

# Dolore Aggiornamenti Clinici

Organo ufficiale della Associazione Italiana per lo Studio del Dolore



Oppiacei in lista trasparenza

---

Dolore e linee guida

---

Dall'European Journal of Pain

---

Corsi e Convegni

---

Centri Terapia Dolore

---

Letteratura scientifica

## Dolore Aggiornamenti Clinici

Organo ufficiale della Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

N. 3/2022 - Online: novembre 2022

**Comitato scientifico: il Consiglio Direttivo AISD**

**Direttore responsabile** Giustino Varrassi

**Coordinamento editoriale** Lorenza Saini

**Grafica e impaginazione** Osvaldo Saverino

### TRIMESTRALE

Prima Reg. Trib. dell'Aquila n. 335/97

Seconda Reg. Trib. dell'Aquila n. 571 del 18/12/2007

© Copyright 2022 Associazione Italiana Studio del Dolore

**Associazione Italiana Studio del Dolore**

Sede legale: Via Tacito, 7 - 00193 Roma

info@aisd.it - www.aisd.it



# Dolore Aggiornamenti Clinici

Organo ufficiale della Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

## INDICE 3/2022

- **5**  
Documento in merito all'inserimento in lista di trasparenza dei farmaci analgesici oppiacei per la terapia del dolore
- **7**  
Linee guida  
Prevenzione e trattamento del dolore: quali raccomandazioni?  
*Angela Peghetti*
- **9**  
Dall'European Journal of Pain  
Efficacia a lungo termine della somministrazione di steroidi per via epidurale dopo nuovi episodi di lombalgia negli adulti anziani  
  
L'inattivazione farmacologica delle cortecce somatosensoriali secondarie e dell'insula posteriore dei primati riduce l'iperalgia termica
- **33**  
Corsi e Convegni  
Live Surgery in terapia antalgica  
*Vittorio Schweiger*  
  
La presa in carico del paziente con dolore cronico: un biglietto di andata e ritorno  
*Antonio Gioia*
- **36**  
Centri Terapia Dolore  
Il Centro della ASL Roma 4, Civitavecchia
- **37**  
Premi abstract 45° Congresso AISD 2022
- **38**  
Letteratura scientifica





## Consiglio Direttivo AISD 2020-2022

Presidente Maria Caterina Pace  
Presidente eletto 2022-2024 Gabriele Finco  
Vicepresidente Maurizio Evangelista  
Past President Stefano Coaccioli  
Segretario Maria Beatrice Passavanti  
Tesoriere Vittorio Schweiger

## Consiglieri

Caterina Aurilio  
Giancarlo Carli  
Diego Maria Michele Fornasari  
Nicola Luxardo  
Antonella Paladini  
Alberto Pasetto  
Enrico Polati  
Filomena Puntillo  
Stefano Tamburin  
Giustino Varrassi

## Referente attività clinico-assistenziali

Riccardo Rinaldi

## Rappresentanti Regionali 2020-2022

- Abruzzo, Alba Piroli
- Calabria, Alba Gervino
- Campania, Giovanni Iolascon
- Emilia Romagna, Daniele Battelli
- Lazio, Paolo Diamanti
- Liguria, Davide Gerboni
- Lombardia, Danilo Miotti
- Puglia, Fabrizio La Mura
- Toscana, Paolo Scarsella
- Trentino Alto Adige, Maurizio Salvaggio
- Umbria, Luca Di Cato

## Consiglio Direttivo AISD 2022-2024

Presidente Gabriele Finco  
Past President Maria Caterina Pace  
Presidente eletto biennio successivo  
Diego Maria Michele Fornasari  
Vice Presidente Stefano Tamburin  
Segretario Vittorio Schweiger  
Tesoriere Beatrice Passavanti

## Consiglieri

Nicola Luxardo  
Antonella Paladini  
Massimo Parolini  
Enrico Polati  
Filomena Puntillo  
Caterina Aurilio  
Giancarlo Carli  
Stefano Coaccioli  
Alberto Pasetto  
Giustino Varrassi

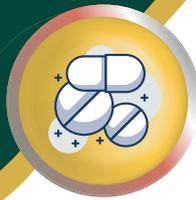
## Referente attività clinico-assistenziali

Riccardo Rinaldi

## Rappresentanti Regionali 2022-2024

- Abruzzo, Alba Piroli
- Calabria, Lucia Muraca
- Campania, Giovanni Iolascon
- Emilia Romagna, Antonio Gioia
- Lazio, Riccardo Rinaldi
- Liguria, Enrico Cinque
- Lombardia, Maria Elena Sparacino
- Puglia, Mariateresa Giglio
- Sardegna, Salvatore Sardo
- Sicilia, Marcello Calogero Romano
- Toscana, Paolo Scarsella
- Trentino Alto Adige, Maurizio Salvaggio
- Veneto, Ernesto Gastaldo

# DOCUMENTO IN MERITO ALL'INSERIMENTO IN LISTA DI TRASPARENZA DEI FARMACI ANALGESICI OPIACEI PER LA TERAPIA DEL DOLORE



Le società scientifiche AISD - Associazione Italiana per lo Studio del Dolore, SIMG - Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie, Federdolore-SICD - Società Italiana Clinici del Dolore, e SICIP - Società Italiana di Cure Palliative, insieme a Fondazione ISAL, Fondazione Paolo Procacci, Fondazione Onda e Cittadinanzattiva, esprimono preoccupazione circa la decisione di AIFA di inserire i farmaci oppiacei per la terapia del dolore in lista di trasparenza, vista la peculiarità della classe farmacologica in questione.

Tale decisione appare peraltro in controtendenza rispetto all'atteggiamento estremamente attento di AIFA circa la prescrizione di questi farmaci e le cautele suggerite dalle linee guida internazionali in merito alla gestione del dolore, in particolare quello cronico, con farmaci oppiacei, per il quale è fondamentale un approccio personalizzato, che comunque si è realizzato, a tutt'oggi, anche in presenza dell'utilizzo dei bioequivalenti (Volkow et al., 2018).

Ciò che preoccupa non è pertanto il bioequivalente in quanto tale, al quale si riconosce anche una valenza ai fini del contenimento della spesa farmaceutica, ma la sostituibilità automatica tra originatore e bioequivalente

e tra bioequivalente e bioequivalente, così come prevista dalla lista di trasparenza e che potrebbe risultare critica per i pazienti in trattamento con oppiacei (Ivanova et al. 2013).

Come classe di farmaci, gli oppiacei sono infatti associati a una ampia variabilità interindividuale di risposta e talora associati a un potenziale rischio per la vita (Overholser et al. 2011; Wong et al. 2022). Per la diagnosi e il trattamento del dolore, infatti, è fondamentale un approccio personalizzato e incentrato sulla persona, al fine di stabilire un'alleanza terapeutica tra paziente e medico, tant'è che prima di ricorrere ai farmaci oppiacei, si devono considerare quelle caratteristiche dei singoli pazienti che potrebbero influenzare la dose di oppiaceo da somministrare, valutare i fattori di rischio di abuso e implementare periodicamente un monitoraggio e un follow-up (George et al. 2019).

Questo garantisce che i farmaci oppiacei vengano utilizzati in modo appropriato e in linea con gli obiettivi del trattamento concordati con il paziente (riduzione dell'intensità del dolore e recupero della funzionalità).

Più specificatamente, nella terapia del dolore cronico, l'appropriatezza terapeutica è cruciale per assicurarsi un adeguato sollievo dal dolore e un profilo di sicurezza

## Documento condiviso e sottoscritto da:

- AISD - Associazione Italiana per lo Studio del Dolore
- SIMG - Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie
- Federdolore SICD - Società Italiana Clinici del Dolore
- SICIP - Società Italiana di Cure Palliative
- Fondazione Paolo Procacci
- Fondazione ISAL
- Fondazione Onda
- Cittadinanzattiva



accettabile, visto che gli oppiacei possono causare importanti effetti avversi, anche se assunti secondo le modalità indicate. I criteri di bioequivalenza, basati su parametri farmacocinetici quali Cmax e AUC, consentono una possibile variabilità della biodisponibilità dei farmaci generici, che può oscillare da +80% a +125% rispetto all'originatore (Howland, 2010; Gozzo et al. 2022). Nel caso degli oppiacei, nel passaggio da originatore a bioequivalente o da bioequivalente già in uso ad altro bioequivalente, tale variabilità potrebbe verosimilmente causare un insufficiente sollievo dal dolore, da un lato, con la possibile insorgenza di crisi d'astinenza, o un aumento del rischio di effetti collaterali anche gravi dall'altro.

Un altro aspetto riguarda poi la rotazione degli oppiacei, prevalentemente nel paziente con dolore associato al cancro, che si basa sul concetto di equianalgesia e che prevede criteri di conversione tra oppioidi che verrebbero completamente sovrattiti da un uso non controllato del bioequivalente, ancora una volta con rischi di reazioni avverse e fallimenti terapeutici, in un paziente molto fragile.

Pertanto, cambiamenti di marca di farmaco oppiaceo, con il passaggio a un oppiaceo bioequivalente potrebbero risultare critici soprattutto in individui con dolore cronico che utilizzano la terapia oppiacea a lungo termine e inoltre non sarebbe neanche possibile verificarlo ex ante, in quanto non sono immediatamente disponibili i range di bioequivalenza dei bioequivalenti.

Da notare, inoltre, che ciò determinerebbe o l'abbandono della terapia da parte del paziente a causa degli effetti

collaterali, con conseguente interruzione della necessaria continuità terapeutica, oppure una gestione autonoma della terapia da parte del paziente (con un'assunzione eccessiva del farmaco, rispetto a quanto prescritto) a causa della ridotta efficacia del farmaco. In ogni caso la sostituibilità dell'oppiaceo originatore con il bioequivalente imporrebbe un più frequente monitoraggio della terapia da parte del curante e costi aggiuntivi per il Sistema Sanitario per la gestione degli effetti collaterali o per successivi cambi di terapia.

Strategie per limitare i pericoli sopra esposti potrebbero essere quelle, da un lato di garantire la continuità nell'uso del farmaco originatore in quei pazienti cronici che con tale farmaco abbiano iniziato la loro terapia, e dall'altro fornire ai farmacisti le informazioni adeguate affinché il passaggio da un bioequivalente all'altro rispetti proprio i criteri di bioequivalenza.

Riconosciamo che l'approccio adottato dalle Autorità fino ad oggi sia stato corretto e che abbia consentito un uso responsabile degli oppiacei e dei loro generici. Pensiamo altresì che, al fine di un'ottimizzazione della gestione del paziente con dolore cronico risulti necessaria una maggiore formazione ed educazione di tutti gli stakeholder coinvolti, piuttosto che un'azione diretta ad un controllo di una prescrizione che ad oggi non risulta essere drasticamente in aumento.

Infine, sarebbe auspicabile un momento di condivisione e di confronto tra AIFA, Società Scientifiche coinvolte e Associazioni dei pazienti circa l'appropriatezza nell'uso degli oppioidi, generici e non.

## Riferimenti bibliografici

- George B, Minello C, Allano G, Maindet C, Burnod A, Lemaire A. Opioids in cancer-related pain: current situation and outlook. *Support Care Cancer*. 2019 Aug;27(8):3105-3118.
- Gozzo L, Caraci F, Drago F. Bioequivalence, Drugs with Narrow Therapeutic Index and The Phenomenon of Biocreep: A Critical Analysis of the System for Generic Substitution. *Healthcare (Basel)*. 2022 Jul 26;10(8):1392.
- Howland RH. Evaluating the bioavailability and bioequivalence of generic medications. *Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2010 Jan;48(1):13-6.
- Ivanova JI, Birnbaum HG, Yushkina Y, Sorg RA, Reed J, Merchant S. The prevalence and economic impact of prescription opioid-related side effects among patients with chronic noncancer pain. *J Opioid Manag*. 2013 Jul-Aug;9(4):239-54.
- Overholser BR, Foster DR. Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. *Am J Manag Care*. 2011 Sep;17 Suppl 11:S276-87.
- Volkow N, Benveniste H, McLellan AT. Use and Misuse of Opioids in Chronic Pain. *Annu Rev Med*. 2018 Jan 29;69:451-465.  
Wong AK, Somogyi AA, Rubio J, Philip J. The Role of Pharmacogenomics in Opioid Prescribing. *Curr Treat Options Oncol*. 2022 Oct;23(10):1353-1369.



# PREVENZIONE E TRATTAMENTO DEL DOLORE: QUALI RACCOMANDAZIONI?

**Angela Peghetti**

*Regione Emilia-Romagna, Settore Assistenza Ospedaliera,  
Direzione Generale per la cura della persona,  
Area del farmaco e dispositivi medici*



Quali sono, nella realtà, le linee guida presenti nel Sistema Nazionale delle Linee Guida che parlano e forniscono delle raccomandazioni di comportamento clinico rispetto alla prevenzione e al trattamento del dolore? E il tema dolore, che è un tema assolutamente trasversale, è presente nelle raccomandazioni di tutte le linee guida prodotte dalle Società Scientifiche che operano sul territorio nazionale italiano? Per rispondere a queste domande è stato consultato il Sistema Nazionale Linee Guida (ultima consultazione effettuata il 15 settembre 2022) sul quale sono state reperite 85 linee guida (LG) classificate in base all'area tematica: sono state classificate 23 aree tematiche non chiaramente distinte e in alcuni casi sovrapponibili. Ad esempio, area tematica "Diagnosi e terapia" e parallelamente "Diagnosi e trattamento" oppure "Terapia e monitoraggio" vs "Trattamento e follow-up". Dalle 85 LG ne sono state escluse 10 che non richiedevano la presenza specifica di

raccomandazioni relative al dolore, per esempio quella sull'appropriatezza d'uso delle protesi vascolari aortiche oppure linee guida sui disturbi specifici dell'apprendimento.

Nelle LG arruolate tantissime non avevano nei quesiti, negli outcome e nelle raccomandazioni alcun riferimento al dolore.

Che cosa significa più precisamente? Che per esempio diverse LG presentavano nella revisione della letteratura il riferimento al dolore, cioè, negli studi arruolati si parlava di dolore, però nella fase di produzione delle raccomandazioni il parametro dolore è stato omissso.

Le LG sono poi state suddivise in diversi ambiti quali l'ambito oncologico, ematologico, piuttosto che l'ambito cardio-toracovascolare, dove se, per esempio, pensiamo allo pneumotorace spontaneo primitivo, con l'inserimento dei sistemi di drenaggio, il dolore è un aspetto assolutamente importante e quindi il fatto che non sia stato preso in considerazione può rappresentare un problema che ci deve far riflettere.

La LG sulla gestione integrata del trauma maggiore è stata pubblicata in step successivi suddividendo le varie raccomandazioni in diversi documenti anche se si tratta di una sola linea guida, comunque nell'ambito traumatico le raccomandazioni non considerano il dolore, mentre, parallelamente, le molte LG disponibili in ambito oncologico considerano nelle raccomandazioni il tema

del dolore anche se, andando a verificare come è sviluppata la raccomandazione, si rileva che in tutte le LG viene riportata la stessa identica raccomandazione tratta dalle LG SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network).

Una LG prodotta dall'AIOM, Associazione Italiana Oncologia Medica, ha previsto il coinvolgimento della Associazione Italiana per lo Studio del Dolore.

È stata reperita una LG che è divisa in due ambiti, quella per l'agopuntura relativa alla terapia del dolore, che esplicita delle raccomandazioni sia nell'emicrania che nella lombosciatalgia. Mentre c'è una LG relativa alle fratture del femore prossimale nell'anziano che dedica uno specifico capitolo per la prevenzione e il trattamento del dolore. Questo è un esempio virtuoso che dovrebbe essere ricompreso in tutte le linee guida di tipo clinico-assistenziale.

Anche nelle LG relative all'ambito in cardio-toraco-vascolare, al trattamento laparoscopico del laparocoele, sono presenti o quesiti o outcome o raccomandazioni che considerano il dolore, nella LG sulla vasculite dei grossi vasi, le raccomandazioni riguardano solo delle indicazioni nella fase di accertamento, quindi nell'anamnesi e valutazione obiettiva del paziente senza riportare alcunché nella fase di gestione; infine, alcune linee guida considerano il dolore solo nei quesiti, negli outcome, nel monitoraggio senza però fornire delle specifiche raccomandazioni.

Delle 85 linee guida reperite ne sono state escluse 10; delle 75 selezionate, 22, quindi il 29%, non riportano alcun riferimento al dolore, 11 (14%), anche se indicano il dolore come outcome critico, non producono delle specifiche raccomandazioni in questo senso. Se sommiamo il 29 + il 14% arriviamo quasi alla metà delle LG pubblicate dal Sistema Nazionale LG.



Rimangono così 42 LG, 32 delle quali sono prodotte dalla società scientifica AIOM, Associazione Italiana di Oncologia Medica, Di queste 32, esclusa quella che l'AIOM ha prodotto in collaborazione con l'AIOS, tutte riportano, in relazione al dolore, la stessa identica raccomandazione; quindi, le raccomandazioni non sono tarate sulla singola situazione clinica, ma la raccomandazione che è stata presentata è stata estrapolata dalle linee guida con metodologia SIGN, e ripresa tout court. Sarebbe invece auspicabile uno sforzo per andare a tarare le raccomandazioni negli ambiti specifici di ogni condizione clinica.

Concludendo, il dolore rappresenta ancora una questione che necessita di approfondimenti e coinvolgimenti. Il problema dolore non è stato adeguatamente considerato dai vari panel che si sono occupati di raccomandazioni e LG.

Possiamo quindi dire che nonostante sia stato necessario arrivare a una legge, la legge 38/2010, dopo 12 anni stiamo ancora discutendo su come coinvolgere e aiutare i professionisti ad affrontare in maniera sempre più approfondita e sempre più precisa questo aspetto, perché continuano a sussistere delle situazioni in cui il tema dolore non è sufficientemente considerato. Credo anche che l'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore dovrebbe essere coinvolta in tutti i panel di elaborazione delle LG cliniche, in quanto il dolore rappresenta un aspetto assolutamente trasversale di tante problematiche cliniche.

\* Qui mi permetto una osservazione personale: le 23 aree potrebbero essere tranquillamente accorpate per rendere più fruibile e più semplice la modalità di consultazione per chi poi deve utilizzarle.



*Sintesi della relazione presentata al 45° Congresso AIOS, sessione "Dolore e linee guida"*



Ho il piacere di annunciare che da questo numero di Dolore aggiornamenti clinici una sezione del periodico sarà dedicata alla presentazione di alcuni articoli, tradotti in lingua italiana, pubblicati sull'European Journal of Pain. Questo grazie a un accordo tra la European Pain Federation, EFIC, l'editore Wiley e le varie Associazioni europee per lo studio del dolore che, come l'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore, sono anche Capitoli della IASP e dell'EFIC. L'EFIC ha dato quindi la possibilità a tutti i Capitoli europei di pubblicare sulle proprie riviste nazionali la traduzione nella loro lingua madre di alcuni articoli. L'European Journal of Pain (EJP) è la rivista scientifica della European Pain Federation, EFIC, edita da Wiley; è una rivista internazionale multidisciplinare attenta a tutti gli aspetti della ricerca e della gestione del dolore. Pubblica articoli di ricerca clinica e di base, in vari ambiti specialistici, anestesia, odontoiatria, neurologia e neurochirurgia, ortopedia, cure palliative, farmacologia, fisiologia, psichiatria, psicologia e riabilitazione; vengono trattati anche gli aspetti socio-economici del dolore.

I soci AISD hanno diritto all'accesso gratuito a tutti gli articoli pubblicati, ma non tutti hanno tempo di consultare e leggere ogni mese quanto pubblicato dall'EJP, ci auguriamo quindi che questa iniziativa e l'impegno di traduzione siano graditi ai nostri soci e ai lettori di Dolore aggiornamenti clinici.

*" Ci auguriamo che questa iniziativa e l'impegno di traduzione siano graditi ai nostri soci e ai lettori di Dolore aggiornamenti clinici."*



**Caterina Aurilio**  
Consigliere EFIC,  
Past President AISD 2014-2016

# Efficacia a lungo termine della somministrazione di steroidi per via epidurale dopo nuovi episodi di lombalgia negli adulti anziani

## *Long-term effectiveness of epidural steroid injections after new episodes of low back pain in older adults*

Michele Curatolo<sup>1,2</sup> | Sean D. Rundell<sup>2,3,4</sup> | Laura S. Gold<sup>2,5</sup> | P. Suri<sup>2,3</sup> | Janna L. Friedly<sup>2,3</sup> | Sdrj S. Nedeljkovic<sup>6</sup> | Richard A. Deyo<sup>2,7</sup> | Judith A. Turner<sup>2,7</sup> | Brian W. Bresnahan<sup>2,5</sup> | Andrew L. Avins<sup>8</sup> | Larry Kessler<sup>2,9</sup> | Patrick J. Heagerty<sup>2,10</sup> | Jeffrey G. Jarvik<sup>2,4,5</sup>

1) Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA

2) Evidence and Research (CLEAR) Center for Musculoskeletal Disorders, The University of Washington Clinical Learning, Seattle, WA, USA

3) Department of Rehabilitation Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA

4) Department of Neurological Surgery, University of Washington, Seattle, WA, USA

5) Department of Radiology, University of Washington, Seattle, WA, USA

6) Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Brigham and Women's Hospital, and Spine Unit, Harvard Vanguard Medical Associates, Boston, MA, USA

7) Department of Psychiatry & Behavioral Sciences, University of Washington, Seattle, WA, USA

8) Division of Research, Kaiser Permanente Northern California, Oakland, CA, USA

9) Department of Health Systems and Population Health, University of Washington, Seattle, WA, USA

10) Department of Family Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, OR, USA

### Corrispondenza

Michele Curatolo, Department of Anesthesiology & Pain Medicine, University of Washington, School of Medicine, Seattle, WA, USA.

Email: curatolo@uw.edu

## ABSTRACT

**Background:** Esiste un numero limitato di lavori sull'efficacia a lungo termine delle somministrazioni di steroidi per via epidurale (ESI) negli adulti più anziani, nonostante l'alta prevalenza di dolore lombare e agli arti inferiori in questa fascia di età. Abbiamo analizzato le ipotesi che gli adulti più anziani sottoposti a terapia con ESI, rispetto ai pazienti che non sono stati trattati con ESI: (1) hanno dolore, disabilità e qualità

di vita ('outcomes') peggiori pre-ESI, (2) hanno migliorato gli outcomes dopo ESI e (3) hanno migliorato gli outcomes per un effetto specifico ESI.

**Metodi:** Abbiamo studiato in modo prospettico i pazienti di età > 65 anni che presentavano all'assistenza sanitaria di base nuovi episodi di dolore lombare in tre sistemi sanitari statunitensi (BOLD registry). Gli outcomes erano l'intensità del dolore agli arti inferiori e alla schiena, la disabilità e la qualità della vita, valutati al

tempo basale 3-, 6-, 12- e 24-mesi di follow-up. Abbiamo suddiviso i partecipanti in: (1) ESI entro 6 mesi dalla prima visita (n = 295); (2) nessun ESI entro 6 mesi (n = 4809); (3) nessun ESI entro 6 mesi, con il punteggio di propensity-score corrispondente al gruppo 1 (n = 483). Abbiamo analizzato i dati utilizzando la regressione lineare e le Generalized Estimating Equations.

**Risultati:** l'intensità del dolore, la disabilità e la qualità della vita alla linea basale erano significativa-

mente peggiori nei pazienti ESI (gruppo 1) rispetto al gruppo 2. Il miglioramento dalla linea basale a 24 mesi in tutti i risultati è stato statisticamente significativo per il gruppo 1. Tuttavia, non sono state osservate differenze statisticamente significative tra le traiettorie di outcome per i gruppi 1 e 3 corrispondenti al propensity-score.

**Conclusioni:** Gli adulti più anziani trattati con ESI presentano un miglioramento a lungo termine.

Tuttavia, il miglioramento è improbabile a causa di uno specifico effetto ESI. Significato: in questo ampio studio prospettico negli adulti anziani, durato due anni, che presentavano un nuovo episodio di mal di schiena, il dolore lombare e agli arti inferiori, la disabilità e la qualità di vita sono migliorati dopo iniezioni di steroidi per via epidurale; purtroppo, la tecnica del propensity-score matching ha rivelato che il miglioramento era poco probabile che fosse il risultato dell'effetto specifico delle iniezioni, indicando che è improbabile che gli steroidi per via epidurale forniscano difficilmente benefici a lungo termine negli adulti anziani con nuovi episodi di dolore lombare e agli arti inferiori.

## 1 | INTRODUZIONE

Le iniezioni di steroidi per via epidurale (ESI) sono comunemente effettuate per trattare il dolore radicolare lombare, con o senza mal di schiena. Tra 52.347.000 pazienti Medicare, sono state eseguite quasi 2,2 milioni di iniezioni epidurali nel 2018 (Manchikanti et al., 2020). Revisioni sistematiche e meta-analisi hanno dimostrato un'efficacia a breve e medio termine (Bhatia et al., 2016; Chou et al., 2015; Oliveira et al., 2020; Pinto et al., 2012; Sharma et al., 2017). Il dolore lombare aumenta con l'età, con punte in pazienti di 80-89 anni (Wu et al., 2020) e spesso ha un sostanziale impatto negativo sulla funzione, l'umore e la qualità della vita negli adulti anziani (Docking et al., 2011). Tuttavia, la maggior parte degli studi clinici e delle revisioni sistematiche di ESI non si sono concentrati sulle popolazioni più anziane.

Il progetto Back pain outcomes che ha utilizzato Dati Longitudinali (BOLD) è stato progettato per descrivere la storia naturale del mal di schiena tra gli adulti anziani e valutare prospetticamente gli interventi per i pazienti di età > 65 e oltre con nuove strategie di cura per il mal di schiena, definito come tale per i pazienti che non erano stati visitati per mal di schiena nei precedenti 6 mesi (Jarvik et al., 2012). Prendendo in conside-

razione l'invecchiamento globale della popolazione, l'elevata prevalenza di dolore negli adulti anziani con un impatto sostanziale sulla loro qualità di vita e l'elevato uso di ESI, è sorta la necessità di studiare l'efficacia a lungo termine dell'ESI specificamente negli adulti anziani. In questo studio abbiamo utilizzato i dati BOLD per esaminare l'efficacia a lungo termine dell'ESI in un ampio campione di adulti anziani con nuovi episodi di mal di schiena, con o senza dolore agli arti inferiori. Abbiamo confrontato le curve del dolore, la disabilità e la qualità della vita negli anziani in 24 mesi con un nuovo episodio di mal di schiena trattato con o senza ESI nei primi 6 mesi dalla visita di arruolamento. Abbiamo esaminato le ipotesi secondo cui: (1) i pazienti con ESI avrebbero sofferto di dolore, disabilità e qualità della vita peggiori rispetto ai pazienti che non avevano ESI entro lo stesso periodo di tempo dopo la visita di arruolamento, (2) i pazienti sottoposti a ESI avrebbero migliorato il dolore, capacità e qualità della vita oltre 24 mesi rispetto a pazienti senza ESI negli stessi periodi di tempo e (3) miglioramento del dolore, della disabilità e della qualità della vita per uno specifico effetto ESI.

## 2 | METODI

La metodologia per stabilire la registrazione BOLD del dolore alla schiena e i metodi di raccolta dei dati sono descritti in dettaglio nel protocollo di studio (Jarvik et al., 2012).

### 2.1 | Partecipanti e scenario

Abbiamo reclutato i pazienti da tre sistemi sanitari integrati: Kaiser Permanente Northern California (KPNC), Henry Ford Health System (HFHS) e Harvard Vanguard Medical Associates (HVMA Boston). Il Comparative Effectiveness, Cost and Outcomes Research Center (CECORC) e il Center for Biomedical Statistics (CBS) presso l'Università di Washington (UW) hanno funto da Data Coordinating Center (DCC). Gli Institutional Review Boards (IRB) di tutti gli istituti partecipanti (UW, KPNC, HFHS e HVMA Boston) hanno esaminato e approvato lo studio. Le procedure seguite erano conformi alla dichiarazione di Helsinki del 1975, riveduta nel 1983. Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i pazienti, ai quali sono stati dati \$10 per ogni intervista completata (baseline e 3-, 6-, 12- e 24- mese follow-up). I pazienti sono stati identificati presso le cliniche di prima assistenza, le cliniche di cura urgente ed i reparti di emergenza. I pazien-

ti di età > a 65 anni con visite nelle ultime 3 settimane associate a una classificazione internazionale delle malattie (ICD-9) con codice di diagnosi che indica mal di schiena, con o senza dolore agli arti inferiori, sono stati arruolati (vedi protocollo di studio per l'elenco dei codici (Jarvik et al., 2012)). Il personale di ricerca ha contattato i potenziali partecipanti per telefono, e-mail, posta o di persona e li ha informati dello studio utilizzando un testo standardizzato. I criteri di esclusione consistevano nell'aver avuto assistenza sanitaria per il mal di schiena entro i 6 mesi precedenti, un precedente contatto per la registrazione alla partecipazione, un precedente intervento chirurgico alla colonna lombare e una deformità evolutiva della colonna vertebrale, la spondilopatia artropatia infiammatoria, una infezione maligna, una patologia oncologica negli ultimi 5 anni, ad esclusione del cancro della pelle non melanomatoso, un'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) negli ultimi 5 anni, indisponibilità telefonica, pianificazione di lasciare il sistema sanitario entro i prossimi 12 mesi, difficoltà nella comprensione dell'inglese e grave disabilità mentale che avrebbe potuto interferire con le risposte alle domande.

Dal 2010 al 2013 sono stati arruolati 5239 pazienti. Per questa analisi, abbiamo escluso i pazienti con

una procedura diversa dall'ESI durante i primi 6 mesi ( $n = 51$ ) e senza i dati delle cartelle cliniche elettroniche disponibili ( $n = 84$ ). Ci riferiamo alla prima visita come "prima visita", che si sia verificata o di persona o per telefono. La prima visita è stata una visita di anamnesi ed è stata separata dall'incontro clinico. Abbiamo classificato i partecipanti in tre gruppi ai fini del presente studio: (1) pazienti che hanno ricevuto ESI entro 6 mesi dalla prima visita ( $n = 295$ ); (2) tutti i pazienti senza ESI, che hanno ricevuto un intervento di chirurgia lombare o altri tipi di iniezione o un'ablazione con radiofrequenza entro 6 mesi ( $n = 4809$ ); (3) un sotto-insieme del gruppo due senza ESI o procedura lombare entro 6 mesi, il propensity-score soddisfaceva il gruppo ESI per le caratteristiche sociodemografiche di base, il sito di reclutamento, il dolore, la funzione, le caratteristiche psicologiche, la qualità della vita, lo stato di fumatore ed il Quan Comorbidity Score ( $n = 483$ ). La conferma della ESI e di altre procedure è stata determinata utilizzando i codici CPT ricavati dai dati delle cartelle cliniche elettroniche.

L'approccio per l'ESI sono stati transforaminali (ago posto nello spazio epidurale attraverso un forame intervertebrale) (Bhatia et al., 2016) o interlaminare (ago posto nello spazio epidurale attra-

verso lo spazio tra le lamine di due vertebre adiacenti) (Ghai et al., 2013).

## 2.2 | Misure

### 2.2.1 | Metodi di raccolta dei dati

I codici delle diagnosi (ICD-9) nei precedenti 12 mesi, la ricezione di una prescrizione di oppiacei >1 nei 12 mesi precedenti la prima visita, la via di somministrazione di ESI (interlaminare o transforaminale) e Quan Comorbidity Score sono state ricavate dalle cartelle cliniche elettroniche (EHR). Tutte le altre variabili sono state valutate per posta tramite questionari o interviste telefoniche, in base alle preferenze del paziente.

### 2.2.2 | Misure di base

Le misure di riferimento sono state registrate entro tre settimane dalla prima visita. Le caratteristiche sociodemografiche includevano: età, sesso, etnia, razza, stato civile e istruzione.

Le valutazioni per il dolore prese in considerazione sono state la durata del dolore, l'intensità del dolore agli arti inferiori ed alla schiena, i codici ICD-9 di diagnosi per la lombalgia nei precedenti 12 mesi e le prescrizioni di oppiacei rilasciate nei 12 mesi precedentemente alla prima visita. Ai pazienti è stato chiesto di indicare la

durata del dolore alla schiena o agli arti inferiori (sciatica), ad esempio <1 mese, 1-3 mesi, 3-6 mesi, 6-12 mesi, 1-5 anni e più di 5 anni. Utilizzando una scala di valutazione numerica (NRS) (Dworkin et al., 2005), abbiamo chiesto ai pazienti di valutare separatamente il loro dolore medio alla gamba e alla schiena negli ultimi 7 giorni, con 0 = nessun dolore e 10 = il peggior dolore immaginabile. Abbiamo valutato la disabilità correlata con il Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ) (Roland & Morris, 1983). Avevamo precedentemente modificato il questionario per aggiungere "gamba (sciatica)" alle parole "mal di schiena" nelle voci del questionario (Jarvik et al., 2012).

La depressione e l'ansia sono state valutate separatamente utilizzando il Patient Health Questionnaire-4 Depression and Anxiety Screen (PHQ-4) (Kroenke et al., 2003). L'aspettativa di guarigione è stata valutata chiedendo ai pazienti di utilizzare una scala da 0 a 10 per valutare la loro fiducia che il loro dolore sarebbe stato completamente risolto o al massimo in 3 mesi (0 = nessuna fiducia nel recupero; 10 = completa fiducia nel recupero). Abbiamo valutato la qualità della vita utilizzando l'EuroQol-5D (EQ-5D) (Nemeth, 2006), che consiste in cinque aree (mobilità, cura di sé, attività abituali, dolore/discomfort e ansia/depressione).

Altre caratteristiche sanitarie includono lo stato di fumatore e il Quan Comorbidity Score, calcolato utilizzando i codici ICD-9 nei 12 mesi precedenti la prima visita.

### 2.2.3 | Risultati

I risultati per confrontare i pazienti ai quali era stata somministrata ESI rispetto a quelli ai quali non veniva somministrata erano l'intensità del dolore agli arti inferiori ed alla schiena, RMDQ e EQ-5D come descritto in 'Misure di base'. I risultati sono stati valutati al tempo basale, ed a 3, 6, 12 e 24 mesi dopo l'inizio del trattamento.

## 2.3 | Analisi statistica

Le statistiche descrittive sono state utilizzate per riassumere le caratteristiche di base dei pazienti che hanno ricevuto il trattamento con ESI e di tutti gli altri pazienti che non hanno ricevuto il trattamento con ESI o altre procedure lombari entro 6 mesi dopo la prima visita. Per verificare l'ipotesi che i pazienti trattati con ESI avrebbero avuto maggiore dolore, disabilità e qualità della vita al tempo basale rispetto ai pazienti che non erano stati trattati con ESI entro lo stesso periodo di tempo dopo la prima visita, i punteggi del tempo basale medio dei due gruppi sono stati confrontati utilizzando la regressione lineare. Queste stime sono

state adattate per età, sesso, razza, istruzione, stato civile, luogo di reclutamento e durata del mal di schiena.

Per verificare l'ipotesi che i pazienti sottoposti a ESI avrebbero migliorato il dolore, la disabilità e la qualità della vita nell'arco di 24 mesi rispetto ai pazienti privi di trattamento con ESI negli stessi periodi di tempo, abbiamo stimato risultati longitudinali per quei pazienti con un trattamento ESI entro i primi 6 mesi vs il gruppo dei pazienti non-ESI, utilizzando equazioni di stima generalizzata (GEE) con una distribuzione Gaussiana e una struttura di correlazione non codificata.

Questa analisi descrittiva confronta gli andamenti non rettificati di ciascun gruppo, quindi tutti i tempi (linea di base, 3, 6, 12 e 24 mesi) sono stati inclusi e l'interazione per ESI/tempo è stata inclusa anche per le differenze del modello nel cambiamento nel tempo.

Per verificare l'ipotesi che il miglioramento del dolore, della disabilità e della qualità della vita fosse dovuto a uno specifico effetto del trattamento ESI, abbiamo confrontato il gruppo ESI con il gruppo propensity-score eguagliato a pazienti non-ESI con un processo in due fasi. Come prima cosa abbiamo creato il propensity-score. Abbiamo, pertanto, utilizzato un modello di regressione logistica contenente tutte le variabili di base sopra specificate per preve-

dere l'uso di qualsiasi metodica ESI entro 6 mesi. Abbiamo poi abbinato fino a due controlli per ogni caso in base al propensity-score all'interno di uno spettro di valutazione di 0.1. L'adeguatezza del processo di abbinamento è stata valutata ispezionando le distribuzioni dei propensity-score per ciascun gruppo, la distorsione percentuale standardizzata e il supporto di entrambi (Austin, 2011). Le caratteristiche di base dei gruppi accoppiati sono state confrontate utilizzando il t-test o il Chi-square, a seconda dei casi. In secondo luogo, abbiamo confrontato i risultati post-trattamento (6, 12 e 24 mesi) utilizzando i modelli GEE con una distribuzione gaussiana e una struttura di correlazione.

Ulteriori covariate nel modello GEE con questi gruppi abbinati includevano il tempo dei risultati post-trattamento (punti base e punti temporali di 3 mesi non sono stati inclusi poiché il trattamento con ESI è stato accertato da 0-6 mesi), un termine di interazione ESI-tempo, età, sesso, razza, etnia ispanica, istruzione, Quan Comorbidity Score, diagnosi di indice, sito di reclutamento, qualsiasi prescrizione di oppiacei precedenti e punteggi di base per: NRS per la valutazione del dolore agli arti inferiori, NRS per la valutazione del mal di schiena, durata del dolore alla schiena/ gamba, RMQD, EQ-5D, schermata di

ansia positiva, schermata di depressione positiva e aspettativa di recupero. Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando Stato IC 16.1 (College Station, TX), USA.  $p < 0,05$  con un test a due code è stato considerato statisticamente significativo.

### 3 | RISULTATI

#### 3.1 | Caratteristiche di base dei pazienti trattati con e senza ESI

Le caratteristiche di base e la completezza dei dati per i pazienti che sono stati trattati vs non sottoposti a ESI entro 6 mesi dalla prima visita sono elencati nella Tabella 1. Dei 295 pazienti del gruppo trattato con ESI, 158 (53,6%) hanno subito solo iniezioni interlaminari, 115 (39,0%) solo iniezioni trasforminali e 22 (7,5%) entrambe nei primi 6 mesi. La maggior parte dei pazienti che hanno ricevuto ESI hanno avuto la loro prima iniezione entro 3 mesi ( $n = 217$ , 74%), mentre 78 (26%) non hanno ricevuto la loro prima iniezione tra 3 e 6 mesi.

I pazienti sottoposti ad ESI 6 mesi dopo la prima visita hanno avuto dolore, disabilità e qualità della vita peggiori rispetto ai pazienti non sottoposti ad ESI nello stesso periodo di tempo (Tabella 2).

### 3.2| Tendenza dei pazienti trattati con e senza ESI (non comparabili)

Gli andamenti non corretti dell'intensità del dolore agli arti inferiori ed alla schiena, RMDQ e EQ-5D in pazienti trattati con e senza ESI (non comparabili) sono presentate nella Tabella 1 e illustrate nella Figura 1. Per tutti i risultati, ci sono state differenze statisticamente significative tra i gruppi e un significativo miglioramento nel tempo. Ad esempio, il dolore agli arti inferiori è passato da 5,8 (95% CI: 5,4, 6,1) al tempo basale a 3,6 (95% CI: 3,2, 4,0) a 12 mesi tra i pazienti sottoposti ad ESI, mentre è passato da 3,3 (95% CI: 3,2, 3,4) a 2,9 (95% CI: 2,8, 3,0) per quelli senza ESI. Per l'EQ-5D, il trattamento per via temporale non era significativo ( $p = 0,0647$ ).

### 3.3| Tendenze dei pazienti trattati con e senza ESI (comparabili)

La Tabella 3 presenta le caratteristiche di base dei pazienti sottoposti ad ESI e dei pazienti con propensity-score non sottoposti ad ESI o ad altre procedure lombari entro 6 mesi dalla prima visita. Non c'era alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi di riferimento. L'andamento post-trattamento dell'intensità del dolore agli arti inferiori ed alla

schiena, RMDQ e EQ-5D nei due gruppi sono presentate nella Tabella 2 e illustrate nella Figura 2. Per tutti i 4 risultati, nessuna differenza statisticamente significativa è stata abbinata tra il gruppo propensity-score sottoposto ad ESI e non-ESI e non è stato osservato alcun trattamento riguardo l'intenzione temporale.

## 4 | CONCLUSIONI DISCUSSIONI

### 4.1 | Principali risultati

Il dolore, la disabilità e la qualità della vita al tempo basale sono stati sostanzialmente peggiori nei pazienti che sono stati trattati con ESI nei primi 6 mesi dopo una visita iniziale per la terapia di un nuovo episodio di mal di schiena rispetto ai pazienti non sottoposti ad ESI. Le tendenze del dolore agli arti inferiori, mal di schiena e disabilità sono aumentate oltre 24 mesi nei pazienti trattati con ESI rispetto ai pazienti non ESI. Tuttavia, l'analisi del propensity-score ha rivelato che i pazienti con caratteristiche di base simili presentano risultati simili indipendentemente dal fatto che sia stato somministrato ESI, indicando che il miglioramento del decorso clinico dei pazienti trattati con ESI è assai improbabile che sia il risultato di uno specifico effetto del trattamento.

### 4.2 | Caratteristiche di base dei pazienti trattati con e senza ESI

I pazienti con ESI per 6 mesi dopo la prima visita hanno presentato peggior dolore, disabilità e qualità di vita al tempo basale rispetto ai pazienti ai quali non è stata somministrata ESI durante lo stesso periodo di tempo (Tabella 2). Queste differenze possono riflettere la preferenza dei medici di offrire un trattamento invasivo ai pazienti con alti livelli di dolore, scarso stato funzionale e scarsa qualità della vita, mentre i medici possono curare i pazienti in condizioni meno gravi con terapie non invasive.

Lo studio BOLD ha incluso pazienti con lombalgia, con o senza dolore agli arti inferiori. Questo spiega perché la maggior parte dei pazienti che hanno ricevuto un trattamento con ESI avevano una diagnosi di dolore assiale o una combinazione di dolore lombare ed agli arti inferiori (Tabella 1). In questo caso, il dolore lombare sembra essere tanto rilevante quanto il dolore agli arti inferiori in questa coorte, come documentato dall'intensità del dolore. Mentre il trattamento con ESI è raccomandato per la terapia del dolore radicolare (Chou et al., 2007; NICE, 2016), il 13,2% dei pazienti che ricevono una somministrazione con ESI non hanno dolore agli arti inferiori (Tabella 1). La logica per eseguire

**TABLE 1** Baseline characteristics of patients who received epidural steroid injections (ESI) and patients who did not receive ESI or other lumbar procedures within 6 months after the first episode of low back pain

	ESI (N = 295)		No procedure (N = 4809)	
	Mean or N	SD or %	Mean or N	SD or %
<b>Sociodemographic characteristics</b>				
Age (years) (mean and SD)	74.1	6.8	73.8	6.9
Sex (N and % Female)	188	63.7	3221	64.9
Ethnicity: hispanic (N and %)	14	4.8	288	6.0
<b>Race (N and %)</b>				
Black	43	14.6	735	15.3
White	220	74.6	3516	73.1
Asian	10	3.4	183	3.8
Other	18	6.1	322	6.7
No answer/missing	4.0	1	53	1.1
<b>Education (N and %)</b>				
High school or less	91	30.1	1444	30.0
Less than 4 years of college	94	31.9	1349	28.1
At least college graduate	110	37.3	2001	41.6
No answer/missing	0	0.0	15	0.3
<b>Marital status</b>				
Married or lives with partner	2912	60.6	177	60.0
Separated or divorced	800	16.6	46	15.6
Widowed	15	0.3	0	0.0
No answer/missing				
<b>Pain and function</b>				
<b>Pain duration (N and %)</b>				
<1 Month	85	28.8	1626	33.8
1-3 Months	69	23.4	922	19.2
3-6 Months	26	8.8	310	6.5
6-12 Months	21	7.1	282	5.9
1-5 Years	49	16.6	708	14.7
5+ Years	45	15.3	958	19.9
No answer/missing	0	0.0	3	0.1
Back pain intensity (NRS) (mean and SD)	6.1	2.8	5.0	2.8
Leg pain present (N and %)	256	86.8	2962	61.6
Leg pain intensity (NRS) (mean and SD)	5.8	3.2	3.3	3.3
Opioid prescription prior 12-months (N and %) <sup>a</sup>	63	21.4	649	13.5
<b>Index diagnosis code (N and %)</b>				
Axial pain	103	34.9	2312	48.1
Back and leg pain	118	40.0	777	16.2
Lumbar spinal stenosis	22	7.5	89	1.9
Compression fracture	0	0	8	0.2
Other	52	17.6	1623	33.8
Functional status (RMDQ) (mean and SD)	13.0	5.7	9.3	6.4
<b>Psychological characteristics and quality of life</b>				
Expectation for recovery (mean and SD)	5.8	3.5	5.4	3.7
Positive depression screen (N and %)	38	12.9	388	8.1
Positive anxiety screen (N and %)	51	17.3	580	12.1
EQ5D (mean and SD)	0.66	0.20	0.76	0.17
<b>General health</b>				
Current smoker (N and %)	20	6.8	291	6.1
<b>Quan comorbidity score (median, interquartile range)</b>				
0	173	58.6	2873	59.7
1	66	22.4	796	16.6
2	25	8.5	413	8.6
3+	30	10.2	602	12.5
NA	1	0.3	125	2.6

Note: Abbreviations: EQ5D, EuroQol-5D; N, Number of patients; NRS, Numerical rating score (0 = no pain, 10 = worst pain imaginable); RMDQ, Roland-Morris disability questionnaire; SD, Standard deviation.

<sup>a</sup>Thirty-seven patients in the no ESI group have missing opioid data.

Outcome	$\beta$	95% confidence interval		p-value
Leg pain intensity (NRS)	2.4	2.0	2.8	<0.001
Back pain intensity (NRS)	1.1	0.8	1.5	<0.001
Functional Status (RMDQ)	3.4	2.7	4.0	<0.001
EQ-5D	-0.091	-0.115	-0.068	<0.001

Note: Abbreviations: EQ5D, EuroQol-5D (0–100 scale); NRS, Numerical rating score (0 = no pain, 10 = worst pain imaginable); RMDQ, Roland-Morris Disability Questionnaire.

<sup>a</sup>Adjusted for age, sex, race, education, marital status, site, and back pain duration.

**TABLE 2** Adjusted<sup>a</sup> difference in mean baseline outcome scores for those who received epidural steroid injections (ESI) and patients who did not receive ESI or other lumbar procedure within 6 months after the first episode of low back pain

un trattamento con ESI in assenza di dolore alle gambe non è chiara.

### 4.3 | Tendenze nei pazienti trattati con e senza ESI

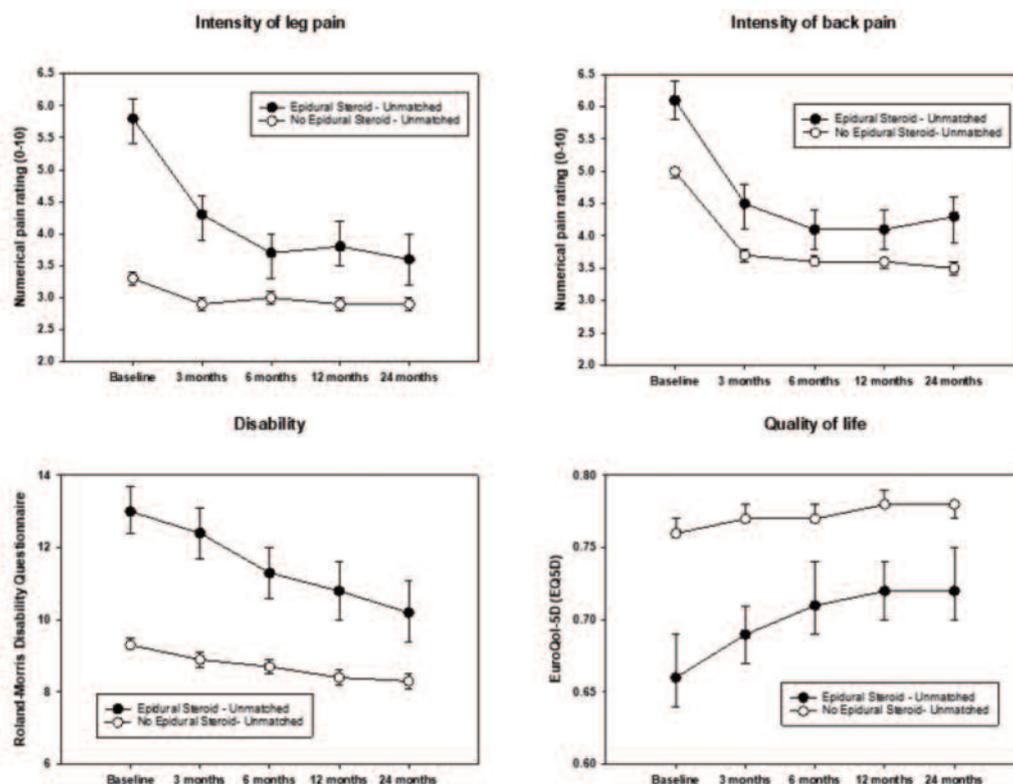
L'andamento del dolore, della disabilità e della qualità della vita è migliorato in 24 mesi in entrambi i pazienti che facevano parte del gruppo ESI e in quelli del gruppo

non-ESI o che facevano parte delle procedure lombari (Tabella 1 e Figura 1). Il gruppo ESI ha registrato punteggi peggiori rispetto ai risultati a livello basale, ma il loro miglioramento è stato più marcato e la differenza rispetto al gruppo non ESI è diminuita nel corso del tempo. Tuttavia, le due tendenze non si sovrappongono rispetto a ciascun risultato, indicando che il

gruppo ESI rappresenta una maggiore popolazione di pazienti più impegnativa con una prognosi meno favorevole.

Quando il gruppo ESI con il propensity-score è stato abbinato a un gruppo di pazienti a seconda delle caratteristiche di base, non è stata osservata alcuna differenza nell'andamento dei risultati (Figura 2).

Questo indica che mentre il grup-



**FIGURE 1** Trajectories of pain, disability and quality of life over 24 months in patients who received ESI ( $n = 295$ ) and all other unmatched patients who did not receive ESI or lumbar procedures ( $n = 4809$ ). Error bars are 95% confidence intervals. ESI within the first 6 months (yes/no) was the predictor; time (baseline, 3, 6, 12 and 24 months) and the interaction ESI/time were covariates. Leg pain: difference between groups,  $p < 0.0001$ ; change over time,  $p < 0.0001$ ; treatment by time interaction,  $p < 0.0001$ . Back pain: difference between groups,  $p < 0.0001$ ; change over time,  $p < 0.0001$ ; treatment by time interaction,  $p = 0.0081$ . Disability: difference between groups,  $p < 0.0001$ ; change over time,  $p < 0.0001$ ; treatment by time interaction,  $p = 0.0007$ . Quality of life: difference between groups,  $p < 0.0001$ ; change over time,  $p < 0.0001$ ; treatment by time interaction,  $p = 0.0647$

**TABLE 3** Baseline characteristics of patients who received ESI ( $n = 285$ ) and propensity score-matched patients who did not receive ESI or lumbar procedures ( $n = 483$ ). Of the 295 ESI patients, 10 could not be matched

	ESI (N = 285)		No procedure (N = 483)		p value
	Mean or N	SD or %	Mean or N	SD or %	
<b>Sociodemographic characteristics</b>					
Age (years) (mean and SD)	74.1	6.9	74.5	7.2	0.53
Sex (N and % Female)	181	63.51	288	59.63	0.29
Ethnicity (N and % Hispanic)	14	4.91	25	5.18	0.87
Race (N and %)					0.66
Black	216	75.8	346	71.6	
White	43	15.1	85	17.6	
Asian	9	3.2	19	3.9	
Other	17	6.0	33	6.8	
Education (N and %)					0.97
High school or less	88	30.9	149	30.9	
Less than 4 years of college	92	32.3	152	31.5	
At least 4-year college graduate	105	36.8	182	37.7	
<b>Pain and function</b>					
Pain duration (N and %)					0.96
<1 Month	79	27.7	131	27.1	
1–3 Months	67	23.5	119	24.6	
3–6 Months	26	9.1	51	10.6	
6–12 Months	20	7.0	37	7.7	
1–5 Years	48	16.8	78	16.2	
5+ Years	45	15.8	67	13.9	
Back pain intensity (NRS) (mean and SD)	6.1	2.9	5.9	2.6	0.36
Leg pain present (N and %)	248	87.0	408	84.5	0.33
Leg pain intensity (NRS) (mean and SD)	5.8	3.2	5.6	3.2	0.28
Opioid prescription prior 12-months (N and %)	61	21.4	99	20.5	0.77
<b>Index diagnosis code (N and %)</b>					
Axial pain	97	34.0	186	38.5	0.46
Back and leg pain	114	40.0	177	36.7	
Lumbar spinal stenosis	22	7.7	28	5.8	
Other	52	18.3	92	19.1	
Functional status (RMDQ) (mean and SD)	12.9	5.7	12.5	5.7	0.43
<b>Psychological characteristics and quality of life</b>					
Expectation for recovery (mean and SD)	5.8	3.5	5.8	3.5	0.76
Positive depression screen (N and %)	36	12.6	54	11.2	0.55
Positive anxiety screen (N and %)	47	16.5	79	16.4	0.96
EQ5D (mean and SD)	0.67	0.19	0.69	0.19	0.17
<b>General health</b>					
Smoking status (N and %)					0.58
Smoker or quit <1 year ago	19	6.7	34	7.0	
Opioid prescription prior 12-months (N and %)	61	21.4	99	20.5	0.77
<b>Quan comorbidity score (N and %)</b>					
0	166	58.3	293	60.7	0.35
1	66	23.2	88	18.2	
2	23	8.07	39	8.1	
3 or more	30	10.5	63	13.0	

Note: Abbreviations: EQ5D, EuroQol-5D; N, Number of patients; NRS, Numerical rating score (0 = no pain, 10 = worst pain imaginable); SD, Standard deviation; RMDQ, Roland-Morris disability questionnaire.

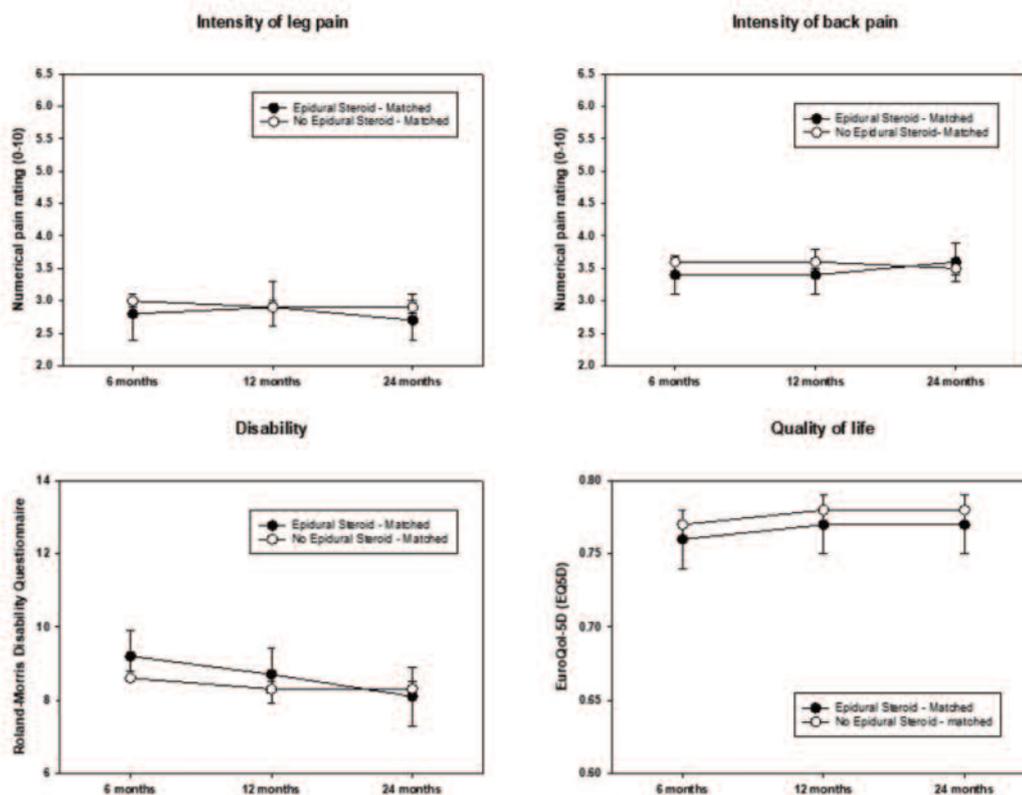
po di pazienti sottoposti a ESI è migliorato in 24 mesi (Figura 1), il miglioramento era il risultato improbabile di un effetto specifico dell'ESI. La storia naturale, la regressione della media e del placebo sono possibili spiegazioni per il miglioramento. Entrambi i pazienti trattati con e senza ESI possono essere migliorati grazie a un andamento favorevole della condizione, piuttosto che a causa dei trattamenti ricevuti (van der Gaag et al., 2019). I pazienti possono aver cercato assistenza medi-

ca quando presentavano la maggior parte dei sintomi e possono poi essere spontaneamente migliorati indipendentemente dal trattamento ricevuto (regressione alla media).

#### 4.4 | Punti di forza e limiti

Questo studio ha affrontato la necessità di un ampio studio prospettico comparativo sui trattamenti con ESI incentrato sugli adulti anziani. Il reclutamento mediante tre diversi sistemi di

assistenza sanitaria, cliniche di prima assistenza, cliniche di assistenza urgente e reparti di emergenza, l'ampia dimensione del campione e la natura pragmatica dello studio sono punti di forza in termini di generalizzazione dei risultati. Il periodo di follow-up di 24 mesi fornisce informazioni uniche sugli effetti a lungo termine del trattamento con ESI in molteplici domini quali dolore, funzionalità e qualità della vita. La mancanza di randomizzazione e del gruppo cieco limita la capacità di



**FIGURE 2** Trajectories of pain, disability and quality of life over 24 months in patients who received ESI ( $n = 285$ ) and propensity score-matched patients who did not receive ESI or lumbar procedures ( $n = 483$ ). Of the 295 ESI patients, 10 could not be matched. Error bars are 95% confidence intervals. To create the propensity score we used a model containing variables in the domains of sociodemographic characteristics, pain, function, psychosocial characteristics, quality of life, and health-related factors. Covariates in the generalized estimating equations model include assessment time (6, 12 and 24 months), interaction ESI-time, recruitment site, and variables in the domains of sociodemographic characteristics, pain, function, psychosocial characteristics, quality of life, and health-related factors. Leg pain: difference between groups,  $p = 0.267$ ; treatment by time interaction,  $p = 0.387$ . Back pain: difference between groups,  $p = 0.612$ ; treatment by time interaction,  $p = 0.212$ . Disability: difference between groups,  $p = 0.557$ ; treatment by time interaction,  $p = 0.151$ . Quality of life: difference between groups,  $p = 0.184$ ; treatment by time interaction,  $p = 0.917$

valutare pienamente l'efficacia comparativa di ESI vs. non-ESI, anche se il propensity-score corrispondente riduce la probabilità di bias associata alla mancanza di randomizzazione. Il nostro approccio basato sul propensity-score non sostituisce gli studi randomizzati controllati. Tuttavia, al meglio delle nostre conoscenze, gli studi controllati randomizzati con follow-up a lungo termine non sono disponibili per questa popolazione di pazienti. Poiché lo studio BOLD era stato progettato per riflettere la pratica clinica del mondo reale, i trattamenti e le tecniche non erano standardizzati, il che potrebbe aver introdotto cause non controllate di variabilità. Non abbiamo ottenuto dati su alcune variabili cliniche, come l'uso di steroidi solubili vs. polverizzati, o le dosi somministrate. Anche se improbabile, non possiamo escludere che differenti farmaci o dosi diverse produrrebbero risultati diversi. Abbiamo incluso nel gruppo ESI i pazienti che hanno ricevuto il trattamento entro 6 mesi dalla prima visita. Ciò è stato fatto per riflettere la pratica clinica, laddove il trattamento con ESI viene eseguito in momenti diversi per motivi diversi, come pure studi prolungati di trattamenti conservativi o di accesso ritardato alla terapia. Tuttavia, a causa di questo approccio, non abbiamo potuto includere il follow-up di 3 mesi nell'analisi dell'andamento

del propensity-score, impedendo la valutazione dell'effetto specifico a breve termine dell'ESI.

#### 4.5 | Implicazioni

Nonostante l'uso comune, la pratica di ESI rimane oggetto di dibattito. Revisioni sistematiche e meta-analisi hanno dimostrato l'efficacia a breve e medio termine per il dolore radicolare (Bhatia et al., 2016; Chou et al., 2015; Oliveira et al., 2020; Pinto et al., 2012; Sharma et al., 2017). Il presente studio ha mostrato miglioramenti a lungo termine dopo trattamento con ESI, ma questi miglioramenti erano probabilmente dovuti a ragioni diverse dal trattamento ESI.

I nostri risultati e le prove precedenti sollevano questioni riguardo il bilanciamento di rischi e benefici. Benefici a breve o medio termine possono essere utili in pazienti con alti livelli di dolore, disabilità e stress correlato al dolore. Tuttavia, una recente revisione sistematica e meta-analisi incentrata sulla rilevanza clinica dell'efficacia del trattamento con ESI ha rilevato che solo 4 su 17 studi hanno messo in evidenza effetti clinicamente rilevanti anche se la certezza delle prove era bassa o molto bassa (de Bruijn et al., 2021). In un ampio studio sulla popolazione di Medicare, il tasso (95% CI) di gravi eventi avversi alla colonna verte-

brale probabilmente associati a ESI lombare è stato stimato a 5,1 (2,3 a 11,0) per un milione di casi. (Eworuke et al., 2021). Oltre alle complicazioni procedurali, è importante considerare gli effetti collaterali che possono derivare dall'assorbimento sistemico degli steroidi e dalla conseguente soppressione del cortisolo (Friedly et al., 2018).

I risultati del nostro studio suggeriscono che è improbabile che gli adulti anziani con nuove terapie per il dolore lombare e agli arti inferiori sperimentino benefici a lungo termine dovuti a trattamenti con ESI. I medici possono informare i pazienti che potrebbero migliorare la loro condizione di dolore a lungo termine, indipendentemente dall'uso di ESI. L'evidenza per la pratica dell'ESI negli adulti anziani trarrebbe grande beneficio da studi randomizzati controllati che determinerebbero l'efficacia, l'efficacia comparativa e il valore dell'ESI come completamento alla cura multidisciplinare.

## Bibliografia

- Austin, P. C. (2011). An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behavioral Research*, 46, 399–424. <https://doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>
- Bhatia, A., Flamer, D., Shah, P. S., & Cohen, S. P. (2016). Transforaminal epidural steroid injections for treating lumbosacral radicular pain from herniated intervertebral discs: A systematic review and meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*, 122, 857–870. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001155>
- Chou, R., Hashimoto, R., Friedly, J., Fu, R., Bougatsos, C., Dana, T., Sullivan, S. D., & Jarvik, J. (2015). Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 163, 373–381. <https://doi.org/10.7326/M15-0934>
- Chou, R., Qaseem, A., Snow, V., Casey, D., Cross, J. T., Jr., Shekelle, P., & Owens, D. K. (2007). Diagnosis and treatment of low back pain: A joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Annals of Internal Medicine*, 147, 478–491. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17909209](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17909209)
- de Bruijn, T. M., de Groot, I. B., Miedema, H. S., Haumann, J., & Ostelo, R. (2021). Clinical relevance of epidural steroid injections on lumbosacral radicular syndrome-related symptoms: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Journal of Pain*, 37, 524–537. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000943>
- Docking, R. E., Fleming, J., Brayne, C., Zhao, J., Macfarlane, G. J., Jones, G. T., & Cambridge City over-75s Cohort Study. (2011). Epidemiology of back pain in older adults: Prevalence and risk factors for back pain onset. *Rheumatology (Oxford)*, 50, 1645–1653. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker175>
- Dworkin, R. H., Turk, D. C., Farrar, J. T., Haythornthwaite, J. A., Jensen, M. P., Katz, N. P., Kerns, R. D., Stucki, G., Allen, R. R., Bellamy, N., Carr, D. B., Chandler, J., Cowan, P., Dionne, R., Galer, B. S., Hertz, S., Jadad, A. R., Kramer, L. D., Manning, D. C., ... Witter, J. (2005). Core outcome measures for chronic pain clinical trials: Immpact recommendations. *Pain*, 113, 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.09.012>
- Eworuke, E., Crisafi, L., Liao, J., Akhtar, S., Van Clief, M., Racoosin, J. A., Wernecke, M., MacCurdy, T. E., Kelman, J. A., & Graham, D. J. (2021). Risk of serious spinal adverse events associated with epidural corticosteroid injections in the Medicare population. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 46, 203–209. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-101778>
- Friedly, J. L., Comstock, B. A., Heagerty, P. J., Bauer, Z., Rothman, M. S., Suri, P., Hansen, R., Avins, A. L., Nedeljkovic, S. S., Nerenz, D. R., Akuthota, V., & Jarvik, J. G. (2018). Systemic effects of epidural steroid injections for spinal stenosis. *Pain*, 159, 876–883. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001158>
- Ghai, B., Vadaje, K. S., Wig, J., & Dhillon, M. S. (2013). Lateral parasagittal versus midline interlaminar lumbar epidural steroid injection for management of low back pain with lumbosacral radicular pain: A double-blind, randomized study. *Anesthesia and Analgesia*, 117, 219–227. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182910a15>
- Jarvik, J. G., Comstock, B. A., Bresnahan, B. W., Nedeljkovic, S. S., Nerenz, D. R., Bauer, Z., Avins, A. L., James, K., Turner, J. A., Heagerty, P., Kessler, L., Friedly, J. L., Sullivan, S. D., & Deyo, R. A. (2012). Study protocol: The back pain outcomes using longitudinal data (bold) registry. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 13, 64. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-64>
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2003). The patient health questionnaire-2: Validity of a two-item depression screener. *Medical Care*, 41, 1284–1292. <https://doi.org/10.1097/01.MLR.0000093487.78664.3C>
- Manchikanti, L., Sanapati, M. R., Soin, A., Manchikanti, M. V., Pampati, V., Singh, V., & Hirsch, J. A. (2020). An updated analysis of utilization of epidural procedures in managing chronic pain in the Medicare population from 2000 to 2018. *Pain Physician*, 23, 111–126.
- Nemeth, G. (2006). Health related quality of life outcome instruments. *European Spine Journal*, 15(Suppl 1), S44–S51. <https://doi.org/10.1007/s00586-005-1046-8>
- NICE. (2016). Low back pain and sciatica in over 16s: Assessment and management. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>.
- Oliveira, C. B., Maher, C. G., Ferreira, M. L., Hancock, M. J., Oliveira, V. C., McLachlan, A. J., Koes, B. W., Ferreira, P. H., Cohen, S. P., & Pinto, R. Z. (2020). Epidural corticosteroid injections for sciatica: An abridged cochrane systematic review and meta-analysis. *Spine*, 45, E1405–E1415. <https://doi.org/10.1097/BRS.00000000000003651>
- Pinto, R. Z., Maher, C. G., Ferreira, M. L., Hancock, M., Oliveira, V. C., McLachlan, A. J., Koes, B., & Ferreira, P. H. (2012). Epidural corticosteroid injections in the management of sciatica: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 157, 865–877. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23362516>
- Roland, M., & Morris, R. (1983). A study of the natural history of back pain. Part 1: Development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine*, 8, 141–144. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=6222486](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6222486)
- Sharma, A. K., Vorobeychik, Y., Wasserman, R., Jameson, J., Moradian, M., Duszynski, B., & Kennedy, D. J. (2017). The effectiveness and risks of fluoroscopically guided lumbar interlaminar epidural steroid injections: A systematic review with comprehensive analysis of the published data. *Pain Medicine*, 18, 239–251. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw131>
- van der Gaag, W. H., Enthoven, W. T. M., Luijsterburg, P. A. J., van Rijkevorsel-Scheele, J., Bierma-Zeinstra, S. M. A., Bohnen, A. M., van Tulder, M. W., & Koes, B. W. (2019). Natural history of back pain in older adults over five years. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 32, 781–789. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2019.06.190041>
- Wu, A., March, L., Zheng, X., Huang, J., Wang, X., Zhao, J., Blyth, F. M., Smith, E., Buchbinder, R., & Hoy, D. (2020). Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: Estimates from the global burden of disease study 2017. *Annals of Translational Medicine*, 8, 299. doi:10.21037/atm.2020.02.175

*Informazioni sul lavoro svolto dai singoli autori per la preparazione dell'articolo, sui finanziamenti e sugli eventuali conflitti di interesse sono stati indicati nel testo originale e sono reperibili nel sito dell'Editore a questo link:*  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejp.1975>

*Traduzione a cura di Caterina Aurilio*

# L'inattivazione farmacologica delle cortecce somatosensoriali secondarie e dell'insula posteriore dei primati riduce l'iperalgia termica

## *Pharmacological inactivation of the primate posterior insular/secondary somatosensory cortices attenuates thermal hyperalgesia*

Kazuaki Nagasaka<sup>1</sup> | Ichiro Takashima<sup>2</sup> | Keiji Matsuda<sup>3</sup> | Noriyuki Higo<sup>3</sup>

1) Human Informatics and Interaction Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Ibaraki, Japan, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba-City, Japan. Institute for Human Movement and Medical Sciences, Niigata University of Health and Welfare, Niigata-City, Japan, Department of Physical Therapy, Niigata University of Health and Welfare, Niigata-City, Japan

2) Human Informatics and Interaction Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Ibaraki, Japan, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba-City, Japan

3) Human Informatics and Interaction Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Ibaraki, Japan

### Corrispondenza

Kazuaki Nagasaka, Institute for Human Movement and Medical Sciences, Niigata University of Health and Welfare, 1398 Shimami-Cho, Kita-Ku, Niigata 950-3198, Japan. Email: nagasaka@nuhw.ac.jp

## ABSTRACT

**Background:** Abbiamo in precedenza creato un modello di dolore centrale post-ictus (CPSP) nel macaco e confermato il coinvolgimento di una maggiore attività della corteccia insulare posteriore (PIC) e della corteccia somatosensoriale secondaria (SII) a stimoli somatosensoriali di allodinia meccanica mediante una combinazione di tecniche di imaging con inattivazione farmacologica locale. Però non è chiaro se lo stesso intervento sarebbe efficace per l'iperalgia termica. Pertanto, utilizzando il modello di macaco, abbiamo esaminato le risposte comportamentali agli stimoli termici a seguito

dell'inattivazione farmacologica della PIC/SII.

**Metodi:** Sono stati creati due modelli di CPSP su macaco basati su lesioni emorragiche unilaterali indotte dalla collagenasi nel nucleo posterolaterale ventrale del talamo. Per valutare la percezione del dolore, sono state misurate le latenze di allontanamento a stimolazione termica di 37, 45, 50, 52 e 55°C alle mani. Diverse settimane dopo l'induzione della lesione, è stata eseguita l'inattivazione farmacologica della PIC/ SII mediante microiniezione di muscimolo. L'effetto dell'inattivazione sulla latenza di allontanamento è stata

valutata confrontando la latenza di allontanamento dopo l'iniezione del solo solvente.

**Risultati:** Diverse settimane dopo l'induzione delle lesioni talamiche, entrambi i macachi hanno presentato una riduzione delle latenze di allontanamento alla stimolazione termica (<50) sulla mano controllata, indicando l'insorgenza dell'iperalgia termica. Quando le PIC/SII sono state inattivate dal muscimolo, le latenze di allontanamento agli stimoli termici di 50 e 52°C sono aumentate significativamente rispetto a quelle dopo l'iniezione del solo solvente.

**Conclusioni:** I nostri dati sottoli-

neano che l'aumento dell'attività nella PIC/SII dopo la comparsa di lesioni talamiche può contribuire al dolore patologico di diversa origine e la modulazione dell'attività PIC/SII può essere un approccio terapeutico per l'iperalgia termica. **Significato:** Il CPSP è causato da lesioni da ictus nel sistema sensoriale e caratterizzato da allodinia meccanica o iperalgia termica. L'inattivazione della PIC/SII ha un effetto analgesico sull'allodinia meccanica; tuttavia, non è chiaro se lo stesso intervento potrebbe ridurre l'iperalgia termica. Qui, utilizzando il modello di macaco, abbiamo dimostrato che l'inattivazione di queste cortecce riduce l'ipersensibilità agli stimoli termici. Questo risultato sottolinea che l'aumento dell'attività della PIC/SII può contribuire al dolore patologico di diversa origine.

## 1 | INTRODUZIONE

Il dolore da post-ictus centrale (CPSP), un tipo di dolore neuropatico, è un dolore cronico intrattabile causato da ictus nella via somatosensoriale del sistema nervoso centrale (Krause et al., 2012; Lampl et al., 2002; MacGowan et al., 1997). I pazienti con CPSP spesso soffrono di dolore evocato e dolore spontaneo, e questi sintomi sono stati riportati in circa il 50% dei pazienti (Andersen et al., 1995; Klit et al., 2011). Il dolore evocato è spesso causato da calore, freddo e sensazioni somatiche ed è clinicamente distinto in allodinia (cioè un dolore anormale prodotto da uno stimolo che normalmente non causa dolore) e iperalgia (cioè, un aumento del dolore provocato da uno stimolo che normalmente provoca dolore; Jensen & Finnerup, 2014). I dati di imaging cerebrale dei pazienti con CPSP hanno dimostrato che le attività cerebrali delle regioni corticali, compreso il dolore fisiologico, erano aumentate eccessivamente e si è pensato che potessero svolgere ruoli importanti nella percezione del dolore evocato (Ducreux et al., 2006; Ohn et al., 2012; Peyron et al., 1998). Tuttavia, molto rimane irrisolto per quanto riguarda la comprensione di come questi sintomi dolorosi, dopo la comparsa di lesioni nelle vie somatosensoriali, fossero correlati ad un aumento

delle attività cerebrali rivelate dalle tecniche di imaging in pazienti con CPSP.

Poiché il nucleo posterolaterale ventrale (VPL) del talamo è uno dei siti più comuni negli esseri umani per le lesioni da ictus responsabili della CPSP (Krause et al., 2012; Lampl et al., 2002), i modelli animali di CPSP sono stati sviluppati sulla base di lesioni del VPL (Wasserman & Koeberle, 2009). Recentemente, abbiamo stabilito un modello non umano, in un primate, di CPSP utilizzando il macaco rhesus, basato su una lesione emorragica focale del VPL (Nagasaka, Takashima, et al., 2017). Dopo l'induzione di una lesione a livello del VPL, il modello macaco ha mostrato risposte comportamentali che sono state interpretate come riflettenti allodinia meccanica e iperalgia termica della mano contralaterale (Nagasaka, Takashima, et al., 2017). Inoltre, la risonanza magnetica funzionale (fMRI) ha dimostrato che le aumentate attività cerebrali nelle regioni legate al dolore ipsilesionale come la corteccia insulare posteriore (PIC), la corteccia somatosensoriale secondaria (SII) e la corteccia cingolata anteriore erano provocate da una stimolazione tattile innocua della mano colpita, suggerendo un'associazione con l'allodinia meccanica (Nagasaka et al., 2020). Ancora più importante, quando la PIC/SII

è stata inattivata dalla microiniezione del muscimolo, un agonista del recettore GABAA, i cambiamenti comportamentali legati all'allodinia meccanica sono stati smorzati (Nagasaka et al., 2020). Anche se questa evidenza indica che l'inattivazione della PIC/SII provoca un effetto analgesico sull'allodinia meccanica in seguito all'induzione di lesioni del VPL, non è chiaro se gli stessi interventi farmacologici possano ridurre l'ipersensibilità agli stimoli termici, cioè l'iperalgia termica.

Un precedente studio di fMRI che ha utilizzato scimmie ha dimostrato che una parte della regione della PIC/SII mostrava risposte simili alla stimolazione nocicettiva termica e tattile. Pertanto, nel presente studio, per valutare se l'attività della PIC/SII sia una comune base neuronale per il dolore patologico, indotto da stimoli meccanici e termici dopo la comparsa di lesioni a livello del VPL, abbiamo studiato le risposte comportamentali agli stimoli al calore seguiti da inattivazione farmacologica della PIC/SII utilizzando il macaco come modello della CPSP.

## 2 | METODI

### 2.1 | Soggetti

In questo studio sono state utilizzate due scimmie macaco rhesus (*Macaca mulatta*) (Macaco M:

maschio, 5,1 kg; Macaco P: maschio, 8,9 kg). Le scansioni anatomiche della MRI e parte dei dati comportamentali nel presente studio sono stati ricavati dai nostri studi precedenti (Nagasaka, Takashima, et al., 2017; Nagasaka et al., 2020, 2021), ma i dati sono stati presentati e analizzati in modo diverso. In particolare, i risultati relativi al comportamento dopo l'inattivazione della PIC/SII erano dati originali (descritti in dettaglio di seguito). Gli esperimenti sono stati approvati dal Comitato per la cura e l'uso degli animali dell'Istituto Nazionale di Scienze e Tecnologie Industriali Avanzate e il protocollo per l'uso degli animali è stato effettuato in conformità con le linee guida della "Guida per la cura e l'uso di animali da laboratorio" (Ottava ed., Consiglio Nazionale delle Ricerche delle Accademie Nazionali). L'ambiente di allevamento delle scimmie era lo stesso utilizzato nei nostri studi precedenti (Murata et al., 2015; Yamamoto et al., 2019).

### 2.2 | Iniezione di collagenasi e conferma del sito della lesione

È stata indotta una lesione emorragica mediante la somministrazione di collagenasi nel VPL sinistro come precedentemente descritto (Nagasaka et al., 2020; Nagasaka, Takashima, et al., 2017).

È stata fatta un'incisione del cuoio capelluto, e sono stati fissati nel cranio dei perni compatibili con la MRI sotto anestesia con pentobarbital (25 mg/kg). Pochi giorni dopo, sotto anestesia con midazolam (0,3 mg/kg), medetomidina (0,05 mg/kg) e ketamina (4 mg/kg), i macachi sono stati posti in un casco stereotassico ed è stato utilizzato un sistema di RM 3,0 T (Philips Ingenia 3.0 T, Philips Healthcare, Best, Paesi Bassi) per ottenere le immagini strutturali del cervello. In seguito alla risonanza magnetica, la subregione del VPL relativa alla sensazione tattile della mano è stata identificata da una registrazione elettrofisiologica in cui l'attività multiunitaria è stata acquisita durante stimoli tattili leggeri applicati alla superficie del corpo controlaterale. La registrazione elettrofisiologica è stata ottenuta sotto anestesia di ketamina. Successivamente, la collagenasi di tipo IV (C5138; Sigma, 200 U/ml in soluzione salina), un enzima che riproduce le condizioni patologiche che assomigliano da vicino all'emorragia clinica (Rosenberg et al., 1990), è stata iniettata nella sub-regione identificata del VPL nella quale i neuroni sono stati attivati dagli stimoli tattili. Ad entrambi i macachi sono state somministrate due iniezioni di 4- $\mu$ l separate da 1 mm nella direzione dorsoventrale.

L'entità delle lesioni emorragiche è

stata confermata dalla risonanza magnetica. Tre mesi dopo l'iniezione della collagenasi, le scansioni strutturali ponderate T1 della MRI sono state ottenute facendo uso di un sistema di 3.0 T MRI. Prima e durante le scansioni, i macachi venivano anestetizzati con i metodi sopra descritti. Il protocollo per la risonanza magnetica è dettagliato nel nostro precedente articolo (Nagasaka, Takashima, et al., 2017). L'area della lesione indotta dalla collagenasi è stata vista come un nucleo ipointenso, la cui luminosità era inferiore a quella della sua controparte controlaterale (Nagasaka et al., 2020; Nagasaka, Takashima, et al., 2017). Inoltre, la posizione della lesione è stata valutata anche istologicamente nelle sezioni di cervello colorate con Nissl. In breve, i macachi sono stati anestetizzati profondamente con pentobarbital e poi sono stati perfusi per via trans-cardiaca con 4% di paraformaldeide e 0,1% di glutaraldeide tamponato con fosfato. Dopo la perfusione, i cervelli sono stati rimossi e sono state tagliate le sezioni coronali (spessore 18µm). Successivamente, è stata eseguita la colorazione di Nissl e le immagini delle sezioni colorate sono state rilevate con un microscopio Keyence BZ-8100 (Keyence). Le aree lesionate sono state definite come aree con una densa concentrazione di piccole cellule (5-10 µm di diametro), che

comprendeva cellule gliali e sangue (Nagasaka, Takashima, et al., 2017). Metodi istologici dettagliati sono stati descritti in precedenti articoli (Nagasaka et al., 2021; Nagasaka, Takashima, et al., 2017).

### 2.3|Test di allontanamento termico

Come descritto nel nostro studio precedente (Nagasaka, Takashima, et al., 2017), per valutare la percezione del dolore a livello delle mani dopo l'induzione della lesione del VPL, è stato eseguito un test di allontanamento termico. Durante la prova, il macaco era seduto su di una sedia adatta ai primati e i polsi di entrambe le zampe anteriori erano posizionati in un piano orizzontale all'altezza dei fianchi e la superficie del piatto era mantenuta a 37°C per gli stimoli di controllo ed a 45, 50, 52 e 55°C per gli stimoli termici. La mano del macaco era posizionata sul piatto, e venivano misurate le latenze per il tempo che la mano del macaco lasciava il piatto come pure il grado con cui lo stimolo termico influenzava le latenze di allontanamento.

Sebbene durante la prova sia stato permesso al macaco di uscire liberamente dallo stimolo termico, per evitare il rischio di ustioni a bassa temperatura dovute al contatto prolungato con la piastra, la durata di una singola prova è stata progettata per non più di 60s. Inoltre

sono state eseguite prove multiple (massimo cinque) ad ogni temperatura fino a quando il tempo totale di contatto con la piastra eccedeva i 90 s. Sono state misurate le latenze di allontanamento di entrambe le mani a ogni stimolo termico e la media delle latenze è stata calcolata entro un giorno.

La prova dell'allontanamento termico è stata eseguita 1 giorno/settimana per il Macaco M e 1-5 giorni/settimana per il Macaco P.

### 2.4|Inattivazione farmacologica

Per indagare la relazione tra l'attività della PIC/SII e l'iperalgia termica, abbiamo misurato la latenza di allontanamento agli stimoli termici dopo inattivazione farmacologica della PIC/SII, utilizzando il muscimolo. La procedura era la stessa utilizzata in uno studio precedente che esaminava l'effetto della stimolazione tattile sull'allodinia dopo l'inattivazione (Nagasaka et al., 2020). In anestesia generale con medetomidina (0,05 mg/kg), è stata usata una microsiringa per iniettare lentamente il muscimolo (5 µg/µL disciolto in tampone fosfato 0,1 M a pH 7,4; Sigma, St. Louis, MO, USA) o il solo solvente (tampone fosfato 0,1 M a pH 7,4) nella porzione dorsale della PIC/SII, ipsilaterale all'emisfero con la lesione

talamica. Come riportato in uno studio precedente (Nagasaka et al., 2020), le coordinate della PIC/SII sono state determinate facendo riferimento alle singole immagini strutturali della RM. Durante l'inserimento della siringa, l'ago era inclinato di 30° lateralmente rispetto all'asse verticale per evitare lesioni alla corteccia motoria primaria (M1) e venivano iniettate 3 µl in due siti separati da 5 mm nella PIC/SII. In particolare, in entrambi i macachi utilizzati nel presente esperimento, il sito di iniezione selezionato era un'area in cui l'aumento dell'attività cerebrale in risposta alla stimolazione tattile era stato confermato dalla fMRI del nostro studio precedente (Nagasaka et al., 2020). Per interrompere l'anestesia, è stato somministrato l'atipamezole (0,125 mg/kg) per via intramuscolare, e 30 minuti dopo la somministrazione, è stato eseguito il test di allontanamento termico, come descritto sopra. Gli esperimenti con le iniezioni sono stati condotti a intervalli di almeno 1 giorno. Gli esperimenti di inattivazione farmacologica sono stati eseguiti a 4 mesi per il Macaco M e 7 mesi per il Macaco P dopo l'iniezione di collagenasi. La ragione di questa differenza nei tempi è la diversa tempistica dell'inizio della diminuzione delle latenze di allontanamento agli stimoli termici e la temporizzazione ritardata delle misurazioni

della fMRI come riportato nello studio precedente (Nagasaka et al., 2020). Quattro iniezioni di muscimolo sono state somministrate a entrambi i macachi e rispettivamente tre e quattro iniezioni del solo solvente sono state somministrate al Macaco M ed al Macaco P. Come descritto sopra, l'analisi della media della latenza di allontanamento per ogni stimolo termico è stata fatta in un giorno.

### 2.5 | Analisi statistica

Per valutare il grado al quale lo stimolo termico contribuisce alle latenze di allontanamento, abbiamo misurato le latenze di allontanamento in secondi e calcolato un rapporto dividendo la latenza di ogni stimolo termico per la latenza della stimolazione di controllo a 37°C ottenute nello stesso giorno. Inoltre, per confrontare le latenze di allontanamento dopo l'inattivazione della PIC/SII con quella prima e dopo l'induzione delle lesioni talamiche, abbiamo definito tre condizioni: "pre-lesione," "post-lesione," e "iniezione di muscimolo." L'insieme dei dati per ciascuna condizione consisteva in otto dati comportamentali ottenuti dai due macachi. I risultati "post-lesione" consistevano in risultati comportamentali ottenuti da, 11-12 e 17-18 settimane dopo l'iniezione di collagenasi rispettivamente per il Macaco M ed il Macaco P.

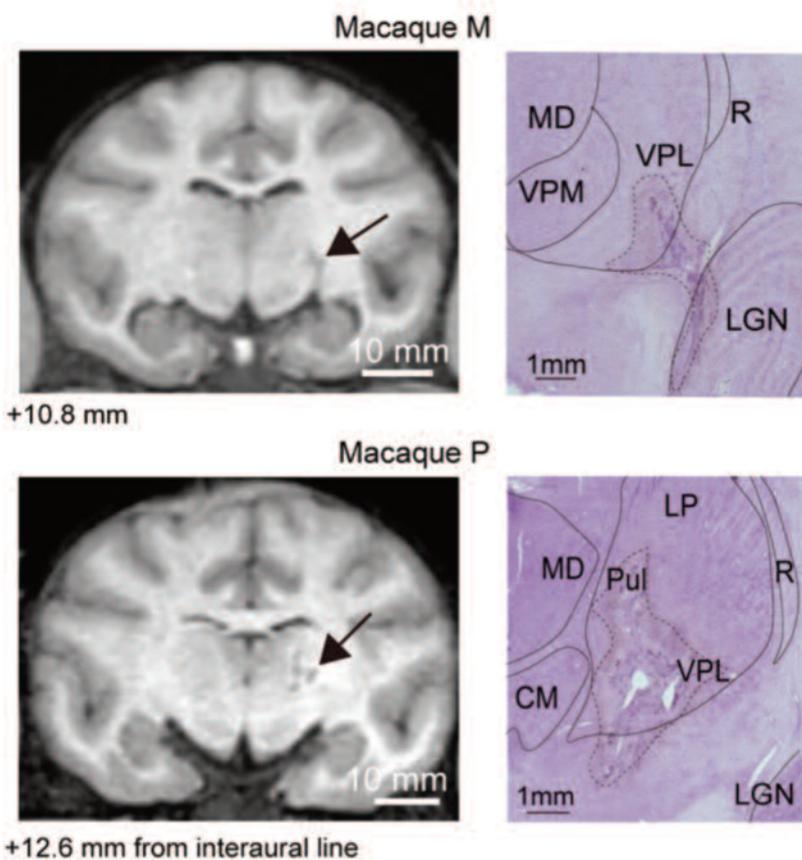
La significatività statistica è stata valutata da test non parametrici, tra cui il test U di Mann-Whitney e l'analisi unidirezionale di Kruskal-Wallis della varianza (ANOVA) con il test post hoc di Dunn. In tutti i test statistici, un valore di p inferiore a 0,05 è stato considerato significativo.

## 3 | RISULTATI

### 3.1 | Cambiamenti comportamentali dopo la lesione talamica

La Figura 1 mostra le scansioni della MRI e le sezioni colorate con Nissl che rappresentano l'area lesionale di ciascun macaco, ciascuna delle quali ha confermato che la lesione includeva il VPL in entrambe le immagini. Aree di lesione diverse dal VPL sono state osservate nel nucleo pulvinare (Pul) nel Macaco P e nel nucleo genicolato laterale (LGN) nel Macaco M.

Durante il periodo pre-lesionale, la mano contralesionale di entrambi i macachi mostrava latenze a stimoli di 45 e 50°C, che erano simili alle latenze dello stimolo di controllo a 37° C. Tuttavia, le latenze dello stimolo a 52 e 55°C tendevano ad essere più corte dello stimolo a 45 o 50°C (Figura 2). Nel Macaco M (Figura 2, a sinistra), a 5-6 settimane e più tardi dopo l'induzione delle lesioni, la latenza di allonta-



**FIGURE 1** Lesion extent in a CPSP model. Coronal MRI scans (left) and coronal Nissl-stained sections (right) represent the extent of the lesion in macaques used in the current experiment. Black arrows in the MRI scan and the dashed line areas in the Nissl-stained section indicate the lesion area. Borders of the subthalamic nucleus were drawn in reference to a monkey brain atlas (Saleem & Logothetis, 2007). CM; central medial nucleus; LGN, lateral geniculate nucleus; LP, lateral posterior nucleus; Pul, pulvinar nucleus; R, reticular nucleus; VPM, ventral posteromedial nucleus; VPL, ventral posterolateral nucleus.

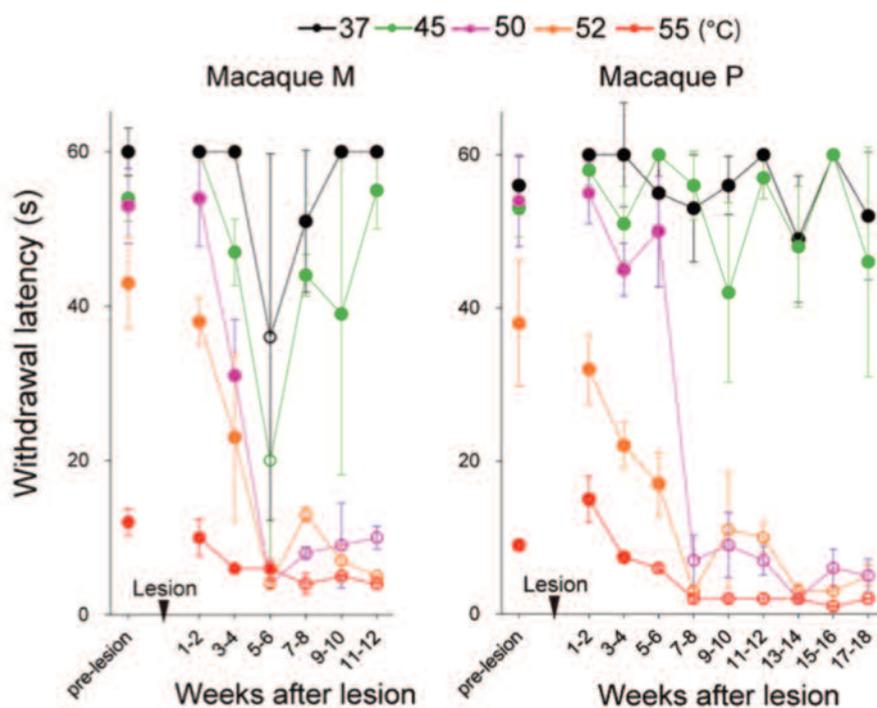
namento agli stimoli termici di 50 e 52°C è scesa al di sotto dei valori inferiori dell'intervallo di confidenza (CI) del 95% per le latenze ottenute da stimoli simili prima dell'induzione delle lesioni talamiche (limite inferiore più basso del 95% prima della lesione, 31.77 per 50°C e 21.27 per 52°C). Inoltre, la riduzione delle latenze di allontanamento dallo stimolo termico a 55°C è stata confermata a 7-8 settimane e successivamente dopo l'induzione delle lesioni (limite inferiore del 95% prima della lesione, 4.97). Analogamente, nel Macaco P (Figura 2, a destra), a 5-6 settimane e più tardi dopo l'induzione delle lesioni, le latenze di allontanamento dallo stimolo ter-

mico a 55°C sono diminuite al di sotto dei valori inferiori del 95% CI per le latenze ottenute a stimoli simili prima dell'induzione delle lesioni (95% CI limite inferiore prima della lesione, 7.23), e a 7-8 settimane e più tardi, le latenze di allontanamento da stimoli a 50 e 52°C sono scese al di sotto delle latenze precedentemente a stimoli simili (95% CI limite inferiore prima della lesione, 34.91 per 50 e 12.06 per 52°C). Anche le latenze di allontanamento da stimolazioni a 37°C e 45°C nel Macaco M sono diminuite a 5-6 settimane dopo l'induzione delle lesioni, ma in seguito sono state ritrovate a valori che rientrano nel 95% dei valori precedenti all'induzione delle

lesioni. In entrambe le scimmie, la riduzione nelle latenze di allontanamento a stimoli di 50°C e superiori è durata fino alla fine dell'esperimento. La tardiva insorgenza e le riduzioni mantenute nelle latenze di allontanamento riflettono l'ipersensibilità nella stimolazione termica dopo l'induzione di lesioni talamiche (Nagasaka, Takashima, et al., 2017).

### 3.2 | Alterazioni comportamentali dopo inattivazione farmacologica

Come precedentemente riportato (Nagasaka et al., 2020), i siti per l'iniezione di muscimolo nella PIC/SII sono stati confermati dalla

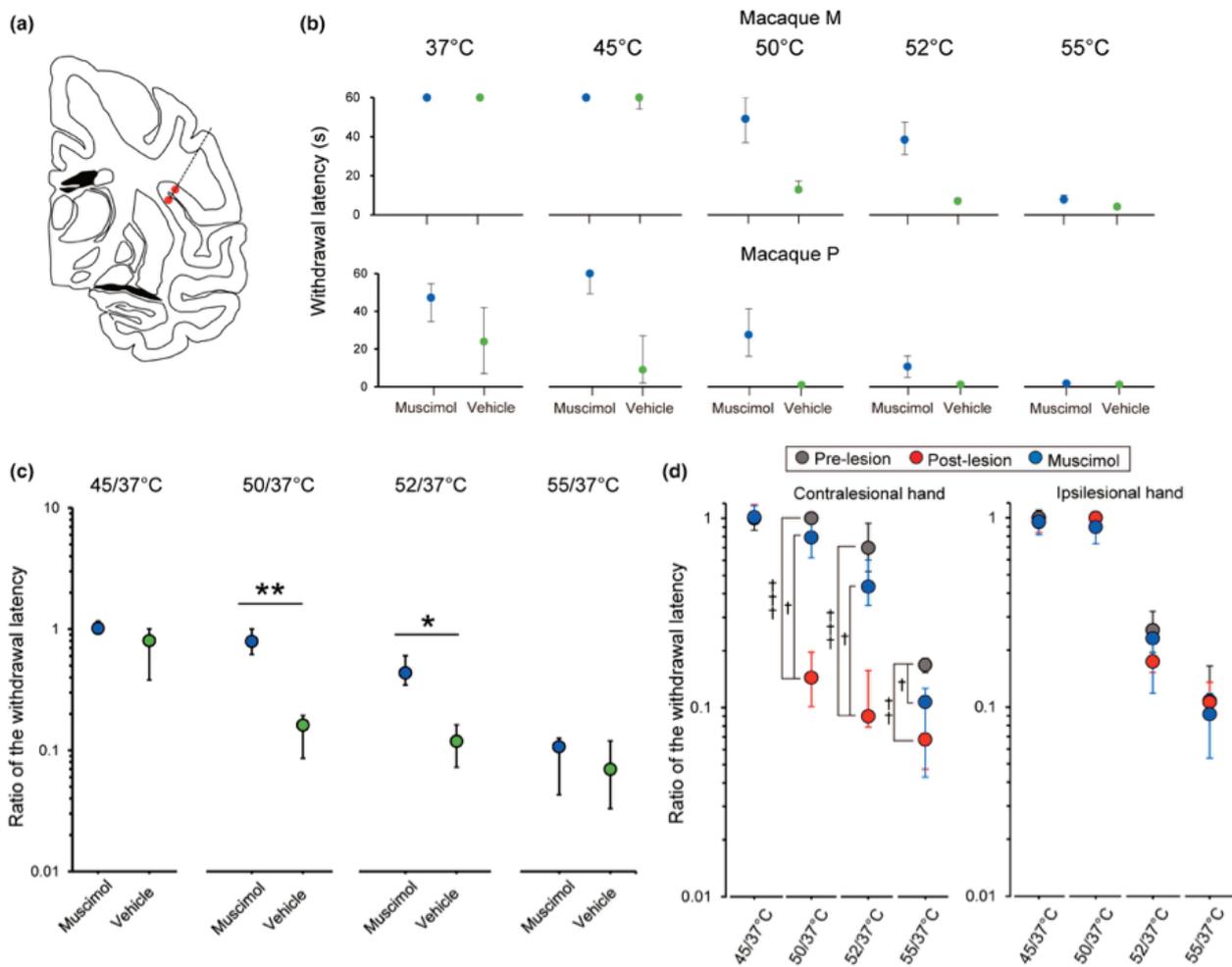


**FIGURE 2** Weekly changes in withdrawal latency to thermal stimulation following thalamus lesion. Averaged withdrawal latencies (in sec) of the contra-lesion hand at each period were shown. Open circles indicate that the averaged latencies fell below the lower 95% confidence interval of the values obtained the pre-lesion. Data are shown as mean  $\pm$  SEM.

RM (Figura 3a). La figura 3b mostra la latenza di allontanamento (in secondi) della mano contralesionale ad ogni stimolo termico in entrambi i macachi (sopra, Macaco M; sotto, Macaco P). La latenza di allontanamento a 45°C nel Macaco M era simile dopo entrambe le iniezioni, ma nel Macaco P, la latenza è aumentata maggiormente dopo l'iniezione di muscimolo che dopo l'iniezione del solvente. Le latenze di allontanamento agli stimoli di 50, 52 e 55°C sono aumentate dopo l'iniezione di muscimolo, ma non dopo l'iniezione del solvente, e queste risposte comportamentali sono

state coerenti in entrambi i macachi. In alcuni giorni durante gli esperimenti dopo l'induzione delle lesioni talamiche, le latenze di allontanamento a 37°C sono state molteplici, specialmente nel Macaco P, che tendevano ad essere più brevi dopo 17-18 settimane rispetto a prima dell'induzione della lesione. Questo potrebbe essere un possibile effetto dell'anticipazione del dolore o dell'allodinia meccanica indotta dalle temperature più elevate (Nagasaka et al., 2020; Nagasaka, Takashima, et al., 2017). Pertanto, abbiamo calcolato un rapporto dividendo la latenza di ciascun stimolo termico per quella

per lo stimolo di controllo a 37°C, osservata lo stesso giorno, valutando in questo modo il grado con cui lo stimolo termico ha influenzato le latenze di allontanamento. I rapporti di 50/37 e 52/37°C nella mano contralesionale erano significativamente aumentati dopo le iniezioni di muscimolo rispetto a quelli dopo l'iniezione del solvente (Figura 3c  $p = 0.0007$  per 50/37°C;  $p = 0.0401$  per 52/37°C, Mann-Whitney U-test). La figura 3d mostra confronti tra le latenze di pre- e post-lesioni e dopo iniezione di muscimolo. Kruskal-Wallis, in un'analisi della varianza (one-way ANOVA) ha mostrato che c'era una differenza significativa nei rapporti della mano contralesionale tra le tre condizioni a 50/37 ( $p = 0,003$ ), 52/37 ( $p = 0,0011$ ) e 55/37°C ( $p = 0,0016$ ) (Figura 3d, sinistra). L'analisi post hoc di Dunn dei rapporti a 50, 52 e 55°C ha rivelato che le latenze di allontanamento post-lesione erano significativamente diminuite rispetto a quelle di pre-lesione ( $p = 0,0003$  per 50/37°C;  $p = 0,0008$  per 52/37°C; e  $p = 0,0014$  per 55/37°C), che sta ad indicare lo sviluppo di iperalgesia termica. L'analisi ha anche rivelato che i rapporti di 50/37°C e 52/37°C dopo l'iniezione di muscimolo erano significativamente maggiori di quelli di post-lesione ( $p = 0,0100$  in 50/37°C e  $p = 0,0486$  in 52/37°C), ma nessuna differenza



**FIGURE 3** Effect of PIC/SII inactivation on withdrawal latency. (a) Schematic image in which the dot line and red dots indicate the direction of needle track and sites of muscimol injection, respectively. (b) Withdrawal latencies (in sec) of the contra-lesion hand for each thermal stimuli after muscimol or vehicle injection. In both macaques (macaque M, above; macaque P, below), the withdrawal latencies for thermal stimulation (45–55°C) were increased compared to that after vehicle injection. The error bars indicate interquartile range of the latencies obtained with each performed injection. (c) Merged ratio of both macaques. The ratio was calculated by withdrawal latencies for thermal stimulus (45, 50, 52 and 55°C) to that for control stimulation (37°C). After muscimol injection, the ratios of 50 and 52°C significantly increased relative to that of vehicle injection. \* $p < 0.05$  and \*\* $p < 0.001$  (Mann–Whitney U test). (d) Comparison between ratios of three conditions. The ratios of contra-lesion hand (50 and 52°C) following muscimol injection were significantly increased compared with that of post-lesion and were close to ratio of pre-lesion. The significant changes of ratios were not confirmed in the ipsilesional hand. †  $p < 0.05$ , ††  $p < 0.01$  and †††  $p < 0.001$  (Kruskal–Wallis one-way ANOVA followed by Dunn’s post hoc test). Latency and ratio are expressed as median and interquartile ranges.

significativa è stata trovata per 55/37°C ( $p = 0,8665$ ), indicando che le iniezioni di muscimolo nella PIC/ SII attenuavano l’iperalgisia a determinate temperature.

Inoltre, i rapporti di 50/37°C e 52/37°C dopo l’iniezione di muscimolo erano quasi gli stessi di quelli di pre-lesione, mentre il rapporto di 55/37°C dopo l’iniezione di

muscimolo era significativamente inferiore a quello di pre-lesione ( $p = 0.0441$ ). Kruskal–Wallis con l’analisi della varianza ANOVA non ha mostrato alcuna differenza

significativa tra le condizioni della mano ipsilesionale (Figura 3d, a destra,  $p = 0,4670$  per  $45/37^{\circ}\text{C}$ ;  $p = 0,6925$  per  $50/37^{\circ}\text{C}$ ;  $p = 0,1377$  per  $52/37^{\circ}\text{C}$ ;  $p = 0,1133$  per  $55/37^{\circ}\text{C}$ ).

#### 4 | DISCUSSIONE

In questo studio, abbiamo dimostrato che l'iniezione di muscimolo a livello della PIC/SII ha ridotto la risposta termo-nocicettiva agli stimoli termici. I nostri dati sottolineano che l'attività aumentata nella PIC/SII dopo lo sviluppo di lesioni talamiche può contribuire al dolore patologico di diversa origine. Inoltre, l'identificazione dei cambiamenti del sistema neuronale che si verificano in questa regione contribuirà alla comprensione dei meccanismi del CPSP.

La zona lesionata dei due macachi utilizzati in questo studio comprendeva principalmente la VPL talamica, ma la lesione nel Macaco M si estendeva anche al LGN (nucleo genicolato laterale), che riceve fibre dalla retina (Bunt et al., 1975). Tuttavia, i risultati sperimentali non hanno rivelato alcun danno visivo, probabilmente perché la perdita del campo visivo è monoculare e parziale. Sebbene il presente studio abbia utilizzato un test di allontanamento termico per valutare la percezione del dolore alle mani e di conseguenza le prestazioni motorie dei macachi pos-

sono influenzare i risultati del test, entrambi i macachi non hanno mostrato una significativa paralisi motoria dell'arto superiore e sono stati in grado di sfuggire, con estensione del polso, da stimoli termici anche a 1-2 settimane dopo l'iniezione di collagenasi. Inoltre, i macachi hanno mantenuto lo stesso livello di risposta di allontanamento dopo l'iniezione di muscimolo analogamente a quella precedente l'induzione di lesioni talamiche; quindi, il deficit comportamentale della mano causata dall'inattivazione può essere pressoché trascurabile. I siti di iniezione di muscimolo nel presente studio erano nella metà posteriore del solco limitante superiore, incluso la PIC/SII. Anatomicamente, questa regione riceve input dai neuroni nocicettivi del midollo spinale (in particolare la lamina I) attraverso i neuroni di trasmissioni talamici (Craig, 2014; Dum et al., 2009). Poiché questa regione corticale è strutturalmente simile a quella dell'uomo (Kaas, 2004), è probabile che la PIC/SII nei macachi abbia funzioni di elaborazione sensoriale simili a quelle osservate negli esseri umani. Infatti, nei macachi (Chen et al., 2012; Ye et al., 2021), così come negli esseri umani (Baumgartner et al., 2010; Brooks et al., 2005; Peyron et al., 2002), la regione PIC/SII è stata coerentemente dimostrata dalle tecniche di imaging cerebrale in grado di

essere attivata da una stimolazione termica dolorosa. In particolare, studi di imaging funzionale in pazienti con allodinia o iperalgesia a seguito di danni al sistema nervoso centrale hanno anche dimostrato un aumento dell'attività della PIC/ SII durante la percezione del dolore patologico. (Ducreux et al., 2006; Ohn et al., 2012; Peyron et al., 1998; Peyron et al., 2013). Pertanto, si ipotizza che anche nell'attuale modello di macaco si sia avuta l'esperienza di una maggiore attività della PIC/SII in relazione al comportamento durante l'iperalgesia termica. Sono necessarie tecniche sperimentali migliori per chiarire questa ipotesi; al momento non siamo riusciti a misurare l'attività cerebrale durante la stimolazione termica del modello di CPSP di macaco a causa degli alti ostacoli tecnici coinvolti nell'applicazione della stimolazione termica alla mano del macaco mentre questo stava nello scanner della MRI. Un altro aspetto interessante dei risultati attuali è che le latenze di allontanamento dagli stimoli a  $52$  e  $55^{\circ}\text{C}$  dopo l'inattivazione della PIC/ SII non hanno raggiunto a  $60\text{s}$ , il limite superiore sperimentale di latenza, che era quasi lo stesso di quello di prelesione. Prima dell'induzione della lesione talamica, le latenze di allontanamento a  $52$  e  $55^{\circ}\text{C}$  erano inferiori a quelle degli altri stimoli termici ( $37$ - $50^{\circ}\text{C}$ ), che potrebbero

essere causati da dolore acuto nocicettivo (non patologico). Studi precedenti che utilizzavano un modello animale di dolore infiammatorio e neuropatico hanno dimostrato che le lesioni o l'inattivazione insulare possono alleviare il dolore patologico evocato (Benison et al., 2011; Coffeen et al., 2011; Nagasaka, Yamanaka, et al., 2017), ma le stesse manipolazioni non hanno alcun effetto sulla nocicezione acuta (Benison et al., 2011; Coffeen et al., 2011). Pertanto, il risultato attuale è in linea con i risultati di studi precedenti in cui l'inattivazione della PIC/SII allevia l'iperalgia termica senza inibire completamente la percezione termica. Recentemente, gli effetti analgesici della stimolazione magnetica tran-

scranica (rTMS) della corteccia insulare sono stati studiati in pazienti con dolore neuropatico centrale dopo ictus e lesione del midollo spinale. Non sono state osservate differenze significative dalla condizione di finzione (sham). (Galhardoni et al., 2019). Tuttavia, va notato che la frequenza della rTMS utilizzata negli studi precedenti era di 10 Hz, che non modula il sistema inibitorio corticale (Francis et al., 2008; Hummel & Cohen, 2006). I nostri dati sottolineano l'importanza dell'inibizione della PIC/SII per la riduzione del dolore. D'altra parte, recenti studi che utilizzano il modello macaco di CPSP hanno dimostrato che la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) alla M1 è efficace per l'iperalgia ter-

mica (Kadono et al., 2021). Per chiarire il meccanismo analgesico è necessario verificare se la rTMS dell'M1 altera indirettamente la risposta della PIC/SII ad una stimolazione sensoriale. In conclusione, abbiamo scoperto che l'inattivazione farmacologica della PIC/SII può ridurre il dolore evocato provocato dallo stimolo termico, suggerendo che la zona PIC/SII è un nodo chiave per diverse condizioni di dolore, come l'allodinia meccanica e l'iperalgia termica. In futuro, abbiamo in programma di studiare il contributo dei cambiamenti dell'attività cerebrale e dei circuiti neurali associati all'iperglicemia termica comportamentale, utilizzando il modello di CPSP nei macachi.

## Bibliografia

- Andersen, G., Vestergaard, K., Ingeman-Nielsen, M., & Jensen, T. S. (1995). Incidence of central post-stroke pain. *Pain*, 61, 187–193. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)00144-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)00144-4)
- Baumgartner, U., Iannetti, G. D., Zambreanu, L., Stoeter, P., Treede, R. D., & Tracey, I. (2010). Multiple somatotopic representations of heat and mechanical pain in the operculo-insular cortex: A high-resolution fMRI study. *Journal of Neurophysiology*, 104, 2863–2872. <https://doi.org/10.1152/jn.00253.2010>
- Benison, A. M., Chumachenko, S., Harrison, J. A., Maier, S. F., Falcì, S. P., Watkins, L. R., & Barth, D. S. (2011). Caudal granular insular cortex is sufficient and necessary for the long-term maintenance of allodynic behavior in the rat attributable to mononeuropathy. *Journal of Neuroscience*, 31, 6317–6328. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0076-11.2011>
- Brooks, J. C., Zambreanu, L., Godinez, A., Craig, A. D., & Tracey, I. (2005). Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *NeuroImage*, 27, 201–209. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.03.041>
- Bunt, A. H., Hendrickson, A. E., Lund, J. S., Lund, R. D., & Fuchs, A. F. (1975). Monkey retinal ganglion cells: Morphometric analysis and tracing of axonal projections, with a consideration of the peroxidase technique. *Journal of Comparative Neurology*, 164, 265–285. <https://doi.org/10.1002/cne.901640302> Wiley Online Library/CASPubMedWeb of Science/Google Scholar
- Chen, L. M., Dillenburg, B. C., Wang, F., & Tang, C. H. (2012). Differential fMRI activation to noxious heat and tactile stimuli in parasympathetic areas of new world monkeys. *Pain*, 153, 158–169. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.10.006>
- Coffeen, U., Manuel Ortega-Legaspi, J., Lopez-Munoz, F. J., Simon-Arceo, K., Jaimes, O., & Pellicer, F. (2011). Insular cortex lesion diminishes neuropathic and inflammatory pain-like behaviours. *European Journal of Pain*, 15, 132–138. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.06.007>
- Craig, A. D. (2014). Topographically organized projection to posterior insular cortex from the posterior portion of the ventral medial nucleus in the long-tailed macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 522, 36–63. <https://doi.org/10.1002/cne.23425>
- Ducreux, D., Attal, N., Parker, F., & Bouhassira, D. (2006). Mechanisms of central neuropathic pain: A combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain*, 129, 963–976. <https://doi.org/10.1093/brain/awl016>
- Dum, R. P., Levinthal, D. J., & Strick, P. L. (2009). The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. *Journal of Neuroscience*, 29, 14223–14235. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3398-09.2009>
- Francis, J. T., Xu, S., & Chapin, J. K. (2008). Proprioceptive and cutaneous representations in the rat ventral posterolateral thalamus. *Journal of Neurophysiology*, 99, 2291–2304. <https://doi.org/10.1152/jn.01206.2007>
- Galhardoni, R., da Silva, V. A., García-Larrea, L., Dale, C., Baptista, A. F., Barbosa, L. M., Menezes, L. M. B., de Siqueira, S. R., Valério, F., & Rosi, J. (2019). Insular and anterior cingulate cortex deep stimulation for central neuropathic pain: Disassembling the percept of pain. *Neurology*, 92, e2165–e2175.
- Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Non-invasive brain stimulation: A new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *The Lancet Neurology*, 5, 708–712.
- Jensen, T. S., & Finnerup, N. B. (2014). Allodynia and hyperalgesia in neuropathic

pain: Clinical manifestations and mechanisms. *The Lancet Neurology*, 13, 924–935.

- Kaas, J. H. (2004). Evolution of somatosensory and motor cortex in primates. *Anatomical Record Part A, Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*, 281, 1148–1156. <https://doi.org/10.1002/ar.a.20120>
- Kadono, Y., Koguchi, K., Okada, K. I., Hosomi, K., Hiraishi, M., Ueguchi, T., Kida, I., Shah, A., Liu, G., & Saitoh, Y. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation restores altered functional connectivity of central poststroke pain model monkeys. *Scientific Reports*, 11, 6126. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85409-w>
- Klit, H., Finnerup, N. B., Andersen, G., & Jensen, T. S. (2011). Central poststroke pain: A population-based study. *Pain*, 152, 818–824. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.12.030>
- Krause, T., Brunecker, P., Pittl, S., Taskin, B., Laubisch, D., Winter, B., Lentza, M. E., Malzahn, U., Villringer, K., Villringer, A., & Jungehulsing, G. J. (2012). Thalamic sensory strokes with and without pain: Differences in lesion patterns in the ventral posterior thalamus. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 83, 776–784. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301936>
- Lampl, C., Yazdi, K., & Roper, C. (2002). Amitriptyline in the prophylaxis of central poststroke pain. Preliminary results of 39 patients in a placebo-controlled, long-term study. *Stroke*, 33, 3030–3032. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000037674.95228.86>
- MacGowan, D. J., Janal, M. N., Clark, W. C., Wharton, R. N., Lazar, R. M., Sacco, R. L., & Mohr, J. P. (1997). Central poststroke pain and Wallenberg's lateral medullary infarction: Frequency, character, and determinants in 63 patients. *Neurology*, 49, 120–125. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.1.120>
- Murata, Y., Higo, N., Hayashi, T., Nishimura, Y., Sugiyama, Y., Oishi, T., Tsukada, H., Isa, T., & Onoe, H. (2015). Temporal plasticity involved in recovery from manual dexterity deficit after motor cortex lesion in macaque monkeys. *Journal of Neuroscience*, 35, 84–95. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1737-14.2015>
- Nagasaka, K., Nemoto, K., Takashima, I., Bando, D., Matsuda, K., & Higo, N. (2021). Structural plastic changes of cortical gray matter revealed by voxel-based morphometry and histological analyses in a monkey model of central post-stroke pain. *Cerebral Cortex*, 31, 4439–4449. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab098>
- Nagasaka, K., Takashima, I., Matsuda, K., & Higo, N. (2017). Late-onset hypersensitivity after a lesion in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus: A macaque model of central post-stroke pain. *Scientific Reports*, 7, 10316. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10679-2>
- Nagasaka, K., Takashima, I., Matsuda, K., & Higo, N. (2020). Brain activity changes in a monkey model of central post-stroke pain. *Experimental Neurology*, 323, 113096. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113096>
- Nagasaka, K., Yamanaka, K., Ogawa, S., Takamatsu, H., & Higo, N. (2017). Brain activity changes in a macaque model of oxaliplatin-induced neuropathic cold hypersensitivity. *Scientific Reports*, 7, 4305.

<https://doi.org/10.1038/s41598-017-04677-7>

- Ohn, S. H., Chang, W. H., Park, C. H., Kim, S. T., Lee, J. I., Pascual-Leone, A., & Kim, Y. H. (2012). Neural correlates of the antinociceptive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on central pain after stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 26, 344–352. <https://doi.org/10.1177/1545968311423110>
- Peyron, R., Faillenot, I., Pomares, F. B., Le Bars, D., Garcia-Larrea, L., & Laurent, B. (2013). Mechanical allodynia in neuropathic pain. Where are the brain representations located? A positron emission tomography (PET) study. *European Journal of Pain*, 17, 1327–1337. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00307.x>
- Peyron, R., Frot, M., Schneider, F., Garcia-Larrea, L., Mertens, P., Barral, F. G., Sindou, M., Laurent, B., & Mauguiere, F. (2002). Role of operculoinsular cortices in human pain processing: Converging evidence from PET, fMRI, dipole modeling, and intracerebral recordings of evoked potentials. *NeuroImage*, 17, 1336–1346. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1315>
- Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Gregoire, M. C., Convers, P., Lavenne, F., Veyre, L., Froment, J. C., Mauguiere, F., Michel, D., & Laurent, B. (1998). Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A PET study. *Brain*, 121(Pt 2), 345–356. <https://doi.org/10.1093/brain/121.2.345>
- Rosenberg, G. A., Mun-Bryce, S., Wesley, M., & Kornfeld, M. (1990). Collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke*, 21, 801–807. <https://doi.org/10.1161/01.STR.21.5.801>
- Saleem, K. S., & Logothetis, N. K. (2007). Combined MRI and histology atlas of the rhesus monkey brain in stereotaxic coordinates. Academic Press.
- Wasserman, J. K., & Koeberle, P. D. (2009). Development and characterization of a hemorrhagic rat model of central post-stroke pain. *Neuroscience*, 161, 173–183. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.03.042>
- Yamamoto, T., Hayashi, T., Murata, Y., Ose, T., & Higo, N. (2019). Premotor cortical-cerebellar reorganization in a macaque model of primary motor cortical lesion and recovery. *Journal of Neuroscience*, 39, 8484–8496. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0077-19.2019>
- Ye, X., Yang, P. F., Liu, Q., Dillenburg, B. D., Friedman, R. M., & Chen, L. M. (2021). A thermal nociceptive patch in the S2 cortex of nonhuman primates: A combined functional magnetic resonance imaging and electrophysiology study. *Pain*, 162, 2705–2716. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002247>

*Informazioni sul lavoro svolto dai singoli autori per la preparazione dell'articolo, sui finanziamenti e sugli eventuali conflitti di interesse sono stati indicati nel testo originale e sono reperibili nel sito dell'Editore a questo link:*  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejp.1996>

*Traduzione a cura di Caterina Aurilio*



## Workshop 4-6 OTTOBRE 2022

# CORSO LIVE SURGERY IN TERAPIA ANTALGICA

II edizione

**Relatori:** • Prof. Enrico Polati • Prof. Vittorio Schweiger • Dr. Pierluigi Manchiaro  
• Dr. Alvisè Martini • Dr. Massimo Parolini • Dr.ssa Patrizia Vendramin

**Organizzazione scientifica:** Dr.ssa Eleonora Bonora

Si è conclusa il 6 ottobre la II edizione del corso LIVE SURGERY, organizzato dal Centro HUB di Terapia del Dolore del Policlinico di Verona diretto dal Prof. Enrico Polati con il patrocinio dell'AISD.

Il corso, finalizzato a dimostrare "dal vivo" le tecniche e le procedure invasive più utilizzate in terapia antalgica, ha visto la partecipazione, in qualità di Chirurghi del Dolore, di professionisti esperti nel settore e di 10 corsisti, provenienti da diverse parti d'Italia, che hanno potuto assistere in diretta alle procedure presso le sale operatorie del Centro HUB di Verona.

Nelle tre giornate operative, sono stati trattati complessivamente 26 pazienti affetti da diverse patologie algiche quali lombalgia da sindrome faccettaria, dolori radicolari, FBSS, CRPS, nevralgia post-erpetica, dolori facciali e cefalee, per i quali erano indicati trattamenti avanzati di neurostimolazione e neuromodulazione.

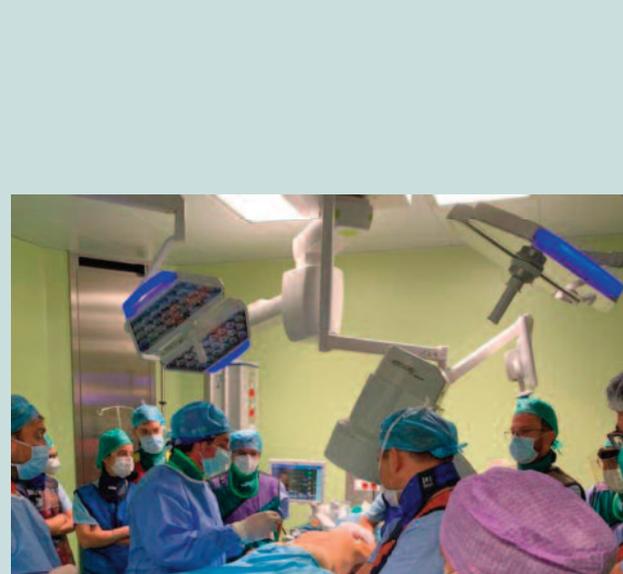
I casi clinici sono stati presentati congiuntamente ai team di esperti tecnici delle diverse ditte produttrici, rendendo possibile un confronto costruttivo sulle indicazioni e sulle modalità di esecuzione delle procedure. Il corso ha trovato il pieno gradimento dei partecipanti che non hanno mancato di esprimere il loro apprezzamento.

"È stata un'esperienza molto formativa ed interessante sia professionalmente che umanamente. Ottimo team e impeccabile organizzazione. Grazie mille a tutti voi!" ha commentato la Dott.ssa Pizzetti, che ha partecipato attivamente alle tre giornate insieme ai colleghi e si è fatta portavoce dei partecipanti.

Un particolare ringraziamento va alle case produttrici e distributrici dei vari devices (Abbott, Ab Medica, AMS Group, BioAmpere, Boston Scientific, NBR, Theras, Timed, TSS Medical, Xmed) che con il loro contributo hanno reso possibile anche quest'anno la realizzazione di questo importante evento. L'appuntamento è per il 2023.



**Vittorio Schweiger**



Bologna, 7-8 ottobre 2022

# La presa in carico del paziente con dolore cronico: un biglietto di andata e ritorno

Le prestazioni di terapia del dolore garantite ai cittadini e le possibilità di accesso agli ambulatori sono state presentate ai medici di Medicina Generale, agli Specialisti Ospedalieri e Territoriali e alla popolazione nell'evento tenutosi il giorno 7 e 8 ottobre presso l'Hotel "I Portici" di Bologna dal titolo: "La presa in carico del paziente con dolore cronico: un biglietto di andata e ritorno".

Gli organizzatori e i responsabili scientifici delle due giornate sono stati la Dott.ssa Stefania Taddei (direttrice dell'UO di Anestesia, Terapia Intensiva Nord e terapia del Dolore dell'AUSL di Bologna) e il Dott. Emanuele Piraccini (Responsabile del Programma di Terapia del Dolore AUSL di Bologna).

Introducendo il corso la Dott.ssa Taddei ha ricordato come «Il dolore cronico è una patologia invalidante che colpisce circa il 25% della popolazione europea e costituisce una problematica decisamente rilevante

che peggiora la qualità di vita delle persone. La collaborazione tra i vari professionisti coinvolti nella gestione del dolore è indispensabile per controllarlo adeguatamente e prevenirne la cronicizzazione. La collaborazione non è sufficiente, è necessario che la presa in carico all'interno di una rete sanitaria consenta al paziente di essere al centro del percorso. Per questo l'evento è indirizzato ai medici di medicina generale, ai medici specialisti ospedalieri, ambulatoriali, alla popolazione e prevede un confronto tra i terapisti del dolore, i medici che operano sul territorio e la cittadinanza in modo da condividere strategie ed obiettivi terapeutici.»

La Rete di Terapia del Dolore dell'Azienda USL di Bologna è un servizio attivo, in crescita per quantità e qualità dell'offerta, organizzato secondo il modello Hub & Spoke con strutture ambulatoriali e operatorie collocate presso l'Ospedale Bellaria, l'Ospedale di Bentivoglio, gli Ospedali di Bazzano





e di Vergato con previsione di apertura presso l’Ospedale Maggiore.

«Incrementare gradualmente l’offerta della terapia del Dolore per il proprio bacino d’utenza è cruciale per fornire ai pazienti la miglior assistenza possibile - ha sottolineato il Dott. Piraccini - e per evitare che alla sofferenza causata dalla malattia si aggiungano “viaggi della speranza” verso altri centri o magari anche altre regioni portando, oltre al malessere del paziente, anche a una perdita economica per l’AUSL e la Regione.»

La giornata di venerdì è stata strutturata come corso formativo per:

- esporre le opzioni terapeutiche terapia del dolore
- fornire un quadro d’insieme dei principali scenari clinici e delle criticità
- condividere la gestione del paziente tra ospedale e territorio
- valutare l’efficacia dei trattamenti e l’influenza sulla qualità della vita.

Durante l’evento tutti i medici della Rete di terapia del dolore hanno esposto nelle proprie relazioni un aspetto particolare della disciplina e come questi si riflettono sulla rete e sulla presa in carico delle persone.

Nella giornata di sabato si è svolto l’incontro aperto alla popolazione con una tavola rotonda nella quale sono intervenuti la Dott.ssa Alba Riccheo (Direttore ff UOC Governo Blocchi Operatori e Anestesia Sud dell’AUSL di Bologna), la Dott.ssa Elena Serchi (Neurochirurga IRCCS Bellaria con la quale il servizio di Terapia del Dolore del Bellaria offre un servizio di Ambulatorio Multidisciplinare, tra i pochi pre-

senti in questo ambito a livello nazionale), la Dott.ssa Sabina Cevoli (Neurologa e responsabile del Centro Cefalee IRCCS con la quale il servizio di Terapia del Dolore collabora attivamente), la Dott.ssa Renata Bellazzi (Chirurga ortopedica della divisione di Ortopedia Rizzoli a Bentivoglio), il Dott. Enrico Montanari (Medico Agopunturista presso gli ambulatori di Terapia del Dolore), la Dott.ssa Cristina Maccaferri (Direttrice del Dipartimento Cure primarie dell’AUSL di Bologna) e le rappresentanze di associazioni di pazienti nelle persone del Dott. Daniele Conti per AMRER (Associazione Malati Reumatici Emilia Romagna) e di Lara Merighi per Al.Ce. (Alleanza Cefalalgici).



**Antonio Gioia**



## IL CENTRO DI TERAPIA ANTALGICA ASL ROMA 4

### Ospedale San Paolo di Civitavecchia



Il servizio è operativo all'interno dell'ospedale di Civitavecchia ed è centro Spoke della rete regionale di terapia del dolore. Le prestazioni sono erogate sia ai pazienti esterni sia a quelli ricoverati all'interno dell'ospedale.

Si accede al percorso di cura con richiesta del medico curante per "visita anestesologica per terapia antalgica" prenotabile al telefono Recup - numero 069939. La prenotazione avviene tramite agenda informatizzata seguendo il criterio di precedenza temporale a garanzia del principio di uguaglianza.

La terapia antalgica dell'Asl Roma 4 è diretta dal Dott. Ezio Amorizzo ed è inserita nella UOC di Anestesia e Rianimazione diretta dal Dott. Fernando Ricci.

Il servizio è attivo tre giorni a settimana: il lunedì, il mercoledì e il venerdì.

#### Patologie trattate

Le patologie trattate sono dolori persistenti o cronici quali:  
Mal di schiena (artrosi del rachide, stenosi del canale vertebrale),  
Dolori radicolari (lombosciatalgie, cervicobrachialgie), Dolori articolari, Cefalee, Nevralgie, Dolori persistenti postoperatori, Dolore pelvico cronico, Dolore oncologico.  
Dolore primario quali emicrania e fibromialgia

#### Attività di cura disponibili

Terapie ambulatoriali

- Infiltrazioni peridurali o epidurali ecoguidate o fluroguidate: per il trattamento delle lombalgie o sciatalgie.
- Infiltrazioni intrarticolari o periarticolari ecoguidate: per il trattamento del dolore da osteoartrosi e dell'artrite delle articolazioni, delle capsuliti, tendiniti, ecc.

- Infiltrazioni trigger points praticabili nei punti di contrattura muscolari dolenti
- Medicina Rigenerativa
- Infiltrazioni ecoguidate della colonna lombare-cervicale o dorsale a scopo diagnostico e terapeutico
- Ozonoterapia intrarticolare-peridurale-intradiscale
- Agopuntura

#### Attività chirurgica in regime di Day Hospital o Ricovero Ordinario

- Decompressione di nervi periferici-  
Decompressione di radici nervose secondo Racz
- Desensibilizzazione di grandi articolazioni con neurotomie selettive
- Discectomie percutanee-Periduroscopia
- Impianti di neurostimolatori midollari-  
Impianti di neurostimolatori periferici
- Nucleolisi con ozono per le ernie discali



#### FORMAZIONE

La terapia antalgica dell'Ospedale San Paolo è nella rete formativa del Master Universitario di secondo livello dell'Università La Sapienza di Roma e della scuola di ecografia in terapia del dolore Sonopain.

Questi i titoli e gli autori degli abstract premiati:

### Artificial Intelligence for tailoring telemedicine-based cancer pain management

Marco Cascella, Federica Monaco, Davide Nocerino, Daniela Schiavo, Arturo Cuomo

*Pain Unit. Istituto Nazionale Tumori. IRCCS. Fondazione Pascale*

### Case series: dolore neuropatico e sclerosi laterale amiotrofica

Vincenzo Pota, Michele Del Prete, Roberto Giurazza, Fabrizio Falso, Sara De Sarno, Francesco Coppolino, Maria Beatrice Passavanti, Pasquale Sansone, Maria Caterina Pace

*Department of Women, Child and General and Specialized Surgery, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy*

### Effects of an intrathecal drug delivery system connected to a subcutaneous port on pain, mood and quality of life in end stage cancer patients: an observational study

Mariateresa Giglio<sup>1</sup>, Angela Preziosa<sup>1</sup>, Filomena Puntillo<sup>2</sup>

*(1) Anesthesia, Intensive Care and Pain Unit, Policlinico, Bari, (2) Pain Unit, Department of Intredisciplinary Medicine, Bari*

### PENS BIOWAVE® e go BIOWAVE® nel dolore persistente post-traumatico: case report

Libera Villagrossi, Eleonora Bonora, Alvisè Martini, Patrizia Vendramin, Laura Zanoni, Vittorio Schweiger, Enrico Polati

### The implementation of hypnosis and hypnotic communication as complementary approaches to improve clinical outcomes

Milena Muro<sup>1</sup>, Giorgia Macchi<sup>1</sup>, Sandro De Angelis<sup>2</sup>, Nicola Luxardo<sup>1</sup>, Nadia De Petris<sup>3</sup>, Danila Toscano<sup>4</sup>, Giusi D'Onise<sup>5</sup>, Valentina Bonomi<sup>1</sup>, Daniele Marchisio<sup>6</sup>, Anna De Luca<sup>1</sup>

*(1) A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino presidio Molinette Terapia Antalgica e Cure Palliative, (2) A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino presidio Molinette Formazione e Relazione con l'università, (3) A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino presidio CTO Dipartimento Anestesia e Rianimazione, (4) A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino presidio CTO Medicina Fisica e Riabilitazione Universitaria, (5) A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino presidio CTO Centro Ustioni, (6) A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino presidio CTO Ortopedia e Traumatologia*

Per riascoltare le presentazioni degli abstract premiati vai sul canale YouTube dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore



# Letteratura scientifica

Recenti pubblicazioni dei soci



Per segnalare articoli scrivere a:  
[redazione@aisd.it](mailto:redazione@aisd.it)

Per la lista completa consultare  
il sito: [www.aisd.it](http://www.aisd.it)

## Osteoarthritis: New Insight on Its Pathophysiology

Coaccioli S, Sarzi-Puttini P, Zis P, Rinonapoli G, Varrassi G.  
*Osteoarthritis: New Insight on Its Pathophysiology.*  
*Journal of Clinical Medicine.* 2022; 11(20):6013.  
<https://doi.org/10.3390/jcm11206013>

•••

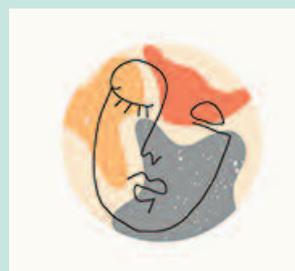
### Abstract

Understanding of the basis of osteoarthritis (OA) has seen some interesting advancements in recent years. It has been observed that cartilage degeneration is preceded by subchondral bone lesions, suggesting a key role of this mechanism within the pathogenesis and progression of OA, as well as the formation of ectopic bone and osteophytes. Moreover, low-grade, chronic inflammation of the synovial lining has gained a central role in the definition of OA pathophysiology, and central immunological mechanisms, innate but also adaptive, are now considered crucial in driving inflammation and tissue destruction. In addition, the role of neuroinflammation and central sensitization mechanisms as underlying causes of pain chronicity has been characterized. This has led to a renewed definition of OA, which is now



Letteratura scientifica

intended as a complex multifactorial joint pathology caused by inflammatory and metabolic factors underlying joint damage. Since this evidence can directly affect the definition of the correct therapeutic approach to OA, an improved understanding of these pathophysiological mechanisms is fundamental. To this aim, this review provides an overview of the most updated evidence on OA pathogenesis; it presents the most recent insights on the pathophysiology of OA, describing the interplay between immunological and biochemical mechanisms proposed to drive inflammation and tissue destruction, as well as central sensitization mechanisms. Moreover, although the therapeutic implications consequent to the renewed definition of OA are beyond this review scope, some suggestions for intervention have been addressed.



## Chronic Non-cancer Pain Management in a Tertiary Pain Clinic Network: a Retrospective Study

Latina, R., Varrassi, G., Di Biagio, E. et al.  
*Chronic Non-cancer Pain Management in a Tertiary Pain Clinic Network: a Retrospective Study.*  
*Pain Ther* (2022). <https://doi.org/10.1007/s40122-022-00446-1>

•••

### Abstract

**Introduction:** Chronic pain is a distressing condition that should be treated in specialized pain clinics. Pain clinics offer a holistic, evidence-based approach, including pharmacological, complementary, and invasive treatments. This study aimed to provide preliminary information regarding chronic pain treatments and identify reasons for accessing an important hub-spoke pain clinic network.



**Methods:** A retrospective multicenter cross-sectional study was carried out. A total of 1606 patients' records were included. Patients were selected from the 26 pain clinics of a single region in Italy. Univariate and multivariate logistic regression models were used.

**Results:** Multivariate models showed that the use of opioids were considered effective for severe or moderate pain [odds ratio (OR) 0.41; 95% 0.33–0.51], while the use of invasive treatments (OR 2.45; 95% 1.95–3.06) and the use of complementary therapy (OR 1.87; 95% 1.38–2.51) were associated with severe or moderate pain. Overall, age, sex, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) use, a combination of NSAIDs, complementary therapies, and a combination of opioids and invasive treatments did not seem to be significantly associated with the nature of pain. Multivariate models confirmed that clinical parameters such as the nature of pain, multi-diagnosis, more than one site of pain, treatments, and general practitioner, but not the severity of pain and use of invasive treatments, had an impact on the choice of a pain clinic.

**Conclusion:** Opioids are useful in managing moderate or severe chronic pain. Multimodal approaches are used for the management of chronic pain. Moreover, it is not clear how patients are addressed to access different pain clinics (spoke versus hub) networks. More widespread adoption is needed for an interdisciplinary approach to managing chronic pain and adopting guideline recommendations, and rigorous research is required to provide more substantial evidence and support clinical practice.



## A Systematic Review and Meta-analysis Seem to Indicate that Cannabinoids for Chronic Primary Pain Treatment Have Limited Benefit

Argyriou AA, Mantovani E, Mitsikostas DD, Vikelis M, Tamburin S.

A systematic review with expert opinion on the role of gepants for the preventive and abortive treatment of migraine.

Expert Rev Neurother. 2022 Jun;22(6):469-488. doi:

10.1080/14737175.2022.2091435. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35707907.



### Abstract

**Introduction:** Gepants are small molecules targeting the calcitonin gene-related peptide (CGRP) that have been recently introduced and are under additional clinical development as preventive and abortive treatment options for migraine.

**Areas covered:** After providing a narrative overview of current preventive and acute treatment options for migraine and summarizing the pathophysiology of migraine attack and the role of CGRP, we performed a systematic review, according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) recommendations, on trials on gepants in preventive and acute treatment of migraine. Studies and results were reviewed and discussed, and expert opinion was presented. We also collected data on relevant ongoing trials.

**Expert opinion:** Whether direct targeting CGRP pathways within the central nervous system or indirectly modulating them from the peripheral nervous system is more effective and safer in migraine remains still unclear. The available data on the efficacy and safety of gepants suggest they may represent an abortive, and to some extent, preventive treatment option for migraine, in patients who do not respond or have adverse effects to first/second line treatments or at high risk for medication overuse headache; thus opening new therapeutic horizons.



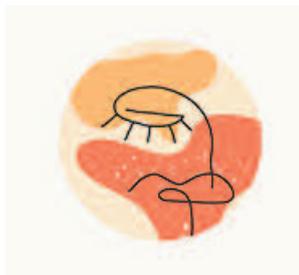
## Osteoarticular pain: therapeutic approach by paradigms

Molfetta L, Saviola G, Fornasari D, Grossi PA, Corcione A, Frediani B.  
*Osteoarticular pain: therapeutic approach by paradigms*  
*Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 Jun;26(11):4054-4068. doi: 10.26355/eurrev\_202206\_28975

...

### Abstract

Osteoarticular pain is a common condition in the adult population. It is a nociceptive pain modulated by different factors, and it is one of the major symptoms that force patients to seek medical advice. Since osteoarticular pain has a complex pathophysiology and it is not a linear condition, we propose in this paper an original approach to osteoarticular pain by paradigms, where a paradigm refers to a framework of concepts, results, and procedures within which subsequent work is structured. The paradigm presented is a conceptual tool that could help clinicians to choose the correct therapy considering both pain characteristics and clinical features.



## To clarify the safety profile of paracetamol for home-care patients with COVID-19: a real-world cohort study, with nested case-control analysis, in primary care

Lapi F, Marconi E, Grattagliano I, Rossi A, Fornasari D, Magni A, Lora Aprile P, Cricelli C.

*To clarify the safety profile of paracetamol for home-care patients with COVID-19: a real-world cohort study, with nested case-control analysis, in primary care Intern Emerg Med.* 2022 Jul 30:1-8. doi: 10.1007/s11739-022-03054-1.

...

We used high-resolution ultrasound to examine 35 median nerves (35 patients) with failed carpal tunnel decompression to identify the cause of failure. The carpal tunnel was examined before revision surgery, and

the results were correlated with surgical findings. The cross-sectional area was measured, and nerve morphology was analysed at the sites of compression. We found persistent median nerve compression in 30 out of 35 patients. In 20 patients, the compression was caused by a residual transverse carpal ligament, in four by perineural fibrosis, in five by both of these causes and in one by tenosynovitis. In four patients, evidence of median nerve injury with an epineural/fascicular lesion was detected; and in one, no abnormalities were found. Surgical findings were consistent with the ultrasound findings except in one patient where tenosynovitis was associated with a giant cell tumour, which was missed by ultrasound. High-resolution ultrasound can provide helpful information in preoperative diagnosis of failed carpal tunnel decompression with good correlation between the ultrasound and surgical findings.



## Effectiveness of combined extracorporeal shock-wave therapy and hyaluronic acid injections for patients with shoulder pain due to rotator cuff tendinopathy

Pellegrino R, Di Iorio A, Brindisino F, Paolucci T, Moretti A, Iolascon G.  
*Effectiveness of combined extracorporeal shock-wave therapy and hyaluronic acid injections for patients with shoulder pain due to rotator cuff tendinopathy: a person-centered approach with a focus on gender differences to treatment response*

*BMC Musculoskelet Disord.* 2022 Sep 15;23(1):863  
 doi: 10.1186/s12891-022-05819-3

...

### Abstract

**Background:** Rotator cuff (RC) tendinopathy is a common shoulder pain condition. Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) and hyaluronic acid peritendinous injection are viable treatment options for RC tendinopathy. The aim of this study is to evaluate the response in



two different therapeutic rehabilitative approaches, the combined treatment ESWT plus hyaluronic acid injections (E + Hy) compared to ESWT alone (ESWT-al), in a cohort of patients with RC tendinopathy according to gender differences.

**Methods:** This is a retrospective longitudinal cohort study of patients with painful RC tendinopathy. Patients that had received a clinical evaluation, a shoulder ultrasound examination, as well as the Shoulder Pain and Disability Index (SPADI) questionnaire, and the Numerical Rating Scale (NRS) for pain at baseline, 1-month (T1) and 2-month follow-ups (T2) were included.

**Results:** Medical records of 53 patients were analyzed. In the comparison between baseline to T1 and similarly from baseline to T2, a statistically significant reduction has been reported in the NRS ( $p < 0.001$ ) and in the SPADI ( $p < 0.001$ ) in the entire study group. At T1, patients in the E + Hy compared to ESWT-al group, showed a slight but statistically significant reductions in both NRS and SPADI score, while these changes were more evident at T2 ( $p < 0.001$ ). Interestingly, a gender dimorphism in NRS and in SPADI was found, with female patients that apparently responded better to the combined E + Hy compared to ESWT-al approach.

**Conclusion:** This retrospective cohort study suggests that the combination of ESWT plus HyA injections seems to be more effective than ESWT alone in RC tendinopathy in both genders. Moreover, in ESWT alone treatment, male patients reported better outcomes compared to females. However, further randomized controlled trials should be structured to confirm and enforce these conclusions.



## New insight on the pathophysiology of osteoarthritis: A narrative review

Coaccioli S, Sarzi Puttini P, Zis P, Rinonapoli G, Varrassi G.

*New insight on the pathophysiology of osteoarthritis: A narrative review.*

*Preprints 2022, 2022080380 (doi: 10.20944/preprints202208.0380.v1)*



### Abstract

Understanding the basis of osteoarthritis (OA) has seen some interesting advancements in recent years. It has been observed that cartilage degeneration is preceded by subchondral bone lesions, suggesting a key role of this mechanism within the pathogenesis and progression of OA, including the formation of ectopic bone and osteophytes. Moreover, low-grade, chronic inflammation of the synovial lining has gained a central role in the definition of OA pathophysiology, and central immunological mechanisms, innate but also adaptive, are now considered crucial in driving inflammation and tissue destruction. In addition, the role of neuroinflammation and central sensitization mechanisms has been characterized as underlying causes of pain chronicity. This has led to a renewed definition of OA, which is now intended as a complex multifactorial joint pathology caused by inflammatory and metabolic factors underlying joint damage. Since this evidence can directly affect the definition of the correct therapeutic approach to OA, an improved understanding of these pathophysiological mechanisms is fundamental. This review provides an overview of the most updated evidence on OA pathogenesis; it presents the most recent insight on the pathophysiology of OA, describing the interplay between immunological and biochemical mechanisms proposed to drive inflammation and tissue destruction, as well as central sensitization mechanisms. Moreover, although the therapeutic implications consequent to the renewed definition of OA are beyond this review scope, some suggestions for intervention have been addressed





## Efficacy and Effectiveness of Extracorporeal Shockwave Therapy in Patients with Myofascial Pain or Fibromyalgia: A Scoping Review

Paoletta M, Moretti A, Liguori S, Toro G, Gimigliano F, Iolascon G.  
*Efficacy and Effectiveness of Extracorporeal Shockwave Therapy in Patients with Myofascial Pain or Fibromyalgia: A Scoping Review.*  
*Medicina.* 2022; 58(8):1014. <https://doi.org/10.3390/medicina58081014>

...

### Abstract

Myofascial pain syndrome (MPS) and fibromyalgia (FM) are underestimated painful musculoskeletal conditions that could impact function and quality of life. A consensus about the most appropriate therapeutic approach is still not reached. Considering the long course of the diseases, prolonged assumption of drugs, such as NSAIDs and pain killers, could increase the risk of adverse events, often leading affected patients and

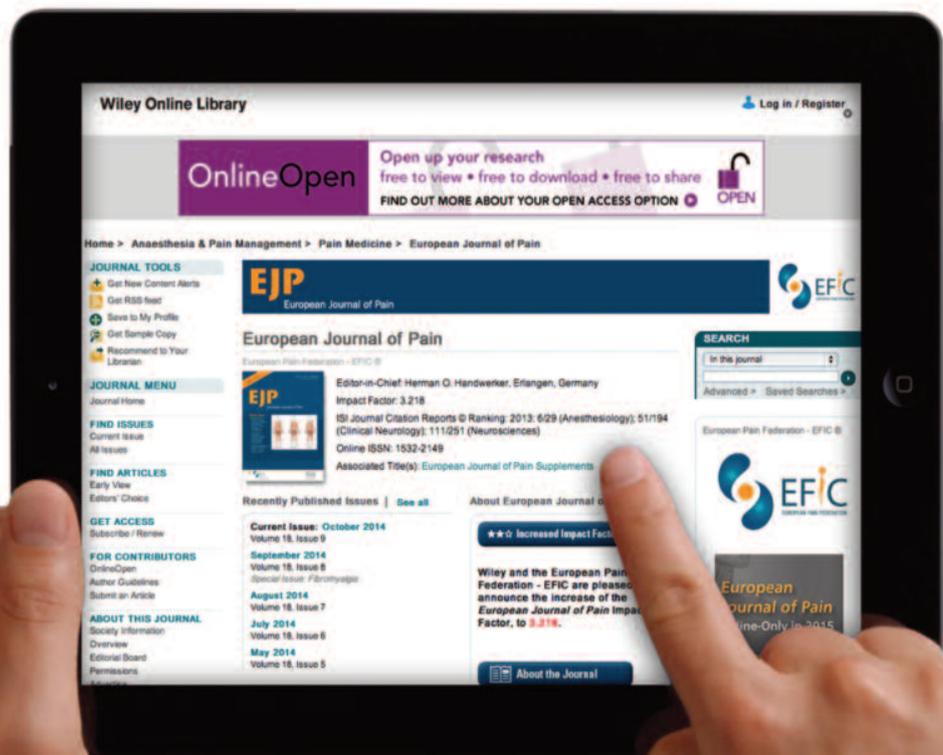
physicians to prefer non-pharmacological approaches. Among these, radial and focused extracorporeal shock waves therapies (ESWT) are widely used in the management of painful musculoskeletal conditions, despite the fact that the mechanisms of action in the context of pain modulation should be further clarified. We performed a scoping review on PubMed using Mesh terms for analyzing the current evidence about the efficacy and effectiveness of ESWT for patients with MPS or FM. We included 19 clinical studies (randomized controlled trials and observational studies); 12 used radial ESWT, and 7 used focused ESWT for MPS. Qualitative analysis suggests a beneficial role of ESWT for improving clinical and functional outcomes in people with MPS, whereas no evidence was found for FM. Considering this research gap, we finally suggested a therapeutic protocol for this latter condition according to the most recent diagnostic criteria.

# Sei Socio dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore?

Hai diritto all'abbonamento online all'European Journal of Pain



[www.efic.org](http://www.efic.org)



# Ci sono buoni motivi per diventare socio AISD

L'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

- Partecipare attivamente alle attività dell'associazione per il progresso della terapia del dolore
- Un archivio di registrazioni di tutti i convegni disponibili nel sito [www.aisd.it](http://www.aisd.it)
- Iscrizione ai Congressi con quote agevolate
- Consultazioni online gratuite dell' **European Journal of Pain**

Per informazioni scrivere a: [segreteria@aisd.it](mailto:segreteria@aisd.it)



**Dal 1976 impegnata  
nello studio e nella cura  
del dolore**



[www.aisd.it](http://www.aisd.it)

Per donare il 5x1000  
Codice Fiscale 80027230483

**ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE**

