulla valutazione psicofisica mediante Quantitative Sensory Testing, QST) permetterebbe di stratificare i pazienti con DN sulla base del fenotipo clinico e degli specifici meccanismi fisiopatologici sottostanti, pur non escludendo completamente dall'eziologia (2).

I farmaci disponibili per il DN sono efficaci al massimo nel 30-50% dei pazienti; ciò potrebbe dipendere dal reclutamento negli studi di pazienti in cui il DN è espressione di diversi meccanismi fisiopatologici. La caratterizzazione di profili sensoriali, sottesi da specifici meccanismi fisiopatologici, fornirebbe le basi per una terapia più razionale, orientata agli specifici meccanismi attivi nel singolo paziente.

Figura 1



te, e per un approccio terapeutico personalizzato al DN (2). La neuropatia diabetica rappresenta la causa più comune di DN. Il diabete mellito (DM) ha oggi in Italia una prevalenza del 5%; la prevalenza di DN nel DM è stimata al 10-20% e raggiunge il 40-50% nei diabetici con neuropatia (3).

Le neuropatie DM-correlate sono polineuropatie simmetriche generalizzate e neuropatie focali e multifocali; la più frequente è la polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale (SDPN), che può coinvolgere più o meno selettivamente fibre sensitive di piccolo calibro (fibre A δ , C, autonome), fibre sensitive di grosso calibro (fibre A β) e fibre motorie.

Obiettivi

Obiettivi dello studio sono:

- definire la relazione tra DN e SDPN e le caratteristiche cliniche, neurofisiologiche e psicofisiche di queste entità;
- caratterizzare profili sensoriali soggettivi ed oggettivi del DN nei pazienti diabetici;
- identificare eventuali sottogruppi di pazienti omogenei per profilo sensoriale soggettivo ed oggettivo, che potrebbero costituire la base per futuri studi clinici.

Metodi

Sono stati arruolati 40 pazienti (21 maschi; età 63.6 ± 9.3 anni, range 47-79), 3 affetti da DM tipo 1 e 37 da DM tipo 2. La durata di malattia era 16.2 ± 11.3 anni (range 1-40). Criteri di inclusione erano:

- età ≥ 18 anni
- diagnosi di DM (4).
- assenza di deficit cognitivi (Mini-Mental-State-Examination $> 25/30$)
- assenza di patologie neurologiche, sistemiche e gravi disfunzioni d'organo
- assenza di terapia analgesica per il DN.

I pazienti sono stati valutati dal punto di vista clinico (anamnesi, esame obiettivo generale, neurologico ed algologico) e con esami ematochimici (profilo metabolico, funzione renale). Ansia e depressione, QoL, disabilità ed handicap sono stati indagati. Sintomi e segni autonomici sono stati valutati mediante un questionario autosomministrato e risposta simpatico-cutanea.

La presenza di DN è stata stabilita con il grading system del DN (livello diagnostico definito) (1). Il profilo sensoriale soggettivo è stato indagato con il Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) (5), che valuta l'intensità delle seguenti dimensioni del DN: dolore spontaneo bruciante/superficiale (BURN), dolore spontaneo compressivo/profondo (PRESS), dolore parossistico (PAROX), dolore evocato (EVOKED), parestesia/disesesia (PARDYS). Il profilo sensoriale oggettivo è stato definito con il QST, che ha permesso di studiare diverse modalità sensitive ed è stato condotto secondo il protocollo del German Research Network on Neuropathic Pain, attuale gold-standard per studi psicofisici (6). Sono stati indagati:

- soglia di detezione per il freddo (CDT) e per il caldo (WDT), che esplorano la funzione delle piccole fibre sensitive (A δ e C, rispettivamente);
- soglia di detezione vibratoria (VDT) e meccanica (MDT), che esplorano la funzione delle grosse fibre sensitive (A β);
- soglia dolorosa per il freddo (CPT) e per il caldo (HPT), l'alterazione delle quali è ascrivibile rispettivamente a sensibilizzazione centrale e periferica;
- soglia dolorosa per la pressione (PPT), che dipende dalla funzione di nocicettori muscolari;
- soglia dolorosa meccanica (MPT) e sensibilità dolorosa meccanica (MPS), la cui alterazione è ascrivibile a sensibilizzazione centrale delle afferenze A δ ;

- rapporto di wind-up (WUR), marcatore di sensibilizzazione centrale omosinaptica;
- allodinia (ALL), espressione di sensibilizzazione centrale eterosinaptica.

È stato effettuato uno studio neurografico (ENG) sensitivo-motorio dei nervi ulnare, surale e peroneo comune.

Per le variabili continue sono stati utilizzati ANOVA, Bonferroni ed i tests di Wilcoxon-Mann-Whitney e Friedman. Il test χ^2 di Pearson (con correzione di Yates) ed il test di Fisher sono stati utilizzati per le variabili dicotomiche. Le correlazioni sono state indagate mediante ρ di Spearman. La soglia di significatività per tutti i test era $p < 0,05$ (due code). Sono state eseguite analisi di cluster di tipo gerarchico e k-cluster per individuare sottogruppi di pazienti con caratteristiche comuni nella più ampia popolazione dei soggetti studiati.

Risultati

Il 22.5% dei pazienti presentava dolore nocicettivo e il 57.5% DN (gruppo DN+). La durata del dolore era significativamente maggiore nei pazienti DN+ (4.0 ± 4.6 anni) che in quelli con dolore nocicettivo (0.7 ± 1.1 ; $p = 0.006$). I pazienti con dolore nocicettivo e quelli senza dolore sono stati raggruppati (gruppo DN-).

Il 77.5% presentava SDPN (SDPN+); la loro età (65.9 ± 8.1) era significativamente maggiore dei pazienti senza SDPN (SDPN-: 55.7 ± 9.2 ; $p = 0.006$). La glicemia a digiuno (SDPN+: 163.1 ± 48.1 mg/dl; SDPN-: 128.0 ± 22.6 ; $p = 0.05$) era significativamente maggiore in presenza di SDPN. La creatinemia mostrava una differenza ai limiti della significatività tra pazienti SDPN+ (1.2 ± 0.6 mg/dl) e SDPN- (0.8 ± 0.2 ; $p = 0.06$).

Il 57.5% presentava neuropatia delle piccole fibre (SFN+); la loro età era significativamente maggiore (65.8 ± 9.2) che nei pazienti senza SFN (SFN-: 60.6 ± 9.0 ; $p = 0.045$). L'HbA1c era significativamente maggiore nel gruppo SFN+ ($7.9 \pm 1.3\%$) rispetto al SFN- ($7.1 \pm 0.7\%$; $p = 0.041$).

Il 57.5% presentava neuropatia delle grosse fibre (LFN+). I pazienti LFN+ presentavano età (LFN+: 66.7 ± 7.5 ; LFN-: 59.4 ± 10.1 ; $p = 0.019$) e durata di DM (LFN+: 19.3 ± 11.1 anni; LFN-: 12.0 ± 10.3 ; $p = 0.032$) significativamente maggiore rispetto al gruppo LFN-. La LFN era più frequente nei maschi (LFN+: 69.6% ; LFN-: 29.4% ; $p = 0.012$). I pazienti LFN+ (60.9%) assumevano più frequentemente insulina dei LFN- (29.4% ; $p = 0.049$). Il BMI (LFN+ 27.7 ± 3.9 kg/m 2 ; LFN- 31.8 ± 6.3) era minore nei pazienti LFN+ rispetto agli LFN- ($p = 0.022$). Tre pazienti presentavano neuropatia asimmetrica prossimale.

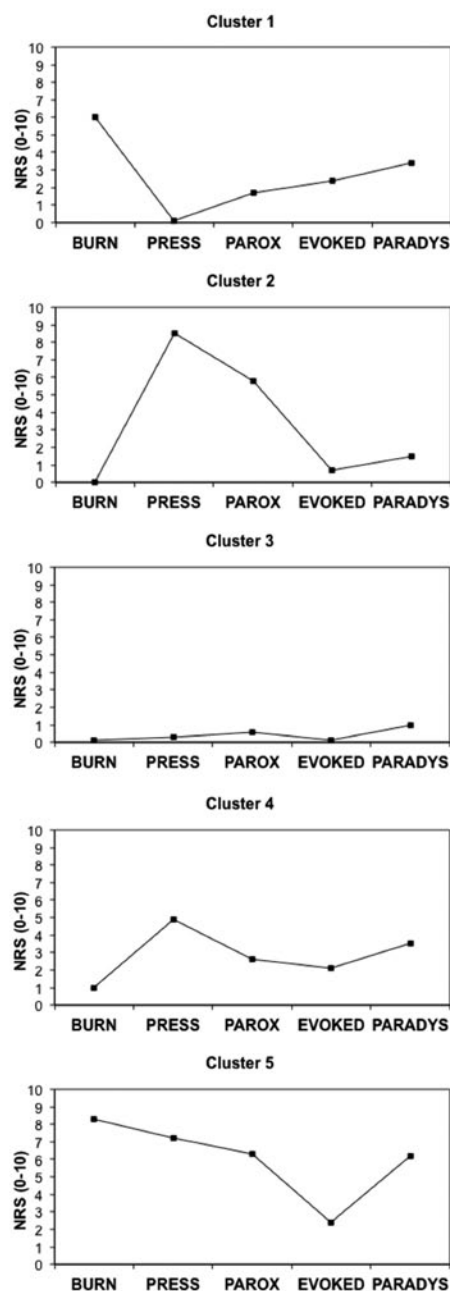
Numero (DN+: 4.0 ± 2.2 ; DN-: 2.1 ± 1.4 ; $p = 0.005$) e severità (DN+: 10.1 ± 6.4 ; DN-: 5.6 ± 3.9 ; $p = 0.036$) dei sintomi autonomici erano significativamente maggiori nei pazienti DN+.

La SF-36 per QoL evidenziava che attività fisica (DN+: 40.7 ± 28.7 , DN-: 67.6 ± 25.2 ; $p = 0.008$) e salute generale (DN+: 46.6 ± 26.2 , DN-: 61.0 ± 14.5 ; $p = 0.048$) erano significativamente peggiori nei pazienti DN+. La disabilità (ONLS score: DN+: 1.6 ± 1.7 ; DN-: 0.3 ± 0.8 ; $p = 0.008$) era significativamente maggiore nei pazienti DN+. Il grado di handicap (Rotterdam scale: DN+: 17.2 ± 4.6 ; DN-: 19.4 ± 1.7 ; $p = 0.049$) era significativamente peggiore nei pazienti DN+. Il QST documentava che le soglie (CDT: mano, DN+ $27.5 \pm 2.5^\circ\text{C}$, DN- 29.1 ± 1.1 , $p = 0.022$; piede, DN+ 16.8 ± 9.2 , DN- 26.6 ± 4.0 , $p < 0.001$; WDT: mano, DN+ 38.5 ± 4.6 , DN- 35.5 ± 0.9 , $p = 0.021$; piede, DN+ 44.8 ± 4.0 , DN- 38.7 ± 3.6 , $p < 0.001$; HPT: mano DN+ $46.4 \pm 4.7^\circ\text{C}$, DN- 43.1 ± 3.8 , $p = 0.049$; piede, DN+ 48.8 ± 2.5 , DN- 44.9 ± 3.3 , $p = 0.001$; VDT: mano, DN+ $4.1 \pm 2.5 \mu\text{m}$, DN- 2.2 ± 2.1 , $p = 0.007$; piede, DN+ 48.6 ± 52.6 , DN-, 14.3 ± 11.2 , $p = 0.067$; CPT: piede, DN+ $8.8 \pm 9.3^\circ\text{C}$, DN-, 15.7 ± 8.5 ; $p = 0.025$) erano significativamente aumentate nei pazienti DN+.

Le misure neurografiche (SAP surale: DN+ $5.3 \pm 6.6 \mu\text{V}$, DN- 8.8 ± 6.7 , $p = 0.05$; CMAP peroneo: DN+ 3.4 ± 2.9 mV, DN- 6.9 ± 2.7 ,



PROFILI SENSORIALI SOGGETTIVI (NPSI)



PROFILI SENSORIALI OGGETTIVI (QST)

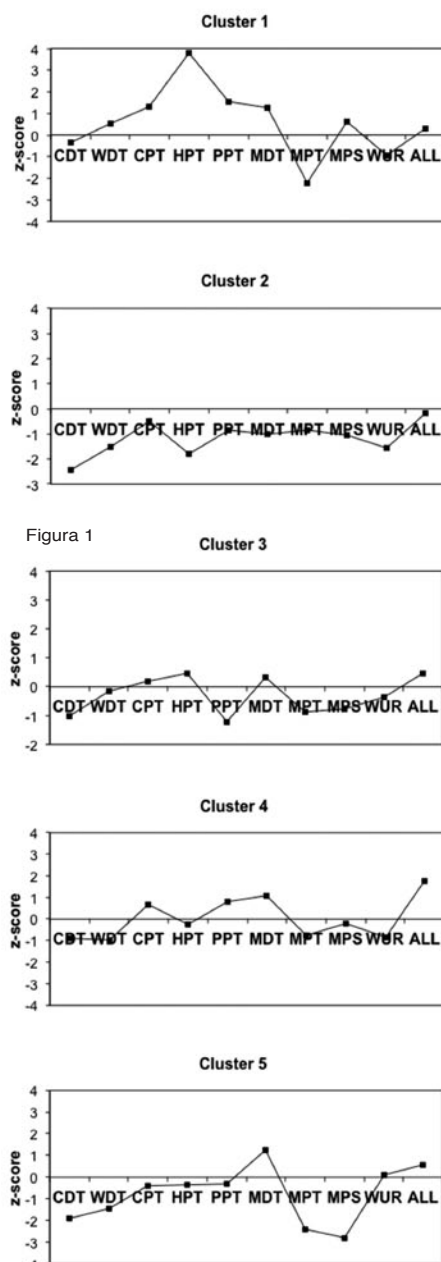


Figura 1

del DN tranne EVOKED, che sfiorava la significatività ($p = 0.071$), risultavano separare significativamente i sottogruppi. La stessa analisi individuava 5 sottogruppi di pazienti sulla base dei valori QST del piede (profilo sensoriale oggettivo), in cui MDT ed MPT ($p < 0.001$) separavano significativamente i sottogruppi (Fig. 2).

Discussione

La maggioranza dei pazienti presentava SDPN, mentre una parte mostrava coinvolgimento esclusivo delle piccole (SFN) o grosse fibre (LFN). I meccanismi responsabili del coinvolgimento selettivo di una sottopopolazione di fibre sembrano essere parzialmente differenti e non è chiaro se piccole e grosse fibre siano coinvolte secondo un ordine prestabilito nella storia naturale della neuropatia DM-correlata. Il presente studio, non prevedendo follow-up, non consente di approfondire questo aspetto. I dati ottenuti indicano che età, durata e gravità del DM sono i fattori principalmente associati alla comparsa di SDPN, coerentemente con quanto segnalato in letteratura.

I risultati per QoL, disabilità e handicap indicano che il DN ha un impatto specifico sul paziente diabetico e giustificano l'importanza di trattare questa condizione.

I dati neurografici confermano un coinvolgimento significativamente maggiore degli arti inferiori nei pazienti con DN. I risultati psicofisici, in accordo con la letteratura, documentano una maggiore severità dei segni di perdita di funzione delle piccole fibre nervose periferiche nei pazienti con DN. L'incremento delle soglie dolorose è verosimilmente ascrivibile alla sofferenza generalizzata delle piccole fibre piuttosto che ad una riduzione dei fenomeni di sensibilizzazione. Pazienti con DN presentavano maggior numero e severità di sintomi autonomici.

L'insieme di questi dati sembrerebbe suggerire un parallelismo tra presenza di SDPN e comparsa di DN o la presenza di aspetti fisiopatologici comuni tra le due condizioni.

Abbiamo documentato l'assenza di correlazione tra severità del DN secondo i descrittori del questionario NPSI e segni psicofisici e neurografici di perdita di funzione. Questo risultato suggerisce che, nella patogenesi del DN nei pazienti diabetici, esistono

Figura 2

$p < 0.001$; MNCV peroneo: DN+ 38.7 ± 6.8 m/s, DN- 43.6 ± 4.6 , $p = 0.028$; onda F peroneo: DN+ 52.8 ± 5.7 ms, DN- 49.4 ± 9.4 , $p = 0.01$ erano significativamente peggiori nei pazienti DN+. Tutti i pazienti DN+ ed il 52.0% dei pazienti DN- presentavano SDPN ($p = 0.001$). Il coinvolgimento delle grosse (DN+: 73.9%, DN-: 35.3%, $p = 0.02$) e delle piccole fibre (DN+: 82.6%, DN-: 23.5%, $p = 0.001$) era più comune nei pazienti DN+. L'analisi di cluster ha definito 5 sottogruppi di pazienti con DN, caratterizzati da diverse combinazioni di descrittori del DN secondo il questionario NPSI (profilo sensoriale soggettivo). Tutti i descrittori

lizzata delle piccole fibre piuttosto che ad una riduzione dei fenomeni di sensibilizzazione. Pazienti con DN presentavano maggior numero e severità di sintomi autonomici. L'insieme di questi dati sembrerebbe suggerire un parallelismo tra presenza di SDPN e comparsa di DN o la presenza di aspetti fisiopatologici comuni tra le due condizioni. Abbiamo documentato l'assenza di correlazione tra severità del DN secondo i descrittori del questionario NPSI e segni psicofisici e neurografici di perdita di funzione. Questo risultato suggerisce che, nella patogenesi del DN nei pazienti diabetici, esistono

meccanismi specifici che vanno oltre la semplice perdita di fibre nervose.

Presi nei loro insieme, questi dati suggeriscono che il DN non rappresenti semplicemente uno dei sintomi della SDPN, ma abbia aspetti fisiopatologici propri che lo differenziano dalla SDPN stessa. Abbiamo documentato l'esistenza di sottogruppi di pazienti nell'ambito del DN diabetico in relazione ai profili sensoriali soggettivi ed oggettivi. Tali sottogruppi potrebbero riflettere diversi meccanismi fisiopatologici sottesi al DN nei singoli pazienti e supportare l'identificazione di nuovi bersagli farmacologici. La caratterizzazione di profili sensoriali potrebbe avere un ruolo nella stratificazione dei pazienti in futuri studi clinici randomizzati per migliorare l'impatto dei trattamenti farmacologici, attualmente efficaci al massimo nel 50% dei casi. L'utilizzo di tale strategia coniugherebbe i principi della medicina personalizzata e della medicina basata sull'evidenza per futuri studi clinici controllati nell'ambito del DN.

Bibliografia

- 1) Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. *Neurology* 2008;70:1630-5.
- 2) Baron R, Binder A, Wasner G. *Lancet Neurology* 2010;9:807-19.
- 3) Veves A, Backonja M, Malik RA. *Pain Medicine* 2008;9:660-74.
- 4) American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2010;33 (Suppl 1):S11-61.
- 5) Padua L, Briani C, Jann S, et al. *Neurological Sciences* 2009;30:99-106.
- 6) Rolke R, Baron R, Maier C, et al. *Pain* 2006;123:231-43.

DOLORE ONCOLOGICO SEVERO IN PAZIENTE TERMINALE: ASSOCIAZIONE OSSICODONE/NALOXONE PR DOPO TRATTAMENTO CON PATCHES DI BUPRENORFINA. NOSTRA ESPERIENZA CLINICA

MARIANI R.^{1*},

In collaborazione con BONETTI C.^{2*}, VALENTI F.^{2*}, PETRUCCI E.^{2*}, SCIMIA P.^{2*}, DE SANTIS S.^{2*}, MARZILLI C.^{2*}, QUADROZZI F.², DI MARCO C.^{2*}, CASTELLANI M.^{2*}, PALADINI A.^{2*}, PIROLI A.^{2*}, MARSILI I.^{2*}, CICCOCCHI A.^{2*}, MARINANGELI F.^{2*}

1. Dipartimento di Anestesia e Terapia del Dolore, Università degli Studi de L'Aquila

2. Dipartimento di Anestesia e Terapia del Dolore, Università degli Studi de L'Aquila

*V.A.Do. Volontariato per l'Assistenza Domiciliare, L'Aquila

ABSTRACT

Gli analgesici oppioidi rappresentano il caposaldo del trattamento del dolore cronico severo, oncologico e non. L'obiettivo è sempre e comunque assicurare la libertà dal dolore tenendo sotto controllo complicanze e effetti collaterali (1). Nei pazienti con dolore severo l'uso di oppioidi forti risulta essere obbligatorio, vista la stessa percentuale di effetti collaterali rispetto ai deboli e poiché permettono, al contempo, un maggiore lasso di tempo in libertà dal dolore, aspetto predominante nella valutazione della qualità di vita, ancor di più se questa è di fine vita in pazienti consci di essere terminali (2). Tra gli effetti collaterali riportati da pazienti in terapia cronica con oppioidi, la costipazione è sicuramente il più frequente, elemento che incide in maniera decisiva sulla qualità di vita, tale da condurre alcuni verso l'abbandono della terapia (3). Il nostro studio clinico si stabilisce al momento dell'osservazione di una paziente, di anni 61, che riferisce dolore urente di tipo misto, neuropatico-nocicettivo, VAS 8, in sede dorsale a corsetto e a livello della testa del femore sinistro da adenocarcinoma polmonare poco differenziato metastatico; frequenti DEI con VAS 10. Aspetto saliente è la grave reazione eritemato-desquamativa nella sede di posizionamento del cerotto di Buprenorfina associata a costipa-

zione e stipsi (BFI pari a 65). Lo switch dal cerotto transdermico di Buprenorfina alle compresse a rilascio prolungato che associano Oxycodone/Naloxone è stato per noi imperativo. Tale approccio ci ha permesso di assicurare alla paziente un soddisfacente piano antalgico con riduzione di frequenza ed intensità dei DEI. Al contempo abbiamo osservato in breve tempo un netto miglioramento della funzionalità intestinale (BFI 30), aspetto che ha avuto un forte impatto sul tono dell'umore della paziente.

Il farmaco in analisi è un'ottima scelta terapeutica poiché permette di ricevere un'analgesia adeguata a lungo termine e di mantenere una normale funzione intestinale, migliorando nettamente la qualità di vita. La formulazione ossicodone/naloxone riduce notevolmente l'incidenza di costipazione, grazie al suo antagonismo a livello gastrointestinale, migliorandone la funzionalità, senza ridurre l'efficacia sul controllo del dolore (3, 4).

Questi aspetti soddisfano anche il clinico che umanamente cerca di supportare i suoi pazienti, ancor di più se terminali.

* * *

Case report

A.R., donna di anni 61, giunge alla nostra osservazione il 13/09/2011 per dolore urente di tipo misto, neuropatico-nocicettivo, in sede dorsale a corsetto e a livello della testa del femore sinistro, correlato ad adenocarcinoma polmonare poco differenziato in sede parailare sinistra con metastasi ossee, diagnosticato a giugno 2011. VAS 8 per il dolore di base, il riposo notturno è impossibilitato e i DEI quotidiani sono frequenti ed intensi con VAS di 10.

Alla prima visita la paziente si presenta debilitata e astenica, riferisce dimagrimento e difficoltà a mantenere la posizione eretta, la deambulazione è limitata. L'anamnesi patologica remota è muta, la paziente è sempre vissuta in benessere clinico fino alla occasionale scoperta del carcinoma ad una radiografia del torace. La paziente, da prescrizione dell'oncologo, segue terapia con buprenorfina (Transtec 35 mcg/h ogni 72 ore) da cui riceve scarso beneficio; riferisce stipsi ostinata per la quale assume Laevolac sciroppo (BFI 65). Inoltre è in terapia con Iressa 250 mg, Levopraid gtt, Clexane 4000, CoEfferalgan 500 mg 3 volte/die. assume Al primo approccio si prescrive Diclorem RP 150 mg e CoEfferalgan 500 mg in rescue medication (RM) in associazione alla somministrazione transdermica. Il dolore viene gradualmente controllato (VAS 6) con riduzione di intensità e frequenza dei DEI (VAS 7). Il 7/10 compare intensa reazione eritemato-desquamativa nella sede di somministrazione del cerotto. Si decide quindi di sospendere il trattamento con Transtec e si imposta terapia con compresse di ossicodone/naloxone a rilascio prolungato 5/2,5 mg, 1 compressa ogni 12 ore. Alla valutazione dopo 10 giorni si aumenta a 10/5 mg la dose mattutina per dolore pomeridiano; controllo clinico (VAS 5) con regolarizzazione dell'alvo (BFI 30), aspetto che influisce positivamente sull'umore e sul benessere psichico. Si ottiene stabilità clinica per circa 90 giorni finché il 7/12 compare dolore urente cervico-brachiale destro (VAS 9); la paziente è depressa. Si aumenta il dosaggio di ossicodone/naloxone 10/5 mg + 5/2,5 mg ogni 12 ore e si associa Effentora 100 mcg, 3 volte die, in RM. A 5 giorni dolore non ben controllato (VAS 8) con alcuni DEI (VAS 10), aumentata l'associazione a 20/10 mg e si aggiunge Lyrica 25 mg ogni 12 ore. A 10 giorni beneficio clinico (VAS 6) e alvo lievemente stitico (BFI 50); si sospende Lyrica per crampi agli arti inferiori e si associa Gabapentina 100 mg, 3 volte die. Ricovero per approfondimento diagnostico; il dolore cervico-brachiale si estende contro lateralmente con parestesie e ipotonia agli arti superiori. Si aumenta il dosaggio delle somministrazioni di ossicodone/naloxone PR a 20/10 mg + 5/2,5 mg ogni 12 ore. La RMN rivela ripetizioni da C4 a D5 con compressione midollare a livello C7-D1. Eseguire seduta di radioterapia palliativa.



Il 3/1/12 la paziente viene dimessa, il dolore è controllato (NRS:4); ripresa l'alimentazione e l'alvo è tornato regolare (BFI 40), umore sollevato. La sera del 6/1/12 la paziente muore per arresto cardiocircolatorio. Durante il periodo di assunzione dell'associazione ossicodone/naloxone a rilascio prolungato non è stato registrato alcun tipo di effetto collaterale. Si è ottenuto beneficio sintomatologico in tempi piuttosto rapidi con repentina efficacia sulla regolazione intestinale.

Nei pazienti con dolore severo, soprattutto in caso di malattia all'ultimo stadio, l'uso di oppioidi forti risulta obbligatorio, vista la possibilità di un rapido controllo sulla sintomatologia dolorosa avendo in percentuale gli stessi effetti collaterali rispetto agli oppioidi deboli. Consentono inoltre un maggiore lasso di tempo in libertà da dolore, aspetto fondamentale nella valutazione della qualità di vita, ancor di più se di fine vita in pazienti consci di essere terminali (2). Studi scientifici hanno dimostrato che la costipazione è l'effetto collaterale più frequentemente riportato dai pazienti che seguono terapia cronica con oppioidi, elemento così condizionante sulla percezione della propria qualità di vita che alcuni pazienti si trovano costretti ad abbandonare la terapia (3).

L'ossicodone è un valido oppioide che può essere somministrato sia in prima scelta sia come alternativa in caso di inefficacia o di intensi eventi avversi da altri oppioidi forti (5). Sia l'ossicodone che il naloxone presentano affinità per i recettori mu, kappa e lambda, presenti sia a livello centrale che periferico ma, mentre l'ossicodone è agonista per questi, il naloxone lo antagonizza. Nell'assunzione di questa formulazione il naloxone subisce un primo metabolismo epatico che riduce nettamente la biodisponibilità plasmatica e ciò limita l'antagonismo dell'oppioide a livello dei soli recettori mu presenti in sede intestinale. È così spiegato il motivo per cui l'associazione riduce notevolmente l'incidenza di costipazione, migliorando la funzionalità intestinale, senza ridurre l'efficacia sul controllo del dolore (3, 4); aspetto da noi ben evidenziato alla sospensione della terapia con buprenorfina transdermica.

La formulazione in analisi è un'efficace e completa strategia terapeutica (6) poiché permette di ricevere un'analgesia adeguata a lungo termine contrastando al contempo gli effetti collaterali correlati all'oppioide presente. Mantiene o ristabilisce una normale funzione intestinale, migliorando di netto la qualità di vita. Ciò soddisfa anche il clinico che umanamente cerca di supportare questi pazienti, a maggior ragione se terminali.

Bibliografia

- 1) Systemic opioid and chronic pain. G. Varrassi, C. Angeletti, C. Guetti, F. Marinangeli, A. Paladini. *European Journal of Pain Supplements* 3 (2009) 77-83
- 2) Use of Strong Opioids in Advanced Cancer Pain: A Randomized Trial. F. Marinangeli, A. Ciccozzi, M. Leonardi, L. Aloisio, A. Mazzei, A. Paladini, G. Porzio, P. Marchetti, G. Varrassi. *Journal of Pain and Symptom Management* Vol. 27 No. 5 May 2004
- 3) A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. W. Meissner, P. Leyendecker, S. Mueller-Lissner, J. Nadstawek, M. Hopp, C. Ruckes, S. Wirz, W. Fleischer, K. Reimer. *European Journal of Pain* 13 (2009) 56-64
- 4) Analgesic Efficacy and Safety of Oxycodone in Combination With Naloxone as Prolonged Release Tablets in Patients With Moderate to Severe Chronic Pain. D. Vondrackova, P. Leyendecker, W. Meissner, M. Hopp, I. Szombati, K. Hermanns, C. Ruckes, S. Weber, B. Grothe, W. Fleischer, K. Reimer. *The Journal of Pain*, Vol 9, No 12 (December), 2008: pp 1144-1154
- 5) Review. Role of oxycodone and oxycodone/naloxone in cancer pain management. Wojciech Leppert. *Pharmacological Reports* 2010, 62, 578 - 591

6) Schutter U, Grunert S, Meyer C, Schmidt T, Nolte T. Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jun;26(6):1377-87

TAPENTADOLO E FIBROMIALGIA: NOSTRA ESPERIENZA

MARZILLI C.^{1*}, BONETTI C.^{2*}, VALENTI F.^{2*}, PETRUCCI E.^{2*}, SCIMIA P.^{2*}, MARIANI R.^{2*}, DI MARCO C.^{*}, CASTELLANI M.^{*}, DE SANTIS S.^{2*}; FIORENZI M.^{2*}
Si ringraziano ANGELETTI C.^{2*}, PIROLIA A.^{2*}, PALADINI A.^{2*}, MARINANGELI F.^{2*}

1. Cattedra di Anestesia e Rianimazione, Ospedale Civile S. Salvatore, Università degli Studi de L'Aquila

2. Cattedra di Anestesia e Rianimazione, Ospedale Civile S. Salvatore, Università degli Studi de L'Aquila

* VADO, Volontariato per l'Assistenza Domiciliare

ABSTRACT

La Sindrome Fibromialgica è una sindrome complessa caratterizzata da dolore cronico diffuso e sintomi vegetativi/funzionali, ha un'alta diffusione tra le donne e compromette severamente lo svolgimento delle attività quotidiane, con conseguente impatto negativo su rapporti personali, salute mentale e ambito lavorativo (1). Sebbene non esista una cura causale, evidenze cliniche suggeriscono approcci terapeutici multidisciplinari comprendenti terapie farmacologiche e non farmacologiche (2). Nel caso clinico riportato una donna di 60 anni, ipertesa e diabetica, con una diagnosi di fibromialgia, giungeva alla nostra osservazione lamentando dolore severo diffuso, NRS=8, prevalentemente localizzato a livello del cingolo scapolare, regione superiore e inferiore del dorso, cingolo pelvico, mani e piedi, WPI (widespread pain index) = 10. La paziente riferiva fatica, spossatezza, vertigini, disturbi del sonno e sindrome ansioso-depressiva, SS (symptom severity score) = 8, FS (FM symptom) scale = 18, definendo terribile la propria qualità di vita (QOLS). In corrispondenza delle estremità si sovrapponeva un dolore da neuropatia diabetica. La paziente era stata trattata per anni con paracetamolo, pregabalin fino a 600 mg/die, tramadolo fino a 400 mg/die, ossicodone fino a 20 mg/die, idromorfone fino a 16 mg/die e FANS al bisogno, senza alcuna risoluzione della sintomatologia algica. Dopo approfondito colloquio con la paziente si decideva di sospendere la terapia in atto e di prescrivere Tapentadolo a rilascio prolungato, con una dose iniziale di 50 mg x 2/die. Seguiva una lenta titolazione del farmaco, sulla base dei dati clinici della paziente, fino al dosaggio di 250 mg /die. A distanza di due mesi la paziente riferiva controllo ottimale della sintomatologia dolorosa, NRS = 2, buon riposo notturno, assenza di fatica, SS = 3 e QOLS migliorata. Sebbene attualmente non vi siano evidenze cliniche all'utilizzo del Tapentadolo nella Fibromialgia, la nostra esperienza dimostra un'eccellente risposta di questa patologia alla terapia. Considerando la soggettività di risposta agli oppiacei, essa dimostra anche che il tapentadolo è realmente da considerarsi una alternativa valida ad altri oppiacei, non sovrapponibile, in termini di pazienti potenziali "responders", a ossicodone e idromorfone. Il Tapentadolo potrebbe quindi rappresentare un valido approccio terapeutico in pazienti affetti da Fibromialgia, con storia di dolore severo e non responsivi ad altri trattamenti.

* * *

Introduzione

La Fibromialgia è una condizione di dolore muscolo-scheletrico cronico e diffuso accompagnato da numerose disfunzioni sistemiche (fatica severa, rigidità, disturbi del sonno, alterazioni cognitive, manifestazioni autonome e/o neuroendocrine). La fisiopatologia della Sd. Fibromialgica rimane incerta ma si ritiene sia in

gran parte di natura centrale, legata ad anomalie nei sistemi di elaborazione del dolore e di stimoli sensitivi (3). Nel 1990 l'American College of Rheumatology (ACR) introduceva i criteri diagnostici per la fibromialgia che includevano: storia di dolore diffuso (da oltre 3 mesi) e positività di 1, o più, dei 18 tender point (4). Nel 2010 la stessa ACR pubblicava preliminari criteri diagnostici che abbandonavano il "conto dei tender point" e davano maggiore enfasi ai sintomi dei pazienti. Venivano identificate 2 variabili che meglio definivano la fibromialgia e il suo spettro sintomatologico: il Widespread pain index (WPI) e la Scala di Severità dei Sintomi (SS) (5). Nel 2011 veniva pubblicata una modificazione dei criteri preliminari del 2010 che prevedeva una modificazione della SS

sea) avevano indotto la paziente a desistere dal proseguimento delle terapie. Dopo un colloquio prolungato con la paziente si decideva di prescrivere tapentadolo a rilascio prolungato 50 mg x 2/die e sospendere la terapia in atto. La paziente veniva visitata ogni settimana per valutare dolore, variazioni del NRS, stabilità dei parametri vitali e comparsa di effetti collaterali. A distanza di una settimana la paziente continuava a descrivere dolore importante, si prescriveva tapentadolo 100 mg x 2/die. Alla visita successiva veniva riferito netto miglioramento dei sintomi ma permanenza di dolore notturno, si consigliava tapentadolo 100 mg al mattino e 150 mg la sera. A distanza di due mesi la paziente riferiva controllo ottimale del dolore con NRS = 2, buon riposo notturno, assenza di fatica, SS = 3 e QOLS piacevole. In seguito a tali risultati si ritiene pienamente soddisfacente la terapia in atto.

Criteri diagnostici di fibromialgia

1 WPI: indicare il numero di aree in cui il paziente avvertiva dolore nel corso dell'ultima settimana (Score tra 0 e 19)

Cingolo scapolare sn	anca (natica, trocantere) sn	mascella sn	dorso superiore
Cingolo scapolare dx	anca (natica, trocantere) dx	mascella dx	dorso inferiore
Parte sup braccio sn	parte sup gamba sn	petto	collo
Parte inf braccio sn	parte inf. gamba sn	addome	
Parte sup braccio dx	parte sup gamba dx		
Parte inf braccio dx	parte inf gamba dx		

2 SS score (score tra 0 e 12)
Fatica riposo non ristoratore sintomi cognitivi
Per ognuno dei tre sintomi sopra indicare il livello di severità da 0 a 3 (0=nessun problema, 1=problemi lievi, 2=problemi moderati, 3=problemi severi) e sommare il numero dei seguenti sintomi: cefalea, crampi o dolore addominale e depressione, 0-3

Tabella 1

scale e l'introduzione di una Fibromyalgia symptoms scale (FS scale, score 0-31) ottenuta dalla somma del WPI e della SS score modificata. La combinazione di WPI 7 e SS 5 o WPI 3-6 e SS associati a persistenza di dolore da almeno 3 mesi costituivano i criteri per la definizione di fibromialgia. (Tab. 1) (6).

Case report

Una donna di 60 anni giungeva alla nostra osservazione lamentando dolore severo diffuso, con prevalente localizzazione a livello del cingolo scapolare, regione superiore e inferiore del dorso, cingolo pelvico, mani e piedi. La paziente, in sovrappeso, si presentava con una diagnosi di Fibromialgia e storia clinica di cardiopatia ipertensiva, fibrillazione atriale, gozzo multinodulare, steatosi epatica e diabete mellito tipo 2. Alla prima visita la paziente riferiva dolore di base continuo, NRS = 8, WPI (widespread pain index) = 10, associato a spossatezza, vertigini, fatica, interruzione del sonno, ansia e abbattimento dell'umore, SS (symptom severity score) = 8 e FS (FM symptom scale) = 18. Il dolore sempre presente, d'intensità costante, si accompagnava ad allodinia e dolore indotto alla pressione a livello di cingolo pelvico, cingolo scapolare e dorso. Nell'ambito della sintomatologia dolorosa si descriveva, inoltre, dolore continuo d'intensità variabile, urente, associato a parestesie e intorpidimento a livello di mani e piedi, riconducibile a neuropatia diabetica. La patologia determinava intensa inabilità con qualità della vita (QOLS) definita terribile (7). Per anni la paziente era stata trattata con paracetamolo, pregabalina fino a 600 mg/die e tramadolo fino a 400 mg/die. A causa dell'insufficiente controllo del dolore seguiva la somministrazione di ossicodone fino a 20 mg/die e idromorfone fino a 16 mg/die. La paziente assumeva di frequente FANS al bisogno. La mancata risoluzione della sintomatologia dolorosa, la persistenza dei sintomi associati e l'insorgenza di effetti avversi (epigastralgia e nau-

Discussione

Il tapentadolo è un nuovo analgesico ad azione centrale con doppio meccanismo d'azione, agonista dei recettori μ e inibitore selettivo del reuptake della noradrenalina. Nella sua formulazione a rilascio prolungato è indicato nel trattamento di pazienti di età superiore a 18 anni con dolore cronico, da moderato a severo, che richiedano una copertura nelle 24 h. Studi su larga scala hanno recentemente valutato la sicurezza e l'efficacia del tapentadolo nel trattamento di condizioni di dolore cronico che includono osteoartrite (8), dolore lombare (9) e dolore da neuropatia diabetica (10). Tali studi hanno dimostrato che l'efficacia analgesica del tapentadolo è uguale o superiore a quella dei classici oppioidi a rilascio prolungato (per esempio, ossicodone) ma il riscontro di effetti avversi correlati al trattamento è notevolmente più basso. La minore incidenza di effetti avversi gastrointestinali (nausea, vomito, stipsi) è stata correlata al doppio meccanismo sinergico del farmaco, grazie al quale apprezzabili livelli di analgesia sono realizzati con un minor grado di attivazione dei recettori μ . Tale meccanismo si associa inoltre a una più lenta insorgenza del fenomeno della tolleranza in pazienti che facciano uso cronico del farmaco. L'attività analgesica, a differenza di tramadolo e codeina è limitata alla molecola progenitrice ed il profilo farmacocinetico risulta indipendente da polimorfismi enzimatici individuali (11). L'alta selettività del farmaco per le proteine trasportatrici di noradrenalina riduce inoltre il rischio di sindrome serotoninergica. Basandosi su studi preliminari il tapentadolo risulterebbe vantaggioso rispetto ad altre formulazioni di oppioidi a rilascio prolungato nel trattamento del dolore cronico, tuttavia dovrà essere ancora testato nella gestione di alcune condizioni di dolore cronico, tra cui il dolore neuropatico, il dolore cancro-correlato (12) e il dolore nella stessa Sd. Fibromialgia.

Attualmente non ci sono evidenze cliniche all'utilizzo del tapentadolo nel trattamento della Fibromialgia, tuttavia la nostra esperienza dimostra come una paziente fibromialgica, con sovrapposto quadro di neuropatia diabetica, non responsiva ad altri oppiacei, abbia risposto in modo eccellente alla terapia. La lenta titolazione del tapentadolo, fino a un dosaggio giornaliero di 250 mg, garantisce soddisfacente risoluzione della sintomatologia algica diffusa, assenza di effetti collaterali e netto miglioramento del quadro psichico e della qualità di vita della paziente. Considerando la soggettività di risposta agli oppiacei, la nostra esperienza dimostra anche che il tapentadolo è realmente da considerarsi una alternativa valida ad altri oppiacei, non sovrapponibile, in termini di pazienti potenziali "responders", a ossicodone e idromorfone. Il tapentadolo potrebbe quindi rappresentare un valido approccio terapeutico.

Conclusioni

Attualmente non ci sono evidenze cliniche all'utilizzo del tapentadolo nel trattamento della Fibromialgia, tuttavia la nostra esperienza dimostra come una paziente fibromialgica, con sovrapposto quadro di neuropatia diabetica, non responsiva ad altri oppiacei, abbia risposto in modo eccellente alla terapia. La lenta titolazione del tapentadolo, fino a un dosaggio giornaliero di 250 mg, garantisce soddisfacente risoluzione della sintomatologia algica diffusa, assenza di effetti collaterali e netto miglioramento del quadro psichico e della qualità di vita della paziente. Considerando la soggettività di risposta agli oppiacei, la nostra esperienza dimostra anche che il tapentadolo è realmente da considerarsi una alternativa valida ad altri oppiacei, non sovrapponibile, in termini di pazienti potenziali "responders", a ossicodone e idromorfone. Il tapentadolo potrebbe quindi rappresentare un valido approccio terapeutico.



tico in pazienti affetti da Fibromialgia, con storia di dolore severo e non responsivi ad altri trattamenti.

Bibliografia

- 1) An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia; Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L; BMC Musculoskeletal Disord 2007; 8:27.
- 2) Fibromyalgia syndrome: the pharmacological treatment options. Sarzi-Puttini P, Torta R, Marinangeli F, Biasi G, Spath M, Buskila D, Gracely RH, Giamberardino MA, Bazzichi L, Cazzola M, Di Franco M, Stisi S, Salaffi F, Casale R, Leardini G, Gorla R, Marsico A, Carignola R, Altomonte L, Ceccherelli F, Cassisi G, Arioli G, Alciati A, Atzeni F; Italian Fibromyalgia Network. Reumatismo. 2008 Jul-Sep;60 Suppl 1:50-8. Review.
- 3) Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized Syndrome. Howard S. Smith, Richard Harris and Daniel Clauw; Pain Physician 2011; 14:E 217- E245.
- 4) The ACR 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. Wolfe F, Smith Ha, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al; Arthritis Rheum 1990; 33:160-72.
- 5) The American College of Rheumatology, preliminary Diagnostic Criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity; Wolfe F, Clauw D, Fitzcharles M, Goldemberg L, Katz R, Mease F, Russel A, Russel I, Winfield J, Yunus M; Arthritis Care & Research; Vol 62 N. 5 May 2010, pp 600-610.
- 6) Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies: A Modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for fibromyalgia; Wolfe F, Clauw D, Fitzcharles M, Goldemberg D, Hauser W, Katz R et al; The Journal of Rheumatol 2011;38;1113-1122.
- 7) The quality of life scale(QOLS): reliability, validity and utilization. Burckhardt C, Anderson K. Health and quality of life outcomes 2003, 1:60
- 8) Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo and active-controlled phase 3 study; Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B et al; Clin Drug Investig. 2010; 30 (8): 489-505.
- 9) Long term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain; Wild JE, Grond S, Kuperwasser b et al; Pain pract. 2010; 10(5): 416-427
- 10) Safety and efficacy of Tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized- withdrawal, placebo-controlled trial; Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY et al; Curr med Res Opin 2011 Jan; 27(1): 151-62
- 11) Tapentadol extended-release for treatment of chronic pain: a review. Vadivelu et al; Journal of pain research 2011: (4) 211-218
- 12) Tapentadol for acute and chronic pain; Sloan P; Expert Opin Pharmacother; 2010; 11(11): 1783-1785.

...E SE IL DOLORE FOSSE UNA FORMULA GENETICA?

MORABITO A.,

In collaborazione con SALVATO F., COSTA F., LONGOBARDI C.
Dipartimento di Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica dell'A.O.U. "Federico II", Napoli

ABSTRACT

Introduzione Il dolore è uno dei sintomi più comuni e più temuti nei pazienti oncologici. Il dolore ad andamento progressivo è fisicamente debilitante ed ha un notevole impatto sulla qualità di vita. Nel corso della loro malattia, circa il 70% sperimenta un dolore di

intensità tanto severa da richiedere trattamento cronico con oppioidi. Il dolore oncologico è generalmente suddiviso in tre tipologie: dolore acuto, dolore cronico e Breakthrough Pain (BTP). Il BTP è definito come un aumento transitorio dell'intensità del dolore in pazienti con dolore di base generalmente ben controllato da un trattamento con oppioidi somministrati a orari regolari (1, 2). Il fentanyl, per il suo profilo farmacocinetico e farmacodinamico, sembra essere preferibile per il trattamento del BTP (3). Frequenti episodi di esacerbazione del dolore possono essere il segno di una terapia analgesica inadeguata (oltre che della progressione della patologia). Dal punto di vista molecolare, esistono molte variabili che condizionano la risposta del paziente alla terapia con oppioidi: molti degli oppioidi impiegati agiscono attraverso il recettore μ e studi recenti indicano che ci sono numerose varianti nello splicing di questo recettore e in diversi livelli molecolari coinvolti nella trasmissione del segnale, sottolineando l'importanza dell'individualità della terapia di base (4). Infine, sappiamo che la tolleranza-crociata tra gli oppioidi è incompleta e la conversione da un oppioide ad un altro può risultare difficoltosa a causa dei limiti delle tavole di equianalgesia. Abbiamo quindi ipotizzato, in base alla nostra esperienza clinica, che l'oppioide impiegato per la terapia a orari fissi possa influenzare la risposta all'oppioide somministrato al bisogno (ovvero influire sui dosaggi di farmaco "rescue" necessari per ottenere un adeguato sollievo dall'episodio doloroso acuto). Materiali e metodi. Abbiamo reclutato 30 pazienti oncologici (17 F e 13 M) in terapia oppioide cronica, di età compresa tra i 40 e i 65 anni, durata di malattia 2 anni \pm 1, dolore di base ben controllato da un oppioide per un dosaggio equianalgesico corrispondente a 60-200 mg/die di morfina, 2-3 episodi di BTP/die trattati con fentanyl citrato. Abbiamo diviso i pz in due gruppi: gruppo A, pazienti con fentanyl transdermico come oppioide di base; gruppo B, pazienti con un oppioide di base diverso (ossicodone o idromorfone per os). Abbiamo riportato il consumo giornaliero di fentanyl citrato per gli episodi di BTP per ogni paziente e abbiamo verificato se la differenza tra le medie dei dosaggi nei due gruppi era significativa col test t di student. Risultati e conclusioni. Valutando i dati raccolti nell'arco di due mesi, non abbiamo ottenuto una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per quanto riguarda il consumo di fentanyl citrato nel BTP. L'esiguità numerica del campione potrebbe rappresentare un limite del nostro studio; tuttavia, l'ipotesi formulata potrebbe comunque essere uno spunto per verificare se e quanto l'oppioide di base possa influenzare il consumo di oppioide "rescue". La tolleranza crociata incompleta aiuta a spiegare l'utilità della rotazione degli oppioidi ma un'ulteriore conoscenza dei meccanismi molecolari potrebbe maggiormente guidare i terapeuti analgici nelle scelte terapeutiche.

* * *

Introduzione

Gli oppioidi sono i farmaci di riferimento nel trattamento del dolore moderato/severo nei pazienti oncologici e ci sono varie molecole e formulazioni disponibili per il trattamento del dolore di base e del BTP. Dal punto di vista molecolare esistono molte variabili che condizionano la risposta del paziente agli oppioidi e ciò avviene a diversi livelli: del recettore, della trasduzione del segnale intracellulare, del trasporto attraverso la barriera ematoencefalica e del metabolismo (5).

Polimorfismi del recettore oppioide MU

I recettori oppioidi sono largamente diffusi sia nel sistema nervoso centrale che in quello periferico. Ne sono stati identificati tre: μ , δ e κ . La morfina e altri oppioidi comunemente usati (inclusi ossicodone, idromorfone, metadone e fentanyl) agiscono sullo stesso bersaglio ovvero il recettore μ (MOR) (6).

Il recettore è stato clonato 15 anni fa ed è stato nominato MOR-1; è composto da 4 esoni. Si è visto che la somministrazione antisense (una sorta di anticorpo che inattiva una parte del recettore) per l'esone 1 riduceva l'azione analgesica della morfina, ma non del suo metabolita attivo, la morfina-6 β -glucuronide (M6G). Ciò non accadeva con antisense aventi come effetto bersaglio gli esoni 2 e 3. Con la metodologia "knockout", invece, l'assenza del gene MOR-1 impedisce l'azione della morfina e la possibilità di eliminare l'esone 1 ha evidenziato come altri oppioidi possano ancora mantenere l'effetto analgesico seppure ridotto (7).

I polimorfismi genetici, possono però anche riguardare i polimorfismi del singolo nucleotide (SNP) e quindi le differenze in una base nella sequenza del DNA del gene che codifica il recettore μ (OPRM1). La mutazione più conosciuta riguarda una variante di tale recettore, 118A>G SNP, presente nel 10-15% dei soggetti bianchi, e sembra associata a una riduzione degli effetti, soprattutto di quelli collaterali, prodotti da M6G, dall'alfentanil e dalla stessa morfina.

I polimorfismi che interessano la risposta agli oppioidi sono abbastanza complessi e multigenici, con un numero di alleli elevati. Inoltre alcune variazioni genetiche possono interferire con le affinità tra il recettore e i diversi oppioidi, determinando una diversa attivazione e/o desensibilizzazione per esempio influenzando la formazione di beta-arrestina, una proteina intracellulare coinvolta nel processo di desensibilizzazione e di internalizzazione recettoriale (8).

Proteine regolatrici del segnale delle proteine G (RGS)

MOR appartiene alla famiglia dei recettori accoppiati alle proteine G e interagisce con la classe di proteine G che inibiscono l'adenilato ciclasi: G α i e G α o (9). L'attivazione di MOR da parte degli agonisti porta alla separazione di G α -GTP dall'eterodimero $\beta\gamma$. Una volta attivati, la sub unità G α -GTP e il complesso $\beta\gamma$ interagiscono con le proteine di segnale intracellulare per generare risposte fisiologiche.

Il segnale intracellulare è disattivato dall'attività endogena della subunità G α , che idrolizza il GTP in GDP e questo permette il riciclo dei substrati per una successiva riattivazione dei recettori. Le proteine RGS, quindi, agiscono come acceleratori dell'azione delle GTPasi (GAPs) e, rimuovendo rapidamente le forme attive G α -GTP e $\beta\gamma$, agiscono come regolatori negativi del segnale dei recettori accoppiati alle proteine G (GPCR). Dal momento che le proteine RGS regolano negativamente il segnale dei GPCR, queste proteine accessorie sono implicate nell'azione degli oppioidi.

Ci sono più di 30 proteine RGS ed è difficile identificare la proteina o le proteine RGS che possono essere specificamente responsabili della modulazione negativa del segnale oppioide in un dato tessuto, o che possono essere rilevanti per una particolare risposta fisiologica. Si stanno però compiendo progressi in questo campo (10).

Glicoproteina-P

È un trasportatore di membrana che regola il trasferimento degli oppioidi attraverso la barriera ematoencefalica e li può pompare attivamente al di fuori del Sistema Nervoso Centrale (SNC). I topi knockout per la glicoproteina-P, che sono completamente privi della sua attività, evidenziano un aumentato assorbimento e alte concentrazioni nel SNC di substrati della glicoproteina-P (ad es., morfina, fentanyl e metadone) con associato prolungamento dell'analgesia (11). Una certa variabilità interindividuale nell'attività della glicoproteina-P è ormai nota, e variazioni genetiche nel gene MDR-1 (Multidrug Resistance Gene), che codifica per la glicoproteina-P, sono state associate con alterazioni nell'attività di questa proteina (12).

Citocromo P450

Tutti i farmaci oppioidi sono sostanzialmente metabolizzati dal si-

stema citocromiale P450 e in minor misura dalle UDP-glucuronosiltransferasi (UGT). Anche se il citocromo CYP3A4 è coinvolto nel metabolismo di molti oppioidi, il CYP2D6 presenta la maggiore instabilità genetica ed è fortemente coinvolto nel metabolismo di alcuni oppioidi, in particolare nel determinare la formazione di potenti metaboliti con maggiore affinità per il recettore μ (13). Il gene CYP2D6 è altamente polimorfico, con un centinaio di varianti alleliche identificate, di cui alcune non funzionali, alcune con una funzione ridotta, altre duplicate e quindi con un'aumentata espressione funzionale.

Tolleranza

Nonostante tutti gli agonisti MOR siano associati a tolleranza derivante dal loro uso ripetuto ed esibiscano tolleranza crociata l'uno con l'altro, il grado di tolleranza crociata varia ampiamente. Quando si sostituisce un oppioide MOR-selettivo al quale il paziente ha sviluppato tolleranza con un altro, processo definito "rotazione degli oppioidi", l'analgesia è spesso ripristinata dal secondo oppioide ad un dosaggio inferiore del 35-50% rispetto a quello previsto dalle tavole di equianalgesia (13).

Un altro aspetto da considerare è che il fenomeno della tolleranza crociata asimmetrica potrebbe essere attribuito a differenze di efficacia agonista. Per generare un effetto, è necessario che un oppioide occupi un certo numero di recettori, fenomeno detto "frazione di occupazione" e che è inversamente proporzionale all'attività intrinseca. Secondo questo concetto farmacologico, la quantità di recettori che restano disponibili funge da riserva recettoriale. Maggiore è tale riserva, maggiore sarà l'efficacia intrinseca di un oppioide. Tale teoria spiega come la sostituzione di un oppioide che comincia a perdere la propria attività analgesica con un oppioide a maggiore efficacia, possa sfociare in un miglioramento del quadro clinico (14).

Iperalgesia

La somministrazione ripetuta di oppioidi conduce ad una progressiva riduzione della soglia di risposta agli stimoli nocicettivi. Secondo l'ipotesi di Celerier, (15) il sistema antinocicettivo è perfettamente controbilanciato dal sistema pronocicettivo o anche possiamo dire prima della somministrazione di oppioidi il sistema inibitorio discendente è controbilanciato dal sistema facilitatorio. Cosa succede quando si inizia la terapia con oppioidi? Il sistema pronocicettivo come risposta ovvia diventa sopraregolato e, quasi alla ricerca di un nuovo equilibrio, la risposta fisiologica eccitativa diviene contraria ad un'azione inibitoria da parte degli oppioidi. Sul piano clinico si avrà un'iperlgesia in seguito alla somministrazione di oppioidi fino a che a livelli più alti di attività neuronale si raggiunge un altro livello di omeostasi. Pertanto la riduzione dell'efficacia analgesica non deve essere interpretata automaticamente come tolleranza e trattata conseguentemente con un aumento delle dosi, ma si deve considerare che un aumento della sintomatologia dolorosa sia da ricondurre a tolleranza, iperalgesia o progressione della malattia e comportarsi di conseguenza.

Alla luce di tutte queste variabili che spiegano la tolleranza crociata incompleta e la diversa sensibilità dei pazienti agli oppioidi, abbiamo ipotizzato, in base alla nostra esperienza clinica, che l'oppioide impiegato per la terapia a orari fissi possa influenzare la risposta all'oppioide somministrato al bisogno.

Materiali e Metodi

Tra i pazienti che afferiscono all'ambulatorio di Terapia Antalgica dell'AOU Federico II di Napoli, abbiamo reclutato 30 pazienti (17 F e 13 M) in terapia oppioide cronica per dolore associato a patologia neoplastica.

Criteri d'inclusione: età compresa tra i 40 e i 65 anni, durata di malattia 2 anni \pm 1, dolore di base ben controllato (VAS < 4, episodi



di BTP 2-4/die) da un oppioide (fentanyl, ossicodone o idromorfone) per un dosaggio equianalgescico corrispondente a 60-200 mg/die di morfina. Gli episodi di BTP erano trattati con fentanyl citrato. Abbiamo diviso i pz in due gruppi: gruppo A, pazienti con fentanyl transdermico come oppioide di base; gruppo B, pazienti con un oppioide di base diverso (ossicodone o idromorfone per os). Abbiamo riportato per ogni paziente il consumo giornaliero di fentanyl citrato (rimasto invariato per tutto il periodo di osservazione post titolazione) e abbiamo verificato se la differenza tra le medie dei dosaggi nei due gruppi era significativa col test t di student ($p = 0.05$) (Tab. 1).

PZ	Gruppo A [µg Fentanyl citrato per ogni episodio di BTP]	Gruppo B [µg Fentanyl citrato per ogni episodio di BTP]
1	600	400
2	600	600
3	400	600
4	600	400
5	800	200
6	600	600
7	600	600
8	400	200
9	400	600
10	800	400
11	800	400
12	600	600
13	400	200
14	400	600
15	600	600

Tabella 1

Gruppo	A	B
Numerosità campione	15	15
Media	573,3333	466,6667
Dev. standard	148,6447	163,2993
t	1,8708	
gradi di libertà	28	
P (livello di significatività)	0,0719	
Commento:	La differenza fra le medie osservate non è significativa per $p < 0,05$	

Tabella 2

Risultati e Conclusioni

Valutando i dati raccolti nell'arco di due mesi, non abbiamo ottenuto una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per quanto riguarda il consumo di fentanyl citrato nel BTP (Tab. 2). L'esiguità numerica del campione potrebbe rappresentare un limite del nostro studio; tuttavia, l'ipotesi formulata potrebbe comunque essere uno spunto per verificare se e quanto l'oppioide di base possa influenzare il consumo di oppioide "rescue". Episodi frequenti e ad elevata intensità di BTP possono essere dovuti a scarso controllo del dolore per insufficienza della terapia giornaliera. Tali situazioni possono essere affrontate con adeguamento del dosaggio che verrà considerato accettabile quando non compariranno più di 2-3 episodi al giorno. Una rititolazione dell'oppioide adoperato o una migliore ridistribuzione delle dosi durante la giornata consentono di mitigare ulteriori episodi di BTP. Poiché non esiste un effetto-tetto per l'analgescia, le dosi possono essere aumentate fino al raggiungimento degli effetti collaterali; a questo punto si può sostituire l'oppioide in uso con un altro. La tolleranza crociata incompleta aiuta a spiegare l'utilità della rotazione degli oppioidi ma un'ulteriore conoscenza dei meccanismi molecolari potrebbe maggiormente guidare i terapeuti analgesici nelle scelte terapeutiche (16). Infine, molti degli oppioidi impiegati agiscono attraverso il recettore μ e studi recenti indicano che ci sono numerose varianti nello splicing di questo recettore e, in generale, a diversi livelli moleco-

lari nel complesso "sistema oppioide", che potrebbero aiutarci a spiegare l'ampia variabilità di risposte tra i pazienti. Circa 500 geni sono implicati nel "fenomeno dolore" ma per capire il contributo genetico effettivo alla suscettibilità al dolore e alla risposta analgesica devono essere considerati altri geni candidati. Alla luce di tutto ciò, potremmo chiederci se il dolore è anche una formula genetica!

Bibliografia

- 1) Bennett D, Burton AW, Fishman S, et al.: Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain. Part 1: Assessment. P&T 2005;30(5): 296-305.
- 2) Davies AN, Dickman A, Reid C, et al.: The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. Eur J Pain 2009;13(4):331-338.
- 3) Weinstein SM, Messina J, Xie F.: Fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic cancer pain. Cancer 2009;115:2571-9.
- 4) Pasternak GW: Genetics and opioid Pharmacology: the need to individualize opioid use. American Society of Clinical Oncology 2004;1092-9118/04:579-585
- 5) Finco G, Pintor M, Sanna D, Orrù G, Musu M, De Conno F, Marchi A, Paribello F, D'aloja E.: Is targeted opioid therapy within sight? Minerva Anestesiol 2012;78:1-2
- 6) Satoh M, Minami M, "Molecular pharmacology of the opioid receptors. Pharmacol Ther 1995;68:343-364
- 7) Pasternak GW: Incomplete cross tolerance and multiple mu opioid peptide receptors. Trends in pharmacological sciences Vol 22, vol 2, February 2001
- 8) Walter C, Lotsch J: Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment. Pain 2009;146:270-5
- 9) Hooks SB, Martemyanov K, Zachariou V.,2008: A role of RGS proteins in drug addiction. Biochem. Pharmacol. 75,76-84
- 10) Traynor J, 2010: Regulator of G protein-signaling proteins and addictive drugs. Ann. N.Y. Acad. Sci.1187,341-352
- 11) Dagenais C, Graff CL, Pollack GM: Variable modulation of opioid brain uptake by P-glycoprotein in mice. Biochem Pharmacol 2004;67:269-276
- 12) Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF: Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2003;43:285-307
- 13) Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P et al: Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 matabolism. N Engl J Med 2004;351:2827-31
- 14) Berger AC, Whistler JL: How to design an opioid drug that causes reduced tolerance and dependence. Ann Neurol 2010;67:559-69
- 15) Celerier E, Laulin JP, et al: Progressive enhancement of delayed hyperalgesia induced by repeated heroin administration: a sensitization process. J Neurosci 2001;21:4074-80
- 16) Gerard E. Plante, Theodore B VanTallie: Opioids for cancer pain: the challenge of optimizing treatment. Metab Clin Exper 2010;59:S47-S52

GESTIONE E TRATTAMENTO DEL DOLORE NELLA SINDROME NEUROPATICA SENSITIVA PARANEOPLASTICA NEL PAZIENTE AFFETTO DA TERATOMA DELL'OVAIO

PETRUCCI E.^{1,2}

In collaborazione con SCIMIA P.^{1,2}, BONETTI C.^{1,2}, DE SANTIS S.^{1,2}, ANGELETTI P.^{1,2}, CASTELLANI M.², DI MARCO C.², PILERCI G.^{1,2}, PAPOLA R.^{1,2}, PIROLI A.^{1,2}, MARSILI I.^{1,2}, PALADINI A.^{1,2}, MARINANGELI F.^{1,2}.

1. Cattedra di Anestesia e Rianimazione de L'Aquila
2. V.A.Do.-Volontariato per l'Assistenza Domiciliare

ABSTRACT

Le sindromi paraneoplastiche neurologiche sono un gruppo di patologie che possono essere correlate alla presenza di una malattia neoplastica primitiva e non alla sua estensione diretta o indiretta all'interno del sistema nervoso centrale (1). Si tratta di patologie rare con un'incidenza minore all'1%, dei casi (2). Per comprenderne l'etiologia e giungere alla successiva diagnosi, la ricerca di anticorpi anti onconeurali, rappresenta un strumento di facilitazione clinica.

La neuropatia sensitiva si presenta con disestesie dolorose che coinvolgono gli arti superiori ed inferiori inficiando notevolmente la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti. Il trattamento con immunosoppressori ed immunomodulanti può agevolare la risoluzione dei sintomi (2) ma una terapia antalgica adeguata alle caratteristiche del paziente sicuramente aiuta il malato a superare le manifestazioni algiche.

* * *

Introduzione

I tumori dell'ovaio a cellule germinali comprendono circa il 20-25% di tutte le neoplasie ovariche ed insorgono in genere in pazienti di età compresa fra i 10 e i 30 anni, rappresentando il 70% dei tumori ovarici a questa età (3).

Le sindromi paraneoplastiche neurologiche che ad essi si associano, fanno parte di un gruppo di patologie che si manifestano quando il tumore ha una diffusione sistemica per meccanismi diversi dalla presenza di metastasi, di deficit metabolici, di infezioni, di coagulopatie o di altre condizioni legate alle terapie mediche in atto.

I tumori a cellule germinali dell'ovaio, clinicamente si presentano come masse addominali associate spesso a versamenti ascitici o diventano evidenti a causa del dolore dovuto alla loro rottura o torsione. Data la loro capacità di produrre ormoni, possono essere diagnosticati in associazione a sviluppo puberale precoce, sanguinamento vaginale o a sintomatologia simili-gravidica a causa della capacità di produrre beta-gonadotropina corionica.

La diagnosi comunque nella maggior parte dei casi rimane spesso accidentale dato che essi restano asintomatici per lungo tempo.

La sindrome neuropatica sensitiva paraneoplastica rientra nel gruppo delle encefaliti paraneoplastiche ed auto-immuni che si associano a questi tumori in relazione alla loro capacità di produrre anti corpi contro recettori neurali del sistema nervoso centrale.

In questo caso il tumore produce anti-corpi anti-nucleo neuronale (ANNA 1) che in genere sono diretti contro neuroni del lobo temporale, del tronco encefalico, del cervelletto, delle radici dorsali, o del sistema nervoso autonomo (4).

In molti casi i sintomi iniziano e rimangono correlati ad una neuropatia sensitiva, causata dalla aggressione anticorpale verso le cellule neuronali dei gangli delle radici dorsali (5).

I sintomi e segni predominanti sono rappresentati da parestesie, disestesie dolorose, ipoestesia, riflessi tendinei ridotti o assenti, atassia sensitiva e pseudoatetosi che coinvolgono arti superiori ed inferiori che vengono interessati prevalentemente a livello distale e con distribuzione asimmetrica.

Tronco e faccia vengono coinvolti più tardivamente e più raramente. A volte si può sviluppare anche una sordità percettiva e paralisi degli sfinteri (2).

Case report

Abbiamo visitato una donna di 37 anni di età affetta da teratoma ovarico sinistro.

La paziente con peso di circa 52 kg ed altezza di 1,65 cm, aveva un BMI di 19,1. Ella era stata operata circa un mese prima della nostra visita per l'asportazione della neoformazione, effettuata per via laparoscopica. La visione endo-addominale metteva in eviden-

za la diffusione carcinomatosa peritoneale. Le lesioni taratomatose peritoneali venivano contestualmente eliminate mediante tecnica laser con aspirazione anche del versamento ascitico ripetuto.

La TC del cranio eseguita dopo l'intervento mostrava lesioni ipodense bilaterali di tipo degenerativo, mentre la RM evidenziava lesioni multiple sparse in sede fronto-mesiale, sotto-cerebrale bilaterale, a livello mammillare del bulbo e risultava evidente una piccola area cistica in sede pineale.

La paziente riferiva dolore moderato-severo (NRS 7) con picchi dolorosi di intensità NRS 10, 4-5 volte /die.

Una valutazione algologica più attenta ci ha portato a discriminare la presenza di parestesie e disestesie dolorose riferite come formicolii pungenti, a volte avvertiti come scosse elettriche subentranti che si estendevano dalla radice del collo all'estremità distali delle falangi di entrambi le mani, lungo tutti e due gli arti superiori. Anche gli arti inferiori erano colpiti dal dolore, bilateralmente con le stesse modalità. Si metteva in evidenza anche una riduzione dei riflessi osteo-tendinei, atassia sensitiva e pseudoatetosi. La paziente riferiva anche la presenza di dolore puntorio penetrante anche sul torace.

Lo studio elettro-fisiologico mostrava la riduzione di velocità di conduzione sensitiva, con conservata conduzione motoria e assenza di segni di denervazione.

Una valutazione siero-ematologica evidenziava la presenza di anticorpi anti-onconeurali di tipo anti-Hu, ma senza positività per gli anti-Cv2 e anti-amfifisina.

Alla luce di tali risultati il ragionamento clinico ci ha portato a considerare la diagnosi di neuropatia sensitiva, in accordo anche con le valutazioni degli oncologi e dei neurologi.

Le caratteristiche cliniche di tale patologia furono descritte per la prima volta da Denny-Brown nel 1948 e dunque tale sintomatologia può essere descritta ed identificata come sindrome di Denny-Brown. Essa in genere esordisce in maniera acuta raggiungendo l'apice clinico dopo poche settimane per un massimo di qualche mese (2).

La patogenesi di questa malattia non è completamente nota, anche se l'identificazione di anticorpi contro antigeni delle cellule neurali supporta l'ipotesi che queste patologie possono avere una natura auto-immunitaria (6).

Alla base di queste manifestazioni patologiche sembra che potrebbe esserci, infatti un effetto indiretto della reazione immunitaria di difesa contro il tumore, la quale, qualora il tumore esprima antigeni condivisi con il sistema nervoso centrale, è causa di una reazione crociata che porta al danno delle cellule nervose. Il ruolo svolto dagli anticorpi anti-onconeurali è dunque dovuto alla loro azione diretta contro la superficie cellulare e nello specifico contro recettori particolari che nella maggior parte risultano essere canali ionici a dipendenza di voltaggio (2).

La valutazione del performance status tramite indice di Karnofsky risultava di 50 e la paziente appariva in stato di agitazione e depressione (punteggio di 32 nello Short Form-36version2 e di 8 sul Beck Depression Inventory) con scarso riposo nelle ore notturne (meno di 4 per notte).

Abbiamo impostato la seguente terapia: buprenorfina 35 mcg/h per via trans-dermica ogni 72 ore in associazione a buprenorfina per via endovenosa 0,15 mg ripetibile ogni 6-8 ore, per il dolore episodico e Pregabalin 50 mg, due volte/die. Il persistere della sintomatologia dolorosa (NRS 8), ha determinato, nelle visite successive, l'incremento posologico della buprenorfina transdermica, in un primo tempo, a 70 mcg/h ogni 72 ore e dopo circa tre settimane a 105 mcg/h, incrementando la buprenorfina endovenosa per i DEI fino ad un massimo di 0,3 mg ed il pregabalin a 200 mg/die. A tali dosaggi il paziente riferiva controllo discreto dei sintomi (NRS 4) con miglioramento del performance status (KPS 80) ed aumen-



to delle ore di riposo notturno (circa 6 per notte).

Il comparire di una stipsi ostinata (meno di una defecazione a settimana) ci ha portato a ridurre la buprenorfina endovenosa e poi a sostituirla, con il seguente schema terapeutico, tramite l'associazione ossicodone/naloxone: 30 mg al mattino più 20 mg la sera nella quarta settimana dopo la prima visita e poi 40 mg più 30 mg (mattina e sera), nella quinta settimana successiva. Si manteneva comunque la buprenorfina trans-dermica al dosaggio di 105 mcg/h ogni 72 ore ed il pregabalin a 200 mg/die.

Il nuovo schema terapeutico garantiva una buona analgesia (NRS 4), con riduzione dei DEI a 2/die di intensità pari a NRS 5.

Le defecazioni a sei settimane dalla prima visita, con l'introduzione del nuovo schema terapeutico, risultavano più regolari (3 per settimana) con minore sforzo durante le stesse evacuazioni.

Lo stato d'ansia e di agitazione risultavano migliorati e la paziente riusciva di nuovo ad eseguire e a provvedere alle normali attività della propria vita quotidiana (Indice di Karnofsky 80), esprimendo soddisfazione per la terapia seguita.

Conclusioni

Le sindromi paraneoplastiche sono malattie indotte dalla presenza di tumori che maturano poi le caratteristiche di manifestazioni sistemiche a causa spesso di reazioni immuno-mediate da essi stessi provocate sia in maniera diretta che indiretta.

Nonostante la recente introduzione di nuovi criteri diagnostici e la ricerca di anticorpi anti-onconeurali, ancora non si sa molto sulla loro etiologia.

Le manifestazioni cliniche che questi tumori provocano, insieme alle sindromi ad essi correlate, sono delle più svariate a seconda delle regioni del sistema nervoso centrale, dove la reazione crociata viene ad espletarsi.

Nel nostro caso, la presenza di manifestazioni parestesiche/diestesiche dolorose diffuse ed irradiate ad entrambi gli arti superiori ed inferiori, bilateralmente, al tronco ed al volto, con compromissione notevole del performance status, ci ha spinto ad utilizzare una terapia antalgica atta a garantire durante il giorno una copertura analgesica adeguata con buprenorfina trans-dermica e pregabalin e a controllare la comparsa dei DEI con infusioni endovenose di buprenorfina.

La comparsa di stipsi, ci ha portato poi ad intervenire anche su questo fronte, per contrastare la comparsa di questo effetto collaterale tipico degli oppiacei, utilizzando dunque l'associazione ossicodone/naloxone.

Uno schema terapeutico che si adatti alle esigenze algologiche e alle caratteristiche cliniche del paziente, permette di gestire in maniera ottimale anche gli aspetti psichici legati ai sintomi dolorosi ed al politrattamento.

Infatti, la nostra paziente, dopo il trattamento proposto, riferiva miglioramento dello stato d'ansia ed aumento del tono dell'umore, con riduzione del consumo anche di farmaci psicotropi precedentemente utilizzati. Questo si è tradotto in un risparmio notevole di farmaci, che ha garantito all'ammalata anche una minore probabilità di interazioni farmacologiche, considerando il fatto che, essendo ella una paziente oncologica, veniva seguita anche da altri specialisti e quindi era sottoposta ad un regime terapeutico polifarmacologico con oltre 12 farmaci assunti giornalmente.

Questo a sua volta innesca necessariamente, interazioni tra farmaci a cui possono seguire effetti collaterali ed avversi spesso imprevedibili. Da qui la necessità di garantire al paziente un risparmio farmacologico sfruttando l'affetto antalgico e sedativo anche degli oppiacei, almeno per quanto riguarda il controllo dell'ansia e della depressione legati, di fatto, alle manifestazioni dolorose.

Bibliografia

1) Posner JB. Paraneoplastic syndrome. In Posner JB (ed),

Neurologic Complication of Cancer. Philadelphia, PA: FA Davis Co; 1995 p-353-385.

2) Giometto B., Vitaliani R.: Le sindromi neurologiche paraneoplastiche. Classificazione, diagnosi e cenni di terapia. La Neurologia italiana. N2 -2008;17-23.

3) Zalel Y., piura B., ElChahal U., et al. Diagnosis and management of malignant germ cell ovarian tumors in young females. Int J Gynaecol obstet 1996; 55:1

4) Graus F., Keime-Guibert F., rene R. et al: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain 2001, 124:1138.

5) Dalmau J., graus F., Rosenblum M.K., Posner J.B.: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy. A clinical study of 71 patients. Medicine (Baltimore) 1992; 71:59.

6) Giometto B., Tavolato B., Graus F., Autoimmunity in Paraneoplastic Neurological Syndromes. Brain Pathol, 9, 261-274, 1999.

EFFICACIA DI TAPENTADOLO PR NELLA GESTIONE DEL DOLORE CRONICO ONCOLOGICO CON COMPONENTE NEUROPATICA: ESPERIENZA PRELIMINARE

RAGOSA V.,

In collaborazione con SPINELLI L., CARDAROPOLI M., MARESCA L., ESPOSITO I., LERRO R., DE LUCA V., PAOLILLO R., VOTO G., CUCCURULLO A.,

LO SAPIO D.

U.O.S Dipartimentale di Terapia Antalgica – P.O. "C. Ascalesi", Napoli

Introduzione

Il dolore è ad oggi uno dei principali sintomi del cancro; alla diagnosi è presente in circa 1/3 dei pazienti, nelle fasi avanzate raggiungendo il 60/95% dei pazienti.

Il dolore da cancro è determinato da molteplici meccanismi, raramente si presenta come sindrome dolorosa pura neuropatica, viscerale o somatica.

Inoltre esso coinvolge meccanismi infiammatori, neuropatici, ischemici e compressivi in multipli siti di azione.

La patofisiologia del dolore da cancro è somatonocettiva nel 33% dei casi, mista somatica e neuropatica nel 23% dei casi (1).

Il dolore neuropatico (NP) è un problema difficile, specie nel cancro che è una condizione dinamica nella quale multiple eziologie del dolore sono presenti in concomitanza. Il dolore da cancro viene spesso etichettato come espresso da un meccanismo doloroso misto e non è facile classificarlo come esclusivamente nocicettivo o NP (2).

Ancora il NP viene considerato un fattore prognostico negativo: non responsivo (Briera 1998), resistente ai comuni oppioidi (Portenoy 1989, Mercadante 1992), con ogni probabilità associato a scompenso cognitivo a causa delle alte dosi di oppioidi impiegate (Mercadante 1997).

Il trattamento del dolore da cancro si basa su di una scala analgesica stabilita nel 1986 dalla WHO (3); le linee guida per la gestione del dolore da cancro si basano sulle raccomandazioni dell'EAPC (4).

Tapentadolo cloride è un nuovo analgesico ad azione centrale che esercita il suo effetto mediante agonismo sui μ oppioidi (MOR) e inibizione del reuptake della noradrenalina (NRI) (5).

La biodisponibilità dopo somministrazione per via orale è del 30%, il farmaco viene metabolizzato producendo metaboliti inattivi escreti per via renale (6).

In un editoriale pubblicato su ESP viene descritto il contributo differente dei meccanismi μ -oppioidi e noradrenergici implicati nei meccanismi di efficacia antinocicettiva e antiiperalgica di Tapentadolo in ratti affetti da dolore nocicettivo e neuropatico (7). Il meccanismo analgesico di agonismo MOR e antagonismo NRI

rappresenta un modello di azione complementare; MOR agonismo sembra essere molto efficace contro il dolore acuto nocicettivo, ma meno capace di influenzare lo stato di dolore cronico neuropatico; mentre NRI è più adatto per il trattamento del dolore cronico con componente neuropatica.

L'uso degli analgesici oppioidi per il management del dolore da cancro è limitato dalla comparsa di numerosi eventi avversi che causano spesso interruzione della terapia (8). Gli effetti collaterali gastrointestinali sono tra gli eventi avversi più comunemente riportati quando si impiegano oppioidi (9).

Tapentadolo presenta un elevato profilo di tollerabilità gastrointestinale; l'ipotesi più accreditata è che la moderata affinità per i μ che caratterizza l'azione di tapentadolo sia in grado di ridurre frequenza e/o severità degli effetti collaterali (primi fra tutti nausea, vomito e costipazione), mentre la sua azione complementare sul reuptake della noradrenalina gli conferisce un alto potere analgesico (10).

Scopo della nostra esperienza preliminare è stato valutare l'efficacia di tapentadolo sul controllo del dolore cronico da cancro positivo per componente neuropatica e la tollerabilità della molecola in termini di sviluppo di eventi avversi.

Materiali e metodi

Previo consenso informato scritto, abbiamo arruolato 10 pazienti (5 di sesso maschile e 5 di sesso femminile) di età ≥ 18 anni, affetti da neoplasia maligna metastatizzata (tumore polmonare, tumore al seno con multiple localizzazioni ossee e cerebrali).

Otto pazienti erano in terapia con oxycontin 10 mg ogni 12 h, 2 pazienti in terapia con oxycontin 15 mg ogni 12h.

Abbiamo considerato quali criteri di esclusione:

1. dolore basale non controllato o a rapida progressione;
2. pazienti instabili dal punto di vista medico;
3. pazienti incapaci di tollerare fentanil o altri oppioidi;
4. abuso di alcol o sostanze stupefacenti o in terapia con IMAO;
5. pazienti sottoposti a radioterapia nei precedenti 30 gg.
6. Storia di epilessia;
7. Traumi cerebrali, infarto, TIA, o neoplasie cerebrali entro un anno dallo screening; traumi cerebrali severi nei 15 anni precedenti l'arruolamento;
8. Storia di allergia o ipersensibilità al Tapentadolo idrocloride o ai suoi eccipienti o controindicazioni relative al tapentadolo, includenti asma bronchiale severo o ipercapnia o sospetto ileo paralitico;

Durante la fase di titolazione, il dosaggio di Tapentadolo PR, dove necessario, è stato aumentato da 50 a 250 mg 2 volte die fino al raggiungimento della dose efficace per ogni singolo paziente. Abbiamo considerato efficace il dosaggio in grado di determinare un bilancio ottimale tra sollievo dal dolore e tollerabilità (definito come la riduzione ≥ 1 punto della scala a 10 punti NRS rispetto ai valori basali e un incremento ≥ 1 riguardo al grado di soddisfazione dei pazienti secondo la scala a 5 punti VRS). Dopo aver individuato il dosaggio individuale efficace (per 8 pazienti Tapentadolo 100 mg 2 volte die, per 2 pazienti 150 mg 2 volte die), abbiamo cominciato lo studio nel corso del quale abbiamo trattato per 10 settimane i nostri pazienti.

Il nostro end point è stato:

1. Efficacia di tapentadolo PR nella gestione del dolore cronico oncologico con componente neuropatica indagate impiegando la scala a 10 punti NRS. Abbiamo inoltre indagato la presenza della componente neuropatica del dolore impiegando il questionario Pain Detect (sistema validato di misura che include 9 domande che indagano circa la frequenza e la qualità dei sintomi neuropatici in uno score da 0 a 5; il punteggio di queste 9 domande viene rias-

sunta da un possibile punteggio che va da 0 a 38).

2. Tollerabilità di tapentadolo PR comparato ad oxycontin impiegando una scala a 4 punti (0 = assenza del sintomo, 4 = sintomo severo).

Risultati

L'impiego del questionario Pain Detect per indagare la componente neuropatica del dolore dei nostri pazienti ha prodotto un punteggio ≥ 20 , identificando i soggetti come Pain Detect positivi.

L'efficacia di Tapentadolo PR sul controllo del dolore indagata impiegando la scala NRS ha mostrato un controllo della sintomatologia dolorosa sostanzialmente sovrapponibile a quello intervenuto con l'impiego di oxycontin (Fig. 1)

La tollerabilità di tapentadolo quando comparato ad oxycontin indagata con la scala a 4 punti ha mostrato una netta riduzione degli eventi avversi gastrointestinali impiegando tapentadolo (Fig. 2).

Conclusioni

Gli oppioidi producono analgesia legando i recettori per gli oppioidi nel SNC. Questi recettori sono inibitori, in questo modo la loro attivazione iperpolarizza i neuroni e riduce il rilascio del trasmettitore. Nelle corna dorsali del midollo spinale, gli oppioidi interrompono la trasmissione del segnale doloroso mediante un'azione inibitoria presinaptica e riducono inoltre l'attività neuronale spinale attraverso i recettori postsinaptici (11).

Il nuovo analgesico ad azione centrale tapentadolo offre due meccanismi d'azione in una singola molecola (agonismo sui μ oppioidi (MOR) e inibizione reuptake della noradrenalina (NRI)). L'effetto che ne risulta non è solo determinare un'efficace analgesia per le condizioni dolorose acute e croniche, ma anche ottenere un effetto di risparmio sull'azione degli oppioidi in grado di determinare una riduzione dei dosaggi di tapentadolo necessari per produrre un dato livello di analgesia, grazie al contributo della componente di inibizione del reuptake della noradrenalina all'effetto analgesico finale.

La moderata affinità di tapentadolo per i μ oppioidi e l'effetto di ri-

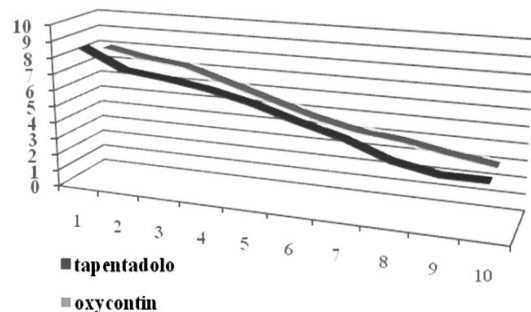


Figura 1: variazione dell'intensità del dolore impiegando la scala numerica NRS durante somministrazione di tapentadolo nelle 10 settimane di studio vs oxycontin somministrato nelle 10 settimane antecedenti lo studio..

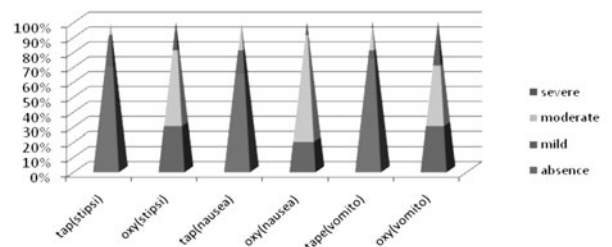


Figura 2: severità di costipazione, nausea e vomito.



sparmio dell'oppiode determinata dalla componente NRI del tapentadolo suggerisce che questo farmaco dovrebbe essere in grado di produrre minori effetti collaterali correlati agli oppioidi rispetto ai classici agonisti MOR, come la morfina (12).

Inoltre, il profilo farmacologico di tapentadolo sembra essere assolutamente adatto per il trattamento di molti differenti tipi di dolore; esso possiede sia proprietà antinocicettive che antiallodiniche e si caratterizza per avere un migliore profilo di sicurezza rispetto agli effetti collaterali prodotti dai classici oppioidi, questo sempre in relazione alla sua azione di risparmio della attività oppioidi e alla assenza di attività serotoninergica.

Un trial clinico di fase III svolto su pazienti affetti da condizioni dolorose acute e croniche di grado moderato-severo ha dimostrato che tapentadolo ha un'ampia efficacia su molti differenti tipi di dolore e tollerabilità superiore quando confrontato con gli oppioidi classici (13).

Tapentadolo ancora, non è stato studiato nel dolore da cancro o testato per dosaggi superiori a 600 mg/die. Dato il piccolo numero di studi pubblicati e il numero relativamente limitato di soggetti esposti a tapentadolo, queste ricerche, e specialmente il favorevole profilo della molecola riguardo alla comparsa di effetti collaterali gastrointestinali vanno necessariamente approfonditi in studi di maggiore durata.

Bibliografia

1. Caraceni A. et al. A working group of the IASP task force on cancer pain. *Pain* 82; 1999: 263-274.
2. Mercadante S. et al. *The Journal of Pain* 2009; 1-7.
3. World Health Organization: WHO 1996.
4. Hanks GW et al. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-93.
5. Tzschentke TM et al. *Journal Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 265-76.
6. Kneip C. et al. *Drug Metabol. Lett.* 2008; 2: 67-75.
7. Schroeder W. et al *Eur J Pain* 2010; 14: 814.
8. Christo PJ. Et al. *Anesthesiol Clin North America* 2003; 21: 699-713.
9. Hale ME et al. *Clin J Pain* 1999; 15: 179-83.
10. Schafer M. et al. *Europ. J. of Pain Suppl.* 3; 2009: 6-10.
11. Banister K. et al. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 703-12.
12. Tzschentke TM et al *Drugs of the future* 2006; 31: 1053-61.
13. Hartrick CT et al. *Exp Opin. Pharmacother* 2009; 10: 2687-96.

SINDROMI DOLOROSE MIOFASCIALI: INFILTRAZIONE DEI PUNTI TRIGGER CON LEVOBUPIVACAINA VS INFILTRAZIONE DEI PUNTI TRIGGER E SOMMINISTRAZIONE DI TAPENTADOLO PR

RAGOSA V.,

In collaborazione con SPINELLI L., MARESCA L., ESPOSITO I., LERRO R., COSTA S., BRANCACCIO M., DE LUCA V., PAOLILLO R., VOTO G., CUCCURULLO A., LO SAPIO D.

U.O.S. Dipartimentale di Terapia Antalgica – P.O. "C. Ascalesi", Napoli

Introduzione

La sindrome dolorosa miofasciale (MPS) è una condizione dolorosa muscolo scheletrica caratterizzata da dolore locale e riferito, descritto come sordo e profondo, determinato dalla presenza di trigger point miofasciali (TrPs) in una qualsiasi sede corporea (1). Numerosi fattori sono stati chiamati in causa nella genesi dei TrPs: cambiamenti morfologici, neurotrasmettitoriali, neurosensitivi ed elettrofisiologici (2).

I trigger point sono aree di ipersensibilità localizzate in uno o più muscoli, a volte estese anche al tessuto connettivo circostante. Alla palpazione appaiono come porzione circoscritta di muscolo o

fascia simile ad un nodulo, indurita e dolente alla palpazione; di solito evocano dolore riferito a distanza nelle cosiddette "target area", caratteristiche di uno specifico trigger point (3).

Anestetico locale aminoamidico, la levobupivacaina è tra le molecole più recenti disponibili in clinica. La sua lunga emivita è nata dalla necessità di disporre di anestetici locali con ampio margine terapeutico. Agisce inibendo in modo reversibile i canali voltaggio-dipendenti per il Na⁺ nelle fibre nervose (4).

Levobupivacaina viene comunemente impiegata nel trattamento della sindrome da dolore miofasciale mediante infiltrazione dei punti trigger (5).

L'appropriata gestione del dolore acuto resta un problema considerevole per gli operatori sanitari poiché causa ansia, disturbi del sonno e demoralizzazione che possono interferire con le attività mentali e le interazioni sociali degli individui colpiti (6).

Inoltre il dolore acuto prolungato è causa di sensibilizzazione del S.N.C/S.N.P., fino allo sviluppo di una sintomatologia dolorosa cronica difficile da trattare (7).

Attualmente le opzioni terapeutiche per il trattamento del dolore acuto e cronico includono analgesici oppioidi e non oppioidi (8).

Gli oppioidi sono impiegati per il management del dolore di grado moderato-severo ma il loro uso è limitato dallo sviluppo di numerosi effetti collaterali (adr) (9).

Inoltre gli oppioidi si sono dimostrati efficaci nella gestione del dolore cronico di grado moderato-severo ma il loro agonismo puro sui R_μ non li rende efficaci nel trattamento del dolore cronico con componente neuropatica (10).

Tapentadolo è un analgesico ad azione centrale con 2 meccanismi di azione complementari; agonismo sui r_μ e inibizione del reuptake della norepinefrina.

La sua azione sulla componente neuropatica del dolore deriva dalla sua capacità di bloccare i r_x gli oppioidi pre-sinaptici, riducendo così il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori, e simultaneamente bloccando il trasportatore per la Noradrenalina, così che i r_{post-sinaptici} per gli oppioidi riducono l'eccitabilità di questi neuroni (11).

Presenta una modesta affinità per i r_μ quando confrontato agli oppioidi forti (ossicodone/morfina); a dispetto di questa solo modesta affinità di legame tapentadolo ha dimostrato solo una lieve riduzione nella potenza analgesica.

La disparità tra potenza ed affinità di legame per i r_μ può essere spiegata col contributo apportato alla molecola dal suo secondo meccanismo d'azione: l'inibizione del reuptake della ne (12). Il risparmio di attività sui r_μ comporta una migliore tollerabilità in termini di minori effetti collaterali oppioidi indotti e dose dipendente.

Inoltre nel tapentadolo sia l'attività agonista sui r_μ, sia l'inibizione del reuptake della noradrenalina contribuiscono ad una analgesia a "largo spettro" sul dolore nocicettivo e neuropatico.

Tapentadolo è dunque appropriato nel trattamento del dolore cronico sia con componente nocicettiva che neuropatica e potrebbe quindi risultare molto efficace nel trattamento del dolore miofasciale.

Scopo dello studio è stato:

1. Valutare l'efficacia dell'infiltrazione dei punti triggers con anestetico locale sul controllo della sintomatologia dolorosa acuta;
2. Valutare efficacia e tollerabilità di Tapentadolo Pr (50/250mg 2 volte die) nella gestione del dolore cronico di grado severo con o senza componente neuropatica che non veniva adeguatamente controllato con i farmaci dei primi 2 gradini (STEP I-II) della scala analgesica dell'OMS.

Materiali e metodi

Previo consenso informato scritto, abbiamo arruolato 40 pazienti di età > 18 anni, con diagnosi di lombosciatalgia (20 pz) e cervi-

cobranchialgia (20 pz) ed una storia di dolore cronico di grado moderato-severo in terapia con i farmaci degli Step I e II della WHO. Abbiamo considerato quali criteri di esclusione:

- Storia di alcool o abuso di droghe;
- Storia di insufficienza epatica di grado moderato/severo o di insufficienza renale severa;
- Storia di epatite C severa nei 3 mesi precedenti l'arruolamento o di infezione da HIV;
- Storia di epilessia;
- Traumi cerebrali, infarto, TIA, o neoplasie cerebrali entro un anno dallo screening; traumi cerebrali severi nei 15 anni precedenti l'arruolamento;
- Storia di allergia o ipersensibilità al Tapentadolo idrocloride o ai suoi eccipienti o controindicazioni relative al tapentadolo, includenti asma bronchiale severo o ipercapnia o sospetto ileo paralitico;
- Concomitanti condizioni infiammatorie autoimmuni, altre condizioni dolorose, infezioni in atto sistemiche o locali, o altre patologie clinicamente rilevanti che potrebbero avere effetti sulla efficacia o sulla sicurezza del trattamento.

Abbiamo altresì considerato quali criteri di inclusione:

- Uomini e donne non gravide e non in allattamento;
- Diagnosi clinica di lombosciatalgia o cervicobrachialgia negli ultimi 3 mesi;
- Pazienti bisognosi di analgesici forti (STEP III WHO).

Abbiamo suddiviso i nostri pazienti in 2 gruppi: i pazienti appartenenti al I gruppo (gruppo A = 20pz) li abbiamo sottoposti ad infiltrazione dei punti trigger con Levobupivacaina 0,5% 2 ml al tempo 0 (To), dopo 10 gg (T1) e dopo 20 gg (T2). I pazienti appartenenti al II gruppo (gruppo B = 20pz) li abbiamo sottoposti ad infiltrazione dei punti trigger con Levobupivacaina 0,5% 2 ml al tempo 0 (To); contestualmente in questo gruppo abbiamo cominciato la somministrazione di Tapentadolo PR.

Durante la fase di titolazione, il dosaggio di Tapentadolo PR, dove necessario, è stato aumentato da 50 a 250 mg 2 volte die fino al raggiungimento della dose efficace per ogni singolo paziente. Abbiamo considerato efficace il dosaggio in grado di determinare un bilancio ottimale tra sollievo dal dolore e tollerabilità (definito come la riduzione ≥ 1 punto della scala a 10 punti NRS rispetto ai valori basali e un incremento ≥ 1 riguardo al grado di soddisfazione dei pazienti secondo la scala a 5 punti VRS). Dopo aver individuato il dosaggio individuale efficace, che mediamente è stato di 100/150 mg/die, abbiamo cominciato lo studio nel corso del quale abbiamo trattato per 12 settimane i nostri pazienti con Tapentadolo PR 2 volte/die.

I nostri end point sono stati:

- Efficacia, intesa come la differenza tra l'intensità del dolore al T0 e ai tempi T1 e T2 nei pazienti appartenenti al gruppo A e sottoposti ad infiltrazione dei punti trigger con Levobupivacaina 0,5% 2 mg per ogni punto trigger; per questo indice abbiamo impiegato la scala VAS a 10 punti (0 = assenza di dolore; 10 = dolore massimo);
- Efficacia e tollerabilità di Tapentadolo PR (50/250 mg 2 die) somministrato ai pazienti appartenenti al gruppo B, nella gestione del dolore cronico severo con o senza componente neuropatica indagata impiegando la scala a 10 punti NRS. Abbiamo inoltre indagato la presenza di una componente neuropatica del dolore impiegando il questionario Pain Detect (sistema validato di misura che include 9 domande che indagano circa la frequenza e la qualità dei sintomi neuropatici in uno score da 0 a 5; il punteggio di queste 9 domande viene riassunto da un possibile punteggio che va da 0 a 38). La probabilità di una componente neuropatica nelle sindromi miofasciali da noi indagate è stata classificata impiegando il questionario suddetto come "negativo" (Score 0-12), "non chiaro" (Score 13-18), o "positivo" (Score 19-38);

- Grado di soddisfazione dei pazienti che hanno assunto Tapentadolo PR per 12 settimane indagati alla terza, sesta, nona e dodicesima settimana mediante una scala a 5 punti (0 = poor; 1 = fair; 2 = good; 3 = very good; 4 = excellent).

Risultati

In termini di efficacia della infiltrazione dei punti trigger con Levobupivacaina 0,5% 2 mg per punto trigger, i pazienti appartenenti al gruppo A hanno sperimentato un netto miglioramento della sintomatologia dolorosa già dopo poche ore dalla prima infiltrazione; il miglioramento è continuato con la seconda e con la terza infiltrazione (Fig. 1).

L'impiego del questionario PD per indagare la componente neuropatica del dolore dei pazienti appartenenti al gruppo B ha mostrato il 20% dei soggetti risultare PD- (score ≤ 10); il 10% PD non chiaro (score 13-18); il 70% PD+ (score ≤ 35).

L'efficacia di Tapentadolo PR sul controllo del dolore indagata impiegando la scala NRS ha mostrato un netto miglioramento della sintomatologia dolorosa iniziata dopo pochi giorni dall'inizio della somministrazione e continuato in maniera graduale ma costante per tutto il periodo di assunzione del farmaco (Fig. 2).

In termini di tollerabilità l'assunzione di Tapentadolo PR da parte dei nostri pazienti non ha prodotto nessuno degli effetti collaterali comuni agli analgesici oppioidi.

Il grado di soddisfazione dei pazienti che hanno assunto Tapentadolo per 12 settimane indagato all'inizio dell'assunzione, dopo 6 e 12 settimane con una scala a 5 punti ha mostrato una netta prevalenza dei punti "good" e "very good" alla 6 e alla 12 settimana ed una sostanziale sovrapposizione di risultati nei 2 gruppi (PD- e PD+) (Fig. 3).

I pazienti appartenenti al gruppo B ai quali, dopo l'infiltrazione dei punti trigger con Levobupivacaina 0,5% abbiamo somministrato Tapentadolo PR (50/250 mg 2 volte die), non hanno avuto bisogno di ulteriori infiltrazioni dei punti trigger poiché hanno controllato adeguatamente il dolore con l'assunzione del farmaco per os.

Conclusioni

Tapentadolo è il primo analgesico ad azione centrale approvato dall'FDA con azione di agonismo sui μ oppioidi e inibizione del reuptake della noradrenalina.

Diversi meccanismi sono stati proposti per spiegare l'effetto sinergistico prodotto da questa duplice modalità d'azione. L'inibizione del reuptake della noradrenalina suggerisce che Tapentadolo può venire impiegato specialmente nel dolore con componente neuropatica.

Durante la discussione sul profilo farmacologico di Tapentadolo diviene ovvio che ci sono delle differenze tra questa molecola e altri farmaci che agiscono centralmente, così che Tapentadolo viene considerato il rappresentante di una nuova classe di farmaci, i MOR-NRI (agonismo sui μ oppioidi e inibizione del reuptake della noradrenalina).

La riduzione degli effetti collaterali correlati all'impiego dei comuni oppioidi quando si impiega Tapentadolo determina un miglioramento della tollerabilità alla terapia ed una migliore aderenza alla stessa (13). Trial clinici hanno evidenziato nel dolore acuto e cronico non correlato al cancro e nel dolore neuropatico la riduzione di eventi avversi con Tapentadolo. Nello specifico, la riduzione degli eventi avversi gastrointestinali con Tapentadolo quando comparato con dosi equianalgesiche di agonisti puri dei μ determina un miglioramento della tollerabilità della molecola come pure maggior aderenza alla terapia per le formulazioni del farmaco PR e IR (14). Efficacia e sicurezza di Tapentadolo sono stati valutati in un trial randomizzato comparati ad Ossicodone CR in 958 pazienti con dolore di schiena cronico; i farmaci sono stati somministrati per 12 settimane.

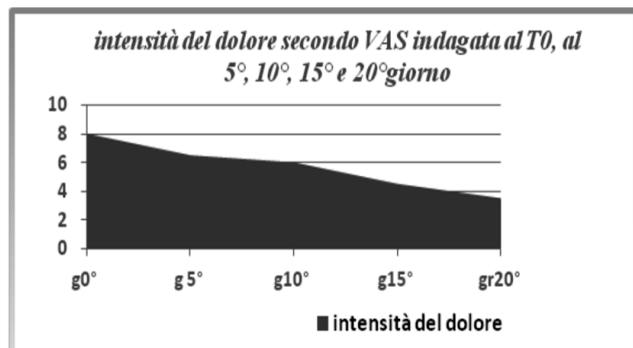


Figura 1 efficacia sul controllo dolore della infiltrazione dei punti trigger con Levobupivacaina 0,5% indagata mediante VAS.

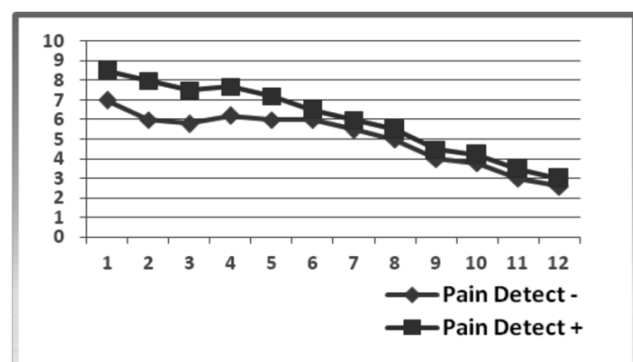


Figura 2. Variazione dell'intensità del dolore impiegando la scala numerica NRS indagata nelle 12 settimane di somministrazione di Tapentadolo

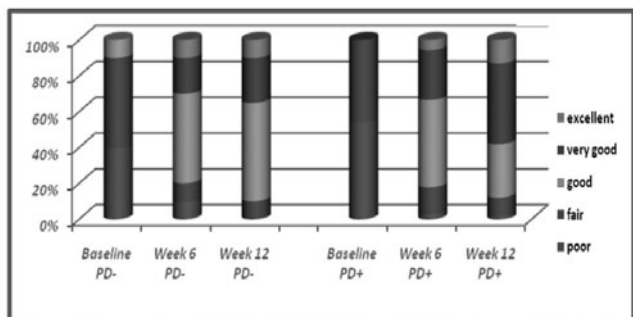


Figura 3 Grado di soddisfazione dei pazienti con o senza componente neuropatica del dolore durante somministrazione di Tapentadolo PR.

In termini di efficacia i 2 farmaci hanno mostrato un netto quanto sovrapponibile miglioramento della sintomatologia dolorosa rispetto al placebo indagata con la VAS; lì dove gli eventi avversi gastrointestinali quali nausea, vomito e costipazione si sono verificati meno frequentemente con tapentadolo PR (43.7%) che nei gruppi ossicodone CR (61.9%) e placebo (26.3%) (15).

Visti i risultati della nostra esperienza, tapentadolo si propone, quindi, come valido analgesico per il trattamento delle sindromi dolorose miofasciali.

Bibliografia

1. Anno mondiale contro il dolore muscolo scheletrico. Ott. 2009-Ott. 2010-International Association for the Study of Pain (IASP).
2. Simons D. Et al. Miofascial pain and dysfunction: the trigger point

manual 1999.

3. Clara S.M. Wong and Steven H.S. Wong. Anesthesiology Research and Practice 2011; vol.212.

4. Fanelli A. Et al.; Levobupivacaina: applicazioni cliniche 2010.

5. Zalaridou A.T. et al. Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. 2007 Jun; 29(5): 353-7.

6. Mar Intyrep. Et al. College of Anaesthetist, 2005.

7. Crombie K. et al. Pain 1998; 76: 167-171.

8. Brown AK et al. Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 2004; 18: 703-717.

9. Shang AB et al. Drugs 2003; 63(1): 17-32.

10. Baunwarth B. Drug Safety. 1999; 21(4): 283-96.

11. Schafer M. et al. Eur. Journal of Pain Suppl. 2009; 3: 6-10.

12. Tzschentke et al. J Pharmacol. Exp. Ther. 2007.

13. Lange B. et al. Adv. Ther. 2010; 27 (6):381-99.

14. Vorsanger G et al. J Opioid Manag 2010; 6 (3): 169-179.

15. Buynak R. et al. Exp. Opin. Pharmacother 2010; 11: 1787-804.

ANALGESIA AFTER TOTAL HIP ARTHROPLASTY: COMPARISON OF MINI INVASIVE VS ANTEROLATERAL SURGICAL APPROACH

RIZZARDO A., CALLIGARIS E.,

In collaborazione con MICELI L., DIVELLA M., DELLA ROCCA G.

Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, University of Udine

Introduction

Hip arthroplasty (THA) involves 100000 patients/year in Italy. Mini invasive anterior approach (Smith-Peterson, SP) is replacing anterolateral approach (Watson Jones, WJ). This new surgical technique led to an improvement of functional recovery and to the need of anesthetic management re-evaluation.

Objectives

Our hypothesis was that the change of surgical technique could reduce the need for analgesic therapy. Primary aim was evaluation of analgesia in both approaches collecting rest and dynamic NRS (NRS R/D) in the 72 hours PO. Secondary aims were side effects incidence and rescue doses (RD) consumption in the 72 hours PO.

Methods

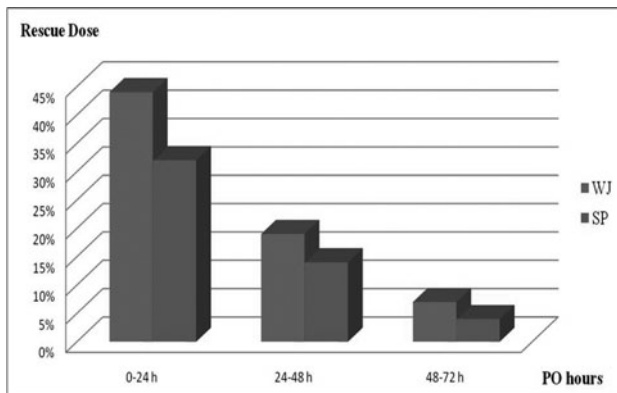
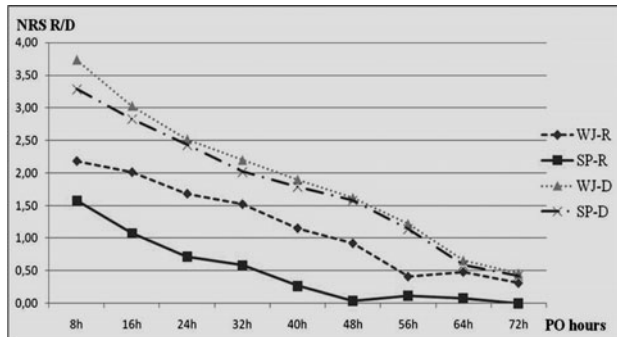
212 patients subdivided in group SP (n = 106) and group WJ (n = 106), 10 patients drop out the protocol. All underwent subarachnoid isobaric anesthesia with levobupivacaine 0.5% 0.4mg/kg at L3-L4 level. Analgesic protocol lasted 72h and included Oxycodone CR 10 mg per bid starting 30 minutes before surgery, associated to acetaminophen 1 g EV qid starting intraoperatively. RD (tramadol 100 mg EV) was administered when NRS > 3. Physiotherapy protocol began in 1POD which included full load mobilization in SP while only passive mobilization in WJ.

Statistical Analysis

Power 80.7% for the hypothesis of a 30% difference between mean NRS R/D \pm SD (SD value = 1.5) with a 200 patients sample, with a two tails CI 0.05. We performed Mann-Whitney test for the analysis of mean NRS R/D variations, and $p < 0.05$ was considered significant.

Results

Mean NRS-R was < 3 in all measurements in both groups. All SP group measurements were lower ($p < 0.05$) when compared to measurements in WJ group, non significant results obtained only at 8h PO. In WJ group mean NRS-D are > 3 at 8 and 16h PO, in



SP group mean NRS-D is > 3 only at 8h PO. There were not statistical significant differences. In SP group 32% patients had RD between 0-24h PO, 14% between 24-48h PO, 4% between 48-72h PO. In WJ group 44% patients had RD between 0-24h PO, 19% between 24-48h PO, 7% between 48-72h PO, with significant differences found in 1POD with 28% difference between WJ>SP. In SP group 16% patients complained nausea between 0-24h PO, 6% between 24-48h PO, 5% between 48-72h PO. In WJ group 14% patients complained nausea between 0-24h PO, 15% between 24-48h PO, 8% between 48-72h PO. In SP group 6% patients complained vomit between 0-24h PO, 3% between 24-48h PO, 2% between 48-72h PO. In WJ group 6% patients complained vomit between 0-24h PO, 6% between 24-48h PO, 3% between 48-72h PO.

Discussion

Both surgical approaches caused same NRS-D despite mini invasive approach had granted earlier full load mobilization when compared to anterolateral approach. We conclude that multimodal analgesic therapy is overdosed for anterior approach, but this allowed early functional recovery. Analgesic therapy is therefore appropriate, with no increase in side effects. Moreover the higher RD administration in WJ during 1POD may underline under treatment in this group, further studies may re-evaluate the use of tramadol as RD, mostly compared with rapid release oxycodone.

References

- 1) Intraoperative local infiltration analgesia for early analgesia after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lunn TH, Husted H, Solgaard S, Kristensen BB, Otte KS, Kjersgaard AG, Gaarn-Larsen L, Kehlet H. *Reg Anesth Pain Med.* 2011 Sep-Oct;36(5):424-9.
- 2) Reduced postoperative pain in total hip arthroplasty after minimal-invasive anterior approach. Goebel S, Steinert AF, Schillinger J, Eulert J, Broscheit J, Rudert M, Nöth U. *Int Orthop.* 2011 May 25. DOI 10.1007/s00264-011-1280-0

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE INTEGRATO E DOLORE FACCIALE CRONICO IDIOPATICO: QUANDO L'ENIGMA DELLA SFINGE TROVA IL SUO EDIPO

SCHIAVONE V.,

In collaborazione con AMBONI M., BARRA G., CIOFFI V., D'ALICANDRO M., LONGO K., SURRENTINI E., TRAMONTANO R., VITALE C.

IDC Hermitage Capodimonte, Napoli

ABSTRACT

Introduzione. Il dolore facciale cronico idiopatico viene descritto come un dolore persistente, ad etiologia ignota, che non possiede le caratteristiche tipiche delle nevralgie. Il trattamento è complesso, con altissima percentuale di drop-out. Scopo del presente lavoro è presentare un caso clinico di dolore facciale atipico trattato con approccio multidisciplinare integrato in regime di ricovero. Materiali e Metodi. Donna, 68 anni, lamenta disestesie "atipiche" all'emivolto destro ed in regione mandibolare omolaterale esordita 3 anni prima a seguito di asportazione di una formazione cistica alla guancia di destra. Tale sintomatologia sarebbe stata accompagnata da deflessione del tono dell'umore, inappetenza e dimagrimento. Esami neurografici nella norma. Ha consultato diversi specialisti, con scarsa compliance alle terapie prescritte per riferita insorgenza di eventi avversi.

All'esame di stato mentale emerge deflessione del tono dell'umore in soggetto con personalità istrionica. Si propone alla paziente un modello di intervento multidisciplinare integrato (psichiatra, riabilitatore, personale infermieristico) in regime di ricovero, al fine di stabilire una proficua alleanza terapeutica, una gestione della terapia non demandata alla paziente e/o ai familiari (inglobati nel sistema-sintomo) e di lavorare sull'insight di malattia (assente all'ammissione in reparto). Viene istituita terapia con duloxetine, olanzapina, pregabalin e clonazepam usato per uso topico (colturatorio). Riassunto dei risultati. Il modello psicopatologico proposto ipotizza che l'interazione di una personalità di base tendente alla drammatizzazione ed alla esagerazione con fattori non modificabili (età, invecchiamento percepito come invalidante) abbia prodotto un conflitto intrapsichico; tale conflitto, non risolvibile con un adattamento non patologico, stante la suddetta personalità di tipo istrionico, è possibile sia esitata in una condizione depressiva caratterizzata da abulia, anedonia ed apatia. Lo scarso insight, favorito anche dall'ambiente familiare "inglobato" nella condizione patologica, avrebbe favorito il "mascheramento" (per usare un termine caro alla psicopatologia classica) dei sintomi depressivi con altri socialmente più accettabili, quali una menomazione fisica. L'intervento chirurgico e la condizione di "fastidio" lamentato alla porzione interna della guancia di destra sarebbe servita da innesco e da elemento di continuità del disturbo: vi era una "malformazione" che è stata asportata chirurgicamente, da cui è esitata una cicatrice "che è lì", altrettanto concreta e visibile (come l'invecchiamento) e che si manifesta con un disturbo invalidante. Completa il quadro "l'incapacità" diagnostica e terapeutica dimostrata dai numerosi specialisti interpellati. Il disturbo rappresenterebbe uno sviluppo di personalità con l'interazione di fattori "psicosociali". La strategia terapeutica attuata ha portato ad una riduzione del fastidio orale lamentato rispetto alla ammissione in reparto, misurato secondo la Visual Analog Scale (VAS), superiore al 50% (dal valore 8 iniziale al valore 3). Tale miglioramento si è mantenuto anche a distanza dalla dimissione (VAS = 3 a 90 giorni dalla dimissione, in assenza di ulteriori controlli clinici). Si osserva, inoltre, risoluzione dell'episodio depressivo. Conclusioni. L'approccio clinico per i disturbi algici idiopatici deve essere di tipo multidisciplinare integrato, centrato sull'analisi del disturbo e dei fattori complicanti (diagnosi multiassiale) e non disgiunto dall'utilizzo di un approccio "somatico". Sarebbe auspi-



cabile, inoltre, l'instaurazione della terapia in regime di ricovero per favorire, con il contatto continuo con gli operatori, un "clima" terapeutico efficace.

* * *

Introduzione

Il dolore facciale cronico idiopatico, noto un tempo come dolore facciale atipico, viene descritto come un dolore persistente, ad etiologia ignota, che non possiede le caratteristiche tipiche delle nevralgie (International Classification of Headache Disorders, 2004). In accordo ai criteri internazionali, è possibile porre diagnosi se il dolore è localizzato, ha frequenza giornaliera e persiste per la maggior parte della giornata. Tale condizione non si accompagna, per definizione, ad alterazioni anatomiche o strumentali; la diagnosi, pertanto, è diagnosi di esclusione. L'incidenza non è nota; il disturbo risulta più frequente in età avanzata (Cornelissen et al., 2009). Il trattamento è complesso, e richiede spesso un approccio multidisciplinare (Zakrzewska JM, 2009). Scopo del presente lavoro è presentare un caso clinico di dolore facciale atipico trattato con approccio multidisciplinare.

Anamnesi clinica

Giunge alla nostra osservazione una donna di 68 anni lamentando la presenza di una vaga sintomatologia descritta come "disestesia" all'emivolto destro ed in regione mandibolare destra. L'esordio di tale sintomatologia, risalente a tre anni prima, sarebbe insorto dopo l'asportazione di una malformazione di tipo cistico alla guancia omolaterale. Non viene esibita la documentazione inerente. Contemporaneamente al disturbo algico sarebbe esordita una malattia cutanea non meglio precisata, il cui agente patogeno, a dire della paziente, sarebbe stato contratto in seguito ad un soggiorno in un paese tropicale circa 20 anni prima. Tale sintomatologia sarebbe stata accompagnata da deflessione del tono dell'umore, inappetenza e dimagrimento. Avrebbe consultato diversi specialisti in neurologia, di cui esibisce le prescrizioni; non avrebbe seguito le terapie prescritte per la presunta comparsa di effetti collaterali e per la convinzione che il proprio disturbo sia di pertinenza odontostomatologica e non vi sia neppure la compresenza di fattori psicologici. Esibisce esami neurografici nella norma.

Esame obiettivo di stato mentale

Aspetto poco curato, ai limiti della trascuratezza, con elementi bizzarri (capelli nero corvino, trucco vistoso, abbigliamento eccentrico) in contrasto con l'aspetto generalmente dimesso. Facies sofferente. Poco collaborativa. Attività psicomotoria superiore alla norma. Vigile, orientata nei parametri temporo-spaziali e rispetto alla persona; non evidenzia alterazioni della coscienza del sé. Insight assente; nega la presenza di umore deflesso e non considera eccessiva la preoccupazione manifestata per il disturbo algico che lamenta. Eloquio accelerato, tendenzialmente logorroico, circostanziale, a toni drammatizzati, a tratti incongruo, coerente, incentrato su tematiche somatiche. Assenti dispercezioni riferite od obiettivamente. Il pensiero, incentrato su preoccupazioni somatiche, non appare di qualità delirante sebbene la paziente interpreti la disestesia/parestesia come dovuta alla presenza di corpi estranei (microsfere) all'interno della guancia, probabile misinterpretazione della cicatrice chirurgica (si veda la discussione). Riferisce insonnia iniziale ed iporessia. Personalità di cluster B (istrionica). Assente ideazione etero ed autoaggressiva, ivi comprese idee anticonservative.

Approccio clinico

L'aspetto caratterizzante l'anamnesi della paziente è la tendenza al "doctors' shopping", con una compliance assente alla terapia prescritta. La paziente aveva precedentemente interrotto ogni terapia intrapresa alla prima o seconda somministrazione della stes-

sa, lamentando effetti collaterali raramente imputabili alla molecola assunta e che, in molti casi, avevano l'avevano condotta a chiedere cure in regime di pronto soccorso. Qualora fosse stata prescritta una polifarmacoterapia, la stessa aveva assunto soltanto uno dei principi consigliati, preferendo la terapia a somministrazione serale alla ricerca di un effetto sedativo. Viceversa l'adesione alla terapia odontostomatologica, consistente in integratori vitaminici e colluttori, ivi compresa l'esecuzione di indagini strumentali, era risultata soddisfacente. La narrazione degli eventi avversi è caratterizzata da elementi di estrema drammatizzazione, toni condivisi dagli stessi familiari che risultano quasi "assorbiti" nella "rappresentazione" come attori di un sistema il cui protagonista è il "fastidio". La paziente, infatti, non riconosce specificamente come dolorosa la sintomatologia lamentata, risultando di fatto di nessuna utilità la somministrazione del McGill Pain Questionnaire (Melzack et al., 1975).

Appare evidente già dalla raccolta anamnestica che il primo obiettivo della terapia sia lo stabilire una efficace relazione terapeutica. Il rapporto fiduciario medico-paziente, fondamentale per l'approccio a qualsiasi patologia, risulta condicio sine qua non nel trattamento di disturbi psichiatrici con insight scarso o assente. Il paziente dovrebbe assumere una terapia indicata per un disturbo che non pensa di avere; si aggiunga a ciò lo stigma che accompagna i disturbi di pertinenza neuropsichiatrica e la preoccupazione per una terapia non con un farmaco comune, ma con uno "psicofarmaco". Complica il quadro la presenza di aspetti di tipo farmacofobico, spesso presenti, e la possibilità di eventi avversi quali sonnolenza o nausea, spesso associati alle prime somministrazioni di, rispettivamente, benzodiazepine ed antidepressivi. Il medico, pertanto, deve veicolare il farmaco, garantendo in prima persona per l'appropriatezza della prescrizione e decretandone di fatto l'efficacia.

Il caso clinico proposto si presenta, se possibile, ancora più complesso. Utilizzando la classificazione diagnostica proposta dal DSM IV TR, limitandoci ai primi due assi, puramente per chiarezza espositiva e tenendone ben presenti i limiti, possiamo classificare la condizione clinica nel modo seguente:

Asse I: Disturbo algico associato con fattori psicologici. Disturbo dell'adattamento con umore depresso, cronico.

Asse II: Disturbo di personalità di cluster B (istrionico)

Appare evidente dal numero di diagnosi proposte in Asse I e dalla compresenza di un disturbo di personalità, la difficoltà di classificazione di una condizione clinica complessa secondo il sistema categoriale proposto dal DSM. Volendo proporre un modello psicopatologico che risulti maggiormente esplicito, possiamo ipotizzare che l'interazione di una personalità di base tendente alla drammatizzazione ed alla esagerazione con fattori non modificabili (età, invecchiamento percepito come limitante ed invalidante) abbia prodotto un conflitto intrapsichico; tale conflitto, non risolvibile con un adattamento non patologico, stante la suddetta personalità di tipo istrionico, è possibile sia esitata in una condizione depressiva caratterizzata da abulia, anedonia ed apatia. Lo scarso insight, favorito anche dall'ambiente familiare "inglobato" nella condizione patologica, avrebbe favorito il "mascheramento" (per usare un termine caro alla psicopatologia classica) dei sintomi depressivi con altri socialmente più accettabili, quali una menomazione fisica. L'intervento chirurgico e la condizione di "fastidio" lamentato alla porzione interna della guancia di destra sarebbe servita da innesco e da elemento di continuità del disturbo: vi era una "malformazione" che è stata asportata chirurgicamente, da cui è esitata una cicatrice "che è lì", altrettanto concreta e visibile (come l'invecchiamento) e che si manifesta con un disturbo invalidante. Completa il quadro "l'incapacità" diagnostica e terapeutica dimostrata dai numerosi specialisti interpellati.

Il modello psicopatologico proposto, solo uno dei tanti possibili, è

incentrato sulla personalità: il disturbo rappresenterebbe uno sviluppo di personalità con l'interazione di fattori "psicosociali". Pertanto l'approccio terapeutico, per essere efficace, deve tenere conto di tale modello ed essere incentrato sull'utilizzo delle peculiarità personologiche a vantaggio della terapia, minimizzando al massimo i fattori che possano interferire con l'adesione al progetto terapeutico. Viene pertanto chiarito alla paziente, sin dall'ammissione in reparto, che il trattamento sarà gestito dal personale medico ed infermieristico (tale concetto verrà ribadito anche ai familiari, come già detto inglobati in un sistema farmacofobico e tendenti alla intromissione nella gestione della terapia) e che la presenza di eventuali effetti avversi sarà valutata non aprioristicamente ma nell'evenienza degli stessi. Al primo rifiuto di assunzione della terapia prescritta è stato ribadito alla paziente (ed ai familiari) che tale atteggiamento non è compatibile con il regime di ricovero e che tale opposizione ostacola di fatto la possibilità di "guarigione" (rimandando alla stessa il fallimento non come imputabile a incapacità del personale medico o inefficacia della terapia, bensì ad una sua decisione. Pertanto, il fallimento si configura come "suo" fallimento, condizione non accettabile e che sarebbe, per il modello proposto, alla base stessa del disturbo). Vengono pertanto introdotti, sin dall'inizio, farmaci da usare in maniera topica come collutorio (clonazepam, sperimentato in condizioni di dolore idiopatico di tipo urente come a Burning Mouth Syndrome, BMS; Patton et al., 2007), più volte al giorno (allo scopo di istituire una terapia rigida, ripetitiva) ed un farmaco già utilizzato in passato dalla stessa (pregabalin) per sfruttare la componente ansiolitica e di riduzione sul dolore neuropatico. L'accettazione del farmaco da parte della paziente, per un tempo continuato e a dosaggio più alto (150 mg/die) rispetto a quello proposto in passato nonostante la presenza in anamnesi di (presunti) eventi avversi, ha rappresentato il primo passo verso una condizione di miglioramento clinico. Per la gestione dei momenti critici, si è fatto esteso ricorso al colloquio clinico ed alla somministrazione di placebo per via iniettiva, quest'ultimo allo scopo di fornire uno spostamento verso il somatico che fosse rassicurante per la paziente. Di pari passo è stata instaurata un'equipe multidisciplinare, composta da fisioterapisti e personale infermieristico, che rappresentasse un elemento di continuità e fornisse una nursing efficace, quasi una sorta di "base sicura". La Tabella 1 mostra nel dettaglio l'intervento riabilitativo praticato.

Tabella 1 - Intervento fisioterapico riabilitativo

- Tecniche di rilassamento
- Lavoro Dinamogenico aspecifico generale
- * Normalizzazione parete anteriore
- * Manovra addominale dinamogenica viscerospaziale
- * CV4 (Compressione del IV Ventricolo)
- * Normalizzazione C0-C1-C2 e lavoro Miofasciale-Tensivo-Miotensivo cervicale
- * Normalizzazione delle cerniere C7-D1, D12-L1, L5-S1 e del sacro
- * Balancing cranio-sacrale
- * Lavoro su diaframma e gabbia toracica

Lo spostamento sul versante somatico della sintomatologia lamentata, dato l'insight di malattia assente, merita una precisazione. È pratica clinica comune in psichiatria il lavorare nel senso del disturbo, in patologie con consapevolezza scarsa od assente, senza colludere con la patologia stessa; nel caso dei disturbi deliranti paranoidei, ad esempio, si conferma la comprensione per il senso di angoscia lamentato dal paziente evitando di disconfermare (ma anche, ovviamente di confermare) l'ideazione delirante. In casi simili la terapia viene proposta come efficace sul senso di an-

goscia o su sintomi spesso concomitanti, quali l'insonnia. Tale strategia consente una iniziale alleanza terapeutica che permetta di instaurare una terapia in assenza di misure vissute come coercitive dal soggetto. Il caso in oggetto, pur nella evidente diversità sintomatologica, presenta pur tuttavia una analogia nella assente consapevolezza di malattia e nella interpretazione somatica delirante.

La negazione di un sintomo somatico, in una fase iniziale di terapia, può risultare pertanto controproducente o, quantomeno, inefficace. Utilizzando la strategia di cui sopra, unitamente al ricorso al placebo per via iniettiva (via che, come detto in precedenza, serve a realizzare un medium tra lo psichico ed il somatico) ed il ricorso a figure specialistiche quali i tecnici di riabilitazione (opportuna edotti circa la condizione sintomatologica ed il progetto terapeutico), si è indotta la paziente ad affidarsi alle cure specialistiche, benché somministrate da uno psichiatra. Nessuna difficoltà per la stessa alla aggiunta di altri due farmaci, olanzapina titolata in una settimana a 10 mg/die in monosomministrazione serale (per ottenere un effetto di stabilizzazione dell'umore) e duloxetina 60 mg/die, (al fine di trattare il disturbo depressivo con componente somatica; Schatzberg et al., 2003). Si precisa che l'uso dell'olanzapina non è motivato dalla interpretazione del dolore come disturbo delirante di tipo somatico, cosa che avrebbe portato alla esclusione di un disturbo da dolore. In altri termini non si interpreta come allucinazione somatica il fastidio lamentato dalla paziente, né come delirio somatico bizzarro la sensazione di "microsfere" all'interno della guancia, probabile misinterpretazione sulla base di una personalità istrionica della cicatrice chirurgica. Allo stesso modo non si pone diagnosi di disturbo depressivo con prevalente componente somatica, ma di disturbo dell'adattamento con umore depresso e di disturbo da dolore sulla base di un criterio temporale (l'intervento di chirurgia orale, pur nei limiti di una raccolta anamnestica, precederebbe l'insorgenza dei sintomi dolorosi, mentre il disturbo depressivo, anche se ipotizzabile come risposta di adattamento patologico alla senescenza e quindi precedente, non sarebbe stato accompagnato ab initio da sintomi somatici) e clinico (il disturbo algico e quello depressivo appaiono due disturbi indipendenti ma interagenti nel determinare una maggiore complessità del quadro clinico).

La strategia terapeutica attuata ha portato ad una riduzione del fastidio orale lamentato rispetto alla ammissione in reparto, misurato secondo la Visual Analog Scale (VAS), superiore al 50% (dal valore 8 iniziale al valore 3). Tale miglioramento si è mantenuto anche a distanza dalla dimissione (VAS = 3 a 60 giorni dalla dimissione, in assenza di ulteriori controlli clinici). È interessante notare come il passaggio presso la UOSM di competenza, motivato dall'aumento di peso (circa 10 Kg), imputabile verosimilmente alla olanzapina, con conseguente sostituzione della molecola con risperidone, abbia comportato il ripetersi della modalità comportamentale solita con ricorso alle cure del personale di pronto soccorso immediatamente dopo l'assunzione della prima dose (1 mg). È opportuno precisare, inoltre, che vi sono stati frequenti contatti telefonici con l'equipe curante della Ns Struttura fino alla data fissata per il controllo clinico, con un'ottima adesione alla terapia prescritta (ad eccezione del già citato passaggio alla UOSM di competenza, preannunciato telefonicamente e consigliato dalla stessa equipe, decisa a non anticipare la prevista data dell'appuntamento di controllo per esigenze di setting). Si precisa che, in occasione del controllo clinico, l'olanzapina è stata reintrodotta al dosaggio di 5 mg/die in assenza di eventi avversi o di peggioramento delle condizioni cliniche.

Valutazione della farmacoterapia

Considerazioni farmacoeconomiche

La farmacoterapia proposta ha lo scopo di intervenire su vari livelli



li del disturbo. A tale scopo è stato utilizzato il pregabalin, farmaco con indicazione per il dolore neuropatico (nonché per il disturbo d'ansia generalizzata) e la duloxetina, farmaco indicato per il dolore associato a condizioni depressive (Schatzberg et al, 2003). Parimenti indicato l'utilizzo del clonazepam come collutorio per il trattamento di condizioni algiche del cavo orale (Patton et al., 2007), che realizza anche un "ponte" somatico con la patologia lamentata. Merita attenzione, invece, l'utilizzo della olanzapina. L'olanzapina è stata utilizzata con successo per il trattamento della Burning Mouth Syndrome (Ueda et al., 2008); nel caso in ispecie, pur tuttavia, la molecola è stata utilizzata come stabilizzante dell'umore per la concomitanza, in Asse II, di un disturbo di personalità istriornico. La diagnosi secondo il sistema multiassiale, che andrebbe sempre formulata, consente infatti di valutare la presenza di fattori che possano complicare il quadro clinico o fornire una nuova possibilità di interpretazione clinica, nonché essere esplicativa di eventuali condizioni di pseudo-farmacoresistenza.

In termini farmacoeconomici l'approccio proposto, ivi compreso il ricorso al ricovero, soltanto apparentemente può apparire oneroso. Il frequente ricorso a cure mediche (medico generalista, specialista di II livello), a prestazioni in regimi di emergenza (guardia medica e pronto soccorso), la prescrizione di diversi farmaci a carico del sistema sanitario nazionale nonché le giornate di lavoro perse e le indagini mediche effettuate anche dopo la definizione diagnostica, sono costi probabilmente maggiori rispetto a quelli proposti nel caso in oggetto, anche se tale ipotesi deve essere valutata con strumenti appropriati.

Conclusioni

L'approccio clinico per i disturbi algici idiopatici richiede un approccio multidisciplinare integrato, centrato sull'analisi del disturbo e dei fattori complicanti (diagnosi multiassiale) e sulla instaurazione di una terapia di tipo "taylor's made". La farmacoterapia non può essere disgiunta dall'utilizzo di tecniche psicoterapiche che consentano il veicolo del farmaco e lavorino nel senso dell'alleanza terapeutica, condicio sine qua non per ottenere compliance alla terapia per condizioni con insight scarso od assente.

Tale approccio non dovrebbe essere disgiunto dall'utilizzo di un approccio "somatico", gestito da figure professionali che lavorino in equipe insieme al personale medico ed infermieristico. Parimenti importante il mantenimento di un setting corretto, che non ceda alle pressioni del sintomo ed alle richieste non congrue della persona affetta (modifiche ingiustificate di terapia, anticipo sulla data prevista per il controllo clinico).

Sarebbe auspicabile, inoltre, l'instaurazione della terapia in regime di ricovero per favorire, con il contatto continuo con gli operatori, un "clima" terapeutico efficace. Parimenti essenziale appare il colloquio con i familiari, troppo spesso ostaggi del sistema-sintomo. Tale approccio, benché apparente complesso ed oneroso, può presentarsi molto vantaggioso in termini farmacoeconomici considerando il costo di gestione di disturbi complessi.

Bibliografia

- 1) Cornelissen P, van Kleef M, Mekhail N, Day M, van Zundert J., Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses. 3. Persistent idiopathic facial pain. *Pain Pract.* 2009 Nov-Dec;9(6):443-8.
- 2) Zakrzewska JM., Facial pain: an update. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009 Jun;3(2):125-30.
- 3) Melzack R: The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain.* 1:277, 1975.
- 4) Patton LL, Siegel MA, Benoliel R, De Laat A., Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Mar;103 Suppl:S39.e1-13.

5) Schatzberg AF. Efficacy and tolerability of duloxetine, a novel dual reuptake inhibitor, in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64 suppl 13:30-7.

6) Ueda N, Kodama Y, Hori H, Umene W, Sugita A, Nakano H, Yoshimura R, Nakamura J., Two cases of burning mouth syndrome treated with olanzapine. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008 Jun;62(3):359-61.

UTILIZZO DELL'ASSOCIAZIONE OSSICODONE/NALOXONE PR NEL DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO: NOSTRA ESPERIENZA IN PAZIENTE AFFETTA DA ARTRITE REUMATOIDE

SCIMIA P.^{1,*}

In collaborazione con ALFONSI B.^{2,*}, PETRUCCI E.^{2,*}, BONETTI C.^{2,*}, DE SANTIS S.^{2,*}, MARIANI R.^{2,*}, VALENTI F.^{2,*}, BIANCHETTI S.^{2,*}, FIORENZI M.^{2,*}, SCALICI P.^{2,*}, MARZILLI C.^{2,*}, DI MARCO C.^{2,*}, CASTELLANI M.^{2,*}, MARINANGELI F.^{2,*}

¹ Cattedra di Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi de L'Aquila

² Cattedra di Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi de L'Aquila

* V.A.DO. – Volontariato per l'Assistenza Domiciliare, L'Aquila

ABSTRACT

Introduzione. Nonostante la comprovata efficacia degli oppioidi nella terapia del dolore, nel nostro Paese, tali farmaci risultano ancora sottoutilizzati. Il dolore di origine osteoarticolare rappresenta un sintomo che può drammaticamente ridurre la qualità di vita dei pazienti che ne soffrono. L'opinione attualmente più condivisa è quella di non precludere l'analgesia con oppioidi ai malati con dolore cronico non oncologico, ponendo però attenzione al rapporto rischio/beneficio. Studi clinici controllati hanno dimostrato l'utilità di oppioidi deboli, da soli o in associazione con FANS/paracetamolo, nel dolore osteoarticolare moderato/severo non rispondente alla somministrazione dei soli FANS. L'ossicodone, da solo o in associazione con paracetamolo, rappresenta l'oppioide debole di scelta nel trattamento del dolore osteoarticolare moderato/severo, con un buon profilo di tollerabilità. La recente introduzione dell'associazione ossicodone/naloxone PR ha consentito di ridurre gli effetti avversi dell'oppioide sul tratto gastro-intestinale, preservandone l'efficacia analgesica. Caso Clinico. Donna, 41 anni, da circa 25 anni affetta da artrite reumatoide in trattamento farmacologico, con scarso controllo della patologia di base. Presenta dolore polidistrettuale severo, associato a notevole impotenza funzionale. Obiettivamente, si riscontrano condizioni generali scadenti e tono dell'umore depresso. In anamnesi patologica remota si rileva una embolia polmonare nel gennaio 2011, artroprotesi d'anca sinistra nel luglio 2010, intervento chirurgico per perforazione diverticoli del colon nell'aprile 2009, sindrome ansioso-depressiva. Nel febbraio 2010 viene riferito episodio di ematemesi, da attribuire all'assunzione cronica di FANS. Si segnala, in data 06/11/11, ricovero con diagnosi di subocclusione intestinale, per la quale si sottoponeva a dilatazione della stenosi per via endoscopica. Per quanto attiene la sintomatologia dolorosa, la paziente nel corso del tempo è arrivata ad assumere dosi crescenti di oppiacei forti, fino al fentanyl cerotto transdermico 125 mcg/h ogni 72 h, duloxetina 60 mg la sera, paracetamolo 500 mg al bisogno, massimo 3 volte/die. Da circa 1 mese, si è assistito all'esacerbazione della sintomatologia dolorosa, con compromissione del riposo notturno e presenza di stipsi ostinata. Si è pertanto deciso di reimpostare la terapia, riducendo gradualmente il dosaggio di fentanyl, ed introducendo ossicodone/naloxone PR incrementandone la dose in base alla risposta clinica. A distanza di 1 mese, la paziente riferisce buon controllo della sintomatologia algica di base, miglioramento dell'alvo e del ritmo sonno-veglia. Conclusioni. L'artrite reumatoide è una poliartrite infiammatoria sistemica cronica fre-

quentemente disabilitante. Il trattamento è multidisciplinare e prevede l'uso di FANS e farmaci antireumatici che modificano la malattia (DMARDs). Gli oppioidi dovrebbero essere somministrati solo nel dolore moderato/severo, quando altri farmaci e procedure non farmacologiche abbiano prodotto una inadeguata analgesia. Nel caso esposto, l'associazione ossicodone/naloxone PR ha consentito di ridurre gradualmente il dosaggio di fentanyl con miglioramento della disfunzione intestinale, garantendo un buon controllo della sintomatologia dolorosa. Inoltre, l'associazione di ossicodone con paracetamolo a bassi dosaggi si è rivelata un'ottima alternativa ai FANS, in paziente con pregresso sanguinamento gastrico. La paziente, precedentemente inabile alla deambulazione autonoma ha ripreso a camminare e svolge lavori leggeri senza limitazioni, con miglioramento dell'umore e del ritmo sonno-veglia.

* * *

Introduzione

Gli oppioidi rappresentano un pilastro nella terapia del dolore. La loro indiscussa efficacia ha fatto sì che siano stati inclusi nelle principali linee guida internazionali. La stessa Organizzazione Mondiale della Sanità ha sottolineato il loro ruolo fondamentale, inserendoli fin dal secondo step della ormai nota "Pain Ladder". Nonostante ciò, in Italia, gli oppioidi risultano ancora sottoutilizzati. Le ragioni della riluttanza nella prescrizione di oppioidi sono legate a retaggi culturali e "miti" associati all'uso di tali sostanze. Giocano un ruolo decisivo anche una carente conoscenza della farmacologia degli analgesici (uso degli oppioidi in modo non correlato al tempo d'azione) e l'uso di dosaggi standardizzati piuttosto che di dosi determinate individualmente (timore di depressione respiratoria e/o dipendenza). Inoltre, fino a poco tempo fa, la burocrazia sanitaria poneva molti ostacoli sul cammino prescrittivo degli oppioidi, tanto da limitarne l'utilizzo. L'entrata in vigore della legge n°38 del 15 marzo 2010 ha ratificato definitivamente la possibilità di prescrivere gli oppioidi in modo facilitato, consentendo ai pazienti con dolore da moderato a severo di poter accedere a tale classe di farmaci. Il dolore di origine osteoarticolare rappresenta un sintomo che può drammaticamente ridurre la qualità di vita dei pazienti che ne soffrono, producendo importanti alterazioni di tipo fisiologico, psicologico ed immunologico. L'opinione attualmente più condivisa è quella di non precludere l'analgesia con oppioidi ai malati con dolore cronico non oncologico, ponendo però particolare attenzione al rapporto rischio/beneficio (1). In questi casi è necessario un controllo del dolore che consenta una normale vita sociale e familiare, rinunciando eventualmente ad una completa risoluzione, nel caso in cui la terapia comporti effetti collaterali poco compatibili con lo svolgimento delle usuali attività quotidiane. Per poter raggiungere tale obiettivo occorre valutare il singolo paziente e scegliere con oculatezza tra le opzioni terapeutiche disponibili. Recenti dati emersi da studi clinici controllati hanno dimostrato l'utilità di oppioidi deboli da soli o in associazione con FANS/ paracetamolo nel dolore osteoarticolare moderato/severo, quando la somministrazione dei soli FANS non è in grado di controllare il dolore o comporta l'insorgenza di effetti collaterali importanti.

L'ossicodone da solo o in associazione con paracetamolo rappresenta l'oppioide debole, per il quale si sono avute maggiori evidenze cliniche nel dolore da moderato a grave di origine osteoarticolare. Gli effetti collaterali riscontrati più frequentemente sono stipsi, nausea e vomito, sedazione e sonnolenza, prurito, mal di testa, sudorazione; raramente si rivelano però così gravi da comportare l'interruzione del trattamento. L'introduzione di nuovi analgesici nella pratica clinica è un lento processo che mira essenzialmente a due obiettivi: miglioramento dell'efficacia/potenza analgesica e riduzione degli effetti collaterali (2). L'attenzione ricevuta recentemente dall'associazione ossicodone/naloxone PR sembra da attribuire alla capacità dell'antagonista di ridurre gli effetti av-

versi dell'oppioide sul tratto gastro-intestinale, preservandone comunque l'efficacia analgesica (3).

Caso Clinico

D.L., donna, di anni 41, in cura presso la nostra U.O. di terapia del dolore a far data da marzo 2010. Da circa 25 anni, la paziente risulta affetta da artrite reumatoide in trattamento farmacologico, con scarso controllo della patologia di base. Presenta dolore polidistrettuale severo (NRS = 8-9), di natura mista nocicettivo-neuropatica, con prevalenza a livello delle articolazioni delle anche e delle ginocchia, associato a notevole impotenza funzionale. La sintomatologia algica è continua nell'arco delle 24 ore, di intensità variabile, peggiora al mattino al momento del risveglio, è esacerbata dal movimento. La paziente è di fatto inabile alla deambulazione autonoma. Obiettivamente, si riscontrano condizioni generali scadenti e tono dell'umore marcatamente depresso. In anamnesi patologica remota si rileva una embolia polmonare nel gennaio 2011 (attualmente in terapia con anticoagulanti orali), artroprotesi d'anca sinistra nel luglio 2010, intervento chirurgico per perforazione diverticoli del colon nell'aprile 2009, sindrome ansioso-depressiva. Nel febbraio 2010 viene riferito episodio di ematemesi, in seguito al quale effettuava EGDS che documentava fissurazione lineare sanguinante della mucosa esofagea compatibile con Sindrome di Mallory-Weiss, da attribuire con alta probabilità all'assunzione cronica di FANS. Si segnala, in data 06/11/11, ricovero presso il reparto di Chirurgia Generale (Ospedale S. Salvatore, l'Aquila) con diagnosi di subocclusione intestinale, per la quale si sottoponeva a dilatazione della stenosi per via endoscopica con tecnica di Savary-Gillard. Per quanto attiene la sintomatologia dolorosa, per cui viene seguita nel nostro ambulatorio, la paziente nel corso del tempo è arrivata ad assumere dosi crescenti di oppiacei forti, fino al fentanyl cerotto transdermico 125 mcg/h ogni 72 h (oppiaceo forte, 70 volte più potente della morfina), duloxetina 60 mg la sera (antidepressivo), paracetamolo 500 mg al bisogno (analgesico), massimo 3 volte/die. Da circa 1 mese, si è assistito all'esacerbazione della sintomatologia dolorosa, con compromissione del riposo notturno e presenza di stipsi ostinata. La paziente è in grado di accudire se stessa solo in modo limitato e costretta a letto o in poltrona per la maggior parte della giornata (Karnofsky Performance Status 30-40). E' impossibilitata a deambulare senza aiuto permanente di un accompagnatore e necessita di assistenza continua, non essendo in grado di svolgere le comuni mansioni quotidiane all'interno della propria abitazione. Si è pertanto deciso di reimpostare la terapia, riducendo fentanyl cerotto transdermico a 100 mcg/h ogni 72 h ed introducendo ossicodone/naloxone PR 5 mg ogni 12 ore, al fine di migliorare la funzionalità intestinale e mantenere comunque un adeguato piano analgesico, continuando duloxetina 60 mg la sera e paracetamolo 500 mg al bisogno. Alla rivalutazione del quadro clinico dopo 7 giorni, si è assistito a un lieve miglioramento della sintomatologia algica (NRS = 5), in assenza di effetti collaterali. Si è consigliato allora di ridurre ulteriormente fentanyl cerotto a 75 mcg/h ogni 72 h e di aumentare ossicodone/naloxone PR a 10 mg ogni 12 ore. A distanza di 1 mese, la paziente continua ad assumere ossicodone/naloxone PR 10 mg ogni 12 ore con discreto beneficio. Riferisce buon controllo della sintomatologia algica (NRS = 0) e assenza di dolore episodico intenso, con miglioramento dell'alvo, dell'umore e del ritmo sonno-veglia. Cammina e svolge le comuni mansioni quotidiane all'interno della propria abitazione.

Conclusioni

Il dolore cronico rappresenta un problema di vaste proporzioni in ambito medico, con un notevole impatto socio-economico. Il consenso pressoché unanime ottenuto in ambito oncologico nell'utilizzo degli oppioidi non risulta tale di fronte ad un paziente affetto



da dolore cronico "benigno". La mancanza di consenso è dovuta non solo a timori e retaggi culturali legati all'uso di oppioidi, ma anche alla presenza di scarse evidenze rilevabili in letteratura. Tutto ciò rende complesso stilare un approccio terapeutico standardizzato. La scala sequenziale OMS (1986), prevede l'utilizzo di oppioidi anche in ambito "benigno", riservandoli al dolore moderato o severo che non abbia risposto alla terapia con FANS, spesso in combinazione con adiuvanti o altri analgesici. L'artrite reumatoide (AR) è una poliartrite infiammatoria sistemica degenerativa frequentemente disabilitante, con interessamento principale delle articolazioni periferiche e dei tessuti peri-articolari. Il trattamento richiede una cura multidisciplinare e coordinata che coinvolge diverse figure professionali, quali reumatologo, algologo, medico di base, ortopedico, fisiatra, fisioterapista. L'obiettivo della terapia è ridurre il dolore e il gonfiore, per preservare la funzionalità articolare e le attività quotidiane. I cardini della terapia farmacologica sono rappresentati dai FANS e da farmaci antireumatici che modificano la malattia (DMARDs). Gli oppioidi nei pazienti con AR dovrebbero essere somministrati quando altri farmaci e procedure non farmacologiche abbiano prodotto una inadeguata analgesia e il dolore condizioni la qualità di vita. Morfina, ossicodone e altri agonisti μ dovrebbero essere usati solo nel dolore reumatoide da moderato a severo, in associazione o meno a FANS o paracetamolo e in assenza di un'adeguata riduzione del dolore (5). Studi clinici hanno dimostrato l'efficacia e la tollerabilità della associazione ossicodone/naloxone PR nel trattamento del dolore cronico oncologico e non, con miglioramento della stipsi oppioide-indotta senza compromettere l'efficacia analgesica (6). Il naloxone somministrato per via orale, antagonizza gli effetti dell'ossicodone sui recettori oppioidi del tratto GI, riducendone la biodisponibilità sistemica, e i relativi effetti costipanti (7). Nel caso esposto, l'associazione ossicodone/naloxone PR è risultata efficace per il controllo del dolore ma, soprattutto, ha consentito di ridurre gradualmente il dosaggio di fentanyl con miglioramento della disfunzione intestinale. Inoltre, l'associazione di ossicodone con paracetamolo a bassi dosaggi per il trattamento del dolore cronico in pazienti con artrite reumatoide, si è rivelata un'ottima alternativa ai FANS, permettendo di ridurre il consumo e mantenendo comunque stabile il piano analgesico (8). La paziente, precedentemente in grado di accudire se stessa solo in modo limitato e costretta a letto o in poltrona per la maggior parte della giornata (Karnofsky Performance Status 30-40), ha ripreso a camminare e svolgere lavori leggeri senza limitazioni, con miglioramento dell'umore e del ritmo sonno-veglia. In conclusione, possiamo affermare che un uso appropriato di oppioidi, non solo determina sollievo dalla sofferenza, ma migliora le condizioni cliniche del paziente influenzando positivamente sullo status psico-fisico del soggetto. Il trattamento con oppioidi nel dolore cronico non oncologico non può però prescindere da un corretto inquadramento del tipo di dolore, da una corretta stadiazione clinico-terapeutica e da una attenta valutazione delle condizioni generali del paziente. L'approccio terapeutico deve assumere un carattere dinamico, in virtù dell'esistenza di patologie ingravescenti e degenerative che, sebbene siano definite "benigne", possono ripercuotersi pesantemente sulla qualità di vita del paziente. Si sottolinea inoltre l'importanza del supporto psicologico: la persona che soffre abbandona la sua immagine di sicurezza, efficienza e produttività per andare incontro ad uno sfaldamento della propria identità che si accompagna ad ansia, paura e depressione. Questo processo di individualizzazione del dolore fa sì che il malato si senta solo nell'affrontarlo e la solitudine aumenta la sofferenza. L'approccio scientifico e clinico al dolore, fino a poco tempo fa considerato solo un sintomo di processi patologici in atto, ha subito negli ultimi decenni dei cambiamenti radicali. Oggi, il dolore va considerato una malattia a se stante, che quando cronizza può condizionare la vita e le attività quo-

tidiane del paziente. Da ciò si evince l'importanza di condividere la sofferenza del malato per aiutarlo ad accettare l'esperienza dolorosa, peraltro poco considerata o sottovalutata da molti specialisti (9).

Bibliografia

- 1) Ambrosio F, Finco G, Mattia C, Mediatì R, Paoletti F, Coluzzi F, Piacevoli Q, Savoia G, Amantea B, Aurilio C, Bonezzi C, Camaioni D, Chieffari M, Costantini A, Evangelista M, Ischia S, Mondello E, Polati E, Raffaelli W, Sabato AF, Varrassi G, Visentin M, Tufano R "SIAARTI recommendations for chronic noncancer pain" *Minerva Anestesiol* 2006, 72:859-880
- 2) Power I. "An update on analgesics". *Br J Anaesth*. 2011 Jul;107(1):19-24. Epub 2011 May 30.
- 3) Löwenstein O, Leyendecker P, Lux EA, Blagden M, Simpson KH, Hopp M, Bosse B, Reimer K. "Efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of moderate/severe chronic non-malignant pain: results of a prospectively designed pooled analysis of two randomised, double-blind clinical trials". *BMC Clin Pharmacol*. 2010 Sep 29;10:12.
- 4) Latham J, Davis BD "The socioeconomic impact of chronic pain" *Disabil Rehabil* 1994, 16:39-44
- 5) Simon LS, Lipman AG, Jacox AK, Caudill-Slosberg M, Gill LH et al. "Pain in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis. 2nd ed. Glenview (IL): America Pain Society 2002:179 (Clinical practice guideline; n. 2)
- 6) Sandner-Kiesling A, Leyendecker P, Hopp M, Tarau L, Lejcko J, Meissner W, Sevcik P, Hakl M, Hrib R, Uhl R, Dürr H, Reimer K. "Long-term efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain". *Int J Clin Pract*. 2010 May;64(6):763-74. Epub 2010 Mar 29.
- 7) Leppert W. "The role of opioid receptor antagonists in the treatment of opioid-induced constipation: a review". *Adv Ther*. 2010 Oct;27(10):714-30. Epub 2010 Aug 26.
- 8) Raffaelli W, Pari C, Corvetta A, Sarti D, Di Sabatino V, Biasi G, Galeazzi M. "Oxycodone/acetaminophen at low dosage: an alternative pain treatment for patients with rheumatoid arthritis". *J Opioid Manag*. 2010 Jan-Feb;6(1):40-6.
- 9) Price DD "Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain". *Science*. 2000; 288:1769- 1772

GESTIONE ALGOLOGICA DI UNA PAZIENTE FRAGILE: CASE REPORT

VALENTI F. 1*

In collaborazione con BONETTI C. 2*, SCIMIA P. 2*, PETRUCCI E. 2*, MARIANI R. 2*, MARZILLI C. 2*, SCALICI P. 2*, DI MARCO C. 2*, CASTELLANI M. 2*, FIORENZI M. 2*, DE SANTIS S. 2*, MARINANGELI F. 2*

1. Cattedra di Anestesia e Rianimazione

Università degli Studi de L'Aquila, Ospedale Civile "S. Salvatore"

2. Cattedra di Anestesia e Rianimazione

Università degli Studi de L'Aquila, Ospedale Civile "S. Salvatore"

* VADO, Volontariato per l'Assistenza Domiciliare.

ABSTRACT

I "pazienti fragili" sono tipicamente caratterizzati da comorbidità e politrattamenti che condizionano negativamente la qualità di vita e l'adesione alle terapie. In essi si ravvisa un aumentato rischio di interazioni e di reazioni avverse, così come un incremento dei costi socio-sanitari. La "fragilità" impone un approccio personalizzato alla terapia antalgica, così come un rapporto umano stretto con il paziente, stante le implicazioni psicologiche sempre presenti. Presso l'ambulatorio di Terapia del Dolore, a causa di una sintomatologia dolorosa addominale ricorrente, è giunta alla nostra

osservazione una donna di 61 anni affetta da RCU di grado severo, secondo valutazione di Truelove-Witts, in trattamento con Adalimumab 40 mg SC/settimana da sette mesi, senza miglioramento della patologia di base. La paziente assumeva, inoltre, Ferrogradfolc, per l'anemia sideropenica secondaria, e probiotici. Le comorbidità associate in trattamento erano un Diabete Mellito di tipo II (Metformina 1 g x 2/die e Repaglinide 0.5g x 2/die), IPA (Moexipril 15 mg + Idroclorotiazide 25 mg e Carvedilolo 6,25 mg/die), Ipotiroidismo (Levotiroxina 100 mcg/die), Talassemia Minor, Asma bronchiale, (Beclometasone + Formoterolo 2 puff/die). La paziente riferiva allergia ai salicilati, pregresso intervento chirurgico di mastectomia radicale sinistra con linfadenectomia ascellare omolaterale per carcinoma duttale (T3N1M0) che, rispettivamente, hanno controindicato l'impiego della Mesalazina e della Azatioprina come prima e seconda scelta nella terapia della RCU. Nel corso degli episodi di riattivazione della RCU il dolore associato (VAS score = 6/7), è stato trattato con Paracetamolo (1 g x3/die per 5 giorni) e Prednisone (25 mg/die terapia scalare) che ha scatenato l'insorgenza di una crisi iperglicemica e la necessità di ricovero. La scelta della terapia antalgica è stata condizionata dal minimo beneficio dopo assunzione di Paracetamolo, dalla controindicazione all'utilizzo dei FANS in pazienti con storia di ulcere e sanguinamenti GI, dall'allergia ai salicilati, dai potenziali effetti caso-specifici dei farmaci oppiacei a lento rilascio (megacolon tossico correlato alla stipsi severa, per cui vi era evidente predisposizione).

Allo scopo di minimizzare i potenziali effetti avversi della terapia antalgica, la scelta è caduta sull'associazione Tramadol/Paracetamolo (37,5 mg + 325 mg x 2/die), con un intervallo tra le dosi volutamente ampio, nel tentativo di raggiungere una sufficiente analgesia, ma con alcune ore di "libertà" dei recettori oppioidi dagli oppiacei a livello del plesso mioenterico. Il tramadol, peraltro, ha metabolismo epatico ed escrezione renale, funzioni quest'ultime conservate nella paziente.

Durante il follow-up la paziente ha registrato sul diario glicemico quotidiano la VAS, mantenutasi sempre tra 0 e 1, e non si sono manifestati effetti collaterali e/o interazioni farmacologiche degni di nota.

Questo caso clinico evidenzia la necessità di una terapia antalgica personalizzata che tenga conto dei meccanismi patogenetici del dolore, senza trascurare le problematiche cliniche del paziente. La pianificazione del trattamento specifico avviene quindi sulla base della scelta razionale dei farmaci che, laddove possibile, dovrebbero tenere conto di quanto già assunto precedentemente e rappresentati, quando possibile, da associazioni di molecole con azione modulatoria, come tramadol/paracetamolo, dotate di sinergismo e potenziamento dell'effetto analgesico. In alcuni casi, come quello presentato, anche farmaci con azione farmacodinamica teoricamente non prolungata possono essere sufficienti a gestire la sintomatologia, permettendo di evitare inutili sovradosaggi.

* * *

Introduzione

Il sensibile aumento della vita media che si è realizzato a partire dalla seconda metà del secolo scorso, parallelamente ad un progressivo incremento delle patologie cronico-degenerative e della disabilità, ha sensibilmente modificato lo scenario demografico ed epidemiologico, comportando importanti risvolti in ambito sociale, sanitario ed economico (1). Dalla seconda metà del secolo scorso, infatti, si è assistito alla crescita di una nuova categoria di pazienti cosiddetti "fragili" tipicamente caratterizzati da comorbidità e politrattamenti che condizionano negativamente la qualità di vita e l'adesione alle terapie. In essi si ravvisa un aumentato rischio di interazioni e di reazioni avverse, così come un incremento dei costi socio-sanitari (2). La "fragilità" impone un approccio personalizza-

to alla terapia antalgica, così come un rapporto umano stretto con il paziente, stante le implicazioni psicologiche sempre presenti. Si calcola che circa il 20% della popolazione adulta soffra di dolore cronico; le conseguenze del dolore cronico non trattato nella popolazione "fragile" sono numerose: depressione, ansia, difficoltà socio-relazionali, disturbi del sonno, aumento della disabilità che peggiorano, spesso in modo irreversibile, lo stato funzionale e la qualità di vita di questi pazienti (3). Il dolore così come definito dalla International Association for the Study of Pain (IASP) è un'esperienza emozionale e sensoriale spiacevole associata ad un danno tissutale in atto, potenziale percepito in termini di danno (4).

È considerato, inoltre, da R.J. Gatchel, come V segno vitale, insieme alla frequenza cardiaca, respiratoria, pressione sanguigna e temperatura (5). In considerazione della soggettività del sintomo ogni valutazione deve partire dal modo in cui il paziente percepisce il dolore e da come lo affronta. Il dolore può essere definito e descritto non solo in base all'intensità, ma anche a seconda del meccanismo fisiopatologico e delle caratteristiche di presentazione.

Presso l'ambulatorio di Terapia del Dolore, a causa di una sintomatologia dolorosa addominale ricorrente, è giunta alla nostra osservazione una donna di 61 anni affetta da RCU di grado severo, secondo valutazione di Truelove-Witts, in trattamento con Adalimumab 40 mg SC/settimana da sette mesi, senza miglioramento della patologia di base. La rettocolite ulcerosa (RCU) è una malattia infiammatoria cronica idiopatica dell'intestino caratterizzata da una diffusa ed intensa flogosi della mucosa rettocolica, con impegno solo marginale della sottomucosa, mentre gli strati muscolari, la sierosa ed i linfonodi non sono generalmente interessati. Si può presentare con un'attività e una sintomatologia da lievi a severi. La RCU può essere localizzata al solo retto o può estendersi in senso prossimale, in modo simmetrico e continuo, e coinvolgere la parte sinistra del colon o l'intero colon, senza che vi siano aree intermedie di mucosa risparmiata dalla malattia. La sintomatologia è dominata dalla modificazione dell'alvo in senso diarroico, con feci non formate miste a secrezioni muco-ematiche e dolore addominale. La localizzazione del dolore addominale dipende dall'estensione della malattia: è presente in fossa iliaca sinistra quando il coinvolgimento infiammatorio è distale, mentre si presenta diffuso se si tratta di pancolite. Nelle forme più severe possono associarsi sintomi sistemici quali calo ponderale, febbre, anemia, ematocrito e manifestazioni extraintestinali. Il decorso clinico è caratterizzato da alternanza di periodi di remissione clinica e di periodi di acuzie e la complicità più grave è rappresentata dal megacolon tossico. Ancora oggi, la definizione di colite ulcerosa severa più utilizzata nella pratica clinica è quella descritta da Truelove e Witts circa 50 anni fa, che implica la presenza di 6 o più scariche di diarrea con muco e sangue e la presenza di almeno uno dei seguenti segni sistemici: febbre (TC >37,8°C), tachicardia (FC >90/min), anemia (Hb >10,5g/dl) e aumento degli indici di flogosi (VES >30mm/h) (6). La paziente assumeva, inoltre, Ferrogradfolc, per l'anemia sideropenica secondaria, e probiotici. Le comorbidità associate in trattamento erano un Diabete Mellito di tipo II (Metformina 1g x2/die e Repaglinide 0.5gx2/die), IPA (Moexipril 15mg + Idroclorotiazide 25mg e Carvedilolo 6,25mg/die), Ipotiroidismo (Levotiroxina 100mcg/die), Talassemia Minor, Asma bronchiale, (Beclometasone + Formoterolo 2 puff/die). La paziente riferiva allergia ai salicilati, pregresso intervento chirurgico di mastectomia radicale sinistra con linfadenectomia ascellare omolaterale per carcinoma duttale (T3N1M0) che, rispettivamente, hanno controindicato l'impiego della Mesalazina e della Azatioprina come prima e seconda scelta nella terapia della RCU. La paziente ha portato alla nostra attenzione gli ultimi esami culturali e parasitologici delle feci, una colonscopia distale con biopsie multiple ed esami istologici, RX diretta dell'addome (per escludere la presen-



za di un megacolon tossico) ed esami ematici completi. Nel corso degli episodi di riattivazione della RCU il dolore associato (VAS score=6/7), è stato trattato con Paracetamolo (1gx3/die per 5 giorni) e Prednisone (25mg/die terapia scalare) che ha scatenato l'insorgenza di una crisi iperglicemica e la necessità di ricovero. La scelta della terapia antalgica è stata condizionata dal minimo beneficio dopo assunzione di Paracetamolo, dalla controindicazione all'utilizzo dei FANS in pazienti con storia di ulcere e sanguinamenti GI, dall'allergia ai salicilati, dai potenziali effetti caso-specifici dei farmaci oppiacei a lento rilascio (megacolon tossico correlato alla stipsi severa, per cui vi era evidente predisposizione).

Materiali e Metodi

Allo scopo di minimizzare i potenziali effetti avversi della terapia antalgica, la scelta è caduta sull'associazione Tramadolo/Paracetamolo (37,5mg + 325mg x 2/die), con un intervallo tra le dosi volutamente ampio, nel tentativo di raggiungere una sufficiente analgesia, ma con alcune ore di "libertà" dei recettori oppioidi dagli oppiacei a livello del plesso mioenterico. Il tramadolo, peraltro, ha metabolismo epatico ed escrezione renale, funzioni quest'ultime conservate nella paziente. Durante il follow-up la paziente ha registrato sul diario glicemico quotidiano la VAS, mantenutasi sempre tra 0 e 1, e non si sono manifestati effetti collaterali e/o interazioni farmacologiche degni di nota. Il paracetamolo è tuttora considerato l'analgesico di scelta per tollerabilità e maneggevolezza soprattutto nei pazienti con dolore non neoplastico. Presenta epatotossicità solo per dosi superiori a 4 mg/die. Il tramadolo ha azione centrale con proprietà agoniste sui recettori degli oppioidi (agonista puro non selettivo dei recettori della morfina μ , δ e κ con una maggiore affinità per i recettori μ) e con effetti sulla neurotrasmissione noradrenergica e serotoninergica. Paragonato ad altri agonisti oppioidi quali la morfina, esso sembra avere una minore incidenza di depressione cardiorespiratoria ed un più basso potenziale di dipendenza. Il tramadolo ha dimostrato di possedere una buona efficacia analgesica sul dolore di origine più varia. La durata media dell'effetto analgesico è di circa 6 ore dopo ogni singola dose, l'onset time si situa nella larga maggioranza dei pazienti tra i 10 e i 20 minuti. La potenza del tramadolo è circa 1/6 di quella della morfina. A differenza di quest'ultima, però, in un ampio intervallo posologico, il tramadolo non ha alcun effetto depressivo sulla respirazione, né modifica in alcun modo la motilità gastro-intestinale (7).

Risultati e Conclusioni

Il caso clinico presentato evidenzia la necessità di una terapia antalgica personalizzata che tenga conto dei meccanismi patogenetici del dolore, senza trascurare le problematiche cliniche del paziente. La pianificazione del trattamento specifico avviene quindi sulla base della scelta razionale dei farmaci che, laddove possibile, dovrebbero tenere conto di quanto già assunto precedentemente e rappresentati, quando possibile, da associazioni di molecole con azione modulatrice, come tramadolo/paracetamolo, dotate di sinergismo e potenziamento dell'effetto analgesico. In alcuni casi, come quello presentato, anche farmaci con azione farmacodinamica teoricamente non prolungata possono essere sufficienti a gestire la sintomatologia, permettendo di evitare inutili sovradosaggi. Considerando il dolore come l'indicatore di qualità delle cure, diventa necessaria l'attuazione di terapie specifiche per la rilevazione ed il trattamento del dolore stesso, mantenendola centralità del paziente come unico attore in grado di riferire sulla propria percezione del dolore.

Bibliografia

1. Istat. Previsioni demografiche 1° gennaio 2007-1° gennaio 2051.

Collana Nota informativa, 2008. www.istat.it

- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:146-56.
- Fusco F, Doneli E, Silvestro S. Long-term chronic pain treatment with opiates in very old people. *G Gerontol.* 2007;55:733-7.
- Varrassi G., Piroli A., Marinangeli F, Ciccozzi A., Marsili I. (2005). Epidemiologia del dolore cronico. Atti 27° Congresso AISD.
- The International Association for the Study of Pain Reyes-Gibby CC, Aday L, Cleeland C. Impact of pain on self-rated health in the community-dwelling older adults. *Pain* 2002;95:75-82.
- Gatchel RJ. American Psychological Association (APA). *Clinical Essentials of Pain Management.* January 2005.
- Barbara A. Hendrickson, Ranjana Gokhale and Judy H. Cho. *Clinical Aspects and Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease.* *Clin Microbiol Rev.* 2002 January; 15(1): 79-94.
- McClellan K, Scott LJ. Tramadol/paracetamol. *Drugs* 2003;63:1079-86.
- Varrassi G., Marinangeli F., Ursini ML., Bonetti C. (2007). Opioids in chronic non cancer pain. *Minerva Anestesiologica* 2007.

EFFICACIA DELL'OSSICODONE NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE DA STENOSI LOMBARE ASSOCIATA A SCOLIOSI: NOSTRA ESPERIENZA

ZOLOTTAKI M.^{1,*},

In collaborazione con BIANCHETTI S.^{2,*}, ALFONSI B.^{2,*}, SANTUCCI C.^{2,*}, PALADINI A.^{2,*}, PIROLI A.^{2,*}

1. Cattedra di Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi de L'Aquila

2. Cattedra di Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi de L'Aquila

* V.A.DO. – Volontariato per l'Assistenza Domiciliare - L'Aquila

ABSTRACT

La scoliosi dell'adulto è definita come una deformità della colonna vertebrale in un paziente con scheletro maturo con un angolo di Cobb superiore a 10° sul piano coronale. Nella stenosi lombare associata a scoliosi molti Autori hanno evidenziato che la compressione della radice nervosa è quasi sempre presente dal lato concavo della scoliosi, e le radici nervose L4 e L5 sono quelle più spesso coinvolte. L'Ossicodone, per lo più in combinazione con anticonvulsivanti, diminuendo l'intensità del dolore neuropatico, migliora la qualità di vita e ripristina il ritmo sonno-veglia. Il trattamento è generalmente ben tollerato con scarsi effetti collaterali.

* * *

Introduzione

La scoliosi dell'adulto è definita come una deformità della colonna vertebrale in un paziente con scheletro maturo con un angolo di Cobb superiore a 10° sul piano coronale. Le scoliosi dell'adulto possono essere la conseguenza di una scoliosi idiopatica dell'adolescente non trattata o trattata in maniera incruenta, o possono rappresentare una deformità de novo della colonna vertebrale, anche se una volta che la deformità è significativamente progredita può essere difficile determinarne la causa primaria. Il modo più semplice per classificare la scoliosi nell'adulto è quello basato sulla localizzazione della deformità: cervico-dorsale, toracica, toraco-lombare, lombare, o una loro combinazione. In generale, la scoliosi dell'adulto è caratterizzata non solo dalla presenza di deformità scoliotica, ma anche da alterazioni di tipo degenerativo, che includono stenosi spinale, spondilolistesi, rotazione laterale o sublussazione, ipolordosi lombare, con conseguente rigidità della colonna. A causa delle modifiche degenerative associate, i pazienti con scoliosi dell'adulto presentano frequentemente non solo dolore alla schiena, ma anche sintomi radicolari e/o claudicatio neurogena (1).

Case Report

Donna di 63 anni giungeva presso il nostro ambulatorio di Terapia del Dolore per l'insorgenza da circa 5 mesi di dolore urente (NRS = 9-10) in regione lombo-sacrale con irradiazione all'inguine ed alla faccia posteriore ed antero-mediale delle cosce, con maggiore prevalenza a destra, per il quale assumeva quotidianamente antiinfiammatori. In anamnesi storia di ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico, ernia jatale e pregresso intervento per neoplasia del sigma. Al momento della prima visita si registravano i seguenti parametri vitali: P.A. 140/90, F.C. 80 BPM, SaO₂ 96%, F.R. 15 atti/min. Obiettivamente si repertava marcata deformità scheletrica a carico della colonna vertebrale associata a deficit muscolare, ipotrofia del quadricipite femorale, Lasegue ++ a destra e notevole difficoltà deambulatoria. Gli esami strumentali portati in visione dalla paziente documentavano: marcata scoliosi sinistra convessa del rachide lombo-sacrale con fulcro in L2, mancata riconoscibilità del profilo osseo anteriore ed inferiore del soma di L3 ed L2, slivellamento acetabolare di circa un centimetro, marcate e diffuse alterazioni artrosiche e segni di osteoporosi, canale rachideo stenotico in corrispondenza del tratto lombare, accentuazione della cifosi dorsale ed inversione della lordosi lombare. Le indagini diagnostiche risultavano tecnicamente difficoltose a causa della conformazione anatomica del rachide. Sono stati inoltre valutati, tramite appositi questionari, la severità e l'impatto del dolore sulla qualità di vita della paziente (Brief Pain Inventory-BPI) e lo stato di depressione (Beck Depression Inventory-BDI). La paziente, con un punteggio BDI pari a 25, presentava uno stato depressivo, presumibilmente riconducibile all'intensità ed alla persistenza della sintomatologia dolorosa. Il dolore, inoltre, riduceva la qualità e la durata del riposo notturno (< 5 ore). Considerato il quadro clinico e strumentale, si provvedeva ad impostare la seguente terapia: Paracetamolo 500 mg + Codeina 30 mg cpr (1 cpr 2 volte/die + 1 cpr al bisogno); Pregabalin cps 25 mg (1 cpr 2 volte/die); Duloxetina cpr 30 mg (1 cpr/die) e si provvedeva a programmare una visita di controllo a distanza di una settimana. Al primo controllo la paziente riferiva scarso controllo della sintomatologia dolorosa (NRS = 7) con scarso miglioramento del tono dell'umore. Riferiva, inoltre, di aver assunto praticamente tutti i giorni la terapia al bisogno. Lo schema terapeutico veniva, quindi, modificato prescrivendo Ossicodone cpr 5 mg (1 cpr 2 volte/die), Pregabalin cps 75 mg (1 cpr/die per tre giorni, successivamente 2 cpr/die), Duloxetina cpr 60 mg (1 cpr/die), Paracetamolo-codeina cpr (1 cpr al bisogno); controllo ad una settimana. Al secondo controllo la paziente riferiva buon controllo della sintomatologia algica (NRS = 2), aumento delle ore di riposo notturno, miglioramento del tono dell'umore, assenza di effetti collaterali rilevanti. Si pianificava un controllo a 15 giorni, confermando la terapia in atto. Al terzo controllo, persistendo le condizioni di benessere (NRS = 0), non veniva modificata la terapia. La paziente veniva sottoposta a follow-up a 3, a 6 e a 12 mesi. Considerato l'ottimo controllo della sintomatologia dolorosa ha sospeso gradatamente e sotto stretto controllo medico l'Ossicodone, il Pregabalin e la Duloxetina. Attualmente assume solamente Paracetamolo-codeina al bisogno.

Discussione

La Stenosi spinale lombare è un problema comune nella popolazione adulta. Essa è definita come una condizione patologica in cui gli elementi neurali vengono compressi dalle ossa e/o dai tessuti molli con conseguente ischemia delle radici nervose (2). La stenosi spinale frequentemente si associa ad una scoliosi degenerativa. La scoliosi complica la compressione neurale e rende più difficile il trattamento chirurgico (3). L'invecchiamento colpisce le strutture ossee, i dischi, i legamenti, le faccette articolari e i muscoli. Questo fa sì che l'incastro dei due corpi vertebrali e dei dischi intervertebrali porti ad un effetto simil-domino di rotazione e traslazione del tratto lombare superiore e a volte toraco-lombare della colonna vertebrale. Il risultato finale è la riduzione della lordosi lombare e la compressione dell'elemento neurale (4). Nella stenosi lombare associata a scoliosi molti Autori hanno evidenziato che la compressione della radice nervosa è quasi sempre presente dal lato concavo della scoliosi, e le radici nervose L4 e L5 sono quelle più spesso coinvolte. Tuttavia, ci sono pochi studi sul rapporto tra compressione della radice nervosa e il modello della scoliosi (5). L'interessamento del midollo spinale determina nei pazienti non solo disabilità fisiche, ma anche un grande impatto sulla vita sociale con gravi implicazioni psicologiche e diminuzione della qualità della vita. Una delle conseguenze più invalidanti è il dolore cronico (6). L'Ossicodone, per lo più in combinazione con anticonvulsivanti, diminuendo l'intensità del dolore neuropatico, migliora la qualità di vita e ripristina il ritmo sonno-veglia. Il trattamento è generalmente ben tollerato con scarsi effetti collaterali (7).

Bibliografia

- 1) Jacob M. Buchowski, MD, MS. Adult Scoliosis: Etiology and Classification. *Semin Spine Surg* 2009; 21:2-6.
- 2) Garfin SR, Herkowitz HN, Mirkovic S. Spinal stenosis. *Instr Course Lect* 2000;49:361-74.
- 3) Saint-Louis LA. Lumbar spinal stenosis assessment with computed tomography, magnetic resonance imaging, and myelography. *Clin Orthop* 2001;384:122-36.
- 4) Avraam Ploumis, MD, Ensor E. Transfledt, MD, Francis Denis, MD. Degenerative lumbar scoliosis associated with spinal stenosis. *The Spine Journal* 7 (2007); 428-436.
- 5) Hong Liu, MD, Hirokazu Ishihara, MD, Masahiko Kanamori, MD, Yoshiharu Kawaguchi, MD, Kazuo Ohmori, MD, Tomoatsu Kimura, MD. Characteristics of nerve root compression caused by degenerative lumbar spinal stenosis with scoliosis. *The Spine Journal* 3 (2003); 524-529.
- 6) Bastrup C, Finnerup NB. Pharmacological management of neuropathic pain following spinal cord injury. *CNS Drugs* 2008; 22: 455-475.
- 7) JM Barrera-Chacon, JL Mendez-Suarez, ML Ja'uregui-Abrisqueta, R Palazon, E Barbara-Bataller and I Garc' a-Obrero. Oxycodone improves pain control and quality of life in anticonvulsant-pretreated spinal cord-injured patients with neuropathic pain. *Spinal Cord* (2011);49, 36-42.

35° CONGRESSO NAZIONALE

LE NUOVE FRONTIERE DELLA
MEDICINA DEL DOLORE

NAPOLI, 27-29 MAGGIO 2012



Indici

Indice Abstract

Indice per Autori

Indice Abstract

ELETTROCHEMIOTERAPIA: TECNICHE ANALGESICHE A CONFRONTO

Accardo R., Pace M.C., Alvino M., Aprea M., Caracò C., D'Aiuto M., Aurilio C., Romano V., 6

LA TERAPIA DEL DOLORE NELL'ASSISTENZA DOMICILIARE INTEGRATA: REPORT 20

Alfonsi B., Bianchetti S., Scimia P., Mariani R., Bonetti C., Petrucci E., Piroli A., Marinangeli F., 7

NEURALGIA TRIGEMINALE ATIPICA

Angeletti P.M., Guetti C., Angeletti C., Amici S., Marino L., Di Marco C., Marsili I., Ciccozzi A., Piroli A., Paladini A., Varrassi G., Marinangeli F., 7

BUPRENORFINA SUBLINGUALE NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE PROCEDURALE: CASE REPORT

Angeletti P.M., Guetti C., Angeletti C., Mastrobuono F., Biancofiore V., Ciccozzi A., Marsili I., Piroli A., Paladini A., Varrassi G., Marinangeli F., 8

L'OSSIGENO-OZONOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DELLA LOMBOSCIATALGIA REFRATTARIA ALLA TERAPIA TRADIZIONALE: PRELIMINARY REPORT

Araimo F., Tordiglione P., Imperiale C., Damiani A., Scarpa I., Reale C., Rosa G., 9

PAIN-MONITOR: UN SISTEMA OBIETTIVO DI MONITORAGGIO DEL DOLORE ACUTO POSTOPERATORIO NEI PAZIENTI PEDIATRICI

Arena G., Sardo M., D'Acquino M., Stissi C., Astuto M., Gullo A., 9

SPASTICITÀ E DOLORE: NOSTRA ESPERIENZA NELL'UTILIZZO DEL BACLOFEN IN INFUSIONE CONTINUA INTRATECALE

Aronne F., Smaldone D., Aglialaro E., De Divitiis D., Gargano F., Leone F., Natale M., Scafuro M., 10

TRATTAMENTO CON TECNICA PERCUTANEA DELLA NEURALGIA TRIGEMINALE: EFFICACIA DELLA TERMORIZOTOMIA DEL GANGLIO DI GASSER CON RADIOFREQUENZA

Barbarisi M., Cirillo M., Granata R., Albanese R., Gentile M., D'Oria S., Squillante E., Moraci M., Scafuro M.A., Moraci A., 11

FATTORI PREDITTIVI DI EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON VERTEBROPLASTICA PERCUTANEA DEL DOLORE DA FRATTURA VERTEBRALE OSTEOPOROTICA

Barbarisi M., Rotondo M., D'Avanzo R., Scafuro M.A., Moraci A., Natale M., 11

IL MCGILL PAIN QUESTIONNAIRE (MPQ) NELL'AMBULATORIO DI TERAPIA ANTALGICA PUO' ESSERE UN EFFICACE AUSILIO DIAGNOSTICO?

Biancofiore V., Guetti C., Angeletti P.M., Monami F., Angeletti C., Di Marco C., Ciccozzi A., Piroli A., Paladini A., Varrassi G., Lamberto A., Marinangeli F., 12

NUOVI TARGET TERAPEUTICI NEL DOLORE CRONICO: PALMITOILETANOLAMIDE (PEA). ESPERIENZA NEL LOW BACK PAIN

Bonaccia P., Melillo R., Graffi M., De Simone M.R., 12

APPROCCIO FARMACOLOGICO AL PAZIENTE CON DOLORE CRONICO

Aurilio C., 13

DALL'AGOPUNTURA EMPIRICA ALL'AGOPUNTURA SCIENTIFICA

Ceccherelli F., Gagliardi G., Lovato A., Zampieri S., Merlo V., 15

CASE-REPORT: TRATTAMENTO CON OSSIGENO-OZONO TERAPIA DI UNA PAZIENTE AFFETTA DA CERVICOBRAHIALGIA DA ERNIA DEL DISCO E LOMBOSCIATALGIA BILATERALE DA PROTUSIONE MULTIPLA

Ciampa S., Tortora A., Tavano A., Baldascino L., Russo G., Laiola A., Ponsillo R., 15

NEUROPATIA POST ATTINICA NEI TUMORI DELLA LARINGE: PREGABALIN E TAPENTADOLO CLORIDRATO

Coletta F., Apisa P., D'Arienzo S., Stumbo R., Diglio V., Merolillo S., Tamborino R., Ferrante M., Russo R., Pace M.C., Aurilio C., 16

CASE SERIES: DOLORE NEUROPATICO, ELETTROSTIMOLAZIONE MIDOLLARE?

Colizza M.T., Iampieri A., Fabbri G., Martini K., Caniglia F., Quinzii M., Andreotti A., Zinni A., Marino L., Marinangeli F., 16

CASO CLINICO: OSSICODONE/NALOXONE IN PAZIENTE CON FIBROMIALGIA

D'Arienzo S., Stumbo R., Coletta F., Aprea M., Tamborino R., Ferrante M., Colella U., Coppola V., Pace M.C., Aurilio C., 17

TAPENTADOLO NEL DOLORE A COMPONENTE MISTA: LA NOSTRA ESPERIENZA

D'Arienzo S., Stumbo R., Coletta F., Merolillo S., Russo R., Ferrante M., Mazza G., Dequerquis G., Pace M.C., Aurilio C., 17

NEUROTOMIA PERCUTANEA DELLA BRANCA MEDIALE DELLE FACETTE ARTICOLARI CON RADIOFREQUENZA

De Meo B., Di Tizio M., Silvestri C., Manni C., Malara G., Favaro P., Lazzari M., 18

PATIENT CONTROLLED ANALGESIA (PCA): MODELLO OPERATIVO PER IL CONTROLLO DEL DOLORE SEVERO POST-OPERATORIO.

De Meo B., Malavasi R., Pisanu L., Grasso R., Masucci L., Lazzari M., 18

ANSIA, DEPRESSIONE E RABBIA IN PAZIENTI CON DOLORE MIOFASCIALE FACCIALE

De Santis F., Castelli L., De Giorgi I., Deregibus A., Tesio V., Leombruni P., Debernardi C., Torta R., 19

UNA NUOVA MOLECOLA NELLA MEDICINA DEL DOLORE: IL TAPENTADOLO. NOSTRA ESPERIENZA

De Vivo B., Gianfelice V., Guantero D., Caroletti F., Lazzari M., 20

DOLORE E SINDROME DELLA CAUDA EQUINA

Di Benedetto E., Pacione F., Serva L., Blanco Cabana M.A., Marinangeli F., 20



ANTINEUROPATHIC PROFILE OF N-PALMITOYLETHANOLAMIDE IN A RAT MODEL OF CHEMOTHERAPY-INDUCED NEUROTOXICITY

Di Cesare Mannelli L., Zanardelli M., Bonaccini L., Pacini A., Ghelardini C., 22

EPIDURAL ROPIVACAINE AND MORPHINE TREATMENT FOR PAIN IN OPIOID-TOLERANT ONCOLOGY PATIENT

Di Martino C., Angeletti C., Guetti C., Crisci R.M., Angeletti P.M., De Santis S., Berrettoni R., Orsini P.L., Marinangeli F., 23

FENTANYL SPRAY NASALE: NUOVA FORMULAZIONE NEL TRATTAMENTO DEL BTcP

Di Paolo A., Palombo E., Caldarulo C., Frasca M.G., Bellino M., Lazzari M., 23

PREEMPTIVE ANALGESIA WITH KETOROLAC AND CONTINUOUS EPIDURAL ROPIVACAINE INFUSION REDUCES CYTOKINE EXPRESSION AND LIQUOR PROSTAGLANDIN E LEVEL AFTER MAJOR ABDOMINAL OPERATION IN CHILDREN

Dmytriiev D., 24

DOLORE E QUALITÀ DELLA VITA: VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE IN SOGGETTI SOTTOPOSTI AD INFILTRAZIONI PERIDURALI ANTALGICHE

Fortis M., Zanetti S., Marchesi R., Liguori S., 24

ANALGOSEDAZIONE IN NEURORADIOLOGIA CON MIDAZOLAM INTRANASALE: NOSTRA ESPERIENZA PRELIMINARE

Fruncillo A., Mollo M., Imperatore L., Granato G., Di Costanzo R., Maresca L., Scafuro M., 25

INTERNATIONAL SURVEY ON EPIDURAL ANALGESIA FOR PAIN RELIEF IN LABOUR

Galante D., 25

DOLORE: NO GRAZIE! DALLA TEORIA ALLA PRATICA

Ghilotti N., Lippolis R., Pastorelli M., Davit R., Gaido R., 26

ESPERIENZA CON OSSICODONE/NALOXONE PR IN 697 PAZIENTI AFFETTI DA DOLORE CRONICO NON CANCER PAIN

Grasso R., Casali M., Veronesi M., Rocconi F., Lazzari M., 26

OSSICODONE/NALOXONE NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO ONCOLOGICO: CASO CLINICO

Latina P., 27

PREVALENZA E DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO: LE VARIABILI UTILI AD UNO STUDIO EPIDEMIOLOGICO

Latina R., Camilloni A., Mastroianni C., Casale G., Notaro P., Cattaruzza M.S., Guzzetti V., Sansoni J., De Angelis F., Carnevale M., Diodato A., Fabiani L., D'Angelo D., De Marinis M.G., Tarsitani G., 27

TINER (TREATMENT INTEGRATED NEUROMUSCOLAR EMOTIONAL RELAXING) AND COMMON MIGRAINE HEADACHE

Lera A., 28

CASE-REPORT: TRATTAMENTO DI UN PAZIENTE AFFETTO DA NEVRALGIA ESSENZIALE DEL TRIGEMINO CON OSSIGENO-OZONO TERAPIA

Luongo C., Oliva F., Laiola A., Russo G., Baldascino L., Tavano A., Luongo M., 29

ROTAZIONE DEGLI OPIACEI E MIGLIORAMENTO DEI SINTOMI CON L'ASSOCIAZIONE OSSICODONE/NALOXONE

Mariot G., Tedesco A., Cavallo M., 29

OSTEOPOROSI TRANSITORIA DELL'ANCA: EFFETTI DELLA PALMITOILETANOLAMIDE

Marzilli C., Bonetti C., Valenti F., Petrucci E., Scimia P., Mariani R., Angeletti P., Marinangeli F., 30

TRATTAMENTO DEL DOLORE NEOPLASTICO DA INFILTRAZIONE METASTATICA DEL SOMA DI C2 DA K POLMONARE: TARGIN VS OXYCONTIN: NOSTRA ESPERIENZA

Mastrominico G., Aronne F., Aglialoro E., Mollo M., Galizia C., Leone F., Scafuro M., 30

LA STIMOLAZIONE NEUROSENSORIALE POLIMODALE NELLA GESTIONE DEL DOLORE

Montecorboli U., 31

80% OF ALL BACK SURGERIES ARE SUPERFLUOUS

Nicolaisen C., Prillmann S., Marianowicz M., 31

GESTIONE DEL DOLORE EPISODICO INTENSO INCIDENTE IN ONCOLOGIA: CASO CLINICO TERAPIA INTEGRATA

Parascandolo I., Montanino A., Santoro S., 31

ZICONOTIDE FOR TREATMENT OF SEVERE, REFRACTORY, CHRONIC, PELVIC CANCER PAIN. A PROSPECTIVE STUDY

Quattrone D., Bova G., Pizzimenti M.I., David A., Mandolfino T., Bellinghieri F., 33

STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO SULLA GESTIONE DEL DOLORE POSTOPERATORIO IN CARDIOCHIRURGIA

Ramazzina A., Pognani C., 33

GESTIONE DEL DOLORE POST-OPERATORIO UROLOGICO IN ETÀ PEDIATRICA. EFFICACIA DEL PARACETAMOLO E.V. VERSUS FANS

Scalfaro C., Caccia F., Ruzza M.L., Gibelli M., Cucchi L., Podestà A.F., 34

IL CONTROLLO DEL DOLORE CON LA MEDITAZIONE NĀQORIN ÖRİŞA

Scarpa C., Ignacio H., 34

VALUTAZIONE DEL COMPORTAMENTO DI MALATTIA IN PAZIENTI CON DOLORE CRONICO TRATTATI CON TENS: UNO STUDIO PILOTA

Scarsella P., Landi M., Ianni S., Ferrara M., 35

FENTANYL PECTINA SPRAY NASALE NEL BREAKTHROUGH CANCER PAIN (BTCP). ESPERIENZA POSITIVA IN HOSPICE

Schembari M., 35

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE INTEGRATO E DOLORE FACCIALE CRONICO IDIOPATICO: QUANDO L'ENIGMA DELLA SFINGE TROVA IL SUO EDIPO

Schiavone V., Amboni M., Barra G., Cioffi V., D'Alicandro M., Longo K., Surrentini E., Tramontano R., Vitale C., 36

SCLERODERMA AND PICC LINE: A NEW PATIENTS OPPORTUNITY

Scocca A., De Lucia T., Paroli M., D'Ascanio A., Poli P., 37

GENERATORE DI IMPULSI DI TENSIONE CONTROLLATO DA SOFTWARE (PBK-2C): ESPERIENZA CLINICA

Scordo G., Silvestri C., Casali M., Gianfelice V., Zorbo S., Lazzari M., 37

RUOLO DEGLI ESTROGENI NELLA MODULAZIONE DEL DOLORE: NOSTRA ESPERIENZA

Smaldone D., Mastrominico G., De Divitiis D., Gargiulo E., Granato G., Lombardi C., Scafuro M., 38

FARMACI OPIOIDI E PATENTE DI GUIDA: DUE CASE REPORTS SU CUI RIFLETTERE

Storelli E., Marzi R., Sorbello P., 38

APPROCCIO TERAPEUTICO AL DOLORE CON OSSICODONE/NALOXONE PR: CASO CLINICO

Stumbo R., D'Arienzo S., Coletta F., Bernardo A., Diglio V., Mazza G., Tamborino R., Ferrante M., Sansone P., Aurilio C., 39

TARGIN IN PAZIENTE CON LINFOMA NON HODGKIN A CELLULE B DEL MEDIASTINO: NOSTRA ESPERIENZA

Stumbo R., D'Arienzo S., Coletta F., Coviello A., Bernardo A., Diglio V., Colella U., Mazza G., Aprea M., Passavanti M.B., Aurilio C., 39

RADICOLOPATIA DA COMPRESSIONE: APPROCCIO AL DOLORE CON PREGABALIN E TAPENTADOLO CLORIDRATO

Stumbo R., D'Arienzo S., Coletta F., Mazza G., Merolillo S., Tamborino R., Ferrante M., Gritti F., Pace M.C., Aurilio C., 40

ETÀ E BREAKTHROUGH CANCER PAIN: EFFICACIA E SICUREZZA DI FENTANYL ORAVESCENT

Stumbo R., Coletta F., D'Arienzo S., Merolillo S., Bernardo A., Ferrante M., Colella U., Pezone P., Pace M.C., Aurilio C., 40

EFFICACIA CLINICA DELL'OSSIGENO/OZONO TERAPIA IN PAZIENTI AFFETTI DA DOLORE CRONICO RESISTENTE ALLE TERAPIE CONVENZIONALI

Tavano A., Laiola A., Russo G., Baldascino L., Schioppi M., Mascolo L., Luongo C., 41

FIBROMIALGIA E PSICOPATOLOGIA: UNO STUDIO PILOTA

Tesio V., Castelli L., Molinaro S., Leombruni P., Colonna F., Fusaro E., Bruzzone M., De Santis F., Torta R., 41

SELECTIVE NERVE ROOT BLOCK IN LUMBOSACRAL RADICULOPATHY

Thimmaiah R., Ampat G., 42

L'INTERVENTO PSICOLOGICO NELLA GESTIONE DEL DOLORE CRONICO: ASPETTI ED AMBITI DI INTERVENTO

Trabucco P., Aurilio R., 42

GESTIONE ALGOLOGICA DI UNA PAZIENTE FRAGILE: CASE REPORT

Valenti F., Bonetti C., Scimia P., Petrucci E., Mariani R., Marzilli C., Scalici P., Di Marco C., Castellani M., Fiorenzi M., De Santis S., Marinangeli F., 43

MAGNETIC NEUROMODULATION INCREASES EXPERIMENTAL PAIN TOLERANCE IN HEALTHY VOLUNTEERS - A DOUBLE BLIND PLACEBO CONTROLLED STUDY

Van Nierop L., Baas V.G., Van Wijhe M., Aleman A., Van Der Hoeven J.H., Maurits N.M., Kortekaas R., 43

DOSE EFFICACE DI FENTANYL ORAVESCENT PER IL CONTROLLO DEL BREAKTHROUGH CANCER PAIN

Fontana A., Brunitto L., Orabona C., Bottiglieri T., Magliocca M.C.G., Sansone P., Passavanti M.B., Pace C., 43

INTERVENTI PSICOLOGICI NELLA GESTIONE DEL DOLORE CRONICO: EVIDENZE, OPPORTUNITÀ E CAMBIAMENTI

Aurilio R., 44



Concorso "AISD per i Giovani"

**INFILTRAZIONE DI ANESTETICO LOCALE (LAI)
ED INFILTRAZIONE CONTINUA DELLA FERITA (WCI)
A CONFRONTO: STUDIO PILOTA**

Angeletti P.M., 46

**TRPA AND TRPV4 MEDIATE PACLITAXEL-INDUCED
PERIPHERAL NEUROPATHY IN MICE VIA A
GLUTATHIONE-SENSITIVE MECHANISM**

Benemei S., 48

**CONTROLLO DEL DOLORE CON ANALGESIA PERIDURALE IN
PAZIENTE CON GRAVE VASCULOPATIA DEGLI ARTI INFERIORI**

Blanco Cabana M., 51

**NUOVA STRATEGIA TERAPEUTICA PER LA CURA
DEL SINTOMO E LA GESTIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI**

Bonetti C., 52

**EPIDEMIOLOGIA DEL DOLORE CRONICO: CREAZIONE
DI UN DATABASE PER LA RACCOLTA DATI E VARIABILI**

Carnevale M., 53

**ASSOCIAZIONE OSSICODONE-NALOXONE: UN NUOVO AP
PROCCIO TERAPEUTICO NELLA GESTIONE DEL DOLORE
E DELLA COSTIPAZIONE**

Casali M., 54

**L'IMPORTANZA DELL'INFERMIERE NELLA GESTIONE
DEL DOLORE DA SCHIACCIAMENTO VERTEBRALE:
STUDIO PILOTA**

Certo C., 56

**CASO DI NEUROPATIA OCCIPITALE DI ARNOLD:
UNA NUOVA SCELTA TERAPEUTICA**

Coletta F., 57

**GESTIONE DEL DOLORE DURANTE LE PROCEDURE
DIAGNOSTICHE-TERAPEUTICHE INVASIVE IN ETÀ
PEDIATRICA**

D'Arienzo S., 58

CASE REPORT: "ARTO FANTASMA"

Di Bernardo S., 60

**DOLORE CRONICO, RESILIENZA E COMORBIDITÀ:
QUALI LE RELAZIONI? OSSERVAZIONI IN UN CAMPIONE
DI PAZIENTI IN ASSISTENZA DOMICILIARE**

Di Marco C., 61

**IL MASSAGGIO TERAPEUTICO COME TRATTAMENTO
COADIUVANTE PER IL "DOLORE TOTALE"
NEL PAZIENTE ONCOLOGICO IN FASE AVANZATA**

Gasparato F., 62

**DOLORE NEUROPATICO E NEUROPATIA DIABETICA:
ANALISI DI PARAMETRI CLINICI, NEUROFISIOLOGICI
E PSICOFISICI PER LO STUDIO DELLA FISIOPATOLOGIA
E LA CARATTERIZZAZIONE DI PROFILI SENSORIALI**

Magrinelli F., 65

**DOLORE ONCOLOGICO SEVERO IN PAZIENTE TERMINALE:
ASSOCIAZIONE OSSICODONE/NALOXONE PR DOPO
TRATTAMENTO CON PATCHES DI BUPRENORFINA.
NOSTRA ESPERIENZA CLINICA**

Mariani R., 68

**TAPENTADOLO E FIBROMIALGIA:
NOSTRA ESPERIENZA**

Marzilli C., Bonetti C., Valenti F., Petrucci E., Scimia P.,
Mariani R., Di Marco C., Castellani M., Desantis S.,
Fiorenzi M., 69

...E SE IL DOLORE FOSSE UNA FORMULA GENETICA?

Morabito A., 71

**GESTIONE E TRATTAMENTO DEL DOLORE
NELLA SINDROME NEUROPATICA SENSITIVA
PARANEOPLASTICA NEL PAZIENTE AFFETTO
DA TERATOMA DELL'OVAIO**

Petrucci E., 73

**EFFICACIA DI TAPENTADOLO PR NELLA GESTIONE
DEL DOLORE CRONICO ONCOLOGICO
CON COMPONENTE NEUROPATICA: ESPERIENZA
PRELIMINARE**

Ragosa V., 75

**SINDROMI DOLOROSE MIOFASCIALI: INFILTRAZIONE
DEI PUNTI TRIGGER CON LEVOBUPIVACAINA
VS INFILTRAZIONE DEI PUNTI TRIGGER
E SOMMINISTRAZIONE DI TAPENTADOLO PR**

Ragosa V., 77

**ANALGESIA AFTER TOTAL HIP ARTHROPLASTY:
COMPARISON OF MINI INVASIVE VS ANTEROLATERAL
SURGICAL APPROACH**

A. Rizzardo, Calligaris E., 79

**APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE INTEGRATO
E DOLORE FACCIALE CRONICO IDIOPATICO:
QUANDO L'ENIGMA DELLA SFINGE TROVA
IL SUO EDIPO**

Schiavone V., 80

**UTILIZZO DELL'ASSOCIAZIONE
OSSICODONE/NALOXONE PR NEL DOLORE CRONICO
NON ONCOLOGICO: NOSTRA ESPERIENZA
IN PAZIENTE AFFETTA DA ARTRITE REUMATOIDE**

Scimia P., 83

**GESTIONE ALGOLOGICA DI UNA PAZIENTE FRAGILE:
CASE REPORT**

Valenti F., 85

**EFFICACIA DELL'OSSICODONE NEL TRATTAMENTO
DEL DOLORE DA STENOSI LOMBARE ASSOCIATA
A SCOLIOSI: NOSTRA ESPERIENZA**

Zolotaki M., 87

Indice per Autori

- Accardo R., 6
 Agliandolo E., 10, 30
 Albanese R., 11
 Aleman A., 43
 Alfonsi B., 7
 Alvino M., 6
 Amboni M., 36
 Amici S., 7
 Ampat G., 42
 Andreetti A., 16
 Angeletti C., 7, 8, 12, 23
 Angeletti P.M., 7, 8, 12, 23, 30, 46
 Apisa P., 16
 Aprea M., 6, 17, 39
 Araimo F., 9
 Arena G., 9
 Aronne F., 10, 30
 Astuto M., 9
 Aurilio C., 6, 13, 16, 17, 39, 40
 Aurilio R., 42, 44
 Baas V.G., 43
 Baldascino L., 15, 29, 41
 Barbarisi M., 11
 Barra G., 36
 Bellinghieri F., 33
 Bellino M., 23
 Benemei S., 48
 Bernardo A., 39, 40
 Berrettoni R., 23
 Bianchetti S., 7
 Biancofiore V., 8, 12
 Blanco Cabana M., 20, 51
 Bonaccia P., 12
 Bonaccini L., 22
 Bonetti C., 7, 30, 43, 52, 69
 Bottiglieri T., 43
 Bova G., 33
 Brunitto L., 43
 Bruzzone M., 41
 Caccia F., 34
 Caldarulo C., 23
 Calligaris E., 79
 Camilloni A., 27
 Caniglia F., 16
 Caracò C., 6
 Carnevale M., 27, 53
 Caroletti F., 20
 Casale G., 27
 Casali M., 26, 37, 54
 Castellani M., 43, 69
 Castelli L., 19, 41
 Cattaruzza M.S., 27
 Cavallo M., 29
 Ceccherelli F., 15
 Certo C., 56
 Ciampa S., 15
 Ciccozzi A., 7, 8, 12
 Cioffi V., 36
 Cirillo M., 11
 Colella U., 17, 40
 Coletta F., 16, 17, 39, 40, 57,
 Colizza M.T., 16
 Colonna F., 41
 Coppola V., 17
 Coviello A., 39
 Crisci R.M., 23
 Cucchi L., 34
 D'Acquino M., 9
 D'Aiuto M., 6
 D'Angelo D., 27
 D'Arienzo S., 16, 17, 39, 40, 58
 D'Ascanio A., 37
 D'Avanzo R., 11
 D'Oria S., 11
 D'Alicandro M., 36
 Damiani A., 9
 David A., 33
 Davit R., 26
 De Angelis F., 27
 De Divitiis D., 10, 38
 De Giorgi I., 19
 De Lucia T., 37
 De Marinis M.G., 27
 De Meo B., 18
 De Santis F., 19, 41, 69
 De Santis S., 23, 43
 De Simone M.R., 12
 De Vivo B., 20
 Debernardi C., 19
 Dequerquis G., 17
 Deregibus A., 19
 Di Benedetto E., 20
 Di Bernardo S., 60
 Di Cesare Mannelli L., 22
 Di Costanzo R., 25
 Di Marco C., 7, 12, 43, 61, 69
 Di Martino C., 23
 Di Paolo A., 23
 Di Tizio M., 18
 Diglio V., 16, 39
 Diodato A., 27
 Dmytriiev D., 24
 Fabbri G., 16
 Fabriani L., 27
 Favaro P., 18
 Ferrante M., 16, 17, 39, 40
 Ferrara M., 35
 Fiorenzi M., 43, 69
 Fontana A., 43
 Fortis M., 24



- Frasca M.G., 23
Fruncillo A., 25
Fusaro E., 41
Gagliardi G., 15
Gaido R., 26
Galante D., 25
Galizia C., 30
Gargano F., 10
Gargiulo E., 38
Gasparato F., 62
Gentile M., 11
Ghelardini C., 22
Ghilotti N., 26
Gianfelice V., 20, 37
Gibelli M., 34
Graffi M., 12
Granata R., 11
Granato G., 25, 38
Grasso R., 18, 26
Gritti F., 40
Guantera D., 20
Guetti C., 7, 8, 12, 23
Gullo A., 9
Guzzetti V., 27
Iampieri A., 16
Ianni S., 35
Ignacio H., 34
Imperatore L., 25
Imperiale C., 9
Kortekaas R., 43
Laiola A., 15, 29, 41
Lamberto A., 12
Landi M., 35
Latina P., 27
Latina R., 27
Lazzari M., 18, 20, 23, 26, 37
Leombruni P., 19, 41
Leone F., 10, 30
Lera A., 28
Liguori S., 24
Lippolis R., 26
Lombardi C., 38
Longo K., 36
Lovato A., 15
Luongo C., 29, 41
Luongo M., 29
Magliocca M.C.G., 43
Magrinelli F., 65
Malara G., 18
Malavasi R., 18
Mandolino T., 33
Manni C., 18
Marchesi R., 24
Maresca L., 25
Mariani R., 7, 30, 43, 68, 69
Marianowicz M., 31
Marinangeli F., 7, 8, 12, 16, 20, 23, 30, 43
Marino L., 7, 16
Mariat G., 29
Marsili I., 7, 8
Martini K., 16
Marzi R., 38
Marzilli C., 30, 43, 69
Mascolo L., 41
Mastrobuono F., 8
Mastroianni C., 27
Mastrominico G., 30, 38
Masucci L., 18
Maurits N.M., 43
Mazza G., 17, 39, 40
Melillo R., 12
Merlo V., 15
Merolillo S., 16, 17, 40
Molinaro S., 41
Mollo M., 25, 30
Monami F., 12
Montanino A., 31
Montecorboli U., 31
Morabito A., 71
Moraci A., 11
Moraci M., 11
Natale M., 10, 11
Nicolaisen C., 31
Notaro P., 27
Oliva F., 29
Orabona C., 43
Orsini P.L., 23
Pace M.C., 6, 16, 17, 40, 43
Pacini A., 22
Pacione F., 20
Paladini A., 7, 8, 12
Palombo E., 23
Parascandolo I., 31
Paroli M., 37
Passavanti M.B., 39, 43
Pastorelli M., 26
Petrucci E., 7, 30, 43, 69, 73
Pezzone P., 40
Piroli A., 7, 8, 12
Pisanu L., 18
Pizzimenti M.I., 33
Podestà A.F., 34
Pognani C., 33
Poli P., 37
Ponsillo R., 15
Prillmann S., 31
Quattrone D., 33
Quinzii M., 16
Ragosa V., 75, 77
Ramazzina A., 33

- Reale C., 9
Rizzardo, 79
Rocconi F., 26
Romano V., 6
Rosa G., 9
Rotondo M., 11
Russo G., 15, 29, 41
Russo R., 16, 17
Ruzza M.L., 34
Sansone P., 39, 43
Sansoni J., 27
Santoro S., 31
Sardo M., 9
Scafuro M., 10, 25, 30, 38
Scafuro M.A., 11
Scalfaro C., 34
Scalici P., 43
Scarpa C., 34
Scarpa I., 9
Scarsella P., 35
Schembari M., 35
Schiaivone V., 36, 80
Schioppi M., 41
Scimia P., 7, 30, 43, 69, 83
Scocca A., 37
Scordo G., 37
Serva L., 20
Silvestri C., 18, 37
Smaldone D., 10, 38
Sorbello P., 38
Squillante E., 11
Stissi C., 9
Storelli E., 38
Stumbo R., 16, 17, 39, 40
Surrentini E., 36
Tamborino R., 16, 17, 39, 40
Tarsitani G., 27
Tavano A., 15, 29, 41
Tedesco A., 29
Tesio V., 19, 41
Thimmaiah R., 42
Tordiglione P., 9
Torta R., 19, 41
Tortora A., 15
Trabucco P., 42
Tramontano R., 36
Valenti F., 30, 43, 69, 85
Van Der Hoeven J.H., 43
Van Nierop L., 43
Van Wijhe M., 43
Varrassi G., 7, 8, 12
Veronesi M., 26
Vitale C., 36
Zampieri S., 15
Zanardelli M., 22
Zanetti S., 24
Zinni A., 16
Zolotaki M., 87
Zorbo S., 37



AISD Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

Italian Association for the Study of Pain

www.aisd.it