

Dolore Aggiornamenti Clinici

Organo ufficiale della Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

Anno Mondiale
contro il Dolore:
Translating Pain Knowledge
to Practice

Medusa digitale
e comunicazione

L'importanza
dell'alfabetizzazione
sanitaria
per il paziente
con dolore cronico

Letteratura
scientifica



Consiglio Direttivo AISD 2020-2022

Presidente Maria Caterina Pace

Presidente eletto 2022-2024 Gabriele Finco

Vicepresidente Maurizio Evangelista

Past President Stefano Coaccioli

Segretario Maria Beatrice Passavanti

Tesoriere Vittorio Schweiger

Consiglieri

Caterina Aurilio

Giancarlo Carli

Diego M.M. Fornasari

Nicola Luxardo

Antonella Paladini

Alberto Pasetto

Enrico Polati

Filomena Puntillo

Stefano Tamburin

Giustino Varrassi

Referente attività clinico-assistenziali

Riccardo Rinaldi

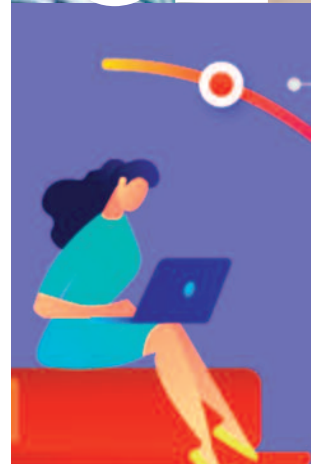
Direttore responsabile Giustino Varrassi

Coordinamento editoriale Lorenza Saini

Grafica e impaginazione Osvaldo Saverino



Associazione Italiana Studio del Dolore
Sede legale: Via Tacito, 7 - 00193 Roma
info@aisd.it - www.aisd.it





INDICE 1/2022

■ 5

Anno Mondiale
contro il Dolore:
Translating Pain
Knowledge
to Practice

■ 78

Letteratura
scientifica

■ 85

Notizie

■ 62

Medusa digitale
e comunicazione

■ 74

L'importanza
dell'alfabetizzazione
sanitaria per il paziente
con dolore cronico

Dolore Aggiornamenti Clinici

Organo ufficiale della Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

N. 1/2022 - Online: maggio 2022

TRIMESTRALE

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

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

Copia omaggio riservata ai soci.

Tutti i diritti riservati

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

© Copyright 2022

Ci sono buoni motivi per diventare socio AISD

L'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

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

Per informazioni scrivere a: segreteria@aisd.it



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



IASP 2022 GLOBAL YEAR

Translating Pain Knowledge to Practice
#globalyear2022

Schede informative



Traduzione a cura di:

Lorenza Saini

Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

Daniele Battelli

*EDPM, MD Specialist in Anesthesia, Intensive Care
and Pain Medicine, Ospedale di Stato della Repubblica
di San Marino*



© Copyright 2022 International Association for the Study of Pain.

Tutti i diritti riservati.

IASP unisce scienziati, clinici, operatori della Sanità, e decisori politici per promuovere e supportare lo studio del dolore pain e diffondere tali conoscenza a livello mondiale per aiutare ad alleviare il dolore.



2022 Global Year for Translating Pain Knowledge to Practice

Ogni anno la International Association for the Study of Pain individua un aspetto specifico della medicina del dolore per sensibilizzare sull'importanza di cure appropriate e tempestive per la malattia dolore.

Quest'anno la campagna si focalizza sull'importanza di condividere su vasta scala con medici, scienziati e pazienti, le conoscenze acquisite dalla ricerca sul dolore, per rendere tutti più coinvolti e più informati sul patrimonio di conoscenze accumulate nello studio del dolore, conoscenze che possono essere utilizzate proficuamente a beneficio dei pazienti con dolore.

Divulgare i risultati degli studi scientifici a ricercatori, medici, operatori sanitari e pazienti in tutto il mondo non è sempre un compito semplice. Colmare il divario tra studi preclinici, ricerca sull'uomo, studi clinici e pratica clinica è altrettanto impegnativo. L'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore, oltre ad appoggiare l'iniziativa e darle il meritato rilievo, si occupa anche quest'anno di rendere disponibili in italiano le schede informative elaborate dalla Task Force IASP per l'Anno Mondiale contro il dolore 2022.

La Task Force è coordinata da Heike Rittner e Sulayman Dib-Hajj e vede coinvolti esperti di ricerca preclinica e clinica, algologi e associazioni dei pazienti. Nel corso dell'anno saranno proposti corsi e letture e sarà dedicato uno spazio ad hoc nel programma del Congresso IASP.

Nella presentazione del progetto i coordinatori sottolineano alcuni interessanti argomenti di riflessione. Le innovazioni concettuali e tecniche in molte aree della ricerca sul dolore hanno ampliato notevolmente la nostra comprensione delle basi fisiopatologiche del dolore. Studi genetici su malattie umane rare hanno identificato le basi

molecolari di queste sindromi dolorose. Le scoperte tecnologiche hanno inaugurato l'era dello studio della composizione dei nocicettori a livello unicellulare e molecolare. Sofisticati approcci di imaging hanno consentito l'osservazione delle afferenze primarie periferiche e dei circuiti cerebrali in azione. L'avvento delle cellule staminali pluripotenti indotte da adulti, riprogrammate in nocicettori, promette di rendere la medicina personalizzata per i pazienti con dolore un obiettivo raggiungibile. La terapia genica e l'uso dei farmaci biologici sono diventati approcci tradizionali nella ricerca di base e vengono attivamente perseguiti in studi clinici. Parallelamente, numerosi studi clinici consentono ora una diagnostica all'avanguardia. Lo schema della nuova classificazione ICD-11, con precisi codici diagnostici clinici per la sindrome del dolore, e le linee guida terapeutiche aggiornate hanno aiutato questi sforzi. Ciò include la comprensione biopsicosociale del dolore cronico e i programmi di trattamento multimodale interdisciplinare a livello mondiale. Tuttavia, ci attendono sfide importanti per tradurre i progressi della medicina molecolare e dei sistemi nella pratica clinica. Ad esempio, è ora chiaro che gli effetti placebo sono i principali fattori di confusione negli studi clinici. In secondo luogo, la mancanza di biomarcatori molecolari o clinici del dolore ha ostacolato la valutazione obiettiva del sollievo dal dolore negli studi clinici.

La stratificazione dei pazienti per gli studi clinici e per il trattamento mirato rappresenta sempre un work in progress.



Gli obiettivi in sintesi

Aumentare la consapevolezza di medici, scienziati e pubblico in generale sulle conoscenze acquisite sul dolore e sulle sfide poste dalla progettazione di studi preclinici nuovi e più predittivi e di sperimentazioni cliniche più efficaci.

Colmare il divario tra studi preclinici e pratica clinica.

Fornire informazioni utili e perseguibili, quando possibile, a pazienti, medici, ricercatori di base e a tutti i soggetti coinvolti, sulle sfide e le opportunità nel tradurre in pratica la nostra conoscenza del dolore.

Identificare difficoltà e ostacoli e proporre soluzioni per migliorare la capacità predittiva della ricerca preclinica.

Fornire un aggiornamento sulle lezioni apprese dagli studi sulle varianti genetiche del dolore rare e comuni e su come hanno informato la nostra comprensione dei disturbi più comuni.

Aggiornare sulla fenotipizzazione profonda dei pazienti e su come questa viene implementata per la stratificazione dei pazienti per gli studi clinici e la terapia mirata.

Fornire un aggiornamento sull'uso di nuovi approcci fisici e psicologici e idee per il trattamento del dolore.

Aggiornare sulle nuove pratiche per una migliore progettazione degli studi clinici.

Facilitare e migliorare la comunicazione tra parti interessate, pazienti, medici e ricercatori.

Mettere in evidenza la necessità di ridurre il divario tra nazioni ricche e nazioni povere nel tradurre in pratica la conoscenza sulla cura del dolore.

Identificare linee guida basate sull'evidenza nel campo del trattamento del dolore ed esemplificare le sfide per la loro implementazione.

Sommario

- 1) Le disuguaglianze nel trattamento del dolore: come la ricerca futura potrà affrontare meglio questo problema
- 2) Cellule umane e tessuti negli studi preclinici: cellule staminali pluripotenti indotte
- 3) Marcatori genetici del dolore
- 4) Le linee guida per la pratica clinica
- 5) Come tradurre la ricerca sul dolore per influire sulla pratica clinica
- 6) Collaborare con i pazienti nella ricerca sul dolore
- 7) Innovazioni in fisioterapia e salute digitale
- 8) Interventi psicosociali di salute digitale per il dolore cronico
- 9) Modelli animali per la ricerca traslazionale sul dolore
- 10) Che cos'è uno studio di efficienza?
- 11) Cellule e tessuti umani negli studi preclinici: i gangli della radice dorsale
- 12) Effetto placebo e nocebo: l'importanza delle aspettative terapeutiche e dell'interazione medico-paziente per i risultati del trattamento



Le disuguaglianze nel trattamento del dolore: come la ricerca futura potrà affrontare meglio questo problema

Calia Morais, PhD, University of Alabama School of Medicine

Jairo Moyano, MD PhD, Fundación Santafé, Colombia

Joletta Belton, Global Alliance of Partners for Pain Advocacy

and Nomaqhawe Moyo, MD, University of Zimbabwe College of Health Sciences

1

A livello mondiale sussistono disuguaglianze nel trattamento del dolore [6]. Disuguaglianze tra Paesi ad alto reddito e Paesi a basso e medio reddito, nonché all'interno delle nazioni stesse, in base a fattori di razza, sesso, genere, etnia, situazione socioeconomica ed età [5,20,25,32]. Le disuguaglianze nel trattamento del dolore sono più evidenti nei Paesi a basso reddito a causa dell'accesso e dell'uso sproporzionato di trattamenti consolidati e di una preparazione accademica inadeguata sulla cura del dolore [7,11]. Queste barriere diventano più complesse se si considera l'impatto dei fattori socioeconomici e del contesto socioculturale sull'esperienza del dolore [2,18,30,32,35,36] e di come questi fattori contribuiscano alle differenze individuali nel dolore tra le popolazioni di pazienti che ne sono fortemente afflitte.

Ad oggi, fino a tempi relativamente recenti [24,28], la maggior parte della ricerca clinica, scientifica di base e preclinica sul dolore ha inol-

tre studiato il dolore e i trattamenti del dolore negli uomini e negli animali maschi, eppure ora sappiamo che ci sono differenze significative di sesso e genere nel dolore [14]. Tutto ciò ha innescato una sfida: tradurre la ricerca nella pratica, in particolare nelle popolazioni sottorappresentate e storicamente escluse [15], nonché nel tradurre in pratica nei Paesi a basso e medio reddito [la ricerca condotta principalmente nei Paesi ad alto reddito [17,34].

Esempi di disuguaglianze includono:

- Differenze di sesso e/o genere nell'esperienza e nel trattamento del dolore e differenze nella risposta al trattamento, ad esempio ai farmaci, in cui le donne sono svantaggiate [5].
- Disparità nella percezione del dolore, nell'esperienza, nella valutazione e nel trattamento in base alla razza, all'etnia e/o all'età dei pazienti [1,2,21]
- Il sottotrattamento del dolore delle persone di

razza diversa e appartenenti a minoranze è più comune che nei bianchi [1,29].

- Disuguaglianze in termini di accessibilità, presenza ed esiti all'interno dei centri di terapia del dolore di terzo livello [22,31]

- Mancanza di accesso agli analgesici essenziali, in particolare agli oppioidi, nei Paesi a basso e medio reddito che rappresentano l'85% della popolazione mondiale [8]. Ciò include i pazienti con dolore oncologico o malattie terminali non oncologiche, cure di fine vita e analgesia post parto cesareo [19,23,25].

- L'eccesso di oppioidi disponibili in alcuni Paesi a reddito più elevato ha influenzato negativamente l'accesso agli oppioidi nei Paesi a reddito medio e basso, soprattutto dove gli oppioidi non sono ampiamente disponibili [23].

- Il peso della malattia è maggiore e la probabilità di trattamenti efficaci è inferiore nei Paesi a

reddito medio e basso (fino al 34% nella popolazione generale e al 62% nelle donne) [14].

Cosa contribuisce alle disuguaglianze?

- Discriminazione e razzismo influenzano l'accesso e la qualità della cura del dolore, nonché gli esiti [26].

- False convinzioni tra i medici in formazione, come le false credenze secondo le quali i neri hanno una pelle più spessa con meno terminazioni nervose e sentono meno dolore, che riecheggiano le narrazioni usate nel corso della storia degli Stati Uniti come giustificazione per gli abusi durante e dopo il periodo della schiavitù [13].

- Mancanza di cure del dolore culturalmente appropriate che rispettino le diverse esigenze dei pazienti [9].

- Stigma. I pazienti sono spesso stigmatizzati





(dagli operatori sanitari, dal pubblico in generale o dai familiari) quando mancano risultati oggettivi o il loro dolore persiste nonostante il trattamento [33].

- Le politiche governative (o la loro mancanza) e i sistemi sanitari influiscono sulla disponibilità e sull'accessibilità ai trattamenti del dolore [10].

- Insufficiente istruzione e formazione sul dolore nelle professioni mediche e sanitarie affini, che è ancora maggiore nei Paesi a reddito medio e basso [7]. Ciò contribuisce a una scarsa erogazione di servizi sanitari per il dolore a tutti i livelli.

- A causa della formazione insufficiente e di risorse e finanziamenti limitati nei Paesi a basso e medio reddito, si fa meno ricerca. Ad esempio, nel database Clinicaltrials.gov, dei 22.461 studi "completati" registrati sul "dolore", solo 39 sono stati registrati in Colombia, 73 in Messico e 619 in Brasile (Data Catalog, worldbank.org)

Cosa fare dopo aver migliorato l'equità nella ricerca e nella cura del dolore

Fattori da considerare per progredire

Per affrontare il problema globale delle disuguaglianze e aumentare l'equità nella cura del dolore, dobbiamo riflettere su come il potere, le convinzioni razziste e l'oppressione nei confronti dei membri di gruppi minoritari o razziali, abbiano contribuito, in tutto il mondo, alle disuguaglianze nell'esperienza e nel trattamento del dolore.

La futura ricerca dovrebbe considerare o esaminare come il sistema delle caste, il classismo, il "colorismo" (pregiudizio o discriminazione in favore di razza dalla pelle più chiara), il razzismo, l'età, il sessismo, lo stigma e la discriminazione e/o i pregiudizi basati su razza, etnia, colore, età, sesso, genere, identità sessuale, religione, reddito, geografia regione e stato di disabilità contribuiscono a disuguaglianze nella ricerca e nel

trattamento del dolore. È inoltre importante esaminare e superare i pregiudizi e le disuguaglianze esistenti riguardo alla ricerca condotta nei Paesi a basso e medio reddito [12].

Le azioni che si possono intraprendere:

- Riconoscere l'esistenza delle disuguaglianze. Quando vengono identificate differenze etniche e razziali nel trattamento del dolore, dovrebbero essere affrontate per raggiungere l'equità sanitaria.

- Rendere la ricerca sul dolore più inclusiva conducendo studi che includono popolazioni diverse e con meno servizi sanitari per aiutare a generalizzare i risultati dello studio [9].

- Collaborare con le persone che convivono con il dolore nella ricerca, nella formazione e nel trattamento del dolore. Includere come partner pazienti provenienti da popolazioni che sono state storicamente, socialmente o economicamente escluse, come le minoranze razziali [4,16] (vedere la scheda informativa "Collaborare con i pazienti nella ricerca sul dolore").

Sviluppare valutazioni e trattamenti del dolore culturalmente appropriati/sensibili in collaborazione con pazienti e professionisti per contribuire efficacemente al trasferimento e all'implementazione delle ultime pratiche basate sull'evidenza [9,15,37].

- Sviluppare o utilizzare la tecnologia esistente ove appropriato e fattibile per migliorare l'accesso al trattamento del dolore, soprattutto nelle aree remote. Coinvolgere leader delle comunità, esperti di salute ed esperti nello sviluppo e nell'attuazione tecnologica [9].

- Collaborare con le comunità locali per identificare e dare priorità alla ricerca, alla formazione, alle cure e al supporto soddisfacendo le loro esigenze [9].

- Utilizzare strutture antirazziste, intersezionali e



orientate all'equità per la ricerca sul dolore

- Sviluppare capacità di ricerca nelle nazioni a basso e medio reddito.
- Promuovere e sostenere la collaborazione mondiale tra gruppi di ricerca di tutte le nazioni, ad alto, basso e medio reddito.
- Promuovere e sostenere lo scambio di visite accademiche di professori tra Paesi con diverso reddito,
- Facilitare la rotazione degli studenti di medicina provenienti dai Paesi a basso e medio reddito nei centri accademici dei Paesi ad alto reddito, per acquisire pratica clinica.
- Facilitare il contatto e la collaborazione tra i gruppi di pazienti dei Paesi ad alto reddito e gruppi simili nei Paesi a basso e medio reddito, ad esempio attraverso la Global Alliance of Partners for Pain Advocacy (GAPPA) della IASP.
- Riconoscere e studiare gli impatti della colonizzazione e della medicina coloniale che sono ancora oggi presenti nelle credenze, negli atteggiamenti, nelle politiche e nelle pratiche della medicina e della ricerca.
- Infine, è di assoluta priorità che i Paesi ad alto reddito sostengano i Paesi a basso e medio reddito nel raggiungimento di questi vari passaggi, compreso l'accesso alle risorse, all'istruzione e ai finanziamenti.



Gli autori desiderano ringraziare per revisione e suggerimenti i colleghi che hanno rivisto il testo:

*Frank Keefe PhD, Duke University Medical School, USA
Ramakrishnan Mani DAc BPhy MPhy PhD, University of Otago, NZ
Guilherme Barros MD PhD, Botucatu Medical School-UNSEP, Brazil*



Bibliografia

- [1] Anderson KO, Green CR, Payne R. Racial and Ethnic Disparities in Pain: Causes and Consequences of Unequal Care. *Journal of Pain* 2009;10:1187–1204.
- [2] Arthur L, Rolan P. A systematic review of western medicine's understanding of pain experience, expression, assessment, and management for Australian Aboriginal and Torres Strait Islander Peoples. *Pain Reports* 2019;4.
- [3] Befus DR, Irby MB, Coeytaux RR, Penzien DB. A Critical Exploration of Migraine as a Health Disparity: the Imperative of an Equity-Oriented, Intersectional Approach. *Current Pain and Headache Reports* 2018;22.
- [4] Belton J, Hoens A, Scott A, Arden CL. Patients as partners in research: It's the right thing to do. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy* 2019;49:623–626.
- [5] Bimpong K, Thomson K, Mcnamara CL, Balaj M, Akhter N, Bamba C, Todd A. The Gender Pain Gap: gender inequalities in pain across 19 European countries. *Scandinavian Journal of Public Health* 2021.
- [6] Blyth FM, Schneider CH. Global burden of pain and global pain policy-creating a purposeful body of evidence. *Pain* 2018;159:S43–S48.
- [7] Bond M, Frce D, Frce F, Kb F. Pain education issues in developing countries and responses to them by the International Association for the Study of Pain PROBLEMS ASSOCIATED WITH THE TREATMENT OF PAIN IN DEVELOPING COUNTRIES. n.d. Available: <http://palliumindia.org>.
- [8] Clark J, Gnanapragasam S, Greenley S, Pearce J, Johnson M. Perceptions and experiences of laws and regulations governing access to opioids in South, Southeast, East and Central Asia: A systematic review, critical interpretative synthesis and development of a conceptual framework. *Palliative Medicine* 2021;35:59–75.
- [9] Devan H, Perry MA, Yaghoubi M, Hale L. "A coalition of the willing": experiences of co-designing an online pain management programme (iSelf-help) for people with persistent pain. *Research Involvement and Engagement* 2021;7.
- [10] Gilson AM, Maurer MA, LeBaron VT, Ryan KM, Cleary JF. Multivariate analysis of countries' government and health-care system influences on opioid availability for cancer pain relief and palliative care: More than a function of human development. *Palliative Medicine* 2013;27:105–114.
- [11] Goucke CR, Chaudakshetrin P. Pain: A neglected problem in the low-resource setting. *Anesthesia and Analgesia* 2018;126:1283–1286.
- [12] Harris M, Macinko J, Jimenez G, Mullachery P. Measuring the bias against low-income country research: An Implicit Association Test. *Globalization and Health* 2017;13.
- [13] Hoffman KM, Trawalter S, Axt JR, Oliver MN. Racial bias in pain assessment and treatment recommendations, and false beliefs about biological differences between blacks and whites. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2016;113:4296–4301.
- [14] Jackson T, Thomas S, Stabile V, Shotwell M, Han X, McQueen K. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Global Burden of Chronic Pain Without Clear Etiology in Low- and Middle-Income Countries: Trends in Heterogeneous Data and a Proposal for New Assessment Methods. *Anesthesia and Analgesia*. Lippincott Williams and Wilkins, 2016, Vol. 123. pp. 739–748.
- [15] Janevic MR, Mathur VA, Booker SQ, Morais C, Meints SM, Yeager KA, Meghani SH. Making Pain Research More Inclusive: Why and How. *Journal of Pain* 2021.
- [16] Janevic MR, Mathur VA, Booker SQ, Morais C, Meints SM, Yeager KA,



- Meghani SH. Making Pain Research More Inclusive: Why and How. *Journal of Pain* 2021.
- [17] Kalbarczyk A, Rodriguez DC, Mahendradhata Y, Sarker M, Seme A, Majumdar P, Akinyemi OO, Kayembe P, Alonge OO. Barriers and facilitators to knowledge translation activities within academic institutions in low- and middle-income countries. *Health Policy and Planning* 2021;36:728–739.
- [18] Kawi J, Reyes AT, Arenas RA. Exploring Pain Management Among Asian Immigrants with Chronic Pain: Self-Management and Resilience. *Journal of Immigrant and Minority Health* 2019;21:1123–1136.
- [19] Kintu A, Abdulla S, Lubikire A, Nabukenya MT, Igaga E, Bulamba F, Semakula D, Olulofabi AJ. Postoperative pain after cesarean section: Assessment and management in a tertiary hospital in a low-income country. *BMC Health Services Research* 2019;19.
- [20] Lee P, le Saux M, Siegel R, Goyal M, Chen C, Ma Y, Meltzer AC. Racial and ethnic disparities in the management of acute pain in US emergency departments: Meta-analysis and systematic review. *American Journal of Emergency Medicine* 2019;37:1770–1777.
- [21] Lewis GN, Borotkanics R, Upsdell A. Inequity in outcomes from New Zealand chronic pain services. 2021;134:1533. Available: www.nzma.org.nz/journal.
- [22] Lewis GN, Upsdell A. Ethnic disparities in attendance at New Zealand's chronic pain services. *NZMJ* 2018;131:1472. Available: www.nzma.org.nz/journal.
- [23] Marchetti Calónego MA, Sikandar S, Ferris FD, Moreira de Barros GA. Spread the Word: There Are Two Opioid Crises! *Drugs* 2020;80:1147–1154.
- [24] Mazure CM, Jones DP. Twenty years and still counting: Including women as participants and studying sex and gender in biomedical research. *BMC Women's Health* 2015;15.
- [25] Meghani SH, Byun E, Gallagher RM. Time to Take Stock: A Meta-Analysis and Systematic Review of Analgesic Treatment Disparities for Pain in the United States. *Pain medicine (Malden, Mass)* 2021;22:75–90. Available: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/13/2/150/1935962>.
- [26] Meints SM, Cortes A, Morais CA, Edwards RR. Racial and ethnic differences in the experience and treatment of noncancer pain. *Pain management* 2019;9:317–334.
- [27] Mogil JS. Qualitative sex differences in pain processing: emerging evidence of a biased literature. *Nature Reviews Neuroscience* 2020;21:353–365.
- [28] Mogil JS, Chanda ML. The case for the inclusion of female subjects in basic science studies of pain. *Pain* 2005;117:1–5.
- [29] Morales ME, Yong RJ. Racial and Ethnic Disparities in the Treatment of Chronic Pain. *Pain medicine (Malden, Mass)* 2021;22:75–90.
- [30] Mustafa N, Einstein G, MacNeill M, Watt-Watson J. The lived experiences of chronic pain among immigrant Indian-Canadian women: A phenomenological analysis. *Canadian Journal of Pain* 2020;4:40–50.
- [31] Nguyen M, Ugarte C, Fuller I, Haas G, Portenoy RK. Access to care for chronic pain: Racial and ethnic differences. *Journal of Pain* 2005;6:301–314.
- [32] Quiton RL, Leibel DK, Boyd EL, Waldstein SR, Evans MK, Zonderman AB. Sociodemographic patterns of pain in an urban community sample: an examination of intersectional effects of sex, race, age, and poverty status. *Pain* 2020;161:1044–1051.
- [33] de Ruddere L, Craig KD. Understanding stigma and chronic pain: A state-of-the-art review. *Pain* 2016;157:1607–1610.
- [34] Sharma S, Jensen MP, Pathak A, Sharma S, Pokharel M, Abbott JH. State of clinical pain research in Nepal: A systematic scoping review. *Pain Reports* 2019;4.
- [35] Thompson KA, Terry EL, Sibille KT, Gossett EW, Ross EN, Bartley EJ, Glover TL, Vaughn IA, Cardoso JS, Sotolongo A, Staud R, Hughes LB, Edberg JC, Redden DT, Bradley LA, Fillingim RB, Goodin BR. At the Intersection of Ethnicity/Race and Poverty: Knee Pain and Physical Function. *Journal of Racial and Ethnic Health Disparities* 2019;6:1131–1143.
- [36] Torres CA, Thorn BE, Kapoor S, DeMonte C. An examination of cultural values and pain management in foreign-born Spanish-speaking Hispanics seeking care at a federally qualified health center. *Pain Medicine (United States)* 2017;18:2058–2069.
- [37] Tuck NL, Khuvtsgagaan B, Rashid U, Aamir T, Goucke R, Regjii B, Dorjbal EA, Lundeg G, Bean DJ. The Adaptation of Pain Assessment Tools from High-Income to Low- and Middle-Income Countries: Psychometric Properties of a Set of Chronic Pain Questionnaires in Mongolian and New Zealand Patient Samples. *Pain medicine (Malden, Mass)* 2021;22:948–960.



Cellule umane e tessuti negli studi preclinici: cellule staminali pluripotenti indotte

Angelika Lampert, Institute of Physiology, Uniklinik RWTH Aachen University, Germany

David L. Bennett, Rehabilitation Research Center, Veterans Administration Connecticut Healthcare System, West Haven, Connecticut, USA

Nurcan Üçeyler, Department of Neurology, University of Würzburg, Germany

and Sulayman D. Dib-Hajj, Department of Neurology and Center for Neuroscience and Regeneration Research, Yale University, New Haven, Connecticut

2

Il dolore è adattivo, perché ci avverte di un danno imminente, ma il dolore cronico è disadattivo e costituisce una necessità medica globale non sufficientemente trattata.

I nocicettori sono quei neuroni sensoriali specializzati nella rilevazione di stimoli nocivi (quegli sti-

moli che possono causare lesioni tissutali). Normalmente presentano una soglia alta di attivazione, ma le lesioni nervose, l'infiammazione dei tessuti o le malattie genetiche causano la sensibilizzazione di questi nocicettori che possono portare a dolore cronico. Comprendere le basi molecolari dell'eccitabilità di questi neuroni





e il modo in cui rispondono a malattie o lesioni è fondamentale per lo sviluppo di farmaci nuovi e più efficaci per il trattamento del dolore. I test preclinici delle terapie sperimentali sui loro bersagli affini nel tessuto nervoso umano sono ugualmente importanti poiché possono esistere delle differenze specie-specifiche nelle proprietà di questi target.

Attuali approcci sperimentali per lo studio del dolore

Lo sviluppo di nuovi trattamenti efficaci per il dolore è stato ostacolato da molteplici fattori, che devono essere affrontati per colmare il divario tra la conoscenza preclinica di base e la sua traduzione nella clinica. Gli studi sugli animali sono stati preziosi per chiarire il ruolo di molecole e circuiti specifici nella trasduzione e trasmissione di stimoli nocicettivi e per studi farmacologici preclinici in vivo [27], ma i test paradigmatici di rilevazione del dolore sono riconosciuti come un impedimento per il successo dello sviluppo di un farmaco clinicamente utile [36]. Sono stati sviluppati nuovi paradigmi per testare negli animali il comportamento relativo al dolore al fine di ottenere risultati più rilevanti dal punto di vista traslazionale [31; 40]. Un altro ostacolo sono le differenze specie-specifiche a livello molecolare e funzionale di diversi bersagli di nuovi farmaci sperimentali [5; 11-13; 16; 29; 33; 41]. Pertanto, la sperimentazione di farmaci sperimentali in modelli cellulari umani è un "ponte" verso il trasferimento nella pratica clinica [28].

Neuroni sensoriali derivati da cellule staminali pluripotenti indotte

L'uso di cellule umane, inclusi i neuroni dei DRG (gangli delle radici dorsali), negli studi preclinici su farmaci sperimentali ha il vantaggio di valutare il coinvolgimento del bersaglio e l'efficacia dei farmaci nel background cellulare nativo.

Sebbene vi sia un crescente interesse nell'adottare l'utilizzo di neuroni DRG umani nei test cellulari, è ancora difficile ottenere neuroni DRG nativi su larga scala per un uso diffuso negli studi preclinici [28] e poiché questi sono post mitotici non sono suscettibili di ingegneria genetica, o espansione del genoma, su larga scala. Lo sviluppo di un approccio per differenziare i neuroni sensoriali da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC-SN) [2] ha fornito una piattaforma tecnologica per la comprensione della fisiopatologia della malattia, inclusi i meccanismi del danno neuronale e dell'ipereccitabilità, lo sviluppo di analisi su base cellulare per lo screening e la convalida di nuovi farmaci, prima di intraprendere costose sperimentazioni cliniche, e per l'identificazione e la convalida di biomarcatori, o per le iPSC-SN perché fungano da biomarcatori di malattia di per sé [22; 32].

iPSC-SN per studiare i meccanismi della malattia

Le iPSC conservano il background genetico e il meccanismo trascrizionale nativo degli individui [14; 30; 39], consentendo così studi meccanicistici di malattie che non sono soggetti a potenziali artefatti che potrebbero derivare da sistemi di sovraespressione o da studi su animali transgenici. L'iPSC-SN specifico per il paziente fornisce un modello di dolore cosiddetto "disease-in-a-dish", i cui migliori esempi provengono dagli studi sulle sindromi dolorose correlate ai canali Nav1.7 nell'eritromelalgia ereditaria (IEM) e sull'insensibilità congenita al dolore (CIP) [1; 19; 21; 23; 38]. Alcuni studi hanno dimostrato che gli iPSC-SN specifici del paziente che trasportano mutazioni del guadagno di funzione nel canale Nav1.7 sono più eccitabili rispetto a quelle dei soggetti di controllo [1; 21; 23], risultato coerente con l'aumento del dolore sperimentato dai portatori di queste mutazioni. Al contrario, gli



iPSC-SN di pazienti con CIP correlata a Nav1.7 hanno mostrato un'eccitabilità inferiore rispetto a quella delle linee di controllo. È importante sottolineare che l'eccitabilità è stata normalizzata quando una delle mutazioni è stata corretta utilizzando l'editing genomico CRISPR-Cas9 [19]. Altri esempi di iPSC-SN paziente-specifici utilizzati per studiare i meccanismi del dolore includono l'emicrania [26] e una serie di diversi tipi di neuropatia, come la neuropatia delle piccole fibre (NPF) e la malattia di Fabry [15].

La NPF è frequentemente associata all'esordio, nell'età adulta, di una riduzione del numero di fibre nervose intraepidermiche nella pelle e ai sintomi clinici di dolore cronico di natura bruciante. È stata collegata a varianti nei canali del sodio voltaggio-dipendenti [9] e gli iPSC-SN sono un modello utile per studiare gli effetti di queste varianti sull'eccitabilità neuronale [25] e studiare, potenzialmente, il legame tra la funzione cellulare e la perdita anatomica delle fibre nervose. La neuropatia sensoriale ereditaria di tipo-1 (HSN-1) è una neuropatia dolorosa che colpisce in particolare le piccole fibre ed è dovuta a mutazioni eterozigote nel gene SPTLC1. Ciò porta a un alterato metabolismo degli sfingolipidi e alla produzione di desossisfingobasi tossiche (DSB). DSB elevate sono rilevabili negli iPSCd-SN umani da pazienti con HSN1 insieme a una ridotta produzione di gangliosidi complessi, degenerazione degli assoni e ipereccitabilità. Questi sono stati quindi utilizzati per testare la terapia modificante la malattia e l'aggiunta di serina, che riduce la produzione di DSB, potrebbe prevenire molti di questi cambiamenti [3].

iPSC-SN per la medicina personalizzata

Lo sviluppo di iPSC-SN paziente-specifici offre l'opportunità di testare la risposta di questi neuroni a trattamenti farmacologici particolari. L'attenuazione dell'eccitabilità degli iPSC-SN del

paziente in risposta al test con un farmaco specifico suggerirebbe il coinvolgimento del bersaglio in vivo e l'aspettativa che un paziente possa trarre beneficio da tale trattamento, mentre una scarsa risposta dei neuroni in vitro suggerirebbe che il trattamento del paziente con questo farmaco potrebbe non essere efficace. Questa è l'essenza della medicina personalizzata che riduce la necessità di un approccio al trattamento per tentativi ed errori. C'è un piccolo numero di casi che utilizzano iPSC-SN specifici per il paziente in cui i principi di questo approccio di medicina personalizzata sembrano essere stati soddisfatti [1; 25]. Sebbene questo approccio possa essere utile in piccoli studi clinici, la generazione e la manutenzione degli iPSC-SN è laboriosa e costosa e quindi deve essere ampliata e automatizzata al meglio prima che questi possano essere utili per un'applicazione diffusa in clinica.

iPSC-SN: substrato genetico per identificare nuovi bersagli per lo sviluppo di farmaci

Fatta eccezione per i casi di CIP, la risposta al dolore a uno stimolo nocivo è universale, tuttavia l'esperienza a livello individuale è variabile. Questa variabilità interindividuale in risposta allo stesso stimolo è correlata a fattori genetici ed epigenetici [4; 6; 17; 24; 42].

I parallelismi tra dolore e ipereccitabilità degli iPSC-SN specifici per il paziente potrebbero fornire l'opportunità di scoprire i geni modificatori che contribuiscono all'esperienza del dolore individuale. Studi recenti hanno sfruttato la disponibilità di membri ben fenotipizzati della stessa famiglia con disturbo doloroso da eritromelalgia ereditaria dovuto alle stesse mutazioni S241T o F1449V del guadagno di funzione Nav1.7, che manifestano differenze distinte nelle caratteristiche salienti del dolore [10; 20; 38] per stabilire e validare il modello "pain-resilience-in-a-dish",



che sta iniziando a identificare i geni modificatori che conferiscono differenze interindividuali nell'eccitabilità neuronale, che in questi soggetti possono contribuire alle differenze nella percezione del dolore [38] 23; 38]. Lo screening parziale dell'intero esoma e le analisi in silico hanno identificato varianti in Kv7.2 e Kv7.3 nel soggetto resiliente, e i test funzionali hanno fornito prove del ruolo di queste varianti nella regolazione dell'eccitabilità degli iPSC-SN, a sostegno della presenza di una componente periferica per la resilienza al dolore e suggerendo che il targeting dei canali Kv7 può essere una strada efficace per il trattamento del dolore. Sebbene i canali Kv7 siano bersagli stabiliti negli studi sul dolore e gli attivatori del canale Kv7.2/Kv7.3 attenuano le risposte nocicettive nei modelli animali di dolore [7; 35], ulteriori geni modificatori sono senza dubbio coinvolti nella risposta integrata di questi soggetti allo stimolo doloroso. Questo approccio cellulare autonomo può portare all'identificazione di ulteriori geni modificatori e quindi a nuovi bersagli per lo sviluppo di farmaci.

Conclusioni

Gli iPSC-SN specifici del paziente hanno fornito un potente sistema cellulare autonomo per correlare l'eccitabilità di questi neuroni con il fenotipo del dolore nei pazienti e per testare la risposta a farmaci o ad altri approcci terapeutici, il che aumenta il valore di questi dati preclinici per ulteriori sviluppi clinici reagenti sperimentali.

Tuttavia, gli iPSC-SN non riflettono completamente l'eterogeneità dei neuroni DRG umani [8; 22], nonostante un rapporto secondo il quale condividono l'80% delle trascrizioni trovate nei neuroni DRG umani adulti [37]. Inoltre, gli attuali protocolli di differenziazione non hanno avuto successo nel generare in modo riproducibile l'intero complemento di componenti dell'elettrogenosoma che è presente nei neuroni nativi [8]. Nonostante queste limitazioni, gli studi in vitro su iPSC-SN e sui neuroni DRG umani (quando disponibili) hanno già fatto avanzare la nostra comprensione delle basi cellulari della fisiopatologia del dolore e promettono di migliorare le possibilità di tradurre con successo i dati preclinici sui farmaci sperimentali nell'uso clinico. Esistono approcci promettenti per affrontare queste limitazioni e migliorare l'utilità delle iPSC negli studi preclinici. Le co-culture di iPSC-SN e del tessuto cutaneo derivato da iPSC porteranno a un sistema sperimentale "organ-in-a-dish". Altri interessanti progressi includono il trapianto di iPSC umane nei DRG di roditori in vivo [34] e la crescita di organoidi DRG [18], entrambi per sfruttare l'ambiente micronico al fine di differenziare i neuroni sensoriali umani in un ambiente più nativo. Pertanto, prevediamo che l'uso di iPSC specifiche del paziente rappresenti un progresso significativo nel campo, che aiuterà a colmare il divario traslazionale tra la conoscenza preclinica e lo sviluppo di analgesici efficaci.

RINNOVA LA QUOTA



ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE
Società scientifica multidisciplinare fondata nel 1976

www.aisd.it



Bibliografia

- [1] Cao L, McDonnell A, Nitzsche A, Alexandrou A, Saintot PP, Loucif AJ, Brown AR, Young G, Mis M, Randall A, Waxman SG, Stanley P, Kirby S, Tarabar S, Gutteridge A, Butt R, McKernan RM, Whiting P, Ali Z, Bilsland J, Stevens EB. Pharmacological reversal of a pain phenotype in iPSC-derived sensory neurons and patients with inherited erythromelalgia. *Sci Transl Med* 2016;8(335):335ra356.
- [2] Chambers SM, Qi Y, Mica Y, Lee G, Zhang XJ, Niu L, Bilsland J, Cao L, Stevens E, Whiting P, Shi SH, Studer L. Combined small-molecule inhibition accelerates developmental timing and converts human pluripotent stem cells into nociceptors. *Nat Biotechnol* 2012;30(7):715-720.
- [3] Clark AJ, Kugathasan U, Baskozos G, Priestman DA, Fugger N, Lone MA, Othman A, Chu KH, Blesneac I, Wilson ER, Laura M, Kalmar B, Greensmith L, Hornemann T, Platt FM, Reilly MM, Bennett DL. An iPSC model of hereditary sensory neuropathy-1 reveals L-serine-responsive deficits in neuronal ganglioside composition and axoglial interactions. *Cell Rep Med* 2021;2(7):100345.
- [4] Denk F, McMahon SB, Tracey I. Pain vulnerability: a neurobiological perspective. *Nat Neurosci* 2014;17(2):192-200.
- [5] Dib-Hajj SD, Tyrrell L, Cummins TR, Black JA, Wood PM, Waxman SG. Two tetrodotoxin-resistant sodium channels in human dorsal root ganglion neurons. *FEBS Lett* 1999;462(1-2):117-120.
- [6] Dib-Hajj SD, Waxman SG. Translational pain research: Lessons from genetics and genomics. *Sci Transl Med* 2014;6(249):249sr244.
- [7] Du X, Gao H, Jaffe D, Zhang H, Gamper N. M-type K(+) channels in peripheral nociceptive pathways. *Br J Pharmacol* 2018;175(12):2158-2172.
- [8] Eberhardt E, Havlicek S, Schmidt D, Link AS, Neacsu C, Kohl Z, Hampf M, Kist AM, Klinger A, Nau C, Schuttler J, Alzheimer C, Winkler J, Namer B, Winner B, Lampert A. Pattern of Functional TTX-Resistant Sodium Channels Reveals a Developmental Stage of Human iPSC- and ESC-Derived Nociceptors. *Stem Cell Reports* 2015;5(3):305-313.
- [9] Eijkenboom I, Sopacua M, Hoesjmakers JGJ, de Greef BTA, Lindsey P, Almomani R, Marchi M, Vanoevelen J, Smeets HJM, Waxman SG, Lauria G, Merkies ISJ, Faber CG, Gerrits MM. Yield of peripheral sodium channels gene screening in pure small fibre neuropathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2019;90(3):342-352.
- [10] Geha P, Yang Y, Estacion M, Schulman BR, Tokuno H, Apkarian AV, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Pharmacotherapy for Pain in a Family With Inherited Erythromelalgia Guided by Genomic Analysis and Functional Profiling. *JAMA Neurol* 2016;73(6):659-667.
- [11] Giblin JP, Etayo I, Castellanos A, Andres-Bilbe A, Gasull X. Anionic Phospholipids Bind to and Modulate the Activity of Human TRESK Background K(+) Channel. *Mol Neurobiol* 2019;56(4):2524-2541.
- [12] Han C, Estacion M, Huang J, Vasylyev DV, Zhao P, Dib-Hajj S, Waxman SG. Human Nav1.8: enhanced persistent and ramp currents contribute to distinct firing properties of human DRG neurons. *J Neurophysiol* 2015;113(9):3172-3185.
- [13] Hartung JE, Moy JK, Loeza-Alcocer E, Nagarajan V, Jostock R, Christoph T, Schroeder W, Gold MS. Voltage gated calcium channels in human dorsal root ganglion neurons. *Pain* 2021 (doi: 10.1097/j.pain.0000000000002465).
- [14] Inoue S, Murata K, Tanaka A, Kakuta E, Tanemura S, Hatakeyama S, Nakamura A, Yamamoto C, Kosakai K, Yoshino M. Ionic channel mechanisms mediating the intrinsic excitability of Kenyon cells in the mushroom body of the cricket brain. *J Insect Physiol* 2014.
- [15] Klein T, Gunther K, Sommer CL, Edenhofer F, Uceyler N. Generation of patient-derived sensory neurons using iPSCs & smNPCs obtained from patients with Fabry disease. <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4376/presentation/19713> 2017.
- [16] Liu C, Au JD, Zou HL, Cotten JF, Yost CS. Potent activation of the human tandem pore domain K channel TRESK with clinical concentrations of volatile anesthetics. *Anesth Analg* 2004;99(6):1715-1722.
- [17] Lotsch J, Doehring A, Mogil JS, Arndt T, Geisslinger G, Ullsch A. Functional genomics of pain in analgesic drug development and therapy. *Pharmacol Ther* 2013;139(1):60-70.
- [18] Mazzara PG, Muggeo S, Luoni M, Massimino L, Zaghi M, Valverde PT, Brusco S, Marzi MJ, Palma C, Colasante G, Iannielli A, Paulis M, Cordiglieri C, Giannelli SG, Podini P, Gellera C, Taroni F, Nicassio F, Rasponi M, Broccoli V. Frataxin gene editing rescues Friedreich's ataxia pathology in dorsal root ganglia organoid-derived sensory neurons. *Nat Commun* 2020;11(1):4178.
- [19] McDermott LA, Weir GA, Themistocleous AC, Segerdahl AR, Blesneac I, Baskozos G, Clark AJ, Millar V, Peck LJ, Ebner D, Tracey I, Serra J, Bennett DL. Defining the Functional Role of Nav1.7 in Human Nociception. *Neuron* 2019;101(5):905-919.
- [20] McDonnell A, Schulman B, Ali Z, Dib-Hajj SD, Brock F, Cobain S, Mainka T, Vollert J, Tarabar S, Waxman SG. Inherited erythromelalgia due to mutations in SCN9A: natural history, clinical phenotype and somatosensory profile. *Brain* 2016;139(Pt 4):1052-1065.
- [21] Meents JE, Bressan E, Sontag S, Foerster A, Hautvast P, Rosseler C, Hampf M, Schuler H, Goetzke R, Chi Le TK, Kleggetveit IP, Le Cann K, Kerth C, Rush AM, Rogers M, Kohl Z, Schmelz M, Wagner W, Jorum E, Namer B, Winner B, Zenke M, Lampert A. The role of Nav1.7 in human nociceptors: insights from human iPSC cell-derived sensory neurons of erythromelalgia patients. *Pain* 2019.
- [22] Middleton SJ, Barry AM, Comini M, Li Y, Ray PR, Shiers S, Themistocleous AC, Uhelski ML, Yang X, Dougherty PM, Price TJ, Bennett DL. Studying human nociceptors: from fundamentals to clinic. *Brain* 2021;144(5):1312-1335.
- [23] Mis MA, Yang Y, Tanaka BS, Gomis-Perez C, Liu S, Dib-Hajj F, Adi T, Garcia-Milian R, Schulman BR, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Resilience to Pain: A Peripheral Component Identified Using Induced Pluripotent Stem Cells and Dynamic Clamp. *J Neurosci* 2019;39(3):382-392.
- [24] Mogil JS. Sources of Individual Differences in Pain. *Annu Rev Neurosci* 2021;44:1-25.
- [25] Namer B, Schmidt D, Eberhardt E, Maroni M, Dorfmeister E, Kleggetveit IP, Kaluza L, Meents J, Gerlach A, Lin Z, Winterpacht A, Dragicevic E, Kohl Z, Schuttler J, Kurth I, Warncke T, Jorum E, Winner B, Lampert A. Pain relief in a neuropathy patient by Iacosamide: Proof of principle of clinical translation from patient-specific iPSC cell-derived nociceptors. *EBioMedicine* 2019;39:401-408.
- [26] Pettingill P, Weir GA, Wei T, Wu Y, Flower G, Lalic T, Handel A, Duggal G, Chintawar S, Cheung J, Arunasalam K, Couper E, Haupt LM, Griffiths LR, Bassett A, Cowley SA, Cader MZ. A causal role for TRESK loss of function in migraine mechanisms. *Brain* 2019;142(12):3852-3867.
- [27] Price TJ, Basbaum AI, Bresnahan J, Chambers JF, De Koninck Y, Edwards RR, Ji RR, Katz J, Kavelaars A, Levine JD, Porter L, Schechter N, Sluka KA, Terman GW, Wager TD, Yaksh TL, Dworkin RH. Transition to chronic pain: opportunities for novel therapeutics. *Nat Rev Neurosci* 2018;19(7):383-384.
- [28] Renthal W, Chamesian A, Curatolo M, Davidson S, Burton M, Dib-Hajj S,



- Dougherty PM, Ebert AD, Gereau RWt, Ghetti A, Gold MS, Hoben G, Menichella DM, Mercier P, Ray WZ, Salvemini D, Seal RP, Waxman S, Woolf CJ, Stucky CL, Price TJ. Human cells and networks of pain: Transforming pain target identification and therapeutic development. *Neuron* 2021;109(9):1426-1429.
- [29] Serrano A, Mo G, Grant R, Pare M, O'Donnell D, Yu XH, Tomaszewski MJ, Perkins MN, Seguela P, Cao CQ. Differential expression and pharmacology of native P2X receptors in rat and primate sensory neurons. *J Neurosci* 2012;32(34):11890-11896.
- [30] Soliman MA, Aboharb F, Zeltner N, Studer L. Pluripotent stem cells in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2017;22(9):1241-1249.
- [31] Tappe-Theodor A, King T, Morgan MM. Pros and Cons of Clinically Relevant Methods to Assess Pain in Rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;100:335-343.
- [32] Tracey I, Woolf CJ, Andrews NA. Composite Pain Biomarker Signatures for Objective Assessment and Effective Treatment. *Neuron* 2019;101(5):783-800.
- [33] Valeyev AY, Hackman JC, Wood PM, Davidoff RA. Pharmacologically novel GABA receptor in human dorsal root ganglion neurons. *J Neurophysiol* 1996;76(5):3555-3558.
- [34] Viventi S, Frausin S, Howden SE, Lim SY, Finol-Urdaneta RK, McArthur JR, Abu-Bonsrah KD, Ng W, Ivanusic J, Thompson L, Dottori M. In vivo survival and differentiation of Friedreich ataxia iPSC-derived sensory neurons transplanted in the adult dorsal root ganglia. *Stem Cells Transl Med* 2021;10(8):1157-1169.
- [35] Wu Z, Li L, Xie F, Du J, Zuo Y, Frost JA, Carlton SM, Walters ET, Yang Q. Activation of KCNQ Channels Suppresses Spontaneous Activity in Dorsal Root Ganglion Neurons and Reduces Chronic Pain after Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma* 2017;34(6):1260-1270.
- [36] Yeziarski RP, Hansson P. Inflammatory and Neuropathic Pain From Bench to Bedside: What Went Wrong? *J Pain* 2018;19(6):571-588.
- [37] Young GT, Gutteridge A, Fox HD, Wilbrey AL, Cao L, Cho LT, Brown AR, Benn CL, Kammonen LR, Friedman JH, Bictash M, Whiting P, Bilsland JG, Stevens EB. Characterizing Human Stem Cell-derived Sensory Neurons at the Single-cell Level Reveals Their Ion Channel Expression and Utility in Pain Research. *Mol Ther* 2014;22(8):1530-1543.
- [38] Yuan JH, Estacion M, Mis MA, Tanaka BS, Schulman BR, Chen L, Liu S, Dib-Hajj FB, Dib-Hajj SD, Waxman SG. KCNQ variants and pain modulation: a missense variant in Kv7.3 contributes to pain resilience. *Brain Commun* 2021;3(3):fcab212.
- [39] Zeltner N, Studer L. Pluripotent stem cell-based disease modeling: current hurdles and future promise. *Curr Opin Cell Biol* 2015;37:102-110.
- [40] Zhang H, Lecker I, Collymore C, Dokova A, Pham MC, Rosen SF, Crawhall-Duk H, Zain M, Valencia M, Filippini HF, Li J, D'Souza AJ, Cho C, Michailidis V, Whissell PD, Patel I, Steenland HW, Virginia Lee WJ, Moayed M, Sterley TL, Bains JS, Stratton JA, Matyas JR, Biernaskie J, Dubins D, Vukobradovic I, Bezginov A, Flenniken AM, Martin LJ, Mogil JS, Bonin RP. Cage-lid hanging behavior as a translationally relevant measure of pain in mice. *Pain* 2021;162(5):1416-1425.
- [41] Zhang X, Priest BT, Belfer I, Gold MS. Voltage-gated Na⁺ currents in human dorsal root ganglion neurons. *Elife* 2017;6.
- [42] Zorina-Lichtenwalter K, Meloto CB, Khoury S, Diatchenko L. Genetic predictors of human chronic pain conditions. *Neuroscience* 2016;338:36-62.



Marcatori genetici del dolore

Keesha L. Powell-Roach, Department of Health Promotion and Disease Prevention, College of Nursing, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee, USA

Luda Diatchenko, Faculty of Dentistry, Department of Anesthesia, Faculty of Medicine,

Alan Edwards Centre for Research on Pain, McGill University, Montreal, Canada

Teekayu P. Jorns, Faculty of Dentistry, Department of Oral Biomedical Science, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

3

Il glossario della FDA (Food and Drug Administration) "Biomarkers, Endpoints, and other Tools – BEST" definisce biomarcatore "una caratteristica definita che viene misurata come indicatore di normali processi biologici, processi patologici o risposte biologiche a un'esposizione o a un intervento, compresi gli interventi terapeutici".

Dal momento che per le condizioni dolorose è

riportata un'ereditarietà compresa tra il 16 e il 50% (1,2), una parte sostanziale del rischio di sviluppare dolore cronico è determinata da un background genetico. Per il dolore finora non sono stati identificati marcatori genetici affidabili. Tuttavia, i molteplici sforzi nel campo della ricerca hanno identificato molti marcatori genetici associati a diverse categorie di condizioni dolorose.





Marcatori genetici per i disturbi familiari rari

Nel caso di specifiche malattie ereditarie monogeniche, le mutazioni genetiche possono essere fortemente predittive di stati dolorosi. Per esempio, le mutazioni nel gene che codifica per il canale del sodio Nav1.7 producono la perdita o l'aumento della funzione del canale, portando, rispettivamente, all'incapacità di provare dolore (3) o a una maggiore sensibilità allo stesso con dolore urente spontaneo (4). Un altro esempio di analgesia dovuta a un disordine monogenico è una mutazione nonsense nel gene NTRK1 (5), che codifica per il recettore neurotrofico tirosinchinasi 1, e nel gene NGF (6), che codifica per il fattore di crescita nervoso beta, proteina che si lega all'NTRK1. Sebbene oggi siano state identificate dozzine di mutazioni genetiche, mutazioni gravi che possono esacerbare il dolore o annullarlo, la prevalenza di tali disturbi familiari è estremamente bassa. Tuttavia, queste hanno fornito una visione approfondita della neurobiologia del dolore e dei bersagli terapeutici (7).

Marcatori genetici delle malattie comuni

Nel caso delle condizioni dolorose comuni neuropatiche, postoperatorie e muscolo-scheletriche, ogni singola variante genetica gioca un ruolo modesto, poiché queste condizioni sono per natura poligeniche e multifattoriali, e nella processazione del dolore è coinvolta un'ampia rete di geni (8).

Queste varianti genetiche sono di solito relativamente comuni nella popolazione generale. Alcune di queste varianti polimorfiche si trovano più spesso associate a stati di dolore cronico e talvolta a molteplici condizioni dolorose, che si è visto condividere fattori genetici (9). Due esempi di tali varianti polimorfiche frequentemente implicate nel dolore cronico sono quelle nel gene del recettore mu-oppioidi, OPRM1, e nel gene che codifica per il canale cationico non

selettivo, TRPV1. Ad esempio, è stato dimostrato che il dolore da cancro è associato alla variabilità genetica nell'OPRM1 (10-12), che modula la farmacodinamica del recettore oppioide, influenzando l'efficacia sia degli oppioidi endogeni che dei farmaci analgesici oppioidi. Il TRPV1 è coinvolto nella trasmissione e nella modulazione del dolore infiammatorio (13-15). Gli studi hanno mostrato evidenze di un aumento dei livelli di TRPV1 nel contesto delle fibre nervose danneggiate e dei relativi gangli della radice dorsale. I polimorfismi di TRPV1 sono associati a stati dolorosi, per esempio, in volontari sani una variante rs8065080 (1911A>G) è stata associata a minori sensibilità al calore e nocicezione da stimolo termico indotte dalla capsicina, suggerendo un'alterata funzione del canale (16).

Identificazione di nuovi bersagli farmacologici dai dati genetici

L'identificazione di varianti genetiche che contribuiscono al dolore cronico porta anche a comprendere la fisiopatologia degli stati di dolore cronico direttamente dai pazienti. Questa conoscenza può essere utilizzata per identificare nuovi approcci e bersagli farmacologici per il trattamento del dolore cronico. Per esempio, l'identificazione delle mutazioni causali nel canale del sodio Nav1.7 nei disordini ereditari legati alla trasmissione del dolore ha condotto a sforzi sostanziali per sviluppare dei bloccanti dei canali del sodio selettivi per questo sottotipo di recettore (17).

La scoperta, attraverso molti studi genetici (18), del contributo critico dei polimorfismi del gene umano COMT (catecol O-metiltransferasi) nella percezione del dolore e del dolore cronico, ha portato a nuovi approcci farmacologici per il dolore attraverso studi sugli animali (19,20) e successivamente in studi clinici sull'uomo



(21,22). Questi studi hanno dimostrato che il propranololo, un antagonista β -adrenergico non selettivo, ampiamente utilizzato per il trattamento dell'ipertensione e dell'ansia, possiede anche efficacia clinica come trattamento per il dolore facciale cronico.

Marcatori farmacogenetici di efficacia farmacologica

Le basi genetiche della variabilità nelle risposte terapeutiche ai vari analgesici possono essere notevoli. Nel campo del dolore, l'esempio migliore è probabilmente l'effetto dei polimorfismi del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) sull'efficacia analgesica e sulla sicurezza della codeina. Il profarmaco codeina, che viene metabolizzato in morfina dal P4502D6, ha scarso effetto terapeutico nei pazienti che sono metabolizzatori lenti del CYP2D6 e hanno una o nessuna copia del gene, mentre nei metabolizzatori ultrarapidi, che possiedono più copie di questo gene nel loro genoma, il rischio di tossicità della morfina è maggiore (20). Un altro esempio è l'associazione del polimorfismo A118G nel recettore degli oppioidi OPRM1 con il fabbisogno di oppioidi nel postoperatorio (23) e nei pazienti oncologici (24). Le meta-analisi mostrano che i portatori dell'allele G (AG+GG) del polimorfismo OPRM1 A118G richiedono una quantità maggiore di oppioidi per la gestione del dolore rispetto a quelli portatori di AA, sebbene non vi sia grande differenza di dosaggio.

Marcatori farmacogenetici degli effetti avversi da farmaci

Uno dei risultati farmacogenetici più importanti per gli effetti avversi degli analgesici è la scoperta dell'associazione tra i marcatori genetici degli antigeni dei leucociti umani (allele HLA), HLA-B*15:02, e le reazioni avverse cutanee gravi indotte da farmaco (severe cutaneous adverse

reactions - SCAR), vale a dire la sindrome di Stevens-Johnson o la necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN), causate da carbamazepina (25) e oxcarbazepina (26). Entrambi i farmaci sono raccomandati come trattamento di prima linea per alcune condizioni di dolore neuropatico come la nevralgia del trigemino. Inoltre, l'allele HLA-B*15:02 è il marcatore genetico che meglio predice il rischio di SJS/TEN indotta da carbamazepina in alcuni specifici gruppi etnici dell'Asia orientale e sudorientale a causa dell'elevata frequenza di questo allele riscontrata tra queste popolazioni (27). Pertanto, la FDA statunitense ha emesso un avviso nel 2007, ancora oggi in vigore, che raccomanda lo screening dell'allele HLA-B*15:02 prima del trattamento con carbamazepina in tutti i pazienti asiatici o con antenati asiatici (27). Inoltre, è stata trovata un'associazione moderata tra HLA-A*31:01 e il rischio di sviluppare reazioni avverse cutanee gravi alla carbamazepina nelle popolazioni giapponese, coreana e dell'Europa settentrionale (28-30), dimostrando l'utilità dei biomarcatori nel prevenire reazioni avverse ai farmaci in pazienti di etnia o discendenza specifica.



Revisori

Jeffrey Mogil, McGill University Department of Psychology, Montreal, QC

Sulayman D. Dib-Hajj, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

David L. Bennett, Nuffield Department of Clinical Neuroscience, University of Oxford, UK

Maxim Freydin, King's college, London, UK
Francis Williams, King's college, London



Bibliografia

1. Hocking LJ, Generation Scotland, Morris AD, Dominiczak AF, Porteous DJ, Smith BH. Heritability of chronic pain in 2195 extended families. *Eur J Pain* 2012;16(7):1053–63.
2. Nielsen C, Knudsen G, Steingrimsdóttir Ó. Twin studies of pain. *Clin Genet* 2012;82(4):331–40.
3. Yang Y, Mis MA, Estacion M, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Nav1.7 as a Pharmacogenomic Target for Pain: Moving Toward Precision Medicine. *Trends Pharmacol Sci* 2018;39(3):258–75.
4. Dib-Hajj SD, Waxman SG. Sodium Channels in Human Pain Disorders: Genetics and Pharmacogenomics. *Annu Rev Neurosci* 2019;42(1):87–106.
5. Miura Y, Mardy S, Awaya Y, Nihei K, Endo F, Matsuda I, et al. Mutation and polymorphism analysis of the TRKA (NTRK1) gene encoding a high-affinity receptor for nerve growth factor in congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) families. *Hum Genet* 2000;106(1):116–24.
6. Einarsdóttir E, Carlsson A, Minde J, Toolanen G, Svensson O, Solders G, et al. A mutation in the nerve growth factor beta gene (NGFB) causes loss of pain perception. *Hum Mol Genet* 2004;13(8):799–805.
7. Zorina-Lichtenwalter K, Parisien M, Diatchenko L. Genetic studies of human neuropathic pain conditions: a review. *Pain* 2018;159(3):583–94.
8. Meloto CB, Benavides R, Lichtenwalter RN, Wen X, Tugarinov N, Zorina-Lichtenwalter K, et al. Human pain genetics database: a resource dedicated to human pain genetics research. *Pain* 2018;159(4):749–63.
9. Vehof J, Zavos HMS, Lachance G, Hammond CJ, Williams FMK. Shared genetic factors underlie chronic pain syndromes. *Pain* 2014;155(8):1562–8.
10. De Gregori M, Diatchenko L, Belfer I, Allegri M. OPRM1 receptor as new biomarker to help the prediction of post mastectomy pain and recurrence in breast cancer. *Minerva Anestesiol* 2015;81(8):894–900.
11. Hasvik E, Iordanova Schistad E, Grøvle L, Julsrud Haugen A, Røe C, Gjerstad J. Subjective health complaints in patients with lumbar radicular pain and disc herniation are associated with a sex – OPRM1 A118G polymorphism interaction: a prospective 1-year observational study. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:161.
12. Cheng K-I, Lin S-R, Chang L-L, Wang J-Y, Lai C-S. Association of the functional A118G polymorphism of OPRM1 in diabetic patients with foot ulcer pain. *J Diabetes Complications* 2010;24(2):102–8.
13. Dai Y. TRPs and pain. *Semin Immunopathol* 2016;38(3):277–91.
14. Madasu MK, Okine BN, Olango WM, Rea K, Lenihan R, Roche M, et al. Genotype-dependent responsiveness to inflammatory pain: A role for TRPV1 in the periaqueductal grey. *Pharmacol Res* 2016;113(Pt A):44–54.
15. Valdes AM, De Wilde G, Doherty SA, Lories RJ, Vaughn FL, Laslett LL, et al. The Ile585Val TRPV1 variant is involved in risk of painful knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(9):1556–61.
16. Forstenpointner J, Förster M, May D, Hofschulte F, Cascorbi I, Wasner G, et al. Short Report: TRPV1-polymorphism 1911 A>G alters capsaicin-induced sensory changes in healthy subjects. *PLoS One* 2017;12(8):e0183322.
17. Alsalous M, Higerd GP, Effraim PR, Waxman SG. Status of peripheral sodium channel blockers for non-addictive pain treatment. *Nat Rev Neuro* 2020;16(12):689–705.
18. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 2005;14(1):135–43.
19. Tchivileva IE, Lim PF, Smith SB, Slade GD, Diatchenko L, McLean SA, et al. Effect of catechol-O-methyltransferase polymorphism on response to propranolol therapy in chronic musculoskeletal pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover pilot study. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20(4):239–48.
20. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91(2):321–6.
21. Tchivileva IE, Hadgraft H, Lim PF, Di Giosia M, Ribeiro-Dasilva M, Campbell JH, et al. Efficacy and safety of propranolol for treatment of temporomandibular disorder pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2020;161(8):1755–67.
22. Tchivileva IE, Ohrbach R, Fillingim RB, Lim PF, Giosia MD, Ribeiro-Dasilva M, et al. Effect of comorbid migraine on propranolol efficacy for painful TMD in a randomized controlled trial. *Cephalalgia Int J Headache* 2021;41(7):839–50.
23. Hwang IC, Park J-Y, Myung S-K, Ahn HY, Fukuda K, Liao Q. OPRM1 A118G gene variant and postoperative opioid requirement: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2014;121(4):825–34.
24. Yu Z, Wen L, Shen X, Zhang H. Effects of the OPRM1 A118G Polymorphism (rs1799971) on Opioid Analgesia in Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain* 2019;35(1):77–86.
25. Chung W-H, Hung S-I, Hong H-S, Hsieh M-S, Yang L-C, Ho H-C, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428(6982):486.
26. Chen C-B, Hsiao Y-H, Wu T, Hsieh M-S, Tassaneeyakul W, Jorns TP, et al. Risk and association of HLA with oxcarbazepine-induced cutaneous adverse reactions in Asians. *Neurology* 2017;88(1):78–86.
27. Ferrell PB, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2008;9(10):1543–6.
28. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011;20(5):1034–41.
29. Kim S-H, Lee KW, Song W-J, Kim S-H, Jee Y-K, Lee S-M, et al. Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy Res* 2011;97(1–2):190–7.
30. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, et al. HLA-A*3101 and Carbamazepine-Induced Hypersensitivity Reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011;364(12):1134–43.



Le linee guida per la pratica clinica

Neil E O'Connell, Phd, Reader, Department of Health Sciences, Centre for Health and Wellbeing across the Lifecourse, College of Health, Medicine and Life Sciences, Brunel University London, UK

Didier Bouhassira (MD, PhD), Director of Research, Laboratory of Pathophysiology and Clinical Pharmacology of Pain, Inserm (U987), APHP, Paris-Saclay University, Ambroise Paré Hospital, Boulogne-Billancourt, France.

Denise Harrison (RN, RM, PhD) Professor, Department of Nursing, School of Health Sciences, Faculty of Medicine, Dentistry and Health Sciences. University of Melbourne

4

Che cosa sono le linee guida per la pratica clinica?

Le linee guida per la pratica clinica (LgPC) sono definite come "...dichiarazioni sviluppate in modo sistematico per aiutare il medico e il paziente a prendere decisioni sull'assistenza sanitaria appropriata per circostanze cliniche specifiche" [1] o "dichiarazioni che includono raccomandazioni, intese a ottimizzare la cura del paziente, che sono caratterizzate da una revisio-

ne sistematica delle evidenze e una valutazione dei benefici e dei danni delle opzioni di cure alternative" [2].

L'obiettivo generale delle LgPC è fornire raccomandazioni su come coloro che forniscono l'assistenza sanitaria e altri professionisti dovrebbero prendersi cura delle persone con condizioni specifiche di malattia [3]. Questa scheda informativa si concentrerà sulle LgPC per il trattamento delle persone con dolore.





Perché sono importanti?

Le persone che soffrono di dolore, i medici e i decisori politici si trovano di fronte a una gamma confusa di possibili opzioni di trattamento, tutte appoggiate da sostenitori entusiasti. Le prove basate sull'evidenza stanno crescendo rapidamente, ma la qualità di tali prove è molto variabile. Sappiamo che la quantità, il tipo e la qualità delle cure offerte alle persone con dolore possono essere molto variabili. Le LgPC sono strumenti importanti per cercare di raccogliere in modo sistematico le migliori prove per formulare raccomandazioni chiare che guidino l'assistenza e le indicazioni cliniche. Raccomandando efficaci interventi basati sull'evidenza e scoraggiando le pratiche prive di supporto scientifico, le LgPC cercano di ottimizzare la qualità dell'assistenza, riducendo al contempo gli sprechi e i potenziali danni associati a interventi inefficaci o non sicuri [4].

Chi le elabora e perché sono importanti?

Le LgPC sono spesso elaborate da agenzie governative come per esempio, il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) nel Regno Unito, il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità in Italia, o da organizzazioni professionali o di settore. Qualunque sia il tipo di organizzazione che le elabora, è necessario che i processi delle linee guida cliniche includano la piena rappresentazione delle molteplici discipline cliniche coinvolte nella cura del paziente a cui deve aggiungersi il contributo critico di persone che hanno vissuto o vivono l'esperienza di malattia. Laddove ciò non sia garantito, c'è il pericolo che le linee guida possano riflettere gli interessi di un particolare gruppo professionale, piuttosto che la migliore pratica clinica, e che le raccomandazioni potrebbero non riflettere realmente i bisogni delle persone che convivono con il dolore o si prendono cura

delle persone affette da dolore. C'è anche la necessità di piena trasparenza su possibili conflitti di interesse nel team di sviluppo delle linee guida, compresi gli interessi e le relazioni sia professionali che di settore [5].

Come dovrebbero essere elaborate e come si possono individuare LgPC affidabili?

L'elaborazione di una LgPC dovrebbe essere un processo sistematico e trasparente. Ciò dovrebbe implicare lo sviluppo e la definizione di un campo di applicazione chiaro per le linee guida e sulla metodologia prima di ricercare le evidenze; mettere insieme un gruppo di elaborazione di linee guida (comitato) con conoscenze, abilità e rappresentanza adeguate; condurre revisioni sistematiche specifiche per le domande delineate nei propositi delle linee guida (LG) e infine considerare le evidenze e tradurle in raccomandazioni. Quando si sviluppa l'ambito delle LG e le LG finali, dovrebbe esserci un processo di consultazione con tutte le parti coinvolte, comprese le persone con dolore. Le LgPC dovrebbero comunicare chiaramente le loro raccomandazioni e la certezza delle prove utilizzate per elaborarle.

È possibile utilizzare lo strumento AGREE-II per aiutare a valutare la qualità delle LgPC [6]. Esso pone domande sull'ambito e lo scopo della linea guida, la qualità del coinvolgimento delle parti in causa (stakeholder), il rigore nell'elaborazione, la chiarezza della presentazione, l'applicabilità e l'indipendenza editoriale per la revisione di una linea guida e le tempistiche di revisione.

Perché linee guida sullo stesso argomento potrebbero non concordare?

Esistono vari motivi per cui linee guida diverse sullo stesso argomento a volte producono raccomandazioni contrastanti. I motivi potrebbero



essere: differenze nella popolazione interessata e nell'ambito locale, differenze nella data specifica e nei propositi della ricerca di evidenze, che portano all'inclusione di studi diversi; variazione delle soglie metodologiche intorno a ciò che rappresenta un'evidenza convincente dell'efficacia clinica e differenze nell'interpretazione della stessa evidenza da parte dei comitati per le LG [4,7]. La possibilità di raccomandazioni contrastanti tra LG diminuisce con l'aumentare del volume e della qualità delle evidenze. In effetti, l'incoerenza delle raccomandazioni tra LG può essere un segnale di avvertimento di prove deboli [4].

Perché non sempre riescono a modificare la pratica clinica?

La pubblicazione di una LgPC non garantisce che la pratica clinica cambierà. Ci sono molti esempi in cui le raccomandazioni delle LG non sono (ampiamente) seguite adeguatamente [8], perché molteplici potenziali ostacoli impediscono il cambiamento della pratica [9,10], che possono includere la conoscenza e la comprensione delle LG da parte dei medici, la loro disponibilità ad accettarne le raccomandazioni che devono spesso scontrarsi con convinzioni profondamente radicate, l'esperienza clinica, preferenze e interessi acquisiti), questioni locali relative alla fattibilità dell'attuazione delle raccomandazioni LgPC e alla cultura dell'organizzazione, l'accessibilità e la credibilità della LG stessa [9 -13] e l'accettabilità, o meno, delle raccomandazioni della linea guida per i pazienti [14].

Come si potrebbe implementare il cambiamento?

Il cambiamento della pratica clinica è un processo complesso e non esiste un forte apparato di evidenze a sostegno di una particolare strategia [15,16]. È necessario considerare attentamente

come implementare al meglio le raccomandazioni delle LgPC. Ciò probabilmente richiede una comprensione dettagliata del contesto clinico locale e della diversità della comunità locale di pazienti, una valutazione delle risorse locali necessarie per supportare l'implementazione, formazione e supporto adeguati per i medici, collaborazione con la popolazione di pazienti e un processo continuo di valutazione e adattamento. C'è un urgente bisogno di ulteriori ricerche per un'attuazione efficace nel campo del trattamento del dolore.

Conclusioni

Le LgPC sono uno strumento importante per fornire una pratica basata sull'evidenza. Possono potenzialmente aiutarci a migliorare la qualità, la coerenza e l'efficienza dell'assistenza clinica, offrire una migliore esperienza ai pazienti e migliorare l'efficienza dei nostri sistemi clinici. Gli utenti e i leader che intendono implementare le LgPC dovrebbero affrontarle in modo critico e considerare sia chi le ha formulate, sia se il processo di sviluppo ha soddisfatto gli indicatori di qualità stabiliti.



Bibliografia

1. Field MJ, Lohr KN. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington, DC: National Academy Press; 1990.
2. Graham R, Mancher M, Miller, Wolman D. Clinical practice guidelines we can trust. Washington DC: Institute of Medicine. National Academies Press; 2011.
3. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/process/pmg6/resources/how-nice-clinical-guidelines-are-developed-an-overview-for-stakeholders-the-public-and-the-nhs-2549708893/chapter/nice-clinical-guidelines> . Accessed 23/11/21
4. O'Connell NE, Ward SP. Low Back Pain: What Have Clinical Guidelines Ever Done for Us? *J Orthop Sports Phys Ther* 2018;48(2):54-57. doi:10.2519/jospt.2018.0602
5. Spithoff S, Leece P, Sullivan F, Persaud N, Belesiotis P, Steiner L (2020) Drivers of the opioid crisis: An appraisal of financial conflicts of interest in clinical practice guideline panels at the peak of opioid prescribing. *PLoS ONE* 15(1): e0227045.
6. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna S, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L for the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J*. 2010. doi:10.1503/cmaj.090449
7. O'Connell NE, Cook CE, Wand BM, Ward SP. Clinical guidelines for low back pain: a critical review of consensus and inconsistencies across three major guidelines. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30:968-980. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.05.00>
8. Foster NE, Anema JR, Cherkin D, Chou R, Cohen SP, Gross DP, Ferreira PH, Fritz JM, Koes BW, Peul W, Turner JA, Maher CG; Lancet Low Back Pain Series Working Group. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. *Lancet* 2018 ;391(10137):2368-2383. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(18\)30489-6](https://doi:10.1016/S0140-6736(18)30489-6)
9. Slade SC, Kent P, Patel S, Bucknall T, Buchbinder R. Barriers to primary care clinician adherence to clinical guidelines for the management of low back pain: a systematic review and metasynthesis of qualitative studies. *Clin J Pain*. 2016;32:800-816. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000324>
10. Fischer F, Lange K, Klose K, Greiner W, Kraemer A. Barriers and strategies in guideline implementation—a scoping review. *Healthcare (Basel)*. 2016;4:36. <https://doi.org/10.3390/healthcare4030036>
11. Bishop FL, Dima AL, Ngui J, et al. "Lovely pie in the sky plans": a qualitative study of clinicians' perspectives on guidelines for managing low back pain in primary care in England. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015;40:1842-1850. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001215>
12. Bishop PB, Wing PC. Compliance with clinical practice guidelines in family physicians managing worker's compensation board patients with acute lower back pain. *Spine J*. 2003;3:442-450. [https://doi.org/10.1016/S1529-9430\(03\)00152-9](https://doi.org/10.1016/S1529-9430(03)00152-9)
13. Figg-Latham J, Rajendran D. Quiet dissent: the attitudes, beliefs and behaviours of UK osteopaths who reject low back pain guidance – a qualitative study. *Musculoskelet Sci Pract*. 2017;27:97-105. <https://doi.org/10.1016/j.math.2016.10.006>
14. Spitaels D, Vankrunkelsven P, Desfosses J, et al. Barriers for guideline adherence in knee osteoarthritis care: a qualitative study from the patients' perspective. *J Eval Clin Pract*. 2017;23:165-172. <https://doi.org/10.1111/jep.12660>
15. Mesner SA, Foster NE, French SD. Implementation interventions to improve the management of non-specific low back pain: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:258. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1110-z>
16. Suman A, Dikkers MF, Schaafsma FG, van Tulder MW, Anema JR. Effectiveness of multifaceted implementation strategies for the implementation of back and neck pain guidelines in health care: a systematic review. *Implement Sci*. 2016;11:126. <https://doi.org/10.1186/s13012-016-0482-7>



Come tradurre la ricerca sul dolore per influire sulla pratica clinica

Joletta Belton, MSc, IASP Global Alliance of Partners for Pain Advocacy

Denise Harrison, RN, RM, PhD, Professor, Department of Nursing, School of Health Sciences, Faculty of Medicine, Dentistry and Health Sciences, University of Melbourne, Australia

and Katie Birnie PhD, RPsych, Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, and Department of Community Health Sciences, University of Calgary, Canada

5

Nonostante una crescita sostanziale nella ricerca sul dolore a livello internazionale e una base di prove consolidate, le persone di tutte le età continuano a soffrire di dolore gestito inadeguatamente. Garantire che le conoscenze della ricerca si declinino in modo efficace in pratica clinica è un elemento chiave per un trattamento efficace del dolore. Colpisce molto che si stimi in 17 anni il tempo necessario prima che una nuova ricerca raggiunga la pratica clinica [6], con ritardi in tutto il percorso, dalla ricerca di laboratorio alla ricerca clinica e poi alla pratica e alla politica sanitaria. Per ridurre questo lasso di tempo sono necessari sforzi mirati e coordinati.

Il trasferimento della conoscenza (Knowledge Translation-KT) è definito come la sintesi, lo scambio e l'applicazione delle conoscenze da parte delle parti interessate per accelerare i benefici dell'innovazione globale e locale, per rafforzare i sistemi sanitari e migliorare la salute delle persone [10]. Come definito dal Canadian Institutes of Health Research (CIHR, l'organizzazione federale canadese per il finanziamento della ricerca sanitaria), questo è considerato un "processo dinamico e iterativo che include sintesi, diffusione, scambio e applicazione eticamente corretta della conoscenza..."[1]. Il modo in cui la conoscenza viene implementata è influenzato

Evidence-based
Integrated-knowledge-translation
Research-Utilization Knowledge-to-Action
Dissemination Evidence-informed-policy
Knowledge-transfer practice Implementation
Transmission Diffusion Adoption EPB
Knowledge-exchange KTAK Knowledge-Uptake
Knowledge-translation Implementation-Science
Translational-Research
Knowledge-Mobilisation
Knowledge-transformation

Figura 1

dal tipo di evidenza condivisa, da come viene condivisa, per quale scopo e dai metodi di trasferimento della conoscenza utilizzati [8]. Ci sono molti termini diversi usati per il concetto di KT [8], così come molte diverse teorie KT. I termini comunemente usati sono indicati nella Figura 1.

Oltre a molteplici termini, esistono numerose teorie, modelli e strutture sulla processazione e sulla adozione delle conoscenze. Aiutano a guidare i processi di traduzione delle conoscenze in pratica, a comprendere o spiegare le barriere e i facilitatori che esercitano un'influenza per l'implementazione e a supportare gli sforzi nella valutazione. Esistono archivi che facilitano l'accesso alle informazioni su questi temi alle perso-

ne che li utilizzano quotidianamente, comprese le persone che vivono con dolore, familiari/care-giver, operatori sanitari e decisori politici [2,5,7]. Si può consultare il sito web del National Collaborating Center for Methods and Tools (<https://www.nccmt.ca/>) per esempi di risorse disponibili. Una delle strutture più comunemente usate è il Knowledge-to-Action (KTA) [4,9] per guidare l'implementazione della conoscenza nella pratica [1]. Questo quadro di azioni pianificate si basa su 30 teorie, modelli e strutture. In esso la creazione della conoscenza è visualizzata come un imbuto rotante posto al centro, mentre il ciclo d'azione visualizza sette processi di cambiamento per mettere in pratica la conoscenza (Figura 2).

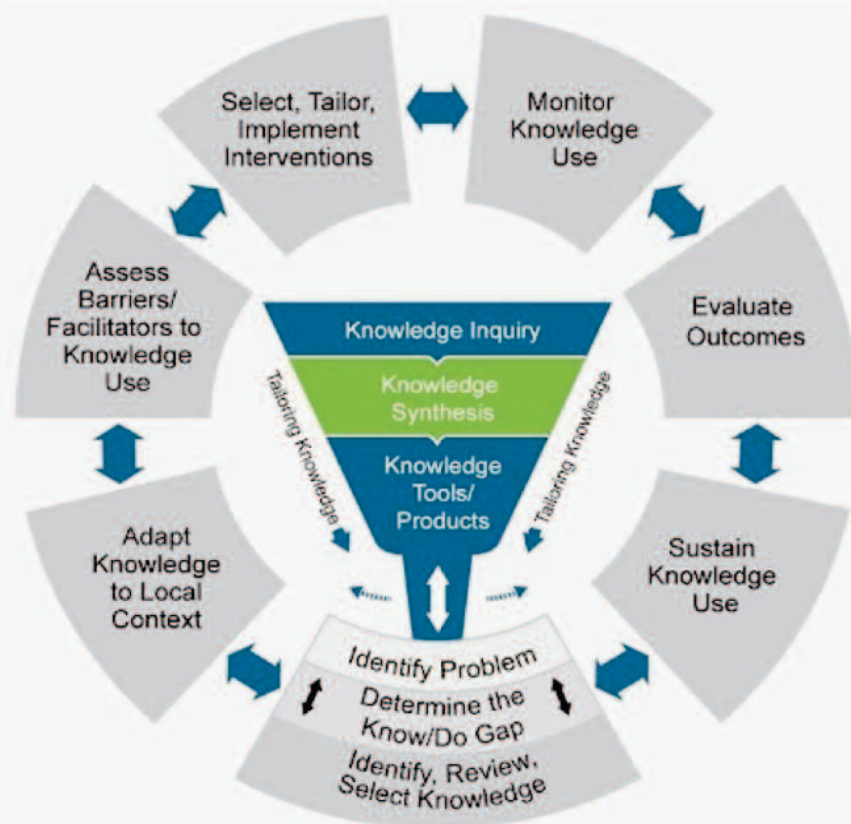


Figura 2 - Adattata da Graham ID, Logan J, Harrison MB, et al. Traduzione di *Lost in knowledge: time for a map?* *J Contin Educ Salute Prof.* 2006;26(1):13-24. doi:10.1002/cap.47).



Questi processi sono visti come fluidi, interattivi, bidirezionali e tengono conto dell'evidenza, del contesto e della cultura locali. Il KTA può essere visto come una tabella di marcia per l'azione collettiva di qualsiasi gruppo, dai piccoli gruppi locali ai grandi team internazionali

L'Anno Mondiale IASP 2022, per tradurre in pratica le conoscenze sul dolore, è l'occasione perfetta per focalizzarsi sullo spostare il grande corpo di evidenza scientifica disponibile sui trattamenti efficaci nel trattamento del dolore attraverso la traiettoria dello sviluppo e della pratica, e per evidenziare l'urgenza di migliorare la raccolta delle conoscenze per migliorare gli esiti in ambito sanitario.

Perché è importante?

Esistono dei divari tra la produzione di conoscenza della ricerca e la pratica clinica. Quando la conoscenza è disponibile ma non viene utilizzata, influisce sui risultati sanitari traducendosi in un inutile carico di dolore. Si è citato prima il ritardo di diciassette anni del percorso dalle nuove conoscenze sul dolore alla loro messa in atto [3]. Come membri IASP, abbiamo la responsabilità etica di fare meglio.

Come procedere

1. Coinvolgendo fin dall'inizio chi utilizza la conoscenza come partner nell'implementazione. Il coinvolgimento degli "utenti della conoscenza", inclusi medici e persone che vivono l'esperienza del dolore e le loro famiglie, all'inizio e durante l'implementazione, può ridurre gli ostacoli all'utilizzo della stessa, aumentare la probabilità che la conoscenza venga percepita come un valore e, successivamente, utilizzata nella pratica e aumentare l'impatto attraverso efficaci strategie di trasferimento.

2. Identificando la conoscenza, basata sulla ricerca, da implementare (ad es. linee guida,

materiale educativo) e come e dove deve essere implementata.

3. Identificando il target degli utenti della conoscenza (ossia medici, pazienti, genitori, caregiver, ecc.).

4. Identificando possibili ostacoli o sfide all'attuazione delle linee guida relative a ciascun gruppo di utenti target della conoscenza (cioè percezione di mancanza di tempo o di risorse, percezione di elevata complessità dell'intervento, disponibilità del prodotto, ecc.). Questi ostacoli vanno affrontati durante tutto il processo di attuazione.

5. Monitoraggio (ad es. audit delle pratiche), uso della conoscenza (ad es. aderenza a una linea guida, uso di uno strumento di conoscenza).

6. Facilitando il coinvolgimento di tutti gli utenti delle conoscenze durante tutti i processi di implementazione.

7. Valutando l'implementazione (per esempio, c'è una riduzione del carico di dolore? un maggiore utilizzo degli strumenti di trasferimento della conoscenza?).

8. Sviluppando congiuntamente, comunicando e condividendo ampiamente le risorse in formati diversi e utilizzabili. È importante sviluppare conoscenze "utilizzabili" in sintesi di facile utilizzo, opportunamente mirate per i gruppi di utenti. Gli esempi possono includere brevi video, podcast, messaggi su piattaforme di social media, linee guida basate sulle evidenze, scritte in modo chiaro con algoritmi per guidare la pratica e altro ancora.



Revisori

Dawn Richards PhD

Ian Graham MA PhD

Katherine Boydell MHS PhD



Bibliografia

- [1] Canadian Institutes of Health Research. Guide to Knowledge Translation Planning at CIHR: Integrated and End-of-Grant Approaches. Ottawa, ON Canada: Canadian Institutes of Health Research, 2012 p.
- [2] Centre for Implementation Science. Implementation Outcome Repository. n.d. Available: <https://implementationoutcomerepository.org/>.
- [3] Chambers CT. From evidence to influence: dissemination and implementation of scientific knowledge for improved pain research and management. *Pain* 2018;159:S56–S64.
- [4] Graham ID, Logan J, Harrison MB, Straus SE, Tetroe J, Caswell W, Robinson N. Lost in knowledge translation: time for a map? *J Contin Educ Health Prof* 2006;26:13–24.
- [5] Melbourne Academic Centre for Health (MACH). Implementation Science Resource Directory. 2021. Available: <https://machaustralia.org/resource/implementation/>.
- [6] Morris ZS, Wooding S, Grant J. The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research. *J R Soc Med* 2011;104:510–520.
- [7] National institutes of Health. National Center for Advancing Translational Sciences. *Transl Sci Spectr* 2021. Available: <https://ncats.nih.gov/translation/spectrum>.
- [8] Rushmer R, Ward V, Nguyen T, Kuchenmüller T. Knowledge Translation: Key Concepts, Terms and Activities. In: Verschuuren M, van Oers H, editors. *Population Health Monitoring*. Springer, Cham, 2019.
- [9] Skolarus TA, Lehmann T, Tabak RG, Harris J, Lecy J, Sales AE. Assessing citation networks for dissemination and implementation research frameworks. *Implement Sci* 2017;12.
- [10] World Health Organization. EVIPNet Europe Strategic Plan No Title. Copenhagen, 2015 p. Available: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/291636/EVIPNet-Europe-strategic-plan-2013-17-en.pdf.





Collaborare con i pazienti nella ricerca sul dolore

Denise Harrison, RN, RM, PhD, Professor, Department of Nursing, School of Health Sciences, Faculty of Medicine, Dentistry and Health Sciences, University of Melbourne

Joletta Belton, MSc, Co-president, IASP Global Alliance of Partners for Pain Advocacy

Katie Birnie PhD, RPsych, Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, and Department of Community Health Sciences, University of Calgary, Canada

6

La ricerca sul dolore ha generato un patrimonio di conoscenze sul dolore e sulla gestione del dolore, ma gran parte di queste conoscenze non è stata comunicata al pubblico o non ha avuto un impatto significativo sulla pratica clinica. Alcune di queste sfide possono essere superate collaborando con le persone che hanno vissuto l'esperienza del dolore attraverso il percorso di traduzione della conoscenza anche nella ricerca, nella formazione, nella pratica (vedi Scheda informativa sulle linee guida per la pratica clinica) e nel processo decisionale.

Le persone con vissuto di dolore apportano a questi progetti qualcosa in più delle semplici esperienze di dolore, e portano anche la loro esperienza di formazione, lavoro, le loro personali esperienze di vita, talenti, abilità e creatività. La collaborazione con queste figure aiuta a garantire la pertinenza della ricerca, a migliorare la qualità e l'erogazione dei servizi sanitari per le persone che soffrono di dolore e a migliorare gli outcome dei pazienti e della salute pubblica. Il tutto porta a effetti più significativi e di più ampia

portata [2,3,24,25]. Includere i rappresentanti dei pazienti nella ricerca, inoltre, è proprio la cosa giusta da fare [1].

Terminologia

Si usano molti termini per descrivere le persone con esperienza vissuta di dolore che collaborano ai progetti di ricerca e all'interno dei sistemi sanitari [24]: il coinvolgimento del paziente e/o del pubblico, l'impegno del paziente, la partecipazione pubblica o le associazioni dei pazienti. In alcune sedi, possono essere utilizzati altri termini al posto di paziente o pubblico, come stakeholder, consumatore, cittadino e/o comunità. Tali collaborazioni di ricerca possono anche essere denominate ricerca partecipativa [azione], citizen science (lett. "scienza dei cittadini"), ricerca orientata al paziente o reti di ricerca basate sulla comunità o sulla pratica.

Il processo di collaborazione nella ricerca di persone con esperienza vissuta è indicato in vari modi, tra cui co-creazione [14], co-produzione [8], co-progettazione [16] e co-sviluppo. Tali pra-



tiche collaborative possono riflettersi anche in iniziative riguardanti l'inclusività, la diversità, la rappresentanza, l'equità sanitaria e la giustizia sociale [10].

"La coproduzione di un progetto di ricerca è una strategia in cui ricercatori, professionisti e pubblico lavorano insieme, condividendo potere e responsabilità dall'inizio alla fine del progetto, compresa la generazione di conoscenza [12]".

(<https://www.learningforinvolvement.org.uk>)

Nella ricerca co-prodotta, le persone con esperienza vissuta sono spesso indicate come "partner del paziente" (possono anche riferirsi a caregiver, familiari e rappresentanti dei pazienti), ma in questi ruoli non sono essi stessi pazienti. Piuttosto, le persone con esperienza vissuta sono membri del gruppo di ricerca che portano le loro competenze, conoscenze e intuizioni per ispirare la progettazione, l'esecuzione e la messa in atto dei progetti.

Come includere nella ricerca le persone con esperienza vissuta di dolore

Esiste una intensa e crescente pratica di coinvolgimento nella ricerca di persone con esperienza

vissuta di dolore e molti finanziatori oggi richiedono un coinvolgimento significativo del paziente nel processo di ricerca [21]. Le persone con esperienza vissuta possono essere coinvolte durante tutto il processo [15], compresa la definizione delle priorità; programmazione della ricerca; richiesta dei finanziamenti; elaborazione di quesiti di ricerca; progettazione e direzione degli studi [7]; reclutamento di partecipanti; raccolta, analisi e interpretazione dei dati; possono essere co-autori e pubblicare documenti sottoposti a peer-review (processo di revisione da parte di esperti) [19]; e possono condividere i risultati della ricerca con pazienti, medici e il pubblico in generale. Una tabella di marcia interattiva che include informazioni e risorse in ogni fase può essere trovata qui: A Journey Through Public & Patient Engagement in Health Research: A Road Map. L'Associazione Internazionale per la Partecipazione Pubblica (IAP2) ha identificato cinque livelli crescenti di coinvolgimento lungo un continuum che porta a un sempre maggiore ruolo del paziente e del pubblico. Le fasi sono: informare, consultare, coinvolgere, collaborare e responsabilizzare.

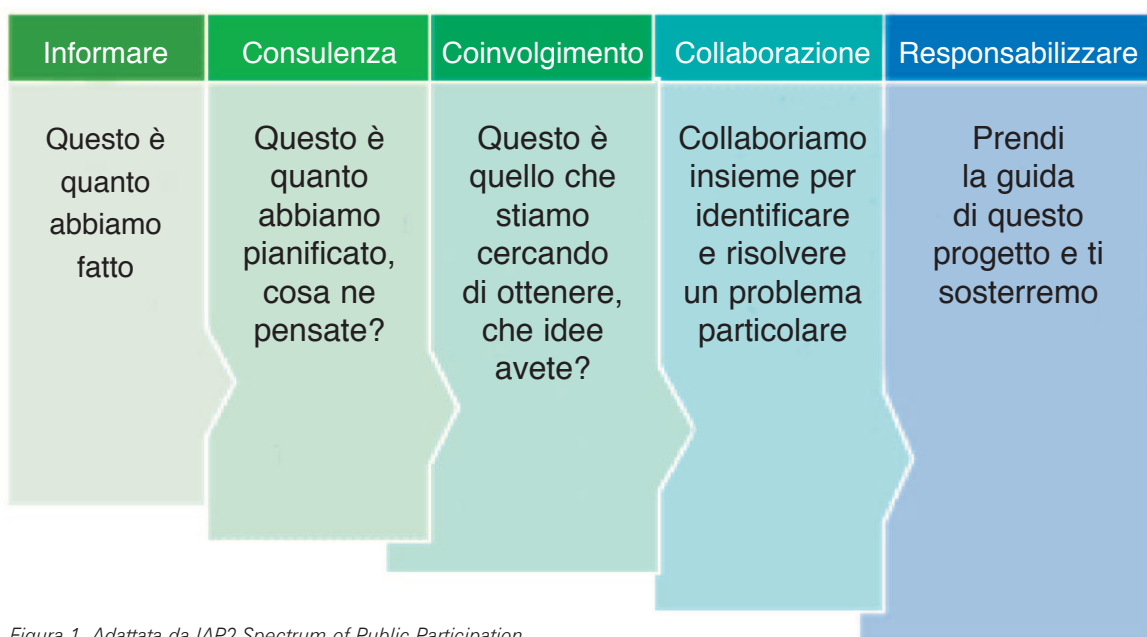


Figura 1. Adattata da IAP2 Spectrum of Public Participation



Le persone con esperienza vissuta di dolore possono essere coinvolte anche a tutti i livelli dello spettro della scienza traslazionale, inclusa la ricerca di base, preclinica [9] e clinica [22]; l'implementazione clinica; e le iniziative di salute pubblica [6]. Sono disponibili online una serie di quadri teorici e risorse, tra cui il sito NIHR Training and Resources for Public Involvement in Research [13]; la Strategy for Patient-Oriented Research – Patient Engagement Framework from Canadian Institutes of Health Research [5]; How-to Guide for Patient Engagement in the Early Discovery and Preclinical Phases [18]. Patient Focused Medicines Development.

Come coinvolgere le persone con esperienza vissuta nella sollecitazione e diffusione della conoscenza

Le persone con esperienza vissuta possono aiutare a condividere e mobilitare le conoscenze sul dolore che abbiamo acquisito negli ultimi decenni attraverso la ricerca. Possono co-produrre campagne di informazione pubblica, programmi nelle scuole e nelle comunità, sintesi in linguaggio semplice di ricerche attuali e possono aiutare a condividere queste conoscenze attraverso video, social media, format popolari, blog/vlog, infografiche e altri mezzi di comunicazione dell'informazione. La co-progettazione e la fornitura di questi materiali possono aumentare la pertinenza, l'accessibilità, la rappresentazione e la praticità: un modo per mettere in pratica le conoscenze per medici, pazienti e pubblico. (Per ulteriori informazioni, si veda la scheda Tradurre la conoscenza in pratica).

Le migliori pratiche per l'impegno nella ricerca Equità, diversità, inclusione e rappresentanza

Per avere il massimo impatto, è importante garantire che siano incluse le persone con esperienza vissuta delle condizioni oggetto di studio.

È anche importante che siano rappresentati tutti i membri delle comunità per le quali i servizi sono co-progettati, compresi quelli provenienti da popolazioni emarginate e storicamente escluse, per motivi razziali o perché minoritarie [4,16,17]. (Per ulteriori informazioni su questo argomento, vedere la scheda informativa Affrontare le disuguaglianze.)

Riconoscimento e compenso

È importante riconoscere e valorizzare il tempo, le competenze e i contributi che le persone con esperienza vissuta forniscono [21]. Dovrebbe essere sempre incluso il rimborso o il pagamento anticipato delle spese sostenute dai pazienti partner per il contributo fornito. È anche buona norma offrire un compenso. Altri modi per riconoscere e valorizzare i contributi dei pazienti partner includono riconoscimenti in articoli di ricerca e altri forum pubblici, indicandoli come coautori sugli articoli, invitandoli a parlare a conferenze o a lezione (con spese pagate) e dare accesso a conoscenze, formazione e risorse [23].

Qui si può trovare una guida pratica su come parlare con i partner dei pazienti in merito al risarcimento: <https://www.jospt.org/doi/full/10.2519/jospt.2020.0106> [20].

Come valutarlo

Le strategie di valutazione dovrebbero essere co-create con i pazienti partner di ricerca [15]. Esistono diverse strategie di valutazione, che possono essere qualitative o quantitative [15]. Ci sono anche molteplici argomenti che possono essere valutati, come il modo in cui le persone con esperienza vissuta sono state coinvolte, i processi impiegati o i risultati delle varie fasi del progetto [11].



Risorse disponibili online

- National Institute for Health Research (NIHR) Learning for involvement
- A Journey through Public & Patient Engagement in Health Research: A Road Map
- Canadian Institutes of Health Research (CIHR): Strategy for Patient-Oriented Research – Patient Engagement Framework
 - International Association for Public Participation
 - Ontario SPOR Support Unit Patient Engagement Resources



Revisori

*Dawn Richards PhD
Ian Graham MA PhD
Katherine Boydell MHS PhD*



Bibliografia

- [1] Belton J, Hoens A, Scott A, Ardern CL. Patients as Partners in Research: It's the Right Thing to Do. *J Orthop Sports Phys Ther* 2019;49:623–626.
- [2] Brett J, Staniszewska S, Mockford C, Herron-Marx S, Hughes J, Tysall C, Suleman R. A systematic review of the impact of patient and public involvement on service users, researchers and communities. *Patient* 2014;7:387–395.
- [3] Brett J, Staniszewska S, Mockford C, Herron-Marx S, Hughes J, Tysall C, Suleman R. Mapping the impact of patient and public involvement on health and social care research: a systematic review. *Health Expectations* 2014;17:637–650.
- [4] Buchman DZ, Ho A, Goldberg DS. Investigating Trust, Expertise, and Epistemic Injustice in Chronic Pain. *J Bioeth Inq* 2017;14:31–42.
- [5] Canadian Institutes of Health Research. Strategy for Patient-Oriented Research: Patient Engagement Framework. Ottawa, ON: Canadian Institutes of Health Research, 2019 Available: <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/48413.html>.
- [6] Collaboration and Partnerships. National Center for Advancing Translational Sciences 2015. Available: <https://ncats.nih.gov/translation/issues/partner>. Accessed 15 Dec 2021.
- [7] Coulman KD, Nicholson A, Shaw A, Daykin A, Selman LE, Macefield R, Shorter GW, Cramer H, Sydes MR, Gamble C, Pick ME, Taylor G, Lane JA. Understanding and optimising patient and public involvement in trial oversight: an ethnographic study of eight clinical trials. *Trials* 2020;21:543.
- [8] COVID-19 and Co-production in Health and Social Care Research, Policy, and Practice. 1st ed. Bristol University Press, 2021 Available: <http://www.jstor.org/stable/j.ctv1p6h9k9>. Accessed 17 Dec 2021.
- [9] Fox G, Fergusson DA, Daham Z, Youssef M, Foster M, Poole E, Sharif A, Richards DP, Hendrick K, Mendelson AA, Macala KF, Monfaredi Z, Montroy J, Fiest KM, Presseau J, Lalu MM. Patient engagement in preclinical laboratory research: A scoping review. *EBioMedicine* 2021;70:103484.
- [10] Goldberg DS. On Stigma & Health. *J Law Med Ethics* 2017;45:475–483.
- [11] Hamilton CB, Dehnadi M, Snow ME, Clark N, Lui M, McLean J, Mamdani H, Kooijman AL, Bubber V, Hoefler T, Patients as Partners Team, Li LC. Themes for evaluating the quality of initiatives to engage patients and family caregivers in decision-making in healthcare systems: a scoping review. *BMJ Open* 2021;11:e050208.
- [12] INVOLVE Advisory Group. Guidance on co-producing a research project. 2018. Available: https://www.invo.org.uk/wp-content/uploads/2019/04/Copro_Guidance_Feb19.pdf. Accessed 15 Dec 2021.
- [13] Involve patients | NIHR. n.d. Available: <https://www.nihr.ac.uk/health-and-care-professionals/engagement-and-participation-in-research/involve-patients.htm>. Accessed 15 Dec 2021.
- [14] Kaisler RE, Missbach B. Co-creating a patient and public involvement and engagement 'how to' guide for researchers. *Res Involv Engagem* 2020;6:32.
- [15] Martinez J, Wong C, Piersol CV, Bieber DC, Perry BL, Leland NE. Stakeholder engagement in research: a scoping review of current evaluation methods. *J Comp Eff Res* 2019;8:1327–1341.
- [16] Moll S, Wyndham-West M, Mulvale G, Park S, Buettgen A, Phoenix M, Fleisig R, Bruce E. Are you really doing 'codesign'? Critical reflections when working with vulnerable populations. *BMJ Open* 2020;10:e038339.
- [17] Ocloo J, Garfield S, Franklin BD, Dawson S. Exploring the theory, barriers and enablers for patient and public involvement across health, social care and patient safety: a systematic review of reviews. *Health Res Policy Sys* 2021;19:8.
- [18] Patient Focused Medicines Development. How-to guide for patient engagement in the early discovery and preclinical phases. 2020. Available: <https://pemsuite.org/How-to-Guides/Early-Discovery.pdf>. Accessed 15 Dec 2021.
- [19] Richards DP, Jordan I, Strain K, Press Z. Patient partner compensation in research and health care: the patient perspective on why and how. *Patient Experience Journal* 2018;5:6–12.
- [20] Richards DP, Jordan I, Strain K, Press Z. Patients as Partners in Research: How to Talk About Compensation With Patient Partners. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy* 2020;50:413–414.
- [21] Russell J, Fudge N, Greenhalgh T. The impact of public involvement in health research: what are we measuring? Why are we measuring it? Should we stop measuring it? *Res Involv Engagem* 2020;6:63.
- [22] Selman LE, Clement C, Douglas M, Douglas K, Taylor J, Metcalfe C, Lane JA, Horwood J. Patient and public involvement in randomised clinical trials: a mixed-methods study of a clinical trials unit to identify good practice, barriers and facilitators. *Trials* 2021;22:735.
- [23] Smith E, Bélisle-Pipon J-C, Resnik D. Patients as Research Partners; How to Value their Perceptions, Contribution and Labor? *Citizen Science: Theory and Practice* 2019;4:15.
- [24] Tembo D, Hickey G, Montenegro C, Chandler D, Nelson E, Porter K, Dikomitis L, Chambers M, Chimbari M, Mumba N, Beresford P, Ekiikina PO, Musesengwa R, Staniszewska S, Coldham T, Rennard U. Effective engagement and involvement with community stakeholders in the co-production of global health research. *BMJ* 2021:n178.
- [25] Vat LE, Finlay T, Jan Schuitmaker-Warnaar T, Fahy N, Robinson P, Boudes M, Diaz A, Ferrer E, Hivert V, Purman G, Kürzinger M, Kroes RA, Hey C, Broerse JEW. Evaluating the "return on patient engagement initiatives" in medicines research and development: A literature review. *Health Expectations* 2020;23:5–18.



Innovazioni in fisioterapia e salute digitale

Janosch A. Priebe & Thomas R. Toelle, Center of Interdisciplinary Pain Medicine, Department of Neurology, Klinikum rechts der Isar (MRI), Technical University of Munich, Germany

Niamh Moloney, Macquarie University, Sydney, Australia

Zina Trost, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA

Axel Schäfer, University of Applied Sciences and Art, Hildesheim, Germany

Stefan Lindner & Heike L. Rittner, Center for Interdisciplinary Pain Medicine, Dept Anesthesiology, University Hospital of Wuerzburg, Germany

7

Introduzione

Molte persone soffrono di dolore cronico, ma l'accesso a trattamenti a lungo termine basati su linee guida è ancora difficile. Il trattamento attuale considerato il "gold standard" si basa su di una terapia interdisciplinare multidimensionale o multimodale. Promuove l'empowerment dei pazienti attraverso la fisioterapia, la psicoterapia, l'educazione e dei cambiamenti di comportamento che, sempre più spesso, includono valutazioni sulla salute più ampie, per esempio, affrontano i disturbi del sonno, il peso, lo stress e l'impegno sociale.

Le modalità digitali in fisioterapia includono app mediche (app mHealth), telemedicina e strumenti di realtà aumentata (AR) e realtà virtuale (VR). Sono strumenti promettenti per mettere in pratica le conoscenze sul dolore. Fornite tramite smartphone, tablet e altri media digitali, le app mHealth possono fornire un trattamento interdisciplinare efficace ai pazienti con dolore cronico, indipendentemente dalla presenza fisica o dalla sincronia temporale con gli operatori (Schäfer A

et al. 2018). A sostegno del loro utilizzo, una recente meta-analisi di 12 studi clinici randomizzati ha suggerito che le applicazioni di mHealth producono un piccolo effetto positivo nella riduzione del dolore cronico (Pfeifer et al. 2020), ma la qualità delle prove era bassa a causa della mancanza di controllo in cieco e delle piccole dimensioni del campione.

Gli strumenti di telemedicina possono far progredire il trattamento promuovendo la cooperazione tra specialisti utilizzando, ad esempio, strumenti digitali per il processo decisionale clinico nella diagnostica e nel trattamento (Toelle et al. 2019; Priebe et al. 2020a).

Anche la realtà virtuale (VR) mostra i primi risultati promettenti negli studi clinici. La realtà virtuale integra meccanismi di distrazione, modificazione comportamentale, rilassamento ed educazione in modo coinvolgente e rilevante. La realtà virtuale mostra una sostanziale efficacia nel sollievo dal dolore acuto e utilizzando le capacità di "embodiment" (ndr, è il fenomeno

Innovazioni in fisioterapia: app digitali e realtà virtuale

Quali sono i vantaggi?

- Trattamento a distanza in alta frequenza
- Promemoria
- Personalizzazione
- Tracciamento del comportamento di utilizzo e diario



Quali sono gli esempi?

- App Kaia per la lombalgia
- VRWalk per lesioni del midollo spinale
- Recognize per il dolore da sindrome regionale complessa

Quali sono i limiti?

- L'accesso dipende dal collegamento internet
- Sicurezza dei dati
- Limitata interazione sociale e supporto
- Gestione di emergenze e pericoli

Quale futuro?

- Elementi ludici
- Training di gruppo
- Interfaccia con specialità diverse
- Combinazione di mondo reale e virtuale

Figura 1: Opportunità e limiti delle app e della realtà virtuale.

attraverso il quale le persone prendono coscienza del proprio corpo e questo fenomeno coinvolge i sensi, il controllo motorio, la propriocezione e l'interocezione, Maselli & Slater, 2013) - è sempre più applicata negli studi su tipologie di dolore cronico, in particolare il dolore neuropatico e la lombalgia (Trost et al. 2021a). Tuttavia, come con le app digitali, è necessaria una maggiore ricerca sui risultati a lungo termine, perché la ricerca attuale è limitata da una metodologia non standardizzata e da progetti piccoli e non controllati.

Requisiti e vantaggi per la fisioterapia digitale e la terapia multidimensionale del dolore

La sicurezza dei dati dei pazienti è un requisito obbligatorio. In secondo luogo, una connesio-

ne tra mondo reale e digitale può favorire l'adesione alla terapia: alcune app includono il coaching online e altre combinano incontri in presenza a piani di allenamento digitali. Tutte le app dovrebbero fornire un piano di gestione delle emergenze, ad esempio numeri di telefono 24 ore su 24, 7 giorni su 7, agli operatori sanitari locali o ad altri contatti di emergenza.

Gli evidenti vantaggi sono rappresentati dalle opzioni di formazione ad intensa frequenza e a distanza che possono essere ulteriormente incoraggiate da promemoria digitali, giochi o elementi competitivi. I diari del trattamento possono essere condivisi con il fisioterapista. Inoltre, il monitoraggio dell'aderenza al trattamento può essere incluso se, ad esempio, fanno parte del programma attività esterne come il nordic wal-



king o il ciclismo. Infine, l'uso delle app mHealth può consentire un coinvolgimento che tocca aspetti più ampi della cura del dolore, ad esempio, affrontando il sonno o l'umore come parte della cura.

Barriere e limiti delle app digitali in fisioterapia e terapia del dolore multimodale

Sebbene molte app funzionino anche offline, la maggior parte richiede una buona connessione a Internet. Data la loro riconosciuta utilità, le assicurazioni sanitarie di alcuni Paesi consentono la prescrizione di app, affrontando così potenziali problemi di costo. Ma le opinioni dei fisioterapisti sulle app mHealth non sono positive in modo inequivocabile: la mancanza di fattori contestuali, del trattamento manuale e dell'interazione con altri pazienti indebolisce l'alleanza tra paziente e fisioterapista (Martínez de la Cal et al. 2021).

La tecnologia in evoluzione è sempre più in grado di arricchire l'intervento digitale con fattori contestuali quali la comunicazione verbale (per es. parafrasi e reciprocità linguistica, istruzioni chiare, frasi di incoraggiamento) e la comunicazione non verbale (per es. cenno affermativo della testa, contatto visivo, postura accogliente), su misura per il singolo paziente (Turolla et al. 2020).

La crescita delle tecnologie digitali e virtuali ha anche facilitato nuove collaborazioni interprofessionali tra ricercatori, clinici e sviluppatori di tecnologia (spesso aziende); tali collaborazioni richiedono la comprensione dei vantaggi e degli svantaggi di specifiche scelte progettuali rispetto a costi, utilità e facilità di implementazione, nonché accordi di proprietà intellettuale.

Rigore empirico

Nonostante i sostanziali progressi, il campo della salute digitale e della riabilitazione in caso di dolore richiede un maggiore rigore metodologi-

co per consentire conclusioni definitive sull'utilità delle varie modalità di intervento. Ciò include studi più efficaci e adeguatamente controllati, nonché metriche standardizzate che consentono la replica e il confronto tra gli studi. Ciò è reso difficile dalla rapida evoluzione delle capacità tecnologiche e, in aree in rapida evoluzione come la realtà virtuale, dalla mancanza di solide impalcature teoriche (Trost et al. 2021a).

Alcuni esempi

L'app Kaia implementa con successo le attuali linee guida per il trattamento della lombalgia con tre moduli terapeutici: fisioterapia/esercizio fisico, tecniche di consapevolezza e rilassamento ed educazione specifica per il mal di schiena (Toelle et al., 2019; Priebe et al., 2020a; Priebe et al. al., 2020b). Un programma personalizzato utilizza lo stato di conoscenza, pratica e progresso del paziente per adattare costantemente l'esercizio. Un sistema di controllo tramite la fotocamera del telefono cellulare cattura i movimenti del paziente, li modella in 3D e fornisce un feedback per garantire un'esecuzione ottimale dell'esercizio.

Il trattamento VR domiciliare del dolore neuropatico a seguito di una lesione del midollo spinale applica un intervento di camminata in realtà virtuale immersiva e interattiva (VRWalk) come estensione delle terapie di feedback visivo (ad esempio, la terapia dello specchio). I partecipanti gestiscono la loro andatura virtuale utilizzando l'attività naturale del braccio catturata dal sistema VR, consentendo loro di deambulare attraverso l'ambiente virtuale e raccogliere punti. Questo non solo riduce il dolore neuropatico, ma mostra anche l'evidenza dell'inversione di modificazioni neuroplastiche (Trost Z et al. 2021b).

La sindrome del dolore regionale complesso (O'Connell et al. 2013) e il dolore da arto fantasma (Batsford et al. 2017) possono essere trattati con immagini motorie graduate: l'app



Recognize implementa le prime due fasi: discriminazione sinistra/destra e immagini motorie. Soprattutto negli intervalli di allenamento ad alta frequenza con strumenti terapeutici come le immagini, le app mHealth possono fornire una possibilità di allenamento gestibile per tutto il giorno.

Il futuro

Molti pazienti sono abbastanza entusiasti quando si introducono delle app nel trattamento, soprattutto quando sono facili da usare (vedi sintesi nella Figura 1). Tuttavia, anche la motivazione e l'adesione sono delle sfide nel mondo reale. L'allenamento di gruppo, possibilmente combinato con elementi ludici o lezioni in presenza, potrebbe utilizzare il meglio di entrambi i mondi, reale e virtuale. L'integrazione della realtà virtuale può aumentare la motivazione e l'adesione in una generazione digitale in crescita. Questi nuovi dispositivi tecnici utilizzano la distrazione e immedesimazione in vari Avatar per creare nuovi comportamenti e aumentare l'efficienza dell'allenamento (Lindner et al. 2020). In futuro, team sanitari interdisciplinari potrebbero utilizzare i dati insieme al paziente per pianificare il trattamento e integrare altri moduli di medicina e psicoterapia per "vivere" il modello biopsicosociale del dolore cronico.



Bibliografia

- Batsford S, Ryan CG, Martin DJ. Non-pharmacological conservative therapy for phantom limb pain: A systematic review of randomized controlled trials. *Physiother Theory Pract.* 2017 Mar;33(3):173-183
- Lindner S, Latoschik ME, Rittner H. Virtual Reality als Baustein in der Behandlung akuter und chronischer Schmerzen [Use of Virtual Reality as a Component of Acute and Chronic Pain Treatment]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2020 Sep;55(9):549-561.
- Martínez de la Cal J, Fernández-Sánchez M, Matarán-Peñarocha GA, Hurley DA, Castro-Sánchez AM, Lara-Palomo IC. Physical Therapists' Opinion of E-Health Treatment of Chronic Low Back Pain. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Feb 16;18(4):1889
- O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, Marston L, Moseley GL. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;2013(4):CD009416
- Pfeifer AC, Uddin R, Schröder-Pfeifer P, Holl F, Swoboda W, Schiltenswolf M. Mobile Application-Based Interventions for Chronic Pain Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effectiveness. *J Clin Med.* 2020 Nov 5;9(11):3557
- Priebe JA, Haas KK, Moreno Sanchez LF, Schoefmann K, Utpadel-Fischler DA, Stockert P, Thoma R, Schiessl C, Kerkemeyer L, Amelung V, Jedamzik S, Reichmann J, Marschall U, Toelle TR. Digital Treatment of Back Pain versus Standard of Care: The Cluster-Randomized Controlled Trial, RiseUP. *J Pain Res.* 2020 Jul 17;13:1823-1838
- Priebe JA, Utpadel-Fischler D, Toelle TR. Less Pain, Better Sleep? The Effect of a Multidisciplinary Back Pain App on Sleep Quality in Individuals Suffering from Back Pain – a Secondary Analysis of App User Data. *J Pain Res.* 2020 May 20;13:1121-1128
- Schäfer AGM, Zalpour C, von Piekartz H, Hall TM, Paelke V. The Efficacy of Electronic HealthSupported Home Exercise Interventions for Patients With Osteoarthritis of the Knee: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 2018 Apr 26;20(4):e152
- Toelle TR, Utpadel-Fischler DA, Haas KK, Priebe JA. App-based multidisciplinary back pain treatment versus combined physiotherapy plus online education: a randomized controlled trial. *NPJ Digit Med.* 2019 May 3;2:34
- Trost Z, Anam M, Seward J, Shum C, Rumble D, Sturgeon J, Mark V, Chen Y, Mitchell L, Cowan R, Perera R, Richardson E, Richards S, Gustin S. Immersive interactive virtual walking reduces neuropathic pain in spinal cord injury: findings from a preliminary investigation of feasibility and clinical efficacy. *Pain.* 2021a May 20
- Trost Z, France C, Anam M, Shum C. Virtual reality approaches to pain: toward a state of the science. *Pain.* 2021b Feb 1;162(2):325-331
- Turolla A, Rossetini G, Viceconti A, Palese A, Geri T. Musculoskeletal Physical Therapy During the COVID-19 Pandemic: Is Telerehabilitation the Answer? *Phys Ther.* 2020 Aug 12;100(8):12601264

Interventi psicosociali di salute digitale per il dolore cronico

Blake F. Dear, PhD, Macquarie University, Sydney, Australia

*Brandon J. Birkhead, MD, MHDS, Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, USA*

Jennifer N. Stinson, RN, PhD, CPNP, FAAN, Hospital for Sick Children, Canada

*Patrick H. Finan, Ph.D., Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, USA*

Tonya Palermo, PhD, Pediatric Psychologist, Professor, University of Washington School of Medicine, Seattle, USA

8

Gli interventi psicosociali di salute digitale stanno diventando un'opzione praticabile nella pratica clinica e nella comunità per affiancare la gestione del dolore.

Gli interventi di salute digitale possono affrontare le barriere all'accesso a servizi di tipo psicosociale per il dolore cronico

L'offerta di professionisti competenti in interventi psicosociali basati sull'evidenza per i pazienti con dolore cronico è sostanzialmente inferiore alla domanda. Altri ostacoli alla cura dei pazienti con dolore cronico includono lavoro e/o richieste di assistenza all'infanzia, disabilità funzionale, costi finanziari e distanza geografica. La pandemia di COVID-19 ha rafforzato le difficoltà in tutti questi ambiti (14), inducendo la comunità sanitaria a trovare nuovi modi per fornire assistenza (6).



Le terapie digitali autosomministrate sono ottimizzate per rispondere a questa esigenza, offrendo la possibilità di fornire servizi aggiuntivi al di fuori del contesto clinico, in tempi asincroni e spesso con costi inferiori rispetto ai servizi sanitari tradizionali (5).

A partire dal 2021, la percentuale di persone nel



mondo che utilizza Internet regolarmente è del 65,6%, con i tassi più alti in Nord America (93,9%) ed Europa (88,2%) (12), il che significa che un intervento digitale può essere implementato su larga scala nella maggioranza della società. Anche tecnologie più avanzate che non sono in tutte le case, come le cuffie per la realtà virtuale, ora sono abbastanza alla portata, tanto da essere spedite a casa del paziente che può così autogestirsi (8).

Studi clinici supportano l'efficacia e l'accettabilità degli interventi psicosociali di salute digitale per bambini, giovani e adulti con dolore cronico

Una maggioranza di studi pubblicati è stata condotta su computer che usano programmi online per la popolazione pediatrica (7) e adulta (4) e ha dimostrato risultati medio-piccoli sugli esiti del dolore. Studi più recenti su interventi abilitati su smartphone dimostrano un'efficacia analoga, coerente con un risultato di consistenza da piccola a media (20, 22). Nella letteratura sugli interventi psicosociali digitali, quelli basati su principi cognitivi e comportamentali, con moduli di apprendimento online che hanno una struttura e una sequenza temporale, dimostrano le prove più coerenti a sostegno dell'efficacia.

La maggior parte di questi trattamenti digitali include un certo livello di screening iniziale seguito da un piano di lavoro autocontrollato. I terapeuti (o coach) sono talvolta inseriti come supporto del programma digitale. Quando incluso, il supporto del terapeuta (asincrono o sincrono) ha mostrato un impatto positivo più costante sull'impegno e sui risultati del trattamento (2,18). Le strategie di attuazione devono essere ulteriormente studiate per garantire la sostenibilità dei trattamenti digitali per i pazienti con dolore cronico, poiché la maggior parte degli interventi sviluppati negli studi di ricerca non sono ancora

messi a disposizione degli utenti finali (11) (per un esempio di studio di attuazione a sostegno della sostenibilità della strategia digitale cfr. la voce bibliografica 21).

Gli interventi sanitari digitali si basano sulla motivazione e sul coinvolgimento dei pazienti

Sebbene gli interventi sanitari digitali riducano molte barriere al trattamento psicosociale, ne introducono di altre, come il dover fare affidamento sulla motivazione e l'autodeterminazione del paziente, che varia tra i pazienti con dolore cronico (17). È importante pensare a dei modi per massimizzare la portata, il coinvolgimento e migliorare la risposta al trattamento (ad esempio, il supporto del terapeuta, introdurre aspetti ludici, una grafica persuasiva, la gestione delle emergenze, il supporto sociale, ecc.). L'integrazione della tecnologia nella vita quotidiana (per es. avvisi personalizzati su smartphone) può ottimizzare il coinvolgimento e l'aderenza terapeutica. Ma se non si affrontano i metodi per mantenere il coinvolgimento, l'abbandono sarà un problema, infatti alcuni studi mostrano una perdita di attenzione nel giro di pochi giorni. Pertanto è necessario che la ricerca studi l'interazione tra caratteristiche del programma (per es. lunghezza, contenuto, supporto) e caratteristiche del paziente (bisogni clinici, motivazione, profilo dei sintomi e delle condizioni, ecc.) per capire come massimizzare il coinvolgimento e i risultati (3).

La stragrande maggioranza delle app disponibili in commercio sono di qualità scientifica scarsa o nulla, non sono state sviluppate con il feedback dei pazienti o dei fornitori e non sono state rigorosamente testate

La maggior parte delle app disponibili in commercio è stata sottoposta a scarsa o a nessuna



valutazione ed è stata sviluppata senza sostanziali input da parte di pazienti od operatori (23, 25); quindi non ci sono dati per comprendere il possibile beneficio. I pazienti che trovano queste app indipendentemente dalle raccomandazioni cliniche potrebbero non essere consapevoli del fatto che mancano di supporto empirico (16). La comunità della ricerca sul dolore deve creare metodi di valutazione delle app (23) per aiutare i pazienti a capire quali app si basano su prove di efficacia e che cosa si deve cercare in un'app. Sarà importante che i ricercatori forniscano il quadro psicosociale utilizzato nello sviluppo dell'intervento digitale per consentire la categorizzazione dell'intervento. Queste strutture sono state utilizzate per valutare il valore scientifico delle app che affrontano le malattie psichiatriche (15) e potrebbero coincidere con le esigenze della ricerca sul dolore.

L'offerta di realtà virtuale nel contesto clinico e domiciliare per il dolore cronico

Alcuni programmi di realtà virtuale (VR) presentano contenuti per distrarre dai picchi quotidiani di dolore acuto (13), mentre altri possono essere utilizzati per aiutare le persone nel percorso di riabilitazione (10). Ci sono anche interventi VR che includono una serie di moduli giornalieri molto simili alle loro controparti su smartphone (9).

Stanno emergendo evidenze che fanno intravedere come i programmi VR possono contribuire a risultati positivi per il dolore cronico, ma sono necessarie ulteriori ricerche, in particolare studi randomizzati e controllati su larga scala.

Data l'importanza della partecipazione attiva dell'individuo con dolore, i ricercatori hanno raccomandato una serie di linee guida su come utilizzare questa tecnologia e su come garantire che il feedback del paziente e del fornitore sia incorporato nello sviluppo della tecnologia.

Fornire supporto tra pari utilizzando Internet è un nuovo modo per educare all'autogestione e dare supporto a giovani e adulti con dolore cronico

Il supporto tra pari fornito tramite Internet (per esempio, utilizzando piattaforme di comunicazione video, forum, contemporaneamente agli interventi classici) può integrare e supportare gli sforzi dei pazienti nell'autogestione (19). Dati preliminari mostrano che il supporto tra pari aumenta la fiducia nell'autogestione del dolore, ma la ricerca è carente nel caratterizzare i benefici in termini di dolore e funzionalità o indirizzare l'uso ottimale del supporto tra pari nella gestione del dolore. Tuttavia, c'è un chiaro desiderio tra le persone che vivono con dolore di accedere a questo tipo di aiuto e di programmi (1, 24). È necessario uno sviluppo più rapido di programmi online che consentano il supporto tra pari e sarà necessaria la ricerca sui risultati collegati per progettare e utilizzarli in modo ottimale.





Bibliografia

- (1) Ahola Kohut S, Stinson J, Ruskin D, Forgeron P, Harris L, van Wyk M, Luca S, Campbell F. iPeer2Peer Program: A Pilot Feasibility Study in Adolescents with Chronic Pain. *Pain* 2016;157(5):1146 – 1155.
- (2) Alberts NM, Law EF, Chen AT, Ritterband LM, Palermo TM. Treatment engagement in an internet-delivered cognitive behavioral program for pediatric chronic pain. *Internet Interv* 2018;13:67-72.
- (3) Baumeister H, Seiffert H, Lin J, Nowoczin L, Lüking M, Ebert D. Impact of an Acceptance Facilitating Intervention on Patients' Acceptance of Internet-based Pain Interventions: A Randomized Controlled Trial. *Clin J Pain* 2015;31(6):528-35.
- (4) Buhrman M, Gordh T, Andersson G. Internet interventions for chronic pain including headache: a systematic review. *Internet Interv* 2016;4:17-34.
- (5) Dear BF, Karin E, Fogliati R, Dudeney J, Nielsens O, Gandy M, Staples L, Scott AJ, Heriseanu AI, Bisby MA, Hathway T, Titov N, Schroeder L. The pain course: a randomized controlled trial and economic evaluation of an internet-delivered pain management program. *Pain* 2021.
- (6) Eccleston C, Blyth FM, Dear FB, Fisher EA, Keefe FJ, Lynch ME, Palermo TM, Reid MC, Williams AC. Managing patients with chronic pain during the COVID-19 outbreak: considerations for the rapid introduction of remotely supported (eHealth) pain management services. *Pain* 2020;161(5):889-893.
- (7) Fisher E, Law E, Dudeney J, Eccleston C, Palermo T. Psychological therapies (remotely delivered) for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;(4).
- (8) Garcia LM, Birkhead BJ, Krishnamurthy P, Sackman J, Mackey IG, Louis, RG, Salmasi V, Maddox T, Darnall BD. An 8-Week Self-Administered At-Home Behavioral Skills-Based Virtual Reality Program for Chronic Low Back Pain: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Conducted During COVID-19. *J Med Internet Res* 2021;23(2), e26292.
- (9) Garrett B, Taverner T, McDade P. Virtual reality as an adjunct home therapy in chronic pain management: an exploratory study. *JMIR Med Inform* 2017;5(2):e11.
- (10) Griffin A, Wilson L, Feinstein AB, Bortz A, Heirich MS, Gilkerson R, Wagner JFM, Menendez M, Caruso TJ, Rodriguez S, Naidu S, Goliyanu B, Simons LE. Virtual reality in pain rehabilitation for youth with chronic pain: pilot feasibility study. *JMIR Rehabil Assist Technol* 2020;7(2) e22620.
- (11) Higgins KS, Tutelman PR, Chambers CT, Wittman HO, Barwick M, Corkum P, Grant D; Stinson J, Lalloo C, Robins S, Orji R, Jordan I. Availability of researcher-led eHealth tools for pain assessment and management: barriers, facilitators, costs, and design. *Pain Rep* 2018;3:e686.
- (12) Internet World Stats. Internet World Stats (Internet). Miniwatts Marketing Group; 2021 (updated 2021 Jul 15; cited 2021 Nov 30). Available from: <https://www.internetworldstats.com/>
- (13) Jones T, Moore T, Choo J. The impact of virtual reality on chronic pain. *PLoS One* 2016;11(12):e0167523
- (14) Killackey T, Noel M, Birnie KA, Choinière M, Pagé MG, Dassieu L, Lacasse A, Lalloo C, Brennenstuhl S, Poulin P, Ingelmo P, Ali S, Battaglia M, Campbell F, Smith A, Harris L, Mohabir V, Benayon M, Jordan I, Marianayagam J, Stinson J. COVID-19 Pandemic Impact and Response in Canadian Pediatric Chronic Pain Care: A National Survey of Medical Directors and Pain Professionals. *Can J Pain* 2021;5(1):139-150.
- (15) Lagan S, Sandler L, Torous J. Evaluating evaluation frameworks: a scoping review of frameworks for assessing health apps. *BMJ Open* 2021;11(3):e047001.
- (16) Lalloo C, Jibb LA, Rivera J, Agarwal A, Stinson JN. "There's a Pain App for That": review of patient-targeted smartphone applications for pain management. *Clin J Pain* 2015;31(6):557-63.
- (17) Letzen JE, Seminowicz DA, Campbell CM, & Finan PH. Exploring the potential role of mesocorticolimbic circuitry in motivation for an adherence to chronic pain self-management interventions. *Neurosci & Biobehav Rev*. 2019;98:10-17.
- (18) Lin J, Paganini S, Sander L, Lüking M, Ebert DD, Buhrman M, Andersson G, Baumeister H. An Internet-based intervention for chronic pain—a three-arm randomized controlled study of the effectiveness of guided and unguided acceptance and commitment therapy. *DtschArztebl Int* 2017;114:681-8.
- (19) McColl LD, Rideout PE, Parmar TN, & Abba-Aji A. Peer support intervention through mobile application: An integrative literature review and future directions. *Canadian Psychology/Psychologie Canadienne* 2014;55(4):250-257.
- (20) Moman RN, Dvorkin J, Pollard EM, Wanderman R, Murad MH, Warner DO, Hooten WM. A systematic review and meta-analysis of unguided electronic and mobile health technologies for chronic pain—is it time to start prescribing electronic health applications? *Pain Med* 2019;20(11):2238-55.
- (21) Palermo TM, de la Vega R, Murray C, Law E, Zhou C. A digital health psychological intervention (WebMAP Mobile) for children and adolescents with chronic pain: results of a hybrid effectiveness-implementation stepped-wedge cluster randomized trial. *Pain* 2020;161(12):2763-2774.
- (22) Pfeifer AC, Uddin R, Schröder-Pfeifer P, Holl F, Swoboda W, Schiltens M. Mobile application-based interventions for chronic pain patients: a systematic review and meta-analysis of effectiveness. *J Clin Med* 2020;9(11):3557.
- (23) Salazar A, de Sola H, Failde I, Moral-Munoz JA. Measuring the quality of mobile apps for the management of pain: systematic search and evaluation using the mobile app rating scale. *JMIR mHealth uHealth* 2018;6(10):e10718.
- (24) Stinson J, Ahola Kohut S, Forgeron P, Amaria K, Bell M, Kaufman M, Luca N, Luca S, Harris L, Victor C, Spiegel L. The iPeer2Peer Program: a pilot randomized controlled trial in adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14(1):48.
- (25) Terhorst Y, Messner EM, Schultchen D, Paganini S, Portenhaus A, Eder AS, Bauer M, Papenhoff M, Baumeister H, Sander LB. Systematic evaluation of content and quality of English and German pain apps in European app stores. *Internet Interv* 2021;24:100376.





Modelli animali per la ricerca traslazionale sul dolore

Anke Tappe-Theodor: Pharmacology Institute, Medical Faculty Heidelberg, Heidelberg University, Germany

Emily S. Sena: Centre for Clinical Brain Sciences, University of Edinburgh, United Kingdom

Heike L. Rittner, MD: Center for Interdisciplinary Pain Medicine, Dept Anesthesiology, University Hospital of Wuerzburg, Germany

Nadia Soliman: Pain Group, Department of Surgery and Cancer, Imperial College London, United Kingdom

9

Introduzione

Nella ricerca preclinica si utilizzano gli animali per studiare l'eziologia e la fisiopatologia del dolore, svelare le vie di trasduzione del segnale, identificare e valutare nuove molecole e regioni bersaglio, sviluppare strategie terapeutiche e analizzarne l'efficacia. Il vantaggio offerto dalla sperimentazione animale è dato dal fatto che elementi rilevanti per il dolore acuto e i fattori coinvolti nello sviluppo e nel mantenimento del

dolore cronico possono essere studiati sistematicamente per trovare relazioni causali, cosa che spesso non è possibile negli esseri umani.

Esempi di sperimentazione animale includono lo studio dei meccanismi genetici, molecolari e cellulari delle condizioni patologiche del dolore [5]. I ricercatori stanno inoltre sviluppando e utilizzando modelli animali preclinici per valutare le complessità sensoriali e psicologiche del dolore cronico [1; 7] (Figura 1).

Modelli animali nella ricerca sul dolore

Qual è il loro valore?

- Comprensione di eziologia e fisiopatologia dei diversi tipi di dolore
- Identificazione dei target di trattamento e terapie
- Valutazione dell'efficacia del trattamento e degli effetti collaterali



Quale futuro?

- Utilizzo di una gamma di schemi comportamentali nel dolore
- Progressi nei nuovi strumenti di ricerca della genetica
- Ampliamento all'analisi di cellule singole e reti sistematiche
- Costante miglioramento nel riprodurre la malattia come se il modello fosse umano

Figura 1 - Modelli animali per la ricerca traslazionale sul dolore



Sono stati sviluppati modelli animali di lesioni e malattie per studiare i processi del dolore e i possibili trattamenti

Il dolore è un'esperienza multidimensionale che può differire ampiamente da paziente a paziente in base alla malattia o al tipo di lesione e alla parte del corpo colpita.

Sono stati sviluppati diversi modelli animali che imitano molte condizioni di dolore acuto e cronico. Vengono utilizzate diverse specie di animali, di sesso ed età diversi e nella progettazione degli studi vengono presi in considerazione molti altri importanti fattori traslazionali.

I roditori sono usati principalmente perché mostrano un alto grado di somiglianza con i geni e il sistema nervoso degli esseri umani (Zheng-Bradley et al., 11). È disponibile un'ampia gamma di modelli che sono costantemente ampliati e modificati in risposta alle necessità cliniche [1; 4; 7]. I modelli hanno consentito di studiare i meccanismi alla base del dolore neuropatico, il ruolo dell'infiammazione in condizioni dolorose, come l'artrite, e persino di indagare su sindromi complesse, come la fibromialgia e la lombalgia.

Valutazioni di tipo comportamentale sono utilizzate per valutare i risultati sperimentali e vengono classificate in risposta automatica involontaria, risposta non involontaria, test a scelta libera o comportamenti volontari non evocati e si riferiscono alla valutazione delle varie esperienze sensoriali ed emotive del dolore [8; 9]. Le valutazioni della risposta automatica involontaria misurano la sensibilità a stimoli meccanici o termici al caldo o al freddo. Le valutazioni della risposta non involontaria valutano la funzione fisica, come l'attività locomotoria che può essere correlata al dolore.

Valutazioni a scelta libera vengono utilizzate per correlare il dolore con i processi di ricompensa. L'indagine sul comportamento nella gabbia o

l'esecuzione di attività motivazionali volontarie come correre nella ruota può fornire informazioni sul benessere degli animali.

Importanza della somiglianza di un modello animale ad aspetti della condizione umana

Esistono varie differenze tra i modelli animali e l'esperienza clinica dei pazienti, il che limita la capacità di tradurre i risultati degli esperimenti sugli animali. In primo luogo, il dolore è spesso studiato in animali maschi giovani, sani e geneticamente simili. Ciò contrasta con la situazione clinica in cui il dolore si manifesta prevalentemente in pazienti di sesso femminile, di mezza età o anziane, con comorbidità, polifarmacia e con background genetico eterogeneo. In secondo luogo, gli animali non simulano efficacemente la natura multidimensionale delle condizioni cliniche del dolore, che sono influenzate da complesse componenti psicologiche, parametri sociali, livello di istruzione e fattori ambientali. In terzo luogo, i modelli animali non hanno la natura degenerativa delle malattie croniche umane che progrediscono negli anni anziché in settimane, come accade nella maggior parte degli esperimenti di laboratorio. Infine, il dolore non può essere misurato direttamente nei modelli animali; i ricercatori devono fare affidamento su comportamenti surrogati, mentre il dolore del paziente viene misurato attraverso l'auto-segnalazione [10].

La sperimentazione animale deve essere condotta secondo linee guida etiche

Durante il processo decisionale di approvazione di una sperimentazione, se giustificata o meno, un comitato di valutazione istituzionale indipendente verifica se il presumibile dolore e angoscia sperimentati dagli animali saranno ridotti al minimo e li valuta rispetto ai potenziali benefici



scientifici. Viene utilizzato il sistema delle delle 3R (reduction, refinement and replacement) per valutare e includere la riduzione al minimo di danni agli animali utilizzati nella ricerca [6].

La sostituzione (replacement) si riferisce a tecnologie che sostituiscono o evitano l'uso di animali negli esperimenti. La riduzione (reduction) si riferisce a metodi che riducono al minimo il numero di animali utilizzati in un esperimento senza pregiudicare gli obiettivi scientifici. L'affinamento/miglioramento (refinement) si riferisce a metodi che riducono al minimo la sofferenza. Si applica a tutti gli aspetti dell'uso degli animali, dal loro alloggiamento alle procedure scientifiche.

La ricerca sugli animali ha reso possibile il passaggio dalla ricerca allo sviluppo, anche recente, di farmaci per alcune condizioni di dolore

Diversi nuovi farmaci sono stati introdotti negli ultimi anni sulla base di evidenze che provenivano dalla ricerca sugli animali. Ad esempio, il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) è stato scoperto nel 1982 [2]. In successivi studi sugli animali, è stato descritto il suo ruolo nel riflesso trigemino-vascolare alla base dell'emicrania. Parallelamente, studi sull'uomo hanno dimostrato il rilascio di CGRP nel plesso venoso giugulare durante un attacco di emicrania. Dal 2018, gli anticorpi e gli antagonisti CGRP sono stati approvati per la prevenzione dell'emicrania. Un ulteriore esempio sono gli inibitori della ciclossigenasi-2 (COX-2) specifici dell'isoenzima per il trattamento del dolore associato ad alti livelli di infiammazione[3].

Negli anni '90 i modelli animali hanno aiutato a identificare la Cox-2 nel tessuto cerebrale e la sua sovraregolazione in risposta all'infiammazione. Di conseguenza, il celecoxib (un inibitore della COX-2) è ampiamente approvato come trat-

tamento del dolore infiammatorio.

Ci sono stati alcuni farmaci che hanno mostrato risultati promettenti negli studi sugli animali, ma hanno fallito nella pratica clinica a causa delle differenze di specie. Se ne parla nella scheda informativa "Cellule umane e tessuti negli studi preclinici: il DRG".

I ricercatori lavorano incessantemente per migliorare l'accuratezza e l'affidabilità dei modelli animali

La sfida per chi si occupa di ricerca preclinica sul dolore consiste nel modellare negli animali, in modo sufficiente, gli aspetti della complessità dell'esperienza del dolore del paziente per indagare e migliorare la nostra comprensione dei meccanismi sottostanti. Diversi progressi tecnologici vengono impiegati per migliorare la nostra comprensione dei processi del dolore, ad esempio, indagini unicellulari e imaging ad alta risoluzione in vivo. Gli scienziati continuano a sviluppare e a perfezionare modelli animali per simulare più da vicino la malattia sottostante e la manifestazione clinica del dolore. I possibili trattamenti vengono valutati utilizzando una gamma più ampia di valutazioni comportamentali per includere i cambiamenti sensoriali e psicosociali dovuti al dolore. Inoltre, la revisione sistematica e la meta-analisi degli studi sugli animali aiutano a ottenere una visione completa della validità e dell'utilità degli studi. L'obiettivo futuro è quello di colmare il gap traslativo, in modo che le potenziali terapie efficaci negli esperimenti sugli animali siano efficaci anche per i pazienti.



Bibliografia

- [1] Burma NE, Leduc-Pessah H, Fan CY, Trang T. Animal models of chronic pain: Advances and challenges for clinical translation. *Journal of Neuroscience Research* 2017;95(6):1242-1256.
- [2] Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018;14(6):338-350.
- [3] Flower RJ. The development of COX2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(3):179-191.
- [4] Henze DA, Urban MO. Large Animal Models for Pain Therapeutic Development. In: L Kruger, AR Light, editors. *Translational Pain Research: From Mouse to Man*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis Copyright © 2010 by Taylor and Francis Group, LLC., 2010.
- [5] Lacroix-Fralish ML, Mogil JS. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annual review of pharmacology and toxicology* 2009;49:97-121.
- [6] NC3Rs, BBSRC, Defra, MRC, NERC, Society R, Trust W. Responsibility in the use of animals in bioscience research: expectations of the major research councils and charitable funding bodies. 2019.
- [7] Sadler KE, Mogil JS, Stucky CL. Innovations and advances in modelling and measuring pain in animals. *Nature reviews Neuroscience* 2021.
- [8] Tappe-Theodor A, King T, Morgan MM. Pros and Cons of Clinically Relevant Methods to Assess Pain in Rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;100:335-343.
- [9] Tappe-Theodor A, Kuner R. Studying ongoing and spontaneous pain in rodents—challenges and opportunities. *Eur J Neurosci* 2014;39(11):1881-1890.
- [10] Vierck CJ, Hansson PT, Yezierski RP. Clinical and pre-clinical pain assessment: are we measuring the same thing? *Pain* 2008;135(1-2):7-10.
- [11] Zheng-Bradley X, Rung J, Parkinson H, Brazma A. Large scale comparison of global gene expression patterns in human and mouse. *Genome Biology* 2010;11(12):R124.



Che cos'è uno studio di efficienza?

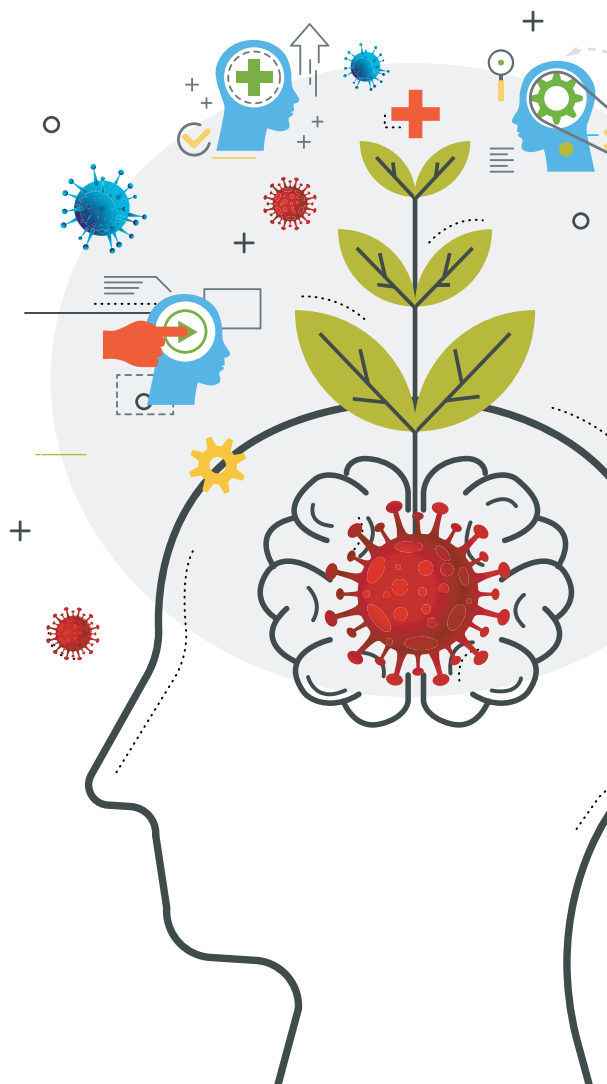
Scott Powers
Timothy Murithi Mwi
Ulrike Bingel

10

Gli studi clinici possono essere progettati per testare l'efficacia, cioè se un intervento produce un certo effetto in condizioni ideali, o l'efficienza, cioè se produce un effetto nel mondo reale. Gli studi di efficienza sono spesso indicati come studi pragmatici. Gli studi di efficacia sono chiamati invece studi esplicativi (1-9).

Quali sono le caratteristiche di uno studio di efficienza?

Quando, in uno studio esplicativo, si è determinato che un trattamento è efficace di solito è stato confrontato con un placebo o con un gruppo di controllo. I risultati aiutano a guidare il processo decisionale clinico, ma nella pratica quotidiana c'è una differenza tra le condizioni ideali dello studio di efficacia e le complessità presenti nella pratica sanitaria (p. es., ampia varietà di pazienti che si presentano, differenze geografiche e di comunità, costi e fattori economici, e altro) (1; 6; 9). Gli studi sull'efficienza tentano di colmare questa lacuna nella conoscenza di operatori sanitari, pazienti e di altre parti interessate (famiglie, contribuenti, enti governativi, associazioni di consumatori e pazienti). Questi studi di solito coinvolgono gli operatori sanitari che assistono quotidianamente i pazienti (7; 8). I risultati di uno studio pragmatico spesso sono più gene-





realizzabili ai diversi tipi di paziente tipicamente osservati nelle strutture sanitarie. Gli studi sull'efficienza rappresentano quindi un continuum rispetto agli studi di efficacia (5; 9).

Come viene progettato uno studio di efficienza?

Gli studi di efficienza di solito comportano il confronto di due interventi che hanno efficacia conosciuta. Possono anche mettere a confronto un tipo di intervento con l'assistenza standard. In genere, i partecipanti vengono assegnati in modo casuale a un determinato gruppo di trattamento. I ricercatori dovranno identificare la popolazione di interesse per lo studio e la sua collocazione (nelle strutture sanitarie o in comunità). Prima di progettare un nuovo studio è importante rivedere i risultati e le conclusioni di studi simili condotti in altri contesti, nonché includere le parti interessate (pazienti, famiglie, medici) nel processo decisionale sulla progettazione e l'esecuzione dello studio. Questo processo permette di affinare i quesiti della ricerca (1; 3; 5).

Quando, per una particolare condizione clinica, è stata completata una serie di studi di efficacia e di successivi studi di efficienza, gli operatori sanitari, i pazienti, le famiglie e altre parti interessate possono integrare le evidenze disponibili in modo che le decisioni terapeutiche possano condurre a risultati ottimali. A volte più studi dimostrano un chiaro percorso di trattamento, ma possono esserci anche risultati contrastanti. Solo la ricerca clinica aggiuntiva e l'esperienza del mondo reale possono fornire, infine, maggior chiarezza su quali siano le migliori pratiche cliniche.

Linkografia

<https://rethinkingclinicaltrials.org>



Bibliografia

- Ernst E, Pittler MH. Efficacy or effectiveness? *J Intern Med.* 2006 Nov;260(5):488-90. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01707.x. PMID: 17040256.
- Gartlehner G, Hansen RA, Nissman D, Lohr KN, Carey TS. Criteria for Distinguishing Effectiveness from Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.) AHRQ Publication No. 06-0046. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2006.
- Hedding A, Sundh J, Ekström M, Janson C. Effectiveness trials: critical data to help understand how respiratory medicines really work? *Eur Clin Respir J.* 2019 Jan 29;6(1):1565804. doi: 10.1080/20018525.2019.1565804. PMID: 30728925; PMCID: PMC6352944.
- Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ.* 2015 May 8;350:h2147. doi: 10.1136/bmj.h2147. PMID: 25956159.
- Roche N, Reddel HK, Agusti A, Bateman ED, Krishnan JA, Martin RJ, Papi A, Postma D, Thomas M, Brusselle G, Israel E, Rand C, Chisholm A, Price D; Respiratory Effectiveness Group. Integrating real-life studies in the global therapeutic research framework. *Lancet Respir Med.* 2013 Dec;1(10):e29-30. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70199-1. Epub 2013 Dec 2. PMID: 24461762.
- Rosqvist J, & Thomas, J. C. (Ed.), & Truax, P. (2011). Effectiveness versus efficacy studies. In J. C. Thomas & M. Hersen (Eds.), *Understanding research in clinical and counseling psychology* (pp. 319–354). Routledge/Taylor & Francis Group.
- Schneeweiss S, Seeger JD, Jackson JW, Smith SR. Methods for comparative effectiveness research/patient-centered outcomes research: from efficacy to effectiveness. *J Clin Epidemiol.* 2013 Aug;66(8 Suppl):S1-4. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.05.012. PMID: 23849143.
- Singal AG, Higgins PD, Waljee AK. A primer on effectiveness and efficacy trials. *Clin Transl Gastroenterol.* 2014 Jan 2;5(1):e45. doi: 10.1038/ctg.2013.13. PMID: 24384867; PMCID: PMC3912314.
- Wasan AD. Efficacy vs effectiveness and explanatory vs pragmatic: where is the balance point in pain medicine research? *Pain Med.* 2014 Apr;15(4):539-40. doi: 10.1111/pme.12420. PMID: 24716587.



Cellule e tessuti umani negli studi preclinici: i gangli della radice dorsale

Sulayman D. Dib-Hajj Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA

Robert W. Gereau IV, Washington University Pain Center and Department of Anesthesiology, St. Louis, Missouri, USA

Steve Davidson, Department of Anesthesiology, University of Cincinnati College of Medicine Cincinnati, Ohio, USA

Theodore J. Price, PhD, School of Behavioral and Brain Sciences, Dallas, Texas, USA

Michael S. Gold Pittsburgh Center for Pain Research and Department of Neurobiology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

11

Il dolore è un'esperienza sensoriale ed emotiva solitamente innescata in risposta a uno stimolo nocivo. Un gruppo di neuroni sensoriali periferici, chiamati nocicettori, sono i primi neuroni attivati dagli stimoli nocivi. I corpi cellulari dei neuroni sensoriali risiedono nei gangli trigeminali (TG) o nei gangli della radice dorsale (DRG), situati bilateralmente e adiacenti al tronco cere-

brale o alla colonna vertebrale. Questi neuroni pseudounipolari danno origine a un ramo periferico che innerva gli organi bersaglio, ad esempio pelle o visceri, e un ramo centrale che termina nel tronco cerebrale o nel corno dorsale del midollo spinale [4]. I neuroni sensoriali sono estremamente eterogenei, con più sottopopolazioni, ciascuna dotata di una costellazione di pro-





prietà di risposta a stimoli non nocicettivi e nocicettivi. I neuroni nocicettivi non solo sono responsabili della segnalazione della presenza di danno tissutale acuto, ma sembra che svolgano un ruolo essenziale nel mantenimento del dolore e dell'ipersensibilità associati a molti stati di dolore cronico. Pertanto, la comprensione delle basi molecolari e cellulari della trasmissione del segnale all'interno e attraverso i nocicettori è essenziale per lo sviluppo di trattamenti efficaci e sicuri per il dolore.

Piattaforme sperimentali per lo studio del dolore

Sebbene sia eticamente consentito condurre alcuni studi sul dolore su volontari umani, questi studi hanno una portata ristretta, generalmente coinvolgono individui sani e raramente sono suscettibili di interventi sperimentali volti a rivelare meccanismi. Di conseguenza, la comprensione meccanicistica della nocicezione e del dolore è stata in gran parte derivata dallo studio di modelli animali in generale e di topi e ratti in particolare [23]. Sebbene nei roditori e negli umani molti meccanismi fisiopatologici siano i medesimi, importanti differenze a livello anatomico, molecolare e cellulare hanno molto probabilmente contribuito al fallimento nel trasferire nella pratica clinica alcuni farmaci antidolorifici sperimentali. Queste importanti lacune stanno iniziando a essere colmate utilizzando il tessuto del sistema nervoso umano. L'uso dei tessuti del sistema nervoso umano ha il potenziale per migliorare la nostra comprensione delle basi molecolari e cellulari della nocicezione e della sua modulazione nell'uomo. Serviranno anche come piattaforma cellulare per interrogare il valore traslazionale di bersagli e farmaci prima di intraprendere costosi studi clinici sull'uomo [26]. Pertanto, in questa scheda informativa ci concentreremo sugli studi sui neuroni DRG umani.

Nocicettori, recettori, canali ionici e dolore

Per necessità, i nocicettori sono normalmente quiescenti e limitano le risposte agli stimoli nocivi. Tuttavia, questi neuroni possono essere sensibilizzati. La sensibilizzazione è caratterizzata dall'emergere di attività spontanea, da una soglia di attivazione ridotta e/o da un'aumentata risposta agli stessi stimoli in una varietà di condizioni tra cui lesioni nervose, infiammazione dei tessuti e disordini metabolici o genetici, che contribuiscono e possono causare dolore cronico [5]. I recettori specializzati che si trovano nelle terminazioni nervose dei nocicettori sono attivati da stimoli nocivi, portando a potenziali generatori che avviano impulsi nervosi sotto forma di potenziali d'azione, che sono generati da un insieme di canali ionici voltaggio-dipendenti. Questi potenziali d'azione si propagano dalla periferia al midollo spinale, dove i neurotrasmettitori vengono rilasciati dalle estremità assionali. Successivamente, il segnale viene trasmesso ai neuroni del midollo spinale e quindi ai centri cerebrali, dove il segnale viene interpretato come dolore [4]. Numerose evidenze supportano l'idea che la sensibilizzazione possa essere dovuta a cambiamenti in uno qualsiasi di questi passaggi, dalla trasduzione del segnale al rilascio del trasmettitore. Un ostacolo al trattamento mirato è che i processi cellulari alla base della sensibilizzazione sembrano variare a seconda del tipo di lesione, del sito della lesione, del tempo successivo alla lesione, del sesso, della storia precedente e della genetica, comprese le possibili differenze di specie tra modelli animali e umani. La comprensione delle basi molecolari dell'eccitabilità dei nocicettori umani e della loro sensibilizzazione è quindi fondamentale per lo sviluppo di nuovi e più efficaci farmaci per il trattamento del dolore.



Ruolo dei neuroni DRG umani nella ricerca per chiarire il meccanismo del dolore

Molto di ciò che sappiamo sulle basi molecolari e cellulari della nocicezione è stato ricavato dallo studio dei neuroni del ganglio dorsale (DRG) dei roditori. Studi precedenti sui neuroni DRG umani in genere coinvolgevano un numero limitato di neuroni DRG a causa della scarsità di tessuto umano vitale [2; 8; 36]. Questo sta cambiando grazie a un maggior recupero di tessuto umano da donatori di organi o da autopsia e da miglioramenti nei metodi per isolare e mantenere i neuroni in coltura per studi molecolari e funzionali [6; 12; 37]. L'uso dei DRG umani ha confermato la conservazione dei meccanismi di base della risposta dei nocicettori agli stimoli riscontrati nei modelli di roditori. Tuttavia, ha anche scoperto importanti differenze che sfidano alcuni concetti stabiliti negli studi sui roditori, come verrà discusso in seguito.

Differenze specie-specifiche nel trascrittoma e nella composizione cellulare dei neuroni DRG

Utilizzando eleganti analisi morfologiche e funzionali, diverse sottopopolazioni di neuroni DRG di roditori sono state collegate a modalità sensoriali specifiche. Più recentemente, l'avvento di nuove tecnologie di sequenziamento ha consentito studi a livello unicellulare e l'esame dettagliato del trascrittoma DRG ha confermato l'identità di sottogruppi di neuroni DRG responsabili di modalità sensoriali specifiche nel topo e nei primati [14; 30; 35; 41]. Tuttavia, la demarcazione dei sottogruppi di neuroni sensoriali modalità-specifici nei neuroni DRG umani non è allineata con le specie modello in molte modalità potenzialmente importanti [18; 20; 25; 27; 31; 32]. Per esempio, i nocicettori umani mancano della separazione distintiva dei nocicettori peptidergici e non peptidergici che sono stati riportati nei neuroni del topo, mentre l'espressione del recet-

tore termico TRPV1, che è attivato anche dalla capsaicina è più diffusa nei neuroni dell'uomo che nei neuroni DRG dei roditori [31-33]. Questi risultati ci richiedono di pensare attentamente all'interpretazione degli esperimenti funzionali che si basano sulla manipolazione di sottopopolazioni geneticamente definite di neuroni DRG nei topi, poiché le stesse demarcazioni di tipo cellulare non sono completamente conservate nel DRG umano. Poiché le informazioni continuano a emergere da tali studi di profilazione sul DRG umano, queste informazioni devono essere integrate con i dati di altre specie per migliorare la nostra capacità di tradurre i bersagli [n.d.t.: farmacologici] in terapie.

Differenze specie-specifiche nelle proprietà del canale ionico e del recettore

Con immediata rilevanza per lo sviluppo di nuovi trattamenti per il dolore, gli studi sui DRG umani stanno mostrando proprietà distinte di canali ionici e recettori che sono target per lo sviluppo di analgesici. Mentre l'espressione dei canali ionici e dei recettori che regolano la scarica neuronale è altamente conservata nei neuroni DRG di roditori e umani, ci sono notevoli differenze specie-specifiche nelle proprietà biofisiche e farmacologiche di canali e recettori [8; 10; 12; 13; 16; 29; 36; 40].

I neuroni DRG dei roditori hanno soglie più basse per la generazione del potenziale d'azione rispetto ai neuroni DRG umani [6; 12], il che suggerisce una divergenza nell'abbondanza relativa o nelle proprietà biofisiche dei canali ionici delle due specie. Hartung et al [13] hanno notato differenze specie-specifiche nell'entità e nelle proprietà biofisiche dei canali del calcio attivati ad alta tensione voltaggio-dipendenti, che svolgono un ruolo essenziale nel rilascio del neurotrasmettitore alla prima sinapsi nel corno dorsale del midollo spinale. Zhang et al [40] hanno osservato



che la sensibilità delle correnti di sodio nei neuroni DRG umani alla tetrodotossina bloccante selettiva dei canali del sodio è inferiore a quella dei neuroni DRG dei roditori. Sebbene questi studi sul DRG umano siano preziosi per stabilire una base di conoscenza, ci sono esempi in cui i risultati generati da diversi laboratori che studiano i neuroni DRG umani non sono del tutto coerenti, per esempio nelle proprietà biofisiche della corrente di sodio resistente alla tetrodotossina [12; 40]. È interessante notare che le differenze più sorprendenti nei risultati riportati in questi due studi erano associate alle proprietà biofisiche delle correnti resistenti alla tetrodotossina nei neuroni DRG di ratto, evidenziando il potenziale impatto dell'eterogeneità dei neuroni sensoriali che sono stati registrati sui risultati generati. Un altro esempio è la differenza nelle proprietà biofisiche e farmacologiche dei recettori ionotropi dell'acetilcolina nei neuroni DRG umani, che sono diversi da quelli trovati nei topi o nei ratti [39]. Questa differenza specie-specifica potrebbe spiegare perché gli agonisti per questi recettori alla fine hanno fallito negli studi clinici per il trattamento del dolore [9; 11; 24; 28].

Oltre ai canali voltaggio-dipendenti e ai recettori ionotropi, sono stati esaminati anche i recettori accoppiati a proteine G (GPCR) per [n.d.t.: lo sviluppo di] possibili analgesici. Diversi studi hanno dimostrato alcune differenze funzionali e anatomiche dei recettori oppioidi, cannabinoidi e altri metabotropi tra roditore e DRG umano [1; 3; 7; 18; 19]. Dopo l'attivazione ligando-dipendente dei GPCR, lo studio del grado di conservazione dei meccanismi di segnalazione del secondo messaggero intracellulare e dell'espressione genica indotta dal segnale può essere una via importante per validare la traslazione funzionale di nuovi analgesici o scoprire nuovi meccanismi per la modulazione dei nocicettori tra le specie.

Man mano che la disponibilità e l'uso dei neuroni DRG umani si espandono e più dati vengono raccolti da gruppi indipendenti, emergerà un quadro più chiaro della gamma di differenze. È già evidente, tuttavia, che le differenze specie-specifiche nell'espressione e nelle proprietà di canali e recettori stanno rimodellando le nostre opinioni sulle basi molecolari e cellulari della nocicezione [17].

Limiti e opportunità per tradurre queste conoscenze in pratica clinica

I dati degli studi sui neuroni DRG umani sono ancora in numero limitato e l'accesso a questo tessuto non è ancora ampiamente disponibile. Il tessuto è per lo più disponibile solo da donatori di organi, che per definizione hanno subito un evento catastrofico, o da resezioni chirurgiche o autopsie rapide, e quindi etichettare questi neuroni come "normali" è discutibile. Infatti, i donatori di organi sono selezionati per essere esenti da malattie infettive, disturbi e tumori che sono spesso responsabili di dolore cronico e possono compromettere i trapianti.

Tuttavia, stanno emergendo studi sui neuroni DRG da pazienti con condizioni di dolore cronico [15; 21] e il confronto con i dati dei neuroni raccolti da soggetti senza una diagnosi di dolore sarà esplicativo. È importante sottolineare che i set di dati esistenti non sono sufficientemente completi per affrontare l'eterogeneità tra donatori sulla base di una serie di fattori (alcuni facilmente identificabili e altri sconosciuti, comprese differenze sia biologiche che storiche), che probabilmente contribuiscono alla variabilità interindividuale tra esseri umani in risposta a stimoli nocivi. Pertanto, sono necessari ulteriori e più ampi studi che utilizzino i neuroni DRG umani, inclusa la raccolta di informazioni dettagliate sulla storia dei donatori. Questo può essere fatto solo quando più tessuto viene regolarmen-



te recuperato e ampiamente diffuso. Anche le differenze specifiche della specie nelle proprietà dei canali ionici e nella farmacologia possono essere esplicative per lo sviluppo di nuove terapie per il trattamento del dolore. Per esempio, Walker et al [38] hanno determinato che il canale umano Nav1.7, che è un obiettivo importante per lo sviluppo di farmaci per il trattamento del dolore, è > 200 volte più resistente di quanto previsto per il blocco della neurotossina saxitossina e hanno identificato due residui nel vestibolo esterno del canale che sono differenti tra i canali Nav di primati e non primati, e che sono alla base della resistenza alla tossina. Basandosi su queste informazioni, un derivato della saxitossina è stato sviluppato come bloccante selettivo Nav1.7 per i test clinici come antidolorifico [22; 34].

Nel complesso, ci si aspetterebbe che le differenze di specie nelle proprietà dei canali ionici e dei recettori conferiscano diverse proprietà di attivazione di questi neuroni e la loro risposta ai farmaci, rendendo imperativo che i nuovi farmaci siano testati sui loro target nelle cellule umane appropriate. Inoltre, sarà necessaria un'associazione basata sulla funzione di sottoinsiemi di neuroni DRG umani con modalità sensoriali specifiche cercando di sviluppare trattamenti per il dolore basati sui meccanismi. Con il crescente accesso ai neuroni umani e con i continui miglioramenti nella loro caratterizzazione, potremmo ottenere una migliore efficienza nel trasferire i risultati da modelli animali e l'identificazione di nuovi bersagli che non avrebbero potuto essere previsti dagli studi su modelli animali.



Bibliografia

- [1] Anand P, Yiangou Y, Anand U, Mukerji G, Sinisi M, Fox M, McQuillan A, Quick T, Korchev YE, Hein P. Nociceptin/orphanin FQ receptor expression in clinical pain disorders and functional effects in cultured neurons. *Pain* 2016;157(9):1960-1969.
- [2] Anand U, Otto WR, Casula MA, Day NC, Davis JB, Bountra C, Birch R, Anand P. The effect of neurotrophic factors on morphology, TRPV1 expression and capsaicin responses of cultured human DRG sensory neurons. *Neurosci Lett* 2006;399(1-2):51-56.
- [3] Anand U, Otto WR, Sanchez-Herrera D, Facer P, Yiangou Y, Korchev Y, Birch R, Benham C, Bountra C, Chessell IP, Anand P. Cannabinoid receptor CB2 localisation and agonist-mediated inhibition of capsaicin responses in human sensory neurons. *Pain* 2008;138(3):667-680.
- [4] Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009;139(2):267-284.
- [5] Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage. *Annu Rev Neurosci* 2009;32:1-32.
- [6] Davidson S, Copits BA, Zhang J, Page G, Ghetti A, Gereau RWt. Human sensory neurons: Membrane properties and sensitization by inflammatory mediators. *Pain* 2014;155(9):1861-1870.
- [7] Davidson S, Golden JP, Copits BA, Ray PR, Vogt SK, Valtcheva MV, Schmidt RE, Ghetti A, Price TJ, Gereau RWt. Group II mGluRs suppress hyperexcitability in mouse and human nociceptors. *Pain* 2016;157(9):2081-2088.
- [8] Dib-Hajj SD, Tyrrell L, Cummins TR, Black JA, Wood PM, Waxman SG. Two tetrodotoxin-resistant sodium channels in human dorsal root ganglion neurons. *FEBS Lett* 1999;462(1-2):117-120.
- [9] Dutta S, Hosmane BS, Awni WM. Population analyses of efficacy and safety of ABT-594 in subjects with diabetic peripheral neuropathic pain. *AAPS J* 2012;14(2):168-175.
- [10] Giblin JP, Etayo I, Castellanos A, Andres-Bilbe A, Gasull X. Anionic Phospholipids Bind to and Modulate the Activity of Human TRESK Background K(+) Channel. *Mol Neurobiol* 2019;56(4):2524-2541.
- [11] Gilron I, Coderre TJ. Emerging drugs in neuropathic pain. *Expert Opin Emerg Drugs* 2007;12(1):113-126.
- [12] Han C, Estacion M, Huang J, Vasylyev DV, Zhao P, Dib-Hajj S, Waxman SG. Human Nav1.8: enhanced persistent and ramp currents contribute to distinct firing properties of human DRG neurons. *J Neurophysiol* 2015;113(9):3172-3185.
- [13] Hartung JE, Moy JK, Loeza-Alcocer E, Nagarajan V, Jostock R, Christoph T, Schroeder W, Gold MS. Voltage gated calcium channels in human dorsal root ganglion neurons. *Pain* 2021(doi: 10.1097/j.pain.0000000000002465).
- [14] Kupari J, Usoskin D, Parisien M, Lou D, Hu Y, Fatt M, Lonnerberg P, Spangberg M, Eriksson B, Barkas N, Kharchenko PV, Lore K, Khoury S, Diatchenko L, Ernfors P. Single cell transcriptomics of primate sensory neurons identifies cell types associated with chronic pain. *Nat Commun* 2021;12(1):1510.
- [15] Li Y, North RY, Rhines LD, Tatsui CE, Rao G, Edwards DD, Cassidy RM, Harrison DS, Johansson CA, Zhang H, Dougherty PM. DRG Voltage-Gated Sodium Channel 1.7 Is Upregulated in Paclitaxel-Induced Neuropathy in Rats and in Humans with Neuropathic Pain. *J Neurosci* 2018;38(5):1124-1136.
- [16] Liu C, Au JD, Zou HL, Cotten JF, Yost CS. Potent activation of the human tandem pore domain K channel TRESK with clinical concentrations of volatile anesthetics. *Anesth Analg* 2004;99(6):1715-1722.
- [17] Middleton SJ, Barry AM, Comini M, Li Y, Ray PR, Shiers S, Themistocleous AC, Uhelski ML, Yang X, Dougherty PM, Price TJ, Bennett DL. Studying



- human nociceptors: from fundamentals to clinic. *Brain* 2021;144(5):1312-1335.
- [18] Moy JK, Hartung JE, Duque MG, Friedman R, Nagarajan V, Loeza-Alcocer E, Koerber HR, Christoph T, Schroder W, Gold MS. Distribution of functional opioid receptors in human dorsal root ganglion neurons. *Pain* 2020;161(7):1636-1649.
- [19] Nadeau SE. Opioids for chronic noncancer pain: To prescribe or not to prescribe-What is the question? *Neurology* 2015;85(7):646-651.
- [20] Nguyen NQ, von Buchholtz LJ, Reker AN, Ryba NJP, Davidson S. Single-nucleus transcriptomic analysis of human dorsal root ganglion neurons. *eLife* 2021;10:e71752.
- [21] North RY, Li Y, Ray P, Rhines LD, Tatsui CE, Rao G, Johansson CA, Zhang H, Kim YH, Zhang B, Dussor G, Kim TH, Price TJ, Dougherty PM. Electrophysiological and transcriptomic correlates of neuropathic pain in human dorsal root ganglion neurons. *Brain* 2019;142(5):1215-1226.
- [22] Pajouhesh H, Beckley JT, Delwig A, Hajare HS, Luu G, Monteleone D, Zhou X, Ligutti J, Amagasa S, Moyer BD, Yeomans DC, Du Bois J, Mulcahy JV. Discovery of a selective, state-independent inhibitor of Nav1.7 by modification of guanidinium toxins. *Sci Rep* 2020;10(1):14791.
- [23] Price TJ, Basbaum AI, Bresnahan J, Chambers JF, De Koninck Y, Edwards RR, Ji RR, Katz J, Kavelaars A, Levine JD, Porter L, Schechter N, Sluka KA, Terman GW, Wager TD, Yaksh TL, Dworkin RH. Transition to chronic pain: opportunities for novel therapeutics. *Nat Rev Neurosci* 2018;19(7):383-384.
- [24] Radbruch L, Elsner F. Emerging analgesics in cancer pain management. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005;10(1):151-171.
- [25] Ray P, Torck A, Quigley L, Wangzhou A, Neiman M, Rao C, Lam T, Kim JY, Kim TH, Zhang MQ, Dussor G, Price TJ. Comparative transcriptome profiling of the human and mouse dorsal root ganglia: an RNA-seq-based resource for pain and sensory neuroscience research. *Pain* 2018;159(7):1325-1345.
- [26] Renthal W, Chamessian A, Curatolo M, Davidson S, Burton M, Dib-Hajj S, Dougherty PM, Ebert AD, Gereau RWt, Ghetti A, Gold MS, Hoben G, Menichella DM, Mercier P, Ray WZ, Salvemini D, Seal RP, Waxman S, Woolf CJ, Stucky CL, Price TJ. Human cells and networks of pain: Transforming pain target identification and therapeutic development. *Neuron* 2021;109(9):1426-1429.
- [27] Rostock C, Schrenk-Siemens K, Pohle J, Siemens J. Human vs. Mouse Nociceptors – Similarities and Differences. *Neuroscience* 2018;387:13-27.
- [28] Rowbotham MC, Duan RW, Thomas J, Nothaft W, Backonja MM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of ABT-594 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2009;146(3):245-252.
- [29] Serrano A, Mo G, Grant R, Pare M, O'Donnell D, Yu XH, Tomaszewski MJ, Perkins MN, Seguela P, Cao CQ. Differential expression and pharmacology of native P2X receptors in rat and primate sensory neurons. *J Neurosci* 2012;32(34):11890-11896.
- [30] Sharma N, Flaherty K, Lezgiyeva K, Wagner DE, Klein AM, Ginty DD. The emergence of transcriptional identity in somatosensory neurons. *Nature* 2020;577(7790):392-398.
- [31] Shiers S, Klein RM, Price TJ. Quantitative differences in neuronal subpopulations between mouse and human dorsal root ganglia demonstrated with RNAscope in situ hybridization. *Pain* 2020;161(10):2410-2424.
- [32] Shiers SI, Sankaranarayanan I, Jeevakumar V, Cervantes A, Reese JC, Price TJ. Convergence of peptidergic and non-peptidergic protein markers in the human dorsal root ganglion and spinal dorsal horn. *J Comp Neurol* 2021;529(10):2771-2788.
- [33] Tavares-Ferreira D, Shiers S, Ray PR, Wangzhou A, Jeevakumar V, Sankaranarayanan I, Cervantes A, Reese JC, Chamessian A, Copits BA, Dougherty PM, Gereau RW, Burton MD, Dussor G, Price TJ. Spatial transcriptomics reveals unique molecular fingerprints of human nociceptors. *bioRxiv* 2021:2021.2002.2006.430065.
- [34] Thomas-Tran R, Du Bois J. Mutant cycle analysis with modified saxitoxins reveals specific interactions critical to attaining high-affinity inhibition of hNav1.7. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(21):5856-5861.
- [35] Usoskin D, Furlan A, Islam S, Abdo H, Lonnerberg P, Lou D, Hjerling-Leffler J, Haeggstrom J, Kharchenko O, Kharchenko PV, Linnarsson S, Ernfors P. Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing. *Nat Neurosci* 2015;18(1):145-153.
- [36] Valeyev AY, Hackman JC, Wood PM, Davidoff RA. Pharmacologically novel GABA receptor in human dorsal root ganglion neurons. *J Neurophysiol* 1996;76(5):3555-3558.
- [37] Valtcheva MV, Copits BA, Davidson S, Sheahan TD, Pullen MY, McCall JG, Dikranian K, Gereau RWt. Surgical extraction of human dorsal root ganglia from organ donors and preparation of primary sensory neuron cultures. *Nat Protoc* 2016;11(10):1877-1888.
- [38] Walker JR, Novick PA, Parsons WH, McGregor M, Zablocki J, Pande VS, Du Bois J. Marked difference in saxitoxin and tetrodotoxin affinity for the human nociceptive voltage-gated sodium channel (Nav1.7) [corrected]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(44):18102-18107.
- [39] Zhang X, Hartung JE, Friedman RL, Koerber HR, Belfer I, Gold MS. Nicotine Evoked Currents in Human Primary Sensory Neurons. *J Pain* 2019;20(7):810-818.
- [40] Zhang X, Priest BT, Belfer I, Gold MS. Voltage-gated Na⁺ currents in human dorsal root ganglion neurons. *Elife* 2017;6.
- [41] Zheng Y, Liu P, Bai L, Trimmer JS, Bean BP, Ginty DD. Deep Sequencing of Somatosensory Neurons Reveals Molecular Determinants of Intrinsic Physiological Properties. *Neuron* 2019;103(4):598-616 e597.





Effetto placebo e nocebo: l'importanza delle aspettative terapeutiche e dell'interazione medico-paziente per i risultati del trattamento

Helena Hartmann, Psychology Faculty, Vienna University
Ulrike Bingel, Clinical Neurosciences, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), University Hospital Essen, Germany

12

Introduzione

La nostra vita è determinata dalle aspettative, che oscillano tra speranza e paura, ma quanto siano positive o negative queste aspettative dipende in gran parte dalle esperienze che abbiamo avuto e ricordiamo, nonché dal contesto in cui appaiono. Questo vale per tutte le aree della vita, compresa la medicina, e sono queste aspettative e le esperienze precedenti che i pazienti portano con sé quando vanno dal medico o dal terapeuta. Questa scheda spiegherà come il nostro cervello e il nostro corpo reagiscono agli effetti placebo e nocebo, come le aspettative possono modulare il dolore e gli esiti del trattamento analgesico e quale ruolo gioca la relazione medico-paziente a questo riguardo.

Cosa sono gli effetti placebo e nocebo e come contribuiscono ai trattamenti farmacologici attivi?

L'effetto placebo è un cambiamento fisico o psicologico positivo che si verifica dopo l'assunzione di farmaci senza un ingrediente attivo, per es. una pillola di zucchero o dopo un trattamento fittizio come la chirurgia simulata. Per quanto

riguarda il dolore, questi effetti sono chiamati analgesia placebo o ipoalgesia, cioè sollievo dal dolore [1]. Questi effetti placebo sono guidati da un'aspettativa positiva che abbiamo nei confronti di un trattamento [2]. È importante sottolineare che le aspettative positive possono anche modulare notevolmente l'efficacia e la tollerabilità di trattamenti convenzionali prescritti, intrinsecamente efficaci (p. es., farmacologicamente attivi). Ad esempio, potremmo reagire bene a un determinato farmaco per il dolore, perché ricordiamo che in passato ha alleviato il nostro mal di schiena (vedere la Figura 2 per una panoramica dei fattori che influenzano gli effetti placebo e nocebo).

D'altra parte, i trattamenti possono anche essere influenzati da aspettative negative, dette effetti nocebo [1]. Se un paziente scopre, ad esempio, che un farmaco è stato mal tollerato da qualche conoscente, è probabile che lo stesso farmaco sia meno efficace o causi effetti collaterali. Questa è chiamata iperalgesia nocebo, cioè aumento del dolore.

Il potente analgesico remifentanil è un esempio molto impressionante degli effetti dell'aspettati-



va (vedi Figura 1). Le aspettative di trattamento positive lo hanno reso due volte più efficace nell'alleviare il dolore, mentre le aspettative negative, insieme alla preoccupazione che il dolore potesse peggiorare, assicuravano che perdesse il suo effetto [3]. Tali effetti modulatori dell'aspettativa sono stati mostrati anche per molti altri farmaci. Gli effetti delle aspettative possono anche accelerare la guarigione dopo l'intervento chirurgico, la terapia manuale e gli interventi psicologici.

In alcuni casi, c'è un effetto placebo anche quando i pazienti sanno che stanno assumendo una pillola senza un ingrediente attivo, i cosiddetti "placebo in aperto" [4]. Rappresentano un'area di intensa ricerca in corso, ma le prove iniziali supportano l'idea che possono affiancare il trattamento e la guarigione in combinazione con trattamenti "gold standard" consolidati e provati [5]. Le interazioni paziente-curante sono considerate solo uno dei tanti fattori che contribuiscono al loro successo nell'applicazione.

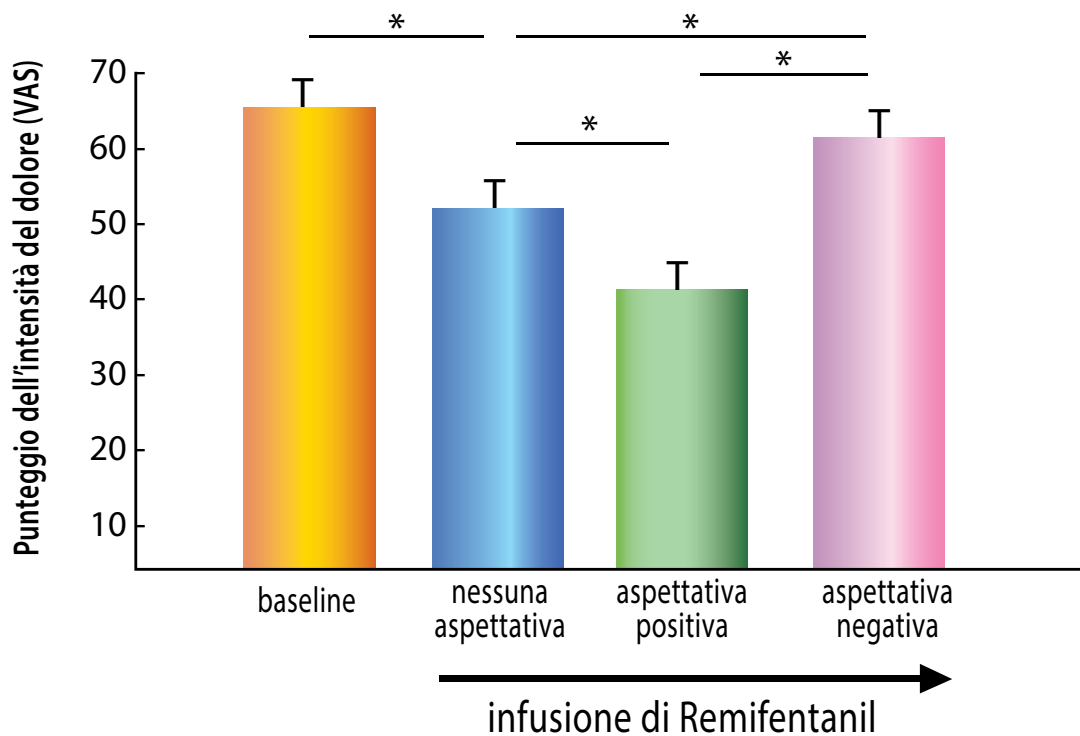


Figura 1. Il grafico mostra l'efficacia del potente analgesico remifentanil in pazienti con aspettative diverse che hanno ricevuto stimoli di dolore da calore. Il suo effetto sulle valutazioni dell'intensità del dolore può variare considerevolmente, a seconda che il paziente riceva l'infusione di remifentanil senza aspettative (blu), con aspettative positive (verde) o aspettative negative (viola) di efficacia

del farmaco. Le aspettative positive e analgesiche lo rendono più efficace, mentre le aspettative negative e iperalgesiche possono invertire il suo effetto, come se il paziente non avesse assunto alcun farmaco. Questa grafica è stata creata dagli autori della scheda informativa utilizzando Canva (<https://www.canva.com/>), ma si basa su una figura della voce bibliografica 2.

* gli asterischi indicano differenze significative tra le valutazioni medie dell'intensità del dolore di due condizioni.
VAS = scala analogica visiva.

Cosa succede nel cervello e nel corpo durante gli effetti placebo e nocebo?

Gli effetti delle aspettative non sono una coincidenza, ma si basano invece su complessi processi psiconeurobiologici nel cervello [6]. La semplice convinzione che un determinato trattamento sia efficace ha dimostrato di attivare meccanismi nel corpo che migliorano l'esito del trattamento. Questa può essere definita una sorta di "farmacia interiore". Le tecniche di imaging mostrano che alcune aree del cervello, ad esempio i sistemi antidolorifici, vengono attivate durante questo processo. Per esempio, se un paziente si aspetta un trattamento per alleviare il dolore, sostanze antidolorifiche chiamate oppioidi endogeni vengono rilasciate nel cervello e possono persino alterare la trasmissione dello stimolo del dolore nel midollo spinale. Gli effetti placebo e nocebo non sono quindi limitati a sentimenti e sintomi soggettivi come dolore o

umore. Possono influenzare molti processi fisiologici, dalla respirazione e digestione al sistema immunitario [7].

Come possiamo utilizzare gli effetti dell'aspettativa positiva e negativa (ovvero placebo e nocebo) per migliorare la terapia?

Nella routine clinica, il potere dell'aspettativa dovrebbe essere sistematicamente sfruttato per massimizzare l'efficacia e la tollerabilità dei trattamenti, nonché la compliance dei pazienti ad aderire ai regimi di trattamento prescritti [8]. Ma come si può fare? Le aspettative che un paziente elabora sono modulate da vari fattori, per es., da ciò che il medico dice, da ciò che il paziente crede, ricorda o osserva, nonché da come il paziente generalmente reagisce ai trattamenti (vedi Figura 2). Qui, gli operatori sanitari hanno la possibilità di influenzare in modo cruciale il modo in cui un paziente pensa a un trattamento



Figura 2. Le aspettative dei pazienti su di un determinato trattamento sono modellate da vari fattori, come le parole di medici e operatori sanitari, il contesto in cui vengono comunicate le informazioni sul trattamento, le conoscenze personali, le convinzioni ed esperienze passate con determinati farmaci e trattamenti e i propri tratti disposizionali. Grafica creata dagli autori della scheda informativa utilizzando i design gratuiti di Canva (<https://www.canva.com/>).



Tabella 1 Strategie per medici e operatori sanitari per gestire le aspettative dei pazienti

- *Utilizza uno stile di comunicazione autentico ed empatico quando interagisci con i pazienti. Presta attenzione a come presenti e comunichi un trattamento, ad esempio il tuo aspetto, i gesti, le espressioni facciali e le informazioni verbali fornite.*

- *Valuta e gestisci regolarmente le ansie, le preoccupazioni, le convinzioni, le conoscenze pregresse e le aspettative di trattamento positive e negative dei pazienti, ad esempio tramite questionari standardizzati, in più momenti.*
- *Fornisci informazioni adeguate su malattia, diagnosi e trattamento, a seconda delle aspettative esistenti della persona e di scenari di esito realistici.*

- *Prendi l'iniziativa di fare domande di controllo dopo aver fornito le informazioni su di un trattamento, per prevenire pregiudizi negativi e incomprensioni (ad esempio, chiedi ai pazienti di riassumere le informazioni fornite).*

- *Fornisci farmaci "aperti", ovvero assicurati che i pazienti siano adeguatamente informati sulle proprietà del trattamento, sul suo meccanismo e sull'effetto previsto (ad esempio, gli effetti analgesici di un farmaco).*

- *Massimizza le associazioni positive tra l'intervento terapeutico e i fattori contestuali e minimizza le associazioni negative (ad esempio, l'ambiente in cui viene somministrato il trattamento).*

- *Ottimizza l'aspettativa di trattamento e l'aspettativa di effetti avversi, ma evita di violare le aspettative, ad esempio il paziente si aspetta che un trattamento funzioni meglio di quanto non farà.*

- *Bilancia la presentazione degli effetti desiderati del trattamento rispetto a quelli avversi e riformula positivamente le informazioni sugli effetti collaterali per ridurre al minimo gli effetti nocebo.*

- *Insegna e prepara le strategie dei pazienti per far fronte a possibili effetti avversi.*

- *Fai riferimento a sistemi informativi standardizzati basati sul Web che forniscono informazioni basate sull'evidenza, invece di commenti non provati che aumentano l'ansia.*

- *Migliora il design, il layout e il contenuto dei volantini sui farmaci, compresi i meccanismi e gli effetti mirati dei farmaci, ad esempio utilizzando un linguaggio semplice e una presentazione delle probabilità orientata al paziente (grafica anziché numerica).*

- *Gestisci attivamente le aspettative negative e promuovi quelle positive sul trattamento, per es., scegliendo un determinato regime di trattamento rispetto a un altro, a seconda delle esperienze del paziente.*

- *Utilizza l'apprendimento osservazionale, ad es. il coaching da pari a pari, comunica risultati positivi con pazienti già curati o videoclip con pazienti che rispondono bene a un trattamento analgesico.*

- *Fornisci spunti di trattamento multisensoriali (p. es., visivi, olfattivi, gustativi) associati al farmaco attivo per ulteriori processi di trattamento nel paziente.*

Tabella 1. Questa tabella mostra alcune delle strategie a cui i medici e gli operatori sanitari possono prestare attenzione quando intendono promuovere aspettative positive (che portano a effetti placebo) ed evitare aspettative negative (che portano a effetti nocebo).

Questa tabella è stata creata dagli autori, sulla base delle informazioni della voce bibliografica [2].



quando lascia lo studio o l'ospedale.

A questo proposito, l'interazione medico-paziente, in particolare, è un potente modulatore: la comunicazione influenza se e come funzionano i farmaci e quanto sono ben tollerati. I pazienti che sono convinti di un trattamento di solito ne traggono maggiori benefici. È quindi importante che i medici si prendano il tempo necessario per creare fiducia e spiegare gli obiettivi e i benefici di un trattamento. Allo stesso modo, il modo in cui un medico formula qualche spiegazione gioca un ruolo chiave. Si può dire al paziente che "il 10% delle persone ha effetti collaterali", oppure che "il 90% delle persone tollera molto bene il farmaco". Non si tratta di nascondere o addolcire le informazioni, ma di condividerle invece in modo tale che i pazienti siano meno ansiosi.

Come un medico, un fisioterapista o un infermiere informano il paziente su di un trattamento? Quali sono le loro parole esatte? Quanto sono cruciali i gesti e le espressioni facciali? La tabella 1 riassume alcune delle strategie a cui i medici e gli operatori sanitari possono prestare attenzione quando interagiscono con i pazienti e comunicano i trattamenti.

Sfide e orientamenti futuri

Le aspettative individuali e l'esperienza dei pazienti sono particolarmente importanti. In futuro, gli operatori sanitari dovrebbero prestare maggiore attenzione a questi aspetti quando selezionano e comunicano i trattamenti [9]. L'obiettivo deve essere che i pazienti inizino un trattamento con aspettative positive ed evitino aspettative negative. Queste impostazioni di aspettativa "predefinite" potrebbero ridurre la dose richiesta di un farmaco e quindi ridurre al minimo il rischio di effetti collaterali.

Questi risultati interessano anche l'industria farmaceutica quando si sviluppano nuovi approcci terapeutici, e ciò si applica ai principi attivi, alla

forma di somministrazione (p. es., pillola, crema o iniezione), al dosaggio e alle informazioni sul paziente.

Gli effetti placebo e nocebo funzionano, ma la risposta individuale varia in funzione dei sintomi, dello stato della malattia, del trattamento e di fattori centrati sulla persona, come la genetica e la personalità. Alcune persone sono intrinsecamente ottimiste e di mentalità aperta, mentre altre sono più ansiose e scettiche. Inoltre, le aspettative possono variare rispetto alla condizione esistente, ad esempio, se una persona sta soffrendo di dolore cronico o acuto. I medici potrebbero quindi prestare maggiore attenzione alle caratteristiche dei singoli pazienti prima di indurre determinate aspettative su di un trattamento, siano esse positive o negative [10]. Le aspettative dovrebbero sempre essere adattate al singolo paziente e alla sua storia.

L'impegno attuale della ricerca mira a identificare i fattori psicologici e neurobiologici che consentono la previsione e l'uso personalizzato degli effetti delle aspettative per ottimizzare i risultati del trattamento in modo personalizzato [2]. Tali strategie possono prevenire o ridurre il carico di effetti collaterali indesiderati e l'uso improprio di analgesici, in particolare di oppioidi.



Ringraziamenti

Questa scheda informativa è stata ispirata e supportata da SFB/TRR 289 Treatment Expectation finanziato dalla Fondazione tedesca per la ricerca (ID progetto 422744262).

Per saperne di più: www.treatment-expectation.de



Bibliografia

- [1] Colloca L, Barsky AJ. Placebo and Nocebo Effects. *N Engl J Med* 2020;382(6):554-561.
- [2] Bingel U. Placebo 2.0: the impact of expectations on analgesic treatment outcome, *Pain* 2020;161:48-56.
- [3] Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Mhuircheartaigh R, Lee MC, Ploner M, Tracey I (2011) The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Science Transl Med* (3)70:70ra14.
- [4] Belcher AM, Cole TO, Greenblatt AD, Hoag SW, Epstein DH, Wagner M, Billing AS, Massey E, Hamilton KR, Kozak ZK, Welsh CJ, Weintraub E, Wickwire EM, Wish ED, Kaptchuk TJ, Colloca L. Open-label dose-extending placebos for opioid use disorder: a protocol for a randomised controlled clinical trial with methadone treatment. *BMJ Open* 2019;9(6):e026604.
- [5] von Wernsdorff M, Loef M, Tuschen-Caffier B, Schmidt S. Effects of open-label placebos in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):17436]. *Sci Rep.* 2021;11(1):3855.
- [6] Petrie KJ, Rief W. Psychobiological Mechanisms of Placebo and Nocebo Effects: Pathways to Improve Treatments and Reduce Side Effects. *Annual review of psychology* 2019;70:599-625.
- [7] Skyt I, Lunde SJ, Baastrup C, Svensson P, Jensen TS, Vase L. Neurotransmitter systems involved in placebo and nocebo effects in healthy participants and patients with chronic pain: a systematic review. *Pain* 2020;161(1):11-23.
- [8] Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 2013;12(3):191-204.
- [9] Crum A, Zuckerman B. Changing Mindsets to Enhance Treatment Effectiveness. *Jama* 2017;317(20):2063-2064.
- [10] Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U. Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacol Rev* 2015;67(3):697-730.





45°

22-24 SETTEMBRE 2022

NAPOLI

CONGRESSO IBRIDO

IN PRESENZA E ONLINE

CONGRESSO
NAZIONALE

AISD

ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LO STUDIO DEL DOLORE



CALL FOR ABSTRACT

SCADENZA INVIO 10 GIUGNO 2022

SEGRETERIA SCIENTIFICA



AISD
Associazione Italiana
per lo studio del dolore
onlus

www.aisd.it

www.congressoaisd.it

PROVIDER ECM
E AGENZIA ORGANIZZATIVA

 PLANNING

Planning Congressi Srl

Tel. 051 300100 - www.planning.it

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

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





Ospitiamo un contributo di Maurizio Albertini sul fenomeno della “lotofagia digitale”, il rifugiarsi patologico nel mondo dei social network, alla ricerca di contatti, di una vita parallela e alternativa a quella reale. L'articolo parte dalla storia della visione progettuale di Mark Zuckerberg, creatore di Facebook, ne osserva gli sviluppi, ne analizza l'impatto sociale e psicologico e conclude con alcuni interessanti spunti di riflessione, mettendo a confronto la qualità e le caratteristiche della comunicazione medico-paziente, caso particolare di relazione umana di dipendenza da una figura teoricamente autorevole, con la “medusa digitale”, che affascina e trascina in convinzioni e credenze, facendo rinunciare a una condivisione autentica, a una collettività reale, azzerando la profondità di pensiero e il pensiero critico.

MEDUSA DIGITALE E COMUNICAZIONE



Maurizio ALBERTINI

Psichiatra, Direttore di Struttura Complessa Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura Ospedale di Imperia, Centro di Salute Mentale, Servizio Tossicodipendenze, distretto di Imperia, ASL 1 Imperiese



I

NASCITA E STRATEGIE DI FACEBOOK

Un uomo nato negli Stati Uniti nel 1984 viene affascinato dalla tecnologia informatica che il padre dentista ha esaltato durante la sua l'infanzia e adolescenza acquistando calcolatori elettronici in un'epoca in cui erano oggetti rari e molto costosi.

Lo stesso uomo durante le scuole superiori cita versi dai testi classici greci e latini come l'Iliade e l'Eneide e poi studierà informatica e psicologia (la madre è psichiatra). Ha brama di potere e denaro e si identifica progressivamente con la figura di Ottaviano Augusto (da lui studiato sia alla Exeter University sia a Harvard), primo imperatore romano, che ai suoi tempi garantì un lungo periodo di pace e prosperità senza precedenti.

Quest'uomo è l'ebreo più influente del mondo secondo il Jerusalem Post e l'ottavo uomo più ricco del mondo secondo Forbes (2).

Ha creato un impero informatico globale con tre miliardi di sudditi (nel 2021 Facebook ha questo numero di utenti/sudditi) e ha due figlie chiamate Maxima e August: «Z. vede se

stesso come un Augusto contemporaneo e sta tentando di instradare l'umanità verso un nuovo mondo, il cosiddetto metaverso. ... Z. è un maniaco dell'antica Roma, è ossessionato da una identificazione con Cesare Augusto e ha chiamato una delle sue figlie August. Similitudini: entrambi hanno ottenuto un enorme potere fin dall'adolescenza, entrambi sono diventati conquistatori del mondo, entrambi saranno forse immortalati dalla storia. Augusto ha subordinato e reso schiavi con il suo esercito interi paesi, eliminando rivali e nemici» (3).

Facebook si basa sulla pubblicità, sulla condivisione di contenuti creati dagli stessi utenti e sulla cattura dei loro dati personali a fini di lucro: «Nel corso dei diciassette anni di storia di Facebook, i massimi guadagni del social network sono stati ripetutamente ottenuti a discapito della privacy e della sicurezza dei consumatori e dell'integrità dei sistemi democratici. E tuttavia questo non ha mai messo il bastone fra le ruote al suo successo. Zuckerberg e

“ nous savons qu’une frénésie entraîne la frénésie antagoniste. (...) Or le corps démesurément agrandi [de l’humanité] attend un supplément d’âme, et la mécanique exigerait une mystique ⁽¹⁾ ”

Sandberg hanno costruito un’azienda che è diventata un’inarrestabile macchina per fare soldi e che potrebbe rivelarsi troppo potente da fermare. Anche se gli enti di controllo, o lo stesso Zuckerberg, decidessero un giorno di porre fine all’esperimento di Facebook, la tecnologia che ci hanno scatenato contro non scomparirà con esso. Una cosa è certa. Anche se l’azienda dovesse subire, negli anni a venire, una trasformazione radicale, è improbabile che tale cambiamento maturi dall’interno. L’algoritmo che funge da cuore pulsante di Facebook è troppo potente e troppo redditizio. E la piattaforma si fonda su una dicotomia essenziale,

forse inconciliabile: la sua presunta missione di far progredire la società mettendo in comunicazione le persone, traendo profitto nel frattempo da quelle stesse persone. È il dilemma di Facebook e la sua orribile verità.» (4).

«La situazione è chiara fin dall’inizio, con la creazione di Facebook all’università di Harvard... Per anni Facebook si è avvalsa di una strategia spietata basata sul buy-or-bury, compra o soccombi, per eliminare la concorrenza. Ne è risultato un potente monopolio che ha fatto grossi danni.

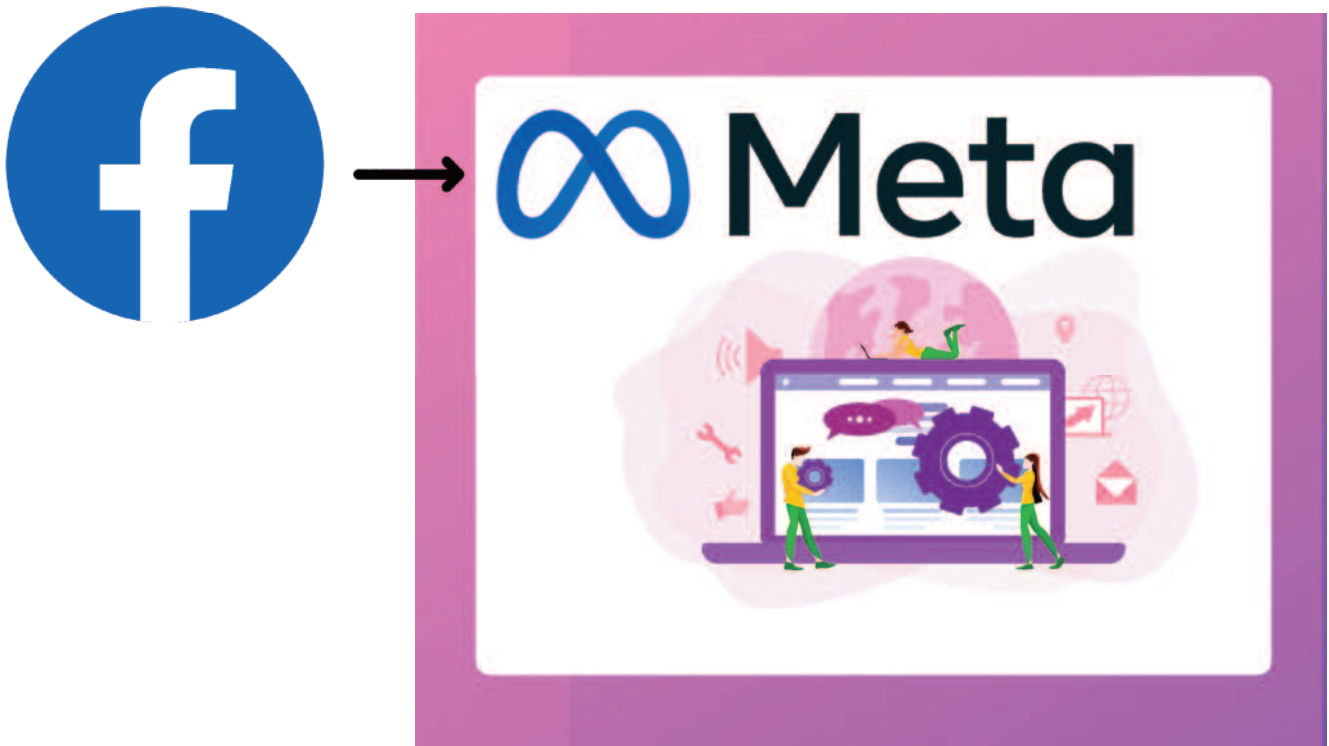
Ha abusato della privacy degli utenti e ha fomentato la diffusione di contenuti tossici e dannosi raggiungendo tre miliardi di persone... Sfruttando la sua enorme disponibilità di dati e denaro, Facebook ha schiacciato o ostacolato chi era percepito come una potenziale minaccia... Ha limitato la possibilità di scelta dei consumatori, soffocato l’innovazione e ridotto le garanzie a tutela della privacy di milioni di americani... Al fianco di Zuckerberg c’era Sheryl Sandberg ex dirigente di Google che ha trasformato la tecnologia di Zuckerberg in una potente macchina da soldi, sfruttando una strategia pubblicitaria innovativa e deleteria che ‘sorvegliava’ gli utenti per ricavarne dati personali. Tale strategia si basa su un preoccupante circolo vizioso: più tempo passavano gli utenti sulla piattaforma, maggiori erano i dati estratti da quest’ultima. Con la scusa dell’accesso gratuito, i consumatori pagavano in altri modi un costo elevatissimo. Per usare Facebook gli utenti non danno denaro. Cedono il proprio tempo, la propria attenzione e i propri dati personali per accedere ai servizi...» (5).





II

DAL METAVERSO ALLA PATOLOGIA



Il metaverso è: «... un mondo online dove le persone possono giocare, lavorare, comunicare in un ambiente virtuale usando strumenti visivi, sensori e cuffie, un internet incarnato dove invece di vedere i contenuti potete starci dentro, in 3D, essendo in presenza di altre persone... È uno spazio condiviso digitale in cui la gente vive e interagisce, è qualcosa che emerge lungo le linee in cui è

emerso internet, è realtà virtuale e realtà amplificata... è sentirsi realmente presenti con un'altra persona, un impero virtuale in cui ogni transazione economica e sociale passa attraverso la sua piattaforma, ricavando denaro da ogni transazione, annuncio o attività sviluppate nel metaverso...» (6).

Ovviamente nel metaverso tutto verrà controllato e monetizzato, come in Facebook.

Perché usarli allora? Perché entrare in questo labirinto? Perché sostituire la realtà quotidiana con la realtà virtuale, nella piazza virtuale di un villaggio globale elettronico e artificiale in cui si viene totalmente osservati/spiati e giudicati da sconosciuti?

Perché sostituire il mondo sociale e naturale intorno a noi per immergersi per ore in un mondo virtuale “interattivo”

soggetti a un controllo totale? Che differenza c'è con la regressione nella droga o nell'alcool (in cui almeno la fuga dalla realtà si accompagna a piacevoli sensazioni corporee)?

Perché usare una tecnologia per distrarsi e fuggire da se stessi e dal mondo, senza corpo, e immergersi in immagini molto più artificiali e realistiche di qualunque film visto al cinema o alla televisione (il metaverso)? Perché vivere in un mondo Disneyano in cui ciascuno vuole fare l'attore dando spettacolo di

se stesso come protagonista, mostrandosi narcisisticamente a tutti come un bambino piccolo che chiede di venire osservato dagli altri per “esistere”/“essere qualcuno”/“essere famoso”” (paradossalmente anche il terrorista che posta su Facebook il proprio video dopo il suicidio e che ‘sarà famoso’ solo post mortem)?

Lo spettacolo inteso come inversione del reale è effettivamente realtà: «Lo spettacolo non è un insieme di immagini, ma un rapporto sociale fra indi-

vidui, mediato dalle immagini... La spettacolarizzazione della realtà prende, in un certo senso, il posto della religione, realizzando l'esilio dei poteri umani in un al di là e fungendo da guardiano del sonno della società moderna incatenata di cui è il cattivo sogno. ... Anche il momento del non-lavoro è completamente consacrato allo spettacolo e quindi funzionale ai rapporti sociali di produzione, di cui lo spettacolo garantisce la conservazione. Garanzia della conservazione è anche l'isolamento delle persone le une dalle altre, ma anche l'isolamento delle masse... Lo spettacolo è il capitale a un tal grado di accumulazione da divenire immagine.» (7).

Diamo ora uno sguardo alla patologia per comprendere il comportamento “più fisiologico” legato all'uso quotidiano del digitale: con il termine hikikomori si descrive una particolare sindrome psicotica che colpisce i giovani e i giovanissimi. La parola giapponese significa “stare in disparte, isolarsi, ritirarsi”. Sono persone che si ritirano socialmente e si rinchiodano in casa, si isolano, a volte sigillano le finestre con carta scura e nastro adesivo. La diffe-



renza con un disturbo psichiatrico maggiore (schizofrenia, depressione maggiore, fobia sociale, disturbo evitante di personalità, disturbo schizoide di personalità, disturbo ossessivo-compulsivo, altre psicosi, ritardo mentale ecc.) è che le uniche interazioni con l'esterno del soggetto hikikomori avvengono attraverso internet, attraverso l'utilizzo di chat, reti sociali e videogiochi, evitando qualsiasi tipo di relazione e comunicazione diretta con altri individui.

Una volta esclusa una diagnosi psichiatrica "classica", per riconoscere un moderno lotofago digitale si possono tenere in conto alcune caratteristiche: l'età fra i 14 e i 30 anni, l'estrazione sociale medio-alta, sesso maschile nel 90% dei casi, figlio unico, genitori entrambi laureati, in genere il padre è assente in famiglia e spesso ricopre incarichi dirigenziali. Spesso le interazioni sono nulle anche con i genitori conviventi se non quando viene passato il piatto con il pasto all'interno della stanza da letto. Fra le cause principali del ritiro autistico si riscontrano la paura degli altri, l'essere stati vittime di bullismo scolastico o di violenze psicolo-

giche fatte di pressioni, derisione e forme di abuso e esclusione dal gruppo, l'incapacità a inserirsi in un gruppo, una forte dipendenza dalla figura materna: il soggetto continua a sentire e percepire la vicinanza della madre come una necessità assolutamente indispensabile, con un estremo bisogno di restarle accanto predisponendosi in un atteggiamento di dipendenza infantile (8).

La patologia dei soggetti hikikomori ci suggerisce dunque che all'origine della regressione verso il mondo di internet ci sarebbe un fallimento della capacità di relazione, una incapacità della figura paterna di separare la madre dal figlio e di introdurlo nel mondo degli adulti, che il paziente rifiuta perché troppo violento o perché gli fa paura affrontarlo (9). Da questo deriva il blocco nello sviluppo evolutivo e il ritorno a un mondo fantastico e mentale simile a un delirio allucinatorio ma mediato dalla tecnologia, un pericoloso inferno mentale simile a una rete di ragno, la rete della Grande Madre (10).

La fascinazione regressiva per il regno della madre, inteso non come la positiva sorgente originaria creativa nutrice ma in

senso negativo di strega divorante che seduce con la sua abbondanza di immagini che distraggono dalla realtà esterna e con la sua apparente innocenza, è alla base del problema (11). Problema che diventa collettivo quando attraverso questa rete mondiale vengono infantilizzati e tenuti legati a sé 3 miliardi di individui in un fantastico e mentale Paese dei Balocchi digitale (nel peggiore dei casi, stiamo escludendo dal discorso le funzioni anche utili di Internet, di cui non ci occupiamo in questa sede).

La fascinazione passa anche attraverso l'eccessiva ingenuità di chi non si rende abbastanza conto dei pericoli del controllo totale dell'informazione esercitato da "Cesare Augusto" e dai suoi funzionari-guardiani-scrutatori e dei pericoli dell'adescamento attraverso la rete: «...Ma la psiche americana è ancora inintelligente.

È per questo che la nostra Intelligence ha fallito! (Hillman qui si riferisce all'attentato alle Torri Gemelle del 2001, N.d.A.) La psiche americana è innocente, immatura e infantile.» E quella europea? «No. L'Europa ha un compito molto importante, ora. Deve tenere a

freno, consigliare, non lasciare che l'attuale amministrazione americana e l'ingenuità della mente americana decidano le sorti del mondo. L'Europa deve essere molto dura con Washington. Gli uomini di Washington sono molto antiquati. Non tecnicamente, ma mentalmente, psicologicamente». Intende dire arretrati? «Intendo ottocenteschi. Hanno sistemi di pensiero che appartengono a un modello più antico di guerra. Qui non c'è una linea Maginot, questa è una guerra religiosa, è una guerra intellettuale, è una guerra psicologica.» Se questa è una guerra psicologica, che fare per risvegliare la psiche americana? «La cosa migliore che gli europei possono fare è complicare il quadro, mostrare la ricchezza della loro cultura, l'articolata complessità della loro educazione e istruzione.» Dovremmo istruire il Presidente degli Stati Uniti? «Dovreste proprio. Ma non credo che ci riuscirete.»... (12)

«Negli anni successivi Zuckerberg avrebbe continuato a ribadire il potere della sua invenzione nel collegare le persone: il mondo intero in effetti. In quel primo periodo però il

suo interesse principale era tutt'altro. In una chat online con un amico chiarì esplicitamente la sua possibilità di accedere ai dati che aveva accumulato (13). All'inizio della conversazione si vantò del fatto che se l'amico avesse avuto bisogno di informazioni su chiunque a Harvard, doveva solo chiederlo.

Z. Ho più di 4000 email, foto, indirizzi, sms.

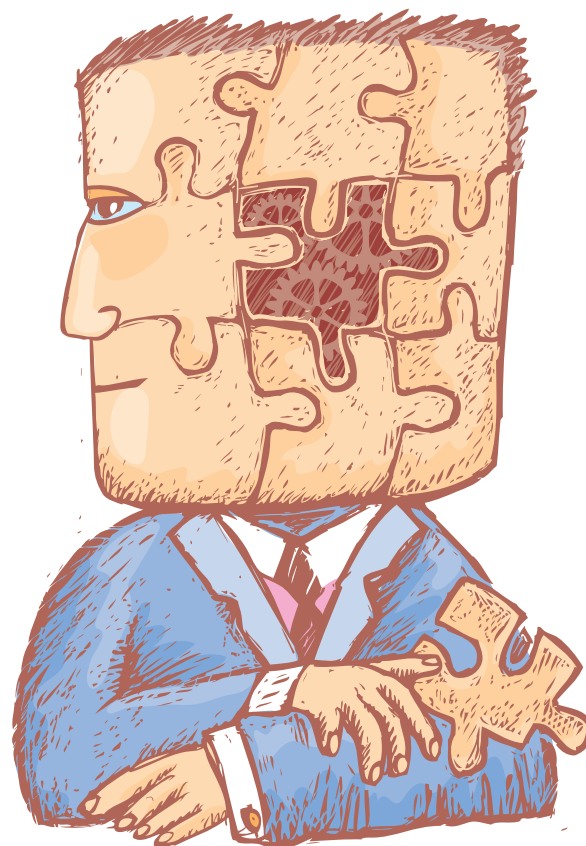
AMICO Come?! Ma come hai fatto?

Z. La gente li ha postati.

Z. Non so perché.

Z. Si "fidano di me".

Z. Idioti» (14)





III

LA MEDUSA DIGITALE

Se non trovo la strada dentro di me, se mi sento troppo solo e sono incapace di reggere il vuoto della solitudine e la riflessione che ne consegue, se mi sento privo di identità e personalità, se la vita è di m... e sono triste, se non riesco ad avere relazioni autentiche e stabili, se non tollero la realtà che ho davanti agli occhi, se voglio illudermi di sapere tutto degli altri, allora manipolo la quotidianità per renderla simile a un film americano.

Lo faccio perché forse ho la mente ingenua di un bambino o di un adolescente oppure ho una lesione narcisistica, ho un'incostanza nella relazione con l'altro, ho bisogno di un pubblico, di una madre, di un padre, di un amico immaginario che mi guardino, che mi facciano esistere, subito, ora. Sostituisco la voce di un uomo o la voce interiore di un Dio o dell'anima (sogno) con un meccanismo elettronico, un dio artificiale, un robot. Vengo risucchiato dall'immagine esterna e perdo quella interiore (che magari non ho mai avuto o era troppo fragile = narcisismo, dissociazione dell'io dalla base inconscia).



Allora vado in scena come se fossi a Hollywood o a Cinecittà o in TV, fuggendo e distraendomi, inventando storie, indossando maschere (face-book), allora entro in uno spazio magico e virtuale, o forse nella droga, rinuncio alla mia autonomia, divento dipendente, mi asservisco a una macchina, a un computer, allo schermo di uno smartphone credendoli esseri viventi e abitati da persone “reali”.

Proietto anche la mia psiche inconscia su questi schermi e le figure che ho dentro le cerco là fuori: questo a mio avviso è la chiave del successo di Internet (15).

In questa piazza virtuale globale, creata da “Cesare Augusto” come un moderno, enorme Colosseo per la plebe mondiale, ho la possibilità di essere altro di ciò che sono veramente, indosso una maschera teatrale come in un carnevale di Rio de Janeiro virtuale (magari sono un pedofilo e mi travesto da bambina di dodici anni e nessuno se ne accorge, oppure sono una donna e mi fingo uomo o viceversa, sono vecchio e mi trasformo in giovane, sono brutto e divento attraente...). Qui ritrovo gli amici perduti,

vado contro il tempo e contro l'evoluzione psicologica, non reggo la frustrazione della perdita delle cose e delle persone, non reggo la sofferenza che mi farebbe maturare e crescere: regredisco! E così rinuncio a una condivisione autentica, a una collettività reale, in un mondo senza corpo, di fronte all'occhio di Medusa di una telecamera/schermo che affascina e pietrifica: non rifletto ma mi esibisco narcisisticamente, istericamente, spesso da solo (selfie = self = da solo).

Mi dimentico il mito che narra dell'adolescente e solitario Narciso innamorato di se stesso che dopo avere rifiutato l'amplesso con la ninfa Eco (che si è suicidata per questo, fragile e incapace di tollerare la perdita) è morto annegato nello stagno su cui contemplava la sua bella immagine, il suo bel volto: Narciso scambia per reale quella che è solo un'immagine ed è incapace di amare altri che se stesso e di creare rapporti autentici.

L'ego-adolescente immaturo si dissolve così nell'inconscio-madre o nella coscienza collettiva, anche mentalmente: perde l'individualità, resta un uomo-massa, facile preda del dittato-

re (anche virtuale-digitale) del momento e della propaganda. La nostra società è così purtroppo.

Quindi l'occhio della Medusa digitale (o anche televisiva) risucchia come un ragno la sua preda, che è la mente di chi ne viene affascinato (16). Solo uno sguardo riflesso attraverso lo specchio di Mercurio e Atena impediscono all'eroe, a Perseo, a noi, di impazzire e morire. Solo la capacità critica e l'analisi psicologica o la spiritualità autentica ci permettono di non essere fagocitati dalle immagini caotiche e narcisistiche del mondo digitale, con la loro sovrabbondanza ipnotica che azzerava la profondità di pensiero: l'eccesso di informazione uccide, impedisce di pensare perché satura la mente (17).

Medusa è una metafora della psicosi e della paranoia che paralizzano catatonicamente l'uomo (v. sopra Hikikomori) (18). È una figura psichica attiva nel mondo immaginale che abita con le sorelle sul fondo dell'Oceano, cioè nelle profondità dell'inconscio collettivo e che può venire proiettata all'esterno, su uno schermo televisivo o di PC per esempio, o su una persona reale: è da lì

che viene la follia. È anche per questo che il mondo digitale incontrollato può diventare così pericoloso e disgregante per un io immaturo, è per questo che bisogna sapere che c'è chi si immedesima con l'occhio di Medusa/occhio del Grande Fratello/occhio di "Cesare Augusto"/occhio del genitore critico/occhio del potere paranoide e sfruttando la forza delle immagini guadagna molto denaro con questo diabolico furto di anime dei sudditi/utenti (19).

Medusa è lo sguardo aggressivo e persecutorio, l'occhio paranoide o psicotico che pietrifica dal terrore con la minaccia di morte, l'occhio che ti fissa, che blocca la vita, che la paralizza o ne rende impossibile l'evoluzione per la paura che provoca (bloccati, da soli, di fronte a un computer, ecco il risultato, v. ancora Hikikomori...) (20).

È l'occhio-coscienza del predatore/serpente che congela chi ne è vittima e si sente osservato ma non rassicurato, è "l'occhio divino" che perseguita Caino per le colpe che ha commesso o che potrebbe commettere.

Medusa è l'opposto della riflessione e dell'integrazione nella personalità delle immagini,

siano esse interne come i sogni oppure esterne come le nostre fantasie diurne. È anche per questo che bisogna incontrare e parlare con le persone e non con le loro immagini virtuali sullo schermo: solo nel primo caso c'è vita, c'è relazione autentica e non finzione, solo nel primo caso esiste il corpo che è il metro della realtà e uccide la fascinazione dell'immagine virtuale, mentale, lunare (infatti nello yoga, nello zen o nella bioenergetica, si richiede di fare esercizi corporei per poter spegnere il ronzio della mente-scimmia, del pensiero/immagini ossessivi, e ritornare nel centro di se stessi, nella pancia, due dita sotto l'ombelico, in quiete) (21).

Spunti di riflessione

La relazione medico-paziente, caso particolare di relazione umana di dipendenza da una figura teoricamente autorevole, dovrebbe essere oggi in grado di sottrarci al fascino di Medusa e al potere diabolico di "Cesare Augusto". Allo stesso modo in cui uno psichiatra con la relazione e i farmaci (22), tenta di riportare nel proprio mondo un paziente schizofrenico autistico o un grave tossicodipendente vittima della droga così il medico dovrebbe avere una forza morale e riflessiva superiore a quella del mondo delle immagini di internet per essere veramente terapeutico e non solo un ingegnere del corpo (cosa





peraltro degna di nota, nessuno nega l'efficacia di questo approccio).

Se il distacco emotivo e la prevalenza della tecnologia nella medicina impediscono il rapporto autentico con il paziente la patologia si ripresenterà sotto un'altra forma (somatizzazione) finché non ne verrà svelato anche il suo significato profondo e non solo il danno superficiale corporeo (23). Ecco perché, in un'epoca come la nostra, solo la percezione delle immagini interiori e la loro comprensione possono ridare al medico quella forza e quella autorevolezza che ancora avevano prima che l'attuale vaso di Pandora delle mentali immagini esterne venisse alla luce.

* *In tedesco Zucker significa zucchero e Berg, montagna*

Note e riferimenti bibliografici

1. Capitolo IV, Mécanique et mystique:

« ...Or, dans ce corps démesurément grossi, l'âme reste ce qu'elle était, trop petite maintenant pour le remplir, trop faible pour le diriger. D'où le vide entre lui et elle. D'où les redoutables problèmes sociaux, politiques, internationaux, qui sont autant de définitions de ce vide et qui, pour le combler, provoquent aujourd'hui tant d'efforts désordonnés et inefficaces : il y faudrait de nouvelles réserves d'énergie potentielle, cette fois morale. Ne nous bornons donc pas à dire, comme nous le faisons plus haut, que la mystique appelle la mécanique. Ajoutons que le corps agrandi attend un supplément d'âme, et que la mécanique exigerait une mystique. Les origines de cette mécanique sont peut-être plus mystiques qu'on ne le croirait; elle ne retrouvera sa direction vraie, elle ne rendra des services proportionnés à sa puissance, que si l'humanité qu'elle a courbée encore davantage vers la terre arrive par elle à se redresser, et à regarder le ciel.

https://fr.m.wikisource.org/wiki/Les_Deux_Sources_de_la_morale_et_de_la_religion.

2. 116,2 miliardi dollari nel 2021.

3. fortune.com, nov. 5 2021, Robert Hackett and Declan Harty Newsletters-data sheet.

4. Sheera Frenkel e Cecilia Kang. Facebook: l'inchiesta finale. Einaudi, Torino. 2021. Pag. 362.

5. Sheera Frenkel e Cecilia Kang. Facebook: l'inchiesta finale. Einaudi, Torino. 2021. Pag. 6-7.

6. BBC news del 23 luglio 2021.

7. Guy Debord, La società dello spettacolo (1967), Baldini Castoldi ed., Milano, 2017.

8. Moretti S. (2010). Hikikomori. la solitudine degli adolescenti giapponesi. rivista di criminologia, vittimologia e sicurezza. IV (3) pp. 41-48. ISSN 1971-033X.

9. Intesa qui in senso simbolico, riflessivo, educativo e spirituale come funzione di rinascita, di crescita, di maturazione e individuazione.

10. rete mondiale = world wide web = www. Una mondiale rete di ragno.

11. La strega/internet che offre la mela avvelenata all'ingenua Biancaneve/utente per ucciderla/risucchiarla/renderla dipendente nel mondo mentale-virtuale-eidetico, tanto per intenderci. Oppure Medusa che paralizza con lo sguardo-occhio che pietrifica, metafora della psicosi (in questo caso specifico occhio di Medusa = schermo televisivo o di smartphone o di PC).

12. James Hillman. La mia America ingenua. Intervista con Silvia Ronchey in: 'La Stampa' del 19 settembre 2001. E infatti oggi (2022) non ci siamo riusciti: l'Europa è sottomessa militarmente alla NATO e agli USA... N.d.A.

13. N. Carlson, "Embarrassing and damaging" Zuckerberg. IMS Confirmed by Zuckerberg, in : Business Insider, 13 settembre 2010.

14. Sheera Frenkel e Cecilia Kang. Facebook: l'inchiesta finale. Einaudi, Torino. 2021. Pag. 31.

15. Carl Gustav Jung affermava che: "Quanto più un fatto interiore non viene reso cosciente, si produce fuori, come destino. Ossia quando il singolo rimane indiviso e non diventa cosciente del suo antagonismo interiore il mondo deve per forza rappresentare quel conflitto..." C.G. Jung, in: Opere vol. 9/2, Aion, Ricerche sul simbolismo del Sé, p. 67, Torino: Bollati Boringhieri ed., 1982.

16. "...il successo di Facebook deriva da operazioni architettate da dietro a uno specchio unidirezionale per tenerci nell'ignoranza e avvolte in una nebbia di diversivi, eufemismi e menzogne". S. Zuboff, You are now remotely controlled, in: The New York Times, 24 gennaio 2020. Il corsivo è dell'autore.

17. "Noi mettiamo in comunicazione le persone. Punto. È per questo che tutto il lavoro che facciamo per espanderci è giustificato. Tutte le pratiche dubbie per importare i contatti. Tutto il linguaggio velato che aiuta le persone a essere trovate dagli amici. Tutto il lavoro che facciamo per introdurre più comunicazione. Il lavoro che probabilmente dovremo fare in Cina un giorno. Tutto quanto. E così mettiamo in comunicazione sempre più persone. Può essere una cosa brutta, se la rendono negativa. Magari costerà la vita a qualcuno che sarà esposto al bullismo. Magari qualcuno morirà in un attacco terroristico coordinato con i nostri strumenti. In ogni caso mettiamo in comunicazione le persone. L'orribile verità è che crediamo così profondamente nella missione di mettere in comunicazione le persone che qualunque cosa ci permetta di farlo meglio e più spesso è de facto buona." R. Mac, C. Warzel e A. Kantowitz, Growth at Any Cost: Top Facebook Executive Defended Data Collection in 2016 Memo – and Warned that Facebook Could Get People Killed, in: BuzzFeed News, 29 marzo 2018. (Il corsivo è dell'A).

18. Niel Micklem. L'immagine intollerabile. Lo sfondo mitico della psicosi. In: Babele n. 29, gennaio-aprile 2005, rivista dell'Istituto di Ortofonia, Roma.

19. "In conclusione non potevamo compromettere i profitti, ha osservato un analista dei dati impegnato in questi esperimenti, Mark voleva comunque che la gente usasse Facebook il più possibile, il più spesso possibile". Sheera Frenkel e Cecilia Kang. Facebook: l'inchiesta finale. Einaudi, Torino. 2021. Pag. 345.

20. "Zuckerberg ascoltava con la sua espressione notoriamente inquietante. Nelle conversazioni uno a uno era in grado di mantenere lo sguardo fisso per diversi minuti. Ne risultavano silenzi lunghi e penosi. I collaboratori di vecchia data giustificavano questa stranezza con clemenza, sostenendo che la mente di Zuckerberg assorbisse ed elaborasse le informazioni come un computer." Sheera Frenkel e Cecilia Kang. Facebook: l'inchiesta finale. Einaudi, Torino. 2021. Pag. 231. Il corsivo è dell'autore.

21. Karlfried Von Durckheim. Hara. Il centro vitale dell'uomo secondo lo Zen. Edizioni Mediterranee, Roma, 1975.

22. Che rappresentano lo spirito e la materia uniti, in azione complementare e dialettica, simbolicamente raffigurati dai due serpenti del caduceo mercuriale medico.

23. Maurizio Albertini. Medicina cura te stessa. In: Pain Nursing Magazine, Italian Online Journal, numero 1-3 2021.

Roma Pain Days

CALL FOR ABSTRACT

Let's meet at the Hybrid Congress!

SEPTEMBER
2-3
• 2022 •

TOPICS



- Acute pain
- Chronic pain
- Neuropathic pain
- Rheumatologic pain
- Pain in palliative cares
- Pharmacological management of pain
- Interventional management of pain
- Ultrasound support in interventional pain management
- COVID and pain patients' management
- Safety in pain management



CONGRESS CHAIR

Giustino Varrassi
President, Paolo Procacci Foundation (FPP)
Rome, Italy

CONGRESS VENUE

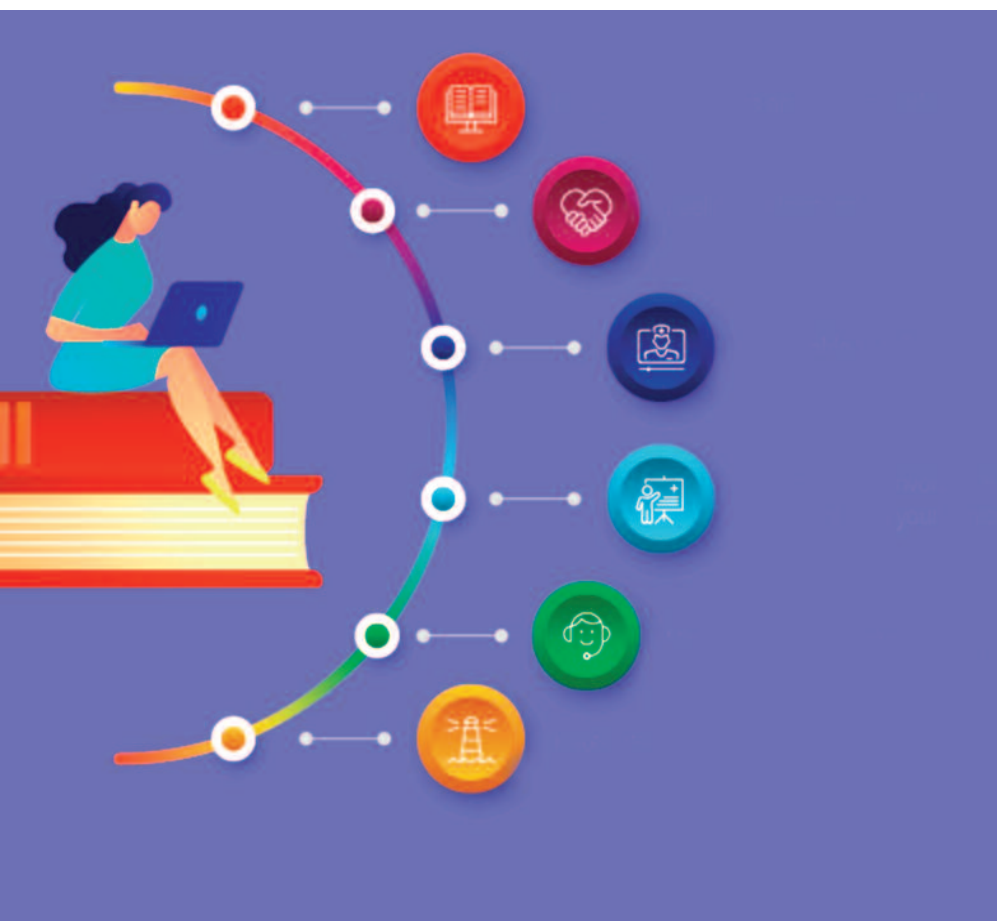
Hotel NH Collection Roma Centro
Via dei Gracchi, 324
00192 Roma RM

PLANNING

ORGANIZING SECRETARIAT: PLANNING CONGRESSI Srl
Via Guelfa, 9 - 40138 Bologna (Italy)
M.+39 338 6373768
e.ripa@planning.it - www.planning.it



L'importanza dell'alfabetizzazione sanitaria per il **paziente** con **dolore cronico**



L'alfabetizzazione sanitaria è la capacità di una persona di accedere, comprendere e utilizzare le informazioni in modo tale da promuovere e mantenere una buona condizione di salute. L'Organizzazione Mondiale della Sanità la considera una tematica rilevante e una risorsa chiave per tutti noi quando si tratta di prendere decisioni sulla nostra salute e migliorare i risultati sanitari.

La Presidente della European Pain Federation, Brona Fullen, ha particolarmente a cuore l'argomento, tanto da aver avviato una campagna di sensibilizzazione europea "Plain Talking", ritenendo la tematica sicuramente utile per le persone che convivono con il dolore, per aiutarle a comprendere e gestire attivamente la propria salute.

La campagna di alfabetizzazione sanitaria "Plain Talking" è rivolta sia ai medici che alle persone che convivono con il dolore. Intende lavorare non solo sul

concetto e sull'impatto dell'alfabetizzazione sanitaria, ma mira anche al miglioramento della comunicazione tra le persone che convivono con il dolore e i medici, sviluppando una serie di materiali e risorse utili per tutti.

Le persone che convivono con il dolore hanno infatti il diritto di comprendere la loro condizione e i medici dovrebbero comunicarlo in modo chiaro e comprensibile, adattando il loro linguaggio alle esigenze della persona. Il risultato è una migliore conoscenza e responsabilizzazione per la persona che vive con il dolore e una maggiore capacità di impegnarsi in modo proattivo nel processo di cura indicato dal terapeuta. Inoltre è assodato che la capacità di autogestione è importante per il trattamento delle condizioni di dolore che richiedono la collaborazione attiva del paziente nel piano terapeutico.

La mancanza di alfabetizzazione sanitaria può invece creare problemi: scarsa aderenza alla terapia, peggioramento dei sintomi, sovra richieste di assistenza

sanitaria, comunicazione inadeguata tra paziente e medico.

Le conseguenze economiche sono state calcolate indicativamente in un aumento dal 3 al 5% delle spese sanitarie, per questo l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato la carenza di alfabetizzazione sanitaria un problema di interesse globale e affrontarlo è uno degli obiettivi dell'Agenda di lavoro OMS 2023 per lo sviluppo sostenibile.

Linguaggio semplice e chiaro, test e semplici tecniche di apprendimento

Sono stati elaborati vari questionari convalidati per stabilire i livelli di alfabetizzazione sanitaria: il Test of Functional Health Literacy in Adults (TOFHLA), il Newest Vital Sign (NVS) e il Single Item Literacy Screener (SILS), che pone una sola domanda: "Quante volte hai bisogno che qualcuno ti aiuti quando leggi istruzioni, opuscoli o altro materiale scrit-

to dal medico o dal farmacista?"

La scala di misurazione è da 1 (mai) a 5 (sempre), valori dopo il 2 (raramente) sono considerati indicativi di difficoltà di lettura e comprensione.

Per aiutare il processo educativo dei pazienti gli operatori sanitari sono cruciali per dare il loro contributo, per esempio usando un linguaggio semplice, non tecnico, spiegando la terminologia medica complessa quando viene utilizzata, se si forniscono informazioni compilarle sempre con uno stile accessibile, tarato sulla capacità di lettura media, usare grafica esplicativa se necessario.

Chiedere ai pazienti di ripetere ciò che è stato detto loro con le loro parole, che permette facilmente di valutare la comprensione da parte delle informazioni fornite.

Far sì che i pazienti si pongano e si rispondano a queste tre domande, considerate molto utili, per esempio, per aumentare il coinvolgimento nelle sessioni di fisioterapia: qual è il mio problema principale? cosa devo fare? perché è importante



per me farlo?

Nell'opuscolo dell'EFIC a cura di Laura Mackey (Coordinatrice del Gruppo di lavoro EFIC sull'Health literacy), Harriet Wittink, Magdalena Kocot-Kępska, Brona Fullen, Nadja Nestle, oltre a una grafica chiara ed essenziale, è stata inserita una interessante bibliografia di riferimento che riproduciamo qui in fondo all'articolo, mentre nella pagina a fianco pubblichiamo la locandina della campagna. (LS)



Linkografia e bibliografia utile

- <https://europeanpainfederation.eu>
- Readable.com, esempio di sito utile per misurare il livello di difficoltà di lettura
- Plain language
<https://www.plainlanguage.gov/resources/content-types/healthcare/>
- Institute for Healthcare Improvement – Ask Me 3: Good Questions for your Good Health
<http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/Ask-Me-3-Good-Questions-for-Your-Good-Health.aspx>
- National Institute of Health: Clear Communication – Health Literacy.
<https://www.nih.gov/institutes-nih/nih-office-director/office-communications-public-liaison/clear-communication/health-literacy>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2013. Management of chronic pain: SIGN publication no.136 [Online]. Edinburgh
<http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN136.pdf>
- World Health Organisation – 2030 Agenda for Sustainable Development
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-PND-17.5>

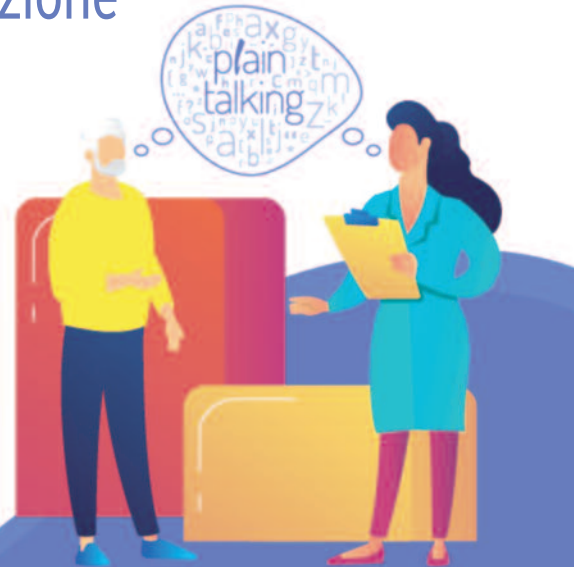
- Moseley L, Butler D.S. 2015. Fifteen Year of Explaining Pain: The Past, Present, and Future. *The Journal of Pain*, 16(9): 807-813.
- Wittink H, Oosterhaven J. 2018. Patient education and health literacy. *Musculoskeletal Science and Practice*, 38: 120-127.
- Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern, DJ, Crotty K. 2011. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Annals of Internal Medicine*, 155, 97-107.
- Mackey L M, Doody C, Werner EL, Fullen BM. 2016. Self-management skills in chronic disease management: what role does health literacy have? *Medical Decision Making*, 36(6):741-59.
- Nielsen-Bohman L, Panzar AM, Hamlin B, Kinding DA. 2004. A prescription to end confusion, Institute of Medicine.
- Sorensen K, Van den Brouke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z, Brand H. 2012. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health*. 12, 80.
- Mackey LM, Blake C, Casey MB, Power CK, Victory R, Hearty C, Fullen BM. 2019. The impact of health literacy on health outcomes in individuals with chronic pain: a cross-sectional study *Physiotherapy*, 105(3): 346-353.
- Devraj R, Herndon CM, Griffin J. 2013. Pain awareness and medication knowledge: a health literacy evaluation. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 27,19-27.
- Loke YK, Hinz I, Wang X, Rowlands G, Scott D, Salter C. 2012. Impact of health literacy in patients with chronic musculoskeletal disease—systematic review. *PLoS One*, 7, e40210.
- Vernon J, Vernon A, Trujillo S, Rosenbaum S, DeBuono, B. 2007. Low Health Literacy: Implications for National Health Policy. University of Connecticut.
- Eichler K, Wieser S, Brugger U. 2009. The costs of limited health literacy: a systematic review. *Int J Public Health*, 54, 313-24.
- Parker RM, Baker DW, Williams MV, Nurss J. The test of functional health literacy in adults. *J Gen Intern Med*. 1995;10(10): 537-41.
- Weiss BD, Mays MZ, Martz, W, Castro KM, DeWalt DA, Pignone MP, Mockbee J, Hale FA. 2005. Quick assessment of literacy in primary care: The Newest Vital Sign. *The Annals of Family Medicine*, 3, 514-522.
- Morris NS, MacLean CD, Chew LD, Littenberg B. 2006. The Single Item Literacy Screener: evaluation of a brief instrument to identify limited reading ability. *BMC Fam Pract*, 7, 21.
- Schaffler J, Leung K, Trembley S, Merdsoy L, Belzile E, Lambrou A, Lambert SD 2018. The Effectiveness of Self-Management Interventions for Individuals with Low Health Literacy and/or Low Income: A Descriptive Systematic Review. *J Gen Intern Med* 33(4):510-23.
- Yen L, Leasure A.R. 2019. Use and Effectiveness of the Teach-Back Method in Patient Education and Health Outcomes. *Federal Practitioner*. 36(6):284-289.
- Kiser K, Jonas D, Warner Z, Scanlon K, Shilliday BB, DeWalt DA. 2012. A randomized controlled trial of a literacy-sensitive self-management intervention for chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Gen Intern Med*, 27, 190-5.
- Eckman MH, Wise R, Leonard AC, Dixon E, Burrows C, Khan F, Warm E. 2012. Impact of health literacy on outcomes and effectiveness of an educational intervention in patients with chronic diseases. *Patient Educ Couns*, 87, 143-51.
- Toibin M, Pender M, Cusack T. 2017. The effect of a healthcare communication intervention — ask me 3; on health literacy and participation in patients attending physiotherapy, *European Journal of Physiotherapy*, 19(suppl) 12-14.



Che cos'è l'alfabetizzazione sanitaria interattiva?

L'alfabetizzazione sanitaria interattiva riguarda la nostra capacità di usare le abilità culturali e sociali per comunicare ad altri, nella vita di tutti i giorni, il nostro stato di salute. Per esempio, quando abbiamo appuntamento con il medico o partecipiamo all'incontro di un gruppo di supporto.

Indica anche quanto siamo capaci di acquisire informazioni da queste attività o da quanto leggiamo sui libri e sul web e il modo in cui usiamo queste informazioni come ausilio nella gestione del dolore.



Componenti dell'alfabetizzazione sanitaria



Letteratura scientifica

Recenti pubblicazioni dei soci



Per segnalare articoli scrivere a:
redazione@aisd.it

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

Quality of life and psychological assessment in patients with Fibromyalgia Syndrome during COVID-19 pandemic in Italy: prospective observational study

Schweiger V, Secchettin E, Perini G, Martini A, Donadello K, Gottin L, Del Balzo G, Varrassi G, Polati E.

Quality of life and psychological assessment in patients with Fibromyalgia Syndrome during COVID-19 pandemic in Italy: prospective observational study

Signa Vitae. 2022. 18(1);41-46 - DOI: 10.22514/sv.2021.127

Introduction:

Chronic pain patients who undergo to stressful events may experience worsening in pain, sleep, and quality of life (QoL).

The primary objective of this observational study was to compare QoL and sleep parameters before and after the COVID-19 lockdown in patients with Fibromyalgia Syndrome (FMS). The psychological impact of lockdown was also assessed, as well as the emotional impact of the pandemic and its correlations with patient socio-demographics.



Letteratura scientifica

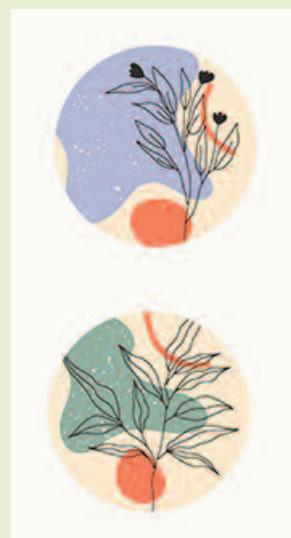
Methods:

Patients aged ≥ 18 years with FMS diagnosed according to ACR (American College of Rheumatology) 2016 Criteria with at least one pre-pandemic QoL and sleep evaluation were included. QoL and sleep disturbances were analyzed by comparing scores on the Fibromyalgia Impact Questionnaire-Revised (FIQ-R), the 12-item Short Form Survey (SF-12), and the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) before and after the first lockdown in Italy (March to May 2020). Psychological impact was investigated via a 52-item survey of daily life changes in FMS management during the lockdown and emotional impact with the Impact Event Scale-Revised (IES-R) tool during the onset period after the lockdown. Questionnaire responses were correlated with patients' socio-demographics.

Results:

Questionnaires were submitted via email to 54 patients; 37/54 patients (63.7%) returned them. QoL and sleep disturbances showed no statistically significant worsening. However, the psychological impact survey revealed that 3 out of 5 patients feared very much for their family members' lives during lockdown. The emotional impact survey disclosed 72.7% of patients with psychological distress.

Conclusions: While questionnaire responses showed no significant changes in QoL and sleep after the COVID-19 lockdown in this sample of FMS patients, the emotional investigation revealed moderate/severe psychological distress not detected by commonly used QoL tests in FMS.





Bodily Illusions and Motor Imagery in Fibromyalgia

Scandola M, Pietroni G, Landuzzi G, Polati E, Schweiger V, Moro V.

Bodily Illusions and Motor Imagery in Fibromyalgia.

Frontiers in Human Neuroscience 2022; 15, article 798912
doi=10.3389/fnhum.2021.798912

Fibromyalgia (FM) is characterised by chronic, continuous, widespread pain, often associated with a sense of fatigue, non-restorative sleep and physical exhaustion. Due to the nature of this condition and the absence of other neurological issues potentially able to induce disorders in body representations per se, it represents a perfect model since it provides an opportunity to study the relationship between pain and the bodily self. Corporeal illusions were investigated in 60 participants with or without a diagnosis of FM by means of an ad hoc devised interview. In addition, motor imagery was investigated and illusions relating to body part movements and changes in body size, feelings of alienness, and sensations of body parts not belonging to one's own body (disownership and somatoparaphrenic-like sensations) were found. Crucially, these symptoms do not correlate with any of the clinical measures of pain or functional deficits. The results showed that motor imagery was also impaired, and the severity of the deficits found correlated with the functional impairment of the participant. This indicates that disorders in body representations and motor imagery are part of the clinical expression of FM. However, while motor imagery seems to be linked to reduced autonomy and functional deficits, bodily illusions are independent and potentially represent a concurrent symptom.

Opioid-Induced Constipation in Real-World Practice: A Physician Survey, 1 Year Later

Alvaro D, Coluzzi F, Gianni W, Lugoboni F, Marinangeli F, Massazza G, Carmine Pinto C & Varrassi G

Opioid-Induced Constipation in Real-World Practice: A Physician Survey, 1 Year Later.

Pain Ther (2022). doi.org/10.1007/s40122-022-00354-4

Introduction

Opioid-induced constipation (OIC) is the most common adverse effect of opioid therapy, but it is underdiagnosed and undertreated. Last year, a survey among Italian healthcare providers revealed important differences in the clinical management of OIC across physician specialties, the need of standardization of diagnosis and treatment, and the urgency of further education. Herein, we submitted an updated version of the survey to the same cohort of experts to evaluate potential progress.

Methods

The online survey included 15 questions about OIC. Responses were analyzed descriptively and aggregated by physician specialty.

Results

A total of 190 physicians completed the survey. Most respondents (65%) did not feel adequately educated about OIC despite general consensus regarding interest in the topic and acknowledgement of OIC impact on patients' QoL and adherence to opioid therapy. Overall, 55–77% of physicians regularly evaluated intestinal function or OIC symptoms in patients receiving opioid therapy, with one-third of respondents implementing it in the past year. Even though the most common method for assessment was still patient diary, the use of specific scales underwent a small but significant increase compared to the previous year, with major implementation in the use of Rome IV criteria. As regards first-line treatment, most respondents (49%) preferred macrogol prophylaxis followed by macrogol plus another laxative. For second-line treatment, we revealed a growth in the prescription of peripherally acting mu-opioid receptor antagonists (PAMORAs), with 46% of all the respondents having increased their use during the past year.

Conclusions

Despite some limitations, our study demonstrated a slow but important step closer to standardization of diagnosis and treatment of OIC. Further educational and training efforts should be put in place to favor best evidence-based clinical practice.



The Human-Restricted Isoform of the $\alpha 7$ nAChR, CHRFAM7A: A Double-Edged Sword in Neurological and Inflammatory Disorders

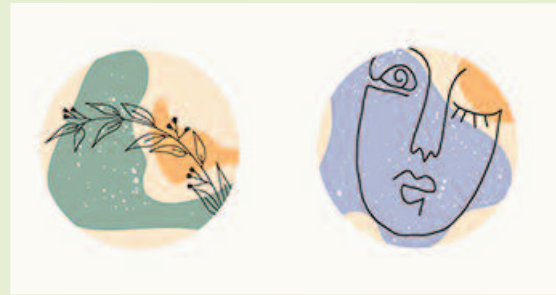
Di Lascio S, Fornasari D, Benfante R.

The Human-Restricted Isoform of the $\alpha 7$ nAChR, CHRFAM7A: A Double-Edged Sword in Neurological and Inflammatory Disorders.

Int J Mol Sci. 2022 Mar 22;23(7):3463. doi: 10.3390/ijms23073463. PMID: 35408823; PMCID: PMC8998457.



CHRFAM7A is a relatively recent and exclusively human gene arising from the partial duplication of exons 5 to 10 of the $\alpha 7$ neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit ($\alpha 7$ nAChR) encoding gene, CHRNA7. CHRNA7 is related to several disorders that involve cognitive deficits, including neuropsychiatric, neurodegenerative, and inflammatory disorders. In extra-neuronal tissues, $\alpha 7$ nAChR plays an important role in proliferation, differentiation, migration, adhesion, cell contact, apoptosis, angiogenesis, and tumor progression, as well as in the modulation of the inflammatory response through the "cholinergic anti-inflammatory pathway". CHRFAM7A translates the dup $\alpha 7$ protein in a multitude of cell lines and heterologous systems, while maintaining processing and trafficking that are very similar to the full-length form. It does not form functional ion channel receptors alone. In the presence of CHRNA7 gene products, dup $\alpha 7$ can assemble and form heteromeric receptors that, in order to be functional, should include at least two $\alpha 7$ subunits to form the agonist binding site. When incorporated into the receptor, in vitro and in vivo data showed that dup $\alpha 7$ negatively modulated $\alpha 7$ activity, probably due to a reduction in the number of ACh binding sites. Very recent data in the literature report that the presence of the duplicated gene may be responsible for the translational gap in several human diseases. Here, we will review the studies that have been conducted on CHRFAM7A in different pathologies, with the intent of providing evidence regarding when and how the expression of this duplicated gene may be beneficial or detrimental in the pathogenesis, and eventually in the therapeutic response, to CHRNA7-related neurological and non-neurological diseases.



High-resolution ultrasound in the diagnosis of failed carpal tunnel decompression: a study of 35 cases

Carità E, Donadelli A, Laterza M, Perazzini P, Tamburin S, Zanette G.

High-resolution ultrasound in the diagnosis of failed carpal tunnel decompression: a study of 35 cases.

J Hand Surg Eur Vol. 2022 Jan 8;17531934211068636.

doi: 10.1177/17531934211068636. Epub ahead of print. PMID: 35000473.



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





A Review of Aceclofenac: Analgesic and Anti-Inflammatory Effects on Musculoskeletal Disorders

Iolascon G, Giménez S, Mogyorósi D.

A Review of Aceclofenac: Analgesic and Anti-Inflammatory Effects on Musculoskeletal Disorders.

J Pain Res. 2021 Nov 30;14:3651-3663. doi: 10.2147/JPR.S326101. PMID: 34876850; PMCID: PMC8643213.

•••

Aceclofenac is an oral non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) with anti-inflammatory and analgesic properties. Although there are some differences in the authorized indications between countries, aceclofenac is mainly recommended for the treatment of inflammatory and painful processes, such as low back pain (LBP), scapulohumeral periarthritis, extraarticular rheumatism, odontalgia, and osteoarthritis (OA), rheumatoid arthritis (RA), and ankylosing spondylitis (AS). The analgesic properties and tolerability profile of aceclofenac in musculoskeletal disorders are reviewed, focusing on relevant and recent studies. The efficacy and safety comparison of aceclofenac with other analgesics and anti-inflammatory agents in OA, AS, RA, and LBP is described. Relevant studies were identified following a literature search of PubMed using the terms "aceclofenac" and "clinical trials" published from 1 Jan 1992 to 1 Jan 2020. Aceclofenac is at least as effective as other NSAIDs in reducing pain and/or improving functional capacity in chronic pain conditions (OA, AS, RA, and LBP). It is generally well tolerated and appears to have a more favorable GI profile than other NSAIDs. Thus, current evidence indicates that aceclofenac is a useful option for the management of pain and inflammation across a wide range of painful conditions.



Bioethics in an oncological surgery unit during the COVID-19 pandemic: the Verona experience

Tuveri, M., Bassi, C., Esposito A., Polati E., et al.

Bioethics in an oncological surgery unit during the COVID-19 pandemic: the Verona experience.

Updates Surg (2022). <https://doi.org/10.1007/s13304-022-01279-5>

•••

The spread of COVID-19 has overwhelmed medical facilities across the globe, with patients filling beds in both regular wards and in intensive care units. The repurposing of hospital facilities has resulted in a dramatic decrease in the capacity of hospitals—in terms of available beds, surgical facilities, and medical and nursing staff—to care for oncology patients. The Italian National Board of Bioethics provided precise and homogeneous guidelines for the allocation of the scarce resources available. In our experience, strictly following these general guidelines and not considering the clinical vocation of each single health care center did not allow us to resume usual activities but generated further confusion in resource allocation. To face the scarcity of available resources and guarantee our patients fair access to the health care system we created a surgical triage with four fundamental steps. We took into consideration “well defined and widely accepted clinical prognostic factors” as stated by the Italian Society of Anesthesia and Resuscitation. We were able to draw up a list of patients giving priority to those who theoretically should have a greater chance of overcoming their critical situation. The age criterion has also been used in the overall evaluation of different cure options in each case, but it has never been considered on its own or outside the other clinical parameters. Although not considered acceptable by many we had to forcefully adopt the criterion of comparison between patients to give priority to those most in need of immediate care.



Equianalgesia, opioid switch and opioid association in different clinical settings: a narrative review

De Iaco F, Mannaioni G, Serra S, Finco G, Sartori S, Gandolfo E, Sansone P, Marinangeli F.

Equianalgesia, opioid switch and opioid association in different clinical settings: a narrative review.

Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022 Mar;*26(6):2000-2017.* doi: 10.26355/eur-rev_202203_28349. PMID: 35363351.



Emergency or postoperative pain often represents an authentic challenge in patients who were already on opioid treatment for chronic pain. Thus, their management requires not only the physician's ability to treat acute pain, but also competence in switching the opioid that lost efficacy. Different aspects should be considered, such as opioids titration, switching, association and equianalgesia.

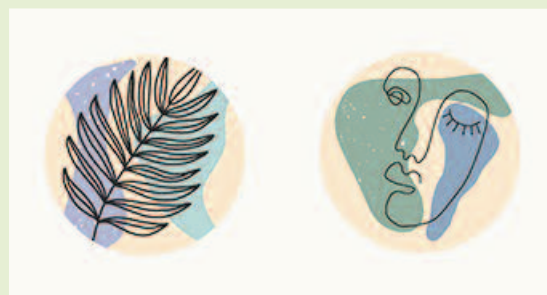
The objective of this paper is to provide a narrative review, which has been elaborated and discussed among clinicians through an iterative process involving development and review of the draft during two web-based meetings and via email. This expert opinion aims to facilitate the correct opioid use through appropriate practices with a focus on pain treatment in emergency and postoperative pain.

Equianalgesia tables were reviewed and integrated by clinicians and researchers with expertise in anesthesia, postoperative medicine, intensive care, emergency medicine pharmacology and addiction medicine. Special populations (liver/kidney failure, elder, pediatric, pregnancy/lactation) are discussed in detail along with other critical scenarios, such as: (i) rapid pain worsening in chronic pain (aggravating pain due to disease progression or tolerance development to analgesic the-

rapy); (ii) acute pain on maintenance treatment; and (iii) pain management of complicated patients in emergency care.

Extended and updated equianalgesia tables and conversion rates for 17 different opioid formulations (of 9 different molecules) are presented as follows.

Opioids remain the class that best suits clinical needs of emergency and post-operative medicine. However, it should be stressed that equianalgesia can be affected by drug-to-drug interactions and pharmacological imprecision, in a complex field where clinical experience may be the main guiding principle.



Diagnostic and therapeutic pathway for pain in a Continuing Care setting

Pirola A, Leuter C, Fusco L, Bicciré D, Paladini A, Testa R, Marinangeli F.

Diagnostic and therapeutic pathway for pain in a Continuing Care setting: a survey at an Italian Continuing Care Service.

Ann Ig. 2022 Jan-Feb;*34(1):84-96.* doi: 10.7416/ai.2021.2472. PMID: 34698764.



Law no. 38 of 15 March 2010 ensures and governs the access to the palliative care and pain management network for patients who require it. The professional roles involved in the project have been identified by the law, with the specific experience and expertise in the field of palliative care and pain management, by allocating a meaningful role to general practitioners (GPs). For this reason, an important direct training plan has been drawn up that GPs can count on for dedicated refresher courses to increase and deepen their knowledge in this specific clinical field. If the role of the GPs in the pain management and palliative care network was well-defi-



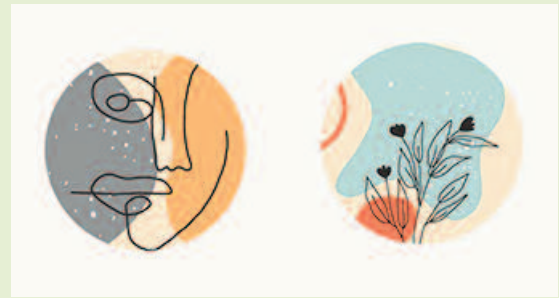
ned by the law, we cannot say the same for the Continuing Care Physician (CCP), a role that only partially overlaps that of the GP. The study observed the response of a Continuing Care Service (CCS) to the demand for services from patients with pain-related problems. The role of the CCP is, therefore, outlined in the pain therapy care network by observing the services provided to patients experiencing pain that is understood as being a non-deferrable problem.

Method

A survey was conducted at the CCSs site in Aquila, AS-01 Abruzzo. For this reason, the attending physician records the data of patients who consult the CCSs for pain-related problems on an appropriate questionnaire. The survey period covered a total of 68 days (1 January - 8 March 2020). Results. One hundred sixty five sheets were completed; females were more represented than males (57.6% v 42.4%) and the 36-65 age group appears most greatly represented (47.9%). One of the most frequent reasons for consulting the service is "musculoskeletal pain" (58.2%), followed by abdominal pain (15.8%). In the majority of patients, pain lasted from days (53.9%), with an average of approximately 3 days (3.1 ± 2.9), or hours in 40% of cases, with an average of over 6 hours (6.54 ± 3.1). 88.5% of patients defined the level of pain experienced as "severe" (NRS=7-10), and the intensity of the pain associated with its repetitiveness (80.3% vs 92.6%) as "severe", with a statistically significant difference in relation to nonrepetitiveness cases ($p=0.02$). 66.1% of patients said that they had taken analgesics independently, with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) the most frequently taken (53.5%). Patients who turned to the CCS received a pharmacological prescription in almost all cases. NSAIDs, specifically, were the most prescribed medicines (64.8%), followed by muscle relaxants (29.7%). Tramadol was the most represented among opioids, which was prescribed in 7.9% of cases. Just 6.1% of patients were entered into the regional pain management network.

Conclusions

The results of the survey show that a large number of patients turn to the CCS to resolve painful symptoms of various natures. The study offers some food for thought concerning the role of CCPs and the importance of providing for their inclusion in the pain therapy clinical and training pathways provided for by Law 38/2010. This would ensure its more effective implementation and, therefore, better care for patients experiencing painful pathologies.



Neuropathic Pain in Neurologic Disorders: A Narrative Review

Mitsikostas D, Moka E, Orrillo E, Aurilio C, Paladini A, Vadalouca A, Varrassi G.

Neuropathic Pain in Neurologic Disorders: A Narrative Review. Cureus 14(2): e22419. doi:10.7759/cureus.22419

Neuropathic pain is defined as a painful condition caused by neurological lesions or diseases. Sometimes, neurological disorders may also be associated with neuropathic pain, which can be challenging to manage. For example, multiple sclerosis (MS) may cause chronic centralized painful symptoms due to nerve damage. Other chronic neuropathic pain syndromes may occur in the form of post-stroke pain, spinal cord injury pain, and other central pain syndromes. Chronic neuropathic pain is associated with dysfunction, disability, depression, disturbed sleep, and reduced quality of life. Early diagnosis may help improve outcomes, and pain control can be an important factor in restoring function. There are more than 100 different types of peripheral neuropathy and those involving sensory neurons can provoke painful symptoms. Accurate diagnosis of peripheral neuropathy is essential for pain control. Further examples are represented by gluten neuropathy, which is an extraintestinal manifestation of gluten sensitivity and presents as a form of peripheral neuropathy; in these unusual cases, neuropathy may be managed with diet. Neuropathic pain has been linked to CoronaVirus Disease (COVID) infection both during acute infection and as a post-viral syndrome known as long COVID. In this last case, neuropathic pain relates to the host's response to the virus. However, neuropathic pain may occur after any critical illness and has been observed as part of a syndrome following intensive care unit hospitalization.



Methods

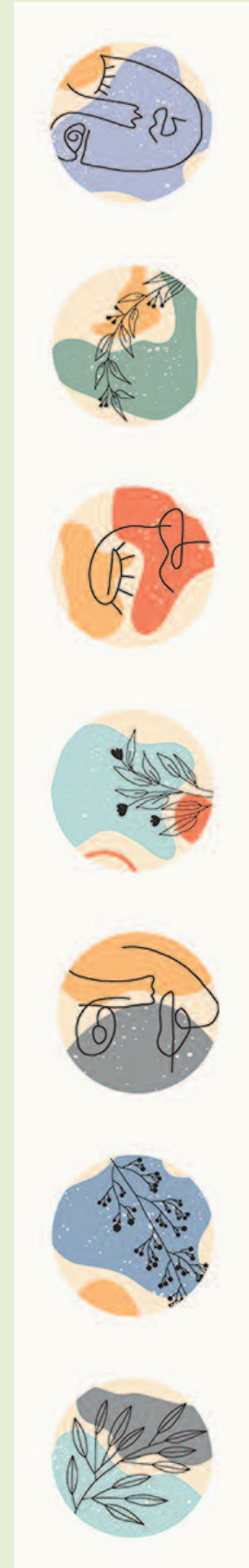
The online survey included 15 questions about OIC. Responses were analyzed descriptively and aggregated by physician specialty.

Results

A total of 190 physicians completed the survey. Most respondents (65%) did not feel adequately educated about OIC despite general consensus regarding interest in the topic and acknowledgement of OIC impact on patients' QoL and adherence to opioid therapy. Overall, 55–77% of physicians regularly evaluated intestinal function or OIC symptoms in patients receiving opioid therapy, with one-third of respondents implementing it in the past year. Even though the most common method for assessment was still patient diary, the use of specific scales underwent a small but significant increase compared to the previous year, with major implementation in the use of Rome IV criteria. As regards first-line treatment, most respondents (49%) preferred macrogol prophylaxis followed by macrogol plus another laxative. For second-line treatment, we revealed a growth in the prescription of peripherally acting mu-opioid receptor antagonists (PAMORAs), with 46% of all the respondents having increased their use during the past year.

Conclusions

Despite some limitations, our study demonstrated a slow but important step closer to standardization of diagnosis and treatment of OIC. Further educational and training efforts should be put in place to favor best evidence-based clinical practice.





Disponibili le videoregistrazioni del 44° Congresso AISD

Si è conclusa la FAD collegata al 44° Congresso dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore. I soci possono rivedere le registrazioni nel sito www.aisd.it, vi si accede sia dalla pagina con le informazioni del Congresso 2021, sia dalla sezione video (menu Documenti).

Per accedervi occorre effettuare il login nel sito



23-25 SETTEMBRE 2021

44° CONGRESSO NAZIONALE AISD
ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE

www.aisd.it



Sono disponibili online per i soci i **Meet the Expert** da gennaio a marzo. Per rivederli occorre fare il login

Questi gli argomenti disponibili

- 28 gennaio 2022: Approccio diagnostico al dolore neuropatico
- 15 febbraio 2022: Cronicizzazione del dolore
- 18 febbraio 2022: Neuromodulazione elettrica
- 23 febbraio 2022: Long Covid e dolore
- 18 marzo 2022: Anamnesi del dolore
- 23 marzo 2022: Dolore nociplastico e ICD 11





100

Ricorre quest'anno il centenario della nascita del prof. Mario Tiengo (1922-2010), tra i soci fondatori della Associazione Italiana per lo Studio del Dolore, di cui è stato presidente dal 1982 al 1985.

Il prof. Mario Tiengo è stato uno dei pionieri della medicina del dolore, nell'aprile 1972 partecipò infatti al Congresso di Firenze "Recent advances on pain, pathophysiology and clinical aspects", uno dei primi congressi italiani dedicati totalmente al dolore, organizzato dal prof. Paolo Procacci, con la collaborazione di numerosi studiosi, sia stranieri che italiani (P. Arcangeli, C. Benedetti, J.J. Bonica, E. Ciocatto, R. Galletti, R. Houde, A. Iggo, G. Moricca, C. Pagni, F.

Sicuteri, P. D. Wall, e numerosi altri, oltre allo stesso Mario Tiengo). L'8 febbraio 1976 partecipò alla riunione dei 18 soci italiani della International Association for the Study of Pain, IASP, presso la Clinica Medica dell'Università di Firenze, dove si decise la costituzione dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore, facendone, per statuto, il Capitolo Italiano della IASP.

Nel corso della sua intensa attività professionale e scientifica si è prodigato nel realizzare iniziative di alto livello sia per la formazione dei medici che a favore dei pazienti, non solo come fondatore e Presidente dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore, ma anche come promotore di iniziative molto radicate nel territorio milanese.

Meet the expert

24 maggio 2022, ore 18,00/19,30

Incontro per i soci | 24 maggio 2022 | ore 18,00-19,30

LA DIAGNOSI DI DOLORE NEL PAZIENTE NON VERBALIZZANTE: MEDICINA UMANA E ANIMALE A CONFRONTO

Prof. Giorgia Della Rocca
Università degli Studi di Perugia

Moderatore: prof. Stefano Coaccioli
Università degli Studi di Perugia

AI SD ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE

MEET THE EXPERT

zoom

incontri online su piattaforma ZOOM

Se non sei ancora socio AISD

puoi farlo direttamente dal sito www.aisd.it

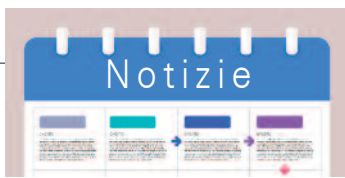
AI SD ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE

COME DIVENTARE SOCIO AISD

www.aisd.it

- ENTRA NEL SITO www.AISD.it
- CLICCA SUL MENU SOCI
- COMPILA IL MODULO DI RICHIESTA
- SCEGLI LA QUOTA DI ISCRIZIONE

www.aisd.it



European Pain
Federation EFIC

Pain School on Neuropathic Pain

EFIC Pain School sul dolore neuropatico

Riprende dopo due anni la EFIC Pain School sul dolore neuropatico, dal 24 al 27 ottobre 2022, a Lione. I posti disponibili sono 25, di cui 15 messi a disposizione dalla European Pain Federation, che coprirà i costi di iscrizione e alloggio.

Per richiedere la borsa di studio occorre compilare una domanda online, [disponibile qui](#), allegare un CV e una lettera di motivazione a partecipare.

La scadenza di invio della richiesta è il 31 maggio. Il programma del corso copre gli elementi essenziali di ciò che un medico del dolore dovrebbe conoscere sul dolore neuropatico e mira ad affinare le capacità diagnostiche e di valutazione dei giovani algologi, a migliorare la loro capacità di interpretare i risultati clinici, strumentali e di laboratorio e stabilire il trattamento più appropriato.

Informazioni generali: Il costo di partecipazione è di 500€ che coprono, oltre a lezioni, discussioni e sessioni pratiche, 4 pernottamenti in hotel, pranzi e pause caffè, cene di benvenuto e di saluto finale e attività sociali.

Pain School on Basics in Pain Medicine

Grant per partecipare all'EFIC Pain School 2022

Riprendono le Pain School patrocinate dalla European Pain Federation.

Queste le date, le sedi e gli argomenti:

- 4-9 Settembre 2022 Klagenfurt, Austria

EFIC Pain School on Basics in Pain Medicine

- 4-7 Ottobre 2022, Liverpool, Regno Unito

EFIC Pain School on Cancer Pain

- 24-27 Ottobre 2022, Lione, Francia

EFIC Pain School on Neuropathic Pain

La European Pain Federation mette a disposizione 15 borse di studio, comprensive di iscrizione, alloggio e vitto.

Per chiedere la borsa di studio c'è tempo fino al 31 maggio 2022.

Per maggiori dettagli su come presentare la domanda [cliccare qui](#).

Le EFIC Pain School sono aperte a varie specializzazioni mediche e professionalità sanitarie.



The early-bird registration deadline for the 2022 World Congress on Pain has been extended 1 June. Register now to take advantage of the early-bird registration discount.



www.aisd.it

Dolore Aggiornamenti Clinici

Organo ufficiale della Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

