



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

UTILIZZO DELLA BUPRENORFINA NEL TRATTAMENTO DELLA CEFALEA POST-TROMBOSI DEL SENO SAGITTALE: CASO CLINICO

V. Biancofiore^{^*}

in collaborazione con E. Petrucci^{°*}, A. Testa^{°*}, E. Cardilli^{^*}, A. Piroli^{°*}, A. Paladini^{°*}, A. Ciccozzi^{°*}, I. Marsili^{°*}, L. Panella[§], D. Trovarelli[§], F. Petrini[^], F. Marinangeli^{°*}

[^]Scuola di Specializzazione in Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, Università "G. D'Annunzio", Chieti-Pescara; sede aggregata dell'Aquila

[°]Cattedra di Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi di L'Aquila

^{*}V.A.Do., Volontariato per l'Assistenza Domiciliare, L'Aquila

[§] UOC di Anestesia e Rianimazione a D.O.-Ospedale Civile S. Salvatore, L'Aquila

ABSTRACT

Le cefalee croniche derivanti da patologie cerebro-vascolare sono manifestazioni cefalagiche secondarie di intensità spesso medio-elevata e potenzialmente molto debilitanti. Persistono, in genere, per più di 3 mesi dopo il trattamento dell'evento vascolare o dopo la sua spontanea remissione (1). La loro cura è spesso una sfida impegnativa, sia per l'alta percentuale di forme non-responders, sia per la difficile prevedibilità di risposta individuale a specifici agenti farmacologici e dosaggi. Riportiamo il caso clinico di una paziente affetta da cefalea cronica secondaria ad accidente cerebrovascolare e resistente alle terapie convenzionali.

INTRODUZIONE

L'occlusione trombotica delle strutture venose cerebrali, dal punto di vista eziopatogenetico può riconoscere cause di tipo primario o asettiche e cause di tipo secondario o settiche. I fattori di rischio sono numerosi e possono differire in relazione all'età, al sesso o al contesto etnico e socio-economico del paziente. Spesso concorrono più fattori di rischio a scatenare l'evento trombotico (2). Le forme secondarie seguono solitamente un processo infettivo locale (sinusiti, otomastoiditi), ma la loro incidenza si è notevolmente ridotta in era antibiotica; esse in genere coinvolgono prevalentemente il seno cavernoso e il seno trasverso.

L'assunzione di contraccettivi orali e le condizioni di trombofilia congenita da deficit di inibitori della coagulazione sono invece i più importanti fattori di rischio per le forme primarie. In diversi studi le mutazioni dei fattori V e II sono state riscontrate rispettivamente nel 10%-21% e nel 6%-50% (3.). Nonostante accurate indagini, in circa il 20%-35% dei casi l'eziologia resta comunque sconosciuta (4.). In tali casi idiopatici le condizioni predisponenti possono evidenziarsi talora solo a distanza e con ripetuti accertamenti (5.). È importante, pertanto, seguire i pazienti nel tempo con un accurato follow-up.

La trombosi dei seni venosi, particolarmente del seno sagittale medio, o delle vene cerebrali profonde o di superficie può essere causa nell'80-90% dei casi di una cefalea diffusa a tutto il cranio, raramente localizzata al collo, che si sviluppa in stretta relazione temporale con la trombosi venosa cerebrale, continua o intermittente, gravativa, prevalentemente mattutina, con nausea e/o vomito. Solitamente la cefalea si risolve entro un mese dopo appropriato trattamento, ma talvolta può trasformarsi in una condizione cronica e persistente che può gravare in maniera molto negativa sulla qualità di vita dei pazienti che ne soffrono.

Il trattamento delle cefalee secondarie a trombosi dei seni venosi cerebrali ad oggi non può ancora avvalersi di un algoritmo condiviso in maniera ufficiale dalla letteratura, nonostante esistano raccomandazioni terapeutiche basate su evidenze di classe A, B e C (6.). Nell'approccio step-by-step, FANS e analgesici semplici o associazioni di paracetamolo/aspirina/cafeina rappresentano il primo step per il trattamento delle cefalee di intensità lieve-moderata; mentre triptani ed ergotamina per quelle di intensità moderata-grave. La letteratura suggerisce che i pazienti non



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

responsivi ai trattamenti di primo step possono giovare dell'utilizzo dei derivati dell'ergotamina o dei triptani. Corticosteroidi, barbiturici e oppioidi possono essere usati come trattamento di salvataggio in pazienti non responsivi ai trattamenti di secondo step (7.). L'U.S. Headache Consortium raccomanda l'uso limitato di oppioidi nel trattamento dell'emicrania, per il potenziale rischio di abuso e di cefalea rebound. Essi dovrebbero, dunque, essere utilizzati solo in pazienti con cefalea resistente alle terapie convenzionali di primo e secondo step (6.).

CASO CLINICO

È giunta presso il nostro ambulatorio di Terapia del Dolore una paziente di 31 anni affetta da cefalea cronica con crisi acute associate a nausea e vomito incoercibile.

Dall'anamnesi raccolta è stato possibile evincere che la paziente, circa 3 mesi prima della nostra visita (T0), era stata ricoverata in ospedale per una trombosi venosa del seno sagittale medio. L'evento, risolto dopo adeguata terapia senza lasciare reliquati neurologici, aveva però innescato l'instaurarsi della cefalea cronica. La paziente al momento della nostra prima visita era in trattamento con warfarin sodico e levetiracetam.

La paziente riferiva allergia alle benzodiazepine, la cui assunzione le provocava rash cutaneo e difficoltà respiratorie.

Il trattamento degli eventi cefalalgici era stato perseguito secondo gli steps raccomandati dalla letteratura, ma l'insuccesso e la possibile interazione dei FANS con la terapia anticoagulante in atto, l'intensità delle crisi stesse e le diverse reazioni avverse che la paziente attribuiva all'uso di triptani e derivati dell'ergotamina, aveva indotto la stessa ad abbandonare ogni schema terapeutico precedentemente impostato ed a rivolgersi al nostro ambulatorio di terapia del dolore.

La paziente riferiva un dolore classificato come severo secondo la scala proposta dall'International Headache Society (IHS) e che interferiva con le normali attività della vita quotidiana. Gli eventi cefalalgici si ripetevano circa sei volte al mese, senza nessun ordine nell'arco temporale della giornata e, durante ogni crisi, la paziente era costretta ad abbandonare ogni attività in atto, compresa quella lavorativa, e a distendersi prontamente a letto, mantenendo gli occhi chiusi.

Ogni crisi aveva la durata di almeno tre ore, durante le quali alla paziente era precluso ogni tipo di movimento o interazione sociale. Il dolore descritto dalla paziente era di tipo penetrante e diffuso a tutta la testa con partenza dalla regione frontale. La sensazione algica veniva classificata dalla paziente come la più forte mai percepita con un punteggio di 10 sulla scala NRS.

In due occasioni la crisi cefalalgica aveva indotto la paziente al ricovero in ospedale e a ripetere tutto l'iter diagnostico e terapeutico, al fine di scongiurare l'ipotesi di recidiva dell'evento trombotico. In accordo con le indicazioni dei neurologi si è deciso di iniziare uno schema terapeutico con paracetamolo 500mg e codeina 30 mg, non appena la paziente avesse avvertito l'instaurarsi della crisi cefalalgica. Rivalutata la paziente a distanza di 10 giorni dalla prima visita (T1) essa riferiva di aver avuto in tale periodo 2 crisi di cefalea e di aver assunto la terapia come da prescrizione, ma senza alcun beneficio sul mal di testa che risultava ancora di entità severa, con NRS 9, associato a nausea e vomito. Si decideva, pertanto, di sostituire il farmaco precedentemente prescritto con tramadolo 25 mg in soluzione orale al bisogno, da assumere prima che i sintomi della crisi cefalalgica prendessero il sopravvento.

Il controllo effettuato dopo ulteriori 10 giorni (T2) metteva in luce un ulteriore fallimento della terapia impostata in quanto la paziente riferiva in tale lasso temporale il verificarsi di tre crisi durante le quali, nonostante la corretta assunzione del farmaco, il dolore continuava ad essere severo (NRS10) e, a detta della paziente, associato a sensazione di nausea e vomito incoercibile ancor più irruenti rispetto alle precedenti manifestazioni. Si è deciso quindi di sostituire il tramadolo con buprenorfina 0,2 mg in compresse sublinguali e di rivalutare la paziente a distanza di altri 10 giorni.

Dopo tale periodo la paziente, giunta di nuovo a visita di controllo (T3), riferiva di aver avuto due crisi cefalalgiche e di aver assunto le compresse di buprenorfina trovando estremo giovamento: sebbene il dolore continuava ad essere presente per la durata di circa 3 ore, la sua intensità non



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

era più percepita come severa ma sopportabile e la paziente attribuiva al dolore un punteggio di 5 su scala NRS. In nessuna delle due manifestazioni venivano riferiti nausea o vomito e la paziente ammetteva anche di esser riuscita ad evitare di distendersi a letto.

Si è deciso, pertanto, di continuare la somministrazione al bisogno di buprenorfina e di rivalutare la situazione dopo ulteriori 15 giorni (T4), trascorsi i quali la paziente tornava nuovamente a visita e riferiva di aver avuto altre due manifestazioni cefalalgiche ma di aver controllato ottimamente il dolore (NRS3-4) grazie alla compressa di buprenorfina sublinguale, riuscendo anche a calibrare i tempi di auto-somministrazione del farmaco prima che si scatenasse la crisi. In questo modo la paziente era riuscita, a suo dire, anche a continuare l'esercizio delle proprie mansioni.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Il precedente caso clinico mette in luce come spesso le condizioni per attuare una terapia antalgica siano restrittive a causa di altri schemi terapeutici impostati per il trattamento di patologie in comorbidità e come anche seguendo gli steps di trattamento raccomandati i risultati ottenuti siano deludenti, per gli effetti collaterali dei farmaci e le varie interazioni che tra di essi possono innescarsi. In questo caso in particolare, anche da un punto di vista specificatamente algologico, è stato difficile introdurre ed adattare ai bisogni della paziente una terapia medica adeguata. Gli oppiacei nella gestione della cefalea sono sconsigliati, se non come scelta terapeutica di ultima linea e riservata ai pazienti non responsivi alle altre terapie raccomandate dalla letteratura scientifica, ma possono di fatto essere dei farmaci di salvataggio.

La buprenorfina è un oppioide semi-sintetico dotato di attività di agonista/antagonista parziale con legame lentamente reversibile sui recettori μ (mu) e κ (kappa) del sistema nervoso centrale.

La durata dell'analgesia dopo somministrazione di buprenorfina sublinguale, varia dalle 6 alle 8 ore circa. Il metabolismo è principalmente epatico attraverso meccanismi di glucuronazione e dealchilazione. Il suo elevato potere analgesico, la durata d'azione prolungata e il basso rischio di creare dipendenza, la rendono potenzialmente utile nel trattamento delle cefalee croniche non responsive. Grazie al suo utilizzo si è riusciti, nel caso della paziente in questione, a controllare, se pur non abolendolo definitivamente, il dolore conseguente alle crisi di cefalea e a limitare i sintomi neurovegetativi, come la nausea ed il vomito, che spesso ad esse si associano.

La formulazione in compresse sublinguali permette, grazie al rapido assorbimento ed all'onset-time del farmaco, di garantire al paziente una pronta disponibilità plasmatica del principio attivo, che nel nostro specifico caso si è rilevata essenziale per poter prevenire l'insorgenza della cefalea con tutte le sue conseguenze.

Ai fini di un buon trattamento è stato utile e semplice anche educare la paziente all'auto-somministrazione del farmaco, in modo tale che essa potesse intuire da sola, in relazione alle condizioni di insorgenza della crisi, il momento più indicato in cui assumere la compressa.

Riuscire a controllare il dolore può indicare certamente il successo terapeutico, ma il poter garantire al paziente anche la possibilità di continuare le attività della vita quotidiana, proprio mentre esse si stanno svolgendo, rappresenta un obiettivo di non secondaria importanza.

In conclusione, combattere il dolore nei casi di cefalea severa e refrattaria all'uso dei farmaci raccomandati come prima linea di trattamento, è una sfida di notevole interesse anche per il terapeuta del dolore, soprattutto in pazienti giovani; la scelta del farmaco più appropriato è spesso complessa e la strada per una terapia efficace, può essere anche contornata da eventuali insuccessi, ma la multidisciplinarietà della scelta terapeutica ed il follow-up assiduo del malato possono portare certamente a ritagliare uno schema farmacologico su misura rispetto alle richieste ed alle problematiche specifiche del paziente stesso.

BIBLIOGRAFIA

(1.) IHS Classification ICHD-II .



ABSTRACT BOOK

**36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore**
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

- (2.) Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, Paciaroni K, Leone G, Faioni EM. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood*. 1998 Oct 1; 92 (7): 2353-8.
- (3.) Tosetto A, Rodeghiero F, Martinelli I, De Stefano V, Missiaglia E, Chiusolo P, Mannucci PM. Additional genetic risk factors for venous thromboembolism in carriers of the factor V Leiden mutation. *Br J Haematol*. 1998 Dec;103 (3): 871-6.
- (4.) Bogousslavsky J, Bousser MG, Larrue V, Rancurel G. Treatment of cerebral vascular complications. What future for thrombolysis?. *Presse Med*. 1997 Sep 20; 26(27): 1297-9.
- (5.) Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *NeurolClin*. 1992 Feb; 10(1): 87-111
- (6.) Morey SS. Guidelines on migraine: part 2. General principles of drug therapy. *AmFam Physician*. 2000; 62 (8): 1915-1917.
- (7.) Lobo BL, Cooke SC, Landy SH. *ClinTher*. Symptomatic pharmacotherapy of migraine. 1999 Jul; 21 (7): 1118-30.



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

EVIDENCE OF CENTRAL SENSITIZATION IN ELDERLY SUBJECTS WITH UNILATERAL THUMB CARPO-METACARPAL OSTEOARTHRITIS

Chiarotto A¹, Fernández-de-las-Peñas C², Castaldo M³, Villafañe JH⁴

¹PT, PG Cert; Department of Research, A.I.F.I. Piemonte Valle d' Aosta, Torino, Italy

²PT, MSc, PhD; Department of Physical Therapy, Occupational Therapy, Rehabilitation and Physical Medicine, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, Spain. Esthesiology Laboratory, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Spain

³PT; Private practice, Parma, Italy

⁴PT, MSc, PhD; Department of Physical Therapy, Residenza Sanitaria Assistenziale "A. Maritano", Sangano (TO), Italy

ABSTRACT

Introduction

Thumb carpo-metacarpal osteoarthritis is a disabling condition that affects several subjects after the age of 50. Little is known about the dominant pain mechanisms in this disorder. In recent years, several studies found that altered central processing is the prevalent mechanism underlying pain in subjects with knee or hip osteoarthritis. In addition, various chronic musculoskeletal disorders like carpal tunnel syndrome and lateral epicondylalgia were found to be characterized by widespread pressure pain hypersensitivity. This generalized hyperalgesia is one of the main features of central sensitization. The aim of this study was to investigate whether widespread pressure pain hypersensitivity is present also in individuals with unilateral thumb carpo-metacarpal osteoarthritis, considering that no studies were conducted on this patients' population.

Methods

Subjects were included if they were diagnosed with thumb carpo-metacarpal osteoarthritis in their dominant hand, according to the EULAR recommendations. Sex- and age- matched pain-free healthy controls were also recruited. Pressure pain thresholds (PPTs) were assessed bilaterally over the first carpometacarpal joint, the C5-C6 zygapophyseal joint, the tibialis anterior muscle and peripheral upper limb nerve trunks (i.e. median, ulnar and radial nerves). Grip and key strength, pain intensity, and upper limb function (Quick DASH) were also measured for the dominant arm. The sample size calculation determined that 16 patients per group were needed. Two-way ANOVAs were used to determine the differences in pressure pain sensitivity between groups (patients versus controls) and sides (dominant versus non-dominant). Correlations between pressure pain thresholds, hand strength and subjective measures were also investigated.

Results

A total of 16 patients diagnosed with unilateral thumb carpo-metacarpal osteoarthritis and 16 healthy controls entered the study. The statistical analyses showed that patients displayed bilateral decreased pressure pain hypersensitivity over the first CMC joint, the C5-C6 zygapophyseal joint, the tibialis anterior, and all of the peripheral nerve trunks when compared to healthy controls (all, $P < 0.01$). A significant difference between sides in both groups was found for pressure pain sensitivity over the ulnar nerve ($P = 0.039$). A significant correlation was found between pressure pain thresholds over the radial nerve and upper limb function ($r = 0.546$, $P = 0.029$). No other significant associations were observed between pressure pain sensitivity and other measures.

Discussion

This is the first study to reveal the presence of bilateral widespread pressure pain hypersensitivity in individuals with unilateral thumb carpo-metacarpal osteoarthritis, suggesting that central pain processing mechanisms might be a feature in this elderly population. These results should be taken into consideration when addressing future treatment approaches. Further research is needed to determine whether other features of central sensitization are present in this patient population and to evaluate if widespread pressure pain hypersensitivity is present also in a younger population with TCOA.



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

INTRODUCTION

Thumb carpo-metacarpal osteoarthritis (TCOA) affects several subjects after the age of 50, mostly postmenopausal women.^{1,2} In general, factors characterizing osteoarthritis (OA) are damage of the articular cartilage, changes in sub-chondral and marginal bone, synovial joint inflammation, and capsular thickening.³ However, discrepancy between the presence of these anatomical findings and subjective symptoms is a main characteristic of OA.⁴ In fact, OA-related pain is considered to be a complex integration of sensory and cognitive processes involving several abnormal cellular mechanisms at peripheral and central levels of the nervous system.^{4,5}

Increased synaptic transmission in nociceptive neurons of the dorsal horn can be sustained and triggered by stimuli originated in low level nociceptors and non-nociceptive afferent nerve fibers.⁶ Therefore, a continuous sensory barrage originated in the OA-damaged joint may change patterns of neuro-chemical secretion and neural reorganization leading to sensitization of the central nervous system.^{4,6}

One of the main features of central sensitization is the presence of widespread pressure pain hypersensitivity.⁶⁻¹⁰ Several studies have reported the presence of widespread pressure pain hypersensitivity in different chronic pain conditions⁶⁻¹⁸. In recent years, the presence of sensitization as an underlying mechanism for chronic pain has also recently gained interest in OA related-pain. Several studies have shown that individuals with painful knee OA had pressure pain hypersensitivity at the affected symptomatic joint and in distant pain-free areas when compared with controls.¹⁹⁻²³ In addition, PPTs over remote areas were found to be significantly associated with pain intensity, disability and quality of life.^{19,23}

The presence of pressure pain hypersensitivity in distant pain-free areas suggests that central sensitization play an important role in OA related-pain^{3,4,19}. To the authors' knowledge, no previous studies have investigated the presence of widespread pressure pain sensitivity over deep tissues in individuals with unilateral TCOA. Therefore, our aim was to investigate whether it is a feature of TCOA subjects and whether it is related to measures of pain intensity, function and hand strength.

METHODS

Participants

Individuals diagnosed with TCOA by a medical doctor were screened for eligibility (Department of Physical Therapy, Residenze Sanitarie Assistentziali "A. Maritano", Sangano). Participants were included if they reported a history of repetitive use of their dominant hand (i.e., ex-factory worker), if they exhibited a stage III-IV TCOA according to Eaton-Littler-Burton classification and if they reported pain complaints at the base of the thumb.^{24,25} The combination of radiological and clinical findings has been recommended to make the diagnosis of hand OA.²⁶

Exclusion criteria were:

- 1) previous surgery interventions over the hand or forearm;
 - 2) other treatments in the 6 months before the study;
 - 3) other pain disorders of the upper extremity;
 - 4) evidence of systemic illness;
 - 5) fibromyalgia;
 - 6) neurological conditions related to altered pain perception;
 - 7) presence of any symptom and/or evidence of radiographic alterations in the non-dominant hand;
 - 8) depression or anxiety disorders.
- Healthy controls without a history of upper extremity disorders, neck fractures, neurologic disorders or systemic disease were also recruited. Ethical approval was obtained and subjects signed informed consent before inclusion.

Self-reported measures



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

A Numerical Pain Rating Scale (NPRS; 0: no pain, 10: maximum pain)²⁷ was used to assess 3 pain status: (a) level of pain while executing a key pinch, average pain (b) over the last 24 hours and (c) over the last week.

The Quick DASH questionnaire was used to measure upper limb function.²⁸ The 11 items of the English version were extracted from the validated Italian version of the DASH questionnaire.^{29,30}

Pressure Pain Threshold (PPT) Assessment

PPT is defined as the minimal amount of force required for the sense of pressure to change into pain.³¹ A mechanical pressure algometer (Pain Diagnosis and Treatment Inc., Great Neck, NY) was used. The device consists of a round rubber disk (1 cm²) attached to a pressure gauge. Pressure was applied at a rate of approximately 1kg/cm²/s, with the algometer placed perpendicular to the point. Participants were instructed to inform immediately when the sensation changed from pressure to pain. PPTs were tested 3 times over each point and the mean of the 3 values was taken. At least 1-minute resting period was allowed between measurements. This procedure has shown high intra-class correlation coefficient [ICC: 0.91 (95% CI: 0.82-0.97)].³²

Strength measurements

Grip strength measurements were obtained with a grip dynamometer (Baseline, NY, USA), which has a precision of $\pm 3\%$.^{33,34} The pinch strength was measured with a mechanical pinch gauge (Baseline, NY, USA) that showed good reliability (ICC=0.93).³⁵

Sample Size Determination

A calculation that included a difference of 20% on PPT over each point,³⁶ an alpha level of 0.05 and a desired power of 80% generated a sample size of 16 subjects per group.

Study Protocol

All examinations were performed in a quiet and draught-free laboratory. Participants were asked not to take analgesics, muscle relaxants or anti-inflammatory drugs 24 hours before the examination. PPT were assessed bilaterally over the first CMC joint, the median, ulnar and radial nerves, C5-C6 zygapophyseal joint, and tibialis anterior muscle. Subsequently, strength measurements were taken and, eventually, patients were asked to rate their pain intensity on the NPRS and to fulfill the Quick DASH questionnaire.

Statistical Analysis

Data were analyzed with SPSS version 20. Results are expressed as mean \pm standard deviation and 95% confidence interval. The Kolmogorov-Smirnov test was used to analyze the normal distribution of the variables ($P > 0.05$). A 2-way analysis of variance (ANOVA) was used to evaluate differences in PPT over each point and strength measures with side (affected/non-affected, dominant/non-dominant) as the within-subjects factor and group (patients, controls) as the between-subjects factor. The Pearson product-moment (r) was used to analyze the associations between PPT, strength and function; the Spearman rho (r_s) was used for associations between PPTs with pain. All statistical analyses were conducted at a 95% confidence level and a $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Between September 2012 and December 2012, a total of 16 subjects (15 females, 1 male, aged: 74-90 years old) presenting with unilateral thumb CMC OA satisfied the eligibility criteria. All of them displayed unilateral CMC OA in their dominant hand. Sixteen age- and sex- healthy matched controls (15 females, 1 male, aged 70-88) were also included.



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

TABLE 1. Differences in pressure pain thresholds (PPT) over first carpometacarpal (CMC) joint, C5-C6 and tibialis anterior between patients with unilateral TCOA and healthy controls

	First CMC Joint*	C5-C6*	Tibialis Anterior*
Patients with TCOA			
Affected side	272.0 ± 90.0 (95% CI: 223.5-319.4)	270.0 ± 91.0 (95% CI: 221.5-319.4)	290.8 ± 96.9 (95% CI: 239.3-342.2)
Non-affected side	316.5 ± 93.0 (95% CI: 267.0-365.9)	274.9 ± 84.1 (95% CI: 230.4-319.4)	304.6 ± 93.9 (95% CI: 255.2-355.1)
Healthy controls			
Dominant side	432.2 ± 118.7 (95% CI: 368.9-495.5)	359.0 ± 80.1 (95% CI: 316.5-401.5)	506.4 ± 121.6 (95% CI: 442.1-571.6)
Non-dominant side	413.4 ± 121.6 (95% CI: 349.1-477.7)	326.4 ± 84.1 (95% CI: 280.9-370.9)	480.7 ± 106.8 (95% CI: 424.3-538.0)

Values (kPa) are expressed as mean ± standard deviation (95% CI)
* Significant differences between patients/controls (two-way ANOVA test)

Pressure pain sensitivity over the first CMC Joint and over non-symptomatic sites

Table 1 shows mean and 95% CI for both sides of each group on each assessed point. The 2-way ANOVA revealed significant differences between groups ($F = 23.262, P < 0.001$), but not between sides ($F=0.242, P=0.624$) for the PPT over the first CMC joint. No significant group * side interaction was found ($F=1.409, P=0.240$). Significant differences between groups were found for PPT over C5-C6 ($F = 10.722, P = 0.002$), but not between sides ($F = 0.456, P = 0.502$) and no significant group * side interaction ($F=0.772, P=0.383$). Results for PPT over the tibialis anterior were: a significant difference between groups ($F = 55.240, P < 0.001$), but not between sides ($F=0.050, P = 0.824$) and no group * side interaction ($F = 0.581, P = 0.449$).

TABLE 2. Differences in pressure pain thresholds (PPT) over peripheral nerve trunks

	Median Nerve*	Ulnar Nerve**	Radial Nerve*
Patients with TCOA			
Affected side	252.2 ± 109.8 (95% CI: 193.8-310.5)	329.3 ± 85.1 (95% CI: 283.8-374.8)	295.7 ± 91.0 (95% CI: 247.2-344.2)
Non-affected side	238.3 ± 68.2 (95% CI: 201.8-274.9)	255.2 ± 117.7 (95% CI: 192.9-318.5)	318.5 ± 132.5 (95% CI: 247.2-388.7)
Healthy controls			
Dominant side	399.6 ± 85.1 (95% CI: 354.1-445.0)	423.3 ± 119.7 (95% CI: 359.0-486.6)	441.1 ± 92.0 (95% CI: 392.6-490.5)
Non-dominant side	391.6 ± 99.9 (95% CI: 338.2-445.0)	381.8 ± 112.7 (95% CI: 321.4-441.1)	468.8 ± 114.7 (95% CI: 407.5-530.1)

Values (kPa) are expressed as mean ± standard deviation (95% CI)
* Significant differences between patients/controls (two-way ANOVA test)
** Significant differences between patients/controls and between sides (two-way ANOVA test)

Pressure pain sensitivity over peripheral nerve trunks

Table 2 summarizes PPT level over peripheral nerve trunks. The ANOVA revealed significant differences between groups and sides for PPT over the ulnar nerve (group: $F = 15.989, P < 0.001$; side: $F=4.437, P=0.039$) and significant differences between groups, but not between sides, for PPT over the median (group: $F=42.466, P<0.001$; side: $F=0.226, P=0.636$) and radial (group: $F=29.543, P<0.001$; side: $F=0.845, P=0.362$) nerves. No group * side interactions were found (median: $F=0.016, P = 0.899$; ulnar: $F = 0.343, P = 0.560$; radial: $F = 0.008, P = 0.928$).



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

Correlations between PPT, hand strength and clinical features

PPT over the radial nerve was correlated with upper limb function ($r=0.546$, $P=0.029$). No other significant correlations between PPT and function were found ($-0.182 < r < 0.448$; all, $P > 0.082$). None of the pain intensity and strength measures were associated with PPTs (pain: $-0.218 < r_s < 0.238$; all, $P > 0.375$; strength: $-0.263 < r < 0.268$; all, $P > 0.315$).

DISCUSSION

Elderly patients with unilateral TCOA displayed widespread hypersensitivity to mechanical pressure stimuli. When compared to healthy subjects, patients showed bilateral decreases of PPTs over symptomatic (first CMC joint) and distant pain-free areas (C5-C6 zygapophyseal joint, peripheral nerve trunks of the upper extremity and tibialis anterior muscle). Altered sensory responses over sites distant from the pain area could be related to central sensitization mechanisms in this patient population.⁶⁻¹⁰ Widespread hypersensitivity was not associated with pain, function or hand strength.

Sensitization mechanisms in patients with TCOA

The presence of bilateral pressure hypersensitivity over the first CMC joint is in favour of the hypothesis that peripheral sensitization mechanisms are involved in the pathogenesis of OA related-pain as previously suggested.^{3,4,6} The presence of hypersensitivity over neural and non-neural remote sites suggests the presence of central sensitization mechanisms in CMC OA related-pain.⁶⁻¹⁰ These results are in line with previous studies in patients with OA of the knee¹⁹⁻²³ and hip^{37,38}, but the presence of widespread pressure pain hyperalgesia is new information for individuals with TCOA. However, additional signs characterize central sensitization in OA-related pain. For instance, Arendt-Nielsen et al¹⁹ found that individuals with painful knee OA exhibited enhanced temporal summation of pain and impaired diffuse noxious inhibitory control. A brain imaging study revealed greater activation in the brainstem in patients with hip OA when compared to healthy people.³⁷ These other manifestations of central sensitization mechanisms should be investigated in individuals with TCOA.

Our study adds evidence regarding the presence of central sensitization in localized pain syndromes of the upper limb, similar to what reported for lateral epicondylalgia¹⁷ and carpal tunnel syndrome.¹⁸ It would be interesting to analyze if common nociceptive pathways are involved in different syndromes.

It is suggested that the peripheral noxious input to the central nervous system may play an important role in initiating and maintaining central sensitization in OA³⁸⁻⁴⁰. However, we did not find a significant relationship between PPT over the first CMC joint and pain intensity suggesting that the role of peripheral sensitization might be less relevant in TCOA than in other pain disorders. A significant correlation was found between PPT over the radial nerve and upper limb function, but this result was too isolated to be considered as a manifestation of underlying pathological mechanisms.

Our results are in contrast to previous findings reported in patients with knee OA where pain intensity was related to pressure pain hyperalgesia.^{19,23} At the moment, it is not known if nociceptive barrage from joints such as the hip or the knee induces more sensitization than other joints such as the thumb CMC. Future studies are needed to investigate also this issue.

Clinical implications

Current results have potential implications for the management of individuals with TCOA. Clinicians should consider the presence of central sensitization in this population by not limiting their intervention to the injured area. For instance, recent evidence showed that upper limb manual treatments, not specifically directed to the first CMC joint, were effective for improving sensitivity over the injured area.^{2,41,42} However, the effect of various interventions on widespread pressure pain hyperalgesia is not currently known. Therefore, future research investigating the effects of



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

conservative treatments should focus on the effects on both peripheral and central sensitization pain mechanisms. Additionally, it would be interesting to evaluate whether surgery is effective for decreasing widespread pressure pain hypersensitivity, also to understand the role of the peripheral input in the maintenance of central sensitization in this disorder.³⁸⁻⁴⁰

Limitations

Some limitations were present in this study: 1) other somato-sensory tests that could confirm the presence of central sensitization were not investigated (e.g. thermal thresholds or stimulus-response functions); 2) individuals included were recruited from an old population and another study should be conducted in younger subjects to evaluate if these findings are similar for all subjects with TCOA; in fact, discrepancies on pressure pain sensitivity can be related to age related changes in anatomical, physiological and biomechanical structures of peripheral pathways involved in pain processing;^{43,44} 3) the sample cannot be strictly representative of this patients' population because recruited from ex-workers on factories. Population-based epidemiological studies with greater sample size are needed to have a more generalized interpretation of the results.

References

1. Pellegrini VD Jr. Osteoarthritis of the trapeziometacarpal joint: the pathophysiology of articular cartilage degeneration. I. Anatomy and pathology of the aging joint. *J Hand Surg Am.* 1991;16:967-974.
2. Villafañe JH, Silva GH, Bishop M et al. Radial nerve mobilization decreases pain sensitivity and improves motor performance in patients with thumb carpometacarpal osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012;93:396-403.
3. Kidd BL. Osteoarthritis and joint pain. *Pain.* 2006;123:6-9.
4. Dieppe P, Lohmander L. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet.* 2007;365:965-973.
5. Dray A, Read S. Arthritis and pain. Future targets to control osteoarthritis pain. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:212.
6. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011;152:S2-S15.
7. Kamper S, Maher C, Hush J et al. Relationship between pressure pain thresholds and pain ratings in patients with whiplash-associated disorders. *Clin J Pain.* 2011;6:495-501.
8. Sterling M, Jull G, Vicenzino B et al. Sensory hypersensitivity occurs soon after whiplash injury and is associated with poor recovery. *Pain.* 2003;104:509-517.
9. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L et al. Central hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury. *Clin J Pain.* 2001;17:306-315.
10. Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S. Evidence, mechanisms, and clinical implications of central hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury. *Clin J Pain.* 2004;20:469-476.
11. Desmeules J, Cedraschi C, Rapiti E et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1420-1429.
12. Fernández-de-las-Peñas C, Galan-del-Río F, Fernández-Carnero J et al. Bilateral widespread mechanical pain sensitivity in women with myofascial temporomandibular disorder: evidence of impairment in central nociceptive processing. *J Pain.* 2009;10:1170-1178.
13. Scott D, Jull G, Sterling M. Widespread sensory hypersensitivity is a feature of chronic whiplash-associated disorder but not chronic idiopathic neck pain. *Clin J Pain.* 2005;21:175-181.
14. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M et al. Generalized hyperalgesia in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia.* 2006;26:940-948.
15. Fernández-de-las-Peñas C, Ortega-Santiago R, Cuadrado M et al. Bilateral widespread mechanical pain hypersensitivity as sign of central sensitization in patients with cluster headache. *Headache.* 2011;51:384-391.
16. O'Neill S, Manniche C, Graven-Nielsen T et al. Generalized deep-tissue hyperalgesia in patients with chronic low-back pain. *Eur J Pain.* 2007;11:415-420.



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

17. Fernández-Carnero J, Fernández-de-las-Peñas, de la Llave-Rincon A et al. Widespread mechanical pain hypersensitivity as sign of central sensitization in unilateral epicondylalgia: a blinded, controlled study. *Clin J Pain*. 2009;25:555-561.
18. Fernández-de-las-Peñas C, de la Llave-Rincon A, Fernández-Carnero J et al. Bilateral widespread mechanical pain sensitivity in carpal tunnel syndrome: evidence of central processing in unilateral neuropathy. *Brain*. 2009;132:1472-1479.
19. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen M et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010;149:573-581.
20. Bajaj P, Bajaj P, Graven-Nielsen T et al. Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: an experimental controlled study. *Pain*. 2001;93:107-114.
21. Wylde V, Palmer S, Learmonth I et al. Somatosensory abnormalities in knee OA. *Rheumatology*. 2012;51:535-543.
22. Lundlab H, Kreicbergs A, Jansson K. Prediction of persistent pain after total knee replacement for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Br*. 2008;90:166-171.
23. Imamura M, Imamura S, Kaziyama H et al. Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59:1424-1431.
24. Eaton RG, Littler JW. A study of the basal joint of the thumb. Treatment of its disabilities by fusion. *J Bone Joint Surg* 1969; 51:661-668
25. Jaggi R, Morris S. Practice tips. Rule of thumb: update on first carpometacarpal joint osteoarthritis. *Can Fam Physician*. 2007;53:1309-1310.
26. Zhang W, Doherty M, Leeb BF et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:8-17.
27. Jensen MP, Turbner JA, Romano JM et al. Comparative reliability and validity of chronic pain intensity measures. *Pain* 1999; 83: 157-162.
28. Beaton DE, Wright JG, Katz JN et al. Development of the QuickDASH: comparison of three item-reduction approaches. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87:1038-1046.
29. Padua R, Padua L, Ceccarelli E et al. Italian version of the Disability of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) questionnaire. Cross-cultural adaptation and validation. *J Hand Surg Br*. 2003;28:179-186.
30. Franchignoni F, Ferriero G, Giordano A et al. Psychometric properties of QuickDASH - a classical test theory and Rasch analysis study. *Man Ther* 2011;16:177-182.
31. Fischer AA. Application of pressure algometry in manual medicine. *J Man Med* 1990;5:145-150.
32. Chesterton L, Sim J, Wright C et al. Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clin J Pain*. 2007;23:760-766.
33. Sayer AA, Syddall HE, Martin HJ et al. Is grip strength associated with health-related quality of life? Findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Age Ageing* 2006;35:409-15.
34. Solanki PV, Mulgaonkar KP, Rao Sa. Effect of early mobilisation on grip strength, pinch strength and work of hand muscles in cases of closed diaphyseal fracture radius-ulna treated with dynamic compression plating. *J Postgrad Med* 2000;46:84-87.
35. Schreuders TA, Roebroek ME, Goumans J et al. Measurement error in grip and pinch force measurements in patients with hand injuries. *Phys Ther* 2003;83:806-815.
36. Prushansky T, Dvir Z, Defrin-Assa R. Reproducibility indices applied to cervical pressure pain threshold measurements in healthy subjects. *Clin J Pain*. 2004;20:341-347.
37. Gwilym SE, Keltner JR, Warnaby CE, et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1226-1234.
38. Kosek E, Ordeberg G. Abnormalities of somatosensory perception in patients with painful osteoarthritis normalize following successful treatment. *Eur J Pain* 2000; 4:229-238.
39. Graven-Nielsen T, Wodehouse T, Langford RM et al. Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2907-2916.
40. Aranda-Villalobos P, Fernández-de-las-Peñas C, Navarro-Espigares JL et al. Normalization of widespread pressure pain hypersensitivity in patients with hip osteoarthritis after total hip replacement is associated with clinical and functional improvements. *Arthritis Rheum* (in press)



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

41. Villafane JH, Silva GB, Fernandez-Carnero J. Short-term effect of neurodynamic mobilization in patients with secondary thumb carpometacarpal osteoarthritis: a case series. *J Manipulative Physiol Ther* 2011;34(7):449-456.
42. Villafane JH, Silva GB, Diaz-Parreno SA et al. Hypoalgesic and motor effects of Kaltenborn mobilization on elderly patients with secondary thumb carpometacarpal osteoarthritis. A randomized, controlled trial. *J Manipulative Physiol Ther* 2011;34:547-556.
43. Gibson SJ, Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain*. 2004;20:227-239.
44. Zhang Z, Francisco E, Holden J et al. Somatosensory information processing the aging population. *Front Aging Neurosci*. 2011;3:18.



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

IL TRATTAMENTO DEL BTCP CON LA FORMULAZIONE DI FENTANYL SPRAY NASALE CON PECTINA

De Meo B.

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata

Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica, Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche

INTRODUZIONE

Il dolore è uno dei sintomi più frequenti ed invalidanti del cancro e la sua gestione rappresenta una costante nell'assistenza dei pazienti oncologici. Il BTCP (Breakthrough Cancer Pain) rappresenta una componente separata del dolore oncologico che colpisce dal 20% fino al 95% dei soggetti con cancro che riferiscono dolore secondo varie ricerche epidemiologiche. Inoltre, il BTCP ha un impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti e comporta costi aggiuntivi a carico dei sistemi sanitari. L'origine del BTCP non è ancora stata chiarita. Una possibile ipotesi dice che l'origine del BTCP è da ricercare nella microglia. La più intrigante ipotesi riguardante l'attivazione del sistema sensoriale da parte della microglia. Abbiamo voluto analizzare gli effetti di una recente formulazione di fentanil a base di pectina, somministrata sotto forma di spray nasale, in pazienti con BTCP con l'obiettivo di valutare la risposta clinica in termini di dose necessaria ed efficacia clinica.

MATERIALI E METODI

Presso l'HUB di Terapia del Dolore della Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata è stato condotto uno studio sulla valutazione dell'assunzione di Fentanyl spray nasale in pazienti oncologici trattati con associazione e analgesici oppioidi (con dolore di base ben controllato) e presenza di episodi di BTCP.

A tal fine, nel periodo compreso tra Maggio 2011 e dicembre 2012, sono stati arruolati 411 pazienti oncologici di età compresa tra 33 e 95 anni (età media 65.,anni), 194 donne e 217 uomini, con dolore di base ben controllato dalla terapia con oppiacei a lento rilascio e presenza di episodi di BTCP.

I criteri di inclusione sono stati:

- età maggiore di 18 anni;
- patologie tumorali in atto;
- dolore di base di intensità lieve-moderato-severa (NRS <5) con terapia oppiacea a lento rilascio e con episodi di BTCP;
- pazienti non responder o parzialmente responder ad altre terapie farmacologiche per il BTCP;
- valori della funzionalità epatica e renale nella norma.

I criteri di esclusione sono stati

- ipersensibilità accertata ai farmaci oppioidi;
- storia di abuso di oppioidi e/o alcolici;
- anamnesi positiva per patologie psichiatriche;
- insufficienza respiratoria;
- assunzione di inibitori delle monoaminossidasi (IMAO);
- gravidanza e allattamento.

Nel corso del nostro studio i pazienti sottoposti a trattamento con associazione di Fentanyl spray nasale ed oppioidi erano già in terapia per il loro dolore di base che riferivano essere mediamente pari a 3.6 sulla scala NRS, con:

- ossicodone il 59,7% dei pazienti,
- idromorfone il 30,8% dei pazienti;
- fentanyl transdermico il 6.8% dei pazienti



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

- tapentadolo lo 0.65% dei pazienti.
- buprenorfina il 1.97% dei pazienti

I pazienti mantenevano tale terapia di base con la possibilità di variare il dosaggio se necessario. Tutti i soggetti avevano ricevuto un precedente trattamento con paracetamolo, tramadolo, FANS, da assumere in occasione del BTcP, dai quali non avevano ricevuto beneficio. Infatti riferivano un valore medio di NRS prima di assumere il farmaco di soccorso pari a 8,6 e un valore medio di NRS dopo l'assunzione del farmaco di soccorso pari a 8,2.

Oltre alla terapia di base con oppiacei i pazienti assumevano terapie coadiuvanti così composte:

- gabapentin il 6,56% dei pazienti;
- gabapentin in associazione con duloxetina il 3,6% dei pazienti;
- pregabalin il 38,03 % dei pazienti;
- pregabalin in associazione con duloxetina il 5,24% dei pazienti;
- duloxetina il 2,95% dei pazienti;
- PEA il 2,95% dei pazienti;
- Nessun trattamento il 37,4% dei pazienti

I pazienti sono stati valutati in quattro tempi:

- T0 (visita basale) i pazienti sono stati invitati a sostituire tale trattamento (rescue dose) con la nuova formulazione di Fentanyl a base di pectina somministrato per via nasale;
- T1 follow up a una settimana dall'inizio dell'assunzione di Fentanyl;
- T2 follow up a due settimane dall'inizio dall'assunzione di fentanyl;
- T3 follow up a quattro settimane dall'assunzione di fentanyl;

Nei follow up a T1, T2 e T3 nei pazienti è stato valutato:

- NRS basale;
- NRS prima e dopo l'assunzione di fentanyl spray nasale;
- il numero di casi di BTcP durante la settimana
- Il numero dei casi giornalieri di BTcP;
- la qualità di vita attraverso la somministrazione dei questionari SQ e PGIC;
- la rapidità d'azione e la gestibilità del farmaco

RISULTATI

Sono stati reclutati 411 pazienti rispondenti ai criteri di inclusione (217 maschi; 194 femmine) con età media di 65,2 anni. A T0 il dolore medio basale riferito era pari a NRS 2.8.

L'intensità del BTcP era mediamente di 8,6 NRS mentre l'intensità del dolore avvertita dopo l'assunzione della rescue dose (assunta fino al giorno precedente la visita basale) era pari a 8,2 punti NRS.

La qualità del sonno è stata valutata come :

- eccellente nel 6,1% dei Pz
- buona nel 13,7%
- discreta nel 18,2%
- scadente nel 62%

A tutti i pazienti è stata sostituita la RD assunta fino al giorno prima della visita basale con Fentanyl Spray Nasale con Pectina (FPNS) ad un dosaggio di 100 mcg.

Al tempo T1 ,dopo la fase di titolazione del FPNS si sono registrati 5 decessi per la patologia oncologica e 5 sospensioni della terapia per effetti collaterali.

La dose assunta per il controllo del dolore da BTcP era di:

- 100 mcg nel 59.32% dei pazienti,
- 200 mcg nel 44,4 %,
- 400 mcg nel 16,27 %,
- 800 mcg nel 4,06% (fig. 1).

Il dolore basale riscontrato è stato in media di 3,52.



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

L'intensità del BTcP riscontrato è stato in media NRS di 8,6 e dopo assunzione di FSNP è scesa a 2,65. Il numero di episodi di BTcP in una settimana è stato in media di 22,10 e giornalmente di 2,8.

La qualità del sonno è stata valutata come :

- eccellente nel 4,06% dei pz,
- buona nel 34,9%,
- discreta nel 44,4%
- scadente nel 9,15%

L'efficacia del farmaco è stata valutata come:

- eccellente nel 18,9% dei pz,
- buona nel 34,9%,
- media nel 30,17%
- scarsa nel 15,93%

Il tempo medio di efficacia del farmaco è stato di 5,84 min.

La maneggevolezza del farmaco è stata valutata come:

- eccellente nel 51,52% dei pz,
- buona nel 37,96% ,
- media nel 13,22%
- scarsa nel 15,93%.

Il miglioramento della qualità di vita valutato con il questionario PGIC è risultato :

- estremamente migliorato nel 1,69% dei pz,
- molto migliorato nel 44,4%,
- migliorato di poco nel 40%,
- nè migliorato nè peggiorato nel 12,2%,
- peggiorato di poco nel 1,69%

Al tempo T2 si sono registrati 2 decessi per la patologia oncologica e una sospensione della terapia per effetti collaterali.

La dose assunta per il controllo del dolore da BTcP era di:

- 100 mcg nel 50,68% dei pazienti
- 200 mcg nel 26,36%
- 400 mcg nel 18,50 %
- 800 mcg nel 4,45% (fig. 1).

Il dolore basale riscontrato è stato in media di 3,40.

L'intensità del BTcP riscontrato è stato in media NRS di 8,18 e dopo assunzione di FSNP è scesa a 2,5. Il numero di episodi di BTcP in una settimana è stato in media di 18,26 e giornalmente di 2,20.

La qualità del sonno è stata valutata come :

- eccellente nel 7,19% dei Pz,
- buona nel 47,94%
- discreta nel 35,61%
- media nel 2,05%
- scadente nel 5,82%

L'efficacia del farmaco è stata valutata come:

- eccellente nel 32,53% dei Pz,
- buona nel 47,94%,
- media nel 317,46%
- scarsa nel 2,05%.

Il tempo medio di efficacia del farmaco è stato di 6,08 min.

La maneggevolezza del farmaco è stata valutata come:

- eccellente nel 59,59% dei pz,
- buona nel 47,94%



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

- media nel 17,46%
- scarsa nel 2,05%

Il miglioramento della qualità di vita valutato con il questionario PGIC è risultato :

- estremamente migliorato nel 2,73% dei pz,
- molto migliorato nel 67,46%
- migliorato di poco nel 29,80%,
- nè migliorato nè peggiorato nel 9,24%,
- peggiorato di poco nello 0,34%
- molto peggiorato nello 0,68%

Al tempo T3 si sono registrati 15 decessi per la patologia oncologica e 1 sospensione della terapia per effetti collaterali.

La dose assunta per il controllo del dolore da BTcP era di:

- 100 mcg nel 31,7% dei pazienti,
- 200 mcg nel 37,5%
- 400 mcg nel 22,3 %
- 800 mcg nel 8,5%

Il dolore basale riscontrato è stato in media di 3,26.

L'intensità del BTcP riscontrato è stato in media NRS di 8.01 e dopo assunzione di FSNP è scesa a 2,7. Il numero di episodi di BTcP in una settimana è stato in media di 13,94 e giornalmente di 1,93.

La qualità del sonno è stata valutata come :

- eccellente nel 15,94% dei pz,
- buona nel 56,15%
- discreta nel 25%
- scadente nel 2,89%.

L'efficacia del farmaco è stata valutata come:

- eccellente nel 52,17% dei pz,
- buona nel 37,31%
- media nel 9,78%
- scarsa nel 0.36%

Il tempo medio di efficacia del farmaco è stato di 6,02 min.

La maneggevolezza del farmaco è stata valutata come:

- eccellente nel 72,82% dei pz,
- buona nel 21,37%
- media nel 4,71%
- scarsa nel 0,36%

Il miglioramento della qualità di vita valutato con il questionario PGIC è risultato :

- estremamente migliorato nel 14,13% dei pz,
- molto migliorato nel 65,57%
- migliorato di poco nel 12,68%
- nè migliorato nè peggiorato nel 6,15%
- peggiorato di poco nello 0,72%

DISCUSSIONE

Questa nuova formulazione di Fentanyl spray nasale sfrutta le caratteristiche della cavità nasale che grazie all'ampia superficie riccamente vascolarizzata a disposizione rappresenta una rapida via di assorbimento e consente il rapido raggiungimento della BEE, by-passando il metabolismo di primo passaggio epatico.

Il Fentanyl con pectina spray nasale utilizza un sistema di assorbimento per via nasale, il PecSys, che permette di modulare il trasporto e l'assorbimento di Fentanyl. Infatti la pectina a contatto con



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore

Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

gli ioni calcio presenti nella mucosa nasale trasforma le gocce nebulizzate in gel, limitando il picco di concentrazione plasmatica del farmaco e quindi i potenziali effetti negativi causati da esso.

La liposolubilità e l'elevata affinità recettoriale del Fentanyl consentono il raggiungimento rapido della massima concentrazione plasmatica e la rapida eliminazione epatica e renale, senza produzione di metaboliti attivi, rendendolo efficace nel trattamento del BTcP, in quanto si adatta precisamente al profilo di un episodio di BTcP sia per quanto riguarda l'onset che la durata d'azione.

Il Fentanyl con pectina spray nasale è supportato dal più ampio programma di studi clinici di Fase III, la sua efficacia è stata confrontata con il placebo nello studio cp043 (66), con un comparatore attivo (la morfina a rilascio immediato) nello studio cp044 (67) e infine nello studio cp045 (68) ne è stata valutata la sicurezza in aperto. Tutti e tre gli studi hanno dimostrato l'efficacia, la gestibilità e la tollerabilità del Fentanyl con pectina spray nasale anche a lungo termine.

I dati ottenuti dal nostro studio non fanno altro che confermare quanto evidenziato negli studi clinici a lungo termine, sia in termini di pain relief e quindi anche di miglioramento della qualità del sonno e dello stato di salute, che di sicurezza (solo 7 pazienti hanno abbandonato lo studio per comparsa di effetti collaterali durante la prima settimana), semplicità e praticità d'uso.



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

PALMITOILETANOLAMIDE NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO IN PAZIENTE AFFETTA DA MIASTENIA GRAVIS: CASO CLINICO

Di Marco C^{1*}, Castellani M^{1*}, Cardilli E^{1*}, Mariani R^{2*}, Santoro C^{1*}, , Biancofiore V^{1*}, Fionda D^{2*}, Marzilli C^{2*}, Bonetti C^{2*}

in collaborazione con Petrini F¹, Ciccozzi A^{2*}, Marsili I^{2*}, Paladini A^{2*}, Piroli A^{2*}, Marinangeli F^{2*}

¹Scuola di Specializzazione in Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, Università "G. D'Annunzio", Chieti-Pescara; sede aggregata di L'Aquila

² Cattedra di Anestesia e Rianimazione - Università degli Studi di L'Aquila

* V.A.Do. onlus, associazione volontariato per l'assistenza domiciliare, L'Aquila

ABSTRACT

Introduzione

La miastenia gravis è una patologia autoimmune della giunzione neuromuscolare, caratterizzata da debolezza muscolare fluttuante (1). La maggior parte dei pazienti affetti da miastenia gravis, ha bisogno di un trattamento farmacologico sintomatico oltre che specifico. Una vasta gamma di farmaci usati normalmente per la cura di patologie concomitanti dovrebbero essere assolutamente evitati o somministrati a dosaggi ridotti, poiché potrebbero determinare una riesacerbazione della patologia. Il dolore è un sintomo spiacevole che può esso stesso peggiorare la patologia. Tra i farmaci analgesici, FANS e paracetamolo sono categorie certamente sicure (4).

Caso clinico

Descriviamo il caso clinico di una paziente di 55 anni, giunta alla nostra osservazione per la persistenza di dolore lombare cronico, ascrivibile alla presenza di una importante discopatia. La paziente in cura dal 2007 per miastenia gravis, assumeva piridostigmina bromuro 600mg, prednisone 5 mg e daltacortene 12,5 mg a giorni alterni. La sintomatologia appariva stabile dal punto di vista neurologico. Nel corso della prima visita, il dolore lombare veniva descritto dalla paziente come sempre presente ma di intensità variabile (VAS=10 in ortostatismo; VAS= 5 in clinostatismo), irradiantesi a gluteo, coscia e ginocchio destri, ed associato a sensazione di torpore, formicolio e punture di spillo. Alcuni anticonvulsivanti, utilizzati di routine per il controllo del dolore neuropatico, come pregabalin e gabapentin, colpiscono la trasmissione neuromuscolare sia a livello pre-sinaptico che post-sinaptico, causando peggioramento della sintomatologia miastenica. Per cui, dopo consulto interdisciplinare con lo specialista neurologo, si prescriveva la seguente terapia: palmitoiletanolamide 600 mg/due volte die per i primi 5giorni, da ridurre a 300 mg/due volte die per i 30 giorni successivi, non potendo utilizzare gabapentin per il controllo delle manifestazioni neuropatiche, e paracetamolo/codeina ½ cp al bisogno (max 3 volte die) per il controllo del dolore episodico intenso. Trascorsi 10 giorni di terapia, la paziente riferiva un miglioramento significativo della sintomatologia (VAS=4 nelle condizioni di peggior dolore) e a trenta giorni dall'inizio della terapia, il dolore lombare era sotto controllo (VAS=2/3).

Conclusioni

La somministrazione di farmaci in questa popolazione di pazienti a rischio dovrebbe essere strettamente monitorata e prontamente interrotta qualora compaiano sintomi di crescente debolezza muscolare. Tuttavia, nessun farmaco ad eccezione della ammino-penicillina, è assolutamente controindicato nella miastenia gravis (4). La palmitoiletanolamide (6), una N-aciletanolamide endogena, simile per struttura chimica all'endocannabinoide anandamide, si è dimostrata sicura ed efficace nel controllo del dolore neuropatico nel caso descritto.

INTRODUZIONE

La miastenia gravis è definita come una patologia autoimmune della giunzione neuromuscolare, caratterizzata da debolezza muscolare fluttuante, spesso ad interessamento esclusivo di singoli gruppi muscolari. È una patologia rara, ma il tasso di prevalenza, facendo riferimento a stime USA, è aumentato negli ultimi anni, raggiungendo il valore del 20% su un totale di 100.000 abitanti.



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

Donne con età inferiore o uguale ai 40 anni, sembrano maggiormente colpite rispetto agli uomini (rapporto donna:uomo=3:1); al contrario, per età superiore ai 50 anni il rapporto si invertirebbe interessando maggiormente il sesso maschile; nella fascia di età compresa tra i 40 ed i 50 anni, la patologia non sarebbe, invece, influenzata dal sesso (1).

La caratteristica clinica è la facile faticabilità della muscolatura scheletrica, che può riguardare: la muscolatura oculare estrinseca e manifestarsi con diplopia e ptosi palpebrale (presente nell'85% dei pazienti; nel 15% dei casi è la prima manifestazione clinica); la muscolatura "bulbare" e presentarsi con disartria, disfagia e disfonia; la muscolatura facciale con incapacità a trattenere cibi liquidi e solidi nel cavo orale o a chiudere forzatamente le palpebre e, ancora, la muscolatura assiale con impossibilità nella flessione-estensione del collo e, quindi, la muscolatura respiratoria con conseguente dispnea.

Il decorso clinico è estremamente variabile. Episodi di esacerbazione della sintomatologia, scatenati da fattori stressanti quali infezioni, interventi chirurgici, esposizione a temperature elevate, assunzione di farmaci, sono intervallati a periodi di apparente benessere. La progressione in forma generalizzata sembra avvenire intorno al secondo anno dall'insorgenza dei primi sintomi (2).

La maggior parte dei pazienti affetti da miastenia gravis, ha bisogno di un trattamento farmacologico sintomatico oltre che specifico, immunosoppressivo. I farmaci sintomatici (es: inibitori delle acetilcolinesterasi) hanno una breve durata d'azione, effetti prevedibili e risultano essere più maneggevoli rispetto agli immunosoppressori (prednisone, azatioprine, tacrolimus, rituximab, methotrexate, ciclosporina a), farmaci gravati da effetti collaterali anche importanti (3).

L'approccio terapeutico segue l'eziopatogenesi autoimmune della miastenia; autoanticorpi capaci di legare il complemento, legano il recettore post-sinaptico dell'acetilcolina, determinando blocco recettoriale e rapida internalizzazione e degradazione dello stesso, risultato di una reazione immune T cell-dipendente. A ciò si somma l'effetto litico della proteina del complemento che attaccano e distorcono la morfologia della placca motrice. Autoanticorpi sono diretti anche contro il polipeptide MUSK, componente strutturale della placca terminale(2).

Una vasta gamma di farmaci usati normalmente per la cura di patologie concomitanti dovrebbero essere assolutamente evitati o somministrati a dosaggi ridotti, poiché potrebbero determinare una riesacerbazione della patologia. Il dolore è un sintomo spiacevole, che può peggiorare la patologia; tra i farmaci analgesici, i FANS ed il paracetamolo sono ritenuti sicuri, mentre gli oppioidi, pur non interferendo con la trasmissione neuromuscolare, possono essere potenziati in durata ed effetto dall'uso concomitante di anticolinesterasici. Altri farmaci adiuvanti, come gli anticonvulsivanti, hanno un impiego limitato in pazienti miastenici(4).

Molecole modulatorie della risposta neuroinfiammatoria, proposte recentemente per il trattamento di varie condizioni dolorose, come la palmitoiletanolomide, non sembrerebbero, invece, interferire in alcun modo con tale patologia neurologica (5).

La palmitoiletanolamide è una N-aciletanolamide endogena, simile per struttura chimica all'endocannabinoide anandamide; si lega principalmente al recettore nucleare PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor alpha), coinvolto a sua volta nel controllo di numerosi processi metabolici e neuro protettivi; mostra una certa affinità anche per il recettore degli endocannabinoidi CB2, la cui espressione aumenta in condizioni infiammatorie e neuro infiammatorie, espresso da cellule immunitarie, soprattutto microglia e mastociti (6).

CASO CLINICO

Descriviamo il caso clinico di una paziente di 55 anni, giunta alla nostra osservazione per la persistenza di dolore lombare cronico, ascrivibile alla presenza di una importante discopatia. La paziente, in cura dal 2007 per miastenia gravis, appariva stabile dal punto di vista neurologico, lamentando incostante diplopia, maggiore nello sguardo verso sinistra, lieve ptosi palpebrale sinistra, difficoltà a deglutire e a masticare e, lieve ipostenia e facile faticabilità, soprattutto a carico degli arti superiori.



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

La paziente riferiva in anamnesi un episodio pregresso di blocco rachideo acuto, per il quale era stato necessario un accesso al pronto soccorso. In quella circostanza, la donna, valutata dal neurochirurgo, veniva sottoposta a terapia con Tramadolo/Paracetamolo cpr (1 cpr/3 volte die) e le veniva consigliato un percorso riabilitativo con rieducazione posturale e rieducazione motoria ai 4 arti. Tale terapia, nonostante producesse discreto beneficio, veniva successivamente sospesa per la comparsa di nausea. La conseguente ricomparsa della sintomatologia dolorosa, spingeva la donna a rivolgersi al nostro ambulatorio. Nel corso della prima visita, il dolore lombare veniva descritto dalla paziente come sempre presente ma di intensità variabile (VAS=10 in ortostatismo; VAS= 5 in clinostatismo), irradiantesi a gluteo, coscia e ginocchio destri, ed associato a sensazioni di torpore, formicolio e punture di spillo, caratteristiche di un dolore neuropatico. Si prescriveva pregabalin 75 mg /2 volte die, paracetamolo-codeina ½ cpr al bisogno, per massimo tre volte die, e si iniziava ciclo di agopuntura, oltre al proseguimento della terapia riabilitativa .

Si rimandava, inoltre, la paziente a controllo neurologico, per una definizione interspecialistica della terapia, e veniva fissato un controllo algologico a distanza di 7 giorni. Il neurologo, confermava la terapia in corso relativa al trattamento della miastenia (piridostigmina bromuro 600mg; prednisone 5 mg e 12,5 mg a giorni alterni), ma sconsigliava la somministrazione di pregabalin, dato il suo potenziale impatto negativo sulla sintomatologia miastenica. L'incertezza terapeutica e il persistente dolore lombare, avevano aggravato nel frattempo la condizione psicologica particolarmente fragile della paziente, già in trattamento per sindrome depressiva con paroxetina, 20 gtt al bisogno.

Si sceglieva, pertanto, di iniziare terapia con palmitoiletanolamide, secondo il seguente schema terapeutico: 600 mg/due volte die per i primi 5giorni, da ridurre a 300mg/due volte die per i 30 giorni successivi, in sostituzione del gabapentin per il controllo del dolore neuropatico, e si confermava paracetamolo/codeina ½ cp al bisogno (max 3 volte die) per il controllo del dolore episodico intenso. Si consigliava, quindi, controllo algologico a 10 giorni di distanza. Trascorso tale periodo, la paziente riferiva un miglioramento significativo della sintomatologia (VAS=4 nelle condizioni di peggior dolore), riusciva a svolgere autonomamente le normali attività quotidiane e accettava di buon grado anche le sedute di agopuntura, dalle quali certamente otteneva beneficio. A trenta giorni dall'assunzione di palmitoiletanolamide, il dolore lombare era sotto controllo (VAS=2/3) e, la paziente mostrava anche un significativo miglioramento del tono dell'umore.

CONCLUSIONI

Il trattamento dei pazienti con miastenia gravis richiede cure altamente specialistiche e particolare attenzione alle comorbidità associate. Molti farmaci, infatti, attraverso diversi meccanismi, possono influenzare negativamente la trasmissione neuromuscolare ed aggravare o addirittura smascherare la sintomatologia miastenica.

Nel caso clinico descritto, il colloquio interdisciplinare con lo specialista neurologo, ha evitato un errore terapeutico, relativo alla somministrazione del pregabalin. Alcuni anticonvulsivanti infatti, come la fenitoina, barbiturici, etosuccimide, carbamazepina e benzodiazepine, colpiscono la trasmissione neuromuscolare sia a livello pre-sinaptico che post-sinaptico, causando peggioramento della fatica muscolare e recentemente, anche molecole quale pregabalin e gabapentin, sono state considerate responsabili dello stesso effetto negativo (4).

L'utilizzo della palmitoiletanolamide si è dimostrato, al contrario, sicuro ed efficace dal punto di vista clinico. Questo farmaco, infatti si propone come un nuovo agente per il trattamento del dolore e dell'infiammazione cronica, maggiormente per la cura di quei pazienti affetti da dolore neuropatico, che spesso si mostrano refrattari alle terapie convenzionali. Il suo impiego è stato comprovato in diverse condizioni patologiche quali neuropatia diabetica, neuropatia periferica indotta da chemioterapia, sindrome del tunnel carpale, lombosciatalgia, osteoartrite, low-back pain, failed back surgery syndrome, sclerosi multipla, nevralgia postherpetica, dolore pelvico cronico e dolore vaginale (5).



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

La somministrazione di farmaci nei pazienti affetti da miastenia gravis, dovrebbe essere strettamente monitorata e prontamente interrotta qualora compaiano sintomi di crescente debolezza muscolare. Tuttavia, nessun farmaco ad eccezione della ammino-penicillina, è assolutamente controindicato nella miastenia gravis (4).

Bibliografia

1. Annapurni Jayam Truth, Alok Dabi, Noha Solieman, Mohankumar KuruKumbi, and Janaki Kalyanam. Myasthenia Gravis: a review. Autoimmune Diseases. volume 2012, article ID 874680, 10 pages
2. Matthew N Meriggioli, MD and Donald B Sanders, MD. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol. 2009 May; 8 (5):475-490.
3. Nils Erik Gilhus, Jone F. Owe, Jana Midelfart Hoff, Fredrik Romi, Geir Olve Skeie, and Johan A. Aarli. Myasthenia Gravis: A Review of Available Treatment Approaches. Autoimmune Diseases. volume 2011;2011:847393
4. Elsaïs A, Popperud Th, Melien O, Kerty E. Drugs that may trigger or exacerbate myasthenia gravis. Journal Tidsskr Nor Laegeforen. 2013 Feb. 5; 133 (3): 296-9
5. Jan M keppel Hesselink, Thecla AM Hekker. Therapeutic utility of palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain associated with various pathological conditions: a case series. Journal of Pain Research 2012;5 437-442
6. Carlos Solorzano, Chenggang Zhu, Natalia Battista, Giuseppe Astarita, Alessio Lodola, Silvia Rivara, Marco Mor, Roberto Russo, Mauro Maccarone, Francesca Antonietti, Andrea Durante, Andrea Tontini, Salvatore Cuzzocrea, Giorgio Tarzia, and Daniele Piomelli. Selective N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase inhibition reveals a key role for endogenous palmitoylethanolamide in inflammation. Proc Natl Acad Sci USA. 2009. December 8; 106 (49): 20966-20971



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

NEUROTOMIA PERCUTANEA DELLA BRANCA MEDIALE DELLE FACLETTE ARTICOLARI CON RADIOFREQUENZA

Di Paolo A.

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata

Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica, Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche

INTRODUZIONE

Secondo la International Association for the Study of Pain la sindrome delle faccette articolari rappresenta circa il 15-45% delle cause di lombalgia cronica.

La diagnosi, oltre che clinica, viene completata con un "Blocco Anestetico Selettivo" a livello del ramo mediale della branca posteriore del nervo spinale innervante la faccetta interessata. Se il blocco darà esito positivo (riduzione >50% del dolore paravertebrale per 24-48 ore) si procederà alla Neurotomia con radiofrequenza del suddetto ramo.

Il trattamento, di pochi minuti per ogni metamero coinvolto, si esegue per via percutanea, con anestesia locale e sotto guida fluoroscopica. Tale procedura comporta la denervazione transitoria (6 mesi/1 anno) del nervo compromesso. Priva di effetti avversi per il paziente, in caso di riacutizzazione della sintomatologia algica, può essere ripetuta dopo 1 anno.

MATERIALI E METODI

Presso l'HUB di Terapia Antalgica della Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata, è stata condotta una valutazione dell'efficacia della neurotomia con radiofrequenza nel trattamento della sindrome delle faccette articolari nei pazienti affetti da lombalgia cronica che non rispondevano o rispondevano parzialmente alla terapia farmacologica. A tal fine, nel periodo compreso tra Maggio 2011 e Febbraio 2013, sono stati trattati con tale procedura 79 pazienti con età media 71 anni \pm 17, 50 donne e 29 uomini.

I criteri di inclusione sono stati:

- Età >18 anni;
- Lombalgia cronica (dolore da più 3 mesi) con origine zigoapofisale;
- Non responder o parzialmente responder alla terapia farmacologica per il dolore nocicettivo;
- Dolore suscitato dai movimenti di flessione/estensione e torsione/rotazione;
- PainRelief > 50% al blocco diagnostico della branca mediale che innerva le faccette articolari lombari.

I criteri di esclusione sono stati:

- Coagulopatie e infezioni;
- Terapia con anticoagulanti;
- Gravidanza;
- Tumori maligni.

Al momento dell'arruolamento 55 pazienti riportavano, oltre alla sindrome delle faccette articolari a livello lombare, anche le seguenti diagnosi con associata sintomatologia algica di tipo neuropatico in terapia con pregabalin o gabapentin:

- Radicolopatia cervicale in 13 pazienti;
- Radicolopatia lombare in 19 pazienti;
- Neuropatia diabetica in 11 pazienti;
- FBSS in 12 pazienti.

Tutti i pazienti, previa verifica della loro aderenza ai criteri di inclusione, sono stati sottoposti alla visita basale (T0) alla valutazione tramite NRS. A 1 mese dalla neurotomia (T1), tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione tramite questionario ODI (Oswestry Disability Index) e NRS. Nei successivi follow up (3 mesi, 6 mesi e 12 mesi) i pazienti sono stati valutati solo tramite NRS.

La scala di valutazione ODI (Oswestry Disability Index) è stata utilizzata per valutare la disabilità



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

nei pazienti con low back pain. Consiste in 11 sezioni (intensità del dolore, cura della persona, sollevamenti, cammino, posizione seduta, stare in piedi, dormire, attività sessuale, vita sociale, viaggiare, impiego/lavori di casa) per ciascuna il paziente deve scegliere la voce che meglio configura la situazione attuale (nelle ultime 4 settimane). Per l'interpretazione del punteggio di disabilità, Fairbank ha proposto la seguente valutazione quali-quantitativa del punteggio totale:

- 0%-20% = Disabilità minima
- 21%-40% = Disabilità modesta
- 41%-60% = Disabilità severa
- 61%-80% = Disabilità grave
- 81%-100% = Disabilità completa.

I pazienti poi sono stati valutati anche con NRS (Numerical Rating Scale) che consiste nell'invitare il paziente a scegliere un valore in una scala che va da 0 (nessun dolore) a 10 (peggior dolore possibile) indicando l'intensità del proprio dolore.

Il blocco diagnostico, così come la successiva neurotomia, sono stati eseguiti monolateralmente: nel 65% dei casi le faccette articolari del lato destro e nel 35% dei casi quelle del lato sinistro e sono stati interessati i seguenti livelli:

- L1-L2 3%
- L2-L3 14%
- L3-L4 e L4-L5 95%
- L5-S1 77%

I livelli lombari da trattare sono stati scelti con l'ausilio di esami strumentali radiologici quali la Risonanza Magnetica della colonna lombare e/o la radiografia. In tutti i pazienti erano documentati processi artrosici a carico delle faccette articolari (articolazioni zigoapofisarie).

Inoltre i suddetti esami, specialmente la Risonanza Magnetica, sono serviti anche a documentare condizioni patologiche che sono all'origine della sindrome delle faccette articolari, quali spondilolistesi, iperlordosi lombare, scoliosi, lesioni discali.

RISULTATI

I 79 pazienti, che rispettavano i criteri di inclusione al momento della neurotomia (T0), presentavano NRS medio 6,88. In tutti i pazienti era presente l'interessamento di più metameri, valutati tutti nella stessa seduta. Al tempo T0 inoltre è stato valutato l'indice di disabilità tramite questionario ODI il cui valore medio è risultato essere del 40%, pari ad una disabilità modesta. Subito dopo il blocco diagnostico è stato documentato un decremento importante del dolore, che è scomparso in quasi tutti i pazienti (NRS=0,03).

Al tempo T1, un mese dopo la procedura, è stato valutato l'indice di disabilità tramite questionario ODI, il cui valore medio è risultato essere dell'8%, pari ad una disabilità minima; e l'NRS in tutti e 79 i pazienti ha avuto un valore medio pari 1,82.

Dei 79 pazienti, 72 sono stati valutati a 3 mesi, T2, e presentavano un NRS pari a 1,94. Di questi 72, 59 sono stati valutati dopo 6 mesi, T3, presentando NRS pari a 2,92. Infine di questi 59 pazienti, 25 sono stati valutati a 12 mesi, T4, il cui NRS era pari a 3,81.

Per quanto riguarda la disabilità si è passati da una disabilità modesta ad una disabilità minima, con un decremento dell'ODI del 32%.

CONCLUSIONI

La nostra esperienza presso l'HUB di Terapia Antalgica del Policlinico Tor Vergata ha dimostrato come la neurotomia percutanea con radiofrequenza sia una valida terapia nei pazienti affetti da sindrome delle faccette articolari non responsivi o parzialmente responsivi alle terapie conservative, ovvero la terapia farmacologica con analgesici oppiacei e non oppiacei e le terapie fisiche mediante apparecchi elettromedicali. In 55 dei 79 pazienti era presente anche un dolore di origine neuropatica in trattamento con gabapentin o pregabalin. I pazienti sono stati sottoposti ad



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

un attento screening mediante un'accurata anamnesi ed esame obiettivo che, insieme agli esami strumentali ci hanno consentito di operare una selezione più mirata. Di conseguenza i pazienti sono stati sottoposti ad un solo blocco che ha confermato e completato la diagnosi e dopo il quale gli stessi hanno avuto una sensibile diminuzione dell'NRS, che si è protratta fino a 7 giorni. La successiva procedura di neurotomia con radiofrequenza è stata condotta circa 20 giorni dopo il blocco e i pazienti hanno avuto una diminuzione dell'NRS che si è protratta a 1 mese, 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi. Tutti e 79 i pazienti hanno raggiunto il periodo di osservazione di un mese, 72 pazienti hanno raggiunto il periodo di osservazione a 3 mesi, 59 pazienti a 6 mesi e 25 pazienti a 12 mesi.

La procedura di radiofrequenza si è dimostrata uno strumento utile, di semplice esecuzione, privo di effetti collaterali, efficace e soprattutto ripetibile. Dalla letteratura si ricava inoltre come sia necessario nella terapia della facetsindrome far precedere l'atto terapeutico da una corretta diagnosi, identificando con sufficiente precisione l'origine del dolore a livello delle articolazioni zigoapofisarie. Infatti in molti casi gli insuccessi sono collegati ad una diagnosi non corretta con terapia inappropriata. Dunque nell'impostazione clinica, la corretta selezione dei pazienti è uno dei determinanti nel garantire un PainRelief a lungo termine.

Bibliografia

1. Manchikanti L., Hirsch J., Pampati V.: Chronic low back pain of facet (zygapophysial) joint origin: is there a difference based on involvement of single or multiple spinal regions? *Pain Physician*, 2003;6:399-405.
2. Van Zundert J.; Radiofrequency and pulsed radiofrequency treatment of chronic pain syndrome: the available evidence. *Evidence-Based Medicine*. 2008, *Pain Practice*, Vol. 8, Issue 5, 385-393.
3. Bartolozzi P., Pratelli R., Barneschi G.: Heterometry of the lower limbs: clinico-statistical findings on the incidence and correlation with lumbago symptoms. *Arch. Putti Chir. Organi Mov.*, 1989.
4. Power C, Frank J, Hertzman C, Schierhout G, Li L : Predictors of low back pain onset in a prospective British study. *Am J Public Health*, 2001, Oct (91) (10) , 1671-8
5. INTERVENTIONAL NEURORADIOLOGY "Medialbranchneurotomy in low back pain" Salvatore Masala & Giovanni Nano & Matteo Mammucari & Stefano Marcia & Giovanni Simonetti
6. Jung Hee Son, M.D., Sang Dae Kim, M.D., Se Hoon Kim, M.D., Dong Jun Lim, M.D., Jung Yul Park, M.D., Ph.D. Department of Neurosurgery, Korea University Ansan Hospital, Korea University School of Medicine, Ansan, Korea *J Korean Neurosurg Soc* 48 : 240-243, 2010 Objective "The Efficacy of Repeated Radiofrequency Medial Branch Neurotomy for Lumbar Facet Syndrome"
7. Michael Gofeld¹, MD, Jain Jitendra², MD, and Gil Faclier¹, *Pain Physician* 2007; 10:291-299 "Radiofrequency Denervation of the Lumbar Zygapophysial Joints: 10-Year Prospective Clinical Audit"



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

NEUROLYTIC CELIAC PLEXUS BLOCK IMPROVES PAIN CONTROL AND REDUCES ANALGESIC DRUG INTAKE IN PATIENTS WITH PANCREATIC CANCER PAIN

Ficial B.

in collaborazione con: Schweiger V, Brugnoli P, Martini A, Polati E

Università degli Studi di Verona

Istituto di Anestesia e Rianimazione

Centro di Terapia del Dolore

INTRODUCTION

Pancreatic cancer is known as one of the highest lethality neoplasm, having a poor prognosis in most cases. In patients with advanced pancreatic cancer symptoms control and quality of life become of primary importance. Chronic visceral pain is one of the most frequent and disturbing symptoms and a major determinant of poor quality of life, because it is often severe and difficult to treat. Analgesic drug therapy, essentially based on opioids, is unfortunately associated with drug related side effects that can also have a negative impact on patients' well-being. Thus, different strategies are needed in order to both achieve an effective pain control and reduce analgesic drug intake. Among those strategies the neurolytic celiac plexus block (NCPB) may represent the optimal treatment. It consists in the destruction of the celiac plexus that innervates the region from which originates pancreatic cancer pain. The NCPB, first described by Kappis, can be performed with different techniques, usually with a percutaneous approach. In the present study our aim was to evaluate the impact of NCPB on patient quality of life.

MATERIALS AND METHODS

50 patients with unresectable pancreatic cancer experiencing severe pain were enrolled and randomly assigned to group 1 (NCPB group) or group 2 (control group). Patients in group 1 underwent bilateral chemical splanchnicectomy (with local anaesthesia and under fluoroscopic guide), whereas the control group was treated with an anaesthetic celiac plexus block -using the same technique- and analgesic drug therapy. Patients were then evaluated as regards: (1) immediate and long-term efficacy, using the visual analogue score of pain (VAS); (2) mean consumption of analgesic drugs; (3) deaths and complications due to the procedure; (4) quality of life according to the Symptom Distress Scale (SDS score).

RESULTS

In group 1 we demonstrated better pain management, a significant reduction or even discontinuation of analgesic drug therapy and a better quality of life, compared to controls. Complete pain relief was achieved in 88% of patients in group 1, thanks to the association of NCPB and analgesic drugs; the remaining patients of group 1 obtained partial pain relief. On the other hand, 64% of patients in group 2 achieved complete pain relief, and 32% only partial pain relief. These results were obtained with a significantly lower opioid dose in patients who had been treated with NCPB; this proved to be true at any time of evaluation - one-quarter, one-half, three quarters of survival time after treatment and the day before death; in particular at 1/2 of the survival time the opioids consumption was 33 mg/d \pm 19 in group 1, versus 68 mg/d \pm 32 in group 2 and the day before death was 68 mg/d \pm 54 in group 1, versus 102 mg/d \pm 63 in group 2. The diclofenac consumption reflects the same trend. In addition, the SDS score were significantly better among patients undergoing NCPB: at 1/2 of survival time the SDS score of group 1 was 24 \pm 3, while the SDS score of group 2 was 31 \pm 1; the day before death it was 37 \pm 2 in group 1 and 42 \pm 3 in the control group. The complications related to the block were transient diarrhoea and transient orthostatic hypotension.

CONCLUSIONS



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

According to our data the NCPB, by improving pain control and reducing analgesic drug intake, is demonstrated to have a positive impact on quality of life in patients with pancreatic cancer pain.

References

1. Kappis M: Erfahrungen mit localanesthesie bie bauchoperationen. Verh Dtsch Gesellsch Chir 43:87, 1914
2. Brown DL, Moore DC: The use of neurolytic celiac plexus block for pancreatic cancer: anatomy and technique. J Pain Symptom Manage 3:206, 1988
3. Sharfman WH, Walsh TD: Has the analgesic efficacy of neurolytic celiac plexus block been demonstrated in pancreatic cancer pain? Pain 4:267, 1990
4. Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC: Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. Anesth Analg 80:290, 1995
5. Ischia S, Polati E, Finco G, et al: 1998 Labat lecture: the role of the neurolytic celiac plexus block in pancreatic cancer pain management: do we have the answers? Reg Anesth Pain Med 23:611, 1998
6. Wong GY, Schroeder DR, et al: Effect of Neurolytic Celiac Plexus Block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer. JAMA 291:1092-1099, 2004
7. McCorkle R, Young K: Development of a symptom distress scale. Cancer Nurs 1:373, 1978



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE IN PAZIENTI CON DOLORE CRONICO SEVERO AFFETTI DA STIPSI OSTINATA OPIOIDE INDOTTA

Mariani R.^{1*}

in collaborazione con Valenti F.^{1*}, Bonetti C.^{1*}, Luciani A.^{1*}, Fionda D.^{1*}, De Santis S.^{1*}, Marzilli C.^{1*}, I. Marsili^{1*}, A. Pirolì^{1*}, A. Paladini^{1*}, A. Ciccozzi^{1*}; Marinangeli F.^{1*}

¹ Cattedra di Anestesia e Rianimazione Università degli Studi di L'Aquila

* V.A.DO, Volontariato per l'Assistenza Domiciliare

ABSTRACT

Gli analgesici oppioidi rappresentano il caposaldo del trattamento del dolore cronico severo, oncologico e non. In questi pazienti l'uso di oppioidi forti risulta essere obbligatorio poiché permettono un rapido ed adeguato controllo della sintomatologia dolorosa, aspetto predominante nella valutazione della qualità di vita, ancor di più se di fine vita. Tra gli effetti collaterali riportati da pazienti in terapia cronica con oppioidi, la costipazione è sicuramente il più frequente, elemento che incide in maniera decisiva sulla quotidianità, tale da condurre alcuni verso l'abbandono della terapia.

La nostra attenzione si è rivolta verso una paziente ultraottantenne affetta da grave artrosi polidistrettuale, già in terapia alla prima visita con cerotto trans dermico di Fentanil 100 mcg/h. Presentava costipazione e grave stipsi con severi dolori addominali associati (BFI=75). Il dolore non era sufficientemente controllato (VAS di base 7 – DEI 9) dato l'errato schema di somministrazione del farmaco. Si regolarizza così la somministrazione del cerotto transdermico ad intervalli fissi di 72 ore e si inserisce in terapia 1 compressa a rilascio prolungato Oxycodone/Naloxone da 5 mg alle ore 8 con l'obiettivo di un graduale switch dal cerotto di Fentanil. Al bisogno Paracetamolo 500 mg max tre volte die. Dopo sei giorni si riduce a 75 mcg/h il dosaggio del cerotto aggiungendo una compressa di Targin da 5 mg alle ore 20. A distanza di due settimane la paziente riferisce discreto controllo della sintomatologia (VAS 5) con sporadici DEI (VAS 7) in un numero massimo di 3 die. Al contempo dato rilevante è il miglioramento del transito intestinale con diminuzione dei crampi addominali, permane stipsi (BFI 60). Si continua così a scalare di 25 mcg/h il dosaggio del cerotto ogni 12 giorni aumentando al contempo di 5 mg le compresse di Targin. Ad ogni visita netto miglioramento della funzionalità intestinale. A distanza di 45 giorni la paziente segue terapia con Fentanil cerotto transdermico 12 mcg/ora ogni 72 ore, Targin compresse 15 mg la mattina e 10 mg la sera. Il dolore è ben controllato con occasionali DEI (VAS 5) in numero massimo di 4 la settimana. Si associa regolarizzazione del transito intestinale con defecazione tendenzialmente stitica BFI 30.

La paziente a distanza di 45 giorni dall'inserimento in terapia delle compresse di Ossicodone/Naloxone è soddisfatta della gestione farmacologica del suo dolore, gradimento principalmente legato al miglioramento del transito intestinale che non le provoca più severi dolori crampiformi.

La formulazione in analisi è un'efficace e completa strategia terapeutica; all'assunzione il naloxone subisce un primo metabolismo epatico che riduce la biodisponibilità plasmatica limitando l'antagonismo dell'oppioide a livello dei soli recettori μ presenti in sede intestinale. È così spiegato il motivo per cui l'associazione riduce notevolmente l'incidenza di costipazione, migliorando la funzionalità intestinale, senza ridurre l'efficacia sul controllo del dolore. Tutto ciò soddisfa anche il clinico che umanamente cerca di supportare i suoi pazienti, ancor più se terminali.

INTRODUZIONE

Gli analgesici oppioidi rappresentano il caposaldo del trattamento del dolore cronico severo, oncologico e non. L'obiettivo è sempre e comunque assicurare la libertà dal dolore tenendo sotto



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

controllo complicanze e effetti collaterali [1]. Nei pazienti con dolore severo l'uso di oppioidi forti risulta essere obbligatorio poiché permettono un rapido ed adeguato controllo della sintomatologia dolorosa, aspetto predominante nella valutazione della qualità di vita, ancor di più se questa è di fine vita in pazienti consci di essere terminali [2]. Tra gli effetti collaterali riportati da pazienti in terapia cronica con oppioidi, la costipazione è sicuramente il più frequente, elemento che incide in maniera decisiva sulla quotidianità, tale da condurre alcuni verso l'abbandono della terapia [3]. Nel nostro case report, paziente ultra-ottantenne affetta da grave artrosi polidistrettuale, già in terapia al momento della prima visita con cerotto trans dermico di Fentanil 100 mcg/h. Presentava costipazione e grave stipsi con severi dolori addominali associati (BFI=75). In anamnesi patologica sindrome ansiosa e ipertensione arteriosa associata ad edemi declivi. Il dolore non era sufficientemente controllato (VAS di base 7) dato l'errato schema di somministrazione del farmaco: il cerotto veniva sostituito a giorni fissi - lunedì e giovedì - durante la settimana e non quindi ogni 72 ore. Presentava frequenti DEI (VAS 9). Si è così deciso di impostare graduale switch dal cerotto transdermico di Fentanil alle compresse a rilascio prolungato Oxycodone/Naloxone.

MATERIALI E METODI

Sin dalla prima visita si regolarizza la somministrazione del cerotto trans dermico ad intervalli fissi di 72 ore e si inserisce in terapia 1 compressa di Targin da 5 mg alle ore otto. Al bisogno Paracetamolo compresse 500 mg max tre volte die, in sostituzione del Brufen, assunto occasionalmente dalla paziente. Dopo sei giorni si riduce a 75 mcg/h il dosaggio del cerotto aggiungendo una compressa di Targin da 5 mg alle ore 20. A distanza di due settimane la paziente riferisce discreto controllo della sintomatologia (VAS 5) con sporadici DEI (VAS 7) in un numero massimo di 3 die. Al contempo dato rilevante è un miglioramento del transito intestinale con diminuzione dei crampi addominali, permane stipsi (BFI 60). Si continua così a scalare di 25 mcg/h il dosaggio del cerotto ogni 12 giorni aumentando al contempo di 5 mg le compresse di Targin. Ad ogni visita netto miglioramento della funzionalità intestinale. A distanza di 45 giorni dalla prima visita la paziente osserva il seguente schema terapeutico con Fentanil cerotto transdermico 12 mcg/ora ogni 72 ore, Targin compresse 15 mg la mattina e 10 mg la sera. Il dolore è ben controllato con occasionali DEI (VAS 5) in numero massimo di 4 la settimana. Si associa regolarizzazione del transito intestinale con defecazione tendenzialmente stitica BFI 30.

RISULTATI

La paziente, che a T0 presentava dolore non controllato e grave stipsi correlata oppioide indotta, a distanza di 45 giorni dall'inserimento in terapia delle compresse di associazione Ossicodone/Naloxone è totalmente soddisfatta della gestione farmacologica del suo dolore, gradimento strettamente legato al miglioramento del suo transito intestinale che non le provoca più severi dolori crampi formi.

CONCLUSIONI

Lo switch dal cerotto transdermico di Fentanil alle compresse a rilascio prolungato che associano Oxycodone/Naloxone è stato per noi imperativo. Tale approccio ci ha permesso di assicurare alla paziente un soddisfacente piano antalgico con riduzione di frequenza ed intensità dei DEI e contemporaneamente abbiamo potuto osservare in breve tempo un netto miglioramento della funzionalità intestinale, aspetto che ha avuto un forte impatto sul tono dell'umore della paziente. La formulazione in analisi è un'efficace e completa strategia terapeutica [4]; sia l'ossicodone che il naloxone presentano affinità per i recettori μ , κ e λ , presenti sia a livello centrale che periferico ma, mentre l'ossicodone è agonista per questi, il naloxone lo antagonizza. Nell'assunzione di questa formulazione il naloxone subisce un primo metabolismo epatico che riduce nettamente la biodisponibilità plasmatica e ciò limita l'antagonismo dell'oppioide a livello dei soli recettori μ presenti in sede intestinale. È così spiegato il motivo per cui l'associazione riduce notevolmente l'incidenza di costipazione, migliorando la funzionalità intestinale, senza ridurre



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

l'efficacia sul controllo del dolore [3,5]; aspetto da noi ben evidenziato alla riduzione della terapia con fentanil transdermico.

Tutto ciò soddisfa anche il clinico che umanamente cerca di supportare i suoi pazienti, a maggior ragione se terminali.

Bibliografia

1. Systemic opioid and chronic pain. G. Varrassi, C. Angeletti, C. Guetti, F. Marinangeli, A. Paladini. *European Journal of Pain Supplements* 3 (2009) 77–83
2. Use of Strong Opioids in Advanced Cancer Pain: A Randomized Trial. F. Marinangeli, A. Ciccozzi, M. Leonardis, L. Aloisio, A. Mazzei, A. Paladini, G. Porzio, P. Marchetti, G. Varrassi. *Journal of Pain and Symptom Management* Vol. 27 No. 5 May 2004
3. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. W. Meissner, P. Leyendecker, S. Mueller-Lissner, J. Nadstawek, M. Hopp, C. Ruckes, S. Wirz, W. Fleischer, K. Reimer. *European Journal of Pain* 13 (2009) 56–64
4. Schutter U, Grunert S, Meyer C, Schmidt T, Nolte T. Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice *Curr Med Res Opin.* 2010 Jun;26(6):1377-87
5. Analgesic Efficacy and Safety of Oxycodone in Combination With Naloxone as Prolonged Release Tablets in Patients With Moderate to Severe Chronic Pain. D. Vondrackova, P. Leyendecker, W. Meissner, M. Hopp, I. Szombati, K. Hermanns, C. Ruckes, S. Weber, B. Grothe, W. Fleischer, K. Reimer. *The Journal of Pain*, Vol 9, No 12 (December), 2008: pp 1144-1154



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

INCIDENZA DEL DOLORE CRONICO POST-OPERATORIO IN SEGUITO AD INTERVENTO DI ERNIOPLASTICA INGUINALE

Paladini G.^{1*}

in collaborazione con Giordano A.², Scimia P.^{2*}, Gyra A.², Ciccozzi A.², Petrini F.¹, Marinangeli F.^{2*}

¹Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione, Università "G. D'Annunzio", Chieti-Pescara; sede aggregata di L'Aquila.

²Cattedra di Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi di L'Aquila

*V.A.Do. onlus, Volontariato per l'Assistenza Domiciliare, L'Aquila

ABSTRACT

Le ernie addominali coinvolgono circa il 5% della popolazione generale. L'ernioplastica inguinale è uno degli interventi praticati più frequentemente e la recidiva ha sempre rappresentato una delle maggiori complicanze. Negli ultimi due decenni, la rapida evoluzione della tecnica chirurgica ha determinato un radicale miglioramento dei risultati e la principale ragione di tale progresso è stata l'introduzione delle protesi artificiali in polipropilene. Con la riduzione delle recidive si è evidenziata una problematica prima sottovalutata: l'insorgenza di dolore post-operatorio persistente/cronico. Il dolore cronico post-operatorio (CPSP – Chronic Post-Surgical Pain) è definito come un dolore che si sviluppa dopo un intervento chirurgico e che persiste oltre i tre mesi successivi all'intervento stesso, in un paziente in cui siano state escluse tutte le possibili cause di dolore preoperatorio.

Obiettivo del presente studio è quello di valutare l'incidenza della cronicizzazione del dolore post-operatorio nei pazienti sottoposti ad intervento di ernioplastica inguinale.

Presso il P.O. San Salvatore di L'Aquila sono stati analizzati i dati relativi a pazienti sottoposti ad intervento di ernioplastica inguinale nell'arco temporale di 12 mesi (dicembre 2011-dicembre 2012) omogenei per tecnica chirurgica, tecnica anestesiológica e terapia antalgica post-operatoria. Ai pazienti è stato somministrato un questionario articolato in 9 domande, con l'obiettivo di valutare incidenza, severità e intensità del dolore post-operatorio a lungo termine. Ulteriore obiettivo è stato quello di valutare l'efficacia di un'eventuale terapia per il controllo del CPSP. Il dolore è stato valutato mediante Numeric Rating Scale (NRS) a 10 punti.

I risultati indicano che la cronicizzazione del dolore post-operatorio è un'importante complicanza della chirurgia erniaria. Nel 50% del campione intervistato, infatti, si è rilevata una persistenza della sintomatologia algica a distanza di 3 mesi o più dall'intervento chirurgico. Nonostante nella maggior parte dei casi il dolore non avesse un'intensità di grado severo, esso ha comportato, comunque, una limitazione delle normali attività quotidiane e l'uso di farmaci analgesici, prevalentemente FANS e Paracetamolo.

La riduzione di incidenza del dolore cronico costituisce il nuovo obiettivo nella chirurgia dell'ernia inguinale, poiché il dolore cronico può rappresentare un'invalidità ben maggiore rispetto a una recidiva e, fondamentalmente, una problematica di difficile trattamento.

I dati preliminari del presente studio sono senz'altro di stimolo per pianificare ulteriori lavori finalizzati alla ricerca di un approccio terapeutico ottimale nella prevenzione e cura del dolore cronico post-operatorio associato ad intervento di ernioplastica inguinale.

INTRODUZIONE

Le ernie addominali coinvolgono circa il 5% della popolazione generale, con massima incidenza nel neonato (ernie congenite) e nell'anziano (ernie acquisite). Le ernie inguinali obliqua e diretta sono le più frequenti in quanto rappresentano, rispettivamente, il 50% e il 25% delle ernie totali¹. Pertanto, l'ernioplastica inguinale è uno degli interventi più frequentemente praticati e la recidiva ha sempre rappresentato una delle maggiori complicanze associate. Negli ultimi due decenni, la rapida evoluzione della tecnica chirurgica ha determinato un radicale miglioramento dei risultati e la principale ragione di tale progresso è stata l'introduzione delle protesi artificiali in propilene².



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

Con la riduzione delle recidive si è evidenziata una problematica prima sottovalutata: l'insorgenza di dolore post-operatorio persistente.

Il dolore post-operatorio a lungo termine è attualmente la complicanza principale dopo intervento di ernioplastica inguinale; la problematica del dolore cronico può essere notevolmente invalidante ed è scarsamente accettata dal paziente in quanto conseguenza di una patologia benigna³.

Sebbene non vi sia una definizione di dolore cronico post-operatorio universalmente accettata dalla comunità scientifica, quella proposta da Macrae e Davies è la più condivisa^{4,5}. Secondo i due Autori, il dolore cronico post-operatorio (CPSP – Chronic Post-Surgical Pain) è definito un dolore che si sviluppa dopo un intervento chirurgico, che persiste oltre i tre mesi successivi all'intervento stesso, in un paziente in cui siano state escluse tutte le possibili cause di dolore preoperatorio⁴. Tale condizione si associa ad un continuo ricorso all'assistenza sanitaria, ad un cospicuo uso di analgesici e a restrizione delle normali attività quotidiane, con significativi effetti sulla qualità della vita.

I meccanismi patogenetici che sottendono allo sviluppo del CPSP sono complessi e per lo più sconosciuti⁶. Una delle ipotesi più accreditate considera il danno neuronale conseguente all'atto chirurgico come il fattore eziologico principale: le reazioni infiammatorie e immunitarie, conseguenti al danno assonale, comportano il rilascio di neurotrasmettitori che, agendo sia a livello periferico sia a livello spinale, producono ipersensibilità e attività neuronale ectopica; entrambi i fenomeni contribuiscono al processo di sensitizzazione centrale. Quest'ultimo si verifica quando stimoli nocicettivi ripetuti alterano l'attività dei neuroni delle corna dorsali del midollo spinale determinando cambiamenti permanenti nelle vie spino-talamica e talamo-corticale (attivazione microgliale, riduzione della trasmissione GABAergica, aumentato rilascio di glutammato, riduzione della soglia di attivazione neuronale). Tali mutamenti sono responsabili di sintomi, spontanei ed evocati, associati al dolore neuropatico, quali allodinia e iperalgesia⁵.

Il contributo di fattori di rischio aggiuntivi (sesso, età, fattori genetici, psicosociali, sindromi algiche pre-esistenti) nella patogenesi del CPSP deve ancora essere chiarito⁷; mentre sembra assodato il ruolo della chirurgia nello sviluppo dello stesso. Diversi studi⁸⁻⁹ hanno dimostrato, infatti, come interventi con durata maggiore alle tre ore siano associati a cronicizzazione del dolore post-operatorio⁸; così come interventi eseguiti con approccio laparoscopico siano gravati da un'incidenza minore di CPSP⁹.

Il rationale del presente studio è quello di analizzare il dolore post-operatorio a lungo termine dopo interventi di ernioplastica inguinale.

MATERIALI E METODI

Presso l'U.O. di Anestesia e Rianimazione del P.O. San Salvatore di L'Aquila sono stati analizzati i dati relativi a pazienti sottoposti ad intervento di ernioplastica inguinale omogenei per tecnica chirurgica, tecnica anestesologica e terapia antalgica post-operatoria nell'arco temporale compreso tra dicembre 2011 e dicembre 2012, quindi a distanza di almeno 1 anno dall'intervento. Sono stati valutati i pazienti il cui intervento è stato eseguito mediante Tecnica secondo Trabucco, la quale prevede l'uso di una rete in polipropilene pretagliata a memoria controllata e di media rigidità. Tale rete si adagia nello spazio appositamente preparato al di sopra della fascia trasversalis e ricopre perfettamente i punti di debolezza della parete posteriore del canale inguinale.

Ai pazienti è stato somministrato un questionario articolato in nove domande (Tab. 1), con l'obiettivo di valutare incidenza, severità e intensità del dolore post-operatorio a lungo termine, nonché utilizzo ed efficacia di un'eventuale terapia per il controllo del CPSP. L'intensità del dolore è stato valutata mediante Numeric Rating Scale (NRS) a 11 punti, dove 0 era correlato all'assenza di dolore, 10 al peggior dolore possibile (valori compresi tra 1 e 3 si associavano a dolore lieve, tra 4 e 6 a dolore moderato, tra 7 e 10 a dolore severo).



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

RISULTATI

L'anestesia è stata effettuata mediante blocco subaracnoideo (BSA) con ago 27 G, utilizzando Bupivacaina iperbarica 0,5% con dosaggi variabili in rapporto all'altezza del paziente (10-15 mg).

La strategia terapeutica per il controllo del dolore post-operatorio ha previsto l'uso di Ketorolac (30 mg e.v. – dose massima nelle 24 ore 90 mg) e, quando controindicato, Paracetamolo (1000 mg e.v., dose massima nelle 24 ore 3000 mg).

Del campione analizzato di 76 pazienti solo quarantaquattro (57,9%; età media: $48,5 \pm 13,9$ aa del campione iniziale) hanno risposto al questionario. Dai dati emersi si è rilevato che 38 pazienti (86,36%) su 44, hanno annotato di aver provato dolore nel post-operatorio con valori medi di NRS pari a $4,4 \pm 1,1$ e precisamente:

- in 31 (70,4%) il dolore era confinato al sito della ferita chirurgica,
- in 6 pazienti (13,6%) il dolore era irradiato in regione inguinale,
- in un paziente (2,2%) in regione dorsale.

Questionario di valutazione del dolore cronico post-operatorio	
1	Ha avuto dolore nel post-operatorio?
2	Il dolore era localizzato alla regione inguinale o era irradiato ad altri distretti corporei?
3	A distanza dall'intervento avverte ancora dolore nel sito della ferita chirurgica o nella regione inguinale?
4	Ha avvertito dolore nelle ultime 24 ore? In una scala numerica da 1 a 10 che valore assegnerebbe a questo dolore?
5	Ci sono fattori esacerbanti la sintomatologia algica?
6	Attualmente effettua una terapia con farmaci analgesici?
7	Se la risposta precedente è stata "SI", quali farmaci assume?
8	La terapia è efficace? Rileva effetti collaterali associati all'utilizzo di tali farmaci?
9	Il dolore limita le sue normali attività quotidiane?

Tabella 1. Questionario di valutazione del dolore cronico post-operatorio in pazienti sottoposti ad intervento di ernioplastica inguinale.

Dalla rielaborazione della domanda n. 4 (Tab.1) del questionario emerge che in 22 pazienti si è avuta una cronicizzazione del dolore post-operatorio: in 10 pazienti (22,7% del totale degli intervistati) la sintomatologia algica nelle ultime 24 ore aveva avuto un'intensità di grado lieve (v.m. NRS: $2,3 \pm 0,6$); in 9 pazienti (20,4% degli intervistati) il dolore aveva avuto un'intensità di grado moderato (v.m. NRS: $5 \pm 0,8$); in 3 pazienti (6,8%) il valore medio di NRS (v.m. NRS: $7,3 \pm 0,5$) era correlato a dolore severo.

Il 45,4 % dei pazienti con CPSP ha riferito l'esistenza di fattori esacerbanti la sintomatologia algica. Nella maggioranza dei casi (72,7%) la deambulazione è risultata la condizione maggiormente invalidante. Il 40,9% ha reso noto, inoltre, che la sindrome dolorosa era tale da limitare le normali attività quotidiane.



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

Undici pazienti, tra i 22 con CPSP, seguono attualmente una terapia a base di FANS e/o Paracetamolo, da cui deriva una risoluzione totale della sintomatologia algica in sei pazienti e una risoluzione parziale della stessa in 5 pazienti. In nessuno di essi si è rilevata la presenza di effetti collaterali legati al trattamento.

DISCUSSIONE

Nella nostra seppur limitata esperienza si è evidenziato come la cronicizzazione del dolore post-operatorio sia un'importante complicanza della chirurgia erniaria. In 22 pazienti dei 44 intervistati (50%), infatti, si è rilevato una persistenza della sintomatologia algica a distanza di 3 mesi o più dall'intervento chirurgico. Nonostante nella maggior parte dei pazienti con CPSP il dolore non avesse un'intensità di grado severo, esso comporta, comunque, una limitazione delle normali attività quotidiane (40,9% dei casi). A tale proposito, un'importante indagine svolta in Danimarca ha dimostrato che il 28,7 % dei pazienti operati di plastica erniaria ha un dolore cronico di varia gravità e nell'11 % dei casi è tale da interferire con le normali attività quotidiane¹⁰.

Nel 50% dei pazienti del campione in esame con dolore cronico post-operatorio si è evidenziato un cospicuo consumo di farmaci analgesici. Anche se non sono stati riscontrati effetti collaterali correlati all'utilizzo di quest'ultimi, proprio in virtù dell'esiguo numero di pazienti del nostro campione, non possiamo escludere il verificarsi di tale evenienza in una popolazione più ampia. Inoltre, in circa la metà dei pazienti che segue una terapia farmacologica vi è stata una risoluzione soltanto parziale della sintomatologia. Il trattamento farmacologico di questa problematica è, dunque, ancora poco efficace e tuttora argomento dibattuto tanto da far ipotizzare che la migliore arma per combattere l'insorgenza di CPSP sia la prevenzione. Tale strategia può essere attuata mediante l'individuazione dei pazienti a rischio e la ricerca di eventuali fattori predisponenti (stati ansioso-depressivi, presenza di dolore pre-operatorio, valutazione dell'intensità del dolore post-operatorio), l'attuazione di tecniche chirurgiche mininvasive, una maggiore applicazione della tecnica laparoscopica⁹, l'identificazione e la preservazione dei rami nervosi provenienti dai nervi ileo-ipogastrico e ileo-inguinale¹¹, nonché una gestione anestesilogica accurata incentrata su una terapia antalgica post-operatoria pre-emptive e multimodale. Da quanto emerge in letteratura potrebbe essere utile somministrare anticonvulsivanti come Pregabalin e Gabapentin¹².

CONCLUSIONI

La riduzione del discomfort post-operatorio, ma soprattutto del dolore cronico, costituisce il nuovo principale obiettivo nella chirurgia dell'ernia inguinale, poiché il dolore cronico può comportare un'invalidità ben maggiore di una recidiva ed una più rilevante difficoltà di trattamento¹³.

Il presente lavoro ha i limiti derivanti dal non essere uno studio prospettico o randomizzato, ma certamente ha una sua utilità nel mettere in evidenza un problema importante in ambito chirurgico. Questi dati possono contribuire a pianificare ulteriori lavori per la ricerca di un approccio terapeutico ottimale nella prevenzione e cura del dolore cronico post-operatorio associato ad intervento di ernioplastica inguinale.

Bibliografia

1. Skandalakis JE, Colborn GL, Androulakis JA, Skandalakis LJ, Pemberton LB. Embryologic and anatomic basis of inguinal herniorrhaphy. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 799–836.
2. Usher FC, Allen JE, Crosthwait RW, Cogan JE. Polypropylene monofilament. A new, biologically inert suture for closing contaminated wounds. *JAMA* 1962; 179: 780-2.
3. Vanini P, Zanzi F, Ferrocci G et al. Il dolore cronico post-operatorio nell'ernia inguinale in day surgery: studio prospettico a sei mesi. *Atti del 108° Congresso Nazionale Società Italiana di Chirurgia*. Roma; 15-18 Ottobre 2006.
4. Macrae WA, Davies HTO. Chronic postsurgical pain. In: Crombie IK, Linton S, Croft P, Von Korff M, LeResche L, eds. *Epidemiology of Pain*. Seattle: International Association for the Study of Pain, 1999; 125 – 42.



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

5. Searle RD, Simpson KH. Chronic Post-surgical Pain. Cont Edu Anaesth Crit Care & Pain 2010; 10: 12-14.
6. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. Br J Anaesth 2008; 101: 77–86.
7. Visser EJ. Chronic post-surgical pain: epidemiology and clinical implications for acute pain management. Acute Pain 2006; 8: 73–81.
8. Peters ML, Sommer M, de Rijke JM, et al. Somatic and psychologic predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention. Ann Surg 2007; 245: 487 – 94
9. Callesen T, Kehlet H. Postherniorrhaphy pain. Anesthesiology 1997; 87: 1219–30.
10. Nikolajsen L, Sørensen HC, Jensen TS, Kehlet H. Chronic pain following Caesarean section. Acta Anaesthesiol Scand 2004; 48: 111-6.
11. Alfieri S, Rotondi F, Di Giorgio A, Fumagalli U, Salzano A, Di Miceli D, Ridolfini MP, Sgadari A, Doglietto G. Influence of preservation versus division of ilioinguinal, iliohypogastric and genital nerves during open mesh herniorrhaphy: prospective multicentric study of chronic pain. Surg 2006; 243: 553-8.
12. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijeyesundera DN, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. Anesth Analg 2012; 115: 428-42.
13. Bocchi P, Fontanazza F. Il dolore post-operatorio nella chirurgia erniaria. Osp Ital Chir 2007; 13: 120-3.



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO IN PAZIENTE PEDIATRICO SOTTOPOSTO A SISTEMA DI ALLUNGAMENTO OSSEO TRAMITE APPARATO ESTERNO DI ILIZAROV: CASO CLINICO

Petrucci E°

in collaborazione con Scimia P°, Testa A°, Pietropaoli L°, Piroli A°, Ciccozzi A°, Marsili I°, Paladini A°, Marinangeli F°

° Cattedra di Anestesia e Rianimazione - Università degli Studi L'Aquila

ABSTRACT

Il sistema di fissazione esterno circolare per l'allungamento osseo, messo appunto da Ilizarov, risulta un apparato di indubbia efficacia, soprattutto nei casi di dismetria degli arti. Il dolore associato a questa metodica può sommarsi all'insieme delle problematiche che questi pazienti devono sopportare prima del ritorno ad una funzionalità dell'arto quanto più possibile vicina alla normale fisiologia. Pertanto il suo trattamento è di fondamentale importanza, soprattutto nella gestione domiciliare del paziente.

INTRODUZIONE

L'Apparato d'Ilizarov è un fissatore esterno circolare ideato dal Prof. Gavriil Abramovich Ilizarov nei primi anni '50, con l'intento di effettuare interventi incruenti e non traumatici sulle articolazioni e sulle ossa, senza nessuna incisione o altro approccio invasivo, sia per la riparazione di capi ossei lesi da processi fratturativi, sia per garantire l'allungamento nei casi di dismetria o dismorfosi che prevedano osteotomie. Principio fondamentale di funzionamento della metodica è favorire la formazione biologica del callo osseo e garantire l'immediata ripresa funzionale, riducendo eventuali complicanze dovute ad eventi fratturativi, flogosi, edema, atrofia muscolare, rigidità articolari legate alla patologia in trattamento. Secondo Ilizarov l'osso può crescere in maniera guidata e controllata, con la crescita consensuale dicute, muscoli, vasi e nervi. Alcuni autori ritengono che la progressione nella formazione e nella calcificazione del rigenerato osseo sia largamente influenzata dall'età del paziente e dalle caratteristiche preesistenti dell'osso, mentre diversi fattori tecnici, quali la velocità di allungamento e la rigidità del sistema di fissazione, influenzano la maturazione e la corticalizzazione del callo (1). L'apparato di Ilizarov rispetto agli altri fissatori ossei minimizza i movimenti "parassiti", (angolazioni e rotazioni), senza eliminare lo stimolo elastico che sull'osso favorisce la riparazione della eventuale lesione. Esso si compone di semianelli connessi tra loro ed ancorati all'osso da appositi fissatori.

La metodica di Ilizarov si utilizza in due modi: terapia incruenta (senza osteotomia) e terapia cruenta (con osteotomia).

Questo sistema, oltre ad avere un impatto emotivo e psicologico sul paziente di non trascurabile entità, può causare dolore che in genere risulta essere legato all'intero processo di allungamento dei capi ossei, alla sua semplice permanenza nella sede di applicazione, alle attività della vita quotidiana del paziente, alla presenza di fenomeni flogistici o settici, a traumi accidentali ed allo stimolo fisioterapico. Per quanto riguarda l'utilizzo di tale metodica nei casi di allungamento osseo, uno studio condotto da Ostiak et al (2), metteva in luce come la percezione algica, fosse caratterizzata da rapido aumento iniziale e poi come essa fosse per lo più localizzata al punto di inserzione nel piano cutaneo dei fissatori ossei posti a livello tibiale.

I pazienti in genere riferiscono un dolore di tipo penetrante a partenza dal punto di ingresso nel piano cutaneo del fissatore di ancoraggio all'osso; tale manifestazione algica può irradiarsi lungo tutta la lunghezza dell'arto. Nel bambino le percezioni dolorose sono in genere più intense che nell'adulto e sono spesso correlate all'ansia e al timore di incorrere in nuovi trattamenti medici di qualsiasi genere.



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

Durante la fase iniziale della stimolazione dell'allungamento, mediante la modifica della lunghezza della distanza degli anelli, il dolore aumenta in maniera intensa per diverse ore, raggiungendo un plateau di intensità e poi diminuendo in maniera progressiva.

Il seguente caso clinico dimostra come uno schema di terapia analgesica ritagliato sulle caratteristiche del dolore del paziente e sulle modalità di intervento che il protocollo di allungamento prevede, possa garantire non solo il controllo antalgico ma anche incidere in maniera positiva sulla qualità della vita, migliorando e agevolando anche la possibilità di recupero tramite eventuali interventi di fisioterapia post-operatoria.

CASO CLINICO

È giunto nel nostro ambulatorio di Terapia del Dolore un bambino di 8 anni, peso 38 kg, altezza 136 cm, con applicato un fissatore esterno circolare secondo la tecnica Ilizarov invasiva associata ad osteotomia del femore, della tibia e della fibula, in quanto affetto da dismetria dell'arto inferiore destro con sindattilia del terzo e quarto dito del piede e agenesia del quinto.

Al momento della prima visita (T0) il piccolo paziente lamentava dolore importante (NRS=6), esacerbato nelle ore notturne (NRS 10), con frequenti risvegli (3-4 per notte) associati a crisi di pianto. Le ore di riposo erano meno di 4 per notte.

Il dolore presente di giorno, era considerato elevato ma sopportabile, anche se comunque limitava notevolmente le attività della vita quotidiana del piccolo (Karnofski Index 50), impedendogli anche di andare a scuola ed obbligandolo a trascorre la maggior parte della giornata a letto o in sedia a rotelle. Ogni tentativo di mobilizzazione attiva e passiva dell'arto aggravava la percezione algica.

L'apparecchio di Ilizarov era stato applicato da circa 15 giorni, ed il paziente si trovava nella fase di stimolo dell'allungamento osseo, con target fissato a 13 cm, di cui i primi 7 da raggiungere nel corso del primo mese di terapia.

L'arto del paziente appariva normocromico, normoirrorato e non edematoso, senza apparente differenza nel tono muscolare rispetto all'arto controlaterale; veniva eseguito un controllo delle ferite chirurgiche che risultavano in ordine ed in buone condizioni, nonostante la difficoltà ad eseguire ogni tipo di medicazione e antisepsi delle stesse a causa del dolore insostenibile riferito, associato a crisi violente di pianto.

Veniva impostata, pertanto, la seguente terapia antalgica: paracetamolo 250 mg 3 volte/die circa venti minuti prima di eseguire l'allungamento osseogiornaliero e paracetamolo 200 mg più codeina fosfato 5 mg da somministrare per via rettale la sera, prima di andare a dormire.

Abbiamo seguito il piccolo paziente a domicilio considerando utili ai fini della nostra valutazione 4 controlli successivi: dopo 3 giorni (T1), dopo una settimana (T2), dopo 2 settimane (T3) e al termine della prima fase di allungamento, programmata a circa 40 giorni (T4) dal momento della prima visita presso il nostro ambulatorio.

Durante ogni visita si registrava l'intensità del dolore diurno e notturno e degli episodi di dolore intenso, mediante scala NRS, si valutavano il performance status tramite indice di Karnofski (KI), la capacità di mobilizzazione attiva e passiva, la capacità di deambulazione assistita o in autonomia, lo stato di agitazione e ansia del bambino e, contestualmente, si effettuava la medicazione delle ferite chirurgiche.

Ad ogni intervento sanitario, il bambino veniva distratto con l'utilizzo di un videogioco elettronico.

RISULTATI

Le valutazioni effettuate hanno evidenziato una netta e progressiva riduzione della percezione algica del bambino, si è passati, infatti, da un NRS di 6 con 3-4 episodi di dolore intenso notturno (DEI notturno) con NRS 10, al momento della prima visita (T0), a NRS 4 con 2 DEI notturni con NRS pari a 7 dopo 3 giorni, ma con un KI ancora di 50 (T1). A T2 e T3, rispettivamente una e due settimane dopo la prima visita, l'NRS risultava di 3 con 1 DEI notturno con NRS 5. Dopo 40 giorni il dolore diurno registrava un NRS di 2, senza nessun DEI notturno.



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

Il piccolo paziente con l'aiuto della terapia antalgica impostata, dopo una settimana (T2) riusciva ad alzarsi in piedi e a deambulare aiutato da un familiare (KI 60).

Dopo circa due settimane (T3), il controllo del dolore ci ha permesso di poter introdurre nello schema di assistenza domiciliare anche due sedute a settimana di fisioterapia per garantire una corretta mobilizzazione dell'arto, sia in maniera attiva sia passiva; il KI in questa fase risultava essere di 70.

A 40 giorni dal primo incontro (T4), il piccolo paziente riusciva a deambulare in casa in maniera autonoma, eseguiva regolarmente fisioterapia senza alcuna manifestazione algica, e si diceva pronto a tornare a scuola (KI 80).

Il grado di agitazione ed ansia risultavano notevolmente ridotti ed anche la fiducia e la predisposizione del piccolo nei confronti delle figure mediche erano molto migliorate.

Durante i controlli, non sono stati riscontrati effetti collaterali degni di nota associati alla terapia impostata.

DISCUSSIONE

La condizione psicologica che la dismetria degli arti inferiori può determinare in un soggetto in età pediatrica, è certamente molto complessa, se considerata alla luce di tutte le limitazioni che essa impone nel corretto sviluppo psicomotorio del soggetto.

Il metodo di Ilizarov certamente riesce a ripristinare in maniera efficiente la funzionalità dell'apparato osteo-arto-muscolare compromesso, ma accettare la presenza dell'apparecchio è cosa non facile in età pediatrica. Il bambino infatti, oltre che con la propria condizione deve confrontarsi anche con i propri coetanei con i quali non potrà sicuramente avere un rapporto alla pari, a causa della presenza di un "oggetto estraneo" relativamente ingombrante e poco adatto per il gioco.

Inoltre, il dolore legato al fissaggio dell'intero sistema, ai traumatismi accidentali, alle medicazioni e alle eventuali manovre fisioterapiche, sicuramente aumenta lo stato d'ansia e frustrazione del piccolo paziente.

La terapia antalgica risulta certamente necessaria e fondamentale sia per quanto riguarda l'aspetto clinico del bambino, sia per quel che concerne la sua capacità di accettare un presidio essenziale per la cura della menomazione; essa dovrà pertanto essere quanto più possibile adattata alle esigenze del piccolo paziente senza inficiare ulteriormente la sua qualità di vita e, quindi, anche l'utilizzo dei farmaci analgesici dovrà essere estremamente oculato.

La condotta terapeutica in questo caso ci ha permesso di ottenere un buon controllo del dolore garantendo al bambino una discreta analgesia durante le ore diurne e ristabilendo, grazie anche all'effetto sedativo della codeina, una buona fisiologia del ciclo sonno-veglia, compromesso dalla presenza del dolore (3).

Con la terapia proposta abbiamo ottenuto anche un certo recupero della sicurezza del bambino in se stesso e nelle proprie capacità, grazie alla riduzione del suo stato di ansia e di agitazione; il piccolo paziente, infatti, risultava molto spaventato dal poter provare ancora dolore qualora avesse ripreso, per quanto possibile, le normali attività della vita quotidiana.

CONCLUSIONI

Il dolore nel paziente pediatrico trattato con metodo di trazione ed allungamento osseo mediante apparecchio fissatore esterno circolare, secondo la tecnica di Ilizarov, può rappresentare un capitolo di particolare interesse soprattutto per quel che concerne la gestione della terapia domiciliare.

È lecito affermare che i bambini siano spaventati in generale dalle figure mediche ed il terrore che "il camice bianco" genera in loro, può rendere difficile ogni rapporto o tentativo di approccio terapeutico.

Assicurare invece una riduzione del dolore e contestualmente dello stato di agitazione ed ansia ad esso connessi, rende più facile condurre anche ogni altro apporto sanitario, come le medicazioni



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore

Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

delle ferite chirurgiche e la fisioterapia, permettendo di stabilire anche un rapporto di fiducia tra il medico ed il bambino, che si presenterà più predisposto ad accettare gli interventi proposti.

Distrarre con giochi il piccolo paziente durante le fasi più invasive di una medicazione o di un controllo terapeutico, facendo apparire il giocostesso come un premio per la collaborazione che egli accorda al medico durante le manovre, anche dolorose, può rappresentare certamente un primo passo ai fini del buon successo terapeutico (4).

Tutto questo deve essere raggiunto attraverso il passaggio obbligato, a nostro avviso, di un controllo algologico adeguato ed efficace che possa permettere di far recuperare al piccolo paziente, per quel che è possibile, le normali attività della vita quotidiana.

Questa condotta terapeutica si traduce, in conclusione, anche in un ripristino della funzionalità biomeccanica dell'arto e della fisiologia della deambulazione quanto più possibile vicina alla normalità.

Bibliografia

1. Hamanishi C, Yasuwaki Y, Kikuchi H et al (1992) Classification of the callus in limb lengthening. Radiographic study of 35 limbs. Acta Orthop Scand 63:430-433.
2. Ostiak W, Koczewski P. Pain intensity in patients treated by the external fixation Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol.2009 Jul-Aug;74(4):228-32.
3. Le May S, Gouin S, Fortin C, Messier A, Robert MA, Julien M. Efficacy of an Ibuprofen/Codeine Combination for Pain Management in Children Presenting to the Emergency Department with a Limb Injury: A Pilot Study. J Emerg Med. 2013 Feb;44(2):536-542.
4. Ali S., Drendel AL, Kircher J, Beno S. Pain management of musculoskeletal injuries in children: current state and future directions. Pediatr Emerg Care. 2010 Jul;26(7):518-24.

**EFFICACIA, SICUREZZA E TOLLERABILITA' DEL FENTANIL PECTINA SPRAY NASALE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO: CASE REPORT**Scimia P.¹in collaborazione con Paladini G.^{2*}, Fusco P.³, Lucania A.⁴, Piroli A.^{1,*}, Marsili I.^{1,*}, Paladini A.^{1,*}, Ciccozzi A.^{1,*}, Marinangeli F.^{1,*}¹ Cattedra di Anestesia e Rianimazione - Università degli Studi di L'Aquila² Scuola di Specializzazione in Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, Università "G. D'Annunzio", Chieti - Pescara, sede aggregata di L'Aquila

* V.A.Do. - Volontariato per l'Assistenza Domiciliare, L'Aquila

³ U.O.C. di Anestesia e Rianimazione, Ospedale S. Salvatore L' Aquila⁴ Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia**ABSTRACT**

La gestione terapeutica del paziente neoplastico è certamente sul piano umano, clinico e psicologico, quanto di più complesso il medico si trovi ad affrontare quotidianamente. Il dolore riveste un ruolo di primo piano nel corteo di segni e sintomi dei pazienti affetti da patologia neoplastica avanzata. Una delle principali difficoltà nella gestione del paziente oncologico con sintomatologia dolorosa è il controllo e l'adeguato trattamento del dolore episodico intenso. Il Breakthrough cancer Pain (BTcP) può essere definito come un'esacerbazione transitoria dell'intensità del dolore in un paziente con dolore di base ben controllato da una terapia analgesica somministrata ad orari fissi. Clinicamente, il BTcP è caratterizzato da insorgenza rapida (pochi minuti), durata limitata (circa 30 minuti), intensità del dolore da moderata a severa, ricorrenza giornaliera, forte impatto sulla qualità della vita, necessità di un trattamento specifico. L'attuale approccio terapeutico al BTcP prevede una terapia con oppioidi somministrata ad orari fissi, "around the clock", per controllare il dolore di base, e la somministrazione orale di oppioidi a breve durata d'azione come dose "rescue". Tuttavia, il mismatch esistente tra le caratteristiche temporali del BTcP e l'intervallo di tempo necessario per l'inizio dell'effetto analgesico indotto dagli oppioidi "short acting" somministrati per via orale, ne determina spesso l'insuccesso terapeutico. Le nuove formulazioni di fentanil citrato che sfruttano la via transmucosale (orosolubile, sublinguale e intranasale) offrono oggi sostanziali vantaggi dal punto di vista sia farmacocinetico (rapido assorbimento, maggiore biodisponibilità ed efficacia antalgica), sia della compliance (più facile via di somministrazione). Al di là della preferenza individuale per un tipo di farmaco o formulazione rispetto ad un altro, il clinico ha la necessità di fornire un trattamento personalizzato in base alle esigenze del singolo paziente e alle comorbidità in atto, al fine di migliorare il controllo antalgico e la qualità della vita. Nel caso clinico esposto, l'utilizzo del Fentanil pectina spray nasale si è rivelato una valida ed efficace opzione terapeutica nel controllo degli episodi di BTcP, con un profilo d'azione favorevole in termini di rapidità d'insorgenza dell'effetto antalgico e di maneggevolezza d'uso, in una paziente oncologica affetta da Ca mammario ed ovarico metastatico, impossibilitata ad assumere farmaci per via orale. L'utilizzo della formulazione intranasale ha consentito un buon controllo della sintomatologia dolorosa, evitando di ricorrere a farmaci per via orale, con il conseguente rischio di vomito legato alla condizione clinica, favorendo il mantenimento di una qualità di vita accettabile e la compliance al piano terapeutico. Oltre al controllo del dolore da BTcP, si è ottenuto un netto miglioramento della qualità del sonno e del tono dell'umore. Il farmaco è risultato maneggevole e sicuro e non è stato necessario interrompere il trattamento per l'insorgenza di effetti collaterali. La stabilità della dose utile per il controllo del BTcP, l'aderenza della paziente e la sua soddisfazione al trattamento, caratteristiche vantaggiose del Fentanil pectina spray nasale già evidenziate in studi clinici a lungo termine, si confermano nella nostra esperienza.



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

INTRODUZIONE

Il Breakthrough pain (BTP) o “dolore episodico intenso” (DEI) si definisce come un’esacerbazione transitoria del dolore, di intensità moderata-elevata, che insorge sia spontaneamente sia a seguito di un fattore scatenante, in un paziente con dolore di base ben controllato da una terapia analgesica con oppioidi, somministrata in modo continuativo.¹ Il dolore nel paziente oncologico riconosce generalmente due componenti: il dolore di base, cronico o persistente, da trattare con terapia analgesica a dosi fisse e ad orari prestabiliti, “around the clock”(ATC), ed il Breakthrough cancer Pain (BTcP), che necessita di una terapia “rescue” con farmaci al bisogno. Due recenti studi multicentrici italiani hanno riportato una prevalenza di DEI, in pazienti oncologici in stadio avanzato, rispettivamente del 29,6% e del 32,4%.^{2,3} E’ noto come il BTP abbia un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente, con notevoli ripercussioni sia sulla compliance alla terapia analgesica di base, sia sulla sfera psico-sociale, determinando lo sviluppo di una sintomatologia ansioso-depressiva⁴ e costi aggiuntivi a carico dei sistemi sanitari⁵. Pertanto, una corretta gestione del dolore volta al miglioramento della qualità di vita, non può prescindere dal trattamento e della prevenzione del BTP. I pazienti oncologici con dolore cronico presentano generalmente 3-4 episodi di BTcP al giorno, in cui l’acme doloroso è raggiunto entro 3-5 minuti e persiste circa 30-45 minuti. Le caratteristiche cliniche del BTcP sono rappresentate da: rapidità d’insorgenza (pochi minuti), breve durata (circa 30 minuti), intensità del dolore moderata- severa, ricorrenza giornaliera, forte impatto sulla qualità della vita, necessità di un trattamento specifico.⁶ Nonostante i recenti progressi in ambito di terapia palliativa e del dolore, il trattamento del BTcP risulta ancora non soddisfacente. Sebbene, la morfina orale sia stata il farmaco tradizionalmente più adoperato per il BTcP, gli oppioidi orali determinano analgesia in tempi non adeguati rispetto al profilo temporale con cui si configurano gli episodi di BTcP.⁷ Il BTcP è attualmente trattato con oppioidi “short acting” per via orale, o “Rapid onset opioids”, utilizzati al bisogno come supplemento alla terapia antalgica basale con farmaci ATC impiegati per trattare il dolore di base o persistente.⁸ Nel trattamento del BTcP le nuove formulazioni transmucosali di fentanil citrato (orosolubile, sublinguale e intranasale), offrono oggi vantaggi dal punto di vista sia farmacocinetico (rapido assorbimento, maggiore biodisponibilità ed efficacia antalgica), sia della compliance (più facile via di somministrazione).⁹ Il Fentanil pectina spray nasale (FPNS) rappresenta un’arma terapeutica innovativa nei confronti del BTcP, in quanto consente un rapido assorbimento del farmaco grazie all’elevata vascolarizzazione e permeabilità del tessuto nasale^{10,11}. Il farmaco sfrutta le proprietà di veicolazione transmucosale della pectina, in grado di erogare goccioline che, a contatto con gli ioni Ca²⁺ presenti nelle secrezioni mucosali, modulano il profilo di un oppioide altamente lipofilo quale il fentanil, garantendone il rapido raggiungimento di una elevata concentrazione plasmatica^{12,13}. Tale sistema di somministrazione, rapido e sicuro, consente di ottenere un precoce sollievo dal dolore, con minimi o assenti effetti collaterali. L’obiettivo del caso clinico esposto, è stato dimostrare l’efficacia e sicurezza del FPNS nel trattamento del BTcP in una paziente con dolore oncologico controllato da terapia con oppioidi ATC, verificando al contempo la maggiore tollerabilità e compliance del FPNS rispetto alla formulazione orale dello stesso farmaco.

CASO CLINICO

Donna di anni 59, affetta da Ca mammario e Ca ovarico metastatico, giunge alla nostra osservazione presso l’U.O. di Terapia del Dolore. La paziente, già sottoposta ad interventi chirurgici di quadrantectomia mammella dx ed istero-annessiectomia totale, era in trattamento radio- e chemio-terapico. Alla visita, appariva astenica, ipoessica, estremamente sofferente. Obiettivamente, si rilevavano: addome globoso, non dolente, ma dolorabile alla palpazione in regione epigastrica ed in ipocondrio dx, versamento ascitico, edemi marcati agli arti inferiori. Riferiva dolore addominale diffuso, con maggior prevalenza in epigastrio, irradiato in regione sottomammaria dx e sn, alle cosce e alle ginocchia. La sintomatologia algica veniva descritta come lancinante, continua, di intensità severa (VAS 9-10), con impatto negativo sul tono dell’umore e sul ritmo sonno-veglia. La paziente presentava mediamente 2-3 episodi di DEI della durata di circa 30-



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

45 minuti, alvo tendenzialmente stitico e frequenti episodi di vomito alimentare. L'indagine anamnestica rivelava ipertensione arteriosa, sindrome ansioso-depressiva, allergia a Diclofenac, intolleranza alla Codeina. Un recente esame TC con m.d.c. evidenziava: focalità nodale in sede parenchimale polmonare basale dx; aree di alterata vascolarizzazione a livello del VI, dell'VIII segmento epatico ed in sede sottoglissoniana a livello dei lobi dx e sn; multipli gettoni solidi di impianto peritoneale a distribuzione ubiquitaria in sede addominale. Una PET Total-Body con 18F-FDG documentava: aree di accumulo patologico del tracciante a carico del lobo polmonare dx; aree di accumulo di pertinenza linfonodale in sede para-aortica sn; aree di verosimile pertinenza peritoneale a ridosso della glissoniana e della parete addominale, compatibili con presenza di malattia metabolicamente attiva. Gli esami di laboratorio rivelavano un incremento dei markers tumorali (CEA: 1078,35 ng/ml; Ca 19.9: 3290 IU/ml; Ca-125: 81,3 IU/ml) ed una lieve ipoalbuminemia. La paziente, consapevole della diagnosi di malattia, ma non del quadro prognostico, assumeva Ramipril 5mg/die, Prednisone 25mg/die, Omeprazolo 20mg/die, Granisetron 3mg per la prevenzione/trattamento degli episodi di nausea e vomito indotti dalla radioterapia; per la patologia oncologica effettuava ogni 21 giorni chemioterapia di salvataggio. Per il controllo del dolore assumeva Paracetamolo 500 mg (1 cprx2/die) e Contramal 100 mg/ml, 12 gocce al bisogno, con scarso beneficio. Dopo il colloquio e la visita medica si concordava con la paziente di iniziare una terapia antalgica a base di Ossicodone a rilascio prolungato (SR) 5 mg in 2 somministrazioni giornaliere e Paracetamolo 500mg x3/die. Si prescrivevano, in aggiunta, Duloxetina 30 mg/die e Metoclopramide 10 mg x3/die. Per il controllo del BTcP si consigliava Morfina 20mg/ml a rilascio immediato (IR) 4-8 gocce al bisogno. Dopo due giorni, la paziente riferiva modesto miglioramento della sintomatologia algica che le consentiva un adeguato riposo notturno, sebbene persistevano gli episodi di DEI ed il dolore nelle ore diurne; di sua iniziativa decideva di sospendere la terapia con Morfina IR in seguito all'insorgenza di incubi notturni. Si consigliava di incrementare il dosaggio di Ossicodone SR a 10 mg x2/die; per il trattamento del BTcP si prescriveva Fentanil transmucosale orale (FTO) 100 mcg. Dopo una settimana la paziente, riferiva di aver sospeso la terapia con Ossicodone SR e FTO per esacerbazione degli episodi di vomito alimentare, con conseguente impossibilità ad assumere farmaci per via orale. Si prescriveva, pertanto, Fentanil cerotto transdermico 50 mcg/h ogni 72 ore. Per la prevenzione del vomito si consigliava Metoclopramide per via intramuscolare. Dopo 3 giorni dalla modifica della via di assunzione dei farmaci, la paziente riferiva scarso miglioramento del dolore di base che richiedeva, pertanto, l'incremento del dosaggio di Fentanil cerotto a 75 mcg/h ogni 72 ore. Considerata la persistenza degli episodi di BTcP e l'impossibilità ad assumere farmaci per os, si prescriveva Fentanil pectina spray nasale (FPNS), partendo da una dose iniziale di 100 mcg e titolando il dosaggio fino ad ottenere sollievo dal dolore. La paziente, nei giorni successivi, riferiva un buon controllo degli episodi di esacerbazione del dolore, ottenendo un rapido controllo della sintomatologia alla sua comparsa. Alla luce del progressivo incremento del versamento ascitico, la costipazione cronica e gli episodi sempre più frequenti di vomito biliare, con impossibilità ad assumere liquidi, la paziente veniva ricoverata presso il reparto di oncologia, al fine di effettuare fluido terapia endovenosa e supporto nutrizionale, per rallentare la cachessia neoplastica. Veniva praticata anche paracentesi evacuativa. La paziente è deceduta dopo circa 30 giorni dal ricovero, durante il quale ha continuato la terapia antalgica con discreto sollievo dal dolore (VAS= 2-3), giovandosi del supporto psicologico dei familiari.

RISULTATI

Nel caso clinico esposto, l'utilizzo del FPNS¹⁴ come farmaco al bisogno per gli episodi di BTcP, ha consentito alla paziente di ottenere un buon controllo della sintomatologia dolorosa, evitando la terapia per os, non consigliata a causa del rischio di vomito legato alla condizione clinica. I dosaggi del farmaco, una volta trovata la dose adeguata, si sono mantenuti costanti a fronte di un incremento della terapia di base. L'impiego del FPNS ha permesso di controllare con maggiore efficacia e rapidità le crisi dolorose intense da BTcP, con miglioramento della qualità del sonno, del



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

tono dell'umore e della compliance alla terapia. Il farmaco è risultato maneggevole e sicuro e non è stato necessario interrompere il trattamento per l'insorgenza di effetti collaterali. La stabilità della dose utile per il controllo del BTcP, l'aderenza della paziente e la sua soddisfazione al trattamento, caratteristiche vantaggiose del farmaco già evidenziate in studi clinici a lungo termine¹⁵, si confermano nella nostra esperienza.

CONCLUSIONI

I pazienti con dolore da cancro presentano spesso fluttuazioni dell'intensità del dolore che si associano ad un notevole disagio psicologico e peggioramento della qualità di vita.¹⁶ Le caratteristiche fisiopatologiche del BTcP impongono di evitare oppioidi a lento rilascio poiché, a distanza di tempo, possono determinare un aumento dei livelli plasmatici tale da causare l'insorgenza di effetti collaterali. I "Rapid Onset Opioids", possiedono caratteristiche farmacocinetiche che mimano perfettamente il BTcP con un inizio d'azione ed una durata dell'effetto adeguate. Le nuove formulazioni di fentanil citrato (orosolubile, sublinguale, intranasale) si sono dimostrate efficaci e generalmente ben tollerate nel trattamento del BTcP, in quanto offrono vantaggi sia dal punto di vista farmacocinetico (rapido assorbimento, maggiore biodisponibilità ed efficacia) sia della compliance (più facile via di somministrazione).⁹ Sebbene l'introduzione di FTO e compresse orosolubili abbia migliorato il trattamento del BTP, nei pazienti oncologici è possibile riscontrare nausea, vomito, mucosite orale, disturbi gastrointestinali e xerostomia, che rendono la somministrazione di tali formulazioni di fentanil di difficile gestione. La via intranasale offre il vantaggio di evitare un'ulteriore somministrazione orale del farmaco, risultando più accettabile per questa tipologia di pazienti¹⁴. Studi clinici dimostrano la superiorità clinica del FPNS in termini di efficacia, gestibilità e tollerabilità a lungo termine, sia rispetto a placebo¹¹ che in confronto alla morfina IR¹⁷. Peraltro, uno studio di confronto ha dimostrato che il FPNS consente una minore dispersione del principio attivo a livello mucosale rispetto al FTO, determinando un sollievo dal dolore più rapido, maggiore tollerabilità, ed una migliore compliance alla terapia.¹⁸ Nella nostra esperienza, il FPNS si è rivelato un'alternativa efficace nel controllo del BTcP, con un profilo d'azione favorevole in termini di rapidità d'insorgenza dell'effetto antalgico e di maneggevolezza d'uso, in una paziente oncologica impossibilitata ad assumere farmaci per os, favorendo il mantenimento di una qualità di vita accettabile e l'aderenza al piano terapeutico.

Bibliografia

1. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41(3):273-81
2. Corli O, Pizzuto M. Il trattamento del dolore nei malati oncologici in carico alle cure palliative. *GPA-net*; 2002
3. Corli O, Pizzuto M. Il trattamento del dolore nei malati oncologici in carico alle cure palliative. *GPA-net*; 2003
4. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81:129-34
5. Fortner BV, Okon TA, Portenoy RK. A survey of pain related hospitalizations, emergency department visits, and physician office visits reported by cancer patients with and without history of breakthrough pain. *J Pain* 2002;38-44
6. Zeppetella G, Ribeiro MDC. Pharmacotherapy of cancer-related episodic pain. *Exper Opin Pharmacoter* 2003;4:493-502
7. Hanks GW, De Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EACP recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587-93
8. Coluzzi PH. Cancer pain management: newer perspectives on opioids and episodic pain. *Am J Hosp Palliat Care* 1998 Jan-Feb;15(1):13-22
9. Mercadante S, Amadori D, Apolone G, et al. Raccomandazioni per la gestione del Breakthrough cancer pain. *La rivista italiana di cure palliative* 2010;10(1):17-23
10. Illum L. Nasal drug delivery- possibilities, problems and solutions. *J Control Release* 2003;87 (1-3):187-98



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

11. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, et al. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of Breakthrough cancer pain. *Pain* 2010;151(3):617-24
12. Watts P, Smith A. PecSys: in situ gelling system for optimized nasal drug delivery. *Exp Opin Drug Deliv* 2009;6:543-52
13. Moksnes K, Fredheim OM, Klepstad P, et al. Early pharmacokinetics of nasal fentanyl: is there a significant arterio-venous difference? *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:497-502
14. Dale O, Hjotkjaer R, Kharash ED. Nasal administration of opioids for pain managements in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:759-70
15. Radbruch L, Torres LM, Ellershaw JE, et al. Long-term tolerability, efficacy and acceptability of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain. *Support Care Cancer* 2012;20(3):565-73 Epub 2011 Mar 22
16. Caraceni A, Martini C, Zecca E, et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain: An International survey. *Palliative Med* 2004;18(3):177-83
17. Fallon M, Reale C, Davies A, et al. Efficacy and safety of Fentanyl Pectin Nasal Spray compared with immediate release morphine sulfate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicenter, randomised, controlled, double-blind, double-dummy multiple-crossover study. *J Support Oncol* 2011;9(6):224-31
18. Mercadante S, et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. *Current Medical Research and Opinion* Vol 25, No.11, 2009, 2805-2815



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

VALUTAZIONE DEL DOLORE PERIOPERATORIO DA FRATTURA DI FEMORE NEL PAZIENTE GERIATRICO AFFETTO DA DEMENZA: STUDIO PILOTA

Tudini M

in collaborazione con: Angeletti PM, Fionda D, Angeletti C, Guetti C, Blanco MA, Alfonsi B, Polci A, Critaro M, Orsini PL, Ciccozzi A, Piroli A, Marinangeli F

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

ABSTRACT

Obiettivi

Il presente studio si propone di descrivere la valutazione e la gestione del dolore perioperatorio nel paziente geriatrico affetto da demenza attraverso l'utilizzo congiunto di differenti strumenti valutativi.

Metodi

Sono stati arruolati in tutto 10 pazienti affetti da demenza con frattura pertrocanterica di femore e sottoposti ad intervento di protesizzazione con chiodo gamma. E' stato registrato il grado di demenza attraverso la scala CRD, raccolta una breve anamnesi clinica e farmacologica in sede di visita anestesiológica, assegnato un punteggio ASA, e quindi è stato valutato il dolore a partire dall'accesso al Dipartimento di Emergenza, all'ingresso, a 24 e a 48 ore dall'intervento. Sono state utilizzate le scale di valutazione VAS, Doloplus e PainAid. A tutti è stata praticata anestesia subaracnoidea con marcaina iperbarica 0,5 % ed hanno ricevuto come terapia antalgica post operatoria 10 mg di morfina e 60 mg di ketorolac alla velocità di 2 ml/h per la durata di 48 ore.

Risultati

L'età media dei pazienti era di 76.4 ± 6.3 anni. Sette di questi erano di sesso femminile e tre di sesso maschile. Cinque di questi avevano un CDR, Clinical Dementia Rating, di 3 e i restanti cinque CDR score di 4. Il controllo del dolore valutato tramite le tre scale mostra nel periodo pre-intervento una correlazione significativa (Spearman correlation) tra i valori delle scale comportamentali mentre non si registra una correlazione positiva tra la vNRS e le scale psicometriche. A 24 e 48 ore si mostra, una sostanziale e significativa sovrapposibilità nel valutare e quantificare il dolore.

Conclusioni

I risultati ottenuti mostrano come l'impatto del dolore sul paziente demente, a parità di lesione e di trattamento, sia più avvertito e riferito come più grave negli stati di demenza avanzata. Per questo è necessaria una migliore conoscenza degli strumenti valutativi specifici per questa categoria di pazienti al fine di un migliore trattamento in acuzie e in fase di riabilitazione.

INTRODUZIONE

La demenza è una sindrome clinica a genesi multifattoriale caratterizzata da perdita delle funzioni cognitive che interferiscono con le usuali attività sociali e occupazionali del paziente. La memoria è sempre alterata e in più possono essere variamente presenti disturbi che interessano la personalità, l'ideazione, la percezione, l'affettività, il comportamento e le funzioni neurovegetative¹. Tra le cause di demenza si annoverano forme reversibili in cui vi è una causa rimovibile (tumori cerebrali primari o metastatici, deficit nutrizionali-vitaminici, processi infettivi, cause metabolico-endocrine, cause infiammatorie, patologie neurologiche e psichiatriche) ed irreversibili in cui vi è una alterazione strutturale del parenchima cerebrale (malattie neurodegenerative, delirium tremens, degenerazione post-anossica, epilessie, degenerazione post traumatica). Nell'anziano in cui concomita una diagnosi demenza spesso vi è ad alto rischio di caduta a causa dell'involutione dei

¹ Boller F. Classification and diagnosis of dementias. In: Govoni S, Bolis CL, Trabucchi M. Dementias. Biological bases and clinical approach. Milano:Springer-Verag italia 1999,pp 1-76.



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana
per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

sistemi piramidali, extrapiramidali e cerebellari che sovrintendono sia all'atto volontario della deambulazione sia ai riflessi posturali e dell'equilibrio². Inoltre la demenza comporta il rischio di sottostimare il dolore, soprattutto se vi è associato anche un disturbo cognitivo³ e se il paziente è in trattamento con farmaci antipsicotici⁴.

Precedenti studi hanno fornito informazioni limitate sulla qualità del trattamento del dolore acuto per le persone affette da demenza. E' stato dimostrato come la gestione insufficiente del dolore nei pazienti anziani con frattura provoca non solo sofferenza, ma ricoveri più lunghi, deambulazione ritardata e ridotta funzionalità⁵: questo incide sui costi globali dell'assistenza sanitaria sia in fase di degenza ospedaliera che di riabilitazione⁶.

Il presente Studio Pilota di propone di valutare in maniera multidimensionale il dolore perioperatorio da frattura di femore in questa categoria di pazienti attraverso la somministrazione di apposite scale in tutto il periodo di degenza.

MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati consecutivamente dieci pazienti che accedevano al Dipartimento di Emergenza dell'Ospedale Civile di Giulianova a causa di una caduta in casa o in struttura residenziale in cui gli esami clinico-strumentali mostravano una frattura di femore con necessità di correzione chirurgica. In sede di visita anestesiológica si raccoglieva un'anamnesi clinico-farmacologica del paziente si attribuiva punteggio ASA, si quantificava il grado di demenza attraverso la scala CDR, Clinical Dementia Rating, e si valutava, con l'ausilio del caregiver, il dolore presente al momento della visita anestesiológica. Sulla base di una review sistematica sulla valutazione del dolore nel paziente con demenza di MG Zwakhlen⁷, il cui scopo era di evidenziare lo strumento migliore per la valutazione del dolore nel paziente demente, si è scelto di utilizzare congiuntamente alla scala VAS anche le scale DoloPlus e PainAid.

La scala V-NRS è ampiamente utilizzata, soprattutto in ambito ospedaliero: si chiede al paziente di verbalizzare con un numero compreso da 0 a 10 il suo dolore. E' utilizzabile soprattutto per il dolore acuto ma non è utilizzabile per i pazienti con demenza gravissima (CDR 5)⁸.

La scala DoloPlus è derivata dalla scala pediatrica DEGR (Douleur Enfant Gustave Roussy), composta da 10 item divisi in 3 dimensioni: reazioni somatiche, reazioni psicomotorie e reazioni psicosociali, con un punteggio per ciascun item da 0 a 3 per un punteggio massimo di 30 con un cut off di positività per dolore posto a 5. E' utilizzabile per valutare la progressione dell'esperienza dolorosa nel tempo quindi non è specifica per un dolore ad insorgenza acuta: tuttavia nel presente lavoro è stata utilizzata come monitoraggio nel tempo di degenza in collaborazione con i familiari del paziente⁹.

La seconda scala utilizzata è la PainAid che è stata dimostrata essere valida per la valutazione del dolore nel paziente con demenza¹⁰. In questa scala sono valutati 5 item con un punteggio che va da 0 a 2: questi sono il respiro indipendente dalla vocalizzazione, la vocalizzazione, l'espressione facciale, il linguaggio del corpo e la consolabilità. La scala quindi va da 0 a 10; gli sviluppatori non

² Viramo P. The epidemiology of dementia. In: Erkinjuntti T, Rinne J, Alhainen K, Soininen H. Duodecim 2006.

³ Feldt KS. Treatment of pain in cognitively impaired compared with cognitively intact older patients with hip-fracture. J Am Geriatr Soc. 1998;46:1079-85].

⁴ Morrison RS. A comparison of pain and its treatment in advanced dementia and cognitively intact patients with hip fracture. J Pain Symptom Manage. 2000;19(4):240-8].

⁵ Morrison RS. The Impact of post-operative pain on outcomes following hip fracture. Pain 2003; 103 (3): 303-11.

⁶ Herrick C. Persistent pain in frail older adults after hip fracture repair. J Am Geriatr Soc 2004; 52(12): 2062-8.

⁷ Sandra MG Zwakhalen Geriatrics 2006

⁸ Pesonen A. Evaluation of easily applicable pain measurement Post-Operative Pain Management Practices in Patients with Dementia The Open Nursing Journal, 2012, Volume 6 81 tools for the assessment of pain in demented patients. Acta Anaesthesiol Scand 2009; 53: 657-64.

⁹ Herr K. Use of pain-behavioral assessment tools in the nursing home. Expert consensus recommendations for practice. Gerontol Nurs 2010; 36(3): 18-28

¹⁰ D. Costardi. The Italian version of the pain assessment in advanced dementia (PAINAD) scale



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio del Dolore
Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

hanno indicato un cuff-off per indicare la presenza certa di dolore. Non richiede una conoscenza a priori del paziente.

Il paziente si valutava con gli strumenti illustrati prima della procedura chirurgica e a 24 e a 48 ore. I pazienti venivano sottoposti a blocco subaracnoideo, con ago 25 withacre a livello L4-L5 con marcaina iperbarica 0,5 % e trattati intraoperatoriamente con ketorolac mg 30. L'analgesia postoperatoria era garantita dall'infusione continua di 10 mg di morfina e 60 mg di ketorolac alla velocità di 2 ml/h per la durata di 48 ore. Veniva loro garantita protezione gastrica con ranitidina 50 mg e antiemetica con on 4 mg.

RISULTATI

I dati demografici (età, sesso), il grado di impairment cognitivo, ASA, comorbidità associate dei dieci pazienti arruolati sono riassunte in tabella 1. (tabella 1).

#	ETA'	SEX	PATOLOGIE PRINCIPALI	CDR	ASA
1	79	F	IPA	3	2
2	85	F	IPA, DM2	4	3
3	81	F	DM2	4	2
4	80	F	DM2	3	2
5	76	M	IPA, BPCO	3	3
6	93	F	IPA,DM2,BPCO	4	4
7	82	M	DM2,IPA, IRC	3	4
8	79	M	BPCO	3	2
9	83	F	IPA	2	2
10	96	F	DM2, IPA	4	3
MEDIA	76,4				
DS	6,38				

Tabella 1

Il controllo del dolore valutato tramite le tre scale mostra nel periodo pre-intervento una correlazione significativa (Spearman correlation) tra i valori della Doloplus e quelli della scala Painad ($p=0,003$), mentre non si registra una correlazione positiva tra la vNRS e le scale psicometriche.

La correlazione tra le tre scale a 24 e 48 ore mostrano, invece, una sostanziale e significativa sovrapposibilità ($p<0,05$), nel valutare e quantificare il dolore.

DISCUSSIONE

La capacità di misurare il dolore delle suddette scale non sembra essere condizionato dal grado di impairment cognitivo. Nella fase di dolore acuto l'utilizzo della scala Doloplus[®] e della Painaid[®] sembrano invece poter sottostimare il dolore rispetto al v-NRS, mentre nelle fasi post operatorie le scale comportamentali risultano essere più efficaci nel controllo del dolore

CONCLUSIONI

La AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality's nel 2001 sintetizzava la semeiotica del dolore con le prime 5 lettere dell'alfabeto (metodica per altro che è comune a molti operatori del settore anestesiológico-rianimatorio) che sono: ask (chiedere) asses (valutare) , belive (credere) ,



ABSTRACT BOOK

36° Congresso Nazionale Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

Verona, 30 maggio-1° giugno 2013

choose (scegliere) , deliver (intervenire) , empower (dare potere) , enable (mettere in grado). La problematica principale del paziente demente con dolore acuto è relativa alla comunicazione del dolore stesso¹¹: questo può essere sia espresso vivamente con manifestazioni aggressive fisiche e verbali ma al contrario può anche essere sottostimato soprattutto se il paziente è in adeguato trattamento farmacologico con farmaci antipsicotici¹².

Capire la sofferenza, saperla quantizzare e quindi mettere in campo le dovute azioni terapeutiche vuol dire intercettare le risposte fisiologiche alla lesione e allo stress che comprendono disfunzioni cardiovascolari, polmonari, gastrointestinali, urinarie, neuroendocrine e metaboliche: tutte funzioni che nell'anziano sono ampiamente ridotte e che rappresentano una fonte importante di fragilità.

Se nel paziente cronico capire il decadimento cognitivo può essere più agevole, anche grazie alla convergenza di più specialisti, nel setting di acuzie spesso la ricostruzione dell'anamnesi può essere difficoltosa senza contare che la patologia di base può predisporre all'insorgenza di delirium. Uno studio retrospettivo su 364 pazienti mostra la prevalenza del delirio nel 21,1% all'ingresso nel Dipartimento di Emergenza e del 36,4% di nuova insorgenza nel periodo post operatorio¹³. Per queste motivazioni si rende necessaria una migliore conoscenza degli strumenti valutativi specifici per questa categoria di pazienti.

¹¹ Kankkunen P. Good practices in pain management among people with dementia] WSOY. Oppimateriaalit Oy, Helsinki 2009; pp. 247-65.

¹² Managing pain in patients with dementia in hospital Nursing Standard 20, 46, 54-58. August 3 2005

¹³ Juliebø V, Risk factors for preoperative and postoperative delirium in elderly hip fracture patients. J Am Geriatr Assoc 2009, 57:1354-1361