

DOLORE DAC

AGGIORNAMENTI CLINICI





Dal 1976 impegnata nello studio e nella cura del dolore



ORGANO UFFICIALE DELL'ASSOCIAZIONE
ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE

N. 2/2024 - Online: luglio 2024

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

Associazione Italiana Studio del Dolore

Sede legale: Via Tacito, 7 - 00193 Roma
info@aisd.it - www.aisd.it

© Copyright 2024 Associazione Italiana Studio del Dolore

05

Dall'European Journal of Pain

Trattamento dell'osteoporosi e sollievo dal dolore:
una scoping review

MARIE-EVA PICKERING, ROSE-MARIE JAVIER, SANDRINE MALOCHET,
GISELE PICKERING, JULES DESMEULES

24

Gestione multidisciplinare del dolore persistente
nelle cure primarie- Una review sistematica

MERJA H. HUTTUNEN, MAIJU K. MARTTINEN, MARKUS PAANANEN,
JOUKO MIETTUNEN EIIJA KALSO

39

Il progetto INTEGRO

40

Anno Mondiale contro il Dolore 2024

Pregiudizi di sesso/genere nella ricerca sul dolore
e nella pratica clinica

44

Meccanismi biologici alla base delle differenze
di sesso nel dolore

48

Pubblicazioni soci

60

La comunicazione ipnotica e il suo impiego
nel contesto sanitario

64

Lettera al mio dolore

66

Notizie dall'European Pain Federation EFIC

69

Engagement e Patient Gap

Convegno al Senato, 25 giugno 2024

73

Eventi patrocinati AISD



47° Congresso Nazionale

Associazione Italiana per lo Studio del Dolore



47°

CONGRESSO NAZIONALE

AISD

ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LO STUDIO DEL DOLORE

19-21 SETTEMBRE 2024

SEGRETERIA SCIENTIFICA



AISD
Associazione Italiana
per lo studio
del dolore

www.aisd.it - info@aisd.it



PROVIDER ECM
E AGENZIA ORGANIZZATIVA

 **PLANNING**

Planning Congressi Srl
Tel. 051300100

Project Manager:
Ramona Cantelli: r.cantelli@planning.it

Contatti Sponsor:
Cristina Uzzo: c.uzzo@planning.it

www.planning.it



CENTRO CONGRESSI - GIOVANNI XXIII - BERGAMO

Trattamento dell'osteoporosi e sollievo dal dolore: una scoping review

Marie-Eva Pickering¹ | Rose-Marie Javier² | Sandrine Malochet¹ | Gisele Pickering³ | Jules Desmeules⁴

¹ Rheumatology Department, CHU Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand, France

² Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur et Service de Rhumatologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

³ Clinical Investigation Center, PIC/CIC, University Hospital, CHU, Clermont-Ferrand, France

⁴ Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques, Centre multidisciplinaire de la douleur, Hôpitaux Universitaires de Genève, Geneva, Switzerland

Autore corrispondente:

Marie-Eva Pickering, Rheumatology Department, CHU Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand 63000, France.
Email: mepickering@chu-clermontferrand.fr

Abstract

Background e obiettivo: È stato ipotizzato che i farmaci per la cura dell'osteoporosi (OP) possano contribuire alla riduzione del dolore durante la gestione dell'OP. Questo studio esplorativo intende mappare la letteratura sulla riduzione del dolore con i farmaci anti-OP nel corso del trattamento dell'OP.

Banche dati e trattamento dei dati: I database Medline, Pubmed e Cochrane sono stati consultati da due revisori con combinazioni di parole chiave. I criteri di inclusione erano studi di real life inglesi randomizzati e controllati e il dolore come endpoint e farmaci anti-osteoporosi. Sono stati esclusi case report, sondaggi, lettere di commento, abstract di congressi, studi su animali e letteratura non convenzionale. I dati predeterminati sono stati estratti da due revisori e le controversie sono state risolte attraverso la discussione.

Risultati: Sono stati identificati un totale di 130 articoli, sono state incluse 31 pubblicazioni, 12 studi clinici randomizzati e 19 studi osservazionali. La riduzione del dolore è stata valutata con diversi strumenti: Scala analogica visiva, Scala di valutazione verbale, Scala facciale o questionari sulla qualità della vita, tra cui Short form 8, 36, i questionari mini OP, OP giapponese, Qualeffo, Roland Morris Disability. I dati collettivi mostrano che i farmaci anti-OP possono mostrare un effetto analgesico che può essere legato alla modalità d'azione locale dei farmaci sull'osso e alla conseguente modulazione della sensibilizzazione al dolore.

La metodologia degli studi ha mostrato un'eterogeneità di end-point, comparatori, approcci statistici e durata del follow-up.

Conclusioni: Considerando i limiti della letteratura, sono necessari studi più rigorosi e studi più ampi sulla vita reale che tengano conto delle raccomandazioni pubblicate per la ricerca in reumatologia e in medicina del dolore.

L'identificazione dei responder, dei sottotipi di pazienti e delle dosi di effetto analgesico consentirebbe l'ottimizzazione e l'individualizzazione del sollievo dal dolore nei pazienti con OP.

Significato dell'articolo: Questo studio esplorativo mostra che i farmaci anti-OP possono migliorare il dolore e la qualità di vita dei pazienti con OP. L'eterogeneità nel disegno dello studio, nella scelta degli endpoint, nella metodologia, nei comparatori e nella durata del follow-up degli studi clinici randomizzati e degli studi real-life inclusi non consente finora di identificare un farmaco anti-osteoporosi predominante o un dosaggio ottimale per alleviare il dolore. Queste lacune devono essere colmate e giustificano ulteriori ricerche in futuro per ottimizzare il miglioramento del dolore nel corso del trattamento con farmaci OP.

1 | INTRODUZIONE

L'osteoporosi (OP) colpisce fino al 30% delle donne in postmenopausa, è ancora trascurata negli uomini ed è caratterizzata da un deterioramento della microarchitettura ossea, da una perdita della densità ossea minima e da un aumento del rischio di fratture. Il suo tasso di incidenza aumenterà nei prossimi decenni (Ebeling et al., 2022; Porter & Varacallo, 2021; Vilaca et al., 2022). L'OP può essere rivelata solo quando si verifica una frattura, con un dolore acuto (Cooper & Melton, 1992). Circa 1/3 di nuove deformazioni vertebrali radiologicamente visibili nelle donne in postmenopausa sono associate a una diagnosi clinica di frattura e per 2/3 di queste pazienti viene posta una diagnosi di dolore spinale o discale (Nevitt et al., 1998). La frattura di solito guarisce in alcune settimane, ma il dolore può diventare cronico con possibile sensibilizzazione periferica e centrale, aumento della morbilità e della mortalità (Marrinan et al., 2015; Pickering, 2021). Il dolore da OP può anche aggiungersi all'osteoartrite, al dolore lombare e al dolore osseo da cancro (Casiano et al., 2022; Knezevic et al., 2021; Mantyh, 2019) e rappresenta una sfida per i clinici, poiché i pazienti sono solitamente anziani, con comorbidità e trattamenti farmacologici multipli (Mitchell et al., 2018; Pickering et al., 2018).

L'osso (Figura 1) è innervato da fibre sensoriali a diversi livelli della struttura ossea: periostio, osso mineralizzato e midollo osseo, con una densità di fibre rispettivamente decrescente. Una frattura danneggia l'ordinata maglia di fibre dell'architettura ossea e altera il pH, portando all'acidosi locale, rafforzata dall'iperattività degli osteoclasti (Mattia et al., 2016). Le fibre A-delta e C sono a stimoli meccanici ed esprimono numerosi canali ionici, tra cui i canali ionici sensibili all'acido (ASIC1,3) e i canali TRPV1 (transient receptor potential vanilloid) che inducono il dolore (Scala et al., 2022). Il dolore non è sempre correlato alla gravità della perdita ossea; ciò può essere legato ai diversi sottotipi di osteoclasti (Kitaura et al.,

2020). Questi comunicano con altre cellule, immunitarie, stromali e infiammatorie (Mattia et al., 2016) attraverso la produzione di neuropeptidi (ad esempio il fattore di crescita nervoso [NGF]), sostanza P (Park et al., 2019; Suzuki et al., 2018) e con i nervi simpatici. Quindi, l'aumento dell'attività degli osteoclasti può rilasciare prodotti algogeni, ma recenti ricerche sugli animali sottolineano che la rara presenza di osteoclasti fisiologici non è sufficiente a indurre dolore scheletrico (de Clauser et al., 2021).

Anche gli osteociti, molto abbondanti nell'osso, sono coinvolti, in quanto le citochine legate agli osteociti, come il fattore di necrosi tumorale (TNF α), regolano la formazione degli osteoclasti potenziando il recettore attivatore del fattore nucleare κ B ligando (RANKL) e la sclerostina, e le citochine infiammatorie hanno effetti osteoclastogenici (Kitaura et al., 2020).

La sensibilizzazione al dolore periferico e centrale può svilupparsi in OP (Bailly et al., 2020; Mattia et al., 2016; Oostinga et al., 2020; Vellucci et al., 2018), con la fosforilazione e l'attivazione delle protein chinasi attivate dal mitogeno (MAPK) e di fattori di trascrizione genica. La sensitizzazione periferica deriva dall'attivazione dei recettori e dei canali ionici sui terminali nervosi periferici da parte di sostanze chimiche (istamina, bradichinina, acidi, serotonina) e neurotrasmettitori rilasciati dal sito della lesione, rendendo i terminali dei nocicettori più sensibili. La sensibilizzazione centrale comporta l'upregulation dei neurotrasmettitori, delle cellule gliali, l'attivazione dei recettori N-metil-d-aspartato (NMDAR) e la modulazione delle vie discendenti del dolore. La gestione del dolore in OP segue le raccomandazioni cliniche con analgesici e coadiuvanti con adattamenti alla popolazione anziana, poiché è noto che l'invecchiamento ha un impatto sull'esperienza del dolore e sulla farmacologia dei farmaci (Esses et al., 2020; Iwahashi et al., 2022; Pickering et al., 2016; Pickering & Chapurlat, 2020; Raja et al., 2020; Scholz et al., 2019).

I farmaci anti-OP approvati (Reid & Billington, 2022), attraverso diversi meccanismi di azione, mirano a

ridurre la perdita di massa ossea, a migliorare la densità ossea minima e sono raccomandati a lungo termine (Briot et al., 2018; Camacho et al., 2020; Kanis et al., 2019). È stato suggerito che i trattamenti anti-OP migliorino anche gli esiti non scheletrici (Billington & Reid, 2020) e che abbiano proprietà analgesiche proprie per alleviare il dolore. Questa scoping review mira a valutare le evidenze disponibili sulle proprietà analgesiche dei farmaci anti-OP, ricercando nella letteratura sul dolore, in particolare negli studi clinici randomizzati (RCT) e negli studi di vita reale, i suoi limiti e le lacune per le future opportunità di ricerca.

2 | METODI, BANCHE DATI E TRATTAMENTO DEI DATI

Lo studio esplorativo è stato condotto e riportato secondo le linee guida Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) (Tricco et al., 2018).

2.1 | Criteri di ammissibilità

Sono stati inclusi gli articoli di riviste peer-reviewed che riguardavano pazienti adulti che avevano utilizzato farmaci per la cura dell'osteoporosi come sostanza terapeutica per l'OP e nei quali era stato valutato il dolore. Il dolore è stato seguito come risultato primario o secondario, con qualsiasi tipo di valutazione dell'intensità del dolore o con un questionario generico. Sono stati inclusi studi clinici, studi osservazionali prospettici e retrospettivi. Sono stati esclusi case report, sondaggi, lettere di commento, abstract di convegni, studi ex-vivo e in-vitro e studi sugli animali. Sono stati esclusi i contesti oncologici o chirurgici. Non c'era un limite di età né un numero minimo per la popolazione, né un requisito specifico relativo agli anni di pubblicazione e gli studi dovevano essere disponibili in inglese.

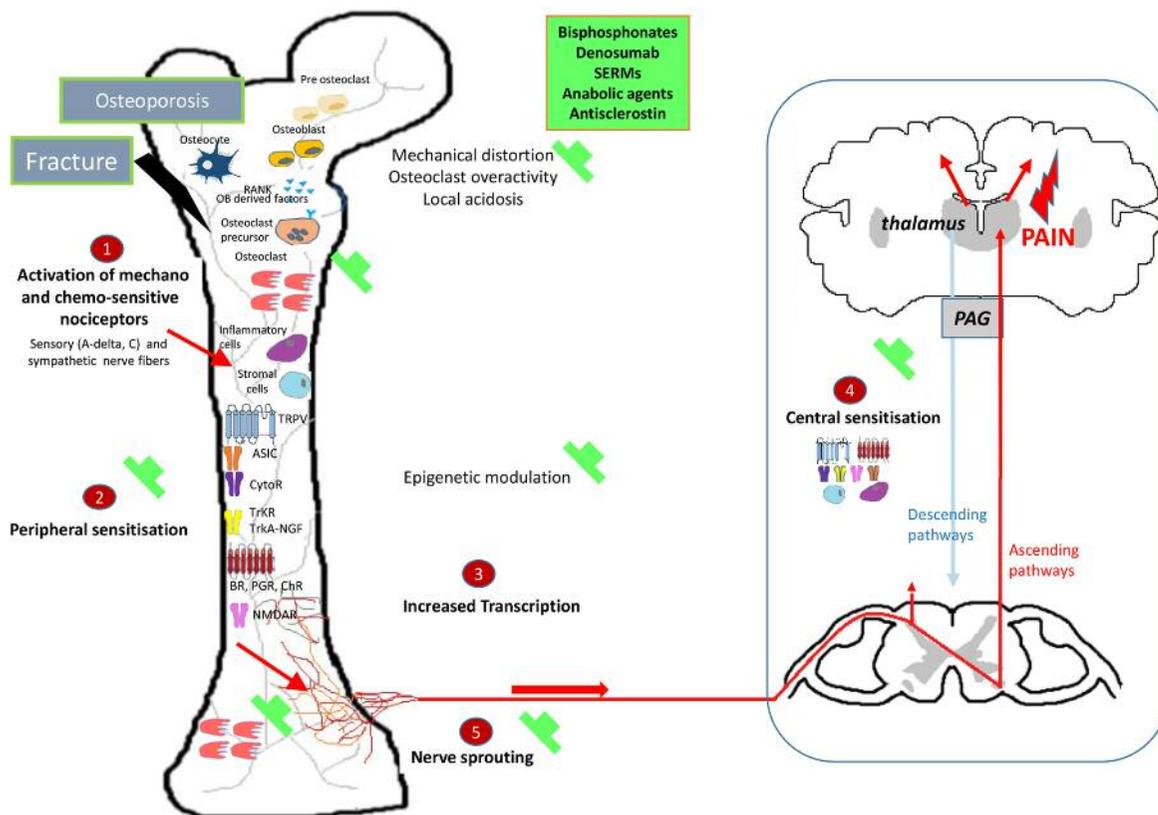


FIGURA 1 L'osso è innervato da fibre sensoriali (1) che esprimono numerosi canali ionici, tra cui i canali ASIC1,3 e TRPV1, che inducono dolore, soprattutto in caso di distorsione meccanica, trauma o acidosi locale. Osteoclasti e osteociti comunicano con altre cellule e partecipano alla produzione di prodotti algogeni. La sensibilizzazione periferica al dolore (2) può svilupparsi in OP, con un aumento della trascrizione (3). Con la cronicizzazione del dolore, la sensibilizzazione centrale (4) comporta l'upregulation dei neurotrasmettitori, delle cellule gliali, l'attivazione dei canali/recettori ionici e la modulazione delle vie del dolore discendenti, con un aumento della germinazione nervosa (5) e della modulazione epigenetica. I farmaci contro l'osteoporosi possono alleviare il dolore osseo in queste 5 fasi successive, dal dolore acuto a quello periferico, alla sensibilizzazione centrale e al dolore cronico. ASIC, canale ionico acid-sensing; TRPV, transient receptor potential vanilloide channel; Trk, tyrosine kinase receptor; NGF, nerve growth factor; BR, recettore della bradichinina; PGR, recettore delle prostaglandine; ChR, recettore delle chemochine; CytR, recettore delle citochine; NMDAR, recettore del N-metil-D-aspartato; RANKL, recettore attivatore del fattore nucleare κ B ligando.

2.2 | Fonti di informazione e strategia di ricerca

Per identificare gli articoli potenzialmente rilevanti, si è ricercato nelle seguenti banche dati online, fino ad aprile 2022: Medline database in PubMed e Cochrane database con le seguenti parole chiave: “osteoporosis AND pain”, “osteoporosis AND pain AND randomized clinical trials”, “osteoporosis AND antiosteoporotic drug AND pain”, e ogni farmaco per la cura dell’osteoporosi E dolore. La lista di riferimento di tutti gli articoli full-text selezionati dopo lo screening e l’elenco degli articoli che citano tali articoli sono stati esaminati manualmente alla ricerca di titoli non identificati con i metodi precedenti.

2.3 | Processo di selezione degli studi

Sono stati ottenuti gli abstract di tutti gli studi identificati durante le ricerche elettroniche e manuali. Due revisori (MEP, RMJ) hanno esaminato titoli e abstract o copie full-text in modo indipendente per eliminare gli articoli che chiaramente non soddisfacevano i criteri di eleggibilità. Qualsiasi disaccordo è stato risolto attraverso la discussione. Per tutti gli studi selezionati sono state raccolte copie full-text.

2.4 | Processo di classificazione e sintesi dei dati

I dati predeterminati (tra cui il disegno sperimentale, il tipo di studio, in aperto, in doppio cieco, la durata, i bracci, il sesso, il farmaco per la cura dell’osteoporosi, gli esiti primari e secondari, il metodo di valutazione del dolore) sono stati estratti da ogni studio in modo indipendente da due revisori (MEP e RMJ) e organizzati in tabelle di dati. La tabella di raccolta dei dati è stata testata dai due revisori durante un’estraneazione preliminare dei dati di 10 articoli. Il disaccordo è stato risolto attraverso la discussione tra i due revisori, mantenendo solo gli articoli che

soddisfacevano i criteri di inclusione. I duplicati sono stati identificati ed esclusi.

Non è stata effettuata alcuna valutazione della qualità degli articoli inclusi, in conformità con le linee guida disponibili sulla scoping review (Tricco et al., 2018).

3 | RISULTATI

Sono stati identificati 130 articoli (Figura 2). Novantanove articoli sono stati scartati (non conformi alle norme dei criteri di inclusione). Per quanto riguarda la nostra ricerca, 19 studi osservazionali prospettici o retrospettivi e 12 RCT (Tabelle 1 e 2) erano appropriati per questa revisione e includevano per lo più donne. La riduzione del dolore è stata valutata con diversi metodi: scale a 11 punti come Visual Analogue Scale (VAS, 0-10), Verbal Rating Scale (VRS, 0 nessun dolore - 10 [o 100] il peggiore possibile), Facial Scale Score (FSS, 0-10); o con la voce “dolore” in questionari sulla qualità di vita (QOL) come: short-form health survey (8) e (36) (SF-8, SF-36); Japanese Osteoporosis Quality Of Life (JOQOL), che consiste in 38 domande in 6 categorie (dolore, attività di vita quotidiana, attività ricreative e sociali, condizioni generali di salute, postura e figura, cadute ed effetti psicologici); mini-Osteoporosis quality of life (OQLQ), derivato dal questionario sulla qualità di vita OP a 30 voci, che comprende due domande in ciascuno dei cinque domini, due domande (dolore o dolore in posizione eretta) relative al dolore e analizzate individualmente; Il questionario Roland Morris Disability Questionnaire (RDQ) a 24 item, da 0 “nessuna disabilità” a 24 “massima disabilità”, per misurare la funzione fisica.

Alcune revisioni sull’impatto dei farmaci per l’osteoporosi nel dolore cronico (Langdahl, 2021; Paolucci et al., 2016; Vellucci et al., 2018) presentano una panoramica del trattamento del dolore cronico in OP e includono i farmaci per la cura dell’osteoporosi in tale contesto, in una strategia generale di trattamen-

to del dolore insieme agli analgesici classici e alle raccomandazioni per i trattamenti chirurgici.

In letteratura sono riportati dati su bifosfonati (BP), denosumab, modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM), agenti anabolizzanti e romosozumab. Per ogni classe di farmaci è stata fornita una sintesi del loro meccanismo d'azione e i risultati della scoping review.

3.1 | Bifosfonati

I BP sono i farmaci per la cura dell'OP più comunemente utilizzati per la prevenzione e il trattamento dell'OP in postmenopausa (Cremers et al., 2019; Kuźnik et al., 2020) e sono efficaci per preservare la densità minerale ossea soprattutto nelle pazienti con un elevato rischio di frattura. Sono analoghi strutturali del pirofosfato inorganico e la loro farmacologia è ben nota (Drake & Cremers, 2010; Fleisch, 1998; Russell et al., 2008). Il meccanismo d'azione dei BP sull'osso dipende, in primo luogo, dall'affinità e dalla forza di legame dei BP alla superficie ossea, in secondo luogo dall'effetto inibitorio sugli osteoclasti, che è dosaggio dipendente (Cremers et al., 2020), e dalla prevenzione dell'apoptosi di osteociti e osteoblasti (Bellido & Plotkin, 2011). Una volta legati ai cristalli di idrossiapatite, i BP vengono assorbiti dagli osteoclasti e seguono le cascate molecolari, bloccando la funzione degli osteoclasti nella via del mevalonato e inibendo enzimi chiave, la farnesil-pirofosfato sintetasi (FFPS) e la geranyl-geranyl-pirofosfato (GGPP) sintetasi, con conseguente inibizione dell'attività degli osteoclasti e apoptosi (Russell et al., 2008). L'alendronato, il pamidronato, il risedronato, l'ibandronato (acido ibandronico) ed il zoledronato (acido zoledronico) sono più potenti nell'inibire il riassorbimento osseo rispetto ai BP di vecchia generazione come etidronato, clodronato e tiludronato. Il zoledronato è il BP con la più alta affinità per i cristalli di idrossiapatite, la più potente inibizione di FFPS, la più alta proprietà antiriassorbente e viene solitamente somministrato per via endovenosa. I BP si accumulano nell'osso, sono generalmente ben tollerati e sicuri e vengono rilasciati gradualmente per diversi anni dopo l'interruzione del trattamento. L'uso a lungo termine dei BP (di solito meno di 5 anni) può portare ad alcuni effetti collaterali e la loro prescrizione dovrebbe essere rivalutata ogni anno (Kennel & Drake, 2009). I BP rappresentano l'80% del trattamento dell'OP in tutto il mondo, tuttavia, nella loro

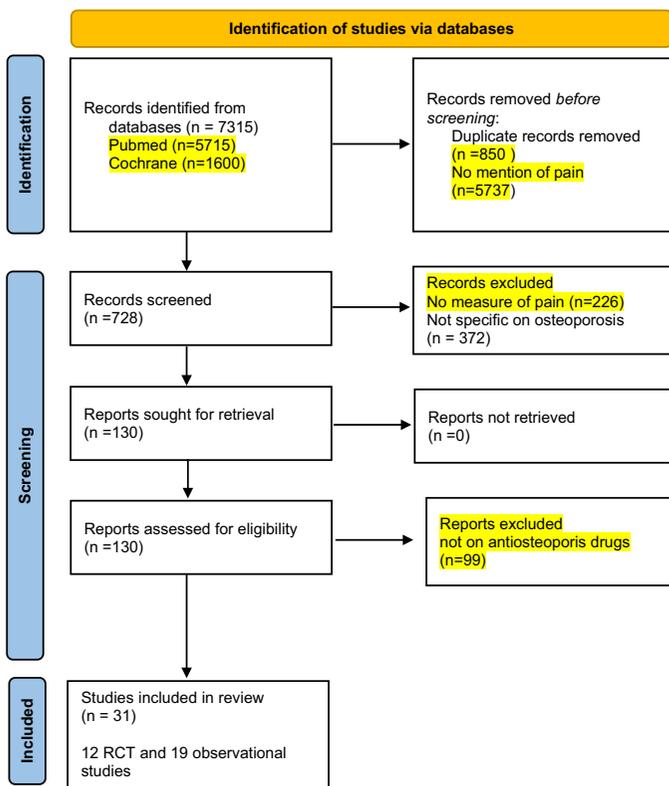


FIGURA 2 Diagramma di flusso PRISMA. Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. Per ulteriori informazioni, visitare: <http://www.prisma-statement.org/>

Tabella 1 Caratteristiche dei trial clinici randomizzati (continua)

	Study	Design	Sample	Treatment	Comparator
Alendronate (A)	Iwamoto et al. (2011)	Open-label	$n = 193$ 77.7 ± 7.2 years 100% women	97 Alendronate 35 mg/week	96 Elcatonin im 20 units/week
	Dursun et al. (2001)	Open-label	$n = 151$ 72.9 ± 5.3 years 100% women	51 Alendronate 10 mg/day + calcium 1000 mg (ACa)	50 Calcitonin 100 IU intranasal + calcium 1000 mg (CCa) 50 calcium 1000 mg (Ca)
	Kawate et al. (2010)	Open-label	$n = 44$ 66.7 ± 9.1 years 100% women	25 Alendronate 5 mg/day	19 Alfalcaldiol 0.5 µg/day
Risedronate (R)	Hongo et al. (2015)	Open-label	$n = 45$ 70.8 ± 7.0 years 100% women	22 Risedronate 17.5 mg/week	23 Risedronate 17.5 mg/week + Elcatonin im 20 units/week
	Kushida et al. (2004)	Double-blind	$n = 547$ 72.2 ± 6.9 years 95.8% women	273 Residronate 2.5 mg/day	274 Etidronate 200 mg/day
Zoledronate (Z)	Sambrook et al. (2011)	Double-blind	$n = 562$ 73.4 ± 5.6 years 100% women	285 Zoledronate 5 mg/year iv	277 Placebo
Raloxifene (Ra)	Fujita et al. (2010)	Pilot Open-label	$n = 24$ 67.1 ± 6.0 years 100% women	12 Raloxifene 60 mg + 1 µg/day alfacalcidol	12 AlfalcalidoL 1 µg/day
Teriparatide (T)	Genant et al. (2005)	Open-label	$n = 1085$ 70 ± 7.0 years 100% women	541 Teriparatide 20 µg/day	544 Placebo
	Miller et al. (2005)	Double-blind	$n = 146$ 65 ± 9 years 100% women	73 Teriparatide 40 µg/day	73 Alendronate 10 mg
	Panico et al. (2011)	Open-label	$n = 81$ 65 ± 9 years 100% women	42 Teriparatide 20 µg/day	39 Alendronate 70 mg/week
	Hadji et al., 2012	Double-blind	$n = 710$ 71.6 ± 8.1 years 100% women	360 Teriparatide 20 µg/day	350 Risedronate 35 mg/week
	Lyritis et al. (2010)	Open-label	$n = 507$ 69.2 ± 7.2 years 100% women	305 Teriparatide 20 µg/day	100 Teriparatide for 1 year then + Raloxifene 60 µg/day 1 year ($n = 100$) 102 teriparatide for 1 year then no treatment

Abbreviations: BMD, bone mineral density; FSS, Facial Scale Score; HRQL, health-related quality of life; JOQOL, Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire; mini-OQLQ, mini-Osteoporosis Quality of Life Questionnaire (OQLQ); QUALEFFO-41, questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis; RMDQ, Roland Morris Disability Questionnaire; SF-36, short form (36) health survey; SF-8, short-form (8) health survey; VAS, Visual Analogue Scale; VRS, Verbal Rating Scale.

Tabella 1 (segue)

Duration	Primary end point	Secondary end points	Results related to pain relief	Effect size (ES) or Relative risk (RR) (95% CI)
6 months	Back pain (FFS)	QOL (SF-8), bone turn over markers, incidence major fractures	Reduction in pain alendronate > elcatonin (both $p < 0.0001$). % changes in FFS at 6 months -55.0% for alendronate and -27.2% for elcatonin	ES=0.96 (0.66, 1.26)
1 year	Bone mineral density (dual energy X-ray absorptiometry)	Pain (VAS), QOL (Nottingham health profile)	Pain and QOL improved significantly in both treatments	NS between treatments
4 months	Pain domain in (JOQOL)	Pain (VAS)	Improved pain-related QOL at 4 months for alendronate $p < 0.05$	ES=0.77 (0.08, 1.48)
6 months	Back pain (VAS and RMD)	QOL (SF-36, JOQOL)	Improvement of pain when combined ($p < 0.05$)	ES=0.20 (-0.44, 0.85)
96 weeks	Incidence of new fractures	QOL-bodily pain (SF-36)	Improvement of pain for both. Residronate $p < 0.01$; etidronate $p < 0.05$	NS between treatments
3 years	Incidence of new vertebral fractures	Incidence of non-vertebral fractures and Pain via mini OQLQ	For zoledronate only, improved pain at year 1 and 2 ($p < 0.01$) and standing pain ($p < 0.05$) year 1	ES=0.18 (0.04, 0.32)
6 months	Back and knee pain-(EAM and VRS)	Mineral metabolism and bone status (BMD)	Improvement of pain with raloxifene only-EAM ($p < 0.01$), VRS ($p < 0.01$)	ES=0.45 (-0.37, 1.27)
19 months	Risk of back pain	Risk of back pain associated with new vertebral fractures	With teriparatide, significant reductions back pain: 31% for moderate or severe back pain ($p = 0.016$), 57% for severe back pain ($p = 0.011$)	RR 0.74 (0.58-0.95) for any back pain; RR: 0.69 (0.51-0.94) for moderate severe pain; RR 0.43 (0.22-0.84) for severe pain
14 months	Risk of back pain		With teriparatide, reduced risk for any back pain (RR: 0.27) and for moderate/severe pain (RR: 0.19) up to 2.5 years	RR 0.27 (0.09, 0.82) for any back pain; RR: 0.19 (0.04, 0.86) for moderate or severe back pain
18 months	Biochemical markers of bone turnover, BMD	Pain domain in QOL (QUALEFFO-41)	Large reduction in pain (-22%) for teriparatide; pain decrease: 16 (10)mm $p < 0.001$ for T and 6 mm(10) $p < 0.001$ for alendronate	0.7 (0.25, 1.16)
18 months	$\geq 30\%$ reduction of back pain severity(VAS)	QOL (RDQ, QUALEFFO), Adverse events	$\geq 30\%$ reduction in worst back pain in 59% teriparatide and 57% risedronate at 6 months (no difference)	NS between treatments
2 years	Back pain (VRS)		Significant reduction back pain for teriparatide and combined; significant reduction regardless of the presence of recent vertebral fracture back for teriparatide. Pain decrease: 11.5 (10) mm ($p < 0.001$)	NS between treatments

Tabella 2 Caratteristiche dello studio real-life (continua)

	Study	Design	Sample	Treatment
Bisphosphonates	Hagino et al. (2019)	Prospective	n = 5614 73.8 ± 8.3 years 100% women	Bisphosphonates once weekly
Pamidronate	Bai et al. (2022)	Retrospective	n = 120 74.0 ± 3.2 years 50% women	Pamidronate (n = 68) 30 mg, 3 times a month OR Alendronate (n = 52) 70 mg once weekly
Alendronate (A)	Qian et al. (2022)	Prospective	n = 150 72.5 ± 8.4 years 79% women	Vertebroplasty (n = 62) OR Vertebroplasty + bisphosphonates (combined group) (n = 88): Alendronate 70 mg once weekly or Zoledronate 5 mg iv once yearly
Risedronate (R)	Ohtori et al. (2010)	Prospective	n = 27 70.6 ± 6.9 years 100% women	Risedronate 2.5 mg/day
	Nakamura et al. (2012)	Prospective	n = 1363 73.5 ± 8.9 years 100% women	Risedronate 17.5 mg/week for 12 weeks
	Soen et al. (2020)	Prospective	n = 542 75.9 ± 8.0 years 88.4% women	Risedronate 75 mg/month
Raloxifene (Ra)	Scharla et al. (2006)	Prospective	n = 3299 67.6 ± 9.3 years 100% women	Raloxifene posology: standard clinical practice (60 g once daily for 99.5% patients)
	Ohta et al. (2015)	Retrospective	n = 506 72.2 ± 7.4 years 100% women	Raloxifene (n = 354) OR Raloxifene + vitamine D3 (n = 152) (combined group) posology: standard clinical practice
Teriparatide (T)	Jakob et al. (2012)	Prospective	n = 1581 71.2 ± 8.1 years 100% women	Teriparatide 20 mg once daily, s.c. OR Teriparatide + pretreatment with bisphosphonates (73.4%)
	Songpatanasilp et al. (2014)	Prospective	n = 562 68.8 ± 9.9 years 95.3% women	Teriparatide (n = 230) raloxifene or bisphosphonates (n = 322) both treatments (n = 10) posology: standard clinical practice
	Chen et al. (2021)	Retrospective	n = 112 70.2 ± 8.5 years 100% women	Teriparatide 20 µg/day

Tabella 2 (segue)

Duration	Primary end point	Secondary end points	Main results
2 years	Changes in QOL, including pain (JOQOL, EuroQOL), pain (MPQ, VAS)	Incidence of fractures identification of factors contributing to QOL changes	Significant improvement in JOQOL total score, and pain domain at M + 3, maintained til M + 24. Significant decrease in pain assessment at M3 and M6 (VAS)
1 year	BMD and Pain VAS		6 months and 1 year after, BMD values higher ($p < 0.001$) and pain score lower ($p < 0.001$) in pamidronate group
1 year	Pain VAS, BMD	Oswestry disability index Cobb Angle	Better pain relief, ODI and BMD in the combined group ($p < 0.05$)
4 months	BMD, low back pain (VAS), RMDQ, SF-36		No significant increase in BMD. Improvement on VAS score, RDQ, SF-36 ($p < 0.01$)
2 years	Changes in QOL (EQ-5D)	Factors affecting QOL changes safety (incident rate of adverse events)	Significant improvement in EQ-5D after 12 weeks of treatment ($p < 0.001$) Greatest improvement in the pain/discomfort item ($p < 0.001$) in multivariate analysis
3 years	Safety: adverse drug reactions efficacy: bone fractures, BMD and bone turnover markers	Proportion of patients with chronic low back pain (pain: yes or no). Drug compliance	Proportion of patients with low back pain decreased to end of study (100% at baseline, 30.77% at M36) Good compliance rate (83.24-95.38%) ADRs rate 10.52% Increase in spine BMD decrease in bone turn-over markers
6 months	Skeletal pain: physician assessment (proportion of patients with pain, yes/no); patient assessment (VAS), 5-point Likert scale	Use of analgesics Subjective assessment of sleep quality	Decrease in pain frequency and intensity, and use in analgesics (-50%). Median decrease in pain intensity: 46% Improvement in sleep quality (21.3% to 46.7% with good sleep quality)
24 weeks	QOL and pain assessed using SF-8, EQ-5D, JOQOL, VAS and pain frequency scores		Monotherapy or Combi therapy improved significantly QOL and reduced pain at week 8 and 24. Combi: greater improvements(at week 24 and LOCF) in JOQOL total score, activity of daily living, SF-8 domains (general health, role physical, mental health) and VAS pain ($p = 0.042$)
36 months	Fracture rates back pain (VAS, back pain questionnaire (frequency, severity, impact on patient activity in previous month) HRQoL (EQ-5D, VAS)		VAS improved for both groups ($p < 0.001$) and significantly more with BisPpretreatment versus no pretreatment ($p < 0.05$). Pre-treatment with BisP: significant reduction in the incidence of fractures (first 6 months of therapy) and improvement in HRQoL (maintained up to 18 months after T discontinuation)
12 months	Relative risk of new/worsening back pain at 6 months (VAS, EQ-5D)	Treatment adherence adverse events	Similar risk of new/worsening back pain at 6 months between T or antiresorptive treatments
18 months	Biochemical markers of bone turnover, BMD	Pain domain in QUALEFFO-41	Serious reduction in pain (-22%) for T; Pain decrease: 16 (10) mmm $p < 0.001$ for T and 6 mm(10) $p < 0.001$ for A

(Continues)

Tabella 2 (segue)

	Study	Design	Sample	Treatment
	Langdahl et al. (2009)	Prospective	$n = 1648$ 71.5 \pm 8.4 years 100% women	Teriparatide posology: standard clinical practice
	Langdahl et al. (2016)	Prospective	$n = 1454$ 70.2 \pm 9.8 years 90.6% women	Teriparatide posology: standard clinical practice
	Napoli et al. (2018)	Prospective	$n = 1531$ 70.2 \pm 9.8 years 90.7% women	Teriparatide 20 μ g/day
Denosumab (D)	Tetsunaga et al. (2017)	Retrospective	$n = 80$ 77.0 \pm 9.7 years 87.5% women	Denosumab ($n = 40$) 60 mg/6 months alendronate ($n = 40$) 35 mg/week
	Petranova et al. (2014)	Prospective	$n = 60$ 67.5 \pm 9.0 years 100% women	Denosumab ($n = 30$) 60 mg/6 months or denosumab + glucocorticoides ($n = 30$)
	Hayashi et al. (2019)	Prospective	$n = 152$ 76.3 \pm 7.7 years 84% women	Denosumab 60 mg/6 months +Vit D 400 IU/day
	Özsoy-Ünüböl et al., 2020	Retrospective	$n = 138$ 65.2 \pm 7.9 years 100% women	Denosumab ($n = 50$) zoledronate ($n = 48$) ibandronate ($n = 40$) posology: standard clinical practice
	Moretti et al. (2019)	Prospective	$n = 140$ 65.2 \pm 7.9 years 100% women	Denosumab 60 mg/6 months + calcium carbonate (500-1000 mg/day) + cholecalciferol 800 IU/day

Abbreviations: BMD, bone mineral density; BPI-SF, Brief Pain Inventory-Short Form; ED-5D, 5-level EuroQOL-5D; HRQL, health-related quality of life; JOQOL, Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire; MPQ, McGill Pain Questionnaire; OP, osteoporosis; QOL, quality of life; QUALEFFO-41, questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis; RMDQ, Roland Disability Questionnaire; SF-12, short-form (12) health survey; SF-36, short form (36) health survey; VAS, Visual Analogue Scale.

autorizzazione sul mercato nel 1994 e nei primi studi randomizzati dei Fracture Intervention Trials (studi FIT) (Black et al., 1996; Cummings et al., 1998), il dolore non è stato studiato come risultato primario o secondario. Per i BP, come per tutti gli altri farmaci, tutti gli studi che hanno esplorato il dolore sono studi successivi all'autorizzazione all'im-

missione in commercio.

Sono stati pubblicati diversi studi prospettici osservazionali sui BP, uno dei quali ha mostrato un miglioramento generale del dolore con tutti i BP prescritti (Hagino et al., 2019).

Sono stati pubblicati tre RCT sull'alendronato (35 mg/settimana). L'alendronato ha mostrato una mag-

giore riduzione del mal di schiena rispetto all'ecalcitonina; il dolore è stato valutato con la scala Face (1-10) con un miglioramento del 50% del punteggio a 6 mesi in 96 pazienti (Iwamoto et al., 2011). In un altro studio condotto su 151 soggetti, sia l'alendronato 10 mg/die che la calcitonina intranasale hanno migliorato significativamente il dolore (VAS) e i punteggi della QOL, rispetto all'integrazione isolata di calcio (Dursun et al., 2001).

Allo stesso modo, con un trattamento di 4 mesi in 19 pazienti, l'alendronato (5 mg/die), ma non l'alfa-calcidolo, ha migliorato l'intensità del dolore (VAS) e la QOL correlata al dolore (Kawate et al., 2010). In un recente studio retrospettivo, il pamidronato ha indotto un punteggio di dolore inferiore rispetto all'alendronato ($p < 0,001$) (Bai et al., 2022). Uno studio real-life su pazienti dopo vertebroplastica ha dimostrato che l'intervento chirurgico combinato con alendronato o zoledronato ha migliorato il sollievo dal dolore con una minore disabilità ($p < 0,05$) (Qian et al., 2022).

Per quanto riguarda il risedronato, uno studio osservazionale (17,5 mg/settimana) ha mostrato, utilizzando VAS, RDQ e SF-36, un miglioramento del dolore lombare in pazienti in OP in postmenopausa senza fratture vertebrali e una correlazione del dolore con il riassorbimento osseo (Ohtori et al., 2010). In un altro studio osservazionale della durata di 12 settimane (17,5 mg/settimana di risedronato) condotto su 1363 donne giapponesi, il miglioramento maggiore ha riguardato la dimensione "dolore/disagio" nella QOL (Nakamura et al., 2012). In uno studio post-marketing di 3 anni su risedronato 75 mg una volta al mese in 285 pazienti con lombalgia (presenza/assenza, ma non valutata tramite VAS o QOL), la percentuale di pazienti con dolore lombare è diminuita gradualmente del 30,77% a 36 mesi (Soen et al., 2020). Entrambi gli RCT con risedronato (Hongo et al., 2015; Kushida et al., 2004) hanno confermato un miglioramento del dolore. In 22 pazienti, per 6 mesi, il risedronato ha migliorato

il dolore (VAS e RDQ, outcome primario) solo se associato all'ecalcitonina (Hongo et al., 2015). In 163 pazienti trattati per 96 settimane (incidenza di nuove fratture come esito primario), il risedronato e l'etidronato sono risultati entrambi in grado di alleviare il dolore (misurato attraverso l'item del dolore corporeo nella QOL) (Kushida et al., 2004).

Con lo zoledronato, dopo 1 e 2 anni di trattamento, il dolore e il dolore in piedi (dolore valutato con due domande del mini-OQLQ) sono migliorati, rispetto al placebo, soprattutto nei pazienti che hanno subito fratture cliniche incidenti durante lo studio (Sambrook et al., 2011).

3.2 | Denosumab

Il denosumab è un anticorpo attivatore del recettore del fattore nucleare κ -B ligando (RANKL): si tratta di un anticorpo umano IgG2 che si lega con alta affinità e inibisce il RANKL, uno dei principali regolatori della formazione e dell'attivazione degli osteoclasti (Anastasilakis et al., 2021; Matsumoto & Endo, 2021). Il denosumab viene somministrato per via sottocutanea, 60 mg ogni 6 mesi. È una molecola di grandi dimensioni, non è escreta dal rene, non è metabolizzata nel fegato e viene progressivamente degradato nel sistema reticoloendoteliale. Solitamente ben tollerato, come i BP, sono stati descritti rari eventi avversi come l'osteonecrosi della mascella e la frattura atipica del femore.

Denosumab è stato seguito in cinque studi prospettici o retrospettivi (Hayashi et al., 2019; Moretti et al., 2019; Özsoy-Ünüböl et al., 2020; Petranova et al., 2014; Tetsunaga et al., 2017), in un totale di 750 pazienti, con un miglioramento del dolore e del mal di schiena. Non sono stati eseguiti studi clinici randomizzati.

Duration	Primary end point	Secondary end points	Main results
18 months	Fragility fractures back pain (VAS) HRQoL(EQ-5D)		Reduction in the incidence of fragility fractures; reduction in back pain over an 18-month treatment period ($p < 0.001$). significant improvement in HRQoL
24 months	Incident clinical fractures HRQoL (EQ-5D) back pain (VAS)		Reduction in incident of fracture rate during 24 months of T treatment; significant improvement in HRQoL and reduction in back pain ($p < 0.0001$)
42 months	Back pain VAS		Significant reduction back pain for T and T + R; significant reduction regardless of the presence of recent vertebral fracture back for T. Pain decrease: 11.5 (10) mm ($p < 0.001$)
6 months	Duration of back pain	BMD, bone markers incidence of further vertebral fracture adverse events	Pain relief obtained significantly earlier with D in 3.3 weeks (D) versus 5.4 weeks (A). Higher changes in BMD at 6 months in D. No significant differences in NTX and P1NP. PCS scores significantly lower for D than A
12 months	Efficacy and safety: BMD fracture risk assessment tool (FRAX) bone pain (VAS) markers of bone turnover		Increase in BMD at lumbar spine and total hip reduced bone pain regardless to corticoid treatment
24 months	BMD distal radius Biochemical markers of bone turnover HRQoL: pain (VAS, EQ-5D)		Significant increase in BMD (3.4%), significant improvement in pain VAS and EQ-5D scores
24 months	Pain severity (VAS, BPI-SF) QOL (QUALEFFO-41)	Patient satisfaction (3 item questionnaire)	No significant difference in any of pain parameters. Similar QUALEFFO scores. D: more satisfied with their medication (DEN: 88%, ZOL: 43.75%, and IBN: 52.5%), its administration route (DEN: 84%, ZOL: 43.8%, and IBN: 57.5%), and the frequency of its administration (D: 84%, Z: 56.25%, and IBN: 52.5%) ($p = 0.0001$)
1 year	Back pain disability (SPI)	SF-12, EQ-5D BMD	Significant improvement in all outcomes assessed SPI ($p < 0.001$), SF-12 PCS ($p < 0.001$), SF-12 MCS ($p < 0.001$), EQ-5D-3L index ($p = 0.039$), and EQ-VAS ($p = 0.003$)

3.3 | SERM

I SERM (raloxifene) possono inibire il riassorbimento osseo e ridurre il verificarsi di nuove fratture vertebrali. Questi risultati derivano dall'inibizione del rilascio di RANKL, attraverso il legame con i recettori degli estrogeni, inibendo di conseguenza il reclutamento e l'attività degli osteoclasti. Il raloxifene, un agonista parziale del recettore degli estrogeni, è noto per inibire la proliferazione dell'epitelio mammario, preservando la densità minerale ossea e proteggendo

dal cancro al seno (Shieh & Tice, 2020). La risposta terapeutica del raloxifene varia ampiamente tra le pazienti; sono stati riportati pochi casi di osteonecrosi della mascella (Bindakhil et al., 2021).

Con il raloxifene, studi prospettici (Scharla et al., 2006) e post hoc (Ohta et al., 2015) hanno mostrato un miglioramento del dolore. In un RCT (Fujita et al., 2010), il dolore alla schiena ed alle ginocchia è migliorato con il raloxifene, quando è stato misurato con il VRS ($p = 0,0017$) e l'elettroalgometria ($p = 0,0045$).

3.4 | Agenti anabolizzanti

Gli agenti anabolizzanti comprendono farmaci che agiscono sul recettore dell'ormone paratiroideo (PTH1), in particolare la teriparatide e l'abalo-paratide, due analoghi del PTH. Questi aumentano la formazione ossea, ma la stimolazione degli osteoclasti da parte degli osteoblasti porta a un riassorbimento osseo di rimbalzo. Viene assunto quotidianamente e può indurre effetti collaterali comuni come nausea, cefalea, vertigini e ipercalcemia (Kitaura et al., 2020).

Nei 6 studi osservazionali con teriparatide (Chen et al., 2021; Jakob et al., 2012; Langdahl, 2009; Napoli et al., 2018; Songpatanasilp et al., 2014) è stato osservato un miglioramento del dolore. Due studi real-life hanno mostrato una diminuzione del dolore da low-back pain in 1581 pazienti (Jakob et al., 2012) nell'arco di 36 mesi e in 562 pazienti (Songpatanasilp et al., 2014) per altri 6 mesi. Un recente studio retrospettivo (Chen et al., 2021) condotto su 112 donne nell'arco di un anno ha identificato la teriparatide come un trattamento conservativo per ridurre il mal di schiena, ma con più eventi collaterali rispetto al calcio e alla vitamina D. Lo studio osservazionale europeo Forsteo con teriparatide, e la sua estensione, hanno fornito diverse pubblicazioni importanti, due delle quali su oltre 1000 pazienti - che hanno mostrato dopo 18 mesi (Langdahl et al., 2009), 24 mesi (Langdahl et al., 2016) e in 300 pazienti dopo 42 mesi, un miglioramento significativo della QOL e del dolore da low-back pain (Napoli et al., 2018). Sebbene non sia idoneo per questa revisione, in quanto mancavano informazioni sulla valutazione del dolore, un RCT su 1637 donne in postmenopausa (Neer et al., 2001), incentrato sull'effetto della teriparatide per 21 mesi sulle fratture e sulla BMD, riporta che il dolore alla schiena nuovo o in peggioramento ha colpito il 23% delle donne nel gruppo placebo, ma solo il 17% e il 16% di quelle nei gruppi con ormone paratiroideo rispettivamente da 20 e 40

µg, ($p = 0,007$). Cinque RCT (Genant et al., 2005; Hadji et al., 2012; Lyritis et al., 2010; Miller et al., 2005; Panico et al., 2011) hanno tutti mostrato un miglioramento del dolore alla schiena rispetto al basale: la teriparatide è risultata superiore al placebo (Genant et al., 2005) e l'alendronato (Genant et al., 2005), 2005, Miller et al., 2005; Panico et al., 2011); ma non rispetto al risendronato (Hadji et al., 2012) o alla combinazione di teriparatide e raloxifene (Lyritis et al., 2010).

3.5 | Romosozumab

Il romosozumab è un nuovo farmaco per la terapia dell'OP. È un anticorpo umanizzato contro la sclerostina, una glicoproteina che inibisce la via canonica Wnt- β e di conseguenza la differenziazione, la proliferazione e la sopravvivenza degli osteoblasti. Ha una duplice azione di formazione e soppressione del riassorbimento osseo (Cosman et al., 2016) e viene somministrato mensilmente per via sottocutanea. Dati recenti ottenuti in un contesto reale dimostrano una buona tolleranza, anche se sono stati descritti effetti collaterali cardiovascolari, ma sono necessari ulteriori dati clinici (Kobayakawa et al., 2021).

Finora non sono stati pubblicati RCT per il romosozumab, a parte gli studi pre-marketing, e nessuno era specifico per il dolore.

4 | DISCUSSIONE

I dati collettivi ottenuti da RCT e studi osservazionali mostrano che i farmaci per la cura dell'OP possono ridurre il dolore nel contesto dell'OP. Tutti gli RCT e la maggior parte degli studi real-life richiamati in questa revisione hanno mostrato un miglioramento del dolore. Tuttavia, esiste un numero ridotto di RCT, pochissimi studi real-life a lungo termine e una serie di limitazioni negli studi clinici che devono essere affrontate.

Va notato che la popolazione degli studi è al 95%

femminile, essendo l'OP ovviamente una caratteristica della post-menopausa. L'OP negli uomini è tuttavia ancora trascurata (Vilaca et al., 2022) e questo aspetto deve essere studiato in futuro, a causa delle differenze di genere nella fisiopatologia del dolore. Per quanto riguarda la localizzazione del dolore OP, la maggior parte degli studi si sono concentrati sul dolore alla schiena (molto pochi sul dolore articolare) che è probabilmente una delle manifestazioni più frequenti e complesse del dolore cronico. Il mal di schiena è legato alla morbilità e alla disabilità e ha un importante impatto personale e sociale. Nel corso degli anni, una serie di opzioni terapeutiche è stata adottata da medici e pazienti, che va dagli approcci farmacologici con analgesici, miorilassanti, procedure chirurgiche, all'esercizio fisico individualizzato adattato e alle tecniche non farmacologiche. In letteratura sono stati riportati numerosi fattori prognostici con esiti sfavorevoli nei pazienti anziani, ed è stato recentemente proposto un modello di previsione clinica per identificare i pazienti anziani a rischio di scarso recupero nelle cure primarie nel gruppo Back Complaints in the Elders (BACE) (van der Gaag et al., 2021). L'evoluzione del dolore alla schiena come endpoint principale degli studi sull'OP è pienamente giustificata in quanto svolge un ruolo fondamentale nella morbilità, a causa della sua prevalenza e del maggior carico di malattia che comporta nelle popolazioni che invecchiano quando si verificano fratture vertebrali.

Il mal di schiena è multifattoriale e può essere collegato contemporaneamente all'OP e ad altre comorbilità/malattie come l'osteoartrite, la fibromialgia, la sarcopenia o la fragilità, inducendo disabilità in alcuni pazienti (Yoshimura et al., 2019). Una grande varietà di malattie rientra nella diagnosi differenziale del mal di schiena. Sebbene l'OP e l'osteoartrosi siano malattie diverse, spesso sono entrambe presenti e possono essere entrambe responsabili, almeno in parte, del mal di schiena (Choi et al., 2021).

Una relazione complessa tra i due è stata dimostrata nelle ginocchia, dove la densità minerale ossea era significativamente bassa nell'OA moderata e grave (Choi et al., 2021; Geusens & van den Bergh, 2016). È quindi importante valutare all'inclusione clinica dei pazienti in uno studio la presenza di altre comorbilità, in particolare malattie reumatiche e la presenza di fratture pregresse.

Oltre alla localizzazione, all'intensità del dolore e alle comorbilità, un altro punto poco esplorato in letteratura è la caratterizzazione del tipo di dolore, in particolare la presenza di dolore neuropatico in quanto è una componente frequente del dolore cronico misto. Distinguere i segni e i sintomi del dolore nocicettivo (meccanico) dal dolore neuropatico (radicolopatia) o dal dolore nociplastico (disfunzionale) è un primo passo essenziale nella diagnosi del mal di schiena. Questa esplorazione con questionari adattati per il dolore neuropatico (Dworkin et al., 2005; Smith et al., 2020) può fornire ulteriori informazioni sull'OP e sul suo trattamento.

La metodologia, la progettazione, l'esecuzione e l'interpretazione degli studi e delle sperimentazioni cliniche sui trattamenti del dolore hanno specificità che coinvolgono tutti gli aspetti del dolore. Negli ultimi dieci anni sono state sviluppate progettazioni di ricerca e misure fondamentali sui risultati per i trial sul dolore al fine di migliorare la qualità degli studi e dei dati (Dworkin et al., 2005; Smith et al., 2020). Per studiare il mal di schiena, l'intensità del dolore e la funzione fisica ci sono infatti i due risultati più importanti. Le scale di valutazione numerica a 11 punti e la RDQ a 24 item per misurare la funzione fisica sono strumenti fondamentali per valutare il dolore in questa patologia con recupero a lungo termine, non essendo, ad ogni modo, valutati sistematicamente nella presente letteratura (van der Gaag et al., 2021). L'uso delle raccomandazioni IMMPACT negli studi clinici sul dolore (Dworkin et al., 2005; Smith et al., 2020) di farmaci utilizzati nell'OP

potrebbe ridurre la diversità dei risultati e degli strumenti adottati negli studi, rendendo più facile confrontare i risultati. Diversi risultati sono stati scelti dagli autori degli studi inclusi in questo studio esplorativo. La durata del follow-up varia da 4 mesi a 2 anni e il tasso di abbandono non viene sempre preso in considerazione. I comparatori non sono gli stessi in tutti gli studi randomizzati, compresi il placebo o i farmaci head-to-head per l'osteoporosi. Anche l'analisi statistica e la dimensione del campione sono eterogenee.

Il consumo concomitante di farmaci non viene sistematicamente preso in considerazione nell'analisi dei dati. Anche il consumo di analgesici nel tempo spesso manca in letteratura: l'analgesia di salvataggio e il follow-up del consumo di analgesici sono dati importanti, poiché i pazienti con dolore cronico con OP spesso assumono analgesici e adiuvanti per alleviare il dolore (Vellucci et al., 2018) e per comorbidità indipendenti legate all'età (paracetamolo, FANS, oppioidi ma anche antidepressivi, ansiolitici, antiepilettici). Il dolore è multidimensionale e complesso e comprende non solo percorsi sensoriali ma una serie di aspetti cognitivi, emotivi e motivazionali che conferiscono al dolore il suo carattere soggettivo: il consumo di antidepressivi è frequente nel contesto del dolore cronico e l'introduzione di farmaci nel corso di lunghi studi può influenzare i risultati relativi al dolore.

Considerando che i farmaci per la cura dell'OP possono alleviare il dolore, come mostrato in letteratura, sono stati suggeriti numerosi fattori esplicativi. La riduzione del dolore potrebbe essere dovuta alla ridotta incidenza di fratture ossee, ma non è così per tutti gli studi (Dursun et al., 2001). I marcatori di riassorbimento osseo sono risultati più ridotti in diversi studi (ad esempio per l'alendronato) e la riduzione del dolore è apparsa in tempi relativamente brevi dopo l'inizio del trattamento. I tempi di insorgenza degli effetti positivi del farmaco suggeriscono

che gli effetti dei BP sul dolore osseo potrebbero non essere esplicitamente correlati a un effetto anti-osteoporotico e probabilmente essere associati a un altro meccanismo di riduzione del dolore. Uno studio recente (Deardorff et al., 2022) stima che il tempo per beneficiare della terapia con BP sia di 12,4 mesi per prevenire una frattura non vertebrale ogni 100 donne in postmenopausa con OP, e maggiori informazioni sul concomitante miglioramento del dolore sarebbero utili nella pratica clinica.

Il miglioramento del dolore e della qualità di vita correlata al dolore con i farmaci per la cura dell'osteoporotici è probabilmente legato alle loro proprietà locali e alla modulazione/soppressione dell'iperalgia infiammatoria e delle cascate molecolari innescate dagli osteoclasti attivi nell'OP, come dimostrato negli animali. Neuropeptidi, SP, citochine (Bellido & Plotkin, 2011), espressioni di TRPV1 e CGRP (Naito et al., 2017), espressione di TNF α e IL-6 (Miyamura et al., 2021), coinvolgendo anche sclerostina e Wnt (Nagao et al., 2020) hanno dimostrato di essere diminuiti con trattamenti anti-osteoporotici nell'ovariectomia o in modelli animali di OP a carico meccanico. La ridotta attività degli osteoclasti può anche portare ad una minore acidosi e ad una minore attivazione delle fibre afferenti con una ridotta sensibilizzazione al dolore periferico.

In questo contesto è stata studiata la modulazione epigenetica. I microRNA sono centrali nel metabolismo osseo e controllano l'attività di molti geni (Pickering et al., 2019). In un modello animale di OP postmenopausale (trattamento di ovariectomia), il trattamento antirassorbimento e anabolizzante (rispettivamente teriparade e zoledronato) ha avuto un impatto significativo sui livelli di miRNA nel tessuto osseo e nel siero. miR-203a è apparso come un elemento fondamentale poiché è sovraregolato nel modello e sottoregolato dopo la terapia anti-OP (Kocijan et al., 2020). Per quanto riguarda il dolore, è stato dimostrato un potenziale ruolo del miR-203

anche negli animali, nella regolazione dello sviluppo del dolore neuropatico (Li et al., 2015). I cambiamenti epigenetici potrebbero quindi essere coinvolti per agire sia sull'osso che sul dolore, e il miRNA comune a entrambe le entità sarebbe interessante da studiare ulteriormente.

La diversità dell'effetto analgesico dei farmaci anti-OP è stata sottolineata in letteratura e la farmacologia di questi farmaci è stata oggetto di interesse. In tale contesto, potrebbero esistere sottotipi di soggetti che rispondono ai farmaci e la loro identificazione consentirebbe un migliore follow-up.

All'interno della famiglia dei BP sono state sottolineate somiglianze e differenze farmacologiche che potrebbero influenzare l'efficacia dei BP sui processi del dolore (36). La farmacogenetica/genomica dei farmaci OP è stata studiata ma non nel contesto del sollievo dal dolore. La farmacogenetica dei BP si è concentrata sul loro evento avverso raro ma grave, l'osteonecrosi della mandibola, al fine di definire i pazienti inclini a questo effetto (Guo et al., 2020). La farmacogenetica del raloxifene (Lu et al., 2020) è stata studiata anche in 41 pazienti con OP in postmenopausa sottoposti a trattamento regolare con raloxifene ed è stata caratterizzata l'associazione genetica con la risposta della densità minerale ossea al raloxifene nella colonna lombare o nel sito del collo femorale. Sono stati identificati diversi geni che influenzano la risposta ossea al raloxifene. Uno di questi geni (GHRHR) è collegato all'ormone della crescita, la cui cascata di segnali è nota per essere un importante regolatore del dolore nella riparazione dei tessuti post-infortunio (Ford et al., 2019).

Va anche notato che i farmaci anti-OP possono talvolta causare dolore. Il dolore può anche seguire a fratture femorali atipiche, molto rare, ma che si verificano principalmente come frattura trasversale del femore sottotrocanterico negli studi con romosozumab e con denosumab. Con il primo trattamento per via endovenosa della pressione arteriosa (zoledronato o ibandronato per via endovenosa) è stata segna-

lata una risposta di fase acuta (malattia simil-influenzale) per 2-3 giorni in un terzo dei pazienti, incluso dolore muscoloscheletrico.

Esistono infatti una serie di limitazioni all'estrapolazione dagli studi inclusi che sono state sottolineate in questa revisione, principalmente a causa dell'eterogeneità dei metodi. Vanno menzionati anche i limiti di questa stessa revisione: la qualità metodologica degli studi inclusi non è stata valutata sistematicamente con maggiore dettaglio, non è stato utilizzato un vocabolario controllato, ma sono stati inclusi solo testi disponibili in inglese e la letteratura non convenzionale non è stata esaminata.

5 | CONCLUSIONE

I dati collettivi mostrano che i farmaci per la cura dell'OP possono mostrare un effetto analgesico che può essere collegato alla modalità di azione locale dei farmaci sull'osso e alla consecutiva modulazione della sensibilizzazione al dolore. Non è possibile finora identificare un farmaco per la cura dell'osteoporosi predominante o un dosaggio ottimale per la riduzione del dolore. Considerando, tuttavia, che la metodologia degli studi ha mostrato un'eterogeneità di endpoint, comparatori, approcci statistici o durata del follow-up, sono necessari studi più rigorosi e studi più ampi real-life, tenendo conto delle raccomandazioni pubblicate per la ricerca in reumatologia e nella medicina del dolore. L'identificazione dei pazienti che rispondono, dei sottotipi di pazienti e delle dosi con effetto analgesico consentirebbe l'ottimizzazione e l'individualizzazione del sollievo dal dolore nei pazienti con OP.

Funding information

The authors received no funding for this manuscript.

Conflict of interest statement

Marie-Eva Pickering, Rose-Marie Javier, Sandrine Malochet, Gisele Pickering and Jules Desmeules declare no conflict of interest related to this manuscript.

ORCID

Marie-Eva Pickering <https://orcid.org/0000-0001-6750-2038>.

*Traduzione a cura di Lorenza Saini
Revisione di Caterina Aurilio*

BIBLIOGRAFIA

- Anastasilakis, A. D., Makras, P., Yavropoulou, M. P., Tabacco, G., Naciu, A. M., & Palermo, A. (2021). Denosumab discontinuation and the rebound phenomenon: A narrative review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(1), 152.
- Bai, Z., Wang, J., Kang, M., Guo, P., & Wang, D. (2022). Effects of pamidronate disodium combined with calcium on BMD values and severity of pain in elderly patients with osteoporosis based on mobile terminal platform for internet of things. *Disease Markers*, 16, 5069918. <https://doi.org/10.1155/2022/5069918>
- Bailly, F., Cantagrel, A., Bertin, P., Perrot, S., Thomas, T., Lansaman, T., Grange, L., Wendling, D., Dovico, C., & Trouvin, A. P. (2020). Part of pain labelled neuropathic in rheumatic disease might be rather nociplastic. *RMD Open*, 6(2), e001326.
- Bellido, T., & Plotkin, L. I. (2011). Novel actions of bisphosphonates in bone: Preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone*, 49(1), 50–55.
- Billington, E. O., & Reid, I. R. (2020). Benefits of bisphosphonate therapy: Beyond the skeleton. *Current Osteoporosis Reports*, 18(5), 587–596.
- Bindakhil, M., Shanti, R. M., & Mupparapu, M. (2021). Raloxifene-induced osteonecrosis of the jaw (MRONJ) with no exposure to bisphosphonates: Clinical and radiographic findings. *Quintessence International* (Berlin, Germany): 2–7.
- Black, D. M., Cummings, S. R., & Karpf, D. B. (1996). Fracture intervention trial research group. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*, 1348(9041), 1535–1541. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07088-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07088-2)
- Briot, K., Roux, C., Thomas, T., Blain, H., Buchon, D., Chapurlat, R., Debiais, F., Feron, J. M., & Gauvain, J. B. (2018). 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*, 85(5), 519–530.
- Camacho, P. M., Petak, S. M., Binkley, N., Diab, D. L., Eldeiry, L. S., Farooki, A., Harris, S. T., Hurley, D. L., Kelly, J., Lewiecki, E. M., Pessah-Pollack, R., McClung, M., Wimalawansa, S. J., & Watts, N. B. (2020). American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis 2020 update. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 26(Suppl 1), 1–46.
- Casiano, V. E., Sarwan, G., Dydyk, A. M., & Varacallo, M. (2022). Back pain. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing Retrieved August 8, 2022, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538173/>
- Chen, Z., Lin, W., Zhao, S., Mo, X., Yuan, W., & Cheung, W. H. (2021). Effect of teriparatide on pain relief, and quality of life in postmenopausal females with osteoporotic vertebral compression fractures, a retrospective cohort study. *Annals of Palliative Medicine*, 10(4), 4000–4007.
- Choi, E. S., Shin, H. D., Sim, J. A., Na, Y. G., Choi, W. J., Shin, D. D., & Baik, J. M. (2021). Relationship of bone mineral density and knee osteoarthritis (Kellgren-Lawrence grade): Fifth Korea National Health and nutrition examination survey. *Clinics in Orthopedic Surgery*, 13(1), 60–66.
- Cooper, C., & Melton, L. J. (1992). Vertebral fractures. *BMJ*, 304(6830), 793–794.
- Cosman, F., Crittenden, D. B., Adachi, J. D., Binkley, N., Czerwinski, E., Ferrari, S., Hofbauer, L. C., Lau, E., Lewiecki, E. M., Miyauchi, A., Zerbin, C. A., Milmont, C. E., Chen, L., Maddox, J., Meisner, P. D., Libanati, C., & Grauer, A. (2016). Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 375(16), 1532–1543.
- Cremers, S., Drake, M. T., Ebetino, F. H., Bilezikian, J. P., & Russell, R. G. G. (2019). Pharmacology of bisphosphonates. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(6), 1052–1062.
- Cremers, S., Ebetino, F. H., & Phipps, R. (2020). On the pharmacological evaluation of bisphosphonates in humans. *Bone*, 139, 115501.
- Cummings, S. R., Black, D. M., Thompson, D. E., Applegate, W. B., Barrett-Connor, E., Musliner, T. A., Palermo, L., Prineas, R., Rubin, S. M., Scott, J. C., Vogt, T., Wallace, R., Yates, A. J., & LaCroix, A. Z. (1998). Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: Results from the fracture intervention trial. *Journal of the American Medical Association*, 280(24), 2077–2082. <https://doi.org/10.1001/jama.280.24.2077>
- de Clauser, L., Santana-Varela, S., Wood, J. N., & Sikandar, S. (2021). Physiologic osteoclasts are not sufficient to induce skeletal pain in mice. *European Journal of Pain* (London, England), 25(1), 199–212.
- Deardorff, W. J., Cenzer, I., Nguyen, B., & Lee, S. J. (2022). Time to benefit of bisphosphonate therapy for the prevention of fractures among postmenopausal women with osteoporosis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Internal Medicine*, 182(1), 33–41.
- Drake, M. T., & Cremers, S. C. L. M. (2010). Bisphosphonate therapeutics in bone disease: The hard and soft data on osteoclast inhibition. *Molecular Interventions*, 10(3), 141–152.
- Dursun, N., Dursun, E., & Yağcı, S. (2001). Comparison of alendronate, calcitonin and calcium treatments in postmenopausal osteoporosis. *International Journal of Clinical Practice*, 55(8), 505–509.
- 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., ... IMMPACT. (2005). Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, 113(1–2), 9–19.
- Ebeling, P. R., Nguyen, H. H., Aleksova, J., Vincent, A. J., Wong, P., & Milat, F. (2022). Secondary osteoporosis. *Endocrine Reviews*, 43(2), 240–313.
- Esses, G., Deiner, S., Ko, F., & Khelemsky, Y. (2020). Chronic post-surgical pain in the frail older adult. *Drugs & Aging*, 37(5), 321–329.
- Fleisch, H. (1998). Bisphosphonates: Mechanisms of action. *Endocrine Reviews*, 19(1), 80–100.
- Ford, Z. K., Dourson, A. J., Liu, X., Lu, P., Green, K. J., Hudgins, R. C., & Jankowski, M. P. (2019). Systemic growth hormone deficiency causes mechanical and thermal hypersensitivity during early postnatal development. *IBRO Reports*, 6, 111–121.
- Fujita, T., Fujii, Y., Munezane, H., Ohue, M., & Takagi, Y. (2010). Analgesic effect of raloxifene on back and knee pain in postmenopausal women with osteoporosis and/or osteoarthritis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 28(4), 477–484.
- Genant, H. K., Halse, J., Briney, W. G., Xie, L., Glass, E. V., & Krege, J. H. (2005). The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Current Medical Research and Opinion*, 21(7), 1027–1034.
- Geusens, P. P., & van den Bergh, J. P. (2016). Osteoporosis and osteoarthritis: Shared mechanisms and epidemiology. *Current Opinion in Rheumatology*, 28(2), 97–103.
- Guo, Z., Cui, W., Que, L., Li, C., Tang, X., & Liu, J. (2020). Pharmacogenetics of medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 49(3), 298–309.
- Hadji, P., Zanchetta, J. R., Russo, L., Recknor, C. P., Saag, K. G., & McKiernan, F. E. (2012). The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 23(8), 2141–2150.
- Hagino, H., Soen, S., Sugimoto, T., Endo, N., Okazaki, R., Tanaka, K., Endo, N., Okazaki, R., Tanaka, K., & Nakamura, T. (2019). Changes in quality of life in patients with postmenopausal osteoporosis receiving weekly bisphosphonate treatment: A 2-year multicenter study in Japan. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 37(2), 273–281.
- Hayashi, S., Fukuda, K., Maeda, T., Chinzei, N., Kihara, S., Miura, Y., Sakai, Y., Hashimoto, S., Matsumoto, T., Takayama, K., Niikura, T., & Kuroda, R. (2019). Denosumab treatment improved health-related quality of life in osteoporosis: A prospective cohort study. *JBMR Plus*, 3(7), e10191.
- Hongo, M., Miyakoshi, N., Kasukawa, Y., Ishikawa, Y., & Shimada, Y. (2015). Additive effect of elcatonin to risedronate for chronic back pain and quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: A randomized controlled trial. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 33(4), 432–439.
- Iwahashi, S., Hashida, R., Matsue, H., Higashi, E., Bekki, M., Iwanaga, S., Hara, K., Higuchi, T., Hirakawa, Y., Kubota, A., Imagawa, H., Muta, Y., Minamitani, K., Yoshida, T., Yokosuka, K., Yamada, K., Sato, K., & Shiba, N. (2022). The impact of sarcopenia on low back pain and quality of life in patients with osteoporosis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 23(1), 142.
- Iwamoto, J., Makita, K., Sato, Y., Takeda, T., & Matsumoto, H. (2011). Alendronate is more effective than elcatonin in improving pain and quality of life in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 22(10), 2735–2742.
- Jakob, F., Oertel, H., Langdahl, B., Ljunggren, O., Barrett, A., Karras, D., Walsh, J. B., Fahrleitner-Pammer, A., Rajzbaum, G., Barker, C., Lems, W. F., & Marin, F. (2012). Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pre-treated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Observational Study. *European Journal of Endocrinology*, 166(1), 87–97.
- Kanis, J. A., Cooper, C., Rizzoli, R., Reginster, J. Y., & Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). (2019). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 30(1), 3–44.
- Kawate, H., Ohnaka, K., Adachi, M., Kono, S., Ikematsu, H., Matsuo, H., Endo, N., Okazaki, R., Tanaka, K., & Nakamura, T. (2010). Alendronate improves QOL of postmenopausal women with osteoporosis. *Clinical Interventions in Aging*, 5, 123–131.
- Kennel, K. A., & Drake, M. T. (2009). Adverse effects of bisphosphonates: Implications for osteoporosis management. *Mayo Clinic Proceedings*, 84(7), 632–637.
- Kitaura, H., Marahleh, A., Ohori, F., Noguchi, T., Shen, W. R., Qi, J., Nara, Y., Pramusita, A., Kinjo, R., & Mizoguchi, I. (2020). Osteocyte-related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 5169.
- Knezevic, N. N., Candido, K. D., Vlaeyen, J. W. S., Van Zundert, J., & Cohen, S. P. (2021). Low back pain. *Lancet* (London England), 398(10294), 78–92.
- Kobayakawa, T., Suzuki, T., Nakano, M., Saito, M., Miyazaki, A., Takahashi, J., & Nakamura, Y. (2021). Real-world effects and adverse events of romosozumab in Japanese osteoporotic patients: A prospective cohort study. *Bone Reports*, 14, 101068.
- Kocijan, R., Weigl, M., Skalicky, S., Geiger, E., Ferguson, J., Leinfellner, G., Heimel, P., Pietschmann, P., Grillari, J., Redl, H., & Hackl, M. (2020). MicroRNA levels in bone and blood

- change during bisphosphonate and teriparatide therapy in an animal model of postmenopausal osteoporosis. *Bone*, 131, 115104.
- Kushida, K., Fukunaga, M., Kishimoto, H., Shiraki, M., Itabashi, A., Inoue, T., Kaneda, K., Morii, H., Nawata, H., Yamamoto, K., Ohashi, Y., & Orimo, H. (2004). A comparison of incidences of vertebral fracture in Japanese patients with involutional osteoporosis treated with risedronate and etidronate: A randomized, double-masked trial. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 22(5), 469–478.
- Kuźnik, A., Październiak-Holewa, A., Jewula, P., & Kuźnik, N. (2020). Bisphosphonates—much more than only drugs for bone diseases. *European Journal of Pharmacology*, 866, 172773.
- Langdahl, B. L. (2021). Overview of treatment approaches to osteoporosis. *British Journal of Pharmacology*, 178(9), 1891–1906.
- Langdahl, B. L., Ljunggren, O., Benhamou, C. L., Marin, F., Kapetanios, G., Kocjan, T., Lespessailles, E., Napoli, N., Nikolic, T., Petto, H., Moll, T., & Lindh, E. (2016). Fracture rate, quality of life and back pain in patients with osteoporosis treated with teriparatide: 24-month results from the Extended Forsteo Observational Study (ExFOS). *Calcified Tissue International*, 99(3), 259–271. <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0143-5>.
- Langdahl, B. L., Rajzbaum, G., Jakob, F., Karras, D., Ljunggren, O., Lems, W. F., Fahrleitner-Pammer, A., Walsh, J. B., Barker, C., Kutahov, A., & Marin, F. (2009). Reduction in fracture rate and back pain and increased quality of life in postmenopausal women treated with teriparatide: 18-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcified Tissue International*, 85(6), 484–493. <https://doi.org/10.1007/s00223-009-9299-6>.
- Li, H., Huang, Y., Ma, C., Yu, X., Zhang, Z., & Shen, L. (2015). MiR-203 involves in neuropathic pain development and represses Rap1a expression in nerve growth factor differentiated neuronal PC12 cells. *The Clinical Journal of Pain*, 31(1), 36–43.
- Lu, H. F., Chou, P. H., Lin, G. H., Chou, W. H., Wang, S. T., Adikusuma, W., Mugiyo, E., Hung, K. S., & Chang, W. C. (2020). Pharmacogenomics study for raloxifene in postmenopausal female with osteoporosis. *Disease Markers*, 2020, 8855423.
- Lyritys, G., Marin, F., Barker, C., Pfeifer, M., Farrerons, J., Brixen, K., del Pino, J., Keen, R., Nickelsen, T. N., & EUROFOR Study Group. (2010). Back pain during different sequential treatment regimens of teriparatide: Results from EUROFOR. *Current Medical Research and Opinion*, 26(8), 1799–1807.
- Mantyh, P. W. (2019). Mechanisms that drive bone pain across the lifespan. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(6), 1103–1113.
- Marrinan, S., Pearce, M. S., Jiang, X. Y., Waters, S., & Shanshal, Y. (2015). Admission for osteoporotic pelvic fractures and predictors of length of hospital stay, mortality and loss of independence. *Age and Ageing*, 44(2), 258–261.
- Matsumoto, T., & Endo, I. (2021). RANKL as a target for the treatment of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 39(1), 91–105.
- Mattia, C., Coluzzi, F., Celidonio, L., & Vellucci, R. (2016). Bone pain mechanism in osteoporosis: A narrative review. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism: The Official Journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*, 13(2), 97–100.
- Miller, P. D., Shergy, W. J., Body, J. J., Chen, P., Rohe, M. E., & Krege, J. H. (2005). Long-term reduction of back pain risk in women with osteoporosis treated with teriparatide compared with alendronate. *The Journal of Rheumatology*, 32(8), 1556–1562.
- Mitchell, S. A. T., Majuta, L. A., & Mantyh, P. W. (2018). New insights in understanding and treating bone fracture pain. *Current Osteoporosis Reports*, 16(4), 325–332.
- Miyamura, G., Wakabayashi, H., Nagao, N., Kato, S., Nakagawa, T., Naito, Y., & Sudo, A. (2021). Prevention of bone loss and improvement of pain-related behavior in hind limb-unloaded mice by administration of teriparatide and bisphosphonate. *Modern Rheumatology*, 31(3), 733–742.
- Moretti, A., de Sire, A., Curci, C., Toro, G., Gimigliano, F., & Iolascon, G. (2019). Effectiveness of denosumab on back pain-related disability and quality-of-life in patients with vertebral fragility fractures. *Current Medical Research and Opinion*, 35(1), 151–155.
- Nagao, N., Wakabayashi, H., Miyamura, G., Kato, S., Naito, Y., & Sudo, A. (2020). CTLA-4Ig improves hyperalgesia in a mouse model of osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24), 9479.
- Naito, Y., Wakabayashi, H., Kato, S., Nakagawa, T., Iino, T., & Sudo, A. (2017). Alendronate inhibits hyperalgesia and suppresses neuropeptide markers of pain in a mouse model of osteoporosis. *Journal of Orthopaedic Science: Official Journal of the Japanese Orthopaedic Association*, 22(4), 771–777.
- Nakamura, T., Osawa, M., Itoh, M., Yamaguchi, H., Iinuma, N., Hayakawa, Y., Suzuki, H., Kamisaki, T., Iwayama, S., & Nishikawa, M. (2012). The effect of risedronate (17.5 mg/week) treatment on quality of life in Japanese women with osteoporosis: A prospective observational study. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 30(6), 715–721.
- Napoli, N., Langdahl, B. L., Ljunggren, O., Lespessailles, E., Kapetanios, G., Kocjan, T., Nikolic, T., Eiken, P., Petto, H., Moll, T., Lindh, E., & Marin, F. (2018). Effects of teriparatide in patients with osteoporosis in clinical practice: 42-month results during and after discontinuation of treatment from the European Extended Forsteo® Observational Study (ExFOS). *Calcified Tissue International*, 103(4), 359–371. <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0437-x>
- Neer, R. M., Arnaud, C. D., Zanchetta, J. R., Prince, R., Gaich, G. A., Reginster, J. Y., Hodsmann, A. B., Eriksen, E. F., Ish-Shalom, S., Genant, H. K., Wang, O., & Mitlak, B. H. (2001). Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 344(19), 1434–1441.
- Nevitt, M. C., Ertinger, B., Black, D. M., Stone, K., Jamal, S. A., Ensrud, K., Segal, M., Genant, H. K., & Cummings, S. R. (1998). The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: A prospective study. *Annals of Internal Medicine*, 128, 793–800.
- Ohta, H., Hamaya, E., Taketsuna, M., & Sowa, H. (2015). Quality of life in Japanese women with postmenopausal osteoporosis treated with raloxifene and vitamin D: Post hoc analysis of a postmarketing study. *Current Medical Research and Opinion*, 31(1), 85–94.
- Ohtori, S., Akazawa, T., Murata, Y., Kinoshita, T., Yamashita, M., Nakagawa, K., Yamashita, M., Nakagawa, K., Inoue, G., Nakamura, J., Orita, S., Ochiai, N., Kishida, S., Takaso, M., Eguchi, Y., Yamauchi, K., Suzuki, M., Aoki, Y., & Takahashi, K. (2010). Risedronate decreases bone resorption and improves low back pain in postmenopausal osteoporosis patients without vertebral fractures. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 17(2), 209–213.
- Oosting, D., Steverink, J. G., van Wijck, A. J. M., & Verlaan, J. J. (2020). An understanding of bone pain: A narrative review. *Bone*, 134, 115272.
- Ozsoy-Unübol, T., Akyüz, G., Mirzayeva, S., & Güler, T. (2020). Evaluation of pain, quality of life, and patient satisfaction in parenterally treated patients with postmenopausal osteoporosis. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 66(3), 262–270.
- Panico, A., Lupoli, G. A., Marciello, F., Lupoli, R., Cacciapuoti, M., Martinelli, A., Granieri, L., Iacono, D., & Lupoli, G. (2011). Teriparatide vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: Changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 17(8), CR442–CR448.
- Paolucci, T., Saraceni, V. M., & Piccinini, G. (2016). Management of chronic pain in osteoporosis: Challenges and solutions. *Journal of Pain Research*, 9, 177–186.
- Park, J., Fertala, A., & Tomlinson, R. E. (2019). Naproxen impairs load-induced bone formation, reduces bone toughness, and diminishes woven bone formation following stress fracture in mice. *Bone*, 124, 22–32.
- Petranova, T., Sheytanov, I., Monov, S., Nestorova, R., & Rashkov, R. (2014). Denosumab improves bone mineral density and microarchitecture and reduces bone pain in women with osteoporosis with and without glucocorticoid treatment. *Biotechnology, Biotechnological Equipment*, 28(6), 1127–1137.
- Pickering, G., Zwakhalen, S., & Kaasaleinen, S. (2018). Pharmacological treatment of pain in pain management in older adults (pp. 65–73). Springer.
- Pickering, M. E. (2021). Cross-talks between the cardiovascular disease-sarcopenia-osteoporosis triad and magnesium in humans. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 9102.
- Pickering, M. E., & Chapurlat, R. (2020). Where two common conditions of aging meet: Osteoarthritis and sarcopenia. *Calcified Tissue International*, 107(3), 203–211.
- Pickering, M. E., Chapurlat, R., Kocher, L., & Peter-Derex, L. (2016). Sleep disturbances and osteoarthritis. *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain*, 16(2), 237–244.
- Pickering, M. E., Millet, M., Rousseau, J. C., Crosset, M., Szulc, P., Borel, O., Sornay-Rendu, E., & Chapurlat, R. (2019). Selected serum microRNA, abdominal aortic calcification and risk of osteoporotic fracture. *PLoS One*, 14(5), e0216947.
- Porter, J. L., & Varacallo, M. (2021). Osteoporosis. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. Retrieved August 23, 2021, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441901/>
- Qian, L., Chen, Q., Wang, D., Pan, Q., Jian, Q., & Ma, Y. (2022). Study on the Relationship between the Use of Bisphosphonates for Antiosteoporosis and Vertebral Re-Fracture after Vertebroplasty. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2022, 3223437. <https://doi.org/10.1155/2022/3223437>
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982.
- Reid, I. R., & Billington, E. O. (2022). Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet (London England)*, 399(10329), 1080–1092.
- Russell, R. G. G., Watts, N. B., Ebetino, F. H., & Rogers, M. J. (2008). Mechanisms of action of bisphosphonates: Similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 19(6), 733–759.
- Sambrook, P. N., Silverman, S. L., Cauley, J. A., Recknor, C., Olson, M., Su, G., Boonen, S., Black, D., Adachi, J. D., & HORIZON Pivotal Fracture Trial. (2011). Health-related quality of life and treatment of postmenopausal osteoporosis: Results from the HORIZON-PFT. *Bone*, 48(6), 1298–1304.
- Scala, R., Maquod, F., Antonacci, M., Dibenedetto, J. R., Perrone, M. G., Scilimati, A., Casillo, K., Latorre, R., Conte, D., Bendahou, S., & Tricarico, D. (2022). Bisphosphonates targeting ion channels and musculoskeletal effects. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 837534.
- Scharla, S., Oertel, H., Helsenberg, K., Kessler, F., Langer, F., & Nickelsen, T. (2006). Skeletal pain in postmenopausal women with osteoporosis: Prevalence and course during raloxifene treat-

ment in a prospective observational study of 6 months duration. *Current Medical Research and Opinion*, 22(12), 2393–2402.

Scholz, J., Finnerup, N. B., Attal, N., Aziz, Q., Baron, R., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Cruccu, G., Davis, K. D., Evers, S., First, M., Giamberardino, M. A., Hansson, P., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., ... Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic neuropathic pain. *Pain*, 160(1), 53–59.

Shieh, Y., & Tice, J. A. (2020). Medications for primary prevention of breast cancer. *JAMA*, 324(3), 291–292.

Smith, S. M., Dworkin, R. H., Turk, D. C., McDermott, M. P., Eccleston, C., Farrar, J. T., Rowbotham, M. C., Bhagwagar, Z., Burke, L. B., Cowan, P., Ellenberg, S. S., Evans, S. R., Freeman, R. L., Garrison, L. P., Iyengar, S., Jadad, A., Jensen, M. P., Junor, R., Kamp, C., ... Wilson, H. D. (2020). Interpretation of chronic pain clinical trial outcomes: IMMPACT recommended considerations. *Pain*, 161(11), 2446–2461.

Soen, S., Arai, Y., Matsuda, S., Emori, K., Ikezaki, T., & Osawa, M. (2020). A 3-year postmarketing study on the safety and effectiveness of once-monthly risedronate in Japanese patients with osteoporosis. *Osteoporosis and Sarcopenia*, 6(4), 191–198.

Songpatanasilp, T., Mumtaz, M., Chhabra, H., Yu, M., & Sorsaburu, S. (2014). Back pain in patients with severe osteoporosis on teriparatide or antiresorptives: A prospective observational study in a multiethnic population. *Singapore Medical Journal*, 55(9), 493–501.

Suzuki, M., Millecamps, M., Ohtori, S., Mori, C., & Stone, L. S. (2018). Anti-nerve growth factor therapy attenuates cutaneous hypersensitivity and musculoskeletal discomfort in mice with osteoporosis. *Pain Reports*, 3(3), e652.

Tetsunaga, T., Tetsunaga, T., Nishida, K., Tanaka, M., Sugimoto, Y., Takigawa, T., Takei, Y., & Ozaki, T. (2017). Denosumab and alendronate treatment in patients with back pain due to fresh osteoporotic vertebral fractures. *Journal of Orthopaedic Science: Official Journal of the Japanese Orthopaedic Association*, 22(2), 230–236.

Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D. J., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garrity, C., ... Straus, S. E. (2018). PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169, 467–473.

Van der Gaag, W. H., Chiarotto, A., Heymans, M. W., Enthoven, W. T. M., van Rijkevorsel-Scheele, J., Bierma-Zeinstra, S. M. A., Bohnen, A. M., & Koes, B. W. (2021). Developing clinical prediction models for nonrecovery in older patients seeking care for back pain: The back complaints in the elders prospective cohort study. *Pain*, 162(6), 1632–1640.

Vellucci, R., Terenzi, R., Kanis, J. A., Kress, H. G., Mediat, R. D., Reginster, J. Y., Rizzoli, R., & Brandi, M. L. (2018). Understanding osteoporotic pain and its pharmacological treatment. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 29(7), 1477–1491.

Vilaca, T., Eastell, R., & Schini, M. (2022). Osteoporosis in men. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 10(4), 273–283.

Yoshimura, N., Muraki, S., Iidaka, T., Oka, H., Horii, C., Kawaguchi, H., Akune, T., Nakamura, K., & Tanaka, S. (2019). Prevalence and co-existence of locomotive syndrome, sarcopenia, and frailty: The third survey of research on osteoarthritis/osteoporosis against disability (ROAD) study. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 37(6), 1058–1066.

How to cite this article: Pickering, M.-E., Javier, R.-M., Malochet, S., Pickering, G., & Desmeules, J. (2024). Osteoporosis treatment and pain relief: A scoping review. *European Journal of Pain*, 28, 3–20. <https://doi.org/10.1002/ejp.2156>

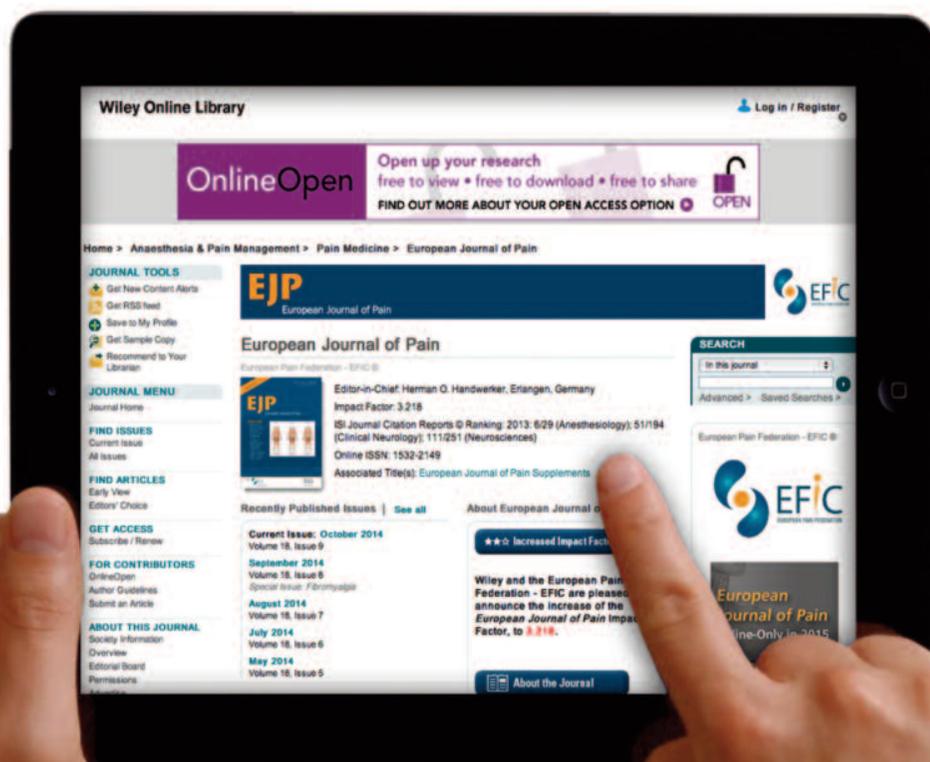
Come citare l'articolo: Pickering, M.-E., Javier, R.-M., Malochet, S., Pickering, G., & Desmeules, J. (2024). Osteoporosis treatment and pain relief: A scoping review. *European Journal of Pain*, 28, 3–20. <https://doi.org/10.1002/ejp.2156>

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

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



www.efic.org



Gestione multidisciplinare del dolore persistente nelle cure primarie- Una review sistematica

Merja H. Huttunen^{1,2} | JMarkus Paananen^{2,3,4,5} | Jouko Miettunen^{3,4,2} | Eija Kalso¹ | Maiju K. Marttinen^{2,6,7}

¹ Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine, University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland

² Kerava Health Center, Kerava, Finland

³ Research Unit of Population Health, University of Oulu, Oulu, Finland

⁴ Medical Research Center Oulu, Oulu University Hospital and University of Oulu, Oulu, Finland

⁵ Primary Health Care Services, City of Espoo, Espoo, Finland

⁶ The Rehabilitation Center of Central Uusimaa, The Wellbeing Services County of Central Uusimaa, Finland

⁷ Department of Public Health, University of Helsinki, Helsinki, Finland

Autore corrispondente:

Merja H. Huttunen, HUS LeTe, Meilahti Bridge Hospital, Haartmaninkatu 4, PL 140, 00029 HUS, Helsinki, Finland.

Email: merja.h.huttunen@helsinki.fi

Abstract

Background e obiettivo: Un approccio multidisciplinare è il gold standard nella gestione del dolore persistente ed è una pratica corrente nei centri terziari di terapia del dolore (cure primarie, ndt). Tuttavia, tali approcci sembrano essere una rarità nelle cure primarie, sebbene il dolore sia il motivo più comune per visitare un medico di base. È stata condotta una revisione sistematica completa per esplorare se esistono studi sui programmi di gestione multidisciplinare del dolore persistente nelle cure primarie.

Banche dati e trattamento dei dati: PubMed, Ovid MEDLINE, Scopus, CINAHL e PsychINFO sono stati consultati dall'inizio a ottobre 2022 e una ricerca supplementare è stata condotta nel giugno 2023. Lo screening, l'estrazione dei dati e la valutazione della qualità sono stati effettuati in modo indipendente da due ricercatori. I criteri di inclusione erano: (1) pazienti adulti (età >18 anni); (2) dolore non oncologico, persistente per oltre 3 mesi; (3) intervento multidisciplinare (trattamento incluso ≥ 3 operatori sanitari); (4) intervento condotto in un contesto di assistenza primaria; e (5) report pubblicati in inglese.

Risultati: Dei 1250 studi inizialmente identificati, 17 sono stati selezionati per l'analisi finale. Sono stati inclusi solo gli studi che riportavano dati empirici (coorte, caso-controllo, studio randomizzato controllato e osservazionale). Le impostazioni di studio e le caratteristiche di intervento hanno mostrato una grande eterogeneità. Anche le pratiche di assistenza primaria variavano tra i diversi Paesi e culture. Nel complesso, la qualità degli studi era piuttosto bassa e le dimensioni del campione erano relativamente piccole.

Conclusioni: La revisione ha rivelato che gli studi su tali interventi terapeutici per i pazienti con dolore persistente sono scarsi. Gli studi esistenti erano eterogenei in termini di caratteristiche di intervento, popolazione, variabili di esito e metodologia di studio. Sono urgentemente necessari studi futuri.

Significato: Il dolore persistente è una sfida crescente per il sistema sanitario e la maggior parte dei pazienti viene trattata nelle cure primarie. Il concetto biopsicosociale è alla base della gestione multidisciplinare del dolore. La revisione ha rivelato che gli studi sugli interventi terapeutici per i pazienti con dolore persistente sono scarsi. Gli studi esistenti erano eterogenei in termini di caratteristiche di intervento, popolazione, variabili di esito e metodologia di studio. C'è un urgente bisogno di ulteriori studi su protocolli di trattamento multidisciplinare sistematici per la gestione del dolore persistente nelle cure primarie.

1 | INTRODUZIONE

Il dolore persistente è un importante problema sanitario e sulla base di studi precedenti sembra che quasi la metà di tutti i pazienti che soffrono di dolore persistente riceva una gestione inadeguata del dolore (Breivik et al., 2006). Istituito per la prima volta negli anni '70, l'approccio multidisciplinare è attualmente la pratica più efficace ed economica nella gestione del dolore persistente non maligno (Bujak et al., 2019; Gatchel & Okifuji, 2006; Mäntyselkä et al., 2001). Studi recenti evidenziano la necessità di progredire verso un'assistenza sistematica, multidisciplinare e centrata sul paziente anche nell'assistenza primaria (Lewis et al., 2019). La gestione multidisciplinare del dolore nelle strutture di assistenza primaria ha il potenziale di fornire un servizio facilmente accessibile e di alta qualità alla popolazione in costante crescita (Debar et al., 2012; Pietilä-Holmner et al., 2020). Anche se l'approccio multidisciplinare è il gold standard nella gestione del dolore persistente, non è noto quanto ampiamente sia offerto ai pazienti delle cure primarie (Lewis et al., 2019).

I principi di trattamento del dolore persistente si basano sul modello biopsicosociale del dolore persistente, compresi gli interventi medici, fisioterapici, psicologici e sociali. Gli obiettivi del trattamento si sono quindi spostati verso il miglioramento della salute generale di un individuo, nonché il suo funzionamento fisico, psicologico e sociale e la qualità della vita, invece di una semplice riduzione dell'intensità del dolore. Gli obiettivi del trattamento devono essere discussi con il paziente. Un approccio olistico in cui il paziente ha un ruolo attivo avrà molto probabilmente un effetto positivo anche nella prevenzione di un possibile disturbo da uso di oppioidi (Bujak et al., 2019; Gauthier et al., 2019; Greene & Pearson, 2020; Joypaul et al., 2019a; Vartiainen et al., 2019).

C'è un continuo bisogno di prove su come fornire programmi e servizi di trattamento ottimali per i pazienti con dolore persistente, specialmente nel contesto

delle cure primarie, poiché le cure primarie hanno un ruolo importante nella gestione di questo dolore (Gauthier et al., 2019; Hooten et al., 2017; Mäntyselkä et al., 2001; Mills et al., 2019). Revisioni sistematiche complete su questo argomento non sono mai state pubblicate prima. Gli obiettivi della presente revisione sistematica sono stati quelli di esaminare (1) se esistono studi su programmi di trattamento multidisciplinari per i pazienti con dolore persistente nelle cure primarie, (2) quali operatori sanitari stanno fornendo l'assistenza e in cosa consiste il trattamento, e (3) quali misure di esito vengono utilizzate per esaminare l'efficacia del trattamento e se gli interventi hanno un impatto sui risultati.

2 | METODI

2.1 | Fonti dei dati e ricerche

È stata eseguita una revisione sistematica della letteratura secondo le linee guida Preferred Reporting Items per la Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Page et al. 2021).

La lista di controllo PRISMA è presentata nella Fig.1. La revisione non è registrata nell'international Prospective Register of Systematic Review (PROSPERO). Le fonti di dati PubMed, Ovid MEDLINE, Scopus, CINAHL e PsycINFO sono state ricercate in modo completo dall'inizio fino ad ottobre 2022.

Le strategie di ricerca sono state modificate per le diverse banche dei dati bibliografici. La strategia di ricerca è illustrata nell'Appendice. La completezza della strategia di ricerca è stata sottoposta a peer review da parte di un informatico della Terkko National Library of Health Sciences dell'Università di Helsinki e dell'Ospedale Universitario di Helsinki.

La strategia di ricerca è stata sviluppata per aderire ai descrittori di popolazione, intervento, confronto e risultato (PICO). Sono stati impostati quattro domini: multidisciplinare, dolore persistente, intervento e cure primarie. Questi domini sono stati uniti con

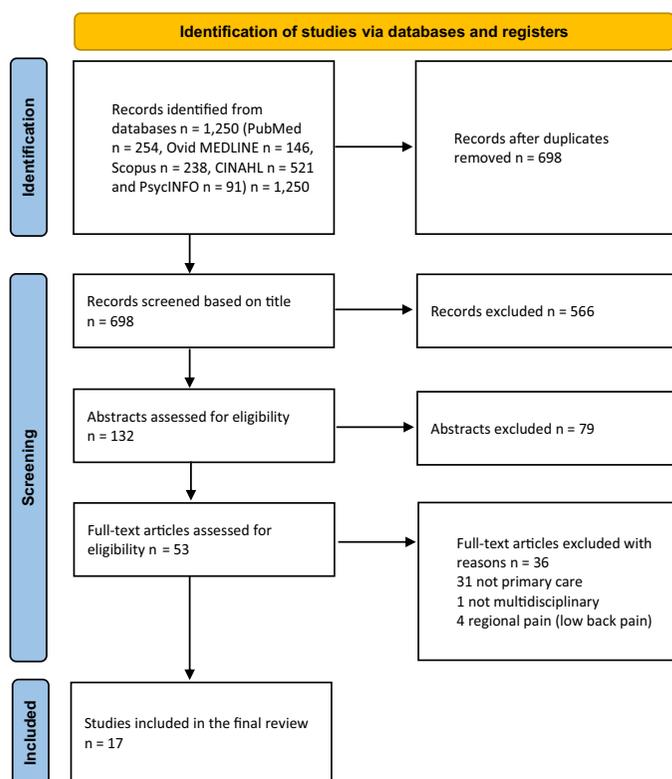


FIGURA 2 Diagramma di flusso PRISMA. Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. Per ulteriori informazioni, visitare: <http://www.prisma-statement.org/>

l'operatore 'AND'. Per quanto riguarda ciascun dominio, sono stati determinati e utilizzati termini onnicomprensivi nelle ricerche.

Il requisito per gli articoli inclusi era che si trattasse di articoli originali scritti in inglese e pubblicati in full text in una rivista peer-reviewed. Per quanto riguarda il disegno dello studio, sono stati inclusi solo gli studi che riportavano dati empirici (coorte, caso-controllo, studio randomizzato controllato [RCT] e osservazionale).

Gli studi erano idonei per l'inclusione nella revisione se soddisfacevano i seguenti criteri: partecipanti di età ≥ 18 anni; dolore non oncologico ≥ 3 mesi; l'utilizzo di interventi multidisciplinari (che includano un minimo di tre gruppi professionali separati, come un medico, un fisioterapista, uno psicologo, un dietologo e un terapeuta occupazionale); e trattati in un contesto di

assistenza primaria (IASP Terminology, 1994). L'ambiente di assistenza primaria è stato definito come un'unità che si occupa di una popolazione generale non selezionata, basata sulla comunità, di tutte le età (tutti i pazienti, esclusi solo quelli che utilizzano la medicina del lavoro o quando il trattamento viene fornito in assistenza sanitaria specializzata).

Due autori (M.H. e M.M.) hanno vagliato in modo indipendente titoli e abstract dalla ricerca bibliografica per determinare l'idoneità. I testi integrali sono stati valutati in modo indipendente da due autori (M.H. e M.M.). Un protocollo predefinito per l'estrazione dei dati è stato definito e utilizzato da tutti i revisori. Due revisori (M.H. e M.M.) hanno estratto i dati secondo il protocollo.

La qualità metodologica e di reporting degli studi inclusi è stata valutata utilizzando lo strumento di valutazione della qualità dello studio del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) per studi osservazionali di coorte e trasversali e studi di intervento controllati (National Heart, Lung, and Blood Institute, 2019). Due autori (M.H. e M.M.) hanno eseguito in modo indipendente la valutazione della qualità.

3 | RISULTATI

3.1 | Caratteristiche dello studio

Un totale di 17 studi ha soddisfatto i criteri di inclusione dopo che la ricerca supplementare condotta nel giugno 2023 ha portato a uno studio aggiuntivo. La Figura 1 illustra il processo di inclusione.

I 17 studi inclusi sono stati condotti nel periodo 1999-2023. Sette studi avevano un disegno prospettico di coorte, tre un disegno di coorte retrospettivo, altri due un disegno osservazionale retrospettivo (interviste individuali e questionari combinati) e cinque erano RCT. Otto studi avevano gruppi di controllo. I rapporti di Nordin et al. e Calner et al. si basavano sugli stessi dati RCT. I dati sono stati raccolti

Tabella 1 Panoramica delle caratteristiche degli studi inclusi. (continua)

Author (year)	Study design and setting	Participants	Intervention	Follow-up time	Outcome measures
Angeles et al. (2013)	RCT; McMaster Family Practice and Stonechurch Family Health Centre, Hamilton, Ontario, Canada; 2009–2010	Persistent pain; Intervention <i>n</i> = 29; control group <i>n</i> = 34	Group-based; 8-week program, 2 hours per week; mindfulness; pain education; physical activity	6 months	Number of visits; QoL (SF-36)
Barry et al. (2019)	Retrospective cohort; Multidisciplinary primary care clinic, Chilliwack, British Columbia, Canada; 2014–2018	Persistent pain; complex or unattached patients <i>n</i> = 70	Non-pharmacological methods; Pain education	^a	Health care utilization; Opioid administration
Calher et al. (2017)	RCT; Primary healthcare centers, Norrbotten county, Sweden; 2011–2014	Persistent pain; MMR + web program <i>n</i> = 60; MMR only <i>n</i> = 49	MMR = two or three treatment sessions per week for at least 6 weeks; Web-BCPA = behaviour change program for activity	4, 12 months	Pain disability (PDI); Pain intensity (VAS); QoL (SF-36); Work-related aspects (WAI)
Nordin et al. (2016)					Activity adherence; Activity feasibility; Coping (CSQ); Pain intensity (VAS); Self-efficacy (ASES; GSE); Treatment satisfaction
Clare et al. (2019)	Retrospective observational; Lewisham & Greenwich NHS Trust, London, England	Persistent pain; <i>n</i> = 50	Group-based; 10 weeks (30h); CBT; Pain education	6 weeks, 6 months	Catastrophizing (PCS); Depression (BDI-II); Kinesiophobia (TSK); Pain (BPI); Physical assessment
Dobscha et al. (2009)	RCT; five primary care clinics of one Department of Veterans Affairs Medical Center, US; 2006–2008	Persistent pain; Intervention <i>n</i> = 187; Treatment as usual <i>n</i> = 214	Group + individual; Clinician education program (Assessment, education and activation, symptom monitoring, feedback and recommendations to clinicians, facilitation of specialty care)	3, 6, 12 months	Depression (PHQ-9); Pain disability (RMDQ); Pain intensity (CPG); QoL (EQ-5D)
Eklund et al. (2020)	Prospective cohort; 11 primary health care centers, Sweden; 2012–2015	Persistent pain; <i>n</i> = 234	Group+individual; 6–10 weeks; Coping strategies; Pain education; Physical activity; Relaxation	12 months	Cost-effectiveness (EQ5D); Sickness absence
Pietilä-Holmner et al. (2020)					Activity (FRD); Anxiety (HADS-A); Catastrophizing (PCS); Depression (HADS-D); Pain Acceptance (CPAQ); Pain intensity (NRS); QoL (Lisat-11, EQ-5D); Sickness absence
Gustavsson et al. (2018)	RCT; six primary health care centers, Sweden; 2011–2013	Persistent pain; ALAR + MMR <i>n</i> = 34; MMR only <i>n</i> = 31	Individual; ALAR: 10 weeks, ten sessions and homework MMR; psychological methods, physical activity	12 months	Anxiety (HADS-A); Catastrophizing (PCS); Cost-effectiveness; Depression (HADS-D); Kinesiophobia (TSK); Pain disability (PDI); QoL (EQ-5D); Self-efficacy (SES); Sickness absence
Joypaul et al. (2019b)	Prospective observational; Gold Coast Primary Health Network, South-East Queensland, Australia; 2015–2016	Persistent pain; <i>n</i> = 252	Group + individual; six monthly sessions; pain education; self-management resources	12 months	Analgesic administration; Functioning; Hospitalization; QoL; Self-efficacy (PSEQ)

TABLE 1 Overview of the characteristics of included studies.

Tabella 1 (segue)

Author (year)	Study design and setting	Participants	Intervention	Follow-up time	Outcome measures
Kwon et al. (2021)	Retrospective cohort: Academic military family medicine clinic, Virginia, US 2015	Persistent pain; <i>n</i> = 54	Three visits. Biopsychosocial management. Complementary treatments (acupuncture, dry needling, cranial electrical stimulation, and gua-sha)	12, 36 months	Opioid consumption (Opioid Risk Tool), Disability (ODI), Self-efficacy (PSEQ-2), depression (PHQ-9)
Mårtensson et al. (1999)	Prospective longitudinal cohort; Primary health care setting, Sweden	Persistent pain; <i>n</i> = 70	Group-based; 6 weeks; ego-strengthening psychotherapy	6, 48 months	General well-being; influence of intervention (PPC); pain management ability; perceived complaints (VAS)
Mårtensson et al. (2004)		Persistent pain; <i>n</i> = 54		12, 24 months	disability; health care utilization; sickness absence
Seal et al. (2020)	Prospective cohort; Veterans Affairs Medical Center, Northern California, US.; 2015–2018	Persistent pain; IPT <i>n</i> = 147; Treatment as usual <i>n</i> = 147	Individual; no specific program; short-term biopsychosocial management	3, 6 months	frequency of adverse clinical events; opioid administration
Sennehed et al. (2020)	Retrospective cohort; registry study; Skåne Health Care Register, Sweden; 2010–2011	Persistent pain; MMR <i>n</i> = 2874; Treatment as usual <i>n</i> = 603	Group-based; 8 weeks	24 months	Sickness absence
Stein and Miculescu (2013)	Prospective cohort; Primary health care unit in Arvika, Sweden; 2008–2011	Persistent pain; <i>n</i> = 51	Group-based; 6 weeks; CBT; body awareness and mindfulness; pain education; physical activity	12 months	Depression and anxiety (HADS); health care utilization; opioid consumption; pain (SF-36; NRS, MPI); QoL (EQ-5D, SF36); sickness absence
Bults et al. (2023)	Prospective cohort; primary health care setting, Netherlands	Persistent pain; multidisciplinary treatment <i>n</i> = 43; treatment as usual = 46	Individual; PNE psychological treatment, physical therapy 5–20 sessions	12 months	Pain intensity (NRS); Widespread Pain Index (WPI); HR-QoL (RAND-36); central sensitization (CSI); catastrophizing (PCS); Satisfaction (CQ-Index Module Pain) Post hoc analysis: Illness perception (IPQ-B), depression and anxiety (HADS)

Abbreviations: ALAR, activity and life-role targeting rehabilitation program; ASES, Arthritis Self-Efficacy Scale; BDI-II, Beck Depression Inventory-II; BPI, Brief Pain Inventory; CBT, cognitive behavioural therapy; CPAQ, Chronic Pain Acceptance Questionnaire; CPG, Chronic Pain Grade; CSI, Central Sensitization Inventory; CSQ, two-item Coping Strategies Questionnaire; EQ-5D, European Quality of Life Instrument; FRI, Functional Rating Index; GSE, General Self-Efficacy Scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; IPQ-B, Brief Illness Perception Questionnaire; IPT, Integrated Pain Team; LiSat-11, Life Satisfaction Questionnaire; MMR, multimodal rehabilitation; MPI, Multidimensional Pain Inventory; NRS, Numeric Rating Scale; ODI, Oswestry Disability Index; PCS, Pain Catastrophizing Scale; PDI, Pain Disability Index; PHQ-9, Patient Health Questionnaire 9; PNE, Pain Neuroscience Education; PPC, Personality-Physical-Cognitive Questionnaire; PSEQ, Pain Self-efficacy Questionnaire; QoL, quality of life; RCT, randomized controlled trial; RMDQ, Roland Morris Disability Questionnaire; SES, Self-Efficacy Scale; SF-36, 36-item Short-Form Health Survey; TSK, Tampa Scale for Kinesiophobia; WAI, Work Ability Index; Web-BCPA, Web behaviour change program for activity; WPI, Widespread Pain Index.

^aData not available.

dai centri di assistenza sanitaria di base nella contea di Norrbotten in Svezia nel periodo 2011-2014 (Calner et al., 2017; Nordin et al., 2016). Anche gli studi di Pietilä-Holmner et al. e Eklund et al. si basavano entrambi sugli stessi dati; dati provenienti da 11 centri di assistenza sanitaria primaria in Svezia, raccolti nel periodo 2012-2015 (Eklund et al., 2020; Pietilä-Holmner et al., 2020). Sono stati inclusi due studi di Mårtensson et al., entrambi condotti utilizzando gli stessi dati, ma riportando risultati diversi (Mårtensson et al., 1999; Mårtensson et al., 2004). Nove dei 17 studi inclusi sono stati condotti in Svezia (Calner et al., 2017; Eklund et al., 2020; Gustavsson et al., 2018; Mårtensson et al., 1999; Mårtensson et al., 2004; Nordin et al., 2016; Pietilä-Holmner et al., 2020; Sennehed et al., 2020; Stein & Miculescu, 2013), tre negli Stati Uniti (Dobscha et al., 2009; Seal et al., 2020), due in Canada (Angeles et al., 2013; Barry & Chris, 2019), uno in Australia,

uno in Inghilterra e uno nei Paesi Bassi (Bults et al., 2023; Clare et al., 2019; Joypaul et al., 2019b; Tabella 1).

3.2 | Valutazione della qualità degli studi inclusi

La qualità degli studi inclusi è riassunta nella Tabella 2. Nel complesso, la qualità interna degli studi è risultata relativamente bassa o non riportata.

Il numero dei partecipanti variava tra 50 e 3477. Il numero mediano di partecipanti agli studi è stato di 99. Solo tre degli studi hanno raggiunto una buona qualità di rendicontazione dopo la valutazione della qualità. La maggior parte degli studi ha avuto una discreta qualità di segnalazione. Alcuni degli studi sono stati valutati come di scarsa qualità di segnalazione (Tabella 2).

Tabella 2 Valutazione della qualità dello studio (National Heart, Lung, and Blood Institute [NHLBI] Study Quality Assessment Tool for Observational Cohort and for Cross-sectional Studies and Controlled Intervention Studies; Pietilä-Holmner et al., 2020).

Author (year)	NHLBI assessment tool	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Quality rating
Angeles et al. (2013)	CIS	Yes	Yes	Yes	CD	CD	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No	P
Barry and Chris (2019)	OCCSS	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	CD	No	P
Calner et al. (2017)	CIS	Yes	Yes	Yes	CD	CD	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	No	F
Nordin et al. (2016)	CIS	Yes	Yes	Yes	CD	CD	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	No	F
Clare et al. (2019)	OCCSS	Yes	Yes	Yes	Yes	No	NA	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	No	CD	Yes	F
Dobscha et al. (2009)	CIS	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	G
Eklund et al. (2020)	OCCSS	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	F						
Pietilä-Holmner et al. (2020)	OCCSS	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	NR	No	Yes	G
Gustavsson et al. (2018)	CIS	Yes	Yes	No	No	CD	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	P
Joyppaul et al. (2019b)	OCCSS	Yes	No	Yes	Yes	No	NA	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	F
Kwon et al. (2021)	OCCSS	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	CD	Yes	Yes	F
Mårtensson et al. (1999)	OCCSS	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	F
Mårtensson et al. (2004)	OCCSS	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	F
Seal et al. (2020)	OCCSS	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	G
Sennehed et al. (2020)	OCCSS	No	Yes	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	P
Stein & Miclescu, 2013	OCCSS	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	NR	Yes	Yes	F
Bults et al., 2023	OCCSS	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	CD	F						

Abbreviazioni: CD, non è possibile determinare; Strumento di studi di intervento controllato CIS, NHLBI; F, l'equa qualità della rendicontazione; G, buona qualità di segnalazione; NA, non applicabile; NR, non riportato; OCCSS, coorti osservazionali NHLBI e strumento di studi trasversali; P, scarsa qualità dei rapporti.

Valutazione della qualità degli studi di intervento controllato (CIS)

1. Lo studio è stato descritto come randomizzato, uno studio randomizzato, uno studio clinico randomizzato o un RCT?
2. Il metodo di randomizzazione era adeguato (cioè l'uso di compiti generati casualmente)?
3. L'assegnazione del trattamento è stata nascosta (in modo che non fosse possibile prevedere le assegnazioni)?
4. I partecipanti allo studio e i fornitori erano ciechi all'assegnazione del gruppo di trattamento?
5. Le persone che hanno valutato i risultati erano cieche rispetto ai compiti di gruppo dei partecipanti?
6. I gruppi erano simili al basale su caratteristiche importanti che potrebbero influenzare i risultati (ad esempio, dati demografici, fattori di rischio e condizioni di comorbidità)?
7. Il tasso complessivo di abbandono dello studio all'endpoint è stato pari o inferiore al 20% rispetto al numero assegnato al trattamento?
8. Il tasso di abbandono differenziale (tra i gruppi di trattamento) all'endpoint era di 15 punti percentuali o inferiore?
9. C'è stata un'elevata aderenza ai protocolli di intervento per ciascun gruppo di trattamento?
10. Sono stati evitati altri interventi o sono stati evitati in modo simile nei gruppi (ad esempio, trattamenti di fondo simili)?
11. I risultati sono stati valutati utilizzando misure valide e affidabili, implementate in modo coerente in tutti i partecipanti allo studio?
12. Gli autori hanno riferito che la dimensione del campione era sufficientemente grande da essere in grado di rilevare una differenza nell'esito principale tra i gruppi con almeno l'80% di potenza?
13. I risultati sono stati riportati o i sottogruppi analizzati sono stati prespecificati (cioè identificati prima che le analisi fossero condotte)?
14. Sono stati analizzati tutti i partecipanti randomizzati nel gruppo a cui erano stati originariamente assegnati, cioè hanno utilizzato un'analisi intention-to-treat?

Strumento di valutazione della qualità per studi osservazionali di coorte e trasversali (OCCSS)

1. La domanda di ricerca in questo documento è stata chiaramente indicata?
2. La popolazione in studio è stata chiaramente specificata e definita?
3. Il tasso di partecipazione degli aventi diritto è stato almeno del 50%?
4. Tutti i soggetti sono stati selezionati o reclutati dalla stessa popolazione o da popolazioni simili (compreso lo stesso periodo di tempo)?
I criteri di inclusione ed esclusione per la partecipazione allo studio erano prespecificati e applicati in modo uniforme a tutti i partecipanti?
5. È stata fornita una giustificazione della dimensione del campione, una descrizione della potenza o una stima della varianza e dell'effetto?
6. Per le analisi contenute nel presente documento, l'esposizione o le esposizioni di interesse sono state misurate prima della misurazione dei risultati?
7. Il lasso di tempo era sufficiente per poter ragionevolmente aspettarsi di vedere un'associazione tra esposizione e risultato, se esisteva?
8. Per le esposizioni che possono variare in quantità o livello, lo studio ha esaminato diversi livelli di esposizione in relazione all'esito (ad esempio, categorie di esposizione o esposizione misurata come variabile continua)?
9. Le misure di esposizione (variabili indipendenti) erano chiaramente definite, valide, affidabili e implementate in modo coerente in tutti i partecipanti allo studio?
10. L'esposizione o le esposizioni sono state valutate più di una volta nel corso del tempo?
11. Le misure di esito (variabili dipendenti) erano chiaramente definite, valide, affidabili e implementate in modo coerente in tutti i partecipanti allo studio?
12. I valutatori dei risultati erano ciechi sullo stato di esposizione dei partecipanti?
13. La perdita al follow-up dopo il basale è stata pari o inferiore al 20%?
14. Le principali variabili potenziali confondenti sono state misurate e aggiustate statisticamente per il loro impatto sul rapporto tra esposizione e risultato?

3.3 | Caratteristiche dell'intervento

Sia la composizione del team che i contenuti degli interventi si sono rivelati molto eterogenei. Un totale di 10 differenti figure professionali è stato coinvolto nei diversi interventi: psicologo, fisioterapista, medico (medico generico, internista, geriatra e psichiatra), terapeuta occupazionale, farmacista, assistente sociale, infermiere, dietologo, fisiologo dell'esercizio fisico e consulente di salute

comportamentale. Il numero mediano di professioni che hanno contribuito a ciascun gruppo di trattamento è stato di 5. Il fisioterapista e il medico sono state le professioni più comunemente coinvolte (entrambi coinvolti per il 94,1% di tutti gli interventi) e la maggior parte degli interventi ha incluso anche il contributo di uno psicologo (58,8%). Tutte le composizioni dei team multidisciplinari sono presentate nella Tabella 3.

Tabella 3 Le discipline sanitarie incluse nell'intervento multidisciplinare in ogni studio.

Study	Physician (gp)	Physical therapist	Psychologist	Occupational therapist	Nurse	Pharmacist	Social worker	Dietician	Others ^a
Angeles et al. (2013)	X	X		X		X	X	X	
Barry & Chris et al. (2019)	X	X	X		X	X			
Calner et al. (2017)	X	X	X	X	X				
Nordin et al. (2016)									
Clare et al. (2019)		X	X		X				
Dobscha et al. (2009)	X	X	X						X
Eklund et al. (2020)	X	X	X	X			X		
Pietilä-Holmner et al. (2020)									
Gustavsson et al. (2018)	X	X		X					
JoyPaul et al. (2019b)	X	X	X		X	X		X	X
Kwon et al. (2021)	X	X			X	X			X
Mårtensson et al. (1999)	X	X		X	X		X		
Mårtensson et al. (2004)									
Seal et al. (2020)	X		X			X			
Sennehed et al. (2020)	X	X	X	X					
Stein and Miculescu (2013)	X	X	X	X					
Bults et al. (2023)	X	X	X						
% Of studies	94,1	94,1	58,8	41,2	29,4	29,4	17,6	11,8	17,6

^aExercise physiologist (JoyPaul et al., 2019a, 2019b), internist (Dobscha et al., 2009), behavioural health consultant (JoyPaul et al., 2019a; JoyPaul et al., 2019b), psychiatrist (Kwon et al., 2021).

La durata degli interventi definiti variava da 6 a 10 settimane. Sei degli interventi sono stati basati sul gruppo (Angeles et al., 2013; Clare et al., 2019; JoyPaul et al., 2019b; Mårtensson et al., 1999; Mårtensson et al., 2004; Stein & Miculescu, 2013), 6 erano individuali (Barry & Chris, 2019; Bults et al., 2023; Dobscha et al., 2009; Gustavsson et al., 2018; Kwon et al., 2021; Seal et al., 2020) e 5 includevano sessioni sia di gruppo che individuali (Calner et al., 2017; Eklund et al., 2020; Nordin et al., 2016; Pietilä-Holmner et al., 2020; Sennehed et al., 2020). Tutti gli interventi hanno comportato una componente psicoeducativa oltre all'attività fisica. Le tecni-

che cognitivo-comportamentali sono state utilizzate in otto interventi (Barry & Chris, 2019; Bults et al., 2023; Calner et al., 2017; Clare et al., 2019; Nordin et al., 2016; Seal et al., 2020; Sennehed et al., 2020; Stein & Miculescu, 2013).

L'applicazione di software educativi digitali autoguidati è stata riportata in due studi, che hanno entrambi utilizzato gli stessi dati (Calner et al., 2017; Nordin et al., 2016). In uno studio, l'attenzione si è concentrata sulla formazione dei professionisti oltre alle misurazioni dei risultati relative ai pazienti (Dobscha et al., 2009). La tabella 1 illustra i principali contenuti di ciascun intervento.

Tabella 4 Risultati analizzati, strumenti di valutazione e sintesi dei risultati.

Analysed outcome	Tool of assessment (scale/measure)	Results (statistically significant improvements $p < 0.05$)
QoL (n = 6) Angeles et al. Calner et al., Dobscha et al., Eklund et al. + Pietilä-Holmner et al., Bults et al.	Short Form Health Survey Questionnaire (SF-36) EuroQol-5D (EQ-5D) Life Satisfaction Questionnaire (Li-Sat) Rand 36-Item Health Survey (RAND-36)	QoL improved in 1/5 studies (Eklund et al.)
Pain intensity (n = 6) Calner et al. + Nordin et al., Dobscha et al., Mårtensson et al., 1999. Stein et al., Bults et al.	Visual Analogue Scale(VAS) Numeric Rating Scale (NRS) Chronic Pain Grade Scale(CPG)	Pain intensity decreased in 2/5 studies (Dobscha et al., Mårtensson et al., 1999)
Pain disability (n = 6) Calner et al. Dobscha et al Gustavsson et al. Pietilä-Holmner et al. Kwon et al. Bults et al.	Pain Disability Index (PDI) Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ) Functional Rating Index (FRI) The West Haven–Yale Multidimensional Pain Inventory (MPI) Oswestry Disability Index (ODI) Widespread Pain Index (WPI)	Improvement in 2/5 studies (Dobscha et al., Pietilä-Holmner et al.)
Psychological factors (n = 8) Clare et al. Gustavsson et al. Joypaul et al Nordin et al. Pietilä-Holmner et al. Kwon et al. Bults et al.	Pain Catastrophizing Scale (PCS), Brief Pain Inventory (BPI), Pain Self-Efficacy Questionnaire (PSEQ), Coping Strategies Questionnaire (CSQ), General Self-Efficacy Scale (GSE), and Chronic Pain Acceptance Questionnaire (CPAQ) Arthritis Self-Efficacy Scale (ASES) Brief Illness Perceptions Questionnaire (IPQ-B)	Improvement in 3/7 (Clare et al., Joypaul et al., Pietilä-Holmner et al.)
Depression (n = 7) Clare et al. Dobscha et al Gustavsson et al. Pietilä-Holmner et al. Kwon et al. Stein et al. Bults et al.	Beck Depression Inventory (BDI), Patient Health Questionnaire (PHQ-9), and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	Improvement in 4/6 (Clare et al., Dobscha et al., Pietilä-Holmner et al., Stein et al.)
Work-related aspects (n = 7) Calner et al. Eklund et al. Gustavsson et al. Mårtensson et al., 2004 Pietilä-Holmner et al. Sennehed et al. Stein et al.	Working Ability Index (WAI), sickness absence	Decrease in sickness absences 5/7 (Eklund et al., Gustavsson et al., Mårtensson et al. (2004) Pietilä-Holmner et al., Stein et al.)
Opioid consumption (n = 5) Barry et al. Joypaul et al. Seal et al. Stein et al. Kwon et al.	Mean opioid dose, prescriptions	Decrease in 3/5 (Barry et al., Seal et al., Kwon et al.)
Physical functioning (n = 2) Clare et al. Gustavsson et al.	Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK) Number of sit-to-stands in 1 min	Improvement in 1/2 (Clare et al.)
Analysed outcome	Tool of assessment (scale/measure)	Results (statistically significant improvements $p < 0.05$)
Economical aspects (n = 6) Angeles et al., Clare et al., Eklund et al., Gustavsson et al., Mårtensson et al. (2004), Stein et al.	Number of clinic visits Cost-effectiveness	Decrease in clinic visits 3/6 (Angeles et al., Clare et al., Mårtensson et al.) Positive results in cost-utility analyses in 2/6 (Eklund et al., Gustavsson et al.)

3.4 | Misurazioni dei risultati clinici

Nella maggior parte degli studi, l'obiettivo era quello di esaminare se le sessioni terapeutiche predefinite avessero un effetto sui risultati predefiniti. Le misure dei risultati degli studi inclusi hanno mostrato una grande variabilità. La qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) è stata utilizzata come misura di risultato primario o secondario in 6/17 studi, l'intensità del dolore o la disabilità in 8/17 studi e specifiche misurazioni psicologiche in 5/17 studi, mentre la depressione e/o l'ansia sono state esaminate in 6/17 studi, gli aspetti legati al lavoro in 7/17 studi, la funzionalità fisica in 3/17 studi, il consumo di oppioidi in 5/17 studi, e gli aspetti economici (costo-utilità; numero di visite cliniche) in 5/17 studi. Altri parametri esaminati includevano la soddisfazione per il trattamento, nonché le capacità di gestione del dolore, il benessere generale, i sintomi percepiti e l'influenza percepita dell'intervento (Bults et al., 2023; Mårtensson et al., 1999; Nordin et al., 2016). Una panoramica dei risultati degli studi in termini di misure di outcome primario e secondario è fornita nella Tabella 4. Nessuno degli studi inclusi ha riportato un deterioramento statisticamente significativo dei parametri considerati.

3.4.1 | Qualità della vita

Per misurare la qualità della vita (QoL) sono stati utilizzati l'European Quality of Life Instrument (EQ-5D), il Short Form Health Survey Questionnaire (SF-36) e il Life Satisfaction Questionnaire (LiSat). Il miglioramento della QoL è stato osservato in due studi, entrambi basati sugli stessi dati (Eklund et al., 2020; Pietilä-Holmner et al., 2020). Secondo Pietilä-Holmner e colleghi, l'indice medio EQ-5D è aumentato da 0,23 (intervallo interquartile [IQR] 0,60) a 0,62 (IQR 0,53) durante il follow-up di 1 anno, $p < 0,001$, e la VAS media EQ-5D è aumentata da 44,0 a 50,0, $p < 0,001$. Tuttavia, nonostante l'aumento dei punteggi EQ-5D, non è stato osservato alcun miglio-

ramento significativo nei domini della vita o della vocazione Li-Sat (Pietilä-Holmner et al., 2020). Il sondaggio RAND-36 è stato utilizzato da Bults e colleghi e, a 6 mesi, il gruppo di intervento ha valutato la propria salute generale in modo statisticamente migliore rispetto al gruppo di controllo, ma a 12 mesi non ha più visto un cambiamento significativo (Bults et al., 2023).

3.4.2 | Intensità del dolore e disabilità

L'intensità del dolore è stata misurata con la Visual Analogue Scale (VAS), la Numeric Rating Scale (NRS) e la sottoscala di intensità del dolore Chronic Pain Grade Scale (CPG). La disabilità del dolore è stata misurata con l'indice di disabilità del dolore (PDI), il Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ) e l'Oswestry Disability Index (ODI). Le misurazioni utilizzate per tenere conto sia dell'intensità del dolore che dell'interferenza correlata al dolore sono state il West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (MPI), il Brief Pain Inventory (BPI) e la sottoscala del dolore corporeo SF-36. Un miglioramento in termini di intensità del dolore è stato osservato in uno studio: Dobscha e colleghi hanno riportato una diminuzione della sottoscala dell'intensità del dolore CPG (variazione dal basale al punto di follow-up a 12 mesi di -4,7 [IC 95% da -6,9 a -2,5] nel gruppo di intervento e -0,6 [IC 95% da -2,6 a 1,5] nel gruppo di controllo, $p = 0,01$) (Dobscha et al., 2009). In esso, anche la disabilità del dolore misurata dall'RMDQ è diminuita: -1,4 contro -0,2, $p = 0,004$, rispettivamente (Dobscha et al., 2009). In uno studio è stato riportato un miglioramento nella sottoscala di interferenza BPI, ma non nella sottoscala di intensità, (Clare et al., 2019). Inoltre, Angeles e colleghi hanno riportato un miglioramento del dolore corporeo SF-36 (aumento di 9,2 punti nel gruppo di intervento precoce rispetto a una diminuzione di 3,9 punti nel gruppo di intervento ritardato, $p < 0,01$ [punteggio di 100 che non rappresenta dolore nel punteggio SF-36]) (Angeles et al., 2013).

3.4.3 | Misurazioni psicologiche

I punteggi utilizzati per misurare i fattori psicologici includevano la Arthritis Self-Efficacy Scale (ASES), la Pain Catastrophizing Scale (PCS), il Pain Self-Efficacy Questionnaire (PSEQ), il Coping Strategies Questionnaire (CSQ), il General Self-Efficacy Scale (GSE), il Chronic Pain Acceptance Questionnaire (CPAQ) e il Brief Illness Perceptions Questionnaire (IPQ-B).

Entrambi i due studi che hanno utilizzato PCS hanno riscontrato una significativa diminuzione del catastrofismo (Pietilä-Holmner et al.: 21,0 al basale e 18,0 a 1 anno, $p < 0,001$; Clare et al.: 33,4 al basale e 24,4 alla fine dell'intervento, $p < 0,001$) (Connell et al., 2022; Pietilä-Holmner et al., 2020). Joypaul e colleghi hanno riportato un aumento significativo dell'autoefficacia (PSEQ) dopo l'intervento (23,1 al basale e 35,3 a 8 mesi, $p < 0,001$), mentre Clare e colleghi, nonché Kwon e colleghi non hanno riscontrato alcun cambiamento statisticamente significativo nella PSEQ (Clare et al., 2019; Joypaulet al., 2019b; Kwon et al., 2021). Pietilä-Holmner e colleghi hanno riscontrato un effetto positivo nelle sottoscale sia dell'impegno nell'attività CPAQ che della propensione al dolore (Pietilä-Holmner et al., 2020). Bults e colleghi hanno riportato un effetto significativo sulla percezione della malattia, con l'intervento che è stato significativamente più efficace nel ridurre le percezioni negative della malattia e nell'aumentare la salute percepita. Tuttavia, i cambiamenti nella percezione della malattia nel gruppo di intervento non sono stati ritenuti clinicamente rilevanti (Bults et al., 2023).

3.4.4 | Depressione e ansia

La depressione è stata misurata dalla Beck Depression Inventory II (BDI-II) in uno studio, dal Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) in due studi e dall'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in tre studi. Nello studio di Pietilä-Holmner et al., il livello di depressione è migliorato in quattro

studi (Clare et al., 2019; Dobscha et al., 2009; Pietilä-Holmner et al., 2020; Stein & Miclescu, 2013). Il livello di ansia è diminuito in uno studio (sottoscala dell'ansia HADS 9,0 al basale e 8,0 a 1 anno, $p < 0,001$); nell'altro studio, la significatività statistica non è stata raggiunta (8,71 al basale vs. 7,0 a 12 mesi, $p > 0,05$) (Pietilä-Holmner et al., 2020; Stein & Miclescu, 2013). Uno studio non ha riportato risultati numerici e ha solo stabilito che non c'è stato alcun cambiamento statisticamente significativo (Kwon et al., 2021).

3.4.5 | Consumo di oppioidia

La dose media giornaliera di oppioidi in equivalenti di morfina è stata più comunemente utilizzata come misura di risultato correlata agli analgesici. Secondo Barry e colleghi, l'89% dei partecipanti allo studio ha ridotto la dose giornaliera di oppioidi. In questo studio, la dose media giornaliera di oppioidi è stata ridotta da 183 a 70 mg equivalenti di morfina (Barry & Chris, 2019). Risultati simili sono stati osservati in uno studio di Seal e colleghi: coloro che hanno ricevuto una gestione intensiva del dolore hanno ridotto la loro dose di oppioidi da una media di 124,1 mg equivalenti di morfina al basale a 68,4 mg equivalenti di morfina a 6 mesi, rispetto alla riduzione da 124,5 mg a 107,1 mg tra coloro che hanno ricevuto il trattamento come al solito (Seal et al., 2020). Secondo Kwon e colleghi, il dosaggio giornaliero equivalente di morfina è diminuito da 31,5 mg a 20,5 mg a 12 mesi dall'intervento, con una diminuzione del 35% (Kwon et al., 2021).

3.4.6 | Funzionamento fisico e capacità lavorativa

La funzionalità fisica è stata misurata con la Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK) in uno studio, il Functional Rating Index (FRI) in uno studio e la sottoscala EQ-5D physical functioning in un altro studio. Il miglioramento è stato osservato nel TSK (43,2 al basale vs. 35,9 dopo l'intervento, $p < 0,001$) da Clare e colleghi e nel FRI (60,0 al basale vs. 55,0 a 1 anno, $p < 0,001$) da Pietilä-Holmner e colleghi

(Clare et al., 2019; Pietilä-Holmner et al., 2020).

Le assenze per malattia sono state significativamente ridotte in cinque dei sei studi che hanno esaminato questo parametro (Eklund et al., 2020; Gustavsson et al., 2018; Mårtensson et al., 1999; Mårtensson et al., 2004; Pietilä-Holmner et al., 2020; Stein & Miculescu, 2013). Pietilä-Holmner e colleghi hanno riferito che la percentuale di coloro che erano in congedo per malattia a tempo pieno è stata ridotta dal 20,9% al 15,0% 1 anno dopo l'intervento, $p = 0,027$. Hanno identificato le variabili associate alla probabilità di non essere in congedo per malattia al follow-up di 1 anno: intensità del dolore la settimana precedente (OR 0,83 [IC 95% 0,72-0,97], $p = 0,021$); FRI (OR 0,96 [IC 95% 0,95-0,98], $p < 0,001$); e la capacità lavorativa auto-correlata (OR 1,27 [IC 95% 1,14-1,41], $p < 0,001$) sono emersi come fattori esplicativi (Pietilä-Holmner et al., 2020).

3.4.7 | Aspetti economici

Tutti e sei gli studi che hanno esaminato gli aspetti economici hanno riscontrato effetti positivi legati agli interventi in termini di numero di visite cliniche o di costo-efficacia calcolata (Angeles et al., 2013; Clare et al., 2019; Eklund et al., 2020; Gustavsson et al., 2018; Mårtensson et al., 2004; Stein & Miculescu, 2013). Secondo Eklund e colleghi, i costi per anno di vita aggiustato per la qualità (QALY) di un programma di riabilitazione multimodale sono stati di 18.704 euro a 1 anno rispetto al trattamento abituale. Tuttavia, poiché hanno estrapolato i loro risultati utilizzando i risultati di precedenti studi a lungo termine, il rapporto costo-utilità incrementale era del 20%-25% del rapporto costo-utilità incrementale al follow-up di 1 anno e la riabilitazione multimodale è stata quindi suggerita come efficace in termini di costi (Eklund et al., 2020). Uno studio che ha esaminato il rapporto costo-efficacia della combinazione di un programma di riabilitazione mirato all'attività e al ruolo di vita (ALAR) con la riabilitazione multimodale del dolore ha dimostrato costi più elevati a breve termine, ma effetti economici favorevoli per la

salute a lungo termine (Gustavsson et al., 2018).

3.4.8 | Altre variabili considerate

L'esperienza del paziente è stata presa in considerazione in due studi. Nel loro studio che ha esaminato la riabilitazione multimodale combinata con un programma di cambiamento comportamentale web, rispetto alla sola riabilitazione multimodale, Nordin e colleghi hanno riscontrato una maggiore soddisfazione per il trattamento tra coloro che ricevevano un trattamento basato sul web a 4 mesi (punteggio VAS medio 85 vs. 65, $p < 0,01$) e a 12 mesi (82 vs. 66, $p = 0,003$) (Nordin et al., 2016). In uno studio di Gustavsson e colleghi, oltre la metà dei partecipanti che hanno ricevuto ALAR in aggiunta alla riabilitazione multimodale ha ritenuto di aver partecipato alla pianificazione della propria riabilitazione, rispetto a uno su quattro tra coloro che hanno ricevuto solo la riabilitazione multimodale (Gustavsson et al., 2018).

Mårtensson et al. (1999) hanno scoperto che il benessere generale auto-valutato ha mostrato un aumento significativo nel test (VAS; PPC) subito dopo l'intervento. Questo cambiamento persiste anche nel test a lungo termine. Inoltre, la capacità di gestione del dolore ha mostrato un aumento significativo nel test a lungo termine rispetto alla valutazione prima dell'intervento. L'85% ha riferito una maggiore capacità di influenzare i sintomi attraverso le conoscenze acquisite durante l'intervento. Questo cambiamento persisteva nel test a lungo termine a 48 mesi di follow-up (Mårtensson et al., 1999).

4 | DISCUSSIONE

Lo scopo di questa revisione sistematica è stato quello di esplorare se esistono studi sui programmi multidisciplinari di gestione del dolore persistente e come gli interventi sono stati organizzati nelle cure primarie. La revisione ha rivelato la scarsità di studi sui programmi multidisciplinari per la gestione del dolore persistente organizzati nelle cure primarie. I

contenuti, le impostazioni, così come i protocolli di studio e i risultati dei programmi esistenti hanno mostrato una grande eterogeneità. Non è stato possibile analizzare quantitativamente i risultati degli studi esistenti. La qualità degli studi è risultata relativamente bassa.

Stime recenti hanno suggerito che la prevalenza del dolore persistente è di circa il 20% e la prevalenza del dolore persistente ad alto impatto è dell'8% tra gli adulti negli Stati Uniti (Dahlhamer et al., 2018). Secondo Mäntyselkä e colleghi, il 40% delle visite di assistenza primaria in Finlandia è dovuto al dolore (Mäntyselkä et al., 2001). È noto che molteplici fattori medici, sociali e di stile di vita si associano al dolore persistente (Marttinen et al., 2018; Mills et al., 2019). In questo quadro, le cure primarie, accessibili a tutti, potrebbero fornire un ambiente ideale per organizzare il trattamento olistico della maggior parte dei pazienti che soffrono di dolore persistente. Le stime di costo-efficacia supportano questo concetto (Angeles et al., 2013; Clare et al., 2019; Eklund et al., 2020; Gustavsson et al., 2018; Mårtensson et al., 2004; Stein & Miculescu, 2013). Pertanto, è sorprendente che, in questo caso, siano emersi così pochi programmi di trattamento strutturati. Si può ipotizzare che la maggior parte dei team di trattamento nelle cure primarie si sia tradizionalmente basata sulla collaborazione tra medici generici e infermieri e potrebbe essere una sfida costruire un team multidisciplinare per la gestione del dolore persistente. Inoltre, le risorse finanziarie potrebbero non essere state ottimizzate per i team più versatili. È anche possibile che questa revisione non fornisca una visione completa della disponibilità di programmi multidisciplinari, che possono esistere ma non sono stati studiati e segnalati. In generale, l'attività di ricerca nell'assistenza primaria è bassa rispetto a quella nell'assistenza specialistica. Ciò può essere dovuto alla carenza di risorse e al carico di lavoro, ma, probabilmente, alla mancanza di cultura della ricerca.

Secondo i risultati qui presentati, la qualità degli

studi è apparsa piuttosto bassa. Le dimensioni del campione erano basse negli studi clinici. Il tasso di partecipazione di tutti i pazienti eleggibili è stato inferiore al 50% in una percentuale relativamente ampia degli studi (Tabella 2). Inoltre, per quanto riguarda gli studi di intervento controllato, solo uno dei cinque studi ha riportato che la dimensione del campione era sufficientemente ampia da essere in grado di rilevare una differenza nel risultato principale tra i gruppi con almeno l'80% di potenza (Dobscha et al., 2009). I pazienti che soffrono di dolore persistente possono avere scarse risorse in termini di partecipazione agli studi clinici, il che può in parte spiegare i bassi tassi di partecipazione (Tait, 2009). Tuttavia, le cure primarie possono anche mancare di protocolli scientifici sistematici, esperienza e risorse.

Connell et al. hanno condotto una revisione sistematica nel 2022 includendo 13 RCT, il loro obiettivo era identificare le caratteristiche chiave delle strutture e dei processi del team interdisciplinare associati a migliori esiti del dolore per i pazienti che soffrono di dolore cronico in contesti di assistenza primaria. I criteri di inclusione hanno stabilito che il lavoro di squadra era stato identificato se l'intervento includeva almeno due medici. Questa revisione includeva due studi uguali alla nostra revisione. Hanno scoperto che il ruolo clinico più comune negli interventi con qualche effetto clinico era quello di un infermiere responsabile dell'assistenza; Cinque interventi con qualche effetto sul dolore includevano un direttore dell'assistenza. Nel nostro studio, metà dell'intervento ha coinvolto un infermiere (Connell et al., 2022).

L'International Association for the Study of Pain (IASP) definisce la gestione multidisciplinare del dolore come "trattamento multimodale fornito da professionisti di diverse discipline" (IASP Terminology, 1994). Secondo gli studi qui considerati, ci sono molte opzioni su come fornire una gestione multidisciplinare del dolore nella pratica clinica, per quanto riguarda la composizione del team, il

contenuto dell'intervento e la durata del programma. Già nel 1999, Mårtensson e colleghi avevano evidenziato l'importante ruolo dell'educazione al dolore nella gestione del dolore persistente, che, anche secondo le ultime considerazioni, è stato suggerito come elemento chiave negli interventi (Joypaul et al., 2019a; Mårtensson et al., 1999). L'educazione al dolore è stata inclusa nella stragrande maggioranza degli interventi considerati nell'attuale revisione sistematica. Inoltre, la terapia fisica e le tecniche psicologiche/di mindfulness erano presenti in quasi tutti gli interventi. Tuttavia, facendo riferimento ai risultati eterogenei qui riportati, è stato difficile concludere quali caratteristiche specifiche rendano un intervento efficace e fattibile. Inoltre, come evidenziato da Connell e colleghi, le strutture e i processi del team possono influire sui risultati del programma. Si può ipotizzare che un approccio interdisciplinare, in cui la collaborazione in team ha un ruolo centrale, porti a risultati più positivi rispetto a un approccio multidisciplinare. Tuttavia, l'attuale revisione non è stata in grado di identificare se nei programmi di studio qui presentati l'approccio fosse multidisciplinare o interdisciplinare (Connell et al., 2022).

L'attenzione nella gestione del dolore persistente dovrebbe essere rivolta al miglioramento della qualità della vita e del funzionamento di un individuo (Vartiainen et al., 2019). Negli studi inclusi nella presente revisione, sono state considerate molteplici variabili di risultato. È difficile determinare se i cambiamenti nell'intensità del dolore, nel funzionamento fisico, negli aspetti economici o nell'autoefficacia, ad esempio, debbano essere enfatizzati quando si valuta l'efficacia dell'intervento. Pertanto, l'efficacia clinica e sanitaria degli interventi qui considerati non era comparabile. Ad esempio, Stein e colleghi hanno riscontrato un miglioramento in più variabili di risultato ma non nell'intensità del dolore, quando sono stati esaminati gli effetti di un programma di 6 settimane che includeva terapia fisica, consapevolezza del corpo, allenamento, ergonomia, educazione al dolo-

re, CBT e consapevolezza. Una diminuzione del numero di visite dal medico di famiglia, ad esempio, può suggerire un miglioramento dell'autoefficacia e può essere considerata un effetto positivo di un intervento nonostante non ci siano cambiamenti significativi nell'intensità del dolore (Stein & Miculescu, 2013).

Sulla base dell'attuale revisione sistematica, non è possibile fornire raccomandazioni relative a un intervento multidisciplinare per i pazienti con dolore persistente nelle cure primarie. Tuttavia, con il gran numero di pazienti che soffrono di dolore persistente in tutto il mondo, le cure primarie avranno un ruolo chiave nella prevenzione e nel trattamento del dolore persistente. Pertanto, un approccio terapeutico multidisciplinare e olistico dovrebbe essere perseguito per i pazienti con dolore persistente anche nelle cure primarie. Sono necessari futuri interventi di trattamento sistematici e individualizzati, nonché studi di efficacia a lungo termine, per specificare i protocolli di trattamento ottimali per i pazienti con dolore persistente nell'ambito delle cure primarie.

Al meglio delle conoscenze degli autori, la presente revisione sistematica è una delle prime ad esaminare gli studi esistenti sui programmi multidisciplinari per la gestione del dolore persistente nelle cure primarie. La revisione sistematica è stata condotta in conformità alle buone pratiche e alla lista di controllo PRISMA (IASP Terminology, 1994). Si sono verificate alcune limitazioni relative ai dati inclusi. A causa della grande eterogeneità dei disegni di studio, dei contenuti di intervento e delle misure di risultato, non è stato possibile condurre una meta-analisi. La maggior parte degli studi è stata condotta in paesi europei che dispongono di un sistema sanitario pubblico e, pertanto, l'applicazione dei risultati ad altri sistemi sanitari dovrebbe essere fatta con cautela. È possibile che la ricerca dei dati non sia stata in grado di trovare tutti gli studi disponibili, ma abbia riguardato più fonti di dati che presentavano una parziale sovrapposizione. Inoltre, alcuni studi si basavano sugli stessi dati.

5 | CONCLUSIONE

Questa revisione sistematica è stata progettata per sapere se esistono studi su programmi multidisciplinari per la gestione del dolore persistente. La revisione ha rivelato che gli studi su tali interventi terapeutici per i pazienti con dolore persistente sono scarsi. Gli studi esistenti erano eterogenei in termini di caratteristiche di intervento, popolazione, variabili di esito e metodologia di studio. Inoltre, la qualità dello studio era per lo più discreta o scarsa. C'è un urgente bisogno di ulteriori studi su protocolli di trattamento multidisciplinare sistematici per la gestione del dolore persistente nelle cure primarie.

Riconoscimenti

L'autrice Merja Huttunen ha ricevuto il sostegno finanziario del governo per la ricerca per questo studio.

Dichiarazione di conflitto di interessi

Gli autori dichiarano che non ci sono stati conflitti di interesse.

ORCID

Merja H. Huttunen

<https://orcid.org/0000-0002-2429-8433>

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.

© 2024 The Authors. European Journal of Pain published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Pain Federation - EFIC®.

Traduzione a cura di Caterina Aurilio

BIBLIOGRAFIA

- Angeles, R. N., Guenter, D., McCarthy, L., Bauer, M., Wolfson, M., Chacon, M., & Bullock, L. (2013). Group interprofessional chronic pain management in the primary care setting: A pilot study of feasibility and effectiveness in a family health team in Ontario. *Pain Research & Management*, 18(5), 237–242. <https://doi.org/10.1155/2013/491279>
- Barry, A. R., & Chris, C. E. (2019). Treatment of chronic noncancer pain in patients on opioid therapy in primary care: A retrospective cohort study. *Canadian Pharmacists Journal*, 153(1), 52–58. <https://doi.org/10.1177/1715163519887766>
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, 10(4), 287–333. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
- Bujak, B. K., Regan, E., Beattie, P. F., & Harrington, S. (2019). The effectiveness of interdisciplinary intensive outpatient programs in a population with diverse chronic pain conditions: A systematic review and meta-analysis. *Pain Management*, 9(4), 417–429. <https://doi.org/10.2217/pmt-2018-0087>
- Bults, R. M., van Dongen, J. M., Ostelo, R. W. J. G., Nijs, J., Keizer, D., & van Wilgen, C. P. (2023). Effectiveness of a primary care multidisciplinary treatment for patients with chronic pain compared with treatment as usual. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3), 885. <https://doi.org/10.3390/jcm12030885>
- Calner, T., Nordin, C., Eriksson, M. K., Nyberg, L., Gard, G., & Michaelson, P. (2017). Effects of a self-guided, web-based activity programme for patients with persistent musculoskeletal pain in primary healthcare: A randomized controlled trial. *European Journal of Pain*, 21(6), 1110–1120. <https://doi.org/10.1002/ejp.1012>
- Clare, A., MacNeil, S., Bunton, T., & Jarrett, S. (2019). 'The Doctor doesn't need to see you now': Reduction in general practice appointments following group pain management. *British Journal of Pain*, 13(2), 121–129. <https://doi.org/10.1177/2049463718812501>
- Connell, N. B., Prathivadi, P., Lorenz, K. A., Zupanc, S. N., Singer, S. J., Krebs, E. E., Yano, E. M., Wong, H. N., & Giannitrapani, K. F. (2022). Teaming in interdisciplinary chronic pain management interventions in primary care: A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of General Internal Medicine*, 37(6), 1501–1512. <https://doi.org/10.1007/s11606-021-07255-w>
- Dahlhamer, J., Lucas, J., Zelaya, C., Nahin, R., Mackey, S., DeBar, L., Kerns, R., Von Korff, M., Porter, L., & Helmick, C. (2018). Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults – United States, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(36), 1001–1006. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6736a2>
- Debar, L. L., Kindler, L., Keefe, F. J., Green, C. A., Smith, D. H., Deyo, R. A., Ames, K., & Feldstein, A. (2012). A primary care-based interdisciplinary team approach to the treatment of chronic pain utilizing a pragmatic clinical trials framework. *Translational Behavioral Medicine*, 2(4), 523–530. <https://doi.org/10.1007/s13142-012-0163-2>
- Dobscha, S. K., Corson, K., Perrin, N. A., Hanson, G. C., Leibowitz, R. Q., Doak, M. N., Dickinson, K. C., Sullivan, M. D., & Gerrity, M. S. (2009). Collaborative care for chronic pain in primary care: A cluster randomized trial. *JAMA The Journal Of The American Medical Association*, 301(12), 1242–1252. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.377>
- Eklund, K., Stålnacke, B. M., Stenberg, G., Enthoven, P., Gerdle, B., & Sahlén, K. G. (2020). A cost-utility analysis of multimodal pain rehabilitation in primary healthcare. *Scandinavian Journal of Pain*, 21(1), 48–58. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2020-0050>
- Gatchel, R. J., & Okifuji, A. (2006). Evidence-based scientific data documenting the treatment and cost-effectiveness of comprehensive pain programs for chronic nonmalignant pain. *The Journal of Pain*, 7(11), 779–793. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.08.005>
- Gauthier, K., Dulong, C., & Argáez, C. (2019). Multidisciplinary treatment programs for patients with chronic non-malignant pain: A review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines – An update. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*.
- Greene, C., & Pearson, A. (2020). Opioid crisis in primary care? An audit of high-dose opioid prescribing at Bangholm GP Practice. *The British Journal of General Practice*, 70(Suppl 1), bjgp20X711581. <https://doi.org/10.3399/bjgp20X711581>
- Gustavsson, C., Nordlander, J., & Söderlund, A. (2018). Activity and life-role targeting rehabilitation for persistent pain: Feasibility of an intervention in primary health care. *European Journal of Physiotherapy*, 3, 20–151. <https://doi.org/10.1080/21679169.2018.1426784>
- Hooten, M., Thorson, D., Bianco, J., Bonte, B., Clavel, A., Jr., Hora, J., Johnson, C., Kirksson, E., Noonan, M. P., Reznikoff, C., Schweim, K., Wainio, J., & Walker, N. (2017). Pain: Assessment, non-opioid treatment approaches and opioid management. *Institute for Clinical Systems Improvement*.
- IASP Terminology. (1994). Part III: Pain Terms, A current list with definitions and notes on usage. In *Classification of chronic pain*, second edition, IASP task force on taxonomy (pp. 209–214). IASP Press. <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576>
- Joyppal, S., Kelly, F., McMillan, S. S., & King, M. A. (2019a). Multi-disciplinary interventions for chronic pain involving education: A systematic review. *PLoS One*, 14(10), e0223306. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223306>
- Joyppal, S., Kelly, F. S., & King, M. A. (2019b). Turning pain into gain: Evaluation of a multi-disciplinary chronic pain management program in primary care. *Pain Medicine*, 20(5), 925–933. <https://doi.org/10.1093/pm/pny241>
- Kwon, E., Stange, C., Reichlin, K., Vernon, H., Miyanari, A., Bier, E., Beydoun, H., & Kalish, V. (2021). A comprehensive, multimodal, interdisciplinary approach to chronic non-cancer pain management in a family medicine clinic: A retrospective cohort review. *The Permanente Journal*, 25, 20.307. <https://doi.org/10.7812/TPP/20.307>
- Lewis, G. N., Bean, D., & Mowat, R. (2019). How have chronic pain management programs progressed? A mapping review. *Pain Practice*, 19(7), 767–784. <https://doi.org/10.1111/papr.12805>
- Mäntyselkä, P., Kumpusalo, E., Ahonen, R., Kumpusalo, A., Kauhanen, J., Viinämäki, H., Halonen, P., & Takala, J. (2001). Pain as a reason to visit the doctor: A study in Finnish primary health care. *Pain*, 89(2–3), 175–180. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(00\)00361-4](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(00)00361-4)
- Mårtensson, L., Fridlund, B., & Marklund, B. (1999). Evaluation of a biopsychosocial rehabilitation programme in primary healthcare for chronic pain patients. *Scandinavian Journal of Occupational Therapy*, 6(4), 157–165. <https://doi.org/10.1080/110381299443636>
- Mårtensson, L., Marklund, B., Baigi, A., Gunnarsson, M., & Fridlund, B. (2004). Long-term influences of a biopsychosocial rehabilitation programme for chronic pain patients. *Musculoskeletal Care*, 2(3), 152–164. <https://doi.org/10.1002/msc.67>
- Marttinen, M. K., Santavirta, N., Kauppi, M. J., Pohjankoski, H., & Vuorimaa, H. (2018). Validation of the pain coping questionnaire in Finnish. *European Journal of Pain*, 22(5), 1016–1025. <https://doi.org/10.1002/ejp.1187>
- Mills, S. E. E., Nicolson, K. P., & Smith, B. H. (2019). Chronic pain: A review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia*, 123(2), e273–e283. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>
- National Heart, Lung, and Blood Institute. (2019). *Study Quality Assessment Tools*.

nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools.

Nordin, C. A., Michaelson, P., Gard, G., & Eriksson, M. K. (2016). Effects of the web behavior change program for activity and multimodal pain rehabilitation: Randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research*, 18(10), e265. <https://doi.org/10.2196/jmir.5634>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Pietilä-Holmner, E., Enthoven, P., Gerdle, B., Molander, P., & Stålnacke, B. M. (2020). Long-term outcomes of multimodal rehabilitation in primary care for patients with chronic pain. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 52(2), jrm00023. <https://doi.org/10.2340/16501977-2649>

Seal, K. H., Rife, T., Li, Y., Gibson, C., & Tighe, J. (2020). Opioid reduction and risk mitigation in VA primary care: Outcomes from the integrated pain team initiative. *Journal of General Internal Medicine*, 35(4), 1238–1244. <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05572-9>

Sennehed, C. P., Stigmar, K., Grahn, B., Fischer, M. R., Forsbrand, M., Nyberg, A., Pettersson, I.

F., & Holmberg, S. (2020). Evaluation of a multimodal pain rehabilitation programme in primary care based on clinical register data: A feasibility study. *Primary Health Care Research & Development*, 21, e2. <https://doi.org/10.1017/S1463423619000884>

Stein, K. F., & Miculescu, A. (2013). Effectiveness of multidisciplinary rehabilitation treatment for patients with chronic pain in a primary health care unit. *Scandinavian Journal of Pain*, 4(4), 190–197. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2013.06.003>

Tait, R. C. (2009). Vulnerability in clinical research with patients in pain: A risk analysis. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 37(1), 59–72. <https://doi.org/10.1111/j.1748-720X.2009.00351.x>

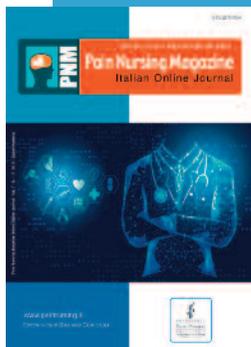
Vartiainen, P., Heiskanen, T., Sintonen, H., Roine, R. P., & Kalso, E. (2019). Health-related quality of life change in patients treated at a multidisciplinary pain clinic. *European Journal of Pain*, 23(7), 1318–1328. <https://doi.org/10.1002/ejp.1398>

Come citare l'articolo: Huttunen, M. H., Paananen, M., Miettunen, J., Kalso, E., & Marttinen, M. K. (2024). Multidisciplinary management of persistent pain in primary care—A systematic review. *European Journal of Pain*, 28, 886–900. <https://doi.org/10.1002/ejp.2240>



GdS infermieristica

Redazione web a cura del Gruppo di studio di infermieristica dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore



EDITOR ROBERTO LATINA
SENIOR EDITOR GIUSTINO VARRASSI





Il progetto di ricerca

INTEGRO

"Integrated
psychotherapeutic
intervention"

INTERVENTO DI PSICOTERAPIA PER LA GESTIONE DEL DOLORE NELLA FIBROMIALGIA

INTEGRO

è un progetto di ricerca promosso dall'Unità di Psicologia Clinica *Prof.ssa Lidia Del Piccolo* in collaborazione con l'Unità di Terapia Antalgica *Prof. Vittorio Schweiger* e l'Unità di Reumatologia *Dott.ssa Irma Lippolis*

Si tratta di un progetto di ricerca completamente gratuito e prevede 12 incontri di psicoterapia dedicati alla gestione del dolore fibromialgico.

A chi è rivolto?

Adulti di età compresa tra i 18 e i 65 anni di madrelingua italiana con diagnosi di fibromialgia.

Dove si svolge?

Unità di Psicologia clinica di Borgo Roma - Policlinico G. B. Rossi,
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Come partecipare?

Contattare la Dott.ssa Ilenia Pasini tel. 045 812 4447 e-mail ilenia.pasini@univr.it



UNIVERSITÀ
di VERONA

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE, BIOMEDICINA
E MOVIMENTO
SEZIONE DI PSICOLOGIA CLINICA

AZIENDA OSPEDALIERA
UNIVERSITARIA INTEGRATA
VERONA



(D.Lgs. n. 517/1999 - Art. 5 L.R. Veneto n.
18/2009)



Pregiudizi di sesso/genere nella ricerca sul dolore e nella pratica clinica

- **Sónia F. Bernardes PhD:** Iscte-Lisbon University Institute, Department of Social and Organizational Psychology, Lisbon, Portugal
- **Anke Samulowitz, PhD:** University of Gothenburg, School of Public Health and Community Medicine, Gothenburg, Sweden
- **Kai Karos, PhD:** Maastricht University, Department of Clinical Psychological Science, Maastricht, Netherlands
- **Jeffrey Mogil, PhD:** McGill University, Department of Psychology, Montreal, Canada

Cosa sono i pregiudizi di sesso/genere nella ricerca sul dolore e nella pratica clinica?

- I pregiudizi di sesso/genere descrivono la tendenza a (s)favorire un gruppo di individui rispetto a un altro in base alla loro categorizzazione di sesso/genere [1]. Riflettono preconcetti stereotipati ingiustificati e atteggiamenti pregiudiziali nei confronti di donne/maschi, uomini/uomini o persone di genere diverso, che possono portare ad azioni discriminatorie. Nelle società patriarcali, tali pregiudizi spesso riflettono la tendenza a favorire i maschi/uomini rispetto alle femmine/donne e alle persone di genere diverso. Sono legati alla cultura, al contesto e si intersecano con altre posizioni e identità sociali come l'età, l'etnia, l'orientamento sessuale e/o lo status socio-economico.
- I pregiudizi di sesso/genere possono essere espliciti (cioè consapevoli) o impliciti (cioè inconsci). I pregiudizi espliciti e impliciti possono essere contraddittori [1]. Ad esempio, gli operatori sanitari o i ricercatori possono essere esplicitamente impegnati in valori egualitari, ma avere implicitamente convinzioni stereotipate di genere che influenzano rispettivamente i loro giudizi clinici o i loro approcci concettuali/metodologici.

- Nel campo della salute si possono riscontrare due tipi principali di pregiudizi legati al sesso/genere [2]:
 - Non considerare le differenze di sesso/genere, reali o potenzialmente rilevanti, partendo dal presupposto che le donne e gli uomini sono "uguali" o hanno esigenze simili, ad esempio quando le donne sono escluse dagli studi clinici con l'ipotesi che i risultati possano essere generalizzabili da campioni di uomini.
 - Presupporre differenze tra i sessi/generi quando invece si dovrebbero riconoscere le somiglianze, ad esempio sottovalutando il dolore di una donna rispetto a quello di un uomo nonostante disturbi e bisogni simili.

Esistono pregiudizi di sesso/genere nella ricerca sul dolore?

Pregiudizi di genere nella ricerca preclinica:

- Gli studi preclinici sul dolore sono stati storicamente condotti esclusivamente su roditori maschi (ratti e topi), per il timore che la ciclicità degli ormoni gonadici (cioè estrogeni e progesterone) potesse "complicare" le cose nelle femmine e portare a livelli più elevati di variabilità nei dati, rendendo necessario l'uso di più animali e aumentando i costi. Questo timore si è



dimostrato infondato negli studi sul dolore [3] e più in generale nella biomedicina. Semmai, sono i roditori maschi a presentare livelli più elevati di variabilità.

- Una review sulla ricerca preclinica pubblicata nella rivista *Pain* nel periodo 1996-2005 ha mostrato che il 79% degli studi prevedeva l'uso esclusivo di ratti/topi maschi, con un ulteriore 3% di studi che non specificavano nemmeno il sesso del soggetto di ricerca [3]. Un'analoga revisione degli articoli pubblicati su *Pain* nel 2015 ha mostrato che nulla è cambiato in 20 anni: anche in questo caso, il 79% degli studi utilizzava esclusivamente maschi [4].

- L'uso di roditori maschi per creare un modello di condizioni che colpiscono prevalentemente le donne è chiaramente contrario all'etica. In risposta a ciò, le agenzie di finanziamento di ricerche di tutto il mondo stanno istituendo mandati per il sesso come variabile biologica (SABV), ossia politiche che riconoscono il sesso come una variabile da considerare nella progettazione, nell'analisi e nella rendicontazione della ricerca. Negli Stati Uniti, presso il National Institutes of Health, tale mandato è stato annunciato nel 2014 ed è entrato in vigore nel 2016 [5].

- Una revisione dei lavori preclinici pubblicati su *Pain* dal 2015 al 2019 ha mostrato che nel 2019 solo il 50% dei lavori utilizzava solo maschi [6]. Tuttavia, su 127 studi identificati in cui sono stati testati entrambi i sessi e la manipolazione sperimentale è risultata "funzionante" in un sesso ma non nell'altro, il 72% delle volte ha funzionato nei maschi ma non nelle femmine [6]. Questo suggerisce che la letteratura è ora completamente distorta in modo tale che i risultati ottenuti nei maschi generano ipotesi che si rivelano vere solo nei maschi. Probabilmente siamo solo agli inizi della comprensione della biologia del dolore femminile nei modelli animali.

Pregiudizi di sesso/genere nella ricerca clinica:

- La maggior parte delle attuali teorie sul dolore non integra i fattori di sesso e di genere e la maggior parte della ricerca sul dolore nell'uomo non analizza né riporta le differenze di sesso e di genere. Una revisione sistematica delle pubblicazioni su *Pain* del

periodo 2012-2021 ha concluso che meno del 20% presentava dati disaggregati per sesso [7].

- Sebbene gli studi più recenti abbiano una rappresentazione più equilibrata dei sessi [7], è ancora possibile riscontrare un bias di campionamento. Poiché è più probabile che le donne cerchino sostegno o frequentino i centri di terapia del dolore, negli studi clinici vi è una sovrarappresentazione di donne. Al contrario, gli studi sperimentali hanno una proporzione maggiore di maschi/uomini nei loro campioni, poiché è più probabile che gli individui di sesso maschile si offrano volontari per gli studi sperimentali sul dolore [8].

- La valutazione delle caratteristiche demografiche spesso non è ancora in grado di cogliere la diversità dei sessi e delle identità di genere, andando poco al di là di "femmina/donna, maschio/uomo, altro". Inoltre, le popolazioni di genere diverso sono spesso accomunate o escluse dall'analisi dei dati, contribuendo alla loro marginalizzazione nella produzione di conoscenza [8].

- La visione stereotipata e dominante del binomio sesso/genere continua a plasmare la maggior parte dei presupposti concettuali e dei progetti di ricerca [8]. Ad esempio, le variazioni all'interno del sesso nei fattori biologici (ad esempio, gli ormoni sessuali) che possono essere collegati all'esperienza del dolore sono state meno studiate. Inoltre, la ricerca si è concentrata per lo più sulle tradizionali concezioni occidentali di femminilità e mascolinità, a volte viste come mutuamente esclusive, anziché come coesistenti in tutti gli esseri umani. In effetti, poche ricerche sul dolore hanno esplorato la diversità e la fluidità delle femminilità e delle mascolinità, che sono spesso modellate da spunti situazionali e da altre posizioni sociali (ad esempio, età, cultura, etnia, classe sociale).

Pregiudizi di sesso/genere nella ricerca clinica:

- I pregiudizi di sesso/genere possono influenzare la comunicazione del dolore, la valutazione e le decisioni terapeutiche nell'ambito clinico. Molti studi hanno evidenziato pregiudizi di sesso e di genere in contesti di dolore acuto e cronico.

- Per quanto riguarda il dolore acuto, sono stati condotti diversi studi in contesti di emergenza e di dolore post-operatorio:

- Una scoping review di articoli pubblicati tra il 1960 e il 2021 sui pregiudizi nei servizi medici di emergenza (EMS) negli Stati Uniti [9] ha concluso che, sebbene le donne siano più rapide nel riconoscere i segni e i sintomi delle sindromi coronariche acute (come il dolore toracico), attendono più a lungo di accedere al sistema EMS dopo aver chiesto aiuto rispetto agli uomini. Tuttavia, non è emerso un chiaro consenso sui pregiudizi di sesso/genere negli interventi preospedalieri per la sindrome coronarica acuta (ad esempio, ECG, aspirina o nitroglicerina) o nella gestione del dolore preospedaliero.

- Una revisione sistematica degli studi sui pregiudizi nel dolore post-operatorio e nella gestione del dolore pubblicati dal 1992 al 2022 [10] ha mostrato che le donne hanno riportato punteggi di dolore post-operatorio più alti rispetto agli uomini nella maggior parte degli studi, ma hanno ricevuto meno farmaci antidolorifici rispetto agli uomini in più della metà degli studi.

- Per quanto riguarda il dolore cronico, una revisione theory-driven di studi quantitativi e qualitativi pubblicati dal 2000 al 2015 sui pregiudizi di genere nella cura del dolore [11] ha mostrato che, rispetto agli uomini, le donne più spesso:

- devono lottare per far sì che il loro dolore sia considerato legittimo nel contesto della visita medica: il loro dolore è più psicologizzato, diffidato e giudicato inaffidabile a seconda delle loro apparenze (ad esempio, avere un aspetto troppo bello o non abbastanza bello).

- ricevono più rinvii a trattamenti psicologici, un sollievo dal dolore meno efficace, meno analgesici oppioidi e più antidepressivi.

- Questa revisione [11] ha anche mostrato che le norme di genere legate al dolore - aspettative stereotipate su come gli uomini e le donne sono e dovrebbero comportarsi in caso di dolore - possono in parte

spiegare questi pregiudizi di sesso/genere nella pratica clinica. In effetti, in diverse culture esistono aspettative ampiamente condivise secondo cui, in spazi pubblici come la visita medica:

- gli uomini con dolore cronico siano stoici, autonomi, controllati, tolleranti al dolore, evitino di parlare del dolore e di cercare aiuto. Ci si aspetta anche che diano priorità al lavoro retribuito rispetto ai doveri domestici.

- Le donne con dolore cronico sono spesso descritte rispetto agli uomini (andro-normatività), essendo percepite come più sensibili al dolore, più disposte a riferirlo e talvolta come isteriche, malinconiche o che fingono il dolore. Ci si aspetta anche che si impegnino nelle pratiche di autocura più degli uomini.

- Sebbene anche i pregiudizi impliciti (ad esempio, atteggiamenti negativi inconsci) possano essere un meccanismo alla base dei pregiudizi di sesso/genere nella pratica clinica, sono stati studiati molto meno. Una scoping review degli articoli pubblicati tra il 2011 e il 2021 sui pregiudizi inconsci degli operatori sanitari in diverse parti del mondo [12] ha mostrato che solo il 13% degli studi si è concentrato sui pregiudizi di genere e una minoranza di questi lo ha fatto in contesti di dolore.

- Sebbene molti studi mostrino pregiudizi nei confronti delle donne in contesti di dolore acuto e cronico, alcuni studi suggeriscono l'assenza di pregiudizi o addirittura (anche se meno frequentemente) pregiudizi nei confronti degli uomini. Ad esempio, una revisione sistematica e una meta-analisi [13] hanno mostrato che gli operatori sanitari sottostimano in modo significativo il dolore dei pazienti, soprattutto quando la maggior parte dei pazienti del campione di studio sono maschi/uomini (rispetto alle femmine/donne). Ciò suggerisce che i pregiudizi di sesso/genere nella pratica clinica sono variabili e molto probabilmente dipendenti dal contesto [14].

Come possiamo ridurre al minimo i pregiudizi di sesso e di genere nella ricerca sul dolore e nella pratica clinica?



- Per ridurre al minimo i pregiudizi di sesso/genere nella ricerca sul dolore, i ricercatori possono familiarizzare con le linee guida e le raccomandazioni esistenti per integrare il sesso e il genere nella ricerca sulla salute (e sul dolore), come ad esempio:

- l'approccio Sex- and Gender-Based Analysis (SGBA) del CIHR (Canadian Institute of Health Research)

- linee guida SAGER (Sex and Gender Equity in Research) [15]

- le recenti raccomandazioni di Keogh e Boerner [8] su come incorporare una prospettiva integrata di sesso e genere nella ricerca sul dolore.

- La Genderful Research Consortium Platform è un esempio di iniziativa particolarmente utile che "fornisce una panoramica delle risorse chiave per ogni fase della ricerca biomedica, clinica e di salute pubblica".

- Per quanto riguarda la pratica clinica, il primo passo per contrastare i pregiudizi di sesso/genere è quello di aumentare la consapevolezza su di essi. Tuttavia, mancano interventi efficaci basati sull'evidenza per superare o ridurre i pregiudizi di genere nella pratica clinica in generale [16].

- Tuttavia, si possono trovare alcuni strumenti che mirano a facilitare questo processo nei contesti del dolore, come lo "strumento per l'uguaglianza di genere" [17] che supporta l'analisi dei processi sociali e di genere nella valutazione clinica del dolore attraverso domande rivolte direttamente ai luoghi di lavoro e ai professionisti.

- Una maggiore consapevolezza dei pregiudizi di sesso/genere nella pratica clinica è un processo continuo ed è importante che le organizzazioni sanitarie, i colleghi e ogni singolo professionista trovino procedure e routine per discutere continuamente i pregiudizi espliciti e, non da ultimo, impliciti.

Bibliografia

1. Brewer MB. Intergroup discrimination: Ingroup love or outgroup hate? In CG Sibley, FK Barlow (eds.), *The Cambridge Handbook of the Psychology of Prejudice*. Cambridge: Cambridge University Press, 2017, pp. 90–110.
2. Risberg G, Johansson E, Hamberg K: A theoretical model for analyzing gender bias in medicine. *Int J Equity Health* 2009; 28, 1-8.
3. Mogil JS, Chanda ML: The case for the inclusion of female subjects in basic science studies of pain. *Pain* 2005; 117: 1-5.
4. Mogil JS. Equality need not be painful. *Nature* 2016; 535:S7.
5. Clayton JA, Collins, FS. Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies. *Nature* 2014; 509 (7005): 282-283.
6. Mogil JS. Qualitative sex differences in pain processing: Emerging evidence of a biased literature. *Nat Rev Neurosci* 2020; 21: 353-365.
7. Plumb AN, Lesnak JB, Berardi G, Hayashi K, Janowski AJ, Smith AF, Bailey D, Kerkman C, Kienenberger Z, Martin B.; Patterson E, Van Roekel H, Vance CGT, Sluka A: Standing on the shoulders of bias: lack of transparency and reporting of critical rigor characteristics in pain research. *PAIN* 2023; 164(8):1775-1782.
8. Keogh E, Boerner KE. Challenges with embedding an integrated sex and gender perspective into pain research: Recommendations and opportunities. *Brain Behav Immun* 2024;117:112–121.
9. Farcas AM, Joiner AP, Rudman JS, Ramesh K, Torres G, Crowe RP, Curtis T, Tripp R, Bowers K, von Isenburg M, Logan R, Coaxum L, Salazar G, Lozano M Jr, Page D, Haamid A. Disparities in Emergency Medical Services Care Delivery in the United States: A Scoping Review. *Prehosp Emerg Care*. 2023;27(8):1058-1071.
10. Thurston KL, Zhang SJ, Wilbanks BA, Billings R, Aroke EN: A Systematic Review of Race, Sex, and Socioeconomic Status Differences in Postoperative Pain and Pain Management. *J Perianesth Nurs*. 2023;38(3):504-515.
11. Samulowitz A, Gremyr I, Eriksson E, Hensing G: "Brave men" and "emotional women": A theory-guided literature review on gender bias in health care and gendered norms towards patients with chronic pain. *Pain Res Manag* 2018; ID6358624.
12. Meidert U, Dönnges G, Bucher T, Wieber F, Gerber-Grote A: Unconscious Bias among Health Professionals: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 12;20(16):6569.
13. Ruben, MA, Blanch-Hartigan, D., & Shipert JC: To know another's pain: A meta-analysis of caregivers' and healthcare providers' pain assessment accuracy. *Annals Behav Med* 2018; 52 (8): 662-685.
14. Bernardes SF, Lima ML: On the contextual nature of sex-related biases in pain judgments: The effects of pain duration, patient's distress and judge's sex. *Eur J Pain* 2011; 15(9): 950–957.
15. Heidari S, Babor TF, De Castro P et al. Sex and Gender Equity in Research: rationale for the SAGER guidelines and recommended use. *Res Integr Peer Rev* 2016; 1, 2.
16. Alcalde-Rubio L., Hernández-Aguado I, Parker LA, Bueno-Vergara E, Chilet-Roselt E: Gender disparities in clinical practice: A there any solutions? Scoping review of interventions to overcome or reduce gender bias in clinical practice. *Int J Equity Health* 2020; 19: 166.
17. Hammarström A, Wiklund M, Stålnacke BM, Lehti A, Haukenes I, et al: Developing a Tool for Increasing the Awareness about Gendered and Intersectional Processes in the Clinical Assessment of Patients – A Study of Pain Rehabilitation. *PLOS ONE* 2016; 11(4): e0152735.

Meccanismi biologici alla base delle differenze di sesso nel dolore

- **Jeffrey S. Mogil, PhD:** Alan Edwards Centre for Research on Pain, McGill University, Montreal, Canada
- **Esther M. Pogatzki-Zahn, Prof., Dr.Med.:** Dept. of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine, University Hospital of Muenster, Germany
- **Michelle Roche, PhD:** Physiology, School of Medicine, Centre for Pain Research, Galway Neuroscience Centre, University of Galway, Ireland
- **Katy Vincent, PhD:** Nuffield Department of Women's & Reproductive Health, University of Oxford, UK

Esistono chiare differenze biologiche tra uomini e donne, anche nell'anatomia e nel funzionamento di molti sistemi corporei. Negli ultimi anni il modo in cui queste differenze possono interagire con i meccanismi che causano o mantengono il dolore è diventato un ambito di studio di crescente interesse.

Ormoni steroidei sessuali

Gli steroidi sessuali (estrogeni, progestinici e androgeni, compreso il testosterone) sono considerati prevalentemente nel contesto della riproduzione. Tuttavia, i recettori degli steroidi sessuali sono ampiamente distribuiti in tutto l'organismo e siamo sempre più consapevoli della varietà di processi biologici che influenzano. Sebbene abbiano un ruolo nel feto in via di sviluppo e nelle prime fasi della vita, con l'inizio della pubertà si verifica un marcato aumento dei livelli circolanti di estrogeni e androgeni, che rimangono elevati per tutta la vita riproduttiva/adulta prima di diminuire con l'età, in particolare dopo la menopausa nelle donne.

Le donne hanno livelli di estrogeni nettamente superiori agli uomini, mentre l'inverso è vero per gli androgeni. Tuttavia, entrambi gli ormoni sono presenti in

entrambi i sessi. Nell'arco di un mese (~28 giorni) i livelli ormonali fluttuano nelle donne, con bassi livelli di estrogeni e progesterone durante le mestruazioni, aumento degli estrogeni verso l'ovulazione (fase follicolare) ed elevati livelli sia di estrogeni che di progesterone dopo l'ovulazione (fase luteale). Il progesterone è presente negli uomini, ma a livelli simili alla fase follicolare. È importante ricordare che gli ormoni sono tra i farmaci più prescritti al mondo - sotto forma di contraccettivi, terapia ormonale sostitutiva e trattamenti per patologie ginecologiche, endocrine, dermatologiche e patologie maligne - e spesso vengono utilizzati in modo continuativo per molti anni, alterando notevolmente i livelli ormonali circolanti.

Effetti degli ormoni sessuali steroidei sul dolore

Gli ormoni possono esercitare un'influenza sul dolore in vari modi:

- Alterando la sensibilità al dolore, influenzando le vie di elaborazione del dolore (ad esempio, modulazione discendente).
- Alterando i processi biologici associati al dolore (per esempio, l'infiammazione)



- Determinando patologie ormonodipendenti (ad esempio, l'endometriosi).
- influire sull'umore alterando l'esperienza del dolore

Le prove a sostegno di un effetto del ciclo mestruale sulla sensibilità agli stimoli nocivi nelle donne sane sono inconcludenti, con la maggior parte di studi ben disegnati che suggeriscono al massimo un piccolo effetto [1]. Poiché la relazione tra i livelli ormonali individuali e la sensibilità agli stimoli è molto più chiara, è plausibile che gli effetti di amplificazione del dolore di un ormone siano bilanciati dagli effetti di soppressione del dolore di un altro [2]. Gli estrogeni sono un modulatore chiave del dolore, con un effetto di soppressione del dolore a concentrazioni più elevate (attivando le vie inibitorie nel midollo spinale) e un effetto di amplificazione del dolore a concentrazioni più basse. È stato riscontrato che un aumento dei livelli di estrogeni protegge da condizioni di dolore come quello muscoloscheletrico [3] o il dolore cronico post-traumatico [4]. Tuttavia, quest'ultimo effetto sembra essere vero solo per le donne e potrebbe addirittura essere il contrario per i maschi con un elevato indice di massa corporea [4]. Il ruolo del progesterone sembra essere più amplificante del dolore, anche se la gravidanza (un periodo di estrogeni e progesterone molto elevati) è associata a una marcata riduzione della sensibilità al dolore ("analgesia indotta dalla gravidanza"). Il testosterone, invece, sembra ridurre il dolore sia nei maschi che nelle femmine; ciò potrebbe essere dovuto almeno in parte al suo effetto sulle vie discendenti che inibiscono il dolore [2]. Nelle donne, l'effetto del testosterone circolante sulle risposte al dolore sperimentale è indipendente dal ciclo mestruale. Negli uomini con dolore cronico e bassi livelli ormonali, il trattamento con testosterone ha ridotto l'intensità del dolore [5]. È interessante notare che gli effetti del ciclo mestruale sembrano più consistenti nelle donne con dolore cronico, suggerendo potenzialmente un'alterazione dell'equilibrio tra i meccanismi di amplificazione e di soppressione del dolore. Sebbene gli ormoni siano comunemente

utilizzati come trattamento per il dolore ginecologico (dolore mestruale, dolore associato all'endometriosi/adenomiosi), è ben noto che possono precipitare il dolore, tra cui mal di testa, emicrania, dolori vulvari e articolari. Questi sintomi si verificano anche nelle donne trattate con queste formulazioni per condizioni non dolorose (ad esempio, contraccezione e tumori sensibili agli estrogeni). Anche la naturale riduzione dei livelli ormonali che si verifica in peri-/post-menopausa è associata a una variazione del dolore. Queste relazioni sono complesse: alcuni dolori migliorano in questo periodo, mentre altri peggiorano e alcuni iniziano in donne che in precedenza erano prive di dolore. Una migliore comprensione dei meccanismi sottostanti ci permetterà di determinare se sia utile utilizzare la terapia ormonale sostitutiva (TOS) come trattamento per questi dolori, come è già stato sperimentato in alcune condizioni [2].

Differenze qualitative tra i sessi nella biologia del dolore

La ricerca si è recentemente spostata dal documentare e fornire spiegazioni per le differenze quantitative tra i sessi nel dolore e nella sensibilità agli analgesici all'esaminare la possibilità che geni, proteine (cioè sostanze neuro- e immunochimiche e i loro recettori) e persino tipi di cellule diversi possano svolgere un ruolo nell'elaborazione del dolore nei maschi e nelle femmine. Attraverso una ricerca completa di articoli pubblicati a partire da gennaio 2024, almeno 49 geni/proteine sono stati implicati nell'elaborazione del dolore cronico nei roditori maschi, ma non nelle femmine, e 35 geni/proteine sono stati implicati nelle femmine, ma non nei maschi. Il fatto che l'elenco degli uomini sia notevolmente più lungo di quello delle donne è quasi certamente dovuto al bias dell'utilizzo di soggetti di sesso maschile nella ricerca preclinica sul dolore [6]. Questa potrebbe essere la punta dell'iceberg, dal momento che una serie di recenti studi di trascrittomica nei roditori [ad esempio, 7] e nell'uomo [ad esempio, 8] - che esaminano

l'espressione genica di tutti i geni in un tessuto che sono up- o down-regolati dal dolore - hanno rilevato un gran numero di geni espressi in modo dipendente dal sesso. Tre particolari dimorfismi sessuali sono stati studiati in dettaglio.

Cellule immunitarie

È noto che le cellule e le vie immunitarie svolgono un ruolo chiave nella trasmissione del dolore e nello sviluppo del dolore cronico. Tuttavia, sempre più evidenze indicano che queste cellule e queste vie sono diverse tra maschi e femmine (per una rassegna si veda [9-11]). In particolare, la microglia spinale, i recettori purinergici e la segnalazione del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) sono mediatori chiave del dolore cronico neuropatico e infiammatorio nei roditori maschi, ma non nelle femmine. Al contrario, nei topi femmina il dolore cronico dipende dalle cellule T infiltranti del sistema immunitario adattativo. Il testosterone sembra essere determinante nella scelta della via della microglia rispetto a quella delle cellule T, rispettivamente nei roditori maschi e femmine [12]. Oltre al ruolo sesso-specifico delle cellule immunitarie e delle vie di segnalazione nel midollo spinale, prove crescenti suggeriscono che tali dimorfismi possono verificarsi anche in periferia [13,14] e nel cervello [15,16].

Peptide legato al gene della calcitonina

Il peptide legato al gene della calcitonina (CGRP) è da tempo implicato nella fisiopatologia dell'emicrania, un disturbo che presenta un notevole dimorfismo sessuale, con un numero di femmine 2-3 volte superiore a quello dei maschi. È interessante notare che l'applicazione del CGRP alla superficie del cervello produce ipersensibilità al dolore nei topi di sesso femminile, ma non in quelli di sesso maschile [17], e il dolore neuropatico è associato a una maggiore espressione del CGRP e del recettore del CGRP nel cervello delle femmine rispetto ai topi di sesso maschile [18]. Recentemente sono stati approvati farmaci che agiscono sul CGRP o sul suo recettore per

il trattamento dell'emicrania; l'analisi dei dati degli studi clinici suggerisce che questi farmaci sono efficaci solo nelle donne [19].

La prolattina e il suo recettore

Sebbene la prolattina sia nota soprattutto per il suo ruolo nel promuovere la lattazione, sempre più evidenze indicano che la segnalazione della prolattina nelle afferenze primarie promuove la sensibilizzazione dei nocicettori e il dolore in modo selettivo per le donne [20]. È stato proposto che l'equilibrio dell'espressione delle isoforme del recettore della prolattina possa fornire una protezione contro il dolore in condizioni fisiologiche e che un'alterazione dell'espressione delle isoforme possa essere alla base di un aumento del rischio di stati patologici dolorosi, in particolare per le donne. Pertanto, il bersaglio della prolattina e dei suoi recettori potrebbe fornire un nuovo meccanismo per il trattamento del dolore nelle donne.

Conclusioni

Numerose evidenze supportano una moltitudine di meccanismi biologici specifici per il sesso che sono alla base del dolore sia a livello fisiologico che patologico. I dati clinici stanno già dimostrando che la modulazione selettiva di tali meccanismi è più vantaggiosa per un sesso rispetto a un altro (ad esempio, i modulatori del CGRP) e la scoperta di tali meccanismi offre l'opportunità di identificare trattamenti specifici per sesso per il dolore cronico.

Bibliografia

1. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. Does pain vary across the menstrual cycle? A review. *Eur. J. Pain* 2015; 19: 1389-405.
2. Gulati M, Dursun E, Vincent K, Watt FE. The influence of sex hormones on musculoskeletal pain and osteoarthritis. *Lancet Rheumatol* 2023; 5: e225-e38.
3. de Kruijff M, Stolk L, Zillikens MC, et al. Lower sex hormone levels are associated with more chronic musculoskeletal pain in community-dwelling elderly women. *Pain* 2016; 157: 1425-31.
4. Linnstaedt SD, Mauck MC, Son EY, et al. Peritraumatic 17 β -estradiol levels influence chronic posttraumatic pain outcomes. *Pain* 2021; 162: 2909-16.
5. Kato Y, Shigehara K, Kawaguchi S, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A. Efficacy of testosterone replacement therapy on pain in hypogonadal



- men with chronic pain syndrome: a subanalysis of a prospective randomised controlled study in Japan (EARTH study). *Andrologia* 2020; 52: e13768.
6. Mogil JS. Qualitative sex differences in pain processing: emerging evidence of a biased literature. *Nat. Rev. Neurosci.* 2020; 21: 353-65.
 7. Fiore NT, Yin Z, Guneykaya D, et al. Sex-specific transcriptome of spinal microglia in neuropathic pain due to peripheral nerve injury. *Glia* 2021; 70: 675-96.
 8. Ray PR, Shiers S, Caruso JP, et al. RNA profiling of human dorsal root ganglia reveals sex differences in mechanisms promoting neuropathic pain. *Brain* 2023; 146: 749-66.
 9. Gregus AM, Levine IS, Eddinger KA, Yaksh TL, Buczynski MW. Sex differences in neuroimmune and glial mechanisms of pain. *Pain* 2021; 162: 2186-200.
 10. Rosen S, Ham B, Mogil JS. Sex differences in neuroimmunity and pain. *J Neurosci Res* 2017; 95: 500-8.
 11. Mapplebeck JCS, Beggs S, Salter MW. Sex differences in pain: a tale of two immune cells. *Pain* 2016; 157 Suppl 1: S2-s6.
 12. Sorge RE, Mapplebeck JCS, Rosen S, et al. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Nat. Neurosci.* 2015; 18: 1081-3.
 13. Lopes DM, Malek N, Edye M, et al. Sex differences in peripheral not central immune responses to pain-inducing injury. *Sci. Rep.* 2017; 7: 16460.
 14. Tawfik VL, Huck NA, Baca QJ, et al. Systematic immunophenotyping reveals sex-specific responses after painful injury in mice. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1652.
 15. Michailidis V, Lidhar NK, Cho C, Martin LJ. Characterizing sex differences in depressive-like behavior and glial brain cell changes following peripheral nerve injury in mice. *Front. Behav. Neurosci.* 2021; 15: 758251.
 16. Boorman DC, Keay KA. Sex differences in morphine sensitivity are associated with differential glial expression in the brainstem of rats with neuropathic pain. *J. Neurosci. Res.* 2022; 100: 1890-907.
 17. Avona A, Burgos-Vega C, Burton MD, Akopian AN, Price TJ, Dussor G. Dural calcitonin gene-related peptide produces female-specific responses in rodent migraine models. *Journal of Neuroscience* 2019; 39: 4323-31.
 18. Presto P, Mazzitelli M, Junell R, Griffin Z, Neugebauer V. Sex differences in pain along the neuraxis. *Neuro-pharmacology* 2022; 210: 109030.
 19. Porreca F, Navratilova E, Hirman J, van den Brink AM, Lipton RB, Dodick DW. Evaluation of outcomes of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeting therapies for acute and preventive migraine treatment based on patient sex. *Cephalalgia* 2024; 44: 1-10.
 20. Chen Y, Navratilova E, Dodick DW, Porreca F. An Emerging Role for Prolactin in Female-Selective Pain. *Trends Neurosci* 2020; 43: 635-48.



Pubblicazioni soci

“



”

Per segnalare articoli scrivere a:
redazione@aisd.it

Per la lista completa consultare il sito:
www.aisd.it

Sex-Gender Differences Are Completely Neglected in Treatments for Neuropathic Pain

Salis F, Sardo S, Finco G, Gessa GL,
Franconi F, Agabio R.
Pharmaceuticals. 2024; 17(7):838.
<https://doi.org/10.3390/ph17070838>

Abstract

As sex-gender differences have been described in the responses of patients to certain medications, we hypothesized that the responses to medications recommended for neuropathic pain may differ between men and women. We conducted a literature review to identify articles reporting potential sex-gender differences in the efficacy and safety of these medications. Only a limited number of studies investigated potential sex-gender differences. Our results show that women seem to achieve higher blood concentrations than men during treatment with amitriptyline, nortriptyli-



ne, duloxetine, venlafaxine, and pregabalin. Compared to men, higher rates of women develop side effects during treatment with gabapentin, lidocaine, and tramadol. Globally, the sex-gender differences would suggest initially administering smaller doses of these medications to women with neuropathic pain compared to those administered to men. However, most of these differences have been revealed by studies focused on the treatment of other diseases (e.g., depression). Studies focused on neuropathic pain have overlooked potential sex-gender differences in patient responses to medications. Despite the fact that up to 60% of patients with neuropathic pain fail to achieve an adequate response to medications, the potential role of sex-gender differences in the efficacy and safety of pharmacotherapy has not adequately been investigated. Targeted studies should be implemented to facilitate personalized treatments for neuropathic pain.

★ ★ ★ ★ ★

Amyotrophic Lateral Sclerosis and Pain: A Narrative Review from Pain Assessment to Therapy

Pota V, Sansone P, De Sarno S, Aurilio C,
Coppolino F, Barbarisi M, Barbato F, Fiore M,
Cosenza G, Passavanti MB, Pace MC.
Behav Neurol. 2024 Mar 16;2024:1228194.
doi: 10.1155/2024/1228194. PMID:
38524401; PMCID: PMC10960655

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is the most frequent neurodegenerative disease of the motor system that affects upper and lower motor neu-



rons, leading to progressive muscle weakness, spasticity, atrophy, and respiratory failure, with a life expectancy of 2-5 years after symptom onset. In addition to motor symptoms, patients with ALS have a multitude of nonmotor symptoms; in fact, it is currently considered a multisystem disease. The purpose of our narrative review is to evaluate the different types of pain, the correlation between pain and the disease's stages, the pain assessment tools in ALS patients, and the available therapies focusing above all on the benefits of cannabis use. Pain is an underestimated and undertreated symptom that, in the last few years, has received more attention from research because it has a strong impact on the quality of life of these patients. The prevalence of pain is between 15% and 85% of ALS patients, and the studies on the type and intensity of pain are controversial. The absence of pain assessment tools validated in the ALS population and the dissimilar study designs influence the knowledge of ALS pain and consequently the pharmacological therapy. Several studies suggest that ALS is associated with changes in the endocannabinoid system, and the use of cannabis could slow the disease progression due to its neuroprotective action and act on pain, spasticity, cramps, sialorrhea, and depression. Our research has shown high patients' satisfaction with the use of cannabis for the treatment of spasticity and related pain. However, especially due to the ethical problems and the lack of interest of pharmaceutical companies, further studies are needed to ensure the most appropriate care for ALS patients.



★ ★ ★ ★ ★

The efficacy of heart rate variability biofeedback training on sleep disorders and impact of fibromyalgia: Results of a phase II randomized controlled trial

Carta MG, Testa G, Stocchino S, Finco G, Sancassiani F, Littera MT, Deidda MC, Ventriglio A, Dinesh B, Cossu G

Journal of Psychosomatic Research 2024; 111664

doi: 10.1016/j.jpsychores.2024.111664

Abstract

Objective: Fibromyalgia syndrome (FMs) is a chronic, musculoskeletal pain disorder characterized by sleep disturbances, fatigue, and cognitive dysfunction. Heart rate variability biofeedback (HRV-BF) aiming to improve self-regulation and strengthen the parasympathetic nervous system has been shown to be effective in several pain syndromes, but its efficacy in FMs has not been adequately investigated. This Phase II trial aimed to assess the feasibility and preliminary measurement of the improvement induced by HRV-BF in FMs.

Methods: Sixty-four patients with FMs were recruited. Patients were randomly assigned to either the experimental group (EG) or the control group (CG). The EG received 10 HRV-BF training sessions in addition to pharmacological standard therapy. The CG received standard therapies for 10 weeks. The FMs impact on daily life, sleep regularity, sense of coherence, depression symptoms and pain has been assessed as primary outcomes, quality of life as secondary.

Result: 23 (71.9%) of EG patients completed the



intervention and 20 (62.5%) of the CG were re-evaluated at time T1. No side effects were reported. It was not found any statistical differences between groups over time in primary and secondary outcomes.

Conclusions: The HRV-BF intervention did not demonstrate efficacy in both primary and secondary outcomes. However, it is quite feasible in terms of drop-out rate and side effects. Further studies with larger sample sizes are needed to determine its actual effectiveness.

★ ★ ★ ★ ★

Microbial Symphony: Exploring the Role of the Gut in Osteoarthritis-Related Pain. A Narrative Review

Corriero A, Giglio, M, Soloperto R, Inchingolo F, Varrassi G, Puntillo F. Pain Ther (2024). doi.org/10.1007/s40122-024-00602-9

Abstract

One of the most common musculoskeletal disorders, osteoarthritis (OA), causes worldwide disability, morbidity, and poor quality of life by degenerating articular cartilage, modifying subchondral bone, and inflaming synovial membranes. OA pathogenesis pathways must be understood to generate new preventative and disease-modifying therapies. In recent years, it has been acknowledged that gut microbiota (GM) can significantly contribute to the development of OA. Dysbiosis of GM can disrupt the “symphony” between the host and the GM, leading to a host immunological response that activates the “gut-joint” axis, ultima-

tely worsening OA. This narrative review summarizes research supporting the “gut-joint axis” hypothesis, focusing on the interactions between GM and the immune system in its two main components, innate and adaptive immunity. Furthermore, the pathophysiological sequence of events that link GM imbalance to OA and OA-related pain is broken down and further investigated. We also suggest that diet and prebiotics, probiotics, nutraceuticals, exercise, and fecal microbiota transplantation could improve OA management and represent a new potential therapeutic tool in the light of the scarce panorama of disease-modifying osteoarthritis drugs (DMOADs). Future research is needed to elucidate these complex interactions, prioritizing how a particular change in GM, i.e., a rise or a drop of a specific bacterial strain, correlates with a certain OA subset to pinpoint the associated signaling pathway that leads to OA.

★ ★ ★ ★ ★

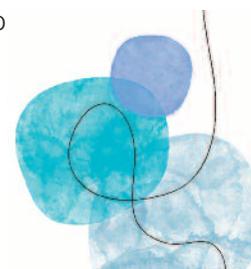
Pain and the Perception of Space in Fibromyalgia: Effects of Pain in Estimations of Distance

Scandola M, Beccherle M, Polati E, Pietroni G, Rossato E, Schweiger V, Moro V. et al. 25 April 2024, PREPRINT (Version 1) available at Research Square doi.org/10.21203/rs.3.rs-4249265/v1

Abstract

The Economy of action hypothesis postulates that bodily states rescale the perception of the individual’s environment’s spatial layout. The estimation of distances and slopes in navigation space (i.e. the space reachable b

iced





by sensations relating to body condition and the metabolic cost of the actions. The results of the studies investigating the impact of pain on distance estimation remain inconclusive. 28 women suffering from chronic pain and fibromyalgia (FM), and 24 healthy controls (HC) were assessed for musculoskeletal, neuropathic, and visceral pain. In a VR-mediated task, they observed a 3D scenario and estimated the distance of a flag positioned at different distances (1, 2, 3, 4 or 5m) on virtual ramps with either a 4% or 24% inclination. Overestimation of distances in the steeper ramp condition was expected, if participants executed the task by internally simulating the movement. The results showed a dissociation between the effects of musculo-skeletal and visceral-neuropathic pain on distance estimations. According to the Economy of action hypothesis, the HCs estimated the distances as being farther away when the ramp was more inclined (i.e. at 3m and 5m and with a 24% inclination). Furthermore, visceral and neuropathic pain were found to affect the performance of this group. In contrast, there was no effect related to the different ramp inclinations in the FM group, indicating that in the presence of chronic widespread pain, automatic, bodily-based estimations of the potential cost of actions in space are compromised.



★ ★ ★ ★ ★

Prevalence of FMS Diagnosis According to ACR 2016 Revised Criteria in a Pain Therapy Centre in Italy: Observational Study

Schweiger V, Martini A, Nizzero M, Bonora E, Del Balzo G, Gottin L, Torroni L, Polati L, Zuliani G, Secchettin E, et al. *Medicina*. 2024; 60(4):599. <https://doi.org/10.3390/medicina60040599>

Abstract

Background and Objectives: Fibromyalgia syndrome (FMS) is a multifaceted disease with a strong preference for the female sex. It is characterised by chronic widespread pain, sleep-wake disorders, fatigue, cognitive disturbances, and several other somatic symptoms. **Materials and Methods:** In this prospective observational study, we analysed data regarding 302 patients who were referred to our pain centre for a first clinical assessment evaluation and were then inspected for the physician-based 2016 revision of the ACR diagnostic criteria for FMS, regardless of the final diagnosis previously made by the pain therapist. **Results:** Among the 280 patients who adhered to the 2016 ACR questionnaire, 20.3% displayed positive criteria for FMS diagnosis. The level of agreement between the FMS discharge diagnosis made by the pain clinician and the ACR 2016 criteria-positivity was moderate ($\kappa = 0.599$, with moderate agreement set at a κ value of 0.6). Only four patients (1.7%) diagnosed as suffering from FMS at discharge did not satisfy the minimal 2016 ACR diagnostic criteria. **Conclusions:** This prospective observational study confirmed the diagnostic challenge with FMS, as demonstrated



by the moderate grade of agreement between the FMS diagnosis at discharge and the positivity for 2016 ACR criteria. In our opinion, the use of widely accepted diagnostic guidelines should be implemented in clinical scenarios and should become a common language among clinicians who evaluate and treat patients reporting widespread pain and FMS-suggestive symptoms. Further methodologically stronger studies will be necessary to validate our observation.

★ ★ ★ ★ ★

Validation of Qualisex questionnaire to evaluate sexual dysfunction in women affected by fibromyalgia

Gioia C, Dolcini G, Iannuccelli C, Favretti M, Franculli D, Sarzi-Puttini P, Conti F, Priori R, Di Franco M.

Clin Exp Rheumatol. 2024 Apr 8.
doi: 10.55563/clinexprheumatol/a00yur.
Epub ahead of print. PMID: 38607686.

Abstract

Objectives: Fibromyalgia (FM) may have consequences on sexual life. The objective was to validate the Qualisex questionnaire in the assessment of sexual dysfunction in women affected by FM.

Methods: We consecutively enrolled FM women (American College of Rheumatology-ACR 2016) referring to our Fibromyalgia Clinic, from 2020 to 2022. Demographic, clinical data and evaluation of FM symptoms severity (Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (R-FIQ), Symptoms Severity Scale-SSS, Widespread Pain Index-WPI) were assessed. Hospital Anxiety and Depression Scale

(HADS) and Qualisex questionnaire were anonymously administered. Qualisex includes 10 questions on different items of sexual life with higher scores suggestive of greater negative impact of the disease on sexuality.

Results: The cohort was composed by 373 FM women. Cronbach's alpha test was used to validate Qualisex questionnaire (0.878). Moreover, we observed higher values of Qualisex in married women ($p < 0.001$), in women with lower grade of education ($p = 0.002$) and with lower sexual feeling with partner ($p < 0.001$). Higher values of Qualisex Total score showed a positive correlation with HADS-A/D ($p < 0.001$ $r = 0.312$; $p < 0.001$ $r = 0.542$ respectively), VAS pain, VAS fatigue, VAS dryness ($p < 0.001$ $r = 0.438$; $p < 0.001$ $r = 0.375$; $p < 0.001$ $r = 0.370$ respectively) and relationship duration ($p < 0.001$ $r = 0.202$). Multivariate analysis revealed a significant influence of relationship duration, VAS pain, fatigue, dryness, HADS-A/D, R-FIQ and all Qualisex items, on Qualisex Total score corrected for patients' age ($p < 0.001$).

Conclusions: This study validated Qualisex questionnaire as a good test for the sexual disorders' evaluation in FM women. Its use allows the assessment of different factors associated with sexual dysfunction, showing an impact of FM on sexuality. Moreover, due to demotivation feelings, sexual dysfunction contributes to worsen patients' quality of life.





Fibromyalgia: one year in review 2024

Di Carlo M, Bianchi B, Salaffi F, Pellegrino G, Iannuccelli C, Giorgi V, Sarzi-Puttini P. Clin Exp Rheumatol. 2024 Apr 10. doi: 10.55563/clinexprheumatol/mbyi1n. Epub ahead of print. PMID: 38607678.

Abstract

Fibromyalgia (FM) remains a condition with a pathogenesis that is not completely understood, affecting a significant portion of the global population. This article summarises the main advances in FM during the last year. Even in 2023, research on FM was notably active. From a clinimetric perspective, studies have been conducted to evaluate the possibilities of interchanging the primary indices of disease severity, primarily for studies with substantial case numbers. Regarding FM pathogenesis, ongoing research focuses on small fiber neuropathy: some studies have documented its association with central sensitisation, while others have revealed distinct sensory profiles in patients with FM and small fiber neuropathy compared to those solely with small fiber neuropathy. Dorsal root ganglia seem to play a crucial role in the pathogenesis of FM as they host satellite glial cells, which are targeted by pain-driving immunoglobulin G. These antibodies have been identified in a subset of patients exhibiting high symptom severity. An important study conducted on animal models confirmed the role of neuroinflammation at the level of dorsal root ganglia, in this case mediated by polymorphonuclear neutrophils. Mounting evidence underscores the link between COVID-19 and the persistence of FM symptoms after recovery. In identifying potential biomarkers aiding FM diagnosis, research has also concentrated on studying the expression of specific circulating

microRNAs. Recent discoveries have unveiled novel therapeutic strategies for FM, especially focused in non-pharmacological interventions. This includes a focus on non-invasive brain stimulation and exercise programs, all directed towards

Extended Treatment with Micron-Size Oral Palmitoylethanolamide (PEA) in Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis

Schweiger V, Schievano C, Martini A, Polati L, Del Balzo G, Simari S, Milan B, Finco G, Varrassi G, Polati E. Nutrients. 2024; 16(11):1653. doi.org/10.3390/nu16111653

Abstract

Palmitoylethanolamide (PEA) emerged over the years as a promising approach in the management of chronic pain. Despite the fact that the efficacy of micron-size PEA formulations appears to be time-dependent, the optimal timing has not yet been elucidated. This systematic review and meta-analysis aim to estimate the possible advantage of an extended treatment in the relief of chronic pain. The literature search was conducted consulting scientific databases, to identify clinical trials in which micron-size PEA was administered for at least 60 days, and pain assessed by the Visual Analogue Scale (VAS) or Numeric Rating Scale (NRS). Nine studies matched the required criteria, for a total of 742 patients involved. The meta-analysis showed a statistically and clinically significant pain intensity reduction after 60 days of



micron-size PEA supplementation, compared to 30 days (1.36 points, $p < 0.01$). The secondary analysis revealed a weighted NRS/VAS score decrease of 2.08 points within the first month of treatment. These two obtained scores corresponded to a 35.1% pain intensity reduction within the first month, followed by a further 35.4% during the second month. Overall, these results confirm the clinically relevant and time-dependent pain-relieving effect of micron-size PEA and therefore the advantage of an extended treatment, especially in patient with incomplete pain management.

★ ★ ★ ★ ★

Cognitive, behavioral, and psychological phenotypes in small fiber neuropathy: A case-control study

Telesca A, Soldini E, Devigili G, Cazzato D, Dalla Bella E, Grazzi L, Usai S, Lauria G, Consonni M.

Cortex. 2024 Apr;173:208-221.

doi: 10.1016/j.cortex.2024.01.012.

Epub 2024 Feb 15. PMID: 3842285.

Abstract

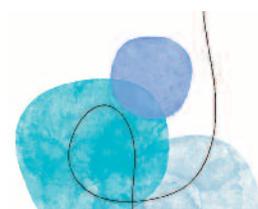
Objective: Small fiber neuropathy (SFN) is a well-defined chronic painful condition causing severe individual and societal burden. While mood disorders have been described, cognitive and behavioral profiles of SFN patients has not been investigated.

Methods: Thirty-four painful SFN patients underwent comprehensive cognitive, behavioral, psychological, quality of life (QoL), and personality assessment using validated questionnaires. As control samples, we enrolled 36 patients with

painful peripheral neuropathy (PPN) of mixed etiology and 30 healthy controls (HC). Clinical measures of neuropathic pain, duration, frequency, and intensity of pain at the time of assessment were recorded. Between-group and correlation analyses were performed and corrected for multiple comparisons.

Results: No differences in clinical measures were found between SFN and PPN, and all groups had similar cognitive profiles. SFN patients showed higher levels of anxiety and alexithymia ($p < .005$) compared to PPN and HC, considering also pain intensity. Maladaptive coping strategies characterized both patient groups, but only SFN revealed higher levels of acceptance of pain ($p < .05$). Pain intensity and neuropathic symptoms were associated with mood, low QoL and catastrophism ($p < .001$), particularly, the higher the perceived pain intensity, the higher the use of maladaptive coping strategies ($p < .001$). The personality assessment revealed significant feelings of worthlessness and somatization traits both in SFN and PPN ($p < .002$ vs HC).

Discussions: our results suggest that SFN patients had a normal-like cognitive profile, while their behavioral profile is characterized by mood disorders, alexithymia, maladaptive coping strategies, and poor QoL, as other chronic pain conditions, possibly related to pain intensity. Personality assessment suggests that somatization and feelings of worthlessness, which may worsen the neuropsychological profile, deserve clinical attention when considering patients' therapeutic approaches. At the same time, the high level of acceptance of pain is promising for therapeutic approaches based on psychological support.





Social cognition abilities in patients with primary and secondary chronic pain

Telesca A, Vergallito A, Consonni M, Mattavelli G, Ferrario A, Grazzi L, Usai S, Romero Lauro LJ.

Front Psychol. 2024 Feb 27;15:1315682.

doi: 10.3389/fpsyg.2024.1315682.

PMID: 38596340; PMCID: PMC11002902.

Abstract

Previous evidence suggested that chronic pain is characterized by cognitive deficits, particularly in the social cognition domain. Recently, a new chronic pain classification has been proposed distinguishing chronic primary pain (CPP), in which pain is the primary cause of patients' disease, and chronic secondary pain (CSP), in which pain is secondary to an underlying illness. The present study aimed at investigating social cognition profiles in the two disorders. We included 38 CPP, 43 CSP patients, and 41 healthy controls (HC). Social cognition was assessed with the Ekman-60 faces test (Ekman-60F) and the Story-Based Empathy Task (SET), whereas global cognitive functioning was measured with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Pain and mood symptoms, coping strategies, and alexithymia were also evaluated. Correlations among clinical pain-related measures, cognitive performance, and psychopathological features were investigated. Results suggested that CSP patients were impaired compared to CPP and HC in social cognition abilities, while CPP and HC performance was not statistically different. Pain intensity and illness duration did not correlate with cognitive performance or

psychopathological measures. These findings confirmed the presence of social cognition deficits in chronic pain patients, suggesting for the first time that such impairment mainly affects CSP patients, but not CPP. We also highlighted the importance of measuring global cognitive functioning when targeting chronic pain disorders. Future research should further investigate the cognitive and psychopathological profile of CPP and CSP patients to clarify whether present findings can be generalized as disorder characteristics.

Tailored exercise programmes for fibromyalgia: a clinical practical guide

Lucini D, Giovanelli L, Bazzichi L, Bernardelli G, Pellegrino G, Filippou G, Sarzi Puttini P.

Clin Exp Rheumatol. 2024 Jun 19.

doi: 10.55563/clinexprheumatol/k3qldz.

Epub ahead of print. PMID: 38910571.

Abstract

Objectives: To evaluate the role of exercise in the management of fibromyalgia syndrome (FM) by addressing its complex pathogenesis involving central sensitisation, autonomic dysfunction, inflammation, and neurological irregularities, and examining how exercise impacts symptom exacerbation caused by external stressors and comorbid conditions.

Methods: This review synthesises evidence from current literature focusing on the benefits of structured and personalised exercise programmes in FM management. It discusses the importance of





specifying exercise type, intensity, frequency, duration, and progression tailored to individual patient needs and clinical objectives.

Results: Regular physical activity effectively mitigates core aetiopathogenetic mechanisms of FM and improves associated conditions such as stress and obesity. It also provides benefits for preventing other chronic diseases, enhancing well-being, and promoting healthy ageing. Structured and personalised exercise programmes that start with a low-demand protocol and gradually increase exercise volume are most beneficial, by improving patient compliance and reducing the risk of adverse effects.

Conclusions: Effective management of FM requires a patient-centred approach integrating both pharmacological and non-pharmacological treatments, with exercise playing a pivotal role. Personalised exercise prescriptions that consider FM patients' specific needs and limitations are crucial for optimising treatment outcomes and enhancing quality of life.



Dexketoprofen Trometamol and Tramadol Hydrochloride Fixed-Dose Combination in Moderate to Severe Acute Low Back Pain: A Phase IV, Randomized, Parallel Group, Placebo, Active-Controlled Study

Varrassi G, Hanna M, Coaccioli S, Fabrizzi P, Baldini S, Kruljac I, Brotons C, Perrot S. Pain Ther. 2024 Jun 26. doi: 10.1007/s40122-024-00623-4. Epub ahead of print. PMID: 38922520..

Abstract

Introduction: Dexketoprofen/tramadol 25/75 mg (DKP/TRAM) is a fixed-dose combination of a cyclooxygenase inhibitor and opioid receptor agonist. To better understand the efficacy and safety of DKP/TRAM in the treatment of moderate to severe acute lower back pain (LBP) with or without radiculopathy, we carried out a large explorative phase IV international, multicenter, prospective, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study (DANTE).

Methods: A total of 538 patients with or without a history of LBP and experiencing acute LPB of moderate to severe intensity [Numerical Rating Scale-Pain Intensity (NRS-PI) score > 5] were randomized 4:4:1:1 to DKP/TRAM 25/75 mg every 8 h (n = 211), tramadol (TRAM) 100 mg (n = 207), placebo-matched DKP/TRAM (n = 59), or placebo-matched TRAM (n = 61).





Results: The proportion of patients achieving the primary endpoint, defined as the time to first achieve NRS-PI score < 4 or pain intensity reduction $\geq 30\%$ from drug intake up to 8 h after the first dose, was higher in the DKP/TRAM arm than in the placebo group, but the difference was not statistically significant (46.1% vs. 42.6%, respectively; hazard ratio 1.11; 95% confidence interval 0.775, 1.595; $p = 0.566$). DKP/TRAM achieved superiority over TRAM in total pain relief at 4, 6, and 8 h ($p < 0.05$). Conversely, in relation to the secondary endpoints, a significantly greater reduction in NRS-PI score was seen with DKP/TRAM versus placebo starting from 1 h, and this reduction remained numerically lower throughout 8 h. Summed pain intensity difference values were also significantly lower at 4, 6, and 8 h with DKP/TRAM compared to TRAM ($p < 0.05$). Overall, DKP/TRAM was well tolerated.

Conclusion: Although the primary endpoint was not met, secondary efficacy analyses suggest the superiority of DKP/TRAM over placebo and TRAM alone in terms of total pain relief. DKP/TRAM can be considered to be an effective and safe option for the treatment of moderate to severe acute LBP. Dante study registration: EudraCT number: 2019-003656-37; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05170841.



The psychometric evaluation of the Italian version of the Surgical Fear Questionnaire in adult patients waiting for major cardiac surgery

Damico V, Cossalter L, Murano L, D'Alessandro A, Fermi L, Milani M, Demoro G.

nn Ig. 2024 Jul-Aug;36(4):476-486.
doi: 10.7416/ai.2024.2622. PMID: 38747081.

Abstract

Background and aim: Preoperative surgical fear is an emotional reaction that can be observed in many patients who are waiting to undergo a surgical procedure. The Surgical Fear Questionnaire was originally developed to determine the level of fear in patients who are expected to undergo elective surgery. This study aims to test the validity and reliability of this Italian version in a population of patients waiting for major cardiac surgery.

Study design: Methodological research model.

Methods: The population of this methodological study included the patients who presented to Lecco Hospital in Italy between January 2022 and October 2023 and were scheduled to undergo valve surgery, aortic surgery or coronary surgery; the sample involved 416 patients who met the inclusion criteria.

Results: Results of the analyses showed that the Surgical Fear Questionnaire can be used with two subscales; the "Surgical Fear Questionnaire-S", which shows the fear of the short-term consequences of cardiac-surgery, and the "Surgical Fear Questionnaire-L", which shows the fear of the



long-term consequences of cardiac-surgery. The mean score of the patients was 26.32+9.23 on the former, 27.62+11.89 on the latter, and 53.94 +19.16 for the entire questionnaire. The Cronbach's α coefficient was 0.952 for the "Surgical Fear Questionnaire-S", 0.920 for the

"Surgical Fear Questionnaire-L", and 0.914 for the entire questionnaire.

Conclusion: Based on the validity and reliability tests, we consider the questionnaire adaptable to the Italian reality, specifically to the population waiting for major cardiac surgery.



Find out more about the EFIC-Grünenthal Grant (E-G-G)

Join our webinar on 21 August 2024 at 12.30 CET to find out more about the E-G-G directly from Thomas Graven-Nielsen, Head of the EGG Jury.

Find out more:

<https://europeanpainfederation.eu/>

European Pain Federation EFIC



WORKSHOP TEORICO-PRATICO

La gestione del dolore nel setting della Medicina Generale

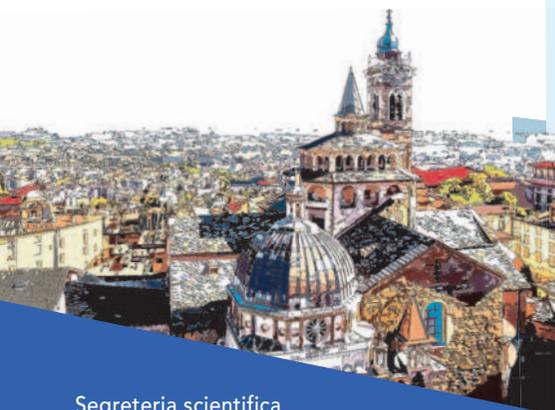
Con il patrocinio gratuito di SIMG, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, e dei Rappresentanti nazionali SIMG dell'area dolore

47°

CONGRESSO NAZIONALE AISD

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE

19-21 SETTEMBRE 2024
BERGAMO



Segreteria scientifica



AISD Associazione Italiana per lo studio del dolore

in [aisd.it](https://www.aisd.it)

Provider ECM e Agenzia organizzativa

PLANNING
Planning Congressi Srl
www.planning.it

Con il patrocinio gratuito di



Sabato, 21 settembre 2024 - 08.30 - 11.00

PRIMA PARTE - 08.30 - 10.00

Moderatori: *Beatrice Passavanti, Pierangelo Lora Aprile*

Fisiopatologia e diagnosi: un approccio pratico
Caterina Pace

Concetti generali e ruolo dell'ecografia di nervo nella diagnosi del dolore neuropatico
Stefano Tamburin

Le basi farmacologiche della terapia: cosa è importante sapere
Diego Maria Fornasari

La presa in carico del paziente con dolore dal territorio allo specialista
Stefano Coaccioli

Un approccio di trattamento: il metodo SIMG
Lucia Muraca

Discussione

SECONDA PARTE - 10.00 - 11.00

Moderatori: *Stefano Coaccioli, Alberto Magni*

Casi clinici interattivi - Pain lab

Discussione casi clinici
Lucia Muraca, Massimiliano Franco

- Caso clinico 1
- Caso clinico 2
- Caso clinico 3

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE:

Prevista l'iscrizione gratuita per i medici di medicina generale. Il numero di posti è limitato quindi è richiesta la prenotazione scrivendo a: g.grazioli@planning.it

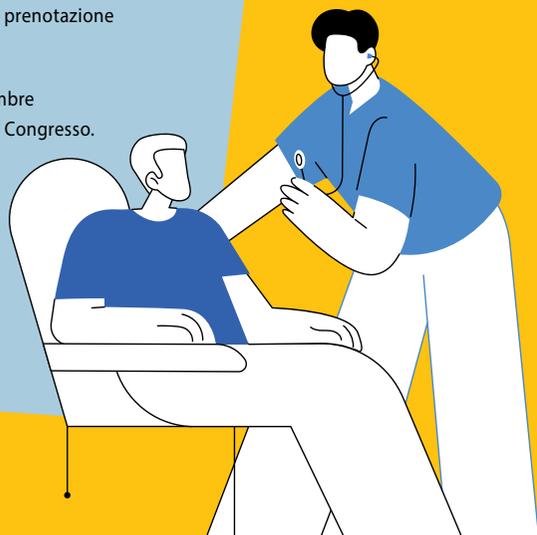
NB L'iscrizione al Workshop di sabato 21 settembre non include la partecipazione ai lavori di tutto il Congresso.

Chi fosse interessato a partecipare anche alle sessioni del Congresso nei giorni 19 e 20 può sempre scrivere a: g.grazioli@planning.it.

Sono previste quote agevolate

Le informazioni utili sono disponibili nei siti www.aisd.it/congresso-aisd www.planning.it (sezione eventi)

BERGAMO
Centro Congressi Giovanni XXIII



PER ISCRIVERTI CLICCA QUI:



Per informazioni sul 47° Congresso AISD: www.aisd.it - www.planning.it

La **comunicazione ipnotica** e il suo impiego nel **contesto sanitario**

Milena Muro è presidente ASIECI, Associazione scientifica infermieri esperti di comunicazione ipnotica (asieci.it) e fa parte del Gruppo di Studio di infermieristica del dolore di AISD. Svolge la sua attività nel servizio di Terapia del Dolore e Cure Palliative dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, è infermiera esperta in comunicazione ipnotica e sedazione dei pazienti in sala operatoria, programmatore di stimolatore cardiaco in sala operatoria e di gestione dei pazienti che ne sono portatori. Dal 2007 si occupa di formazione ECM sui temi di ipnosi, dolore, cure palliative in diversi ospedali nazionali e strutture formative. A lei rivolgiamo alcune domande su di una pratica che negli ultimi anni è stata riconosciuta come un efficace strumento per ridurre l'ansia e il dolore nei pazienti sottoposti a procedure invasive.



Dottoressa Muro, ci può spiegare in parole semplici in che cosa consiste la comunicazione ipnotica?

In ambito clinico, la comunicazione ipnotica è una pratica che va oltre la semplice trasmissione di informazioni. Si tratta di creare un rapporto privilegiato e interattivo con il paziente, dove il professionista sanitario sfrutta conoscenze neurolinguistiche per guidare il paziente verso uno stato di coscienza particolare, durante l'intera relazione terapeutica allo scopo di attivare tutte le risorse intrinseche del paziente, e può essere utilizzata per facilitare il controllo del dolore, ridurre l'ansia e migliorare la compliance del paziente durante procedure invasive e più in generale nel suo percorso di cura. Il termine stesso, comunicazione ipnotica, pone l'enfasi su due aspetti molto importanti e delicati nel rapporto con il paziente: ipnosi e comunicazione. Potremmo definire sinteticamente l'ipnosi come un potente strumento che induce una condizione di coscienza particolare, durante la quale sono possibili notevoli modifiche comportamentali e somatoviscerali per l'instaurarsi di un monoideismo plastico auto od etero indotto e un rapporto privilegiato operatore/soggetto, noto come trance ipnotica. La comunicazione è un processo complesso che coinvolge la trasmissione e la ricezione di messaggi verbali e non verbali tra individui. Questo processo può avvenire attraverso una varietà di canali, tra cui il linguaggio parlato, la scrittura, il linguaggio del corpo, l'espressione facciale, i gesti e altri segnali non verbali. È importante sottolineare che la comunicazione tra persone può essere influenzata da fattori come il contesto culturale, le esperienze passate, le emozioni, le convinzioni personali e altro ancora, e può avere un impatto significativo sulle relazioni interpersonali e sulle dinamiche sociali. La comunicazione è il veicolo

attraverso cui trasmettiamo pensieri e sentimenti agli altri, soprattutto creiamo immagini mentali che poi riverberano nell'esperienza del soggetto. Unendo questi due concetti, entriamo nel mondo della comunicazione ipnotica, dove la parola diventa una guida verso stati mentali che permettono l'attivazione di tutte le risorse del paziente, grazie alla creazione di immagini mentali favorevoli, con il risultato della modificazione del vissuto e dell'esperienza.

Potere alle parole, potremmo dire...

Sì, le parole hanno un impatto potente sul nostro stato mentale e fisico. Il comportamento è definito dalle parole, dai gesti, dalle azioni che una persona mette in atto e queste dipendono dalle immagini mentali vissute in quel momento se le immagini mentali cambiano cambia anche il comportamento. È possibile individuare i modelli linguistici con cui rappresentiamo le esperienze, analizzando profondamente le tre strutture di modellamento che possono essere presenti nella comunicazione. Attraverso la comunicazione ipnotica, possiamo influenzare la percezione del mondo e anche il nostro benessere fisico, utilizzando storie, aneddoti, metafore e altre forme di linguaggio che parlano direttamente all'inconscio del paziente.

Entriamo ora nel pratico: quale è il ruolo dell'infermiere nella comunicazione ipnotica?

Nel contesto infermieristico, la comunicazione ipnotica può essere una risorsa preziosa durante procedure invasive o dolorose. L'infermiere, guidando il paziente attraverso uno stato di rilassamento e controllo, può migliorare la sua esperienza complessiva e ridurre la necessità di farmaci analgesici. La pratica di utilizzare la comunicazione ipnotica con il paziente durante l'assistenza nelle pro-

cedure invasive diagnostico terapeutiche, rientra nelle competenze infermieristiche, in quanto si tratta di conoscere ed applicare in modo consapevole la comunicazione e la sua influenza nel generare l'esperienza (difficile non comunicare con il paziente nella nostra professione), guidando il paziente ad una migliore compliance alla procedura, con il risultato di una riduzione dell'ansia e della percezione del dolore. Per garantire un utilizzo efficace della comunicazione ipnotica, è fondamentale che i professionisti sanitari ricevano una formazione adeguata. Protocolli chiari e linee guida specifiche possono aiutare a garantire un'implementazione sicura e coerente di questa pratica nell'assistenza sanitaria.

Come è stata inserita questa competenza nel Centro di terapia del dolore della Città della Salute? Come è nato il progetto, come è stato attuato?

Negli ultimi anni nella Città della Salute e della Scienza di Torino, è cresciuta notevolmente l'attenzione rivolta alla prevenzione e gestione del dolore procedurale. In quest'ottica è stato sviluppato un progetto di implementazione della comunicazione ipnotica per la gestione del dolore e dell'ansia, nel percorso assistenziale del paziente che deve effettuare procedure diagnostico/terapeutiche. Il progetto è stato sviluppato in collaborazione con la terapia antalgica dell'ospedale nell'ambito del Progetto "Ospedale senza dolore".

Si è attuato in tre fasi:

Una ricerca dei dati e pubblicazioni con evidenza scientifica circa l'utilizzo della comunicazione ipnotica durante le procedure diagnostico/terapeutiche invasive. La formazione di medici e infermieri e altri professionisti sanitari, allo scopo di divenire capaci di utilizzare tali tecniche.

una raccolta e valutazione oggettiva dei risultati dell'applicazione di tale modalità applicata all'assistenza del paziente nelle procedure interventistiche.

La realizzazione del progetto è finalizzata a migliorare la compliance (e il vissuto dell'esperienza) dei pazienti alle procedure, migliorare l'efficacia comunicativa, ridurre dolore e ansia, ridurre il ricorso all'utilizzo della terapia farmacologica per gestire le problematiche assistenziali, nell'ottica di una maggiore umanizzazione delle cure e di una razionalizzazione degli interventi.

L'obiettivo è in linea con l'attuazione della legge 38 del 2010 "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore" e con il SSN e SSR, per il progredire della conoscenza delle tematiche legate all'umanizzazione delle cure e terapia del dolore, e alla qualità dei sistemi e dei processi clinico-assistenziali. Per l'attuazione del progetto è stato ovviamente necessario redigere una procedura aziendale unica per garantire che l'attività venga svolta e riconosciuta secondo le indicazioni aziendali, garantendo anche la standardizzazione del percorso formativo specifico per l'acquisizione dei diversi livelli di competenza in comunicazione ipnotica.

Quali risultati avete ottenuto finora?

Già a partire dal 2007, l'efficacia dell'impiego della comunicazione ipnotica presso il Presidio Molinette è stata oggetto di diversi studi, condotti nei diversi ambiti di applicazione che ne hanno evidenziato il forte impatto in termini di efficacia sulla riduzione del dolore e dell'ansia percepiti durante l'esecuzione delle procedure invasive o terapeutiche in particolari popolazioni.

Abbiamo monitorato i cambiamenti ottenuti in termini di qualità dell'assistenza percepita,

in tutti i reparti in cui è in uso la comunicazione ipnotica durante le procedure invasive (terapia antalgica, endoscopie dell'apparato gastroenterico, broncoscopie, grandi ustionati, cardiologia, emodinamica ed elettrofisiologia, chirurgia minore) e abbiamo confrontato i risultati con un gruppo di controllo. I dati raccolti ci indicano una situazione di ansia pre-procedura elevata e simile nei due gruppi, con uno score medio di 8,6 nel gruppo ipnosi e 6,2 nel gruppo di controllo. I pazienti trattati con induzione ipnotica, con suggestioni di rilassamento e benessere, hanno dichiarato di vivere durante la procedura un livello di ansia ridotto (score medio 9,44), mentre nel gruppo di controllo l'ansia rimaneva alta (score medio 3,63) se non si utilizzavano farmaci sedativi. Risultati simili si sono ottenuti riguardo al dolore procedurale: nel gruppo trattato con i normali protocolli assistenziali abbiamo registrato uno score medio di 3,79 e nel gruppo comunicazione ipnotica era 1,11.

Come reagiscono i pazienti a questa pratica? Quali sono i benefici?

Uno staff professionale che approccia il paziente ponendo attenzione alla riduzione dell'ansia correlata all'intervento migliora il profilo di rischio, ottenendo una migliore

compliance alle cure, un ridotto bisogno di farmaci analgesici, una più rapida ripresa post intervento, e un eccezionale rimando positivo sulla percezione della qualità delle cure avute. I pazienti che partecipano alla comunicazione ipnotica durante i trattamenti riportano infatti una riduzione significativa del dolore e dell'ansia, aumentano il loro senso di controllo e questo migliora la loro esperienza complessiva. Significativa è inoltre la riduzione del costo globale delle cure.

Potremmo quindi concludere raccomandando la comunicazione ipnotica come un'importante risorsa che contribuisce a migliorare il benessere del paziente e ottimizzare i risultati clinici.

Senz'altro è così, attraverso l'uso consapevole della parola e delle tecniche ipnotiche questa pratica si presta perfettamente per costruire percorsi di grande suggestione, particolarmente adatti a promuovere l'individuazione di nuove soluzioni creative, aiutando più che mai a rompere schemi di pensiero obsoleti e a trovare nuove soluzioni a vecchi problemi del tipo; "Si è sempre fatto così". La comunicazione ipnotica è per me un modo vissuto e costruito nelle azioni di tutti i giorni nelle relazioni di cura, restituendo un'esperienza che definisce la nostra umanità.



Take home messages

- Importanza della comunicazione ipnotica nel migliorare la qualità dell'assistenza, ridurre l'ansia e il dolore nei pazienti sottoposti a procedure invasive.
- Importanza della formazione degli operatori sanitari in questo campo.
- Necessità di valutare l'efficacia della comunicazione ipnotica in modo scientificamente accettabile e di integrarla come parte di un approccio olistico alla cura del paziente.
- Importanza della creazione di una relazione empatica con il paziente per aiutarlo a sviluppare risorse per gestire la malattia e il dolore in modo autonomo.



Lettera al miodolore in un giorno di sofferenza

Sto male.

Sì, sto proprio male.

Di solito sono sempre quel tipo di persona che ride anche nelle peggiori sventure, che in questi sei anni di dolore non ha smesso un giorno di vedere il lato positivo.

Eppure, sembra che proprio per questo sia stata punita e che il dolore si diverta a sfidarmi per vedere chi dei due ha la meglio sull'altro.

E in questi momenti come si fa? Come si resiste ancora dopo anni di sofferenza? Non lo so e devo scoprirlo, anche se il dolore cronico, specialmente se così grave, ti toglie ogni energia. In questo momento ho così poche energie da avere addirittura la febbre, perché il mio corpo soffre

talmente tanto da mandarmi qualsiasi segnale pur di farmelo capire. Ma io l'ho capito e lo ascolto, è questo il problema!

Eppure, il dolore cronico consiste proprio in una patologia del sistema nervoso centrale che invia allarmi anche quando non ce n'è bisogno, anche quando io mi sto già prendendo cura di me stessa.

È questo che significa avere un corpo in perenne iper-allerta: soffrire sempre di più, con segnali sempre più potenti, come se non avessi già bloccato la tua vita per lui.

Ed ecco il peggior sintomo del dolore persistente: non riuscire a fare niente!

Ho voluto iscrivermi a degli esami in questa sessione con l'intento di non permettere al dolore

di portarmi via ogni aspetto della mia vita, eppure ora sono in una condizione tale da non essere neanche in grado di tenere un foglio in mano. Questo è duro da accettare ed è dura anche la costante solitudine che ti perseguita giorno e notte quando vivi in questa condizione, estraniato dal mondo intero.

Perciò, ti prego dolore, io ti ho ascoltato, quindi ora lasciami in pace. Voglio solo vivere senza soffrire, senza urlare e piangere dal dolore ogni istante delle mie giornate. Perché questa non è vita, è semplice sopravvivenza. Ed io non voglio più sopravvivere, bensì stare bene, come tutti si meritano! Per favore, rinuncia a sfidare il mio sorriso e fai in modo che sia lui a vincere.

Normalizziamo l'idea di non vergognarsi di ammettere di stare male, sia fisicamente che mentalmente, bensì di sfruttarla come modalità per aiutare gli altri, per condividere il proprio dolore e sensibilizzare tematiche che non tutti conoscono, come quella del dolore cronico.

In tutto questo percorso, ho scoperto che raccontare la propria sofferenza può aiutare a capire come affrontarla ed essere uno spunto per gli altri nel caso, malauguratamente, stiano vivendo il tuo stesso problema o qualcosa di simile.

Tenersi dentro ciò che si prova non è utile, è solo un modo per auto-distruggersi lentamente. Al contrario, accettare che i periodi bui esistono e manipolarli per dare un valore positivo, può fare la differenza, anche nel modo in cui li si vive.

Perciò sì, sto soffrendo e non me ne vergogno, anzi, comprendo di essere stata estremamente sfortunata, quindi voglio sfruttare il mio percorso di cure sbagliate e di estremi dolori per far conoscere la mia malattia in tutte le sue sfaccettature e insegnare come prenderla in tempo per evitare di arrivare ad un livello troppo grave, anche dal punto di vista emotivo. Oppure, semplicemente, farla conoscere con l'intento di essere in grado, un giorno, di saper aiutare coloro che ne soffrono, per farli sentire meno soli. (*Valeria T.*)

Workshop precongressuale

COMUNICAZIONE IPNOTICA

Introduzione e applicazioni pratiche



19 SETTEMBRE 2024, h 14,00 - 17,00
[Bergamo, Centro Congressi Giovanni XXIII]

Relatrice: Milena Muro | Moderatore: Nicola Luxardo

• 14.00 - 14.30

Neurolinguistica: le parole creano l'esperienza

• 14.30 - 15.00

Esercizi linguistici e analisi delle modalità per attivare la neurocezione di sicurezza

• 15.00 - 15.30

Imago: rappresentazione mentale e fantasia incarnata, i processi immaginativi che creano l'esperienza

• 15.30 - 16.00

Neuropsicofisica: monoideismo plastico, esperienze dirette di creazione della realtà

• 16.00 - 16.30

Modificare l'esperienza di cura con la comunicazione ipnotica: dati e filmati di applicazioni pratiche

• 16.30 - 17.00

Discussione e chiusura dei lavori

• La pratica di utilizzare la comunicazione ipnotica con il paziente durante l'assistenza nelle procedure invasive diagnostico-terapeutiche rientra nelle competenze infermieristiche in quanto si tratta di conoscere e applicare in modo consapevole la comunicazione, guidando il paziente a una migliore compliance alla procedura, con il risultato di una riduzione dell'ansia e della percezione del dolore ad essa connesse.

• Favorire lo sviluppo nel paziente dell'autoefficacia, dell'autodeterminazione, della stima di sé, facendo emergere risorse latenti e portando l'individuo a riappropriarsi consapevolmente del proprio potenziale, è un obiettivo dell'assistenza infermieristica.

• Utilizzare la comunicazione ipnotica nelle procedure invasive permette all'infermiere di portare l'individuo a vivere l'esperienza di cura in modo originale e appropriato, alla ricerca di un maggior benessere psicofisico.

CON IL PATROCINIO DI:

A.S.I.E.C.I.,
Associazione Scientifica Infermieri
Esperti Comunicazione Ipnotica

ASIECI

Istituto Franco Granone CIICS

FRANCO GRANONE
CIICS



47°

CONGRESSO NAZIONALE AISD

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE

19-21 SETTEMBRE 2024
BERGAMO

• Non è previsto l'accreditamento ECM

SEGRETERIA SCIENTIFICA



AISD Associazione Italiana per lo studio del dolore

in  [aisd.it](https://www.aisd.it)

Provider ECM e Agenzia organizzativa

 **PLANNING**
Planning Congressi Srl
www.planning.it

• INFORMAZIONI GENERALI

Il workshop prevede un numero di posti limitato a 30 partecipanti.

La partecipazione al Workshop è gratuita e permette di partecipare solo al Workshop. Non consente la partecipazione al Congresso dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore, nell'ambito del quale si svolge il corso.

PER ISCRIVERTI CLICCA QUI:  Per informazioni sul 47° Congresso AISD: www.aisd.it - www.planning.it



EFIC Pain School on Pain Psychology for Non-Psychologists A Verona dal 5 al 7 novembre 2024



Verona ospiterà dal 5 al 7 novembre la "EFIC Pain School on Pain Psychology for Non-Psychologists".

Organizzatori del corso: Stefano Tamburin, Lidia Del Piccolo, Gianluca Castelnovo, Daniele Battelli, Elisa Mantovani.

I docenti saranno esperti provenienti da ambiti diversi, scelti tra opinion leader europei sul dolore e sulle sue caratteristiche psicologiche. Gli aspetti psicologici sono parte integrante dell'esperienza del dolore acuto e cronico e modulano in modo significativo l'esperienza del dolore, l'aderenza ai farmaci e il sollievo dal dolore. Il corso vuole fornire una comprensione più profonda delle dimensioni psicologiche del dolore per guidare nella scelta di strategie ottimali di gestione del dolore gli operatori sanitari che non hanno una specifica competenza psicologica.

Modalità di partecipazione

L'EFIC Pain School è aperta a professionisti sanitari provenienti da contesti clinici e di ricerca, che stanno già lavorando nel campo del dolore o stanno prendendo in considerazione di proseguire il proprio lavoro nella medicina del dolore.

Dato il tema della EFIC Pain School e la filosofia di multidisciplinarietà e interdisciplinarietà della European Pain Federation EFIC®, il corso è destinato a candidati provenienti da diverse professioni (ad esempio medici, infermieri, fisioterapisti, ecc.), compresi medici in formazione.

Il corso si svolgerà ovviamente in inglese

Link diretto: <https://european-painfederation.eu/efic-pain-school-on-pain-psychology-for-non-psychologists/>

EUROPEAN PAIN FEDERATION

CORE CURRICULUM FOR
THE EUROPEAN DIPLOMA
IN PAIN MEDICINE

La European Pain Federation aggiorna il curriculum per la medicina del dolore

La European Pain Federation, EFIC®, ha recentemente aggiornato il suo curriculum di medicina del dolore, rivolto a coloro che hanno esperienza nel trattamento dei pazienti affetti da dolore. Il curriculum è stato progettato per migliorare le conoscenze e le competenze dei medici che lavorano nella gestione del dolore, indipendentemente dalla loro specializzazione di partenza. L'EFIC ha collaborato con una serie di altre società scientifiche come EAN ed ESAIC per rivedere il curriculum e fornire suggerimenti sul contenuto. Il curriculum prevede anche e-learning, insegnamento dal vivo ed esami gestiti da EFIC.

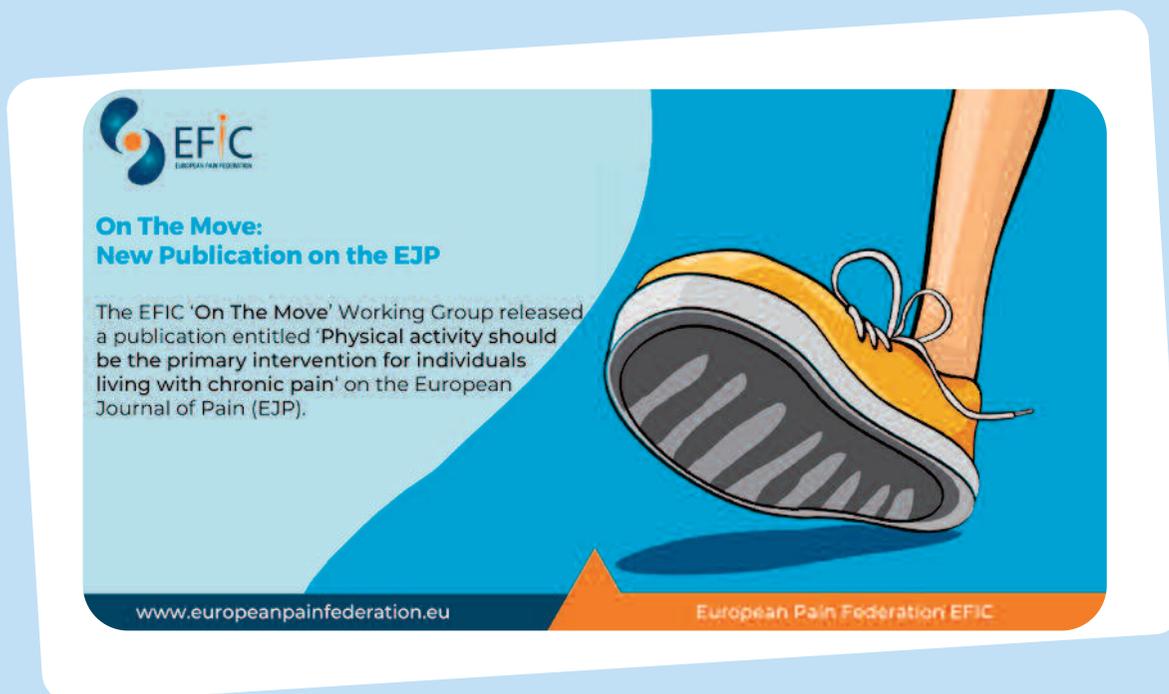
Il testo del curriculum è visionabile in questa pagina

<https://europeanpainfederation.eu/education/pain-curricula/>



Position paper EFIC sull'importanza dell'attività fisica nel dolore cronico

Un documento della Task Force "On the Move" della European Pain Federation (EFIC)



Il documento riassume i benefici dell'attività fisica e fornisce cinque raccomandazioni chiave per gli operatori sanitari per valutare, consigliare e supportare le persone che convivono con il dolore cronico, incoraggiandoli ad adottare stili di vita fisicamente attivi, poiché includere l'attività fisica nella routine quotidiana può migliorare la qualità della cura e della vita, riducendo i rischi generali per la loro salute. Il documento è stato preparato dalla Task Force "On The Move" della European Pain Federation e pubblicato sull'European Journal of Pain. Le raccomandazioni finali sono state approvate dall'European Pain Forum, da Pain Alliance Europe e dal Comitato esecutivo dell'EFIC.

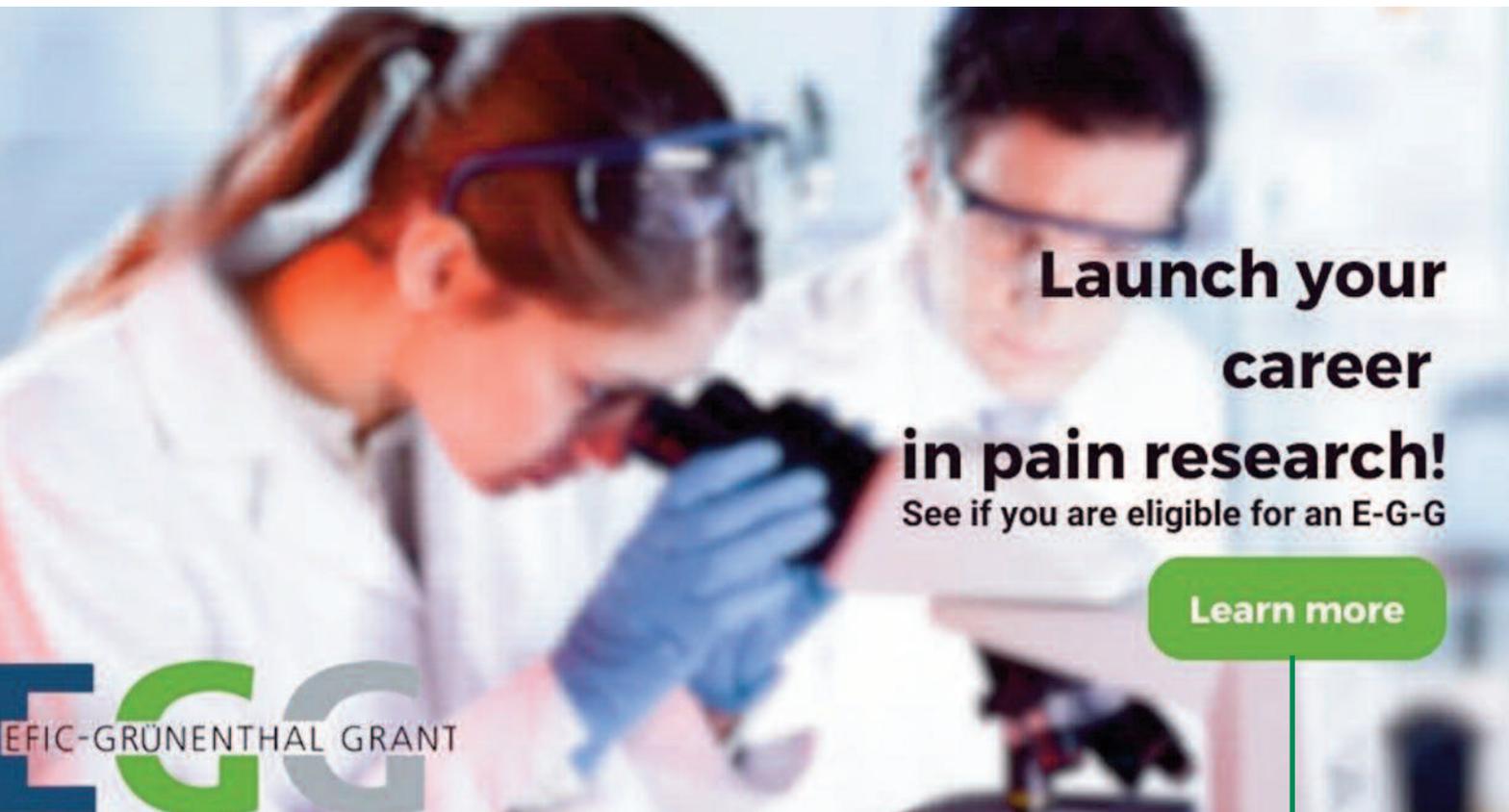
Esistono prove evidenti che dimostrano i benefici dell'attività fisica (AF) sul dolore e sulla salute generale, tuttavia, l'attività fisica rappresenta una sfida per molti individui che soffrono di dolore cronico. Anche i non specialisti dell'esercizio fisico possono promuovere l'AF in modo efficace, ma molti professionisti sanitari segnalano una serie di ostacoli nel fornire indicazioni sull'AF, suggerendo che non viene promossa in modo coerente. Il position paper degli esperti EFIC® riassume le prove e fornisce cinque raccomandazioni rivolte agli operatori sanitari.

Per leggere il testo completo del Position Paper EFIC clicca sul link

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejp.2278>



EFIC-Grünenthal Grant (E-G-G) 2025



**Launch your
career
in pain research!**
See if you are eligible for an E-G-G

[Learn more](#)

E-G-G
EFIC-GRÜNENTHAL GRANT

L'EFIC-Grünenthal-Grant (E-G-G) è un'iniziativa promossa dalla European Pain Federation EFIC® con il contributo di Grünenthal GmbH. Dal 2004 ha finanziato 70 progetti per un valore di circa 1,8 milioni di euro in 14 Paesi.

Grünenthal sostiene l'E-G-G 2025 con un massimo di 110.000 € e ogni sovvenzione avrà un valore massimo di 50.000 €.

Le borse di studio sono destinate alla ricerca sperimentale sul dolore clinico, comprese iniziative educative innovative volte a migliorare la diagnosi e il trattamento del dolore. Non verranno prese in considerazione proposte di ricerca su animali, simulazioni al computer, ecc. La decisione sull'assegnazione delle sovvenzioni viene presa in modo indipendente da un sottogruppo del comitato di ricerca della European Pain Federation EFIC®.

- Le modalità di partecipazione sono spiegate in dettaglio nel sito EFIC.
- La scadenza per inviare le domande è il 2 settembre 2024

Engagement e Patient Gap: dall'ascolto, all'analisi, al cambiamento

Un convegno alla Sala Zuccari del Senato, promosso dalla senatrice Ylenia Zambito, che ha coinvolto società scientifiche, tra cui l'AIISD, associazioni di pazienti e politici per discutere di relazione tra medico e paziente



**Nella foto, da sinistra a destra: Fabio De Iaco, Presidente SIMEU; Iris Zani, Presidente Amici Obesi; Davide Cafiero, managing director Helaglobe; Ylenia Zambito, Senatrice della Repubblica, Segretaria X Commissione Permanente; Gabriele Finco, Presidente AIISD; Cristina Rinaldi, Ministero Salute; Giusy Fabio, Vicepresidente AIISF.*

L'incontro è stato organizzato per parlare di rapporto medico-paziente, delle difficoltà e del tempo necessario per stabilire una relazione efficace e per riflettere sulle varie dimensioni dell'engagement delle persone con patologie.

È stata presentata una ricerca che ha fatto un confronto tra la legislazione italiana con quella degli altri Paesi europei, del G7 e dell'Australia,

sul coinvolgimento dei pazienti nelle decisioni di trattamento, gestione ospedaliera e sulle agenzie statali che prendono decisioni di finanziamento e organizzazione dei servizi. La ricerca è stata commissionata dalla senatrice Zambito a Helaglobe, società che si occupa di bisogni e coinvolgimento dei pazienti.

Per l'Italia si segnalano le diverse iniziative di Agenas e

delle Regioni, come il recente accordo che formalizza la partecipazione delle associazioni nelle reti oncologiche regionali, ma sembra mancare una normativa a livello generale. Nella panoramica internazionale spiccano per organicità il caso dei Paesi Bassi e l'iniziativa americana, introdotta nel 2010 con il Patient Protection and Affordable care Act, noto come Obamacare, per

migliorare l'accesso all'assistenza sanitaria, ridurre i costi e tutelare complessivamente l'esperienza del paziente. Da segnalare, inoltre, i casi di Spagna e Germania e la normativa del Giappone, che vede il coinvolgimento delle associazioni nelle scelte della Pharmaceuticals and Medical Devices Agency sullo sviluppo dei farmaci e sulle relative misure di sicurezza. Per discutere della ricerca sul Patient engagement sono stati invitati esponenti delle istituzioni e delle associazioni di medici, pazienti e professionisti sanitari, tra cui Iris Zani, presidente Amici obesi, Fabio De Iaco, presidente SIMEU, Società Italiana di Medicina Emergenza Urgenza, Giusy Fabio vicepresidente dell'Associazione Italiana Sindrome Fibromialgica, Gabriele Finco, presidente AISD, Associazione italiana per lo studio del dolore, Marco Maruzzo, Associazione Italiana di Oncologia Medica Giovani e Fondazione AIOM, Nico Costantino capo affari pubblici Cometa Asmme, Cristina Rinaldi, Ministero Salute, Direzione generale delle professioni sanitarie

delle risorse umane del sistema sanitario nazionale, Lucia Politi senior Consulting Helaglobe.

La voce dei politici su questi temi delicati è stata testimoniata oltre che dalla **senatrice Zambito**, Segretaria della 10° Commissione Permanente del Senato, chimica e docente all'Università di Pisa, dal **senatore Ignazio Zullo**, dalla **senatrice Elena Murelli** e dall'onorevole **Ilenia Malavasi**.

La senatrice Zambito ha dichiarato che proporrà un disegno di legge sul Patient engagement "... da sempre convinta che migliorare la relazione tra medico e paziente, possa influenzare in maniera determinante l'esito della cura ...un progetto sul coinvolgimento concreto della persona nel suo percorso di cura, prendendo spunto dagli esempi virtuosi che ci sono nel resto del mondo e su cui ho chiesto a Helaglobe di portare avanti una ricerca".

Nell'introdurre il convegno **Davide Cafiero**, manager di Helaglobe, ha ricordato come "L'engagement presuppone l'attivazione della sfera cognitiva e di quella emotiva contemporaneamente".

Come è possibile farlo? ecco un esempio: non si dice al paziente "mi compili questo questionario per cortesia. Poi, dopo, le dirò come cambiare la sua terapia", ma si dice: "per me è importante comprendere in profondità quali sono gli aspetti della vita quotidiana che le danno maggiore peso nella gestione di questa nuova condizione di vita. Per farlo al meglio, oltre a parlare con lei, possiamo utilizzare degli strumenti validati scientificamente.

Le chiedo, quindi, la cortesia di dedicare un po' del suo tempo a rispondere ad alcune domande. In seguito, ne discuteremo insieme le risposte e troveremo la migliore configurazione di cura per lei". Come ha rimarcato **Marco Maruzzo**, AIOM, Associazione Italia Oncologia Medica, "è evidente che il rapporto medico e paziente migliori l'approccio alla terapia. Raccontare al paziente il perché della terapia, come si fa, quale sarà il percorso e perché certe scelte rispetto ad altre, tutto ciò rende partecipe il paziente e migliora l'engagement. Purtroppo, nessuno parla di questo argomento durante gli anni di medici-

na e di specializzazione. Per questo c'è bisogno di una formazione del medico in questo senso, portando sì via tempo all'attività clinica, ma investendo su valori che portano a un miglioramento della risposta alle terapie. Unanime tra i medici presenti il convincimento che le soft skills del medico possono essere innate ma sono migliorabili e si possono esercitare.

Nel suo intervento il prof. **Gabriele Finco** ha commentato: "Come si può coniugare la giusta gestione del dolore in un contesto culturale dove la manifestazione del dolore non è considerato grave? Il dolore ha una contestualizzazione ben precisa e dipende dall'ambiente culturale e familiare. Il medico deve guardare il paziente in maniera obiettiva, perché ha gli strumenti per capire quale sia la causa di quel dolore. In alcuni casi, fa molto di più un rapporto empatico che qualsiasi trattamento. Il dolore ha una sua identificazione diversa nelle singole persone, dipende molto dall'ambiente culturale. Dalle tradizioni da cui provengono, dall'ambien-

te sociale familiare economico in cui vivono. Purtroppo, per definire se il dolore c'è o non c'è, non disponiamo di strumenti biologici, di biomarcatori. Ma noi abbiamo la possibilità di capire cosa è quel dolore per il paziente e sulla base di questo noi dobbiamo operare. Abbiamo pazienti di età diverse, specialmente noi specialisti del dolore o delle cure palliative o della sofferenza. Io non parlo mai né di dolore cronico né di cure palliative. Parlo di malattia cronica che porta sofferenza di vivere. E infatti l'OMS ha ora definito il dolore anche come una patologia biopsicosociale. Finalmente abbiamo riconosciuto che non c'è solo la sofferenza fisica, ma la sofferenza fisica porta a delle conseguenze psicologiche, come mancanza di sonno per esempio, ansia, e questo porta a conseguenze economiche gravissime perché il soggetto non è più produttivo per la società, non è più produttivo per la sua famiglia e quindi diventa un problema enorme. Allora il medico deve capire il presupposto di base: ogni paziente è diverso e questa è la cosa più difficile

da gestire. E nessuno te lo insegna. Ci deve essere una predisposizione. Siamo selezionando medici che sono eccezionali da un punto di vista intellettuale, da un punto di vista terapeutico, ma scarsi dal punto di vista diagnostico e questo si vede soprattutto nel rapporto con questo tipo di pazienti."

Prima del prof Finco, il dottor Fabio De Iaco, Presidente SIMEU aveva spiegato che "Nella medicina d'urgenza la comunicazione è difficile ma può essere cruciale. I giovani adolescenti non hanno contatti con il sistema sanitario, se non in pronto soccorso, e questo fa capire come sia importante anche l'engagement in medicina d'urgenza. È un esercizio difficile ma si deve fare. Per comunicare meglio ci vuole empatia innata, ma, soprattutto, ci vuole formazione."

Cosa pensano i pazienti?

Iris Zani, Presidente Amici Obesi ha parlato del fatto che: "L'obesità non è stata riconosciuta ancora come malattia. C'è una proposta di legge in tal senso, ma ancora spesso il paziente è considerato responsabile della

propria condizione. Se il medico di base prendesse l'obesità come una malattia fin dall'esordio, forse, l'obesità sarebbe meno diffusa.

Anche per **Giuseppina Fabio**, Vice Presidente AISF ODV Associazione italiana sindrome fibromialgica: "La comunicazione è fondamentale. I medici che non ascoltano o che minimizzano provocano un dolore forse più forte di quello che provoca la malattia stessa. Perché si perde la dignità di essere considerati malati, viene meno il diritto alla salute. Io stessa sono stata mandata tante volte dallo psichiatra, perché la fibromialgia non mi era stata diagnosticata.

E la predisposizione sbagliata del medico porta anche ad una mancata formazione del paziente, che non è consapevole, viene lasciato nella paura e nella confusione, e finisce per non andare più dal medico. È inoltre importante che il medico si occupi dell'educazione del paziente alla giusta gestione del dolore."

Niko Costantino di Cometa ASMME è intervenuto spiegando cosa significhi per le

Associazioni pazienti essere parte di un processo decisionale in salute: "Esiste una Carta europea dei diritti del paziente a livello europeo e le persone hanno il diritto di partecipare al processo decisionale che riguarda la propria salute. Perché il coinvolgimento del paziente porta all'ottimizzazione delle decisioni, al miglioramento dell'aderenza alle terapie e ad un migliore risultato terapeutico. Attualmente il trend sulla partecipazione delle persone con patologia è in crescita, ma le associazioni di pazienti ancora non prendono parte al processo decisionale... sono solo osservatori.

Partecipare al processo decisionale per un paziente significa dignità. Per questo è necessario predisporre le risorse e gli strumenti affinché ciò sia pienamente possibile."

Concetto che era stato anticipato e ribadito da **Cristina Rinaldi**, Direzione Generale delle professioni sanitarie e delle risorse umane del Servizio Sanitario Nazionale, l'impegno del Ministero per la formazione dei professio-

nisti sanitari sulla comunicazione con il paziente.

"12 minuti"

Durante il convegno è stato presentato anche il podcast "12 minuti" che sarà realizzato partendo dalle storie reali raccolti da medici e professionisti sanitari e dalle oltre 70 associazioni e federazione di pazienti nel progetto "Insieme per". Il podcast sarà realizzato da sceneggiatori e attori professionisti della Milk Studio, con l'intento di ricreare i momenti di incontro e di scontro durante il percorso di cura.

Il tempo minimo nel dialogo medico paziente va dai 22 minuti della Svezia e degli Stati Uniti, ai 15 della Francia, ai 9 della Gran Bretagna, ai 5 di Austria e Ungheria, al minuto scarso di Paesi come Malawi e Bangladesh. L'Italia si colloca tra i 9 e 12 minuti della media Europea. Questi sono i tempi di consultazione e dialogo tra medici e pazienti rilevati da una ricerca del British Medical Journal in 67 Paesi del mondo. Secondo l'OMS, 12 minuti è il tempo minimo necessario per stabilire una relazione efficace.

Recenti e futuri

- **10 MAGGIO 2024**

Open Day Fibromialgia

Ospedale di Sestri Levante

- **11 MAGGIO 2024**

Dolore spinale persistente PSPS 2T

Firenze

- **18-20 MAGGIO 2024**

IN.C.O.R. - Second International Conference
on Orthopedics and Rehabilitation

Sorrento

- **31 MAGGIO - 1° GIUGNO 2024**

APEX 2024

Mira (Venezia)

- **13-15 GIUGNO 2024**

Roma Pain Days 2024

Roma

- **29 giugno 2024**

La gestione delle sindromi
emicraniche alla luce
del PDTA regionale

Catanzaro

- **DAL 1° OTTOBRE 2024**

Gli aperitivi dell'algologo

Reggio Emilia

- **4-5 ottobre 2024**

Terzo incontro scientifico GIMDO
Gruppo Italiano Multidisciplinare
sul Dolore Orofaciale

Catania



www.aisd.it



Per donare il 5x1000
Codice Fiscale 80027230483

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE

