

Dolore Aggiornamenti Clinici

Organo ufficiale della Associazione Italiana per lo Studio del Dolore





Dolore Aggiornamenti Clinici

Organo ufficiale della Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

N. 4/2022 - Online: febbraio 2023

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

INDICE 4/2022

- **5**
Lettera del Presidente ai soci
- **6**
Il nuovo consiglio direttivo AISD e i Rappresentanti Regionali
- **10**
Dall'European Journal of Pain
Sicurezza ed efficacia dei cannabinoidi
a pazienti refrattari a trattamenti per il dolore cronico
- Studio osservazionale retrospettivo
Tina Horsted, Karoline Bichon Hesthaven, Peter Derek Christian Deutscher

Una revisione sistematica e metanalisi del dolore neuropatico
associato alla malattia di Covid 19
*Giulia Di Stefano, Pietro Falco, Eleonora Galosi, Giuseppe Di Pietro,
Caterina Leone, Andrea Truini*
- **44**
Buprenorphine in the treatment of chronic
non-malignant pain: a case report and literature review
*Federico Ghidinelli, Lorenzo Pintus, Alessandra La Gatta,
Federico Pietro Cò, Ovidio Brignoli*
- **51**
Percutaneous Electrical Nerve Stimulation: una terapia
efficace nel dolore neuropatico cronico localizzato
Tommaso Laddomada, Raffaella Bigi
- **47**
Il Centro per la diagnosi e il trattamento della sindrome
fibromialgica dell'UOC Terapia Dolore di Verona
Vittorio Schweiger
- **49**
Il Centro di Terapia del Dolore dell'Ospedale Bellaria
di Bologna
Antonio Gioia

28-30 SETTEMBRE 2023

BARI

CONGRESSO IBRIDO
IN PRESENZA E ONLINE

46°

CONGRESSO
NAZIONALE
AISD

ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LO STUDIO DEL DOLORE



TOPICS

- Fisiopatologia del dolore
- Fisiopatologia e trattamento delle condizioni di overlapping
- Cronicizzazione del dolore: meccanismi periferici e centrali
- Genetica del dolore
- Sistema immunitario e dolore
- Microbiota, immunità e dolore
- Neuroinfiammazione
- Dolore postoperatorio
- Dolore oncologico
- Dolore degenerativo
- Dolore neuropatico
- Dolore disfunzionale
- Dolore in Reumatologia
- Cefalee e dolore orofaciale
- Dolore in pazienti particolari: bambini, anziani, pazienti non collaboranti
- Dolore in Terapia Intensiva
- Dolore e cure palliative
- Long Covid e le sfide del dolore
- Dolore e malattie rare
- Dolore pelvico
- Dolore e genere
- Imaging in Medicina del Dolore
- Farmaci del dolore
- Nutraceutica e dolore
- OIC, misusi ed abusi
- Cannabis
- Anticorpi monoclonali
- Radiofrequenza
- Tecniche interventistiche
- Cure palliative
- Nursing in Medicina del Dolore e cure palliative
- Etica del Dolore
- La comunicazione in Medicina del Dolore: ascolto, messaggi, relazioni
- Il www in Medicina del Dolore



SEGRETERIA SCIENTIFICA



AISD
Associazione Italiana
per lo studio
del dolore onlus



www.aisd.it - info@aisd.it



PROVIDER ECM E AGENZIA ORGANIZZATIVA

PLANNING

Planning Congressi Srl
T. 051300100 | www.planning.it

Project Manager: Ramona Cantelli
T. 340 4571253 - r.cantelli@planning.it

Contatti Sponsor: Cristina Uzzo
T. 340 3631931 - c.uzzo@planning.it

www.congressoaisd.it



**GABRIELE FINCO**

Professore ordinario di Anestesia, Terapia Intensiva e del Dolore,
Università degli Studi di Cagliari, Direttore UOC Anestesia,
Terapia Intensiva AOU Cagliari

Lettera del Presidente ai Soci

Cari Soci,

come vi è stato comunicato, ho avuto l'onore di essere eletto Presidente della nostra Associazione per il biennio 2023-2024. Vi ringrazio per la fiducia che mi avete accordato.

In questo biennio, insieme al nuovo Consiglio Direttivo, lavorerò intensamente per lo sviluppo di AISD al fine di rendere questa Associazione ancor più rilevante, sia per quanto riguarda gli interessi che per il coinvolgimento di diversi professionisti che già operano sul dolore nell'ambito scientifico-sanitario e che quindi possono divenire nuovi soci.

Tale obiettivo è in continuità con l'operato dei Presidenti e dei Consigli Direttivi precedenti e sarà da me ulteriormente perseguito. Inoltre, un grande sforzo verrà profuso per diffondere ancor più le tematiche relative al dolore. Come sapete, infatti, tali tematiche riscuotono sempre grande interesse da parte delle istituzioni, ma ciò finora non ha portato a ricadute decisive sul SSN e sui pazienti. Anche la Legge 38/2010, esempio pressoché unico di legislazione tematica sul dolore a livello internazionale, ha avuto un'attuazione solo parziale, sia dal punto di vista clinico che organizzativo. Questo è dovuto, tra le altre cose, anche alla mancanza di condivisione di chiare strategie da parte degli operatori sanitari che si occupano di dolore.

In merito a questo punto, un grande ringraziamento va alla Prof.ssa Caterina Pace, che nel corso del suo mandato ha lavorato intensamente per elaborare con altre società scientifiche un documento unitario di sensibilizzazione dell'opinione pubblica e soprattutto dei decisori politici sul tema del dolore.

Dopo essere giunti al cuore della politica e dell'opinione pubblica, dobbiamo però chiudere la partita creando un network che offra una vera presa in carico del paziente. Questo si potrà ottenere, a mio parere, solo valorizzando le nostre peculiarità, il nostro know-how e anche la nostra appartenenza alla IASP, International Association for the Study of Pain, la più importante società al mondo che si occupa di dolore. Per questo gli obiettivi che mi propongo di raggiungere durante il mio mandato sono:

- *incrementare la nostra immagine scientifica in Italia, in Europa (EFIC, European Pain Federation) e nel mondo (IASP), realizzando una rete di ricerca clinica e sperimentale che coinvolga quanti più soci possibile,*
- *aumentare le tipologie di professionalità all'interno della nostra Associazione,*
- *attrarre nell'Associazione professionisti che si occupano attivamente di dolore che non hanno un'appartenenza societaria o che non condividono più la loro appartenenza*
- *investire sui giovani fornendo loro una formazione che li aiuti a crescere culturalmente e scientificamente*
- *ottenere un adeguato riconoscimento a livello politico/ministeriale per accedere ai tavoli decisionali sulla gestione del dolore in Italia.*

Spero che questi miei propositi siano da voi condivisi e che mi aiuterete e supporterete per realizzarli. Un grande ringraziamento va a voi tutti e in particolare alla Prof.ssa Pace che mi ha preceduto nella presidenza dell'AISD.



Il nuovo Consiglio Direttivo AISD

in carica fino al 31 dicembre 2024



Presidente

Gabriele Finco

*Università di Cagliari, Anestesia, Rianimazione,
Terapia intensiva e Terapia del dolore*



Past President

Maria Caterina Pace

*Università degli Studi della Campania
"Luigi Vanvitelli", Napoli. Anestesia, Rianimazione,
Terapia intensiva e Terapia del dolore*



Presidente eletto biennio successivo

Diego M.M. Fornasari

*Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale,
Università degli Studi di Milano, Farmacologia e tossicologia*



Vice Presidente

Stefano Tamburin

*Dipartimento Neuroscienze, Biomedicina e Movimento,
Università degli Studi di Verona*



Segretario

Vittorio Schweiger

*Università degli Studi di Verona
Anestesia, Rianimazione, Terapia intensiva e Terapia del dolore*



Tesoriere

Maria Beatrice Passavanti

*Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli.
Anestesia, Rianimazione, Terapia intensiva e Terapia del dolore*

Il nuovo Consiglio Direttivo AISD

in carica fino al 31 dicembre 2024



Consiglieri

Nicola Luxardo

*AOU Città della Salute e della Scienza di Torino Anestesia,
Rianimazione, Terapia intensiva e Terapia del dolore*



Antonella Paladini

*Dipartimento MESVA, Università degli Studi dell'Aquila
Anestesia, Rianimazione, Terapia intensiva e Terapia del dolore*



Massimo Parolini

*Specialista in Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva,
Dirigente medico II livello, UOC Terapia dolore, USL sud est Toscana*



Enrico Polati

*Università degli Studi di Verona. Anestesia, Rianimazione,
Terapia intensiva e Terapia del dolore*



Filomena Puntillo

*Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"
Anestesia, Rianimazione, Terapia intensiva e Terapia del dolore*



Caterina Aurilio

*Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli Anestesia,
Rianimazione, Terapia intensiva e Terapia del dolore*



Stefano Coaccioli

*Università degli Studi di Perugia-Terni
Medicina interna, Reumatologia, Terapia del dolore,
Presidente European League against Pain*



Giustino Varrassi

*Presidente Fondazione Paolo Procacci
Università degli Studi dell'Aquila.
Anestesia, Rianimazione, Terapia intensiva e Terapia del dolore*

Rappresentanti regionali AISD in carica fino al 31 dicembre 2024



ABRUZZO

Alba Piroli

Professore associato presso l'Università degli Studi dell'Aquila, Dipartimento MESVA, Anestesia, Rianimazione, Terapia intensiva e del dolore.



CALABRIA

Lucia Muraca

Medico di medicina generale, Catanzaro. Componente. Membro Rete nazionale SIMG Dolore e cure Palliative, Rete nazionale SIMG Medicina di Genere, membro del Progetto Terapia Dolore dal Territorio all'Università, Università di Catanzaro, Cattedra di Farmacologia.



CAMPANIA

Giovanni Iolascon

Professore Ordinario di Medicina Fisica e Riabilitativa e direttore del Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli". Socio Fondatore e Direttore Esecutivo della Società Italiana per la Gestione Unificata e Interdisciplinare del Dolore Muscolo- Scheletrico e dell'Algodistrofia (SI-GUIDA).



EMILIA ROMAGNA

Antonio Gioia

Dirigente Medico, Terapia del dolore, UO Anestesia, Terapia Intensiva Nord e Terapia del dolore, Azienda Usl di Bologna, Ospedale Bellaria. Membro del Gruppo Su.Me.Ri. Supporto Metodologico alla Ricerca indipendente, Azienda AUSL di Bologna.



LAZIO

Riccardo Rinaldi

Medico Chirurgo, specializzato in Terapia del Dolore. Per circa 15 anni professore a contratto di terapia del dolore presso il corso di laurea in fisioterapia dell'Università degli Studi di Roma La Sapienza e presso la scuola di specializzazione di Anestesia e Rianimazione Università dell'Aquila.



LIGURIA

Enrico Cinque

Dirigente Medico, specializzato in Anestesia e Rianimazione, Responsabile F.F. Algologo presso la Struttura semplice di medicina del dolore ASL Chiavarese, Ospedale di Sestri Levante, Centro Spoke - Area Metropolitana della Rete Ligure di Terapia del Dolore.



LOMBARDIA

Maria Elena Sparacino

Dirigente Medico, Specialista in anestesia, ASST San Gerardo Monza. Responsabile Ambulatorio Infiltrazioni Antalgiche della UO Terapia del Dolore e Cure Palliative. Attività di collaborazione per docenza a chiamata Università Milano Bicocca, tutoraggio e formazione di sala operatoria per i medici specializzandi di anestesia e rianimazione.



PUGLIA

Mariateresa Giglio

Dirigente medico di I livello presso l'UO di presso l'U.O. di Anestesia e rianimazione Il Policlinico di Bari con incarico di alta professionalità per la terapia del dolore. Diploma in Agopuntura multitecnica conseguito presso la scuola di Agopuntura multitecnica LAM.



SARDEGNA

Salvatore Sardo

Specializzato in Anestesia, rianimazione, terapia intensiva e del dolore. Ricercatore e Docente di Anestesia, Terapia Intensiva e Medicina del Dolore, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari.



SICILIA

Marcello Calogero Romano

Dirigente medico dell'U.O.C Neurologia con Stroke Unit e del Servizio di Neurofisiopatologia dell'A.O.O.R. Villa Sofia-Cervello di Palermo. Discente, moderatore e relatore di numerosi congressi/convegni e corsi di aggiornamento.



TOSCANA

Paolo Scarsella

Medico specializzato in Anestesia, Diploma di Medico Agopuntore presso la Scuola Italiana di Agopuntura. Già Direttore della SOS Centro Multidisciplinare di Terapia del Dolore dalla sua istituzione (2013) Azienda Sanitaria USL Toscana Centro, P.O. Piero Palagi, Firenze.



TRENTINO ALTO ADIGE

Maurizio Salvaggio

Medico specializzato in Anestesia, Rianimazione Terapia del Dolore e Terapia Iperbarica. Master di secondo livello in Terapia del Dolore presso l'Università di Tor Vergata di Roma. Ha svolto attività di docenza nella formazione del personale sanitario in merito alla Farmacocinetica e Farmacodinamica dei farmaci in uso nella terapia del dolore.



VENETO

Ernesto Gastaldo

Dirigente Medico di Neurologia presso Dipartimento di Medicina- UOC di Neurologia- ULSS 3 Serenissima, Ospedale dell'Angelo Mestre-Venezia. Responsabile Servizio Neurofisiologia Clinica, Intraoperatoria e di Area Critica; Referente ambulatori specialistici II livello: "malattie del motoneurone" e "cefalea e dolore neuropatico", collaboratore ambulatori specialistici. "trattamento con tossina botulinica".

Sicurezza ed efficacia dei cannabinoidi a pazienti refrattari a trattamenti per il dolore cronico - Studio osservazionale retrospettivo

Tina Horsted¹ | Karoline Bichon Hesthaven² | Peter Derek Christian Leutscher^{2,3}

1) The Pain Clinic in Copenhagen, Horsted Institute, Copenhagen, Denmark

2) Centre for Clinic Research, North Denmark Regional Hospital, Denmark

3) Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark

Autore corrispondente:

Peter Derek Christian Leutscher

Email: pleutscher@dcm.aau.dk

Abstract

Background: I cannabinoidi sono considerati un'opzione terapeutica per i pazienti che soffrono di dolore cronico refrattario (TRCP) non sufficientemente alleviato da analgesici convenzionali o quando questi provocano eventi collaterali intollerabili (EA). Questo studio si è proposto di esplorare la sicurezza e l'efficacia dei cannabinoidi orali tra i pazienti con TRCP.

Metodi: È stato condotto uno studio retrospettivo tra i pazienti danesi con TRCP ai quali sono stati prescritti cannabinoidi orali. Sono stati analizzati i dati degli EA e le variazioni dell'intensità del dolore con la scala di valutazione numerica (NRS) prima e dopo l'inizio della terapia con cannabinoidi orali.

Risultati: Degli 826 pazienti eleggibili di età \geq ai 18 anni sono stati inclusi 529 (64%) per l'analisi dei dati al primo follow-up (F/U1) (mediana 56 giorni dalla linea di base) e 214 (26%). Per il secondo follow-up (F/U2) (mediana 126giorni da F/U1). L'età media era di $60 \pm 15,9$ anni ed il 70% era di sesso femminile. Gli EA sono stati in genere riportati di grado lieve moderato dal 42% dei pazienti del gruppo F/1 e dal 34% di quello F/2. Gli EA erano principalmente riferiti a disturbi gastrointestinali (F/U1 17% ed F/U2: 13%) e disordini del sistema nervoso (F/U1:14% ed F/U2:11%). La riduzione dell'NRS è stata significativamente differente in entrambi i consulti di follow-up rispetto al valore di base ($<0,0001$). La riduzione del dolore clinicamente rilevante (NRS \geq 30% è stata ripor-

Horsted, T., Hesthaven, K. L., & Leutscher, P. D. C. (2023). Safety and effectiveness of cannabinoids to Danish patients with treatment refractory chronic pain - A retrospective observational real- world study. *European Journal of Pain*, 27, 234–247. <https://doi.org/10.1002/ejp.2054>.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2022 The Authors. *European Journal of Pain* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Pain Federation - EFIC®.

tata dal 17% a F/U1 e dal 10% dei pazienti a F/U2 nell'analisi con l'obiettivo del trattamento, mentre i dati erano rispettivamente del 32% e del 45% nell'analisi per protocollo.

Conclusioni: La terapia con cannabinoidi per via orale sembra essere sicura e mediamente efficace nei pazienti con TRCP. Sono necessari studi controllati randomizzati con particolare attenzione alle caratteristiche del dolore, comparabili con sottogruppi omogenei di diagnostica di pazienti per migliorare ulteriormente il livello di evidenza per alleviare il dolore cronico, utilizzando cannabinoidi orali.

Significato: I risultati di questo studio retrospettivo condotto in un contesto clinico reale suggeriscono un profilo favorevole dei cannabinoidi. Inoltre un sesto (obiettivo di trattamento) ed un terzo (per protocollo) dei pazienti con dolore cronico refrattario agli analgesici convenzionali, o che sperimentavano eventi avversi intollerabili, hanno avuto beneficio in modo significativo da un regime terapeutico con cannabinoidi per via orale. La combinazione con THC e CBD sembra nel complesso più efficace della monoterapia con cannabinoidi. È giustificata la conduzione di studi randomizzati controllati sulla sicurezza e l'efficacia della terapia con cannabinoidi per la diagnosi di specifici sottogruppi di pazienti con caratteristiche cliniche e fisiopatologiche di dolore cronico, contribuendo così ulteriormente al processo di chiarificazione delle evidenze cliniche attualmente in corso.

1 | INTRODUZIONE

Differenti condizioni mediche possono causare manifestazioni di dolore cronico che influenzano in modo negativo i pazienti, fisicamente, mentalmente e socialmente (Finnerup et al., 2015; Harker et al., 2012; Gerhart et al., 2017). Il dolore cronico è definito come dolore persistente o ricorrente che dura da più di tre mesi (Treede et al., 2015). In Danimarca più del 20% della popolazione soffre di dolore cronico (Sjogreen et al., 2009). Sebbene diverse strategie di trattamento clinicamente raccomandate possono essere applicate nella gestione del dolore cronico, il dolore per alcuni pazienti non può essere adeguata

mente alleviato. Inoltre gli analgesici convenzionali possono causare vari effetti collaterali come vertigini, emicrania, confusione e stipsi e quindi contribuire a un disturbo funzionale quotidiano e ad una ridotta qualità della vita (Finnerup et al., 2015; Harker et al., 2012).

In questo contesto, la cannabis e i cannabinoidi sono considerati regimi terapeutici supplementari o alternativi al trattamento antidolorifico convenzionale (Hauser, Finn, et al., 2018). I trattamenti a base di cannabis contengono un ampio spettro di diversi cannabinoidi e tra questi principalmente il delta-9-

tetraidrocannabinolo (THC), il cannabidiolo (CBD) ed altri elementi vegetali come terpenici e flavonoidi, mentre i trattamenti con cannabinoidi contengono prevalentemente THC, CBD, e THC/CBD e occasionalmente quantità minime di altre sostanze di origine vegetale (Hause, Finn et al., 2018). La spiegazione teorica di un potenziale effetto analgesico degli esocannabinoidi è stata presentata in letteratura con riferimento al sistema endocannabinoide (Howlett & Abood, 2017; Zou & Kumar, 2018; Hillard 2015). Tuttavia le revisioni e la meta-analisi hanno raggiunto conclusioni contrastanti di evidenze che possono essere o incoerenti o non documentate, scarse, moderate o sostanziali per quanto riguarda l'efficacia della cannabis come farmaco per alleviare il dolore cronico negli adulti (Avirametal., 2017; Bialas et al., 2022; Fisher et al., 2021; Hauser, Petzke & Fitzcharles, 2018; McDonagh et al., 2022; National Academies of Sciences et al., 2017; Petzke et al., 2022; Sainsbury et al., 2021; Wang et al., 2021). L'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) ha concluso che mancavano prove per sostenere o rifiutare il potenziale effetto antidolorifico della cannabis come farmaco, poiché gli attuali studi randomizzati e controllati (RCT) erano di bassa o molto bassa qualità (Fisher et al., 2021). La verifica e l'accertamento delle prove cliniche richiedono prevalentemente l'accesso ai risultati di RCT. Tuttavia gli studi osservazionali, compresi gli studi di coorte e i case-series possono anche contribuire con dati importanti nella valutazione delle prove (Mariani & Pego-Fernandes, 2014). Inoltre, gli studi osservazionali possono fornire informazioni vitali per servire da guida durante la pianificazione e l'esecuzione di RCT di alta qualità. Sono stati condotti diversi studi osservazionali sull'efficacia della cannabis come farmaco nel dolore cronico contribuendo così alla piramide delle evidenze. La maggior parte degli studi (Avram et al., 2021; Benedict et al., 2022; Boenke et al., 2016; Fanelli et al., 2017; Haroutounian et al., 2016; Meng et al., 2021; Poli et

al., 2018) ha valutato la cannabis come farmaco in un contesto di dolore cronico rispetto ai cannabinoidi, valutati solo in alcuni studi (Kawka et al., 2021; Ueberall et al., 2019, 2022).

Nel gennaio 2018 è stato avviato in Danimarca un programma pilota quadriennale che consente ai pazienti di accedere alla cannabis come farmaco con una prescrizione medica (Danish Medicine Agency). Anche se il programma pilota mirava principalmente a valutare i medicinali a base di cannabis, in generale la disponibilità di questi prodotti durante il programma è stata insufficiente a causa di complicazioni tecniche con l'autorizzazione dei prodotti presentati dall'Agenzia danese per i farmaci. Di conseguenza la maggior parte delle prescrizioni del programma pilota è stata correlata alla terapia con cannabinoidi sia come costituenti biologicamente attivi della cannabis sia composti sintetici. Lo scopo di questo studio quindi è stato di chiarire la tollerabilità l'efficacia della terapia cannabinoide orale tra i pazienti con dolore cronico refrattario (TRCP) durante il periodo iniziale del programma pilota danese.

2 | METODI

Questo studio clinico retrospettivo è stato condotto tra l'agosto 2018 e il febbraio 2021 presso l'Ospedale Regionale del Nord Danimarca in collaborazione con un Centro di terapia del dolore danese.

L'indicazione per la terapia con cannabinoidi orali era per i pazienti con TRCP inclusi come popolazione di studio. La definizione di TRCP è quel dolore che dura da più di tre mesi con insufficiente efficacia analgesica o intollerabili effetti collaterali da parte dei regimi analgesici convenzionali. Nello studio sono stati inclusi anche pazienti con dolore oncologico incurabile e dolore cronico oncologico, sebbene questo gruppo non soddisfacesse necessariamente la definizione di TRCP in relazione alla storia di dolore e al trattamento antidolorifico convenzionale. Le comuni linee guida per le terapie analgesiche con-

venzionali per il trattamento del dolore cronico in Danimarca includono gli oppioidi come analgesici primari e come analgesici secondari includono gli antidepressivi triciclici, i farmaci antiepilettici e gli inibitori del re-uptake della serotonina e dell'adrenalina. Nel Centro di terapia del dolore sono stati utilizzati due tipi di trattamento in concomitanza con l'inizio della terapia cannabinoide orale, sia come prescrizione a un paziente con una storia clinica di TRCP, sia come terapia aggiuntiva ad un corrente regime analgesico convenzionale, al momento della visita basale o come monoterapia se il paziente non stava ricevendo alcun analgesico convenzionale. Inoltre, per il primo gruppo di pazienti alla visita basale non sono stati apportati cambiamenti al trat-

tamento convenzionale, a meno che il paziente riportasse intollerabili effetti collaterali ad un analgesico convenzionale. Quindi questo analgesico veniva diminuito nel dosaggio o interrotto.

I pazienti venivano inclusi in questo studio se venivano soddisfatti i seguenti criteri di inclusione (Figura 1): se gli era stata rilasciata una prescrizione di un cannabinoide per via orale dal Centro di terapia del dolore dal 1 gennaio 2018 al 31 dicembre 2018, una storia di TRCP e una diagnosi certa di dolore cronico e un'età \geq a 18 anni. Sono stati esclusi i pazienti se la visita di follow-up non veniva effettuata entro le 4-14 settimane dalla visita basale al primo follow-up (F/U1), la terapia con cannabinoide orale ad F/U1 non era identica a quella della visita basale

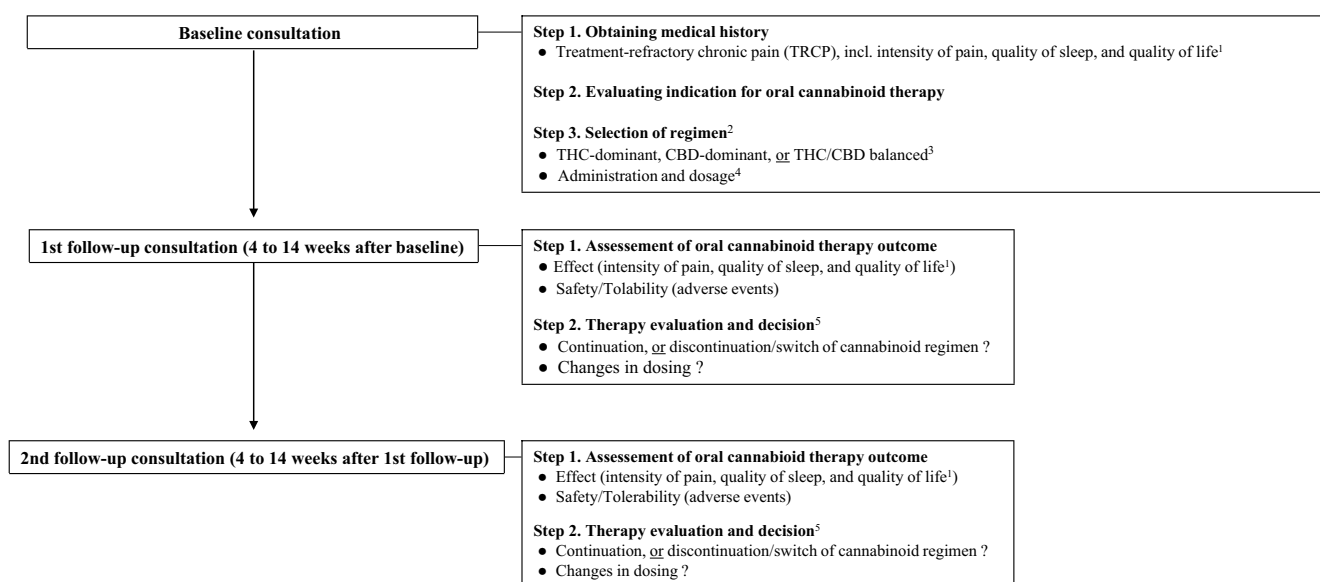


FIGURE 1 Consultation steps and oral cannabinoid therapy algorithm

1. Pain intensity, quality of sleep, and quality of life measured by use of the numeric rating scale (NRS) ranging from 0 to 10.
2. Different pain characteristics and related symptoms are included when selecting a CBM regimen: THC-dominant (neuropathic pain, nausea/vomiting, and insomnia), CBD-dominant (inflammatory pain, anxiety, and muscle spasms), and THC+CBD balanced (neuropathic pain-related, centralized pain, and insomnia)
3. THC (tetrahydrocannabinol); CBD (cannabidiol).
4. CBM therapy has a wide therapeutic range of dosing and is highly individual from patient to patient. Dosing follows the principles of “start low-go slow” and patients-determined self-titrating. The following dosing criteria are applied in administration of cannabis-based medicine as oil or capsule: THC-dominant (1-2.5 mg once a day and increase every third day with 1-2.5 mg until effect, and up till 25 mg/day in 3 doses), CBDdominant (10 mg once a day and increase every third day with 10 mg up to 50 mg/day in 3 doses. For anti-inflammatory effect up to 5 mg/kg/day), and THC+CBD balanced (same criteria as for THC-dominant regimen).
5. Therapy evaluation and decision is based upon patient-reported effect and adverse events, e.g. discontinuation, switch, or increasing dosing of current CBM regimen in case of inadequate pain-relieving effect OR discontinuation, switch, pausing, or decreasing dosing of current CBM regimen in case of intolerable adverse effects.

oppure se si era verificato un evento durante il periodo del follow-up che avesse un impatto sul livello di percezione del dolore: ad esempio un intervento medico/chirurgico o un incidente. Inoltre gli stessi principi di esclusione, oltre alla sospensione della terapia con cannabinoidi, sono stati applicati anche al secondo follow-up (FU/2) (Figura 1).

Sono stati registrati i dati sulla diagnosi, l'intensità del dolore, la qualità del sonno, QoL (qualità della vita), gli EA correlati al trattamento e le specifiche della terapia con cannabinoidi.

Le diagnosi sono state presentate in accordo con la Classificazione Internazionale delle Malattie versione 2010 (ICD-10) (Organizzazione mondiale della Sanità, n.d.r.) I dati clinici e demografici dei pazienti sono stati registrati e gestiti utilizzando la Research Electronic Data Capture (REDCap) ospitata presso l'ospedale regionale della Danimarca Settentrionale. La REDCap è un'applicazione web sicura progettata per supportare l'acquisizione di dati per studi di ricerca (Harris et al., 2009).

2.1 | Regimi dei cannabinoidi orali

Ai pazienti sono stati prescritti prodotti cannabinoidi purificati nelle forme orali di olio sublinguale o capsule contenenti (i) TCH purificato 0,83mg/goccia o 2,5 mg/capsula come monoterapia (THC), (ii) CBD 1,67mg/goccia, 2,86 mg goccia o 10 mg capsula come monoterapia (CBD) o (iii) una combinazione di capsule con THC purificato 2,5 mg e CBD purificato 5 mg come terapia combinata (THC/CBD). Ad alcuni pazienti è stato prescritto un trattamento orale contenente un prodotto purificato di THC insieme a un prodotto purificato di CBD, che è stato poi anche registrato come THC/CBD. I prodotti di cannabinoidi orali prescritti sono fabbricati e controllati presso Glostrup Pharmacy (Copenaghen, Danimarca) secondo le buone pratiche di produzione dell'Unione Europea (EU GMP). Gli ingredienti purificati di THC e CBD nei prodotti di cannabinoidi orali prescritti sono fabbricati, controllati e forniti a Glostrup Pharmacy da fornitori approvati dalla UE in Europa. I risultati del trattamento per i tre regimi

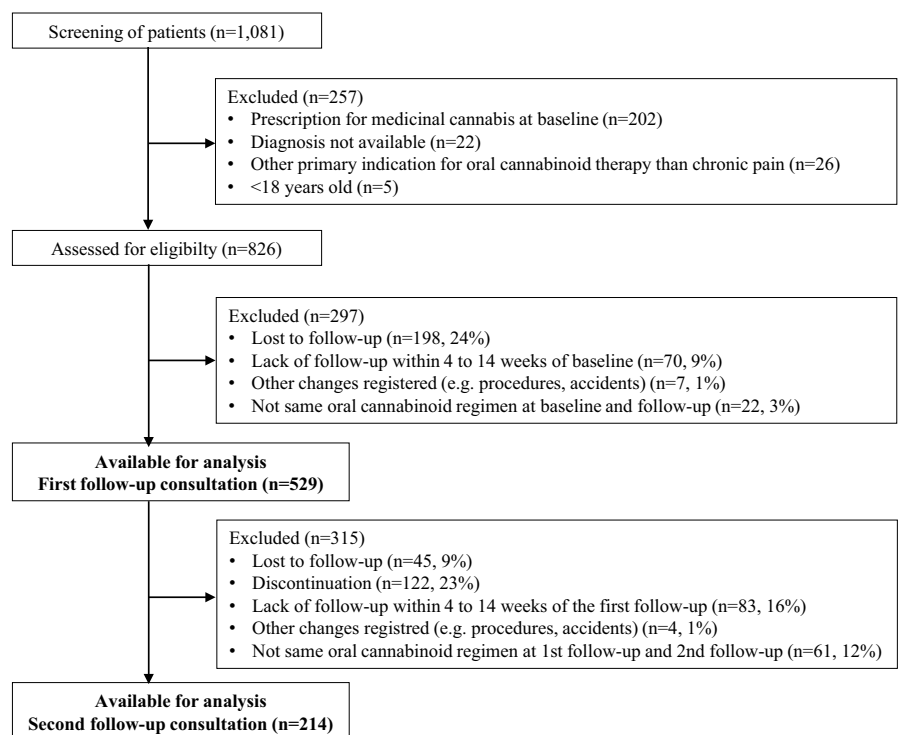


FIGURE 2 Flowchart of study participants

(THC, CBD, e THC/CBD, rispettivamente) sono riportati a prescindere dalla via di somministrazione e del dosaggio.

2.2 | Risultati dello studio

La Figura 2 fornisce una panoramica delle fasi della visita basale e del follow-up in relazione ai trattamenti di cannabinoidi prescritti. La decisione relativa ai tre trattamenti (THC, CBD e THC/CBD, rispettivamente) è stata presa sul trattamento riferito al dolore refrattario come indicazione principale per la terapia orale cannabinoide, ma sono stati presi in considerazione anche disturbi secondari come disturbi del sonno, ansia, nausea e spasmi muscolari (Figura 2).

I risultati di sicurezza ed efficacia si sono basati sui dati del consulto basale e FU/1 tra la 4a e la 14a settimana dopo che la terapia con cannabinoide orale era stata iniziata alla visita basale.

Inoltre, i risultati da FU/2 venivano egualmente registrati se la visita veniva effettuata entro un periodo di 4-14 settimane dopo FU/1.

Le ragioni per l'intervallo di tempo definite erano che ci si aspettava di attendere un minimo di 4 settimane per stabilizzare il dosaggio e un massimo di 14 per un potenziale effetto che poteva avvenire a un adeguato livello per essere riferito dal paziente. I risultati di sicurezza ed efficacia venivano registrati a ciascuna visita (Figura 1).

2.3 | Sicurezza

AI pazienti che venivano alle visite di follow-up nel Centro di terapia del dolore veniva chiesto se si fossero verificati EA durante il trattamento e, in caso affermativo, lo stato di potenziale causalità con la terapia cannabinoide è stato valutato a discrezione del medico curante. Se si sospettava e non si poteva escludere una relazione plausibile, gli EA relativi al trattamento venivano registrati nella cartella clinica

del paziente. Dopo la raccolta dei dati gli EA sono stati divisi in gruppi in base ai Criteri della Terminologia Comune per gli Eventi Avversi (CTCAE) 5.0 (National Cancer Institute 2017). Tuttavia il grado di gravità degli EA non era disponibile nelle cartelle cliniche.

2.4 | Efficacia

L'efficacia primaria è stata la differenza nell'intensità media del dolore tra le visite basali e il follow-up. Per misurare l'intensità del dolore riferita dal paziente è stata utilizzata una scala di valutazione numerica (NRS) da 0 a 10 (0= nessun dolore, 10 =il peggiore dolore). Ai pazienti è stato chiesto alla visita basale e al follow-up di indicare il livello percepito di intensità del dolore negli ultimi 3 giorni.

I risultati secondari sull'efficacia sono stati misurati come differenze semi strutturate nella qualità del sonno e nella QoL tra le visite basali e il follow-up, utilizzando un approccio semplice non convalidato. È stato chiesto ai pazienti come si sentivano ultimamente senza un limite preciso di tempo. I risultati sono stati valutati come risultati riportati dal paziente (PRO) in ogni visita, utilizzando le tre seguenti categorie di risposte (1) migliorato, (2) nessun cambiamento, o (3) peggiorato.

2.5 | Qualità dei dati

Una stessa persona (KLH) ha inserito i dati nella REDcap come misura contro il rischio di errori tra diversi osservatori. Un controllo di qualità dei dati è stato completato in 54 dei 1081 pazienti sottoposti a screening (5%) che sono stati selezionati random per valutare l'affidabilità tra i diversi osservatori. KLH ha controllato se i dati inseriti nella REDcap erano coerenti con i dati nelle cartelle cliniche dei pazienti. Gli errori di inserimento sono stati suddivisi rispettivamente in lievi, moderati e gravi. Gli errori lievi non erano di alcuna importanza per i risultati, gli errori

moderati erano di una certa importanza per i risultati, ma sono stati corretti per tutti i pazienti durante la gestione dei dati e gli errori gravi erano di maggiore importanza per i risultati. Gli errori gravi sono stati rilevati nel 3% dei pazienti inclusi nell'analisi di qualità. Si è concluso che i dati inseriti erano di elevata affidabilità e non erano necessari ulteriori controlli di qualità.

2.6 | Etica e protezione dei dati

Questo studio non ha richiesto l'approvazione etica da parte del Comitato nazionale danese per l'etica della ricerca sanitaria. La trasmissione dei dati delle cartelle cliniche dei pazienti da parte del Centro di terapia del dolore all'Ospedale Regionale della Danimarca Settentrionale è stata approvata dall'Autorità Danese per la Sicurezza dei Pazienti (3-3013-2588/1), per cui non è stato richiesto il consenso dai pazienti. Lo studio è stato approvato dall'Agenzia danese di protezione dei dati. (2018-102).

2.7 | Statistica

I dati sono stati esaminati mediante analisi descrittiva e sono stati presentati in percentuale e alcuni dati parametrici sono stati presentati come deviazione standard media (SD) e intervallo interquartile mediano (IQR) se distribuito in modo non normale. Ogni analisi è stata eseguita per ciascuno dei tre regimi (THC, CBD, THC/CBD, rispettivamente) e per un gruppo totale. Il risultato primario sull'efficacia e il secondario PRO sono stati entrambi analizzati confrontando i dati alla visita basale e al follow-up. Una riduzione dell'intensità del dolore \geq del 30% tra la visita basale ed il follow-up è stata considerata clinicamente rilevante (Dworkin et al., 2005). Il sesso, la diagnosi, gli EA, la media della variazione percentuale dell'NRS e i cambiamenti nella PRO sulla qualità del sonno e la QoL sono stati analizzati da Chi2. I

normali dati distribuiti riguardanti l'età, l'indice di massa corporea (BMI) e la differenza nell'NRS tra i trattamenti con i cannabinoidi orali sono stati analizzati da ANOVA. I dati non parametrici relativi al numero di giorni dalla visita basale al follow-up sono stati analizzati con il metodo Kruskal-Wallis. Inoltre, il Tukey Studentized Range Test è stato applicato per un ulteriore test a posteriori. Il confronto dei cambiamenti

nell'NRS alla visita basale e il follow-up all'interno dei singoli trattamenti con i cannabinoidi orali è stato analizzato dal t-test. Un valore di $p < 0,05$ è stato definito come statisticamente significativo. I dati mancanti sono stati gestiti mediante l'eliminazione a coppie. L'analisi dei dati per protocollo è stata integrata con l'analisi dei dati per il trattamento. I dati sono stati analizzati utilizzando SAS Enterprise Guide 7.1 e 8.3.

3 | RISULTATI

Di 826 pazienti eleggibili, 529 (64%) sono stati inclusi nell'analisi finale dei dati F/U1 e tra questi 214 pazienti (40%) sono stati inclusi per l'analisi dei dati F/U2 (Figura 2). L'intervallo medio tra visita basale e F/U1 era di 56 (42-65) giorni rispetto a 126 (105-147) giorni tra la visita di base e F/U2. In generale, sono stati osservati intervalli di follow-up più lunghi per i pazienti dei gruppi CBD e THC/CBD rispetto ai pazienti del gruppo THC ($p = 0.0017$) (Tabella 1a).

Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa di importanza confrontando i pazienti inclusi nell'intervallo di 4-14 settimane e i pazienti esclusi entro <4 e $>$ di 14 settimane (Tabella S1). Inoltre non sono state trovate differenze significative nelle caratteristiche demografiche, cliniche e nei trattamenti con cannabinoidi orali tra i gruppi dei pazienti che fanno parte della visita basale, F/U1 e F/U2, tranne che un numero significativamente più alto con patologia neoplastica (Tabella S2).

3.1 | Caratteristiche demografiche e cliniche

La maggior parte dei 529 pazienti ai quali erano stati prescritti cannabinoidi orali nel Centro di terapia del Dolore erano di sesso femminile (70%) A più donne è stato prescritto un trattamento con cannabinoidi orali ($p = 0,0003$). L'età media della popolazione era di $69 \pm 15,9$ anni ed il BMI medio era di $25,9 \pm 5,7$ (Tabella 1a) Tra i 529 pazienti 46 (9%) sono stati registrati con dolore correlato al cancro.

La distribuzione dei tre trattamenti con cannabinoidi orali era la seguente: THC ($n = 284, 54\%$), CBD ($n = 198, 37\%$) e THC ($n = 47, 9\%$) (Tabella 1 a). La dose media della terapia con THC era di 7,9 mg al giorno a F/U1 e 10,6 mg al giorno al F/U2. La dose media della terapia con CBD era di 35 mg al giorno sia a F/U1 che con F/U2. La dose media della terapia con THC/CBD era di $7,9 + 33$ mg a F/U1 e $13,2 + 29$ mg al giorno al F/U2. La percentuale più alta di pazienti di sesso maschile è stata osservata nel gruppo THC rispetto ai due gruppi di trattamenti contenenti CBD, mentre era al contrario per i pazienti di sesso femminile. I pazienti del gruppo THC/CBD erano più giovani con un'età media di 51 anni $\pm 12,5$ anni ($p < 0,0001$). Un totale di 146 pazienti (28%) trattati con cannabinoidi orali sono stati registrati con più di una diagnosi associata alla percezione del dolore cronico e con la quale la terapia cannabinoide orale è stata considerata un'opzione (Tabella 1b). Le categorie diagnostiche più comuni erano legate a malattie del sistema muscolo-scheletrico (24%) a traumi, ad avvelenamenti ed alcune altre conseguenze da cause esterne (23%). Il trattamento cannabinoide orale preferito dipendeva dal gruppo diagnostico per quanto riguarda il sistema muscolo-scheletrico (CBD; $p = 0,0013$), traumi avvelenamento e alcune altre conseguenze da cause esterne (THC; $p = 0,0220$) e neoplasie maligne (THC/CBD; $p = 0,0001$).

3.2 | Sicurezza

Un totale del 42% dei pazienti ha riferito uno o più EA durante la terapia con cannabinoidi orali a F/U1 (Tabella 2a) e il 34% ha riferito almeno un EA a F/U2 (Tabella 3a). A F/U1, gli EA sono stati riportati più spesso nei trattamenti con cannabinoidi orali contenenti THC ($p < 0,0001$), mentre nessuna differenza significativa è stata osservata a F/U2. Le segnalazioni relative al sistema gastrointestinale (F/U1: 17% e F/U2: 13%), al sistema nervoso (F/U1: 14% e F/U2: 11%) e ai disturbi generali e alle condizioni del sistema del sito di somministrazione (F/U1: 14% e F/U2: 9%) erano le categorie predominanti di EA. Una panoramica dettagliata degli EA è esposta nelle Tabelle S3 (F/U1) e S4 (F/U2), dove gli EA specifici più frequentemente segnalati erano stanchezza (F/U1:13% e FU/2 9%) e secchezza delle fauci (FU/1: 9% e FU/2 6%). Gli EA gastrointestinali e generali sono stati più spesso riferiti a pazienti trattati con THC, sia in monoterapia che in combinazione con CBD ($p = 0,0011$ e $p = 0,00245$, rispettivamente). Gli EA a livello del sistema nervoso sono stati osservati più frequentemente nei pazienti trattati in monoterapia con THC ($p < 0,0001$). Nessuna differenza tra i trattamenti cannabinoidi orali e le categorie di EA riportati è stata osservata in F/U2. Un paziente (<1%) ha sviluppato allucinazioni ed è stato ricoverato in ospedale a causa dell'assunzione di un dosaggio di THC superiore a quello indicato dal medico curante nel Centro di terapia del dolore. Il trattamento con THC è stato quindi interrotto.

3.3 | Efficacia

La Tabella 2b e la Tabella 3b presentano rispettivamente un confronto dell'intensità media del dolore della NRS al punto basale rispetto a FU/1 e FU/2. Mancava, in totale, il 10-20% dei dati. Nel complesso, i pazienti riportavano una riduzione media di 1,4 a FU/1 e 1,8 a FU/2 delle NRS ($p < 0,00001$).

TABLE 1 Demographic and clinical characteristics of patients with treatment refractory chronic pain receiving oral cannabinoid therapy ($N = 529$)

	THC $n = 284$	CBD $n = 198$	THC/CBD $n = 47$	p -value	Total $N = 529$
A. Characteristics					
Gender, n (%)					
Female	180 (63)	154 (78)	34 (72)	0.0030	368 (70)
Male	104 (37)	44 (22)	13 (28)		161 (30)
Age					
Mean years \pm SD	61 \pm 15.2	59 \pm 16.9	51 \pm 12.5	<0.0001	60 \pm 15.9
BMI					
Mean \pm SD	26.4 \pm 5.9	25.6 \pm 5.5	24.6 \pm 0.9	0.0961	25.9 \pm 5.7
Days from baseline to follow-up					
Median (IQR)	49 (40–63)	57 (44–68)	63 (40–77)	0.0017	56 (42–65)
Range	28–98	28–98	28–98		28–98
Dose (mg)					
Median per day (IQR)	7.5 (7.5–14.9)	33.4 (33.4–33.4)	7.1 (3.8–15.0) + 31.7 (20.9–33.4)	—	—
Range	0.8–24.9	3.3–125.3	0.8–40 + 1.7–50.1	—	—
Missing	32	17	5 + 7		
B. Diagnostic categories, n (%)					
Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (DM00-DM94) ^a	51 (18)	64 (32)	11 (23)	0.0013	126 (24)
Injury, poisoning and certain other consequences of external causes (DS00- DT98) ^b	77 (27)	33 (17)	9 (19)	0.0220	119 (23)
Diseases of the nervous system (DG00- DG99) ^c	35 (12)	20 (10)	3 (6)	0.4275	58 (11)
Malignant neoplasms (DC00-DC97) and cancer-related medical care inducing neuropathic pain ^d	32 (11)	5 (3)	9 (19)	0.0001	46 (9)
Other diagnoses ^e	20 (7)	12 (6)	2 (4)	0.7440	34 (6)
Multiple diagnoses ^f	69 (24)	64 (32)	13 (28)	0.1524	146 (28)

Note: THC (Tetrahydrocannabinol); CBD (Cannabidiol); SD (Standard deviation), BMI (Body mass index), IQR (Interquartile range). Statistics: Chi² (Gender; Diagnostic categories), One-way ANOVA (Age; BMI), Kruskal–Wallis (Days from baseline to follow-up).

^aFibromyalgia $n = 30$, arthrosis $n = 26$, rheumatoid arthritis $n = 18$, degenerative disk disease $n = 12$, spinal stenosis $n = 9$, scoliosis $n = 7$, herniated disc $n = 6$, other musculoskeletal diseases $n = 17$.

^bPost-surgery $n = 80$, post-injury=35, other external causes $n = 5$.

^cNeuropathies $n = 29$, headache $n = 11$, systemic atrophies primarily affecting the central nervous system for example, Parkinson $n = 6$, other neurological diseases $n = 12$.

^dBreast cancer $n = 12$, Cancer in digestive organs $n = 10$, cancer presumed to be primary, of lymphoid, haematopoietic and related tissue $n = 6$, respiratory and cancer in male genital organs $n = 5$, other malignant neoplasms $n = 13$. Cancer with metastases $n = 17$ (37%).

^eOther diagnoses cover “Congenital malformations, deformations and chromosomal abnormalities (DQ00-99)” for example, Ehlers-Danlos, “Symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified (DR00-DR99)” for example, burning mouth syndrome, “Endocrine, nutritional and metabolic diseases (DE00-DE90) for example, Fabry disease, “Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism (DD50-DD89)” for example, MBL deficiency, “Certain infectious and parasitic diseases (DA00-DB99)” for example, HIV, “Diseases of the digestive system (DK00-DK93)” for example, Crohns disease, “Diseases of the genitourinary system (DN00-DN99) for example, endometriosis.

^fPatients registered with more than one diagnosis as the reason for oral cannabinoid therapy.

TABLE 2 Overview of adverse events and effectiveness reported in accordance with different oral cannabinoid regimens at first follow-up consultation ($N = 529$)

	THC $N = 284$	CBD $N = 198$	THC/CBD $N = 47$	p -value	Total $N = 529$
(A) Adverse events, n (%)					
One or more adverse reactions	145 (51)	59 (30)	19 (40)	<0.0001	223 (42)
Gastrointestinal disorders	64 (23)	19 (10)	8 (17)	0.0011	91 (17)
Nervous system disorders	58 (21)	13 (7)	5 (11)	<0.0001	76 (14)
General disorders and administration site conditions	49 (17)	17 (9)	7 (15)	0.0245	73 (14)
Psychiatric disorder	17 (6) ^a	7 (4)	0	0.1307	24 (5)
Vascular disorders	5 (2)	0	1 (2)	NA	6 (1)
Musculoskeletal disorders	1 (<1)	4 (2)	1 (2)	NA	6 (1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (<1)	2 (1)	0	NA	3 (1)
Eye disorders	1 (<1)	1 (1)	0	NA	2 (<1)
Respiratory disorders	0	1 (1)	0	NA	1 (<1)
Cardiac disorders	0	1 (1)	0	NA	1 (<1)
Sensory disorders	0	0	1 (2)	NA	1 (<1)
Other disorders	6 (2)	2 (1)	2 (4)	NA	10 (2)
Missing, n	1	0	0		1
(B) NRS, collectively mean of means \pm SD					
Baseline consultation	7.3 \pm 1.6	6.8 \pm 1.6	6.7 \pm 1.9	0.0052	7.0 \pm 1.7
Follow-up consultation	5.8 \pm 2.3	5.6 \pm 2.4	4.6 \pm 2.5	0.0200	5.6 \pm 2.4
p -value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	—	<0.0001
Mean reduction NRS from baseline to follow-up	1.5 \pm 2.1	1.2 \pm 2.2	1.9 \pm 2.5	0.0662	1.4 \pm 2.2
Missing, n	59	32	7		98
(C) Percentage change in paired mean NRS, n (%)					
Increase NRS	34 (15)	34 (21)	5 (13)	0.2759	73 (17)
No change NRS	37 (16)	30 (18)	6 (15)	0.8618	73 (17)
Reduction NRS >0–<30%	86 (38)	50 (30)	9 (23)	0.0720	145 (34)
Reduction NRS \geq 30%–<50%	27 (12)	26 (16)	10 (25)	0.0891	63 (15)
Reduction NRS \geq 50%	41 (18)	26 (16)	10 (25)	0.3761	77 (18)
Missing, n	59	32	7		98
(D) Patient-reported quality outcomes					
Quality of sleep					
Improved	133 (53)	98 (55)	26 (63)	0.4579	257 (55)
No change	115 (46)	71 (40)	14 (34)	0.2471	200 (43)
Worsened	3 (1)	9 (5)	1 (2)	0.0553	13 (3)
Missing, n	33	20	6		59
Quality of life					
Improved	132 (56)	88 (53)	29 (78)	0.0175	249 (57)
No change	95 (40)	76 (46)	8 (22)	0.0248	179 (41)
Worsened	10 (4)	2 (1)	0	0.1066	12 (3)
Missing, n	47	32	10		89

Note: Statistics: Chi² (Adverse events, Percentage change in NRS, Patient-reported quality outcomes), One-way ANOVA (NRS difference between CBM regimens), Paired t -test (NRS difference between baseline and follow-up).

Abbreviations: CBD, Cannabidiol; NRS, Numeric rating scale; SD, Standard deviation; THC, Tetrahydrocannabinol.

^aOne patient (0.2%) developed hallucinations following intake of THC. The patient did not comply with the recommended dosage guideline.

TABLE 3 Overview of adverse events and effectiveness reported in accordance with different oral cannabinoid regimens at second follow-up consultation ($N = 214$)

	THC $N = 110$	CBD $N = 82$	THC/CBD $N = 22$	p -value	Total $N = 214$
A. Adverse events, n (%)					
One or more adverse reactions	41 (37)	22 (27)	9 (41)	0.2021	72 (34)
Gastrointestinal disorders	16 (15)	9 (11)	2 (9)	0.5564	27 (13)
Nervous system disorders	16 (15)	4 (5)	3 (14)	0.0912	23 (11)
General disorders and administration site conditions	14 (13)	4 (5)	2 (8)	0.1810	20 (9)
Psychiatric disorder	4 (4)	2 (2)	0	0.8842	6 (3)
Vascular disorders	2 (2)	0	0	NA	2 (1)
Musculoskeletal disorders	1 (1)	4 (5)	0	NA	5 (2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (1)	0	NA	1 (<1)
Eye disorders	0	0	1 (5)	NA	1 (<1)
Respiratory disorders	1 (1)	1 (1)	1 (5)	NA	3 (1)
Cardiac disorders	1 (1)	0	0	NA	1 (<1)
Sensory disorders	0	0	0	NA	0
Other disorders	1 (1)	0	1 (4)	NA	2 (1)
Missing, n	0	1	0		2
B. NRS, collectively mean of means \pm SD					
Baseline consultation	7.2 \pm 1.8	6.8 \pm 1.7	6.8 \pm 2.0	0.4211	7.0 \pm 1.8
Follow-up consultation	5.4 \pm 2.4	5.0 \pm 2.8	4.6 \pm 2.4	0.3860	5.1 \pm 2.5
p -value	<0.0001	<0.0001	0.0006	—	<0.0001
Mean reduction NRS from baseline to follow-up	1.8 \pm 2.3	1.8 \pm 2.6	2.4 \pm 2.4	0.5839	1.8 \pm 2.4
Missing, n	18	17	4		39
C. Percentage change in paired mean NRS, n (%)					
Increase NRS	12 (13)	13 (20)	2 (11)	0.4276	27 (15)
No change NRS	11 (12)	9 (14)	1 (6)	0.6320	21 (12)
Reduction NRS >0 - <30%	31 (34)	15 (23)	2 (11)	0.0889	48 (27)
Reduction NRS \geq 30% - <50%	20 (22)	9 (14)	6 (33)	0.1563	35 (20)
Reduction NRS \geq 50%	18 (20)	19 (29)	7 (39)	0.1419	44 (25)
Missing, n	18	17	4		39
D. Patient-reported quality outcomes, n (%)					
Quality of sleep					
Improved	50 (49)	31 (44)	13 (77)	0.0511	94 (49)
No change	45 (44)	37 (52)	3 (18)	0.0359	85 (45)
Worsened	8 (8)	3 (4)	1 (6)	0.6375	12 (6)
Missing, n	7	11	5		23
Quality of life					
Improved	48 (51)	35 (60)	10 (71)	0.2558	93 (56)
No change	38 (40)	21 (36)	2 (14)	0.1659	61 (37)
Worsened	8 (9)	2 (4)	2 (14)	0.2856	12 (7)
Missing, n	16	24	8		48

Note: Statistics: χ^2 (Adverse events, Percentage change in NRS, Patient-reported quality outcomes), One-way ANOVA (NRS difference between oral cannabinoid regimens), Paired t -test (NRS difference between baseline and follow-up).

Abbreviations: CBD, Cannabidiol; NRS, Numeric rating scale; SD, Standard deviation; THC, Tetrahydrocannabinol.

Il gruppo THC ha avuto una riduzione media dell'intensità del dolore di 1,5 a FU/1 e 1,8 a FU/2 rispetto a 1,2 a FU/1 e 1,8 a FU/2 nel gruppo CBD, e 1,9 a FU/1 e 2,4 a FU/2 nel gruppo THC/CBD. La riduzione dell'NRS medio a FU/1 e FU/2 è stata significativa (rispettivamente $p < 0,0001$ e $p = 0,0006$) per tutti e tre i trattamenti con cannabinoidi orali.

La tabella 2C e la tabella 3C mostrano le differenze percentuali medie appaiate tra la linea basale e il follow-up (rispettivamente FU/1 e FU/2) dell'NRS medio. Un totale di 73 pazienti (17%) ha provato un aumento dell'intensità del dolore a FU/1 e 27 pazienti (15%) a FU/2. A FU/1 lo stesso numero di pazienti ($n = 73,17\%$) non ha presentato cambiamenti dell'intensità del dolore rispetto a 21 pazienti (12%) a FU/2. Un totale di 285 pazienti (66%) ha presentato una riduzione dell'NRS a FU/1 e 129 pazienti (73%) a FU/2. L'analisi per protocollo ha rivelato che uno su tre pazienti (32%) ha mostrato una riduzione clinicamente rilevante dell'intensità del dolore di almeno il 30% nelle NRS a FU/1 mentre quasi la metà ($n = 79,45\%$) ha avuto una riduzione dell'NRS di almeno il 30% a FU/2. Dall'analisi per protocollo si è osservata una riduzione del dolore $\geq 30\%$ nel 30% (FU/1) e nel 41% (FU/2) dei pazienti ai quali era stato prescritto THC. Le cifre erano 31% (FU/1) e 43% FU/2 per i pazienti trattati con CBD rispetto al 50% (FU/1) e 72% (FU/2) per quelli trattati con TBC+CBD. I pazienti ai quali era stato prescritto THC/CBD erano significativamente più simili nell'ottenere una riduzione del dolore del 30% rispetto a THC e CBD come monoterapia (FU/1: $p = 0,0446$ e FU/2: $p 0,05$). Il numero di pazienti idoneo alla terapia con cannabinoidi per via orale era di 826 e questo numero è stato preso in considerazione. Di conseguenza l'analisi intention-to-treat ha rivelato che il 17% a FU/1 e il 10% a FU/2 della popolazione di base hanno riportato una riduzione clinicamente $\geq 30\%$ dell'intensità del dolore.

Un numero significativamente maggiore di pazienti con dolore cronico oncologico rispetto al dolore cro-

nico non oncologico ha riportato una riduzione del dolore \geq del 50% all'NRS (42% vs. 16%, $p 0,0003$) (Tabella S%). I dati dell'analisi intention-to-treat erano rispettivamente del 14% per il dolore cronico oncologico e del 9% per il dolore cronico non oncologico.

Inoltre, ad un numero maggiore di pazienti con dolore cronico oncologico è stato prescritto THC, sia come monoterapia o in combinazione con CBD ($p = 0,05$ e $p 0,006$ rispettivamente), mentre i pazienti con dolore cronico non oncologico erano con maggiore probabilità trattati in monoterapia con CBD ($p 0,0003$). Le differenze nella PRO, inclusi i cambiamenti nella qualità del sonno e nella QoL dopo l'inizio con la terapia con cannabinoidi orali, sono elencate nella Tabella 2D (FU/1) e nella Tabella 3D (FU/2). Un totale di 257 pazienti (55%) a FU/1 e di 94 pazienti (49%) a FU/2 ha riferito un miglioramento nella QoL mediante analisi per-protocollo. Si noti che i miglioramenti nella QoL sono stati più comunemente riportati dai pazienti trattati con THC/CBD rispetto ai pazienti trattati con una terapia con un mono-cannabinoide ($p 0,0175$) a FU/. Questa tendenza è stata anche osservata in FU/2 per quanto riguarda la qualità del sonno ($p 0 0,05$).

Per l'intention-to-treat, il 30% dei pazienti eleggibili a FU/1 e l'11% a FU/2 ha riportato un miglioramento omogeneo sia nel sonno che nella QoL.

3.4 | Dati di follow-up mancanti

Come indicato in precedenza, i dati FU/1 non erano disponibili in 297 (36%) degli 826 pazienti che hanno partecipato a una visita di base (Figura 2). Un totale di 198 pazienti (24%) sono stati registrati come persi per il follow-up. A questi pazienti era stato prescritto un trattamento con cannabinoide orale con la seguente distribuzione: THC ($n = 109, 55\%$), CBD ($n = 74, 37\%$) e THC/CBD ($n = 15, 8\%$). In questo gruppo, 26 pazienti (13%) sono morti prima del follow-up, 24 con una diagnosi di

cancro. In seguito a FU/1, 45 pazienti (9%) sono stati registrati come persi per il follow-up ed altri 122 pazienti (23%) hanno interrotto la terapia con i cannabinoidi orali. (Figura 2) per la maggior parte per motivi sconosciuti. (n = 46, 38%). Sono state registrate come motivazioni note: nessun effetto percepito (n = 36, 30%), EA (n = 15, 12%) decesso (n = 13, 11%) fondi insufficienti (n = 9, 7%) ed altri motivi 279 pazienti (n = 6, 5%).

4 | DISCUSSIONE

Questo studio retrospettivo su una vasta popolazione di pazienti con TRCP e con dolore cronico correlato al cancro presenta dati di sicurezza ed efficacia per quanto riguarda l'uso della terapia con cannabinoidi orali nell'ambito del Centro di terapia del dolore in Danimarca. Per quanto riguarda la sicurezza, il 42% dei pazienti che ha ricevuto la terapia con cannabinoidi per via orale a FU/1 e il 34% a FU/2 hanno riportato un EA o più. Le prevalenze riportate sono state superiori a quelle presentate in uno studio open-label real-world nel quale il 19% dei pazienti con dolore cronico che aveva ricevuto una terapia con cannabinoidi orali con spray oro/mucoso THC/RBD ha riportato almeno un EA sviluppatosi dopo 12 settimane (Ueberall et al., 2019) in confronto al 47% della terapia con THC più recentemente riportato anche del German Pain e-Registry Group (Ueberall et al., 2022). Gli EA più frequentemente riportati nel nostro studio erano legati a disturbi gastrointestinali (per esempio secchezza delle fauci) oltre a disturbi generali e legati alla sede di somministrazione (ad esempio, stanchezza). Gli EA sono stati prevalentemente presenti nei pazienti che avevano ricevuto un trattamento con THC in monoterapia rispetto al trattamento contenente CBD, in particolare alterazioni del sistema nervoso (come ad esempio vertigini ed emicrania). Questa osservazione supporta l'ipotesi attuale che il CBD in terapia combinata con THC possa avere un effetto attenuan-

te sui potenziali EA causati dalla monoterapia con THC (Mac Callum & Russo, 2018).

Gli EA più comuni nel nostro studio sono simili a quelli riportati in precedenza tra i pazienti con dolore cronico trattati con cannabinoidi orali (Kawka et al., 2021). Il nostro studio ha rilevato in generale che gli EA hanno un'intensità da lieve a moderata. Tuttavia un paziente (0,2%) ha presentato un grave EA che ha richiesto il ricovero in ospedale a causa di allucinazioni a seguito di un aumento del dosaggio di THC, non conforme alla dose prescritta al paziente. Come ulteriore notizia una parte sostanziale dei pazienti del nostro studio non aveva dati di follow-up disponibili. Di conseguenza il numero di EA potrebbe essere potenzialmente più numeroso e di natura più grave. Pertanto la conclusione sulla sicurezza in questo studio dovrebbe essere fatta con cautela.

Per quanto riguarda l'efficacia l'analisi per-protocollo ha rilevato che il 32% di tutti i pazienti che avevano ricevuto la terapia con cannabinoidi per via orale a FU/1 ed il 45% a FU/2 hanno avuto una riduzione del dolore del 30% o più, confrontando l'intensità media del dolore della NRS negli ultimi 3 giorni al controllo basale rispetto alle visite di follow-up. Tuttavia, le cifre erano rispettivamente del 17% e del 10% nell'analisi dell'intention-to-treat. È interessante che una percentuale maggiore di pazienti trattati con THC/CBD abbia raggiunto una riduzione del dolore del $\geq 30\%$ rispetto a THC e CBD usati come monoterapia. La stessa tendenza è stata rilevata in due recenti recensioni (McDonagh et al., 2022, Sainsbury et al., 2021). Inoltre, il 18% e il 25% dei pazienti a FU/1 ed a FU/2 hanno riportato una riduzione del dolore $\geq 50\%$ rispetto al 21% come precedentemente riportato (Bialas et al., 2022). Tuttavia le cifre sono inferiori a quelle riportate dal German Pain e-Registry Group, dove al 47% e al 68% dei pazienti veniva prescritto rispettivamente THC e THC/CBD (Ueberall et al., 2022). Inoltre, negli studi più recenti le dosi medie sono state 15,0 mg

(THC) e 18,9 +17,8 mg (THC/CBD) al giorno (Ueberall et al., 2019, 2022), mentre nei pazienti del nostro studio in generale sono state prescritte dosi inferiori: 7,9 mg a FU/1 e 10,6 mg al giorno a FU/2 per la singola terapia con THC/CBD. Quindi il confronto dei risultati degli ultimi studi presentati suggerisce che il dosaggio di THC al paziente con dolore cronico non solo è correlato positivamente all'efficacia riportata ma anche come conseguenza alla scarsa tolleranza.

Di interesse il fatto che il nostro studio ha messo in evidenza che una percentuale significativamente più alta di pazienti con dolore cronico oncologico ha riportato una riduzione del 50% della NRS rispetto ai pazienti con dolore non oncologico (42% contro 16%). Tuttavia i risultati sono correlati all'analisi per-protocollo, mentre l'analisi dell'intention-to-treat non ha potuto dimostrare alcuna differenza importante (rispettivamente il 14% contro il 9%). Inoltre il primo gruppo è stato anche trattato più frequentemente con terapie a base di THC che possono avere un potenziale effetto di dubbia interpretazione. Si noti che il dolore non è l'unico disturbo riportato tipicamente da questo gruppo di pazienti ai quali si rivolge. I pazienti possono avere anche altri disturbi, come disturbi del sonno, ansia, perdita di appetito, nausea, spasmi muscolari e così via, e per i quali il THC può fornire ulteriori benefici, che quindi possono avere un impatto positivo sulla percezione del dolore.

La mancanza di follow-up per la maggior parte dei pazienti in questo studio potrebbe essere causata da un insufficiente effetto antidolorifico della terapia cannabinoide orale, dall'insorgenza di EA o da entrambi. Nell'analisi di dati di intention-to-treat, la riduzione del dolore dell'NRS $\geq 30\%$ è stata confermata nel 17% a FU/1 e nel 10% a FU/2 degli 826 pazienti ammissibili allo studio che sono stati presenti alla visita basale, pari rispettivamente ad uno su sei e a uno su dieci.

Nell'interpretare questo risultato di efficacia, si

dovrebbe prendere in considerazione che in questo studio i pazienti sono stati caratterizzati come potenziali pazienti con dolore cronico difficili da trattare. In tale prospettiva la terapia con cannabinoidi per via orale potrebbe essere percepita come un approccio giustificato per la gestione del dolore cronico, in particolare per un sottogruppo di pazienti che non ricevono un trattamento convenzionale o che sperimentano EA intollerabili. È interessante che il 17% (FU/1) e il 15% (FU/2) della coorte di pazienti hanno riportato al follow-up un aumento dell'intensità del dolore dell'NRS. I risultati indicano che alcuni pazienti non hanno raggiunto un effetto desiderabile della terapia con cannabinoidi per via orale o semplicemente che le condizioni mediche di alcuni pazienti peggiorano dalla visita basale al follow-up. Il gruppo tedesco Pain e-Registry che studia l'efficacia e la tollerabilità del THC/CBD ha scoperto che in generale i pazienti con dolore nocicettivo hanno riportato un peggioramento del dolore usando la scala analogico visiva (VAS) dopo 12 settimane di trattamento. A confronto i pazienti con dolore neuropatico, o un mix di dolore neuropatico e nocicettivo, hanno provato un miglioramento del dolore validato dal VAS (Ueberall et al., 2019).

I pazienti nel nostro studio non sono stati classificati in base al tipo di dolore cronico e quindi non è stato possibile valutare ulteriormente in questo contesto le differenze nella risposta alla terapia con cannabinoidi orali. In effetti la popolazione studiata è stata composta in modo piuttosto eterogeneo, il che ha rappresentato una sfida per l'analisi globale dei dati e per l'interpretazione globale dei dati e per l'interpretazione dei risultati dello studio, tenendo conto dei diversi gruppi diagnostici e dei fenotipi del dolore.

La scarsa qualità del sonno è spesso riportata dai pazienti con dolore cronico (Gerhart et al., 2017). Nella popolazione del nostro studio, un totale del 55% a FU/1 e il 49% a FU/2 ha riferito il miglioramento nella qualità del sonno mediante le analisi

per-protocollo. Inoltre un risultato migliorativo sulla QoL è stato riportato rispettivamente dal 57% e dal 56% dei pazienti a FU/1 e FU2 anche da analisi per-protocollo. Tuttavia nell'intention-to treat i dati dell'analisi sono stati del 30% a FU/1 e dell'11% a FU/2 per quanto riguarda rispettivamente il miglioramento del sonno della QoL. Una percentuale significativamente più alta di pazienti ha riferito un miglioramento della QoL quando trattati con una combinazione di THC e CBD (78%) rispetto al THC e CBD come monoterapia (rispettivamente 56% e 53%). Questa tendenza è stata osservata anche per quanto riguarda la qualità del sonno riportata dai pazienti a FU/2, il che suggerisce che il THC e il CBD in combinazione ottengono risultati migliori anche su questo parametro. I risultati sono in stretto allineamento con Kawka et al., e Ueberall et al., 2022 che hanno trovato miglioramenti significativi per quanto riguarda la qualità del sonno e la QoL (Kawka et al., 2021; Ueberall et al., 2022). Inoltre una review ha rivelato che la cannabis medica e i cannabinoidi potrebbero portare a miglioramenti minori nel sonno rispetto al placebo in pazienti oncologici e con dolore non oncologico (Aminilari et al., 2022). I miglioramenti nella qualità del sonno e della QoL sono probabilmente benefici secondari sperimentati dai pazienti dopo la riduzione del dolore con la terapia cannabinoide orale, in quanto teoricamente potrebbero anche portare a una maggiore tolleranza al dolore.

Il nostro studio ha alcune limitazioni importanti, che possono avere diverse implicazioni sulle conclusioni da trarre. In primo luogo, condotto come studio osservazionale non vi è alcun gruppo di controllo nello studio. La maggior parte dei pazienti che hanno frequentato il Centro di terapia del dolore hanno cercato attivamente nuove opzioni di trattamento antidolorifico, che possono contribuire alla probabilità che si verifichi un effetto analgesico placebo. Tuttavia una review riguardante le risposte placebo nella sindrome dolorosa suggerisce che l'effetto placebo è più

significativo nella più breve durata (ore o giorni), ma tende a diminuire entro poche settimane (Mbizvo et al., 2015).

Con il follow-up relativamente lungo nel nostro studio (in media 56 giorni a FU/1 e 126 giorni a FU/2) è probabile che il potenziale effetto placebo è di minore importanza nell'interpretazione dei risultati di efficacia. In secondo luogo, l'estrazione e la successiva strutturazione dei dati del real-world ai fini analitici è spesso messa in discussione quando in studi retrospettivi si utilizzano le cartelle cliniche come fonte principale di dati. I dati dei pazienti non sempre possono essere registrati sistematicamente e in modo uniforme nella pratica clinica quotidiana dagli operatori sanitari. Di conseguenza una serie di dati sonoclassificati come mancanti, ed è stato anche il caso di questo studio con un range dal 10% al 20% di pazienti con dati incompleti. In terzo luogo il Centro di terapia del dolore non ha utilizzato questionari convalidati per raccogliere le PRO, che possono pertanto produrre dati meno validi e le conclusioni dovrebbero essere fatte con cautela. In quarto luogo, nel complesso l'NRS è una scala soggettiva e piuttosto sensibile alle variazioni di giorno in giorno e persino di ora in ora. Come limitazione finale, i pazienti non erano anonimi quando alla visita dal medico riportavano i risultati, la qual cosa poteva influenzare le loro risposte.

Un punto di forza di questo studio è che i pazienti sono stati trattati costantemente con lo stesso assortimento di prodotti cannabinoidi orali dallo stesso produttore di farmaci. Inoltre, le linee guida per i trattamenti con cannabinoidi orali, inclusa la somministrazione e il dosaggio, sono state anche applicate in modo uniforme nel Centro di terapia del dolore. Entrambi i componenti, i prodotti cannabinoidi orali e le linee guida dovrebbero essere considerati come prerequisiti importanti nel processo complessivo di analisi ed interpretazione dei dati. È da notare che lo studio è stato condotto in un unico sito, a fronte di più siti e quindi i risultati dello studio dovrebbero

essere interpretati e tradotti in un contesto di pratica generale con una certa cautela.

In conclusione, la terapia con cannabinoidi orali in generale sembra essere sicura ed efficace per alleviare il dolore cronico in alcuni pazienti, incluso un sottogruppo di pazienti con dolore oncologico (9%), che non rispondono adeguatamente ai trattamenti convenzionali o provando EA intollerabili. Inoltre, gli effetti benefici sul sonno e sulla QoL sono stati riportati dai pazienti che hanno ricevuto la terapia cannabinoide orale, sebbene la valutazione non sia stata eseguita in modo convalidato. Quindi il nostro studio conferma i risultati precedentemente riportati relativi a pazienti con dolore cronico che ricevono terapia cannabinoide orale ed in questo modo lo studio contribuisce ulteriormente all'evidenza degli studi osservazionali. I risultati incoraggiano più iniziative da intraprendere nella conduzione di RCT, che mirino a un più alto livello di chiarimento delle prove. L'accento dovrebbe essere posto su gruppi di pazienti con diagnosi specifiche, con diversi tipi di dolore che rappresentano caratteristiche fisiopatologiche distinte e che necessitano possibilmente di diverse strategie di terapia analgesica.

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://doi.org/10.1002/ejp.2054>.

Traduzione a cura di Caterina Aurilio

BIBLIOGRAFIA

- Aminilari, M., Wang, L., Neumark, S., Adli, T., Couban, R. J., Giangregorio, A., Carney, C. E., & Busse, J. W. (2022). Medical cannabis and cannabinoids for impaired sleep: A systematic re-view and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sleep*, 45, zsab234. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab234>
- Aviram, J., Aviram, J., & Samuely-Leichtag, G. (2017). Systematic review efficacy of cannabis-based medicines for pain management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician*, 20(6), E755–E796.
- Aviram, J., Pud, D., Gershoni, T., Schiff-Keren, B., Ogintz, M., Vulfsoms, S., Yashar, T., Adahan, H. M., Brill, S., Amital, H., Goor-Aryeh, I., Robinson, D., Green, L., Segal, R., Fogelman, Y., Tsvieli, O., Yellin, B., Vysotski, Y., Morag, O., ... Eisenberg, E. (2021). Medical cannabis treatment for chronic pain: Outcomes and prediction of response. *European Journal of Pain*, 25, 359–374.
- Benedict, G., Sabbagh, A., & Conermann, T. (2022). Medical cannabis used as an alternative treatment for chronic pain demonstrates reduction in chronic opioid use - a prospective study. *Pain Physician*, 25, E113–E119.
- Bialas, P., Fitzcharles, M. A., Klose, P., & Häuser, W. (2022). Long-term observational studies with cannabis-based medicines for chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety. *European Journal of Pain*, 26, 1221–1233.
- Boehnke, K. F., Litinas, E., & Clauw, D. J. (2016). Medical cannabis use is associated with decreased opiate medication use in a retrospective cross-sectional survey of patients with chronic pain. *The Journal of Pain*, 17, 739–744. 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.
- Faneli, G., De Carolis, G., Leonardi, C., Longobardi, A., Sarli, E., Allegri, M., & Schatman, M. E. (2017). Cannabis and intractable chronic pain: An explorative retrospective analysis of Italian cohort of 614 patients. *Journal of Pain Research*, 10, 1217–1224.
- Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R. H., Gilron, I., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S., Kamerman, P. R., Lund, K., Moore, A., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Rowbotham, M., Sena, E., Siddall, P., Smith, B. H., & Wallace, M. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology*, 14, 162–173.
- Fisher, E., Moore, R. A., Fogarty, A. E., Finn, D. P., Finnerup, N. B., Gilron, I., Haroutounian, S., Krane, E., Rice, A. S. C., Rowbotham, M., Wallace, M., & Eccleston, C. (2021). Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: A systematic review of randomized controlled trials. *Pain*, 162, S45–S66.
- Gerhart, J. I., Burns, J. W., Post, K. M., Smith, D. A., Porter, L. S., Burgess, H. J., Schuster, E., Buvanendran, A., Fras, A. M., & Keefe, F. J. (2017). Relationships between sleep quality and pain-related factors for people with chronic low back pain: Tests of reciprocal and time of day effects. *Annals of Behavioral Medicine*, 51(3), 365–375. <https://doi.org/10.1007/s12160-016-9860-2>
- Harker, J., Reid, K. J., Bekkering, G. E., Kellen, E., Bala, M. M., Riemsma, R., Worthy, G., Misso, K., & Kleijnen, J. (2012). Epidemiology of chronic pain in Denmark and Sweden. *Pain Res Treat*, 2012, 371248. <https://doi.org/10.1155/2012/371248>
- Haroutounian, S., Ratz, Y., Ginosar, Y., Furmanov, K., Saifi, F., Meidan, R., & Davidson, E. (2016). The effect of medicinal cannabis on pain and quality-of-life outcomes in chronic pain: A prospective open-label study. *The Clinical Journal of Pain*, 32, 1036–1043.
- Harris, P. A., Taylor, R., Thielke, R., Payne, J., Gonzalez, N., & Conde, J. G. (2009). Research electronic data capture (REDCap) - a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of Biomedical Informatics*, 42, 377–381.
- Häuser, W., Finn, D. P., Kalso, E., Krcevski-Skvarc, N., Kress, H. G., Morlion, B., Perrot, S., Schäfer, M., Wells, C., & Brill, S. (2018). European pain federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medications compared to use of cannabis-based medicines and medical cannabis placebo for the treatment of chronic neuropathic pain: A systematic review for chronic pain management. *European Journal of Pain*, 22, 1547–1564.
- Häuser, W., Petzke, F., & Fitzcharles, M. A. (2018). Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management—An overview of systematic reviews. *European Journal of Pain*, 22, 455–470.

Hillard, C. J. (2015). The endocannabinoid signaling system in the CNS: A primer. *International Review of Neurobiology*, 125, 1–47. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2015.10.001>

Howlett, A. C., & Abood, M. E. (2017). CB1 and CB2 receptor pharmacology. *Advances in Pharmacology*, 80, 169–206. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.03.007>

Kawka, M., Erridge, S., Holvey, C., Coomber, R., Usmani, A., Sajad, M., Platt, M. W., Rucker, J. J., & Sodergren, M. H. (2021). Clinical outcome data of First cohort of chronic pain patients treated with cannabis-based sublingual oils in the United Kingdom: Analysis from the UK medical cannabis registry. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2021, 1–10.

MacCallum, C. A., & Russo, E. B. (2018). Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine*, 49, 12–19.

Mariani, A. W., & Pêgo-Fernandes, P. M. (2014). Observational studies: Why are they so important? *São Paulo Medical Journal*, 132, 1–2.

Mbizvo, G. K., Nolan, S. J., Nurmikko, T. J., & Goebel, A. (2015). Placebo responses in long-standing complex regional pain syndrome: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Pain*, 16, 99–115. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.11.008>

McDonagh, M. S., Morasco, B. J., Wagner, J., Ahmed, A. Y., Fu, R., Kansagara, D., & Chou, R. (2022). Cannabis-based products for chronic pain: A systematic review. *Ann Intern Med*, Cannabis-Based Products for Chronic Pain, 175, 1143–1153. <https://doi.org/10.7326/M21-4520>

Meng, H., Page, M. G., Ajrawat, P., Deshpande, A., Samman, B., Dominicus, M., Ladha, K. S., Fiorellino, J., Huang, A., Kotteeswaran, Y., McClaren-Balades, A., Kotra, L. P., & Clarke, H. (2021). Patient-reported outcomes in those consuming medical cannabis: A prospective longitudinal observational study in chronic pain patients. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 68, 633–644

National Academies of Sciences, E.M., Division, H.M., Practice, B.P.H.P.H., Agenda, C.H.E.M.A.E.R.R. (2017). *The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research*. National Academies Press.

National Cancer Institute. (2017). *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0*. US Department of Health and Human Services.

Petzke, F., Tölle, T., Fitzcharles, M. A., & Häuser, W. (2022). Cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic neuropathic pain. *CNS Drugs*, 36, 31–44.

Poli, P., Crestani, F., Salvadori, C., Valenti, I., & Sannino, C. (2018). Medical cannabis in patients with chronic pain: Effect on pain relief, pain disability, and psychological aspects. A prospective non-randomized single arm clinical trial. *La Clinica Terapeutica*, 169, E102–E107

Sainsbury, B., Bloxham, J., Pour, M. H., Padilla, M., & Enciso, R. (2021). Efficacy of cannabis-based medications compared to placebo for the treatment of chronic neuropathic pain: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, 21, 479–506.

Sjogren, P., Ekholm, O., Peuckmann, V., & Grønbaek, M. (2009). Epidemiology of chronic pain in Denmark: An update. *European Journal of Pain*, 13, 287–292.

Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B. H., ... Wang, S.-J. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11,

A classification of chronic pain for ICD-11.

Ueberall, M. A., Essner, U., & Mueller-Schwefe, G. H. H. (2019).

Effectiveness and tolerability of THC:CBD oromucosal spray as add-on measure in patients with severe chronic pain: Analysis of 12-week open-label real-world data provided by the German pain e-registry. *Journal of Pain Research*, 12, 1577–1604.

Ueberall, M. A., Horlemann, J., Schuermann, N., Kalaba, M., & Ware, M. A. (2022). Effectiveness and tolerability of Dronabinol use in patients with chronic pain - a retrospective analysis of 12-week open-label real-world data provided by the German pain E-registry. *Pain Medicine*, 23, 1409–1422.

Wang, L., Hong, P. J., May, C., Rehman, Y., Oparin, Y., Hong, C. J., Hong, B. Y., Aminilari, M., Gallo, L., Kaushal, A., Craigie, S., Couban, R. J., Kum, E., Shanthanna, H., Price, I., Upadhye, S., Ware, M. A., Campbell, F., Buchbinder, R., ... Busse, J. W. (2021). Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer-related pain: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*, 374, n1034. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1034>

World Health Organisation. (n.d.) ICD-10 Version:2019.

Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 833. <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>

Una revisione sistematica e metanalisi del dolore neuropatico associato a Covid-19

Giulia Di Stefano, Pietro Falco, Eleonora Galosi, Giuseppe Di Pietro, Caterina Leone, Andrea Truini

Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma

Autore corrispondente:

Andrea Truini

andrea.truini@uniroma1.it

Abstract

Background e obiettivo: Il dolore neuropatico è una complicazione riportata in modo occasionale della malattia da coronavirus 2019 (COVID-2019), che ha ricevuto una crescente attenzione nella letteratura scientifica. In questa revisione sistematica e meta-analisi abbiamo cercato di fornire informazioni sulla frequenza del dolore neuropatico associato a COVID-2019.

Database e trattamento dei dati: Abbiamo esaminato e analizzato sistematicamente la tipologia del dolore neuropatico associato a COVID-19. Ricerche sulla letteratura sono state condotte nei database PubMed, EMBA-SE e Cochrane Library. Abbiamo preso in considerazione studi prospettici e retrospettivi pubblicati fino a settembre 2022 (le limitazioni includevano la lingua inglese, pubblicazioni full-text e studi comprendenti almeno 10 pazienti). È stata effettuata una meta-analisi degli effetti casuali e sono stati valutati l'eterogeneità e la parzialità della pubblicazione.

Risultati: Abbiamo identificato 149 studi. Sono stati inclusi 17 studi nella revisione sistematica e sei studi che riportano nella meta-analisi la frequenza del dolore neuropatico nella fase acuta/subacuta di COVID-19. La frequenza stimata di dolore neuropatico variava tra 0,4 e 25%. L'analisi del grafico del forest plot ha mostrato che la frequenza complessiva dell'effetto random era del 10% (intervallo di confidenza 95%: 5%-15%), con un alto livello di eterogeneità ($\text{Chi}^2=104$; $\text{Tau}^2=0.004$; $\text{df}=5$; $I^2=$

Di Stefano, G., Falco, P., Galosi, E., Di Pietro, G., Leone, C., & Truini, A. (2023). A systematic review and meta-analysis of neuropathic pain associated with coronavirus disease 2019. *European Journal of Pain*, 27, 44–53. <https://doi.org/10.1002/ejp.2055>

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2022 The Authors. *European Journal of Pain* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Pain Federation - EFIC®.

95%; test per l'effetto complessivo: $Z= 3.584$; $p < 0.0005$). Il rischio complessivo di distorsione è stato moderato in tutti gli studi selezionati, in particolare a causa della scarsa descrizione dei criteri diagnostici del dolore neuropatico.

Conclusioni: La frequenza stimata del dolore neuropatico associato a COVID-19 dovrebbe essere considerata con cautela a causa dell'elevata eterogeneità tra gli studi e della scarsa descrizione dei criteri diagnostici del dolore neuropatico applicati.

Significato: L'evidenza emergente supporta lo sviluppo del dolore neuropatico come complicanza di COVID-19. Tuttavia, per valutare meglio la frequenza di questa condizione sono necessari studi longitudinali che coinvolgono successivi pazienti con COVID-19 che presentano maggiori dettagli dei criteri diagnostici per il dolore neuropatico.

1 | INTRODUZIONE

Il dolore spesso rappresenta una complicazione dopo la malattia da COVID-19 (Attal et al., 2021; Carfi et al., 2020; Correia et al., 2020; Joshi et al., 2022; Meyer-Frießem et al., 2021; Odozor et al., 2021). Il meccanismo sottostante il dolore associato a COVID-19 è probabilmente eterogeneo e non è completamente compreso. Il dolore associato al COVID-19 più comunemente include il dolore nocicettivo, vale a dire il dolore articolare, il dolore muscolare e il mal di testa (Fernandez- de-Las-Peñas et al., 2021; Fernandez- de Las Peñas, Giordano, et al., 2022; Fernandez-de-Las- Peñas, Valera-Calero, et al., Li et al., 2021; Lopez-Leon et al., 2021; Tana et al., 2022). In particolare il mal di testa colpisce circa il 50% dei pazienti nella fase acuta di COVID-19 (Sampaio Rocha-Filho, 2022). Il dolore può anche insorgere come una possibile complicanza dovuta al trattamento, per esempio malattia critica miopatica/neuropatica, prolungata immobilità e ventilazione meccanica

(Clauw et al., 2020; Kemp et al., 2019, 2020). Tuttavia i pazienti possono anche soffrire di dolore neuropatico indotto da COVID-19 a causa delle complicanze neurologiche riferite specificamente al COVID, compresi stroke, mieliti e neuropatie periferiche. Il dolore neurologico nelle fasi acute del COVID può essere dovuto alle proprietà neuropatiche del coronavirus, per il diretto coinvolgimento dei nervi periferici o per l'attivazione dei neuroni sensoriali nocicettivi da parte di chemochine e citochine (Berger, 2020; Cantuti-Castelvetri et al., 2020; McFarland et al., 2021; Nazarinia et al., 2022). Il dolore neuropatico è stato recentemente riconosciuto come una complicazione a lungo termine del COVID-19, nel quadro di una sindrome da long COVID (Davis et al., 2021; Ursini et al., 2021).

La letteratura scientifica sul COVID-19 è concentrata principalmente sul dolore nocicettivo (Carfi et al., 2020; Garrigues et al., 2020), mentre la frequenza

del dolore neuropatico associato a COVID-19 non è stata affrontata sistematicamente. Informazioni più precise sul dolore neuropatico associato al COVID-19 potrebbero indirizzare la ricerca scientifica verso obiettivi farmacologici specifici, migliorando così la gestione di questa complicanza del COVID-19 difficile da trattare. Lo scopo di questa revisione sistematica e meta-analisi è stata quella di fornire informazioni sulla frequenza del dolore neuropatico associato a COVID-19.

2 | METODI

2.1 | Processo di ricerca

Non abbiamo registrato in precedenza questa revisione sistematica sul sito web PROSPERO.

In conformità con le linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), abbiamo esaminato e analizzato sistematicamente la letteratura riguardante il dolore neuropatico associato a COVID-19. Abbiamo cercato studi pertinenti sui database PubMed, EMBASE e Cochrane Library e abbiamo considerato le pubblicazioni fino al 30 settembre 2022 (Data S1).

La ricerca principale è stata completata da una ricerca secondaria, utilizzando le bibliografie degli articoli selezionati. Il nostro processo di ricerca non ha riguardato la letteratura grigia o i dati non pubblicati.

2.2 | Criteri di selezione ed estrazione dei dati

Abbiamo limitato la ricerca alle pubblicazioni in lingua inglese. Sono stati esclusi gli studi pubblicati come abstract. La popolazione target comprendeva pazienti di qualsiasi età con una diagnosi COVID-19 attuale e precedente nella (nella fase acuta o dopo il recupero, compresi pazienti ospedalizzati e non ricoverati in ospedale e sopravvissuti gravemente mala-

ti). Abbiamo incluso sia studi prospettici che retrospettivi, con valutazione effettuata di persona o tramite sondaggio telefonico/email, senza restrizioni sulla durata del follow-up. Sono stati esclusi studi su animali, meta-analisi, revisioni sistemiche o studi riguardanti meno di 10 pazienti.

Abbiamo incluso studi che fornivano una stima della frequenza del dolore neuropatico nella meta-analisi. Da ogni studio abbiamo estratto il nome(i) dell'autore, la data di pubblicazione, il numero totale di pazienti inclusi, età, sesso, impostazione dello studio, ora di valutazione, criteri diagnostici del dolore neuropatico, raccolta dei dati, distribuzione del dolore neuropatico, raccolta dei dati, distribuzione del dolore e frequenza del dolore neuropatico.

2.3 | Valutazione del bias

Abbiamo valutato il rischio di bias a livello dello studio con lo strumento sviluppato da Munn et al., (2014). Per ogni studio è stato calcolato un punteggio totale che riflette il rischio complessivo di bias. Un punteggio totale tra 0 e 3 corrispondeva ad un rischio basso da 4 a 6 ad un rischio moderato e =7 ad un alto rischio di bias. È stato inoltre eseguito un "fun-nel plot" per la valutazione del bias di pubblicazione (Fig. S1).

Due autori indipendenti (GdS, PF) hanno eseguito il processo di ricerca, inclusa l'estrazione dei dati, la valutazione del bias e la selezione degli studi per la meta-analisi. Un terzo autore risolveva eventuali controversie.

2.4 | Meta-analisi

Abbiamo incluso articoli selezionati nella meta-analisi per determinare la frequenza complessiva del dolore neuropatico associato al COVID-19. L'errore standard associato con ciascuna frequenza di p è stata calcolata utilizzando la formula con n che rappresenta il numero di

$$\sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

soggetti in ciascuno studio. L'errore standard, a sua volta, è stato utilizzato per calcolare l'ampiezza dell'intervallo di confidenza del 95% (CI). Abbiamo utilizzato l'indice I2 come misura di incoerenza tra i risultati dello studio. Nel caso di valori elevati dell'indice di eterogeneità (> 50% per i dati complessivi aggregati e le analisi dei sottogruppi), la frequenza aggregata e l'IC pertinente sono state calcolate utilizzando un modello di effetti casuali. In caso contrario, è stato utilizzato un modello ad effetti fissi. Nella meta-analisi aggregata, la varianza totale Chi², la varianza tra gli studi TAU² l'effetto complessivo (Z-P) sono stati calcolati e riportati.

3 | RISULTATI

Abbiamo identificato 149 studi. Dopo lo screening degli abstract sono stati valutati 60 testi per l'eligibilità (Figura 1). Sono stati esclusi 16 studi che non erano rilevanti e 21 studi che includevano meno di 10 pazienti.

In questa revisione sistematica, abbiamo selezionato 17 studi che hanno affrontato il dolore neuropatico associato a COVID-19 e abbiamo studiato i pazienti attraverso diverse fasi della malattia, inclusa la fase acuta e la sindrome di long-COVID. Nella meta-analisi abbiamo incluso 6 studi, che hanno riportato la frequenza del dolore neuropatico nella fase acuta e subacuta di COVID-19.

3.1 | Dolore neuropatico in fase acuta

Sei studi hanno riportato la frequenza del dolore neuropatico nella fase acuta di COVID-19 in pazienti ospedalizzati e non ospedalizzati (Ermis et al., 2021; Jena et al., 2022; Mahammedi et al., 2020; Mao et al., 2020; Ocack & Sahin, 2022; Oguz-Akarsu et al., 2022). Dei sei studi nella fase acuta, quattro studi, che hanno arruolato 1174 pazienti, hanno valutato la frequenza del dolore neuropatico in pazienti adulti ospedalizzati (Ermis et al., 2021; Jena et al., 2022; Mahammedi et al., 2020; Mao et al., 2020). Di questi 4 studi, 2 retrospettivi, che includevano 939 pazienti ospedalizzati, hanno riportato una frequenza di dolore neuropatico rispettivamente dello 0,4 e del 2%, (Mahammadi et al., 2020; Mao et al., 2020). Negli altri due studi prospettici (Ermis et al., 2021; Jena et al., 2022), che hanno arruolato rispettivamente 182 e 53 pazienti, la frequenza del dolore neuropatico variava tra l'8 e il 13%. Nello studio che include 182 pazienti, l'analisi della regressione logistica ha mostrato un'associazione tra dolore e gravità del COVID-19, sesso maschile, indice di massa corporea più elevato ed una storia di dipendenza (Jena et al., 2022). Dei sei studi nella fase acuta, uno studio comprendeva 222 pazienti adulti non ricoverati in ospedale COVID-19 nella fase acuta che hanno completato un questionario dedicato al dolore trami-

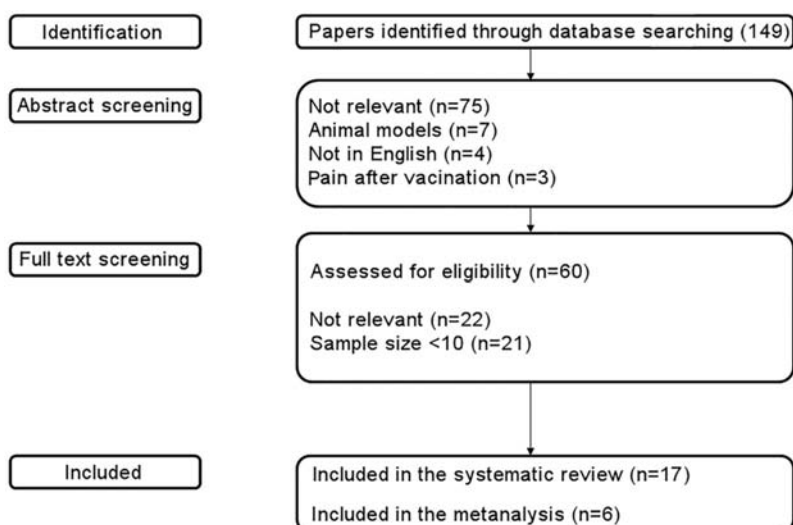


FIGURE 1 Flowchart of the search process of papers included in the meta-analysis.

te intervista telefonica (Oguz-Akarsu et al., 2022). Formicolio, bruciore, caldo, freddo, scosse elettriche o dolore lancinante evocato al tatto e limitato ad un dermatomero o ad una specifica distribuzione neuronale sono stati tutti accettati come segni clinici compatibili con il dolore neuropatico. Dei 222 pazienti inclusi in questo studio, il 71,6% lamentava dolore e il 49,1% riportava sintomi di dolce neuropatico. L'analisi della regressione logistica ha mostrato una forte associazione tra dolore neuropatico e mal di testa, suggerendo la presenza di fattori eziologici comuni.

Dei sei studi in fase acuta, uno studio trasversale che comprendeva 429 pazienti, che frequentavano una clinica ambulatoriale per COVID-19 ha riportato dolore neuropatico nel 12,6% dei partecipanti. Questo studio di coorte, tuttavia, egualmente ha incluso pazienti con risultati negativi al test della PCR (Ocak & Sahin, 2022).

Uno studio retrospettivo che ha investigato la prevalenza della lesione al plesso brachiale in pazienti ospedalizzati con COVID-19 in strutture di assistenza critica indirettamente ha fornito informazioni sulla frequenza del dolore neuropatico (Miller et al., 2021). Su 114 pazienti che richiedevano il tipo di ventilazione prona, 15 pazienti avevano lesioni ai nervi periferici degli arti superiori e tutti lamentavano dolore neuropatico. Le lesioni ischemiche sono sintomi neuropatici simili al dolore espresso dal Questionnaire de la Douleur Néuropathique 4 (DN4), sono state descritte in uno studio che ha coinvolto bambini asintomatici e moderatamente sintomatici con COVID-19 (Papa et al., 2021).

3.2 | Dolore neuropatico nei pazienti ricoverati con COVID-19

Diversi studi hanno approfondito il dolore neuropatico nei pazienti ricoverati con COVID-19.

Uno studio ha analizzato la frequenza del dolore in 65 pazienti critici sopravvissuti a COVID-19 un

mese dopo la dimissione. Il dolore è stato valutato utilizzando il Brief Pain Inventory, il DN4 e la Pain Catastrophizing Scale (Ojeda et al., 2022). Di questi 65 pazienti il 50,8% ha riportato dolore e il 16,9% ha sofferto di dolore neuropatico. Tra i soggetti con dolore neuropatico, il 70% ha riportato dolore agli arti inferiori, una distribuzione anatomica compatibile con la polineuropatia, probabilmente rapportata alla precedente malattia.

Cinque studi hanno valutato le caratteristiche del dolore e/o l'incidenza della neuropatia delle piccole fibre in pazienti con complicanze a lungo termine dopo COVID-19 (sindrome da long Covid) (Davis et al., 2021; Eliacik & Celikbas, 2022; Magdu et al., 2022; Novak et al., 2022, Oaklander et al., 2022).

Un caso-controllo che includeva 45 pazienti con dolore, che avevano avuto il COVID-19, e 45 operatori sanitari, abbinati per età e sesso che erano guariti dal COVID-19 senza dolore, ha utilizzato il questionario di screening DN4 per la diagnostica del dolore neuropatico (Magdy et al., 2022). In questo studio, la depressione, l'uso di azitromicina e una severa patologia di COVID-19 erano predittori indipendenti del dolore persistente nei pazienti con sindrome di long COVID. I pazienti con dolore presentavano i neurofilamenti di una catena leggera significativamente superiori al gruppo di controllo. Il livello di questo biomarcatore è stato decisamente correlato con l'intensità del dolore neuropatico.

Due studi hanno valutato le caratteristiche del dolore e l'incidenza della neuropatia delle piccole fibre nel quadro di una sindrome da long COVID (Novak et al., 2022; Oaklander et al., 2022). Novak e colleghi hanno considerato una serie di pazienti con stanchezza cronica, confusione mentale, intolleranza ortostatica coerente con le sequele post-acute di COVID-19. Questo studio ha supportato un coinvolgimento multisistemico del long COVID, inclusa la neuropatia delle piccole fibre, disautonomia, disregolazione con persistente vasocostrizione arteriosa cerebrale, alterazione respiratoria e infiammazione

cronica (Novak et al., 2022). In uno studio retrospettivo che coinvolgeva 17 pazienti con sindrome di long COVID, la biopsia della cute, i test elettrodiagnostici e i test della funzione autonoma erano patologici rispettivamente nel 63%, 17% e nel 50% dei pazienti (Oaklander et al., 2022), questo sta ad indicare che la patologia delle piccole fibre è una complicanza relativamente comune nei pazienti con long COVID.

Uno studio retrospettivo descriveva 13 pazienti che presentavano parestesie a distanza di due mesi dall'infezione di SARS-CoV2, con un esordio acuto e la presenza contemporanea in sette pazienti di sintomi autonomi. La biopsia cutanea in sei pazienti confermava una diagnosi di neuropatia delle piccole fibre. Un recente studio che coinvolgeva i sopravvissuti del COVID-19 precedentemente ricoverati in ospedale ha selezionato 77 pazienti che presentavano dolore come complicanza a lungo termine, tra cui dolore generalizzato e dolore diffuso a diverse parti del corpo (testa, vertebre cervicali e lombari, spalla e ginocchia). La frequenza dei sintomi del dolore neuropatico in questo campione selezionato di pazienti era del 12,7%, come valutato con il questionario Leeds di screening di auto-somministrazione della valutazione dei sintomi e segni del dolore neuropatico (S-LANSS). Un sondaggio online ha analizzato le risposte di 3762 sopravvissuti da COVID-19 provenienti da 56 Paesi con una malattia di oltre 28 giorni.

I pazienti affetti da long COVID hanno riportato un coinvolgimento multi-sistemico prolungato e una disabilità significativa, confusione mentale, dolore neuropatico (definito come nevralgia, sensazioni simili a scosse elettriche) e altri sintomi neuropsichiatrici in una percentuale significativa di casi (Davis et al., 2021).

Uno studio prospettico trasversale che ha coinvolto 169 partecipanti ha dimostrato che entrambi i punteggi totali S-LANSS e DN4 erano più alti, compatibili con il dolore neuropatico in pazienti con sindrome di long COVID rispetto a un gruppo di controllo di pazienti con COVID-19 ricoverati (Eliacik & Celikbas, 2022). In uno studio che comprendeva 146 pazienti con dolore, sopravvissuti al COVID-19, il questionario PainDETECT ed S-LANSS sono stati associati positivamente all'intensità del dolore, all'ansia, a sintomi associati a sensibilizzazione, catastrofismo, chinesiofobia e negativamente associati alla qualità di vita (Fernandez-de-Las-Peñas, Giordano, et al., 2022; Fernandes-de-Las-Peñas, Valera-Calero et al., 2022).

3.3 | Analisi congiunta della frequenza di dolore neuropatico

La meta-analisi ha incluso sei studi che coinvolgono 1461 pazienti che hanno fornito una stima di dolore neuropatico associato a COVID-19 (Tabella 1). Tutti

TABLE 1 Studies included in the meta-analysis

Reference	Patients (no)	Population	Time of evaluation	Mean age (years)	(F:M)	MV (no)	NP criteria	Data collection	Pain distribution	NP frequency (%)
Jena et al. (2022)	182	Hospitalized patients	Acute phase	49	0.38	44	Pain descriptors	In person assessment	Upper limb: 5 patients Lower limb: 6 patients Diffuse: 3 patients	7.69
Ojeda et al. (2022)	65	Critically ill survivors	After 1 month of hospital discharge	65	0.35	50	DN4 questionnaire	In person interview	Two or more body locations: 29 patients Widespread pain: 5 patients	16.9
Oguz-Akarsu et al. (2022)	222	Non-hospitalized patients	Acute phase	42	0.91	3	Pain descriptors	Phone interview	^a	24.8
Ermis et al. (2021)	53	Hospitalized patients	Acute phase	63	0.65	^a	Neuralgia (no specified description)	In person assessment	^a	13.2
Mahmmedi et al. (2020)	725	Hospitalized patients	Acute phase	69	0.57	^a	Neuralgia (no specified description)	Electronic medical records	^a	0.4
Mao et al. (2020)	214	Hospitalized patients	Acute phase	53	1.46	^a	Nerve pain (no specified description)	Electronic medical records	^a	2.3

Abbreviations: no, number of patients; NP, neuropathic pain; MV, mechanical ventilation.

i pazienti inclusi in questi studi erano nella fase acuta/subacuta di COVID-19. La frequenza stimata del dolore neuropatico nella fase acuta/subacuta di COVID-19 variava tra lo 0,4 ed il 25% (Figura 2). L'analisi del forest plot ha dimostrato che gli effetti random sull'effetto d'insieme erano del 10% (95% CI: 5%-15%) con un alto livello di eterogeneità ($\text{Chi}^2 = 104$; $\text{Tau}^2 = 0.004$; $\text{df} = 5$; $I^2 = 95\%$; il test per l'effetto generale: $Z = 3.584$; $p < 0.0005$).

3.4 | Rischio di bias

Il rischio di bias è stato moderato in tutti gli studi selezionati (questi non hanno fornito il calcolo della semplice dimensione del campione, applicato criteri diagnostici ampiamente accettati per il dolore neuropatico o fornito una descrizione dettagliata dell'analisi statistica e/o dei valori di cut-off) (Tabella S1). L'analisi del funnel plot per valutare il rischio di diffusione di bias non ha evidenziato una chiara asimmetria.

4 | DISCUSSIONE

La nostra meta-analisi ha dimostrato che la frequenza stimata di dolore neuropatico associato alla fase acuta/subacuta di COVID-19 era del 10% (95% CI: 5-15%).

Questo risultato è in linea con studi precedenti che suggeriscono un aumento del rischio di dolore neuropatico nei pazienti con COVID-19 (Herrero-Montes et al., 2022). Certo, l'elevato livello di eterogeneità indica che la frequenza dei dati stimati che abbiamo trovato dovrebbe essere interpretata con cautela. Dalla sua comparsa alla fine del 2019 ricerche approfondite su SARS-CoV-2 e la sua presentazione clinica hanno indicato che COVID-19 è spesso associato a complicanze neurologiche, probabilmente a causa del neurotropismo e della neuroinvasività di SARS-CoV-2 (Bauer et al., 2022; Notz et al., 2021; Varatharaj et al., 2020). Studi coorte hanno riportato complicazioni

neurologiche come ictus, mielite e neuropatie periferiche oltre un terzo dei pazienti durante la fase della malattia acuta (Balcom et al., 2021). Di conseguenza diversi case report e case series hanno descritto il dolore neuropatico che era direttamente associato a complicanze neurologiche di COVID-19 (Aksan et al., 2020; Molina-Gil et al., 2021; Odriozola et al., 2021; Shors 2020; Tiet & Alshaikh, 2020). Ad esempio, il 46% dei pazienti con sindrome di Guillame-Barrè con riferimento all'infezione di Sara-CoV-2 lamentava dolore (Llujten et al., 2021). Tuttavia abbiamo trovato che anche diversi studi che riportavano dolore neuropatico durante le diverse fasi della malattia senza chiarire il coinvolgimento del sistema nervoso periferico e centrale in relazione al COVID-19 (JENA et al., 2022; Oguz-Akarsu et al., 2022). Gli studi che abbiamo selezionato per la meta-analisi non hanno seguito criteri condivisi ampiamente per una diagnosi definita di dolore neuropatico (Finnerup et al., 2016). In questi studi i criteri diagnostici per il dolore neuropatico erano specificati in modo inadeguato ed il dolore neuropatico era caratterizzato con termini e descrizioni diversi ed indefiniti (ad esempio dolore del nervo, dolore nevralgico). L'elevata eterogeneità ($I^2 = 95\%$) che abbiamo trovato nella nostra meta-analisi probabilmente riflette i diversi criteri diagnostici utilizzati in questi studi e solleva la possibilità che questi studi abbiano avuto scarsa precisione nel definire la frequenza del dolore neuropatico nei pazienti nella fase acuta / subacuta di COVID-19. Occorre considerare altre fonti di eterogeneità statistica. Differenze nella valutazione clinica possono avere un'incidenza. Sebbene la maggior parte degli studi sulla valutazione clinica sono stati condotti di persona, lo studio di Oguz-Akarsu e colleghi ha raccolto i dati mediante interviste telefoniche. Mentre la maggior parte degli studi ha valutato il dolore acuto nei pazienti ospedalizzati, lo studio di Ojeda e colleghi si è focalizzato sul dolore persistente dopo un mese dalla dimissione dall'ospedale. Altre possibili fonti di eterogeneità possono includere differenze nell'impostazione dello stu-

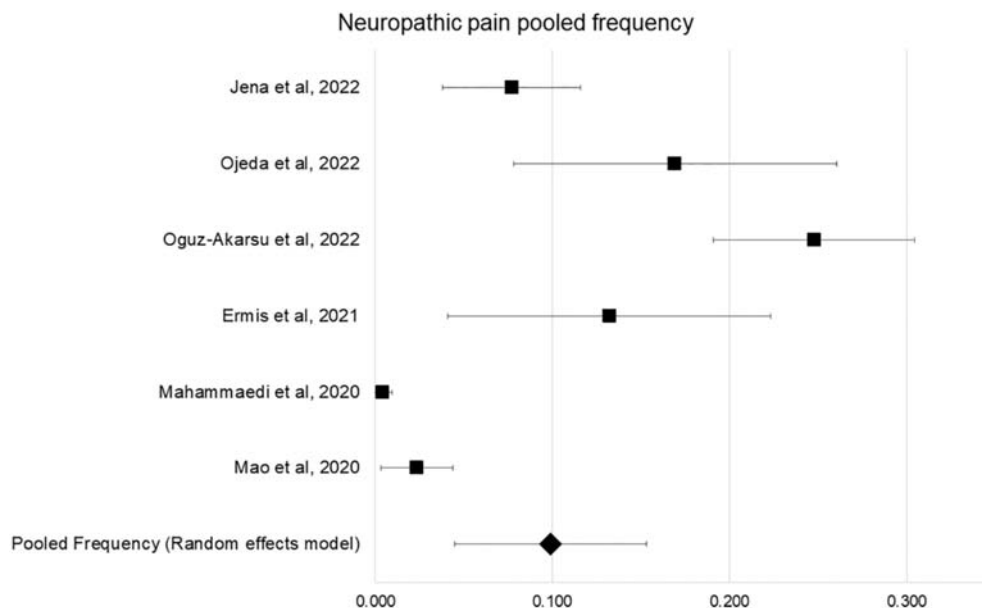


FIGURE 2 Forest plot showing overall pooled frequency estimates of neuropathic pain associated with COVID-19.

dio (prospettico o retrospettivo), caratteristiche cliniche (infezione lieve, moderata o grave) e demografiche (età media, distribuzione di genere e origine geografica). Le scarse informazioni sui criteri diagnostici per il dolore neuropatico negli studi che abbiamo selezionato possono pertanto contestare i dati attuali che il dolore neuropatico sia una complicanza riscontrata comunemente nella fase acuta di malattia. Inoltre la prevalenza stimata di dolore neuropatico nella popolazione generale, che è tra il 7 e il 10% (van Hecke et al., 2014), sembra contraddire ulteriormente l'ipotesi di un aumento del rischio di dolore neuropatico associato a COVID-19. Tuttavia, molti studi hanno indicato che SARS-CoV-2 ha il potenziale di innescare il dolore neuropatico attraverso molteplici meccanismi. L'evidenza indiretta suggerisce che la SARS-CoV-2 ha il potenziale di innescare il dolore neuropatico attraverso molteplici meccanismi. L'evidenza indiretta suggerisce che SARS-CoV-2 può innescare la sensibilizzazione dei nocicettori mediante citochine e mediatori proinfiammatori (Mc Farland et al., 2021). Inoltre la proteina spike di SARS-CoV-2 si lega ai recettori ACE2 per infettare le cellule umane (Scialo et al., 2020). I recettori ACE2 sono espressi nell'uomo anche dai gangli delle radici dorsali (DRG),

umentando così la possibilità che SARS-CoV-2 possa colpire direttamente i neuroni sensoriali nelle DRG (Shiers et al., 2020). Ne consegue che tutti questi fenomeni potrebbero innescare il dolore neuropatico senza danni al sistema somatosensoriale clinicamente evidenti. Pertanto, il sistema di valutazione per la diagnosi del dolore neuropatico (Finnerup et al., 2016), l'attuale metodo standard di referenze per la diagnosi di dolore neuropatico potrebbero avere scarsa sensibilità nel rilevare il dolore neuropatico nei pazienti con COVID-19. Inoltre è anche possibile che la frequenza del dolore neuropatico nei pazienti con COVID-19 potrebbe essere sottovalutata poiché è ben stabilito che il dolore neuropatico cronico può anche svilupparsi parecchie settimane dopo la lesione al sistema nervoso (Jang et al., 2018). Ulteriori prove a sostegno della possibilità che SARS-CoV-2 colpisca il sistema somato-sensoriale e quindi potenzialmente provochi dolore neuropatico deriva dall'osservazione che i pazienti con condizione di dolore neuropatico riferiscono aumento della gravità del sintomo del dolore neuropatico in associazione con COVID-19, indipendentemente dalla gravità dell'infezione di COVID-19 (Attal et al., 2021).

Anche se non possiamo escludere un peggioramento

del dolore neuropatico che potrebbe essere associato a disagio psicologico, questa osservazione fornisce una ulteriore possibile correlazione tra COVID-19 e dolore neuropatico.

La nostra revisione sistematica indica anche che il dolore neuropatico potrebbe riguardare i pazienti ricoverati per COVID-19 nell'ambito di una sindrome da long COVID, tra cui affaticamento, confusione mentale, disautonomia. Due studi (Novak et al., 2022; Oaklander et al., 2022) hanno fornito la prova che la sindrome da long COVID che si manifesta con dolore era associata con anomalie della biopsia cutanea compatibili con la neuropatia delle piccole fibre. In entrambi questi studi i sintomi sono iniziati approssimativamente un mese dopo il COVID-19. A causa delle ridotte dimensioni del campione, questi due studi non sono stati in grado di fornire informazioni sui possibili fattori di rischio per la neuropatia delle piccole fibre legate al COVID-19. Ad ogni modo le donne in entrambi gli studi erano colpite in modo preponderante, un risultato forse in linea con le neuropatie dolorose a causa di altre eziologie. Altri studi hanno riportato segni e sintomi di disfunzione autonoma in pazienti ricoverati per COVID-19 sotto forma di sindrome di tachicardia ortostatica postulare (Blishteyn & Whitelaw, 2021) e iperidrosi (Hinduja et al., 2021) che potrebbe anche essere spiegato come anomalie della fibra autonoma nel quadro di una neuropatia da piccole fibre. Tuttavia l'impatto e la frequenza della neuropatia delle piccole fibre come una sequela post-acuta rimangono poco chiari poiché questi studi includono un piccolo campione di pazienti che sono stati tutti selezionati perché hanno sofferto di sintomi compatibili con la neuropatia delle piccole fibre. L'associazione tra l'epidemia di COVID-19 ed il dolore neuropatico di lunga durata assomiglia all'associazione tra dolore neuropatico di lunga durata e la febbre di Chikungunya. Il dolore cronico con caratteristiche di dolore neuropatico è stato descritto come una complicanza frequente a lungo termine dell'infezione ed i sintomi neuropatici sono stati associati con una sindrome più severa (de Andreade et al., 2010).

Nessuno studio incluso in questa meta-analisi ha riportato la frequenza del dolore neuropatico nel quadro di una sindrome da long COVID. Di conseguenza, sono necessarie ulteriori analisi per aumentare la nostra conoscenza sullo sviluppo del dolore neuropatico come complicanza del long COVID.

5 | CONCLUSIONI

La nostra meta-analisi mostra che la frequenza di dolore neuropatico associato al COVID-19 nella fase acuta/subacuta varia tra lo 0,4 ed il 25% con una frequenza stimata del 10%. Questo risultato dovrebbe essere considerato con cautela a causa dell'elevata eterogeneità tra gli studi e la scarsa descrizione dei criteri diagnostici del dolore neuropatico applicati. Tuttavia prove indirette e osservazioni cliniche multiple suggeriscono che COVID-19 ha il potenziale per innescare il dolore neuropatico. Studi in corso con protocolli di buona qualità (Odozor et al., 2021) e ulteriori studi longitudinali che coinvolgono successivi pazienti con COVID-19 e dettagli sui criteri diagnostici potrebbero eventualmente chiarire il peso del dolore neuropatico nei pazienti con COVID-19.

La nostra revisione sistematica indica anche che i pazienti ricoverati con COVID-19 potrebbero sviluppare la sindrome del long COVID che si manifesta con dolore e neuropatia delle piccole fibre. Sono quindi necessari ulteriori ampi studi di caso-controllo, che comprendano i pazienti ricoverati in seguito a COVID-19, per chiarire come la neuropatia a piccole fibre influisca sui pazienti ricoverati per COVID-19.

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://doi.org/10.1002/ejp.2055>

Traduzione a cura di Caterina Aurilio

BIBLIOGRAFIA

- Abrams, R. M. C., Simpson, D. M., Navis, A., Jette, N., Zhou, L., & Shin, S. C. (2022). Small fiber neuropathy associated with SARS-CoV-2 infection. *Muscle & Nerve*, 65(4), 440–443. <https://doi.org/10.1002/mus.27458>
- Aksan, F., Nelson, E. A., & Swedish, K. A. (2020). A COVID-19 patient with intense burning pain. *Journal of Neurovirology*, 26(5), 800–801. <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00887-4>
- Attal, N., Martinez, V., & Bouhassira, D. (2021). Potential for increased prevalence of neuropathic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain Reports*, 6(1), e884. <https://doi.org/10.1097/pr9.0000000000000884>
- Balcom, E. F., Nath, A., & Power, C. (2021). Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: Potential mechanisms of disease. *Brain*, 144(12), 3576–3588. <https://doi.org/10.1093/brain/awab302>
- Bauer, L., Laksono, B. M., De Vrij, F. M. S., Kushner, S. A., Harschnitz, O., & Van Riel, D. (2022). The neuroinvasiveness, neurotropism, and neurovirulence of SARS-CoV-2. *Trends in Neurosciences*, 45, 358–368. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.02.006>
- Berger, J. R. (2020). COVID-19 and the nervous system. *Journal of Neurovirology*, 26(2), 143–148. <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00840-5>
- Blitshteyn, S., & Whitelaw, S. (2021). Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: A case series of 20 patients. *Immunologic Research*, 69(2), 205–211. <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09185-5>
- Cantuti-Castelvetri, L., Ojha, R., Pedro, L. D., Djannatian, M., Franz, J., Kuivainen, S., van der Meer, F., Kallio, K., Kaya, T., Anastasina, M., Smura, T., Levanov, L., Szirovicza, L., Tobi, A., Kallio-Kokko, H., Osterlund, P., Joensuu, M., Meunier, F. A., Butcher, S. J., ... Simons, M. (2020). Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*, 370(6518), 856–860. <https://doi.org/10.1126/science.abd2985>
- Cao, X., Zhang, X., Meng, W., & Zheng, H. (2020). Herpes zoster and Postherpetic neuralgia in an elderly patient with critical COVID-19: A case report. *Journal of Pain Research*, 13, 2361–2365. <https://doi.org/10.2147/jpr.S274199>
- Carfi, A., Bernabei, R., & Landi, F. (2020). Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*, 324(6), 603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- Clauw, D. J., Häuser, W., Cohen, S. P., & Fitzcharles, M.-A. (2020). Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain*, 161, 1694–1697. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001950>
- Correia, A. O., Feitosa, P. W. G., Moreira, J. L. S., Nogueira, S. A. R., Fonseca, R. B., & Nobre, M. E. P. (2020). Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: A systematic review. *Neurology Psychiatry and Brain Research*, 37, 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2020.05.008>
- Davis, H. E., Assaf, G. S., McCorkell, L., Wei, H., Low, R. J., Re'em, Y., Redfield, S., Austin, J. P., & Akrami, A. (2021). Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*, 38, 101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
- de Andrade, D. C., Jean, S., Clavelou, P., Dallel, R., & Bouhassira, D. (2010). Chronic pain associated with the chikungunya fever: Long lasting burden of an acute illness. *BMC Infectious Diseases*, 10, 31. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-31>
- Eliçik, S. T. F., & Çelikbas, A. K. (2022). Post-COVID 19 and neuropathic pain. *Journal of Infectious Diseases and Epidemiology*, 8, 247. <https://doi.org/10.23937/2474-3658/1510247>
- Ermis, U., Rust, M. I., Bungenberg, J., Costa, A., Dreher, M., Balfanz, P., Marx, G., Wiesmann, M., Reetz, K., Tauber, S. C., & Schulz, J. B. (2021). Neurological symptoms in COVID-19: A cross-sectional monocentric study of hospitalized patients. *Neurological Research and Practice*, 3(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00116-1>
- Fernández-de-Las-Peñas, C., Giordano, R., Diaz-Gil, G., Gil-Crujera, A., Gómez-Sánchez, S. M., Ambite-Quesada, S., & Arendt-Nielsen, L. (2022). Are pain polymorphisms associated with the risk and phenotype of post-COVID pain in previously hospitalized COVID-19 survivors? *Genes*, 13(8), 1336. <https://doi.org/10.3390/genes13081336>
- Fernández-de-Las-Peñas, C., Navarro-Santana, M., Gómez-Mayordomo, V., Cuadrado, M. L., García-Azorín, D., Arendt-Nielsen, L., & Plaza-Manzano, G. (2021). Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *European Journal of Neurology*, 28(11), 3820–3825. <https://doi.org/10.1111/ene.15040>
- Fernández-de-Las-Peñas, C., Valera-Calero, J. A., Herrero-Montes, M., Del-Valle-Loarte, P., Rodríguez-Rosado, R., Ferrer-Pargada, D., Arendt-Nielsen, L., & Parás-Bravo, P. (2022). The self-reported Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (S-LANSS) and PainDETECT questionnaires in COVID-19 survivors with post-COVID pain. *Viruses*, 14(7), 1486. <https://doi.org/10.3390/v14071486>
- Finnerup, N. B., Haroutounian, S., Kamerman, P., Baron, R., Bennett, D. L., Bouhassira, D., Cruccu, G., Freeman, R., Hansson, P., Nurmikko, T., Raja, S. N., Rice, A. S., Serra, J., Smith, B. H., Treede, R. D., & Jensen, T. S. (2016). Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. *Pain*, 157(8), 1599–1606. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000492>
- Garrigues, E., Janvier, P., Kherabi, Y., Le Bot, A., Hamon, A., Gouze, H., Doucet, L., Berkani, S., Oliosi, E., Mallart, E., Corre, F., Zarrouk, V., Moyer, J. D., Galy, A., Honsel, V., Fantin, B., & Nguyen, Y. (2020). Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *The Journal of Infection*, 81(6), e4–e6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
- Herrero-Montes, M., Fernández-de-Las-Peñas, C., Ferrer-Pargada, D., Tello-Mena, S., Cancela-Cilleruelo, I., Rodríguez-Jiménez, J., Palacios-Ceña, D., & Parás-Bravo, P. (2022). Prevalence of neuropathic component in post-COVID pain symptoms in previously hospitalized COVID-19 survivors. *International Journal of Clinical Practice*, 16, 3532917. <https://doi.org/10.1155/2022/3532917>
- Hinduja, A., Moutairou, A., & Calvet, J. H. (2021). Sudomotor dysfunction in patients recovered from COVID-19. *Neurophysiologie Clinique*, 51(2), 193–196. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2021.01.003>
- Jang, S. H., Kim, J., & Lee, H. D. (2018). Delayed-onset central poststroke pain due to degeneration of the spinothalamic tract following thalamic hemorrhage: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 97(50), e13533. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013533>
- Jena, D., Sahoo, J., Barman, A., Gupta, A., & Patel, V. (2022). Musculoskeletal and neurological pain symptoms among hospitalized COVID-19 patients. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 101(5), 411–416. <https://doi.org/10.1097/phm.0000000000001969>
- Joshi, D., Gyanpuri, V., Pathak, A., Chaurasia, R. N., Mishra, V. N., Kumar, A., Singh, V. K., & Dhiman, N. R. (2022). Neuropathic pain associated with COVID-19: A systematic review of case reports. *Current Pain and Headache Reports*, 22, 1–9. <https://doi.org/10.1007/s11916-022-01065-3>
- Kemp, H. I., Corner, E., & Colvin, L. A. (2020). Chronic pain after COVID-19: Implications for rehabilitation. *British Journal of Anaesthesia*, 125, 436–440.
- Kemp, H. I., Laycock, H., Costello, A., & Brett, S. J. (2019). Chronic pain in critical care survivors: A narrative review. *British Journal of Anaesthesia*, 123, e372–e384.
- Li, J., Huang, D. Q., Zou, B., Yang, H., Hui, W. Z., Rui, F., Yee, N. T. S., Liu, C., Nerurkar, S. N., Kai, J. C. Y., Teng, M. L. P., Li, X., Zeng, H., Borghi, J. A., Henry, L., Cheung, R., & Nguyen, M. H. (2021). Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *Journal of Medical Virology*, 93, 1449–1458. <https://doi.org/10.1002/jmv.26424>
- Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A., & Villapol, S. (2021). More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 11, 16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
- Luijten, L. W. G., Leonhard, S. E., van der Eijk, A. A., Doets, A. Y., Appeltshausser, L., Arends, S., Attarian, S., Benedetti, L., Briani, C., Casasnovas, C., Castellani, F., Dardiotis, E., Echaniz-Laguna, A., Garssen, M. P. J., Harbo, T., Huizinga, R., Humm, A. M., Jellema, K., van der Kooi, A. J., ... IGOS consortium. (2021). Guillain-Barré syndrome after SARS-CoV-2 infection in an international prospective cohort study. *Brain*, 144(11), 3392–3404. <https://doi.org/10.1093/brain/awab279>
- Magdy, R., Eid, R. A., Fathy, W., Abdel-Aziz, M. M., Ibrahim, R. E., Yehia, A., Sheemy, M. S., & Hussein, M. (2022). Characteristics and risk factors of persistent neuropathic pain in recovered COVID-19 patients. *Pain Medicine*, 23(4), 774–781. <https://doi.org/10.1093/pm/pnab341>
- Mahammed, A., Saba, L., Vagal, A., Leali, M., Rossi, A., Gaskill, M., Sengupta, S., Zhang, B., Carriero, A., Bachir, S., Crivelli, P., Paschè, A., Premi, E., Padovani, A., & Gasparotti, R. (2020). Imaging of neurologic disease in hospitalized patients with COVID-19: An Italian multicenter retrospective observational study. *Radiology*, 297(2), E270–E273. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201933>
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77(6), 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- McFarland, A. J., Yousuf, M. S., Shiers, S., & Price, T. J. (2021). Neurobiology of SARS-CoV-2 interactions with the peripheral nervous system: Implications for COVID-19 and pain. *Pain*

- Reports, 6(1), e885. <https://doi.org/10.1097/pr9.0000000000000885>
- Meyer-Frießem, C. H., Gierthmühlen, J., Baron, R., Sommer, C., Üçeyler, N., & Enax-Krumova, E. K. (2021). Pain during and after COVID-19 in Germany and worldwide: A narrative re- view of current knowledge. *Pain Reports*, 6(1), e893. <https://doi.org/10.1097/pr9.0000000000000893>
- Miller, C., O'Sullivan, J., Jeffrey, J., & Power, D. (2021). Brachial plexus neuropathies during the COVID-19 pandemic: A retrospective case series of 15 patients in critical care. *Physical Therapy*, 101(1), 1–8. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa191>
- Molina-Gil, J., González-Fernández, L., & García-Cabo, C. (2021). Trigeminal neuralgia as the sole neurological manifestation of COVID-19: A case report. *Headache*, 61(3), 560–562. <https://doi.org/10.1111/head.14075>
- Munn, Z., Moola, S., Riitano, D., & Lisy, K. (2014). The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. *International Journal of Health Policy and Management*, 3(3), 123–128. <https://doi.org/10.15171/ijhpm.2014.71>
- Nazarinia, D., Behzadifard, M., Gholampour, J., Karimi, R., & Gholampour, M. (2022). Eotaxin-1 (CCL11) in neuroinflammatory disorders and possible role in COVID-19 neurologic complications. *Acta Neurologica Belgica*, 122(4), 865–869. <https://doi.org/10.1007/s13760-022-01984-3>
- Notz, Q., Lotz, C., Herrmann, J., Vogt, M., Schlesinger, T., Kredel, M., Muellges, W., Weismann, D., Westermaier, T., Meybohm, P., & Kranke, P. (2021). Severe neurological complications in critically ill COVID-19 patients. *Journal of Neurology*, 268(5), 1576–1579. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10152-7>
- Novak, P., Mukerji, S. S., Alabsi, H. S., Systrom, D., Marciano, S. P., Felsenstein, D., Mullally, W. J., & Pilgrim, D. M. (2022). Multisystem involvement in post-acute sequelae of coronavirus disease 19. *Annals of Neurology*, 91(3), 367–379. <https://doi.org/10.1002/ana.26286>
- Oaklander, A. L., Mills, A. J., Kelley, M., Toran, L. S., Smith, B., Dalakas, M. C., & Nath, A. (2022). Peripheral neuropathy evaluations of patients with prolonged long COVID. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 9(3), e1146. <https://doi.org/10.1212/wnxi.0000000000001146>
- Ocak, O., & Sahin, E. M. (2022). Evaluation of Neuropathic pain features in COVID-19 patients. *Neurology India*, 70, 591–595. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.344625>
- Odozor, C. U., Roles, K., Burk, C., Kannampallil, T., Clifford, D. B., Piccirillo, J. F., & Haroutounian, S. (2021). Cohort study protocol to characterize the incidence and severity of neuropathic pain in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Pain Reports*, 6(1), e925. <https://doi.org/10.1097/pr9.0000000000000925>
- Odrizola, A., Ortega, L., Martinez, L., Odrizola, S., Torrens, A., Corroleu, D., Martínez, S., Ponce, M., Meije, Y., Presas, M., Duarte, A., Belén Odrizola, M., & Malik, R. A. (2021). Widespread sensory neuropathy in diabetic patients hospitalized with severe COVID-19 infection. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 172, 108631. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108631>
- Oguz-Akarsu, E., Gullu, G., Kilic, E., Dinç, Y., Ursavas, A., Yilmaz, E., Zarifoglu, M., & Karli, N. (2022). Insight into pain syndromes in acute phase of mild-to-moderate COVID-19: Frequency, clinical characteristics, and associated factors. *European Journal of Pain*, 26(2), 492–504. <https://doi.org/10.1002/ejp.1876>
- Ojeda, A., Calvo, A., Cuñat, T., Mellado-Artigas, R., Comino-Trinidad, O., Aliaga, J., Arias, M., Ferrando, C., Martínez-Palli, G., & Dürsteler, C. (2022). Characteristics and influence on quality of life of new-onset pain in critical COVID-19 survivors. *European Journal of Pain*, 26(3), 680–694. <https://doi.org/10.1002/ejp.1897>
- Papa, A., Salzano, A. M., Di Dato, M. T., Lo Bianco, G., Tedesco, M., Salzano, A., Myrcik, D., Imani, F., Varrassi, G., Akhavan Akbari, G., & Paladini, A. (2021). COVID-19 related Acroischemic neuropathic-like painful lesions in pediatric patients: A case series. *Anesthesia and Pain Medicine*, 11(2), e113760. <https://doi.org/10.5812/aapm.113760>
- Sampaio Rocha-Filho, P. A. (2022). Headache associated with COVID-19: Epidemiology, characteristics, pathophysiology, and management. *Headache*, 62(6), 650–656. <https://doi.org/10.1111/head.14319>
- Scialo, F., Daniele, A., Amato, F., Pastore, L., Matera, M. G., Cazzola, M., Castaldo, G., & Bianco, A. (2020). ACE2: The major cell entry receptor for SARS-CoV-2. *Lung*, 198(6), 867–877. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00408-4>
- Shiers, S., Ray, P. R., Wangzhou, A., Sankaranarayanan, I., Tatsui, C. E., Rhines, L. D., Li, Y., Uhelski, M. L., Dougherty, P. M., & Price, T. J. (2020). ACE2 and SCARF expression in human dorsal root ganglion nociceptors: Implications for SARS-CoV-2 virus neurological effects. *Pain*, 161(11), 2494–2501. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002051>
- Shors, A. R. (2020). Herpes zoster and severe acute herpetic neuralgia as a complication of COVID-19 infection. *JAAD Case Reports*, 6(7), 656–657. <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2020.05.012>
- Tana, C., Bentivegna, E., Cho, S. J., Harriott, A. M., García-Azoñín, D., Labastida-Ramirez, A., Ornello, R., Raffaelli, B., Beltrán, E. R., Rusccheweyh, R., & Martelletti, P. (2022). Long COVID headache. *The Journal of Headache and Pain*, 23(1), 93.
- Tiet, M. Y., & AlShaikh, N. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 infection: A case from the UK. *BML Case Reports*, 13(7), e236536. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236536>
- Ursini, F., Ciaffi, J., Mancarella, L., Lisi, L., Brusi, V., Cavallari, C., D'Onghia, M., Mari, A., Borlandelli, E., Faranda Cordella, J., La Regina, M., Viola, P., Ruscitti, P., Miceli, M., De Giorgio, R., Baldini, N., Borghi, C., Gasbarrini, A., Iagnocco, A., Giacomelli R., Faldini C., Landini MP, Meliconi, R. (2021). Fibromyalgia: A new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD Open*, 7(3), e001735. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001735>
- Van Hecke, O., Austin, S. K., Khan, R. A., Smith, B. H., & Tarrance, N. (2014). Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain*, 2014(155), 654–662. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.013>
- Varatharaj, A., Thomas, N., Ellul, M. A., Davies, N. W. S., Pollak, T. A., Tenorio, E. L., Sultan, M., Easton, A., Breen, G., Zandi, M., Coles, J. P., Manji, H., Al-Shahi Salman, R., Menon, D. K., Nicholson, T. R., Benjamin, L. A., Carson, A., Smith, C., Turner, M. R., ... Michael, B. D. (2020). Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: A UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*, 7(10), 875–882. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30287-x](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30287-x)

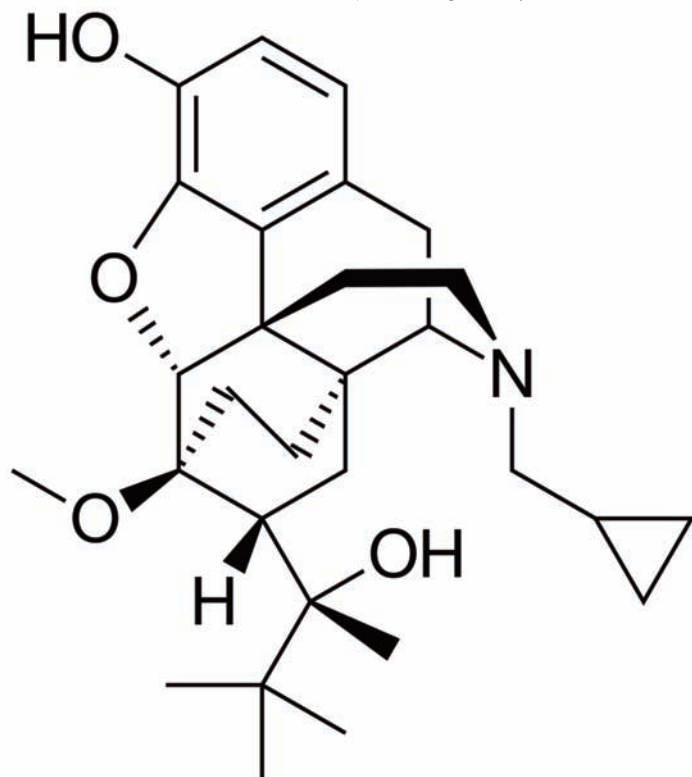
Buprenorphine in the treatment of chronic non-malignant pain: a case report and literature review

Federico Ghidinelli ¹, Lorenzo Pintus ², Alessandra La Gatta ³, Federico Pietro Cò ¹, Ovidio Brignoli ¹

¹ Primary care resident, ATS Brescia

² Anesthesia and intensive care unit resident, University of Bologna, Bologna, Italy Policlinico Sant'Orsola

³ Pharmacovigilance Department, Milano



Abstract

Chronic pain is a complex medical condition and a lot of people suffer from it.

Buprenorphine is a well-known opioid medication and it can be used to treat chronic pain.

It has a lot of medical application and it is well-studied.

In this manuscript we analyse a case-report and we describe the main features on the buprenorphine, defining the possible clinical use of this opioid during patients' treatment.

Corresponding author:

Federico Ghidinelli, M.D.

federicoghidinelli@hotmail.it

INTRODUCTION Chronic pain is defined as ongoing pain that persists for at least six months. It is linked to various comorbidities, like anxiety, depression, and a less quality of life (1).

The choice of pain management with the use of opioid medications is a feasible option and it represents a challenge for patients and physicians in effectively treating chronic pain. Buprenorphine is a well-known opioid medication, and it can be used to treat chronic pain (2). It is a semisynthetic opioid that has been developed under various formulations wor-

ldwide for the treatment of cancer and chronic pain. At the beginning buprenorphine was commercially available as injectable drug and then it was released under transdermal formulation (3).

Transdermal buprenorphine reduces the potential risk of misuse in this form, and it has been demonstrated to have fewer side-effects compared to other formulations like the sublingual buprenorphine with or without naloxone. As reported from the main international pharmacology studies, buprenorphine includes a ceiling on the respiratory depression, a reduc-

tion in physical and mental dependence.

Moreover, this medication is quite well-tolerated by a wide range of patients with renal failure or mild to moderate hepatic impairments (Child–Pugh class A and B).

Compliance is another point in favour of the use of buprenorphine because the patch has to be only changed once in seven days. Finally, buprenorphine has a small number of drug-drug interactions, allowing a greater class of patients to potentially exploit of this drug without having significant side-effects.

Sublingual buprenorphine is another worldwide well-known way through which this medication is released (4).

It is well-known that buprenorphine is a partial agonist of the μ -opioid receptor, constituting a significant role in analgesia.

However, it acts also as antagonist molecule at the level of the δ - and κ -opioid receptors, explaining its favourable effect against suicidal tendencies as well as depression and anxiety (5-7).

I CASE REPORT

An 88-year-old Caucasian woman was visited because she had constant diffuse pain localized at the level of the back and lower extremities due to polyarthrosis.

According to the most used rating pain scales, the patient was evaluated with a numerical rating scale (NRS) of 9 out of 11, visual

analogue scale (VAS) of 9 out of 10 and verbal rating scale (VRS) of severe pain (8,9). As reported from her clinical history, the patient suffered from bilateral degenerative maculopathy, osteoarthritis, mild aortic and mitral valve insufficiency, hypertension, and a mild cognitive impairment. At the beginning, she was treated with paracetamol associated with codeine and corticosteroid without benefit. After a low-rate response to the initial treatment, it was thought to introduce transdermal 10 mcg/h buprenorphine in addition to other medications.

The patient started to respond very well to the treatment with a decrease in the three pain scales after two days from the use of this drug of eight points for the NRS and VAS scale and mild pain for the VRS scale (NRS 2/11, VAS 1/10 and VRS mild pain).

No short- and long- adverse effects were recorded during the first 30 days and 90 days after the initial treatment. The patient was really satisfied for the given medication.

I PHARMACOLOGY OF BUPRENORPHINE

Mu, kappa, delta and ORL-1 receptors features and pharmacodynamics of buprenorphine

Buprenorphine is a partial agonist at the mu-opioid receptor, giving rise to some healthy-impacting effects like opioid craving, anal-

gesia, and respiratory depression (10). Compared to other long-acting opioids, it produces little physical dependence, it is associated with less opioid-induced hyperalgesia than other opioids, and importantly, produces less respiratory depression (11,12).

Opioid receptors are G-protein receptors that are linked to guanine nucleotide-binding proteins, called G-protein subunits. After the binding, the receptor phosphorylation occurs, promoting the release of G-proteins subunits with the reduction of intracellular cyclic adenosine monophosphate (cAMP) levels and ion channels regulation (13,14).

The transmission of the cell membrane is limited after the onset of these events, reducing pain activation pathway.

In addition, the specific phosphorylation at amino acid components on the receptor's cytoplasmic domain might activate b-arrestin protein, causing endocytosis-mediated receptor internalization and down-regulation of the receptors' signal (15).

Clearly, a correct balance between G-protein and b-arrestin pathway can determine the extent of analgesia effects against the adverse effects, which might occur in patients regularly taking opioids.

The partial agonist activity towards mu-opioid receptors is consistent with the dose ceiling effect of buprenorphine on

respiratory depression due to its unique structural binding from all opioid receptor agonists (16-18). However, not only does buprenorphine exert its effect on mu-receptors, but also it has an antagonist effect on the delta and kappa-opioid receptors, limiting the potential for adverse effects, such as respiratory depression, constipation, immunosuppression, depression, and suicidal ideas. Finally, ORL1 agonist effect may result in reduced supraspinal analgesia, enhancing spinal analgesia and a limited potential for tolerance (19-22).

Pharmacokinetics of buprenorphine

Bioavailability

Buprenorphine oral bioavailability is about 10-15%, as demonstrated in certain scientific studies (23,24) Sublingual bioavailability is about 30-50%²⁵. Buprenorphine bioavailability is higher when it is administered via subcutaneous or parental way. the sublingual and buccal administrations are lower.

Half time

As reported in literature, the plasma half-life of sublingual buprenorphine is approximately four-five hours. The time required for the onset of analgesia is dependent on distribution in the central nervous system (CNS) (26,27). The clearance from the CNS is

slower than plasma clearance, explaining the different effect and duration of analgesia.

Metabolism and drug-drug interactions

Buprenorphine is metabolized to the active form through CYP3A4 and CYP2C8.4 The metabolism process occurs via conjugation with the glucuronic acid.

The metabolites that underwent glucuronidation must complete biliary and renal excretion.

Buprenorphine is excreted mainly by the biliary system through enterohepatic recirculation and only a small proportion is eliminated in feces or urine (28).

Thus, buprenorphine can be delivered to patients with renal and hepatic impairment and to elderly patients with chronic pain.

Furthermore, the transdermal and buccal formulations do not exploit first-pass metabolism, resulting useful in those patients with gastrointestinal diseases, such as vomiting or diarrhoea (29,30).

Dealing with drug-drug interactions, buprenorphine has fewer side-effects due to the interaction compared to other opioids metabolized through CYP3A4.

It was demonstrated that several drugs with a high potential to interact with CYP3A4, such as ketoconazole, do not influence buprenorphine plasma clearance (31-33).

Adverse effects

Buprenorphine is associated with the same safety concerns as all other opioids, including depression, respiratory suppression, hypotension and adrenal gland failure (34).

When choosing an opioid based on risk profile, it is important to recognize that buprenorphine's beneficial effects with respect to respiratory depression are lost when it is administered along with other respiratory depressants, such as benzodiazepines or alcohol.

There are several reports of dental problems associated with the use of buprenorphine formulations dissolved in the mouth, including the buccal formulation and sublingual tablets. Reported problems include dental caries, abscesses, and damaged teeth, many of which have required tooth removal (35).

Dosing and administration

The recommended starting doses of the approved formulations for opioid naïve patients for chronic pain are 75 mcg buccal buprenorphine once daily or every 12 hours (FDA label) or 5 mcg/hour transdermal patch (FDA label) (36).

Like other opioids, further doses should be titrated slowly and incrementally, while evaluating side effects and analgesic benefit.

Opioid-naïve patients in one study

required 150 to 450 mcg buccal twice daily for analgesia for low back pain (37).

ROLE OF BUPRENORPHINE IN THE MANAGEMENT OF CHRONIC NON-MALIGNANT PAIN

One of the most common symptoms reported by patients worldwide is chronic pain.

It impacts all demographic groups, and it represents a socially impacting health problem for people (38,39).

However, there are not enough data on the long-term efficacy of opioids in literature, especially about their side-effects and drug addiction potentials.

As reported in literature, buprenorphine may be effectively administered to patients with hepatic or renal failure or other medical issues without having health-devastating side-effects (28,29).

Thus, buprenorphine constitutes a potential role in chronic non-malignant pain management, as demonstrated in a meta-analysis and systematic review (40).

In this scientific study 1,369 patients were included from more than five hundred scientific articles, coming from United States, Canada, UK, Italy, Sweden, Korea, Hong Kong, and the Philippines.

It was demonstrated a significant reduction of pain after buprenor-

phine administration (SMD ¼ – 0.54, 95% confidence interval [CI] ¼ –0.98 to –0.09, P < 0.5).

Other clinical trials showed the efficacy of buprenorphine in the management of chronic pain (41).

Another recent review focusing on the safety and efficacy of transdermal and buccal buprenorphine for treatment of chronic pain considering 33 studies demonstrated effect on pain relief and each of them concluded that buprenorphine was safe and generally well-tolerated (42).

A more recent collection of scientific studies, including prospective, retrospective studies and systematic reviews comparing transdermal fentanyl to transder-

Authors	Year, Journal	Study design	Patient characteristics	Buprenorphine formulations	Results
Lazaridou et al. ⁴⁰	2020, Pain medicine	Systematic review and meta-analysis	Pain moderate to severe >3 according to the NRS scale	Buccal and transdermal	Pain intensity assessed with an NRS, pre-post difference: 2.19
Raffa et al. ⁴¹	2014, Journal of clinical pharmacy and therapeutics	Review	Pain moderate to severe >3 according to the NRS scale	Buccal, transdermal, epidural, and oral	Pain intensity difference not specified
Pergolizzi et al. ⁴²	2019, Journal of pain research	Review	Pain moderate to severe >3 according to the NRS scale	Buccal and transdermal	Pain intensity difference not specified
Cote et al. ⁴³	2014, Pain medicine	Systematic review	Pain moderate to severe >3 according to the NRS scale	Sublingual	Pain intensity assessed, pre-post difference: 2.3
Wolff et al. ⁴⁵	2018, Current medical research and opinion	Review	Pain moderate to severe >3 according to the NRS scale	Transdermal	Pain intensity assessed, pre-post difference: 16.20

Table 1 Role of buprenorphine in the management of chronic non-malignant pain

mal buprenorphine, showed out that there was a similar pain reduction intensity between the two opioids.

The authors stated that analgesia was similar between these two drugs and the patients developed less analgesic tolerance with the use of transdermal buprenorphine (43).

Thus, transdermal buprenorphine has been proved to provide effective pain relief as reported in a variety of clinical studies concerning chronic pain, as demonstrated in the table (44).

Transdermal buprenorphine, therefore, constitutes an effective method in managing chronic pain in a similar way to those opioids, like morphine, oxycodone, and fentanyl, providing a good safety

level in terms of side-effects (45). Although transdermal and buccal buprenorphine formulations are well-tolerated in clinical studies and have good safety effects compared to other opioid receptor agonists, the buccal way administration has the desirable advantage to reduce delivery site irritation in comparison with the transdermal patch (46).

CONCLUSION

Buprenorphine is an agonist opioid with a similar efficacy to other opioid receptors agonist in the management of chronic pain, featuring out a favourable profile in terms of reduction in a buse potential and respiratory depression.

In addition, it is well-tolerated in

several types of populations, such as elderly and those with hepatic or renal dysfunctions.

Several formulations of buprenorphine are available on market and each of them have the potentials to reduce chronic pain and provide less side-effects.

Buprenorphine has fewer side-effects compared to other agonist opioids due to the less interactions compared to other opioids.

Thus, several scientific studies support the current and long-term safety features of buprenorphine agonists for the effective management and treatment of chronic benign pain when potentially harmful and dangerous drugs should be used.

BIBLIOGRAFIA

1. Pergolizzi J v., Raffa RB. Safety and efficacy of the unique opioid buprenorphine for the treatment of chronic pain. *J Pain Res.* 2019; 12: 3299–317.
2. Rudolf GD. Buprenorphine in the Treatment of Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2020; 31: 195–204.
3. Coe MA, Lofwall MR, Walsh SL. Buprenorphine Pharmacology Review: Update on Transmucosal and Long-acting Formulations. *J Addict Med.* 2019; 13: 93–103.
4. Davis MP, Pasternak G, Behm B. Treating Chronic Pain: An Overview of Clinical Studies Centered on the Buprenorphine Option. *Drugs.* 2018; 78: 1211–28.
5. Ahmadi J, Jahromi MS, Ehsaei Z. The effectiveness of different singly administered high doses of buprenorphine in reducing suicidal ideation in acutely depressed people with co-morbid opiate dependence: A randomized, double-blind, clinical trial. *Trials* 2018; 19. DOI:10.1186/s13063-018-2843-9.
6. Rothman RB, Gorelick DA, Heishman SJ, et al. An open-label study of a functional opioid antagonist in the treatment of opioid dependence. 2000.
7. Khanna IK, Pillarisetti S. Buprenorphine – An attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain. *J Pain Res.* 2015; 8: 859–70.
8. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63. DOI:10.1002/acr.20543.
9. Williamson A, Hoggard B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs.* 2005 Aug;14(7):798-804. doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x. PMID: 16000093.
10. Degnan M, Mousa SA. A narrative review of buprenorphine in adult cancer pain. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020; 13: 1159–67.
11. Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD. Human Pharmacology and Abuse Potential of the Analgesic Buprenorphine A Potential Agent for Treating Narcotic Addiction. <http://archpsyc.jamanetwork.com/>.
12. Tompkins DA, Smith MT, Mintzer MZ, Campbell CM, Strain EC. A double blind, within subject comparison of spontaneous opioid withdrawal from buprenorphine versus morphines. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2014; 348: 217–26.
13. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain* 2012; 6: 11–6.
14. Corder G, Castro DC, Bruchas MR, Scherrer G. Endogenous and Exogenous Opioids in Pain. 2018. DOI:10.1146/annurev-neuro-080317.
15. Raehal KM, Bohn LM. The role of beta-arrestin2 in the severity of antinociceptive tolerance and physical dependence induced by different opioid pain therapeutics. *Neuropharmacology* 2011; 60: 58–65.
16. McPherson J, Rivero G, Baptist M, et al. μ -opioid receptors: Correlation of agonist efficacy for signalling with ability to activate internalization. *Mol Pharmacol* 2010; 78: 756–66.
17. Schulz S, Mayer D, Pfeiffer M, Stumm R, Koch T, Höllt V. Morphine induces terminal μ -opioid receptor desensitization by sustained phosphorylation of serine-375. *EMBO Journal* 2004; 23: 3282–9.
18. Gillis A, Gondin AB, Kliewer A, et al. Low intrinsic efficacy for G protein activation can explain the improved side effect profiles of new opioid agonists. 2020 <http://stke.sciencemag.org/>.
19. Lutfy K, Eitan S, Bryant CD, et al. Behavioral/Systems/Cognitive Buprenorphine-Induced Antinociception Is Mediated by-Opioid Receptors and Compromised by Concomitant Activation of Opioid Receptor-Like Receptors. 2003.
20. Stein C, Machelska H. Modulation of peripheral sensory neurons by the immune system: Implications for pain therapy. *Pharmacol Rev* 2011; 63: 860–81.
21. Khanna IK, Pillarisetti S. Buprenorphine – An attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain. *J Pain Res.* 2015; 8: 859–70.
22. Ahmadi J, Jahromi MS, Ehsaei Z. The effectiveness of different singly administered high doses of buprenorphine in reducing suicidal ideation in acutely depressed people with co-morbid opiate dependence: A randomized, double-blind, clinical trial. *Trials* 2018; 19. DOI:10.1186/s13063-018-2843-9.
23. Yokell MA, Zaller ND, Green TC, Rich JD. Buprenorphine and Buprenorphine/Naloxone Diversion, Misuse, and Illicit Use: An International Review. 2011.
24. Wang Y, Cipriano A, Munera C, Harris SC. Dose-Dependent Flux of Buprenorphine Following Transdermal Administration in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol* 2016; : 1263–71.
25. Mendelson J, Upton RA, Everhart ET, Jacob P, Jones RT. Bioavailability of sublingual buprenorphine. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 31–7.
26. Koppert W, Ihmsen H, Körber N, et al. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005; 118: 15–22.
27. Wang Y, Cipriano A, Munera C, Harris SC. Dose-Dependent Flux of Buprenorphine Following Transdermal Administration in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol* 2016; : 1263–71.
28. Fudin JGJ, Gudin J, Fudin J, Ther P. A Narrative Pharmacological Review of Buprenorphine: A Unique Opioid for the Treatment of Chronic Pain. *Pain Ther* DOI:10.6084/m9.figshare.11353028.
29. Kapil RP, Cipriano A, Michels GH, et al. Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetic Profile of Buprenorphine following Administration of a Once-Weekly Buprenorphine Transdermal System. .
30. Gordon A, Callaghan D, Spink D, et al. Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clin Ther* 2010; 32: 844–60.
31. Adis GLP, Barkin RL, Hernandez JJ. Buprenorphine 5, 10 and 20 lg/h Transdermal Patch A Review of its Use in the Management of Chronic Non-Malignant Pain. .
32. Fihlman M, Hemmilä T, Hagelberg NM, et al. Voriconazole more likely than posaconazole increases plasma exposure to sublingual buprenorphine causing a risk of a clinically important interaction. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72: 1363–71.
33. Kapil RP, Cipriano A, Michels GH, et al. Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetic Profile of Buprenorphine following Administration of a Once-Weekly Buprenorphine Transdermal System. .
34. Fudin JGJ, Gudin J, Fudin J, Ther P. A Narrative Pharmacological Review of Buprenorphine: A Unique Opioid for the Treatment of Chronic Pain. DOI:10.6084/m9.figshare.11353028.
35. Suzuki J, Mittal L, Woo S bin. Sublingual buprenorphine and dental problems: A case series. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2013; 15. DOI:10.4088/PCC.13l01533.
36. Rauck RL, Potts J, Xiang Q, Tzanis E, Finn A. Efficacy and tolerability of buccal buprenorphine in opioid-naïve patients with moderate to severe chronic low back pain. *Postgrad Med* 2016; 128: 1–11.
37. Filitz J, Griessinger N, Sittl R, Likar R, Schüttler J, Koppert W. Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine. *European Journal of Pain* 2006; 10: 743.
38. Toblin RL, MacK KA, Perveen G, Paulozzi LJ. A population-based survey of chronic pain and its treatment with prescription drugs. *Pain* 2011; 152: 1249–55.
39. Pitcher MH, von Korff M, Bushnell MC, Porter L. Prevalence and Profile of High-Impact Chronic Pain in the United States. *Journal of Pain* 2019; 20: 146–60.
40. Lazaridou A, Paschali M, Edwards RR, Gilligan C. Is Buprenorphine Effective for Chronic Pain? A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Medicine (United States).* 2020; 21: 3691–9.
41. Raffa RB, Haidery M, Huang HM, et al. The clinical analgesic efficacy of buprenorphine. *J Clin Pharm Ther.* 2014; 39: 577–83.
42. Pergolizzi J v., Raffa RB. Safety and efficacy of the unique opioid buprenorphine for the treatment of chronic pain. *J Pain Res.* 2019; 12: 3299–317.
43. Cote J, Pharm B, Montgomery L. Opioids, Substance Abuse & Addictions Section Review Article Sublingual Buprenorphine as an Analgesic in Chronic Pain: A Systematic Review. .
44. Böhme K. Original Article Buprenorphine in a Transdermal Therapeutic System- A New Option. .
45. Wolff RF, Aune D, Truysers C, et al. Systematic review of efficacy and safety of buprenorphine versus fentanyl or morphine in patients with chronic moderate to severe pain. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 833–45.
46. Wen W, Lynch SY, Munera C, Swanton R, Ripa SR, Maibach H. Application site adverse events associated with the buprenorphine transdermal system: A pooled analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12: 309–19.

Percutaneous Electrical Nerve Stimulation

Una terapia efficace nel dolore neuropatico cronico localizzato

Tommaso Laddomada ¹, Raffaella Bigi ²

1) Responsabile Scientifico Gruppo Neurochirurgia del Dolore, Policlinico di Monza

2) Ambulatorio terapia del dolore, ASST Brianza



Il dolore neuropatico è definito come il dolore causato da una lesione o da una malattia del sistema nervoso somatosensoriale (1). Il dolore neuropatico cronico viene classificato in base alla sede di lesione del sistema somatosensoriale (periferico, centrale), in base alla causa (metabolica, neurodegenerativa, vascolare, autoimmune, neoplastica, traumatica) e in base alla durata (dolore della durata superiore ai 3 mesi) (2). Il dolore può essere costante o intermittente, presentarsi spontaneamente oppure essere evocato, nel senso di una percezione di un dolore spropositato (iperalgnesia) o per una risposta dolorosa a uno stimolo sensitivo normalmente innocuo (allodinia). I pazienti descrivono il dolore neuropatico in numerosi modi: bruciore, scossa

elettrica, formicolio o intorpidimento, lancinante.

La diagnosi del dolore neuropatico non può prescindere da un'accurata raccolta anamnestica e dall'esame obiettivo.

Nella formulazione della diagnosi del tipo di dolore possono essere utili le scale di valutazione come il PainDetect, Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN-4) e la Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms (LANSS). Le classiche scale come la VNR (Visual Numeric Rating) e la VAS (Visual Analogic Scale) possono essere utilizzate per misurare solo l'intensità del dolore. L'elettromiografia è utile per evidenziare la sede della lesione nervosa e la funzionalità del nervo. A completamento diagnostico, per identificare la causa del dolore, potrebbero essere utili esami ematici e strumentali.

La gestione polifarmacologica è indicata da molte linee guida come una componente essenziale nella terapia del dolore neuropatico (3-5). Le terapie non farmacologiche e non interventistiche come la psicoterapia e la fisioterapia devono essere iniziate precocemente per affrontare le problematiche correlate al dolore come l'ansia, la depressione, i disturbi del sonno e

le problematiche legate alla chinesiophobia.

La terapia farmacologica, o neuromodulazione farmacologica, è la base della terapia di prima e seconda linea di trattamento. Gli antidepressivi triciclici, gli inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina, gabapentinoidi, tramadolo, lidocaina patch e capsaicina rappresentano le opzioni più efficaci. In caso di inefficacia o comparsa di effetti collaterali, è suggerito un aggiustamento dei dosaggi o l'utilizzo di una terapia polifarmacologica a bassi dosaggi oppure deve essere presa in considerazione la neuromodulazione elettrica periferica o centrale (6).

Tra gli interventi di neuromodulazione elettrica periferica, la PENS (Percutaneous Electrical Nerve Stimulation) si configura come un trattamento mininvasivo e conservativo in grado di trattare aree di dolore neuropatico più o meno estese. Essa consiste nell'introduzione a livello del tessuto sottocutaneo in vicinanza di un singolo nervo o alle terminazioni nervose della zona dolorosa di un sottile ago che fornisce una stimolazione elettrica alternata per un periodo di tempo prestabilito. I meccanismi alla base del funzionamento della

PENS, mediati dalle fibre A β (7), sono rappresentati da:

- Modulazione elettrica del nervo periferico
- Inibizione dei segnali nocicettivi a livello delle corna dorsali del midollo spinale (8)
- Attivazione delle vie discendenti (8)
- Rilascio di oppioidi endogeni indotto dalla corrente elettrica (encefaline per corrente a 2 Hz, dinorfine per corrente a 100 Hz) (9).

Più nel dettaglio, uno stimolo non nocicettivo applicato alle fibre A β attiva i corrispettivi interneuroni a livello midollare e trasmette l'informazione nocicettiva alle fibre periferiche A β e C. In accordo con questo meccanismo neurofisiologico la risposta allo stimolo non nocicettivo può determinare una riduzione dei segnali dolorosi (10). In letteratura sono disponibili i risultati di studi randomizzati e case series sull'efficacia della PENS in varie condizioni cliniche (lombalgia cronica, cefalea muscolo tensiva, nevralgia post herpetica, cicatrice dolorosa, nevralgia del trigemino, neuropatia diabetica).

Presentiamo il risultato di due pazienti efficacemente trattati con PENS per due diversi tipi di dolore neuropatico localizzato. Entrambi i pazienti si presentano con un'area ben definita di allodinia, condizione che rappresenta un'indicazione all'esecuzione della PENS.

Caso 1

Il primo paziente, un uomo di 64 anni, lamenta da circa 2 anni dolore

nevralgico in V1-V2 destro in alterazioni del microcircolo pontino. Posto in terapia multimodale a basso a dosaggi crescenti con pregabalin 100 mg x 2/die, tramadolo 10 gtt x3/die (sostituito poi con ossicodone/paracetamolo), amitriptilina 2 gtt la mattina e 6 la sera, lidocaina patch per 12 ore consecutive con modesto beneficio. È stato quindi sottoposto a blocco dei nervi sopraorbitario e infraorbitario con desametazone e lidocaina con buon beneficio, ma limitato nel tempo. Si è eseguito quindi un trattamento con PENS sui nervi sopraorbitario e infraorbitario della durata di 20 minuti per ogni nervo con le seguenti impostazioni: 3 secondi di impulsi positivi di durata 200 μ sec a frequenza 100 Hz alternati a impulsi bipolari di 3 secondi di durata 2 msec (1 msec positivo e 1 msec negativo) a frequenza 2 Hz. Il voltaggio è stato progressivamente aumentato fino alla tollerabilità di 2 V. A sei mesi dal trattamento il paziente riferisce regressione totale del dolore in V1 con graduale riduzione e sospensione della terapia farmacologica mantenendo solo amitriptilina a basso dosaggio e ricomparsa del dolore in V2 motivo per cui è stato eseguito un secondo trattamento.

Caso 2

La seconda paziente, una donna di 71 anni, lamenta da circa due anni dolore nevralgico nel territorio dei nervi intercostali D10-12 sinistro in esiti di herpes zoster resistente a terapia con buprenorfina transdermica, amitriptilina, lidocaina patch, paracetamolo, pregabalin, tapentadol. Si è eseguito quindi un tratta-

mento con PENS nell'area dolorosa della durata di 40 minuti con le seguenti impostazioni: 3 secondi di impulsi positivi di durata 200 μ sec a frequenza 100 Hz alternati a impulsi bipolari di 3 secondi di durata 2 msec (1 msec positivo e 1 msec negativo) a frequenza 2 Hz. Il voltaggio è stato progressivamente aumentato fino alla tollerabilità di 3 V. L'ago è stato posizionato in sede anteriore a livello della parete addominale D10-D12 sinistro applicando posteriormente la placca elettrodispersiva a chiusura del campo elettrico e per trattare la zona dolente posteriore. A 6 mesi dal trattamento, in assenza di terapia farmacologica, la paziente riferisce una riduzione del 70% del dolore e una riduzione del 50% dell'area dolorosa.

BIBLIOGRAFIA

1. International Association for the Study of Pain (IASP). Pain Terms. <https://www.iasp-pain.org/terminology>.
2. Scholz J et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019 January ; 160(1): 53–59
3. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clinic Proc* 2010;85(3, Suppl):S3–S14
4. Haanpaa ML, Backonja MM, Bennett MI, et al. Assessment of neuropathic pain in primary care. *Am J Med* 2009;122(Suppl 10):S13–21.
5. NICE pain overview. Available at: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/neuropathic-pain> (accessed August 27, 2018).
6. Bates et al. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Medicine*, 20, 2019, S2–S12
7. Papuč E, Rejđak K. The role of Neurostimulation in the Treatment of Neuropathic Pain. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2013, 1, 14–17
8. White PF, Li S, Chiu JW. Electroanalgesia: Its role in acute and chronic pain management. *Anesth Analg* 2001; 92:505–513.
9. Rossi et al. A Novel Mini-invasive Approach to the Treatment of Neuropathic Pain: The PENS Study. *Pain Physician* 2016; 19:E121-E128 • ISSN 2150-1149
10. Shaparin N, Gritsenko K, Garcia-Roves DF, Shah U., Schultz, T., DeLeon-Casasola, O. Peripheral Neuromodulation for the Treatment of Refractory Trigeminal Neuralgia. *Pain Res. Manag.* 2015, 20, 63–66.

Roma Pain Days

[JUNE 15-17, 2023]

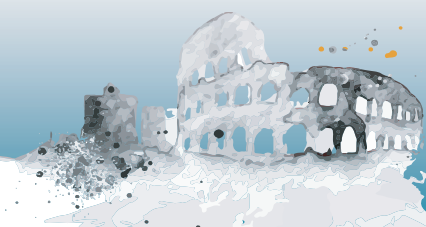
HYBRID CONGRESS!

Main Topics

- Acute Pain
- Cannabinoids
- Cancer Pain
- Chronic Pain
- Interventional Management of Pain
- Long-COVID and Pain
- Low Back Pain
- Neuropathic Pain
- Novel Pain Targets
- Pain and Rheumatology
- Pain in Palliative Cares
- Pharmacological Management of Pain
- Postoperative Pain
- Safety and Iatrogenic Side Effects in Pain Management
- Ultrasounds' Support in Interventional Pain Management



CONGRESS CENTER:
ROMA EVENTI - FONTANA DI TREVI





Il Centro per la diagnosi e il trattamento della sindrome fibromialgica dell'UOC Terapia Dolore di Verona

Dal 2011 presso l'UOC di Terapia del Dolore-Centro HUB, del Policlinico GB Rossi dell'AOUI di Verona, è attivo il Centro per la diagnosi e il trattamento della sindrome fibromialgica. L'attività, condotta da personale medico specialista in terapia del dolore, si svolge attraverso valutazioni ambulatoriali nelle quali la fibromialgia viene diagnosticata utilizzando i criteri più recentemente accettati dalla comunità scientifica internazionale. Il Centro è affiliato ad AISF (Associazione Italiana Sindrome Fibromialgica) in qualità di componente del Comitato Scientifico Nazionale. Inoltre, è uno dei centri nazionali AISD (Associazione Italiana Studio del Dolore), con cariche direttive e responsabilità nell'organizzazione di eventi congressuali finalizzati alla divulgazione scientifica della fibromialgia e alla promozione di progetti di ricerca.

Attività assistenziale

Una volta posta la diagnosi, ai pazienti vengono proposti trattamenti individualizzati di tipo farmacologico, non farmacologico e complementare, con una visione multidisciplinare che coinvolge altre figure professionali (fisiatri,

reumatologi, neurologi e psicologi clinici).

Dal 2011 ad oggi, sono stati valutati circa 800 pazienti fibromialgici, provenienti soprattutto dal Veneto, ma anche da altre regioni italiane. Oltre all'attività assistenziale, previa firma di consenso informato, il centro effettua una raccolta sistematica di dati epidemiologici che vengono inseriti nel database informatizzato REDCAP. Oltre ai dati clinici, dalla prima visita e ad ogni accesso vengono raccolti dati relativi ai questionari di Qualità di Vita generali e specifici per la patologia (FIQ-R, PSQI, SF12).

Attività di ricerca

Nel 2018 le caratteristiche epidemiologiche di una parte dei pazienti afferenti al centro sono state pubblicate sulla rivista internazionale *Clinical and Experimental Rheumatology* (1). Fin dall'inizio dell'attività è stata data notevole importanza all'attività di ricerca. Oltre agli aspetti epidemiologici sopra citati e a valutazioni sugli aspetti legati all'invalidità, oggetto anch'essi di pubblicazione scientifica (2), numerosi protocolli clinici sono stati e sono oggetto di sperimentazione, in particolare sulle terapie farmacologi-

che, anch'essi confluiti in successive pubblicazioni su rivista internazionale (3-4). Un grande spazio viene riservato alle valutazioni della qualità di vita di questa popolazione, che viene monitorata costantemente ed è stata valutata anche in relazione ad eventi intercorrenti come la pandemia Covid-19 (5).

Collaborazioni multidisciplinari

Tra le collaborazioni multidisciplinari avviate con altri centri di ricerca, sia nazionali che internazionali, finalizzati alla valutazione di diversi aspetti della fibromialgia, possiamo segnalare:

- la collaborazione con il Dipartimento di Scienze Umane dell'Università di Verona (Prof. Valentina Moro), che ha consentito di evidenziare pattern specifici nell'assetto immaginativo-corporeo dei pazienti fibromialgici mediante l'utilizzo della realtà virtuale (6). Un altro progetto di ricerca, sempre con la stessa collaborazione, sta indagando gli aspetti terapeutici del tocco antalgico virtuale nella fibromialgia (progetto TOUCH).
- Una collaborazione con l'IBM Research Center di New York City, Dipartimento di Psichiatria

segue da pag 47

Computazionale diretto dal Prof. Guillermo Cecchi, sta esplorando, mediante la valutazione del linguaggio di pazienti afferenti al nostro centro, gli aspetti distintivi del parlato di questi pazienti, che potrebbero rappresentare una firma della patologia, utile anche dal punto di vista diagnostico (progetto LINGUISTIC FIBRO).

- È stato recentemente approvato dal CESC VR-RO un protocollo di ricerca in collaborazione con la Psicologia Clinica dell'AOU (Prof. Lidia Del Piccolo) finalizzato ad esplorare dal punto di psico-fisiologico il rapporto paziente fibromialgico-psicoterapeuta, con un progetto che coinvolge i pazienti del centro per 36 mesi di trattamento psicologico-comportamentale (progetto INTEGRO).

Formazione

Da molti anni il Centro rappresenta un punto di riferimento per la formazione sulla patologia in ambito Veneto e nazionale. Nel 2016 è stato organizzato il primo congresso sulla Fibromialgia a Verona che ha visto la partecipazione di numerosi specialisti nazionali (7). Negli anni successivi, si è consolidata la partecipazione in numerosi Congressi ed eventi, in relazione all'importanza clinica e di ricerca progressivamente acquisita dal Centro, divenuto ormai uno dei centri di riferimento riconosciuti a livello nazionale. Tale ruolo è stato certificato anche dalla partecipazione alla formulazione delle linee guida diagnostiche e terapeutiche europee (8-9).

Vittorio Schweiger

Pubblicazioni scientifiche del Centro sulla fibromialgia

1. Martini A, Schweiger V, Del Balzo G, Sartori G, Parolini M, Chinellato E, Sarzi-Puttini PC, Polati E. Epidemiological, pharmacological and sociodemographic characterization of a population of 386 fibromyalgic patients referred to a tertiary pain centre in Italy. *Clin Exp Rheumatol* 2018;37 Suppl 116(1):27-38
2. Schweiger V, Del Balzo G, Raniero D, Martini A, De Leo D, Polati E. Current trends in disability claims due to fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 105(3):119-126
3. Schweiger V, Secchettin E, Castellani C et al, Comparison between acupuncture and nutraceutical treatment with Migratens® in patients with Fibromyalgia Syndrome: a prospective randomized clinical trial. *Nutrients* 2020;12(3):821
4. Schweiger V, Martini A, Bellamoli P et al, Ultramicronized Palmitoylethanolamide (um-PEA) as add-on treatment in Fibromyalgia Syndrome (FMS): retrospective observational study on 407 patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2019;18(4):326-333
5. Schweiger V, Secchettin E, Perini G et al, Quality of life and psychological assessment in patients with Fibromyalgia Syndrome during COVID-19 pandemic in Italy:

prospective observational study. *Signa Vitae* 2022;18(1):41-46

6. Scandola M, Pietroni G, Landuzzi, Polati E, Schweiger V, Moro V. Bodily illusions and motor imagery in fibromyalgia. *Front Hum Neurosci* 2021; 15: 798912

7. Male oscuro, male dentro: il dilemma fibromialgia. Verona, 11 giugno 2016

8. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Atzeni F, Gorla R, Kosek E, Choy EH, Bazzichi L, Häuser W, Ablin JN, Aloush V, Buskila D, Amital H, Da Silva JAP, Perrot S, Morlion B, Polati E, Schweiger V, Coaccioli S, Varrassi G, Di Franco M, Torta R, Øien Forseth KM, Mannerkorpi M, Salaffi F, Di Carlo M, Cassisi G, Batticciotto A. Diagnostic and therapeutic care pathway for fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39 Suppl 130(3):120-127

9. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Atzeni F, Gorla R, Kosek E, Choy EH, Bazzichi L, Häuser W, Ablin JN, Aloush V, Buskila D, Amital H, Da Silva JAP, Perrot S, Morlion B, Polati E, Schweiger V, Coaccioli S, Varrassi G, Di Franco M, Torta R, Øien Forseth KM, Mannerkorpi M, Salaffi F, Di Carlo M, Cassisi G, Batticciotto A. Fibromyalgia position paper. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39 Suppl 130(3):186-193.



Centro di Terapia del Dolore del Policlinico Borgo Roma di Verona

P.le L.A. Scuro 10

- Per prenotare una visita contattare il Centro tel: **045 0126044-6076**

• Anche tramite e-mail:
terapia.dolore.br@aovr.veneto.it



IL CENTRO DI TERAPIA DEL DOLORE dell'Ospedale Bellaria di Bologna



Il centro di Terapia del Dolore dell'Ospedale Bellaria, inaugurato il 20 novembre 2018, è il punto di riferimento dell'offerta antalgica dell'Azienda USL di Bologna e guida una rete di strutture territoriali di tutta l'Area Metropolitana bolognese.

Si compone di accettazione con area di attesa, quattro ambulatori per visite e procedure ecografiche, sala operatoria per interventi in regime di Day Hospital e sala operatoria per interventi in regime di ricovero ordinario con posto letto presso la degenza multispecialistica.

Le altre strutture territoriali ambulatoriali si trovano presso l'Ospedale di Bentivoglio, l'Ospedale di Vergato, l'Ospedale di Bazzano e l'Ospedale Maggiore. Presso la Casa della Salute di Crevalcore è attivo il percorso di agopuntura.

Le attività cliniche si svolgono la mattina dal lunedì al venerdì e il pomeriggio del lunedì, martedì e giovedì.

I medici algologi del centro sono il dottor Emanuele Piraccini (Responsabile del servizio), il dottor Antonio Gioia e la dottoressa Giulia Biondi, coadiuvati da colleghi anestesisti dell'Unità Operativa di Anestesia, Terapia Intensiva Nord e

Terapia del Dolore dell'Azienda USL di Bologna, diretta dalla dottoressa Stefania Taddei, Presidente del Comitato Ospedale Territorio Senza Dolore dell'Azienda USL di Bologna.

Completano l'équipe dell'Ambulatorio di Terapia del Dolore dell'Ospedale Bellaria quattro infermieri dedicati e un OSS.

Con queste strutture e questa organizzazione il centro è in grado di offrire numerosi trattamenti diagnostici e terapeutici per pazienti affetti da dolore cronico di origine prevalentemente non oncologica.

Il Centro di terapia del dolore dell'Ospedale Bellaria si pone anche al centro della ricerca clinica in ambito antalgico, in collaborazione con l'Istituto delle scienze neurologiche di Bologna (ISNB), con progetti di studio in particolare sul dolore neuropatico cronico e sulla neuromodulazione antalgica.

Nell'ambito delle reti cliniche, la contiguità tra la collocazione del Centro e l'area oncologica del Bellaria, faciliterà l'integrazione con le reti metropolitane di oncologia e cure palliative e con la psicologia clinica.

segue da pag 49



Patologie trattate

- Lombalgia e lombosciatalgia
- Failed Back Surgery Syndrome (FBSS) in esiti di interventi chirurgici al rachide
- Complex Regional Pain Syndrome (CPRS Tipo I II)
- Dolore acuto da Herpes Zoster e nevralgia posterpetica (PHN)
- Artrosi
- Tendinopatie
- Dolori di origine vascolare
- Dolore neuropatico
- Fibromialgia
- Sindrome miofasciale
- Dolore pelvico cronico
- Cefalee



Le procedure effettuate

- Visita antalgica
- Infiltrazioni faccette articolari lombari, cervicali, dorsali
- Blocco delle branche mediali del ramo dorsale dei nervi spinali
- Infiltrazioni peridurali cervicali, dorsali, lombari (interlaminari o con accesso caudale)
- Infiltrazioni transforaminali
- Infiltrazioni perineurali e periradicolarie
- Infiltrazioni endoarticolari dalle grandi (spalla, anca, ginocchio) alle piccole articolazioni (caviglia, polso, mani)
- Infiltrazioni peritendinee
- Mesoterapia
- Agopuntura per la cefalea e la lombosciatalgia
- Blocchi fasciali
- Radiofrequenze pulsate per neuromodulazione delle radici nervose o dei nervi periferici e continue per termorizotomia e termoablazione
- Neurolisi per dolori neoplastici
- Neuromodulazione e neurostimolazione peridurale, gangliare e periferica

Tutti i trattamenti infiltrativi possono essere eseguiti con guida ecografica o radiografica.



Come prenotare la visita

Alle strutture della rete si accede attraverso prenotazione CUP sulla base di una richiesta per visita antalgica del medico di famiglia o dello specialista (ortopedico, fisiatra, neurochirurgo) oppure in regime di libera professione. Presso i CUP provinciali presenti nelle strutture

Numero regionale 800 884 888

Nei punti CUP delle Farmacie

Indirizzo

Ospedale Bellaria, Via Altura 3,
40139 Bologna

Ambulatori:

Padiglione B, 2° piano

Sala Operatoria:

Padiglione D, 2° piano

Reparto Multidisciplinare:

Padiglione G, 3° piano

Sala Operatoria Ordinaria:

Padiglione G, piano sotterraneo

Contatti

Centralino 051 622 5111

Segreteria 051 622 5232 FAX 051622 5351

È possibile contattare il Centro di Terapia del Dolore il lunedì, mercoledì, venerdì dalle 8:00 alle 14:00; martedì e giovedì dalle 8:00 alle 17:00.

Informazioni telefoniche

da lunedì a venerdì dalle 8:00 alle 14:00.

Email: terapiadolore.bellaria@ausl.bologna.it

Scheda informativa a cura di

Antonio Gioia



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
- Iscrizione ai Congressi con quote agevolate
- Consultazioni online gratuite dell' *European Journal of Pain*

Per informazioni scrivere a: soci@aisd.it





www.aisd.it

Per donare il 5x1000
Codice Fiscale 80027230483

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE

