

DOLORE DNC AGGIORNAMENTI CLINICI



+ **1976-2026**
CINQUANT'ANNI DEDICATI
ALLO STUDIO E ALLA CURA
DEL DOLORE



FIRENZE
10 MARZO 2026





Dal 1976 impegnata nello studio e nella cura del dolore

RINNOVA LA QUOTA



www.aisd.it

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

N. 4/2025 - Online

Comitato scientifico: il Consiglio Direttivo AISD

Direttore responsabile: Giustino Varrassi

Coordinamento editoriale: Lorenza Saini

Grafica e impaginazione: Osvaldo Saverino

Trimestrale

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

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

Associazione Italiana Studio del Dolore

Sede legale: Via Tacito, 7 - 00193 Roma

info@aisd.it - www.aisd.it

© Copyright 2025 Associazione Italiana Studio del Dolore



ORGANO UFFICIALE DELL'ASSOCIAZIONE
ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE

Dall'European Journal of Pain

- 05 • Terapia immunologica nella sindrome dolorosa regionale complessa persistente: una revisione sistematica e sintesi narrativa

DAVID PANG, JONATHAN ROYDS, ANDREAS GOEBEL

Dalla letteratura

- 24 • Acmella oleracea e Boswellia serrata contro il mal di schiena cronico: cosa dice uno studio italiano
- 26 • Gestione del dolore muscoloscheletrico in medicina generale: una visione integrata
- 29 • Proprietà psicometriche del Pediatric Nurses' Knowledge and Attitudes Survey Regarding Pain (PNKAS). Uno studio di validazione trasversale multicentrico italiano
- 30 • La realtà virtuale può ridurre ansia e dolore nelle procedure chirurgiche?
- 32 • La neurobiologia del dolore oncologico: dal sintomo al network tumorale-neuronale-immunitario
- 35 • Studio nazionale sul dolore acuto e cronico in Albania: disuguaglianze di genere e determinanti sociali
- 37 • Ingegneria clinica e medicina del dolore
- 39 • Personalità, profilo psicologico e performance motorio-cognitiva in pazienti con fibromialgia: uno studio pilota
- 40 • Fibromialgia e cannabis medica: il valore (spesso dimenticato) dell'educazione infermieristica
- 42 • Oltre l'osteoartrosi: nuove applicazioni degli anticorpi anti-NGF nel dolore cronico in medicina veterinaria
- 47 • Cannabis e tumori negli animali da compagnia
- 50 • Stimolazione del midollo spinale nella neuropatia diabetica dolorosa: progressi, risultati e direzioni future
- 52 • Ibuprofene arginina: sintesi delle evidenze sulla sicurezza clinica e sui meccanismi protettivi mediati da L-arginina (questo deve essere confermato)

Impatto sociale del dolore e diritti dei pazienti

- 56 • Rendere visibili le disuguaglianze: le raccomandazioni ISSHOOs per l'equità nella ricerca sul dolore
- 59 • Dolore oncologico: perché oggi si soffre ancora troppo e come colmare il divario tra linee guida e realtà clinica
- 62 • La ricerca sulla prevalenza e il carico psicologico del dolore cronico in Italia
- 64 • Mal di testa, un'epidemia silenziosa: 2,9 miliardi di persone colpite nel mondo
- 66 • Il dolore nella relazione del Parlamento europeo sui diritti delle persone con disabilità

49

CONGRESSO
NAZIONALE

AI SD

ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LO STUDIO DEL DOLORE

[SAVE THE DATE]

Aci Castello

CATANIA

1-3 OTTOBRE 2026



SEDE CONGRESSO: Four Points by Sheraton Hotel

PLANNING

SEGRETERIA SCIENTIFICA: AISD Associazione Italiana per lo studio del dolore ETS

PROVIDER ECM E AGENZIA ORGANIZZATIVA: Planning Congressi Srl

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

Contatti sponsor: Cristina Uzzo - c.uzzo@planning.it

www.aisd.it



AISD



Terapia immunologica nella sindrome dolorosa regionale complessa persistente: una revisione sistematica e sintesi narrativa

David Pang^{1,2} | Jonathan Royds¹ | Andreas Goebe^{2,3}

¹Pain Management Centre, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK | ²Pain Research Institute, Institute of Life Course and Medical Sciences, University of Liverpool, Clinical Sciences Centre, Liverpool, UK | ³Department of Pain Medicine, Walton Centre NHS Foundation Trust, Liverpool, UK

Autore corrispondente: David Pang (david.pang5@nhs.net)

Ricevuto: 16 maggio 2025 | **Rivisto:** 22 settembre 2025 | **Accettato:** 8 ottobre 2025

Finanziamenti: Gli autori non hanno ricevuto nessun finanziamento per questo lavoro.

ABSTRACT

Background: Meccanismi fisiopatologici immunologici sono stati ipotizzati nella Sindrome Dolorosa Regionale Complessa (CRPS). Le caratteristiche cliniche suggeriscono un'attivazione immunitaria anomala, supportata da studi di laboratorio. Lo scopo di questa revisione è esaminare sistematicamente gli effetti delle terapie in grado di modulare il sistema immunitario nella CRPS persistente.

Metodi: Gli articoli sono stati selezionati da PubMed, Embase, Scopus, databases clinicaltrials.gov, ISRCTN e Web of Science per articoli, studi e *abstract* di conferenze su CRPS e terapie immunologiche dal loro inizio fino ad aprile 2024. Titoli e *abstract* sono stati sottoposti a *screening*, seguiti dalla lettura del testo completo e delle liste di riferimento per determinare gli articoli finali per l'analisi. Gli studi sono stati limitati agli adulti ed a una durata della malattia superiore a 1 anno. Gli studi clinici randomizzati e controllati sono stati valutati utilizzando il *Cochrane Risk of Bias (RoB2)*.

Risultati: Sono stati identificati un totale di 1404 studi e 23 articoli sono stati recuperati per l'analisi del testo completo dopo aver esaminato titoli, testi e *abstract*. È stata utilizzata una sintesi narrativa dovuta all'eterogeneità degli studi. Le terapie immunologiche utilizzate sono state glucocorticoidi, talidomide/lenalidomide, immunoglobuline, plasmaferesi, micofenolato, inibitori anti-TNF- α e inibitori del recettore del fattore di crescita epidermico. Ci sono state 16 segnalazioni di effetti benefici da studi non randomizzati, serie di casi e casi clinici di trattamento con farmaci o interventi immunomodulanti. Piccoli studi randomizzati su immunoglobuline a basso dosaggio, inibitori del recettore del fattore di crescita epidermico e micofenolato suggeriscono un possibile beneficio del trattamento, ma studi randomizzati più ampi su immunoglobuline e lenalidomide non hanno dimostrato alcun effetto.

Conclusioni: L'emergere di nuove terapie immunologiche per la CRPS persistente appare promettente, ma le prove basate su studi randomizzati di alta qualità rimangono limitate e non mostrano un effetto positivo.

Significato: Questo lavoro riassume l'uso attuale delle terapie immunomodulanti nella gestione dei pazienti con Sindrome Dolorosa Regionale Complessa (CRPS) persistente. Esso integra l'attuale interesse negli approcci immunologici alla gestione del dolore con il ruolo crescente dei meccanismi immunitari sia nel dolore che nella CRPS. Sebbene sia stata mostrata una promessa in piccoli casi clinici e studi di coorte, la necessità di studi clinici di alta qualità è evidenziata dai pochi ampi studi randomizzati controllati.

1 | Introduzione

La Sindrome Dolorosa Regionale Complessa (CRPS) è una sindrome dolorosa non comune, caratterizzata da dolore sproporzionato e grave, persistente a un arto, che si manifesta dopo un trauma fisico.

L'arto colpito presenta segni sensoriali, sudomotori, vasomotori e motori (Goebel, Barker, et al. 2018; Goebel, Jacob, et al. 2018; Harden et al. 2022; Marinus et al. 2011). Gli attuali meccanismi sono ipotizzati come una combinazione di disregolazione autonoma, infiammazione neurogena (sterile) con attivazione immunitaria anomala (Birklein et al. 2018).

Il trattamento della CRPS si basa sul ripristino funzionale e sulla riabilitazione (Goebel, Barker, et al. 2018; Goebel, Jacob, et al. 2018; Harden et al. 2022). Risultati migliori possono derivare dal targeting dei meccanismi fisiopatologici sottostanti. L'uso della terapia immunomodulante è stato un progresso significativo in un'ampia gamma di malattie autoimmuni e infiammatorie (McInnes e Gravallesse 2021).

La logica per l'impiego della modulazione immunitaria nella CRPS si basa sull'osservazione clinica di segni infiammatori dell'arto come gonfiore e arrossamento (Ferraro et al. 2024).

Studi di laboratorio hanno identificato meccanismi immunitari in modelli animali di SDRC (David Clark et al. 2018).

La CRPS precoce (con durata fino a circa 6 mesi) è associata a un aumento dei marcatori infiammatori come IL-1, IL-6, IL-8 e TNF-alpha nel siero, nel liquido cerebrospinale e nel fluido da bolla nell'arto interessato. Al contrario, le citochine antinfiammatorie come IL-4, IL-10 e TGF-beta risultano ridotte (Parkitny et al. 2013).

È stato ipotizzato che questa fase infiammatoria precoce calda preceda una fase dolorosa più tardiva e fredda (Birklein et al. 2018; Kingery 2010; Parkitny et al. 2013; Pohoczky et al. 2022; Uceyler et al. 2007); tuttavia, la rilevanza di queste osservazioni legate alla temperatura per la sotto-classificazione della CRPS è incerta (Goebel et al. 2021).

Nonostante un minor numero di cambiamenti nei biomarcatori infiammatori, l'attivazione immunitaria nella CRPS persistente oltre 1 anno (definita dai recenti criteri di Valencia come sintomi superiori a 12 mesi) è supportata da modelli di laboratorio che utilizzano il trasferimento di anticorpi immunoglobuline G da pazienti con CRPS persistente, che porta a

sensibilizzazione al dolore, gonfiore della zampa e attivazione anomala delle cellule gliali del SNC in roditori con lesioni alla zampa posteriore (Helyes et al. 2019; David Clark et al. 2018; Cuhadar et al. 2019; Mountford et al. 2024).

Molti pazienti miglioreranno entro i primi 18 mesi dall'insorgenza, ma quelli che non lo fanno soffrono di disabilità significativa, disoccupazione e alti livelli di utilizzo dell'assistenza sanitaria (Ferraro et al. 2024). Ci siamo concentrati sui pazienti affetti da SDRC persistente con durata > 1 anno, poiché questo gruppo presenta oneri sanitari a lungo termine.

Le differenze tra questi gruppi di pazienti sono suggerite dalla loro prognosi clinica, riconoscendo che i pazienti con durata > 1,5 anni non migliorano quasi mai spontaneamente (Lenz et al. 2013; Dimova et al. 2020; Enax-Krumova et al. 2017; Reimer et al. 2016). Lo scopo di questa revisione sistematica è riassumere gli effetti delle terapie che modulano il sistema immunitario in pazienti adulti con Sindrome Dolorosa Regionale Complessa persistente (1 anno o oltre).

I bisfosfonati non sono inclusi in questa revisione poiché le loro azioni non sono unicamente su base immunitaria, e poiché i loro effetti nella CRPS sono stati recentemente revisionati da altri (Chevreau et al. 2017; Zhu et al. 2024). La Figura 1 riassume il meccanismo d'azione dei farmaci utilizzati per modulare il sistema immunitario nella CRPS.

2 | Materiali e Metodi

La revisione sistematica è riportata in conformità con i Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis ed è registrata nell'International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO-CRD42024531180) ed è stata condotta secondo la dichiarazione PRISMA.

2.1 | Strategia di ricerca

Abbiamo condotto una ricerca bibliografica elettronica con i seguenti database: PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, clinicaltrials.gov e i database ISRCTN dall'inizio fino al 20 aprile 2024.

Le parole chiave del termine di ricerca utilizzate sono state:

Sindrome Dolorosa Regionale Complessa O CRPS O distrofia simpatica riflessa O DSR O causalgia O algodistrofia O Sudeck* O neuroalgodistrofia

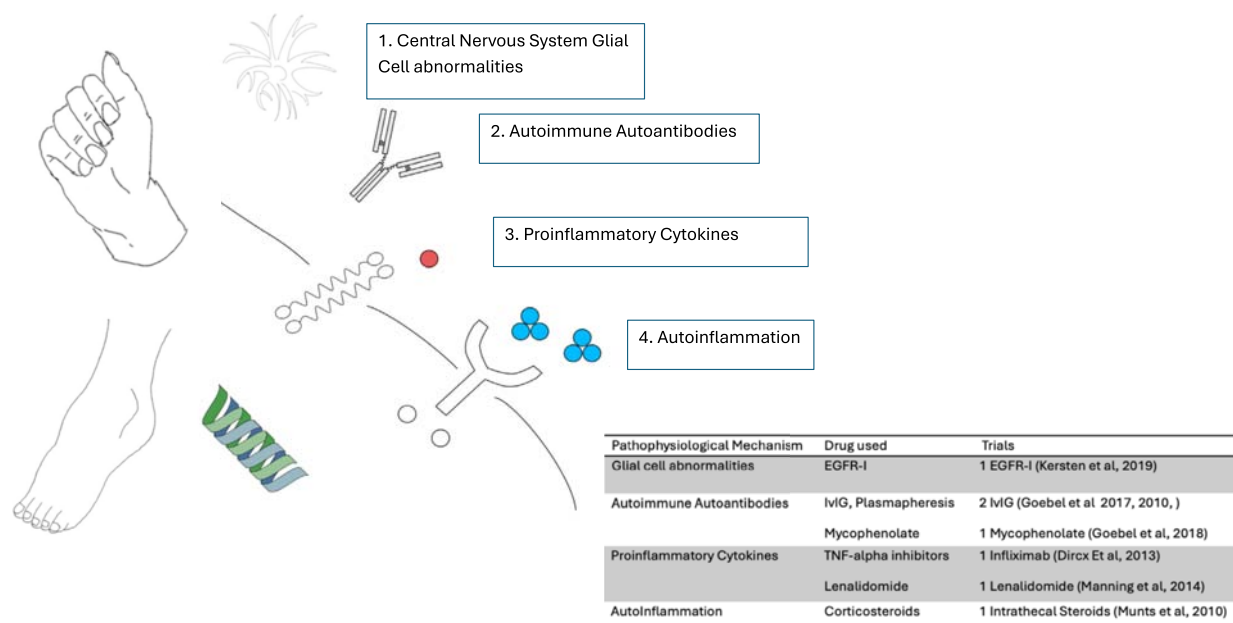


FIGURE 1 | This figure illustrates the variety of immune mechanisms involved in CRPS therapies. EGFR-I acts on Central Nervous System glial cells via Tyrosine Receptor Kinase inhibition (1); Mycophenolate, immunoglobulin, and plasmapheresis target the removal of circulating autoantibodies (2). TNF-alpha inhibitors and Lenalidomide inhibit systemic proinflammatory cytokines such as TNF-alpha, IL-1 and IL-6 (3), and corticosteroids have general anti-inflammatory effects (4).

O distrofia neuromuscolare riflessa O Post trauma*.
E

Immunoterapia O Immunomodulazione O Biologici
O Glucocorticoidi O steroidi* O immunoglobuline
O plasmaferesi O immunosoppressione O micofe-
nolato O Anticorpi monoclonali O infliximab O eta-
nercept O tocilizumab O adalimumab O talidomide
O lenalidomide O interleuchina.

2.2 | Selezione degli studi

DP e JR hanno condotto la ricerca bibliografica; DP ha estratto i dati e ha eseguito la valutazione del rischio di bias utilizzando lo strumento rivisto per il rischio di bias per gli studi randomizzati e ROBINS-1 (*Risk of Bias in non-randomised studies of interventions*). DP, AG e JR hanno confermato e verificato l'inserimento dei dati. In conformità con le linee guida PRISMA, è stata eseguita una ricerca bibliografica elettronica.

Liste di riferimento e revisioni precedenti sono state cercate manualmente per identificare studi non trovati nelle ricerche nei database. Titoli e abstract degli articoli sono stati sottoposti a screening.

Tutti i risultati della ricerca sono stati importati in EndNote per rimuovere i duplicati.

2.3 | Criteri di inclusione/esclusione

Gli studi sono stati inclusi in questa revisione sistematica se:

1. I soggetti indagati avevano una diagnosi di Sindrome Dolorosa Regionale Complessa persistente o termini diagnostici più vecchi per questa condizione.
2. Sono state utilizzate terapie immunologiche.
3. Pubblicati in una rivista peer-reviewed in inglese.

Esclusioni:

1. Pubblicazioni duplicate o analisi di follow-up di dati precedentemente pubblicati.
2. Studi sulla CRPS esclusivamente in pazienti con malattia di durata inferiore a 1 anno.
3. Studi che coinvolgono esclusivamente pazienti di età inferiore a 18 anni.
4. Studi su animali.
5. Articoli in lingua diversa dall'inglese.
6. Trattamenti che utilizzano bisfosfonati o terapie non immunitarie.

Gli studi sono stati esclusi se non erano pubblicati o se i dati non potevano essere estratti. Non sono

state applicate restrizioni geografiche.

Non sono stati ristretti specifici disegni di studio per massimizzare il recupero di studi potenzialmente rilevanti. Web of Science e Scopus sono stati cercati per abstract di conferenze, e i database clinical-trials.gov e ISRCTN sono stati utilizzati per cercare trial non pubblicati.

Tutti gli articoli sono stati sottoposti a screening dai due revisori in modo indipendente. Gli articoli che non soddisfacevano i criteri di inclusione sono stati rimossi dall'analisi.

2.4 | Estrazione dei dati

I dati estratti si basavano su quanto segue:

1. Autore e anno
2. Tipo di studio interventistico
3. Età media dei pazienti
4. Numero di pazienti
5. Definizione di CRPS
6. Localizzazione della CRPS: arto superiore o inferiore
7. Durata della CRPS
8. Evento scatenante della CRPS
9. Farmaco o intervento utilizzato
10. Outcome (Esito)
11. Effetti avversi o collaterali della terapia

2.5 | Sintesi dei dati

La sintesi quantitativa dei dati non era fattibile a causa delle differenze nel disegno dello studio e dell'eterogeneità tra gli studi pubblicati. Di conseguenza, è stata eseguita una sintesi narrativa con dati presentati in forma tabellare.

3 | Risultati

Un totale di 1404 studi sono stati identificati dai database cercati. Dopo lo screening dei titoli e degli abstract, 47 studi sono stati identificati per la valutazione del testo completo. Dopo la revisione dei testi completi, 23 studi sono stati inclusi nella sintesi narrativa (Figura 2 e Tabella 1).

3.1 | Rischio di Bias

Il Rischio di Bias per gli studi randomizzati controllati è presentato nella Tabella 2 seguente (McGuinness e Higgins 2021):

3.2 | Rischio di Bias negli studi non randomizzati

Gli strumenti per il rischio di bias per gli studi interventistici non randomizzati (ROBINS-1) sono uti-

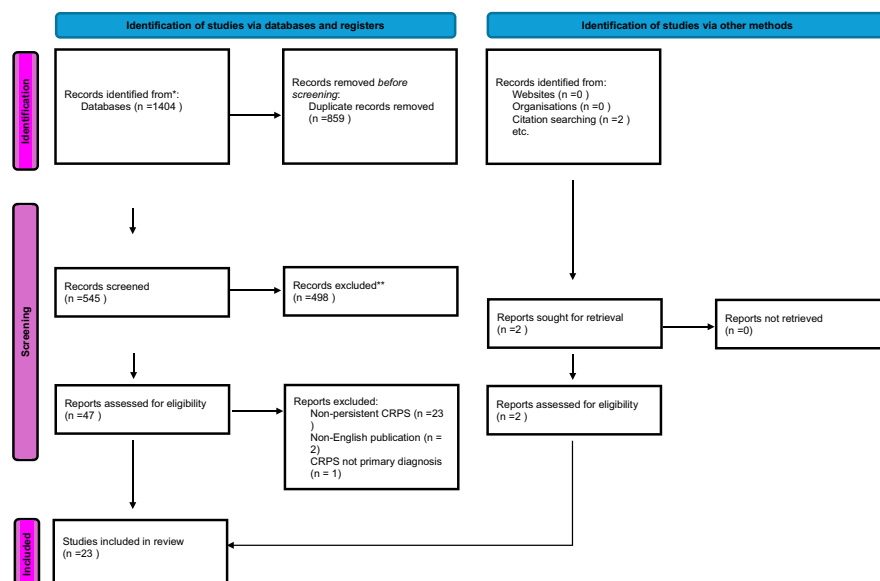


FIGURE 2 | PRISMA flow diagram. From: Page et al. (2021).

lizzati per valutare il bias negli studi con un braccio di controllo. Poiché le serie di casi e gli studi non controllati non hanno un braccio di controllo, ciò non è stato possibile, e questi studi sarebbero a rischio elevato di *bias*.

3.3 | Biologici anti-TNF

Sono state trovate quattro pubblicazioni che descrivono l'uso di farmaci biologici anti-TNF- α . Tre pazienti hanno utilizzato infliximab e.v. e uno adalimumab sottocutaneo. La prima segnalazione pubblicata sull'infliximab è stata una lettera di Huygen nel 2004 (Huygen et al. 2004) che coinvolgeva due casi trattati con 3 mg/kg nell'arco di un periodo di 3–4 settimane. Sono stati osservati miglioramenti nel dolore (11 mm su una scala analogica visiva di 0–100 mm), nella temperatura, nell'edema e nella funzione motoria. A ciò ha fatto seguito uno studio clinico randomizzato e controllato parallelo che utilizzava infliximab (Dirckx et al. 2013). Cinque mg/kg di infliximab o placebo con soluzione salina allo 0,9% sono stati somministrati alle settimane 0, 2 e 6. L'outcome primario era una riduzione dei segni clinici di infiammazione regionale misurata da un punteggio di somma del livello di compromissione totale di rossore, gonfiore, temperatura, dolore e disfunzione misurato alla settimana 1 e alla settimana 10. Il TNF- α nel fluido da bolla è stato misurato alla settimana 1 e 10 sull'arto interessato e controlaterale.

Tredici pazienti sono stati reclutati dopo 2 anni, senza alcuna differenza significativa nell'effetto tra i bracci infliximab e placebo. Il reclutamento è stato segnalato come lento e difficile a causa del rifiuto dei pazienti e di una diminuzione delle segnalazioni. È stata riportata una tendenza a una maggiore riduzione del TNF- α nel liquido delle vescicole nel braccio dell'infliximab.

van den Berg et al. (2023) hanno riportato un'analisi retrospettiva di casi di pazienti con CRPS trattati con infliximab tra gennaio 2015 e gennaio 2022. Sono stati osservati undici responder su 15 utilizzando una dose di 5 mg/kg di infliximab dopo una fase di trial iniziale. Un responder positivo è stato definito come un paziente con qualsiasi effetto terapeutico positivo durante il tentativo di trattamento clinico con tre sessioni di infliximab. Degli 11 pazienti che hanno avuto un tentativo di trattamento clinico positivo con infliximab, 9 hanno continua-

to inizialmente questa terapia e 7 continuavano al momento della pubblicazione.

Gli effetti collaterali dell'infliximab includevano mal di testa, mialgia, erisipela, orticaria, eruzione cutanea, prurito, nausea, affaticamento e perdita di capelli. Un paziente ha sviluppato una polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP) durante il periodo di trial, che ha richiesto la sospensione del farmaco e l'istituzione di terapia con immunoglobuline ad alto dosaggio. Questi due interventi hanno portato al miglioramento della CIDP così come dei sintomi della CRPS.

L'adalimumab è stato studiato da Eisenberg et al. (2013) in una serie di casi pilota utilizzando tre iniezioni sottocutanee di 40 mg di adalimumab a 2 settimane di distanza. Diciassette pazienti sono stati arruolati, ma solo 5 pazienti hanno raggiunto il follow-up a 6 mesi, poiché gli altri pazienti sono stati persi al follow-up o non hanno completato la terapia. Le misure di outcome includevano l'intensità del dolore su una scala analogica visiva da 0 a 10, il questionario del dolore di McGill forma breve, il Beck Depression Inventory e il questionario SF-36 con test sensoriali quantitativi termici e meccanici. Tre pazienti sono stati segnalati come responder con miglioramento del dolore da 2 a 9/10 punti al follow-up a 6 mesi.

È stata osservata una tendenza al miglioramento nelle soglie di dolore meccanico, ma non è stato osservato alcun cambiamento nelle soglie termiche o tattili; non c'era una chiara correlazione tra la durata dei sintomi e questa risposta.

Gli effetti collaterali dell'adalimumab includevano sintomi simil-influenzali, mal di testa, vertigini, diplopia, ipertensione, nausea e infezione da herpes.

3.4 | Talidomide e Lenalidomide

La talidomide e la lenalidomide inibiscono le citochine pro-infiammatorie come TNF- α , IL-1 β , e IL-6 e aumentano la secrezione della citochina anti-infiammatoria IL-10. Il primo studio pubblicato sull'uso della talidomide è stato un case report nel 2003. Gli autori (Ching et al. 2003) descrissero un paziente che iniziava la talidomide per il Morbo di Bechet e che aveva anche una storia di 6 anni di CRPS al ginocchio sinistro. L'uso di talidomide a basso dosaggio portò a un miglioramento inatteso del dolore al ginocchio con risoluzione di allodinia, disestesie, sensazione di freddo e iperpatia.

TABLE 1 | Characteristics of included studies.

Author, year	Study type	Mean age (Years)	No. of patients	CRPS criteria and CRPS location			Medication	Outcome	Side effects	Comments
Anti-TNF alpha										
Huygen et al. (2004) (19)	Case Report	50	1	Not stated	U/L	3 years	3 mg/kg IV infliximab three times over 3 weeks	Pain improved by 11 mm on a 0–100 mm VAS Additional improvement in oedema, temperature and motor function	None reported	Decrease in TNF- α and IL-6 in blister fluid observed
Eisenberg et al. (2013) (20)	Case series	40.8	10	IASP	U/L	39.1 months (Mean)	Adalimumab 40 mg sc three injections (total) 2 weeks apart	3 responders and 3 partial responders (Improvement in pain intensity 0–10 NRS)	Not reported	
Dirckx et al. (2013) (21)	RCT (Parallel)	43.75 (I) vs. 52.71 (P)	13	IASP	U/L	At least 3–12 months after initial trauma	IV Infliximab 5 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks vs. placebo	No differences between groups (Primary outcome defined as a 'reduction in regional limb inflammation' - measured as a change in impairment level sum score)	28 adverse events in intervention group 51 adverse events in placebo group	Trial stopped early due to futility
Van den Berg (2023) (22)	Retrospective Case series	37.25	15	ICD-10	U/L	61.75 months (Mean)	IV Infliximab 5 mg/kg, 3 injections over a 4–6 week interval	73.3% responders (defined as any improvement of symptoms)	1 developed CIDP 7 developed mild side effects	7 patients continuing long-term treatment CRPS identified from patient record coding using ICD-10
Thalidomide and Lenalidomide										
Schwartzman et al. (2003) (23)	Letter	Unknown	42	IASP	U	Not reported	200 mg thalidomide titrated to 300–400 mg daily	7 high pain relief; 6 modest pain relief (pain relief details not defined)	Somnolence Rash Constipation	Unknown duration of CRPS, but described as longstanding Details of response categories not communicated

(Continues)

TABLE 1 | (Continued)

		CRPS criteria and CRPS						
Author, year	Study type	Mean age (Years)	No. of patients	location	Duration of CRPS	Medication	Outcome	Side effects
Ching et al. (2003) (24)	Case report	33	1	Not stated Left knee	6 years	100 mg Thalidomide twice weekly	Pain and signs in left completely resolved	Parasthesia in upper limb at 6 months
Manning et al. (2014) (25)	RCT (Parallel arm)	44.5	184	B Minimum CRPS duration 1 year U/L	Greater than 1 year	10 mg Lenalidomide daily (oral) for 12 weeks double blind phase followed by optional open-label extension phase	No difference between intervention and placebo in number of 'responders' (<i>Reduction in pain at least 30% from baseline 0–11 NRS scale was the primary outcome</i>)	In the intervention group 81 patients reported adverse events 12 patients reported serious adverse events; 18 patients discontinued due to side effects
Mycophenolate								
Goebel, Barker, et al. (2018); Goebel, Jacob, et al. (2018) (26)	RCT (Parallel open trial)	40 (M) 46 (P)	12	B Minimum duration 2 years U/L	Mycophenolate 6.9 years (Median range 5–12 years) and Placebo 7.5 years (Median range 4–11 years)	Mycophenolate 500–1500 mg bd as add-on to usual care, or usual care alone and switched to alternate arm at 5.5 months	Mean difference between groups 2.8 points on NRS (CI –4.7 to –1.0), favouring mycophenolate <i>Primary outcome was change in pain intensity (0–11 NRS) from baseline to 5.5 months between groups</i>	Patients were allocated to Mycophenolate or usual care and switched arms at 5.5 months 9 out of 12 patients completed first treatment arm, but only 8 out of 12 completed both arms
Low-dose Immunoglobulin (about 0.5 g/kg)								
Goebel et al. (2002) (27)	Case series	46.5	11	IASP U	Mean 6.1 years for all patients	9–18 g IviG over 3 infusions within 1 week	3/11 patients > 70% pain relief on a 0–10 NRS	25 reported self-limiting adverse events

(Continues)

TABLE 1 | (Continued)

Author, year	Study type	Mean age (Years)	No. of patients	CRPS criteria and CRPS location		Duration of CRPS	Medication	Outcome	Side effects	Comments
Goebel et al. (2010) (28)	RCT (Double blind placebo Crossover trial)	41	13	B	6–30 months CRPS duration U/L	Mean 19 months; (Range 6 months to 16 years)	0.5 g/kg IvIG over 2 days, crossover infusion performed at day 28	A reduction of pain by 1.55 units on a 0–10 NRS in the IvIG arm (CI 1.29–1.82) At 6–19 days	No serious adverse events, but 9 severe adverse events after IvIG or in the saline arm	
Goebel et al. (2013) (29)	Case report	62	1	Not stated L		2 years	0.5 g/kg IvIG monthly	Pain reduced from 7/10 to 2/10 on a 0–10 NRS	None reported	Pt had common variable immunodeficiency on IvIG supplementation
Goebel et al. (2013) (30)	Letter	43–69	4 (2 treated)	B	U/L	5.7 years mean (Range 5.1–6.5 years)	0.5–1 g/kg Subcutaneous IG every 4 weeks; One patient treated for 3 months and one for 12 months	Ongoing improvement in pain on a 0–10 NRS Reduction from baseline 7.4 to 2.5 at 12 months and 6.1 to 0.5 at 12 months	Headache Increased CRPS pain Pruritus Dyspnoea Swelling at injection site	Patients recruited from the RCT by Goebel et al. (2010) All assessments done at 12 months Treatment stopped after 2 patients treated due to medication withdrawal
Goebel, Bisla, Carganillo, Cole, et al. (2017) and Goebel, Bisla, Carganillo, Frank, et al. (2017) (31)	RCT (Parallel arm)	43.7/(I) 41.0 (P)	111	B	Minimal duration 12 months–60 months duration U/L	IvIG Median 2 years (Interquartile range 1–3); Placebo 2.5 years (interquartile range 1–4)	0.5 g/kg IvIG or placebo infusions at day 1, 22 and IvIG open label offered at day 43 and 64	No difference between groups (Primary outcome 24 h mean pain intensity)	2 serious adverse events Headache and vomiting	No patient achieved greater than 50% reduction in pain intensity in the drug
Plasmapheresis										
Goebel et al. (2014) (32)	Case series	41	6	B	U/L	2, 8 and 8 years duration in 3 patients	5–7 exchanges every 1–3 days, 4.5% albumin as exchange fluid with one plasma volume	4 responders showed a reduction in a 0–10 NRS (Range 1–6 points improvement on NRS)	1 x infection Fatigue Headaches Chest pain	Duration of CRPS only documented in 3 patients

(Continued)

TABLE 1 | (Continued)

Author, year	Study type	Mean age (Years)	No. of patients	CRPS criteria and CRPS location	Duration of CRPS	Medication	Outcome	Side effects	Comments
Aradillas et al. (2015) (33)	Case series	45.7	33	B U/L	9.7 years; Range 2–23 years	5–11 exchanges over 2–3 weeks. 1.5 plasma exchange volume each	30/33 pain reduction measured by 0–10 NRS	Pain on catheter insertion	24 responders on maintenance
						exchange with 5% albumin	Median reduction 64% NRS in responders	Fatigue Hypotension Hypoglycaemia Hypocalcaemia	29 exchanges performed as an inpatient, 4 as an outpatient
Blaes et al. (2015) (34)	Case report	40.5	2 of which one was >1 year CRPS duration	IASP U	18 months	4 exchanges performed daily –3 series of treatments	Improvement in pain and impairment sum score and reduction in serum autoantibodies	Not reported	Almost symptom-free after third plasmapheresis High titre $\beta 2$ adrenergic antibodies present in serum
Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition									
Kersten et al. (2015) (35)	Case series	53	1 out of 20 had CRPS	Not stated Unknown	8 months	Gefitinib 250mg	9.5 point reduction in worst pain on a 0–10 NRS in one patient with CRPS	Transient skin changes One aseptic meningitis	
Kersten et al. (2019) (36)	RCT (Single blind/crossover with open-label extension phase on active drug)	43.7	7 CRPS; (7 neuropathic pain—not reported here)	B CRPS duration 6–30 months U/L	14.3 months mean	IV Cetuximab 400mg/m ² (Single infusion) vs. placebo RCT Washout period 14 days	Pain measured on days 4–8 after intervention CRPS group: Reduction in CRPS pain –1.8 in cetuximab group compared to placebo at 4–8 days	1 allergy, 2 SAEs	Short duration of measurement due to skin changes that could affect blinding
Steroids-Persistent CRPS									
Kozin (1981) (37)	Prospective study	48.3	48 (34 oral steroid group)	RSD-Kozin (38) U/L	Mean 75.9 weeks	Oral steroid variable dose 60–80mg initially and tapered over 3–4 weeks Stellate ganglion block did not report the composition of the blockade	Oral steroids (<i>n</i> = 34): 63% ‘response’ measured by subjective verbal response scale, grip strength (mmHg), PIP joint measure and tenderness score via a dolorimeter	Not reported	The whole study had 64 patients but only 48 fulfilled any CRPS criteria as 16 had an alternative diagnosis

(Continues)

TABLE 1 | (Continued)

Author, year	Study type	Mean age (Years)	No. of patients	CRPS criteria and CRPS location		Duration of CRPS	Medication	Outcome	Side effects	Comments
Poplawski et al. (1983) (39)	Prospective study	31–81	27	Unknown (Pre-IASP guidelines) U/L	20 patients less than 12 months 3 patients 12 to 18 months 4 patients 18–36 months	Intravenous Regional block-lidocaine/ methylprednisolone 20–30 mL 1% xylocaine (no epinephrine) 80 mg methylprednisolone for 30 min	21 extremities improved on a verbal rating scale	Dizziness, tinnitus, thrombophlebitis, infection		
Munts (2010) (40)	RCT (Parallel)	46	21	IASP U/L Duration of CRPS 6 months to 6 years	Intervention—5 years mean (2 SD) Control—4 years mean (2 SD)	Intrathecal 60 mg methylprednisolone as a single dose	No difference between groups Primary outcome defined as change in pain (0–11 NRS) at 6 weeks	No serious adverse events; 28 non-serious adverse events	Study ended prematurely for futility at interim analysis	
Barbalinardo et al. (2016) (41)	Case series	47	31	B U/L	Median 15 months	Oral prednisolone 100 mg and tapered by 25 mg every 4 days (total 1 g over 16 days) at one centre 60 mg for 2 weeks and tapered by 20 mg every 4 days (total 1.08 g over 22 days) at the second centre	Overall improvement in pain by 1 point on 11–10 NRS scale 16 patients had a reduction in pain intensity (Range 0.1 to 8 points on a 0–10 NRS)	6 severe side effects: malaise, depression, vomiting, fatigue	Two-centre study	
Van den Berg (2024) (42)	Retrospective case series	40.3–43.1	27	IASP U/L	Median 53.3 (Responders) and 42.4 (Non-responders) months	Oral prednisolone Average 28.9 mg over 10.5 days Range: dosage 10–30 mg; duration 7–21 days	14 out of 27 responders showed improvement in symptoms	5 patients described side effects Vomiting, dizziness, wound	All patients had raised sIL-2R, but no difference between responders and non-responders	

Abbreviations: B, Budapest Criteria; CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CRPS, complex regional pain syndrome; I, intervention; IASP, International Association for the study of pain; IvIG, intravenous immunoglobulin; L, lower limb; NRS, Numerical Rating Scale; NS, not significant; P, placebo; RCT, randomised controlled trial; RSD, reflex sympathetic dystrophy; SAE, serious adverse event; U, upper limb.

TABLE 2 | Risk of bias assessment (using the RoB 2 tool).

Study	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Munts et al. (2010)	Some concerns	Low	Low	Low	Low	Low
Goebel et al. (2010)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Dirckx et al. (2013)	Some concerns	Some concerns	Low	Some concerns	Low	Some concerns
Manning et al. (2014)	Low	Some concerns	Some concerns	Low	Low	Some concerns
Goebel, Bisla, Carganillo, Frank, et al. (2017)	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Goebel, Jacob, et al. (2018)	Low	Some concerns	Low	Low	Low	Low
Kersten et al. (2019)	Low	Some concerns	Low	Low	Low	Low

Note: Domain 1: Arising from the randomising process. Domain 2: Due to deviations from the intended intervention. Domain 3: Due to missing outcome data. Domain 4: Bias in measurement of the outcome. Domain 5: Bias in selection of the reported result.

Schwartzman (Schwartzman et al. 2003) descrisse in seguito l'uso della talidomide in 42 pazienti con risposte sostanziali quali miglioramento della funzione, guarigione delle lesioni cutanee, riduzione del dolore e ridotta richiesta di analgesici in 7/42, e una risposta modesta in 6 pazienti. La definizione di risposta non è stata riportata. I pazienti che risposero notarono sia miglioramenti nei punteggi del dolore sia cambiamenti visibili nell'arto affetto. A causa del rischio di tossicità, devono essere utilizzati requisiti di prevenzione della gravidanza nella prescrizione della talidomide.

La Lenalidomide, un derivato della talidomide con maggiore attività anti-infiammatoria, è stata studiata nel più grande RCT (studio controllato randomizzato) mai condotto nella CRPS, coinvolgendo 184 pazienti (Manning et al. 2014) utilizzando una dose di 10 mg al giorno. Sono stati inclusi pazienti con una durata della CRPS superiore a 1 anno. L'outcome primario era una riduzione di almeno il 30% ('risposta') nell'intensità media giornaliera del dolore in un periodo di 7 giorni dopo 3 mesi di trattamento (scala NRS 0–10). Gli eventi avversi sono stati la ragione principale per cui i pazienti non hanno completato questa fase del trattamento. Lo studio non ha mostrato alcuna differenza significativa tra lenalidomide ed il placebo all'analisi ad interim a 12 settimane ed è stato terminato precocemente, dopo che 147 pazienti avevano completato la fase in cieco.

Gli effetti avversi più comuni del farmaco includono rash, diarrea, stipsi, nausea, affaticamento, insonnia, prurito, vertigini, cefalea e nasofaringite.

3.5 | Micofenolato

È stato pubblicato uno studio controllato randomizzato aperto su 12 pazienti con CRPS persistente in

un singolo centro (Goebel, Jacob, et al. 2018). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere micofenolato orale a una dose di 500–1500 mg due volte al giorno con terapia usuale, o solo terapia usuale per 5,5 mesi. Dopo questo periodo, sono passati al braccio alternativo. Non è stato utilizzato alcun placebo. L'outcome primario era l'intensità media del dolore rispetto al baseline in un periodo di 14 giorni a partire da 5 mesi dopo la randomizzazione, confrontata tra il gruppo micofenolato e il gruppo di controllo. I responder sono stati definiti come pazienti che riportavano un miglioramento di 2 punti sulla scala NRS 0–10 rispetto al baseline. Sono stati disponibili dati per l'analisi di 9 pazienti a causa della perdita al follow-up di 3 pazienti durante la fase di trattamento iniziale; un altro paziente è stato successivamente perso al follow-up durante la seconda fase di trattamento. La differenza media tra i due gruppi (9 pazienti) alla fine della prima fase di trattamento è stata di -2.8 punti sulla scala NRS (95% CI -4.7 to -1.0, $p < 0.01$) a favore del micofenolato. Anche un'analisi di sensibilità su tutti i 12 pazienti utilizzando un approccio last observation carried forward è risultata positiva (-3.7 to -0.1, $p = 0.04$). Ci sono stati quattro responder.

Gli effetti collaterali hanno indotto il 45% dei pazienti (5 su 11) trattati con micofenolato a interrompere il farmaco prima della durata dello studio di 5,5 mesi. Gli effetti collaterali includevano un aumento del dolore, depressione, prurito e nausea; 4 eventi sono stati classificati come gravi, tutti risolti alla fine dello studio.

Il test sensoriale quantitativo (QST) è stato eseguito al baseline e alla fine dello studio. Tutti i pazienti avevano una maggiore sensibilità. Test Sensoriale Quantitativo (QST) è stato eseguito al baseline e alla fine dello studio. Tutti i pazienti presentavano una sensibilità aumentata agli stimoli QST nell'arto

affetto rispetto all'arto di controllo non affetto al baseline. I pazienti che hanno risposto al micofenolato hanno dimostrato una normalizzazione di queste sensibilità cutanee aumentate. Ciò non è stato osservato nei non-responder; tuttavia, solo un non-responder ha accettato il QST di fine studio a causa della sensibilità cutanea persistente e ha mostrato un cambiamento minimo nel loro profilo QST.

3.6 | Immunoglobuline

Il trattamento con immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) a basso dosaggio per la CRPS persistente è stato riportato in 5 pubblicazioni (Goebel et al. 2010; Goebel, Bisla, Carganillo, Frank, et al. (2017); Goebel et al. 2013; Goebel et al. 2002; Tachdjian 2013), 4 hanno utilizzato immunoglobuline endovenose, e una serie di casi ($n = 2$) ha riportato l'uso di immunoglobuline sottocutanee. La serie di casi iniziale che utilizzava dosi da 0.5 a 1, g/kg ha riportato una riduzione dell'intensità del dolore superiore al 70% in 3 su 11 pazienti con CRPS.

Un successivo studio randomizzato crossover su 13 pazienti ha mostrato una riduzione del dolore di 1.55 sulla scala NRS 0–10 rispetto alla soluzione salina, 6–19 giorni dopo il trattamento iniziale o il trattamento crossover con IVIG (0.5, g/kg).

Tachdjian ha riportato un caso di infusioni mensili di IVIG 0.5, g/kg in un paziente con immunodeficienza comune variabile che aveva anche una CRPS di lunga data all'arto inferiore. L'IVIG a questo basso dosaggio per immunodeficienza ha portato a un miglioramento significativo del dolore e del gonfiore nell'arto affetto da CRPS, che si è mantenuto al follow-up di 2 anni. Uno studio controllato randomizzato multicentrico con 111 pazienti è stato il più grande studio accademico mai condotto nella CRPS persistente. Abbiamo utilizzato 0.5 ,{g/kg} al giorno 1 e al giorno 22, con una fase open-label aggiuntiva opzionale. Questo studio non ha mostrato alcuna differenza significativa nelle immunoglobuline (0.5 , g/kg) rispetto al placebo (soluzione salina e albumina a basso dosaggio 0.1%). È degno di nota il fatto che nessun paziente abbia raggiunto un sollievo dal dolore superiore al 50% ricevendo l'intervento. L'analisi di sottogruppo su durata della malattia, sesso, allergia, IgG al baseline o ansia/depressione non ha riscontrato differenze.

Gli eventi avversi includevano cefalea, nausea e vomito, febbre, ipotensione posturale, affaticamento

e disturbi del sonno. La maggior parte era autolimitante e gli eventi gravi erano rari. Nell'RCT multicentrico, sono stati riportati due eventi avversi (un paziente per ciascun braccio) durante la fase di trattamento in cieco: cefalee e vomito autolimitanti.

Due responder alle immunoglobuline endovenose hanno continuato a ricevere immunoglobuline (su 4 originariamente pianificati) come iniezione sottocutanea a 0.5–1, g/kg, ed è stato descritto un sollievo dal dolore continuativo in entrambi i pazienti (Goebel et al. 2013). Questi due pazienti sono stati reclutati tra i responder nel primo RCT di Goebel nel 2010, e l'immunoglobulina sottocutanea mensile è stata somministrata per 3 mesi a 0.5 g/kg per un paziente, mentre l'altro paziente ha ricevuto 1g/kg per 6 mesi, 0.5 g/kg per 3 mesi e 0.25 g/kg per 3 mesi. Entrambi i pazienti hanno raggiunto la remissione dei sintomi (intensità del dolore 0.5 e 2.5 su 10 sulla NRS) a 12 mesi. Sfortunatamente, lo studio ha dovuto essere interrotto prematuramente nel luglio 2011, poiché il farmaco è stato ritirato dall'uso a causa di segnalazioni post-marketing di eventi tromboembolici.

3.7 | Plasmaferesi

La plasmaferesi è stata utilizzata in 3 serie di casi (Aradillas et al. 2015; Blaes et al. 2015; Goebel et al. 2014). Questa tecnologia impiega un circuito extracorporeo che separa il sangue in plasma e le sue cellule componenti. Questo plasma viene sostituito con un'altra soluzione, come l'albumina, e reimmesso nella circolazione. Il risultato è che macromolecole selettive come gli anticorpi possono essere rimosse dal sangue (Schwartz et al. 2016).

Una sostanziale riduzione del dolore è documentata in tutti e tre i rapporti; gli effetti collaterali includono ipertensione, cefalea, ipoglicemia, ipocalcemia e affaticamento. Inoltre, poiché l'accesso attraverso le vene periferiche è variabile, molti pazienti richiedono l'inserimento di un catetere endovenoso a permanenza con ulteriori effetti collaterali specifici correlati. Il metodo dipende dalla disponibilità dei servizi di plasmaferesi.

La più grande serie di casi, di Aradillas et al. (2015), ha riportato retrospettivamente su 33 pazienti che avevano ciascuno ricevuto un 'ciclo' iniziale di plasmaferesi di trattamenti di scambio plasmatico (durata 2–3 ore ciascuno) in un periodo di 2–3 settimane. Il numero medio di trattamenti durante

questo periodo è stato 7.1 (range 5–11). Trenta pazienti sono stati designati come responder e hanno riportato una riduzione media di gruppo nell'intensità del dolore sulla NRS del 64% con una riduzione di 2 su 10 sulla NRS per ciascun paziente; tre pazienti non hanno risposto. Per tutti i 33 pazienti, c'è stato un miglioramento nei punteggi Short Form McGill da una media di 135.5 (95% CI 111–149.9) a 45 (95% CI 37.3–74).

Quindici pazienti hanno continuato la plasmateresi a lungo termine dopo questo periodo iniziale di 2–3 settimane, con una riduzione del dolore continuativa riportata. Otto pazienti che hanno risposto alla plasmateresi hanno successivamente utilizzato terapie immunitarie sistemiche, incluso micofenolato (n=5), adalimumab (n=1) e corticosteroidi sistemici (n=2) per mantenere la riduzione dei sintomi, e hanno riportato un'intensità media del dolore di 4 su 10 con un range da 3 a 6.

3.8 | Inibizione del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR-I)

Due rapporti descrivono l'uso di inibitori del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) nella CRPS (Kersten et al. 2019; Kersten et al. 2015). L'inibizione di questo recettore nel trattamento del cancro può rallentare la progressione dei tumori in cui l'EGFR è sovraespresso, e osservazioni cliniche fortuite hanno mostrato che il dolore neuropatico concomitante è migliorato (Kersten et al. 2013). La logica razionale per l'uso di questa classe di farmaci è stata ulteriormente supportata da modelli murini di dolore neuropatico trattati con inibizione dell'EGFR (Martin et al. 2017). Sebbene i loro meccanismi analgesici non siano chiari, è riportato che l'inibizione dell'EGFR blocca la funzione dei macrofagi e delle cellule T regolatorie (MacDonald e Zaiss 2017).

Le due pubblicazioni descrivevano studi in pazienti affetti da dolore neuropatico che includevano pazienti con CRPS, piuttosto che studi specificamente sulla sola CRPS. Il primo è stato un caso clinico di 20 pazienti con dolore neuropatico trattati con EGFR-I, di cui uno aveva CRPS. Questo singolo paziente ha avuto una profonda riduzione dell'intensità del dolore di 9.5 punti sulla NRS.

Un successivo studio randomizzato crossover è stato condotto su centixumab IV su 14 pazienti con dolore neuropatico. Tra tutti i pazienti, il miglioramento

nell'intensità del dolore è stato di 1.73 punti sulla scala NRS rispetto al baseline e non è risultato statisticamente significativo. In particolare, la durata della valutazione è stata breve—il dolore è stato valutato in un periodo di 5 giorni nei giorni 4–8 dopo l'infusione di centixumab o placebo, suggerendo un rapido insorgenza dell'effetto.

È stato utilizzato un periodo di washout di 14 giorni tra i due periodi crossover, ma alcuni pazienti che hanno sperimentato sollievo dal dolore non sono tornati al loro dolore basale durante quel periodo. Indipendentemente, gli autori hanno riportato un'insorgenza più lenta e un effetto massimo di sollievo dal dolore più tardivo nel gruppo CRPS rispetto al gruppo con dolore neuropatico; l'effetto massimo è stato al giorno 14 rispetto al giorno 3 per il dolore neuropatico.

Nel gruppo CRPS, il dolore al baseline era 5.8 e il dolore post-placebo era 5.9, mentre il dolore al baseline per cetuximab era 6.6, diminuendo a 4.7. Questo suggerisce che il gruppo CRPS potrebbe essere leggermente più responsivo all'EGFR-I.

A tutti i pazienti è stato offerto centixumab open-label dopo la fine della fase in cieco ed è stato riportato che hanno sperimentato una riduzione del dolore; un paziente ha continuato EGFR-I orale (erlotinib) dopo lo studio. Una limitazione è stata la breve durata della valutazione, poiché il dolore è stato misurato 4–8 giorni dopo il trattamento.

Gli effetti collaterali descritti includono rash, nausea, vomito, affaticamento, diarrea e cefalea. La reazione avversa più comune è stata l'rash cutaneo.

3.9 | Steroidi

Sebbene il trattamento con glucocorticoidi sia stato frequentemente studiato nella CRPS, molti degli studi riguardavano la CRPS precoce di durata inferiore a 1 anno, con solo pochi studi che esaminavano pazienti con CRPS persistente (> 1 anno). Le azioni immunosoppressive degli steroidi sul sistema immunitario innato e adattativo includono l'inibizione della produzione di citochine pro-infiammatorie da parte dei macrofagi, la soppressione delle attività di neutrofili, cellule B e cellule T, tra le altre (Cain e Cidlowski 2017). Gli steroidi riducono anche la produzione di cicloossigenasi infiammatoria tramite soppressione dell'mRNA nei tessuti periferici come l'endotelio vascolare.

Sono stati identificati cinque studi (Barbalinardo et

al. 2016; Kozin et al. 1981; Muntz et al. 2010; Poplawski et al. 1983; van den Berg et al. 2024; Kozin et al. 1976).

Gli steroidi sono stati somministrati per via orale, tramite blocco regionale endovenoso, o tramite iniezione single-shot intratecale. Gli studi sugli steroidi somministrati per via orale erano serie di casi non controllate che hanno mostrato un miglioramento in una percentuale di pazienti con CRPS. I primi studi sugli steroidi nella CRPS persistente sono stati riportati da Kozin (Kozin et al. 1981) e Poplawski (Poplawski et al. 1983) utilizzando rispettivamente steroidi orali o blocchi regionali endovenosi con metilprednisolone.

I criteri utilizzati per la diagnosi di CRPS in questi studi precedevano le definizioni IASP e classificavano i pazienti in 5 gruppi basati sui sintomi clinici di dolore, dolorabilità, instabilità vasomotoria e gonfiore. Kozin ha descritto un miglioramento soggettivo del dolore come 'eccellente' (> 75% di sollievo dal dolore) nel 40%, 'buono' (50%–75% di sollievo dal dolore) nel 23%, 'accettabile' (25%–50% di sollievo dal dolore) nel 9% e 'scarso' (< 25% di sollievo dal dolore) nel 29% di 64 pazienti che hanno utilizzato corticosteroidi orali a dose decrescente a partire da 60 a 80mg per 3–4 settimane; anche le misure oggettive come la misura del dolore sono migliorate. Poplawski ha utilizzato un blocco regionale endovenoso con xilocaina e metilprednisolone. Ventuno su 28 hanno mostrato un miglioramento soggettivo, e 11 pazienti avevano poco o nessun dolore con un'escursione completa del movimento.

La somministrazione di steroidi intratecali è stata successivamente valutata in uno studio controllato randomizzato, che è stato interrotto precocemente in quanto non c'era stato alcun miglioramento in un'analisi ad interim pre-pianificata. L'effetto collaterale più comune è stato la cefalea post-dural puncture, probabilmente dovuta all'uso di aghi a lume largo di calibro 20–22. Questo è stato osservato sia nel gruppo steroide che nel gruppo placebo.

Barbalindaro (Barbalindaro et al. 2016) ha riportato gli outcome delle esperienze di due centri con steroidi orali nella CRPS.

Entrambi i centri hanno utilizzato una dose decrescente di steroidi, per un totale di 1–1.06g di prednisolone. L'intensità complessiva del dolore è migliorata di 1 su 10 sulla NRS; 3 pazienti su 31 hanno mostrato un miglioramento del dolore superiore al 50%.

4 | Discussione

Nonostante i risultati promettenti da studi non controllati, non abbiamo trovato prove di alta qualità che le attuali immunoterapie siano efficaci nella CRPS persistente.

Abbiamo trovato studi clinici che riportano il trattamento con antagonisti di TNF-alfa, immunoglobuline a basso dosaggio, plasmateresi, talidomide e lenalidomide, micofenolato, corticosteroidi e Inibitori del Recettore del Fattore di Crescita Epidermico (EGFR-I). Questi farmaci sono stati somministrati con regimi di dosaggio e frequenza basati sul loro uso in altre condizioni mediche. Il dosaggio farmacologico specifico per la CRPS deve ancora essere esplorato.

Solo 7 studi su 23 inclusi erano studi controllati randomizzati e solo due hanno arruolato più di 100 pazienti. Effetti positivi del trattamento sono stati osservati in serie di casi non controllate o piccoli studi controllati randomizzati, ma non in studi più ampi e di qualità superiore. Ciò è coerente con i risultati in altri interventi medici (Heneghan et al. 2017) e può essere spiegato da bias sistemici intrinseci negli studi più piccoli, che alterano positivamente i risultati (Schwab et al. 2021). Nella CRPS persistente, piccoli studi iniziali che valutavano immunoglobuline endovenose a basso dosaggio e lenalidomide hanno mostrato promesse, ma successivi studi randomizzati multicentrici più ampi non hanno dimostrato alcun miglioramento rispetto al placebo. Un RCT ben condotto di una singola somministrazione intratecale di glucocorticoidi è risultato negativo nel contesto di rapporti positivi da coorti di pazienti non controllate trattate con steroidi orali. La via intratecale è stata scelta, mirando a massimizzare il beneficio immunosoppressivo sui meccanismi spinali. È degno di nota che l'unico RCT disponibile che valutava il trattamento anti-TNF con infliximab, condotto a seguito della pubblicazione di casi clinici e serie di casi positivi, è stato interrotto prematuramente a causa di scarso reclutamento; pertanto, i suoi risultati negativi sono preliminari. Il trattamento con micofenolato ha ottenuto una riduzione significativa del dolore di 2.8 sulla NRS rispetto al placebo in un piccolo studio randomizzato aperto. L'inibitore dell'EGFR cetuximab è apparso efficace in un sottogruppo molto piccolo di pazienti inclusi con CRPS in un piccolo RCT.

I sottogruppi di pazienti in studi negativi possono

avere risposte al trattamento vere ('responder') e possono essere identificati tramite 'analisi dei responder'. La risposta media al placebo per il sollievo dal dolore negli studi controllati nella CRPS persistente è inferiore al 5%, suggerendo che un vero gruppo di responder possa essere identificato più prontamente in questa condizione rispetto alle condizioni di dolore associate a risposte aspecifiche più ampie, come la sindrome dell'intestino irritabile (Mbizvo et al. 2015; Bosman et al. 2021). Per quanto riguarda i due studi negativi più ampi identificati in questa revisione, l'RCT con IVIG a basso dosaggio ha riportato che nessun paziente nel gruppo attivo ha raggiunto un sollievo dal dolore > 50%, rendendo improbabile la mancata identificazione di un gruppo di veri responder (Goebel, Bisla, Carganillo, Cole, et al. 2017). Nell'RCT con lenalidomide, un sollievo dal dolore superiore al 30% è stato raggiunto dal 16.1% in entrambi i gruppi farmaco e placebo; i responder al 50% non sono stati riportati. Nello studio con metilprednisolone intratecale, sebbene gli effetti complessivi non differissero significativamente dal placebo, su una scala di miglioramento globale del paziente a 7 punti, due sono migliorati ma tre sono peggiorati nel gruppo di trattamento. Notiamo che alcuni studi di qualità inferiore riportano tassi di 'responder' che riflettono pazienti con qualsiasi miglioramento dei sintomi, incluso il dolore, piuttosto che il miglioramento di misure discrete predefinite; pertanto, in tali studi, anche miglioramenti piccoli e clinicamente insignificanti potrebbero essere stati etichettati come 'risposta'. Nel complesso, l'analisi dei responder, quindi, non ha fornito informazioni aggiuntive utili negli studi esaminati. Una limitazione nel valutare la rilevanza dei risultati negli studi di qualità inferiore nella nostra revisione è che gli outcome in categorie diverse dal dolore, come quelle funzionali, psicologiche e di qualità della vita, sono stati scarsamente riportati. La maggior parte delle serie a braccio singolo o dei casi clinici ha utilizzato come unica misura di outcome un punteggio del dolore; anche questo rende impegnative eventuali decisioni sulla conduzione di successivi RCT. Gli studi più datati misuravano frequentemente il dolore con un punteggio su scala di valutazione verbale, il che limita il giudizio sulla diffusione delle esperienze legate al dolore (Sullivan e Ballantyne 2016), complicando ulteriormente la nostra capacità di comprendere le risposte al trattamento.

Oltre al loro dolore spontaneo, molti pazienti con CRPS soffrono di disabilità funzionale e psicosociale; questi problemi sono, in parte, correlati a caratteristiche specifiche della CRPS come la negligenza dell'arto e i disturbi sensoriali dolorosi. Le terapie che affrontano questi problemi possono fornire importanza, anche se il dolore spontaneo non migliora.

Le raccomandazioni COMPACT (*Core Outcome Measures for Complex Regional Pain Syndrome Clinical Trials*) pubblicate nel 2017 (Grieve et al. 2017) sono state elaborate per standardizzare le misure di outcome e migliorare la coerenza negli studi sulla CRPS, e migliorare la qualità e la collaborazione. La maggior parte degli studi è iniziata prima che queste raccomandazioni fossero pubblicate, e si spera che gli studi futuri trarranno beneficio da questa standardizzazione. L'aumento dell'uso di queste raccomandazioni mira a superare l'eterogeneità sopra citata nella segnalazione, sebbene ciò si applicherà agli studi clinici e non alle serie di casi.

Un disturbo sensoriale dominante nella CRPS è l'aumentata sensibilità dolorosa dell'arto affetto alla pressione o al movimento articolare, che può essere estrema (Drummond et al. 2018). I trattamenti ideali potrebbero mirare sia al dolore spontaneo all'arto sia alla riduzione della disabilità fisica derivante da un arto che restituisce segnali dolorosi quando viene usato o toccato. È degno di nota che ciò che viene misurato nei modelli murini utilizzati per sviluppare nuovi farmaci immunitari è in effetti spesso più simile alle sensibilità dolorose che al dolore spontaneo. Esiste una prova preliminare di laboratorio che il TNF-alfa possa svolgere un ruolo nell'ipersensibilità della CRPS, poiché livelli sierici più elevati sono associati all'ipersensibilità meccanica cutanea, ma non al dolore spontaneo (Maihofner et al. 2005). Le evidenze QST a corredo degli studi sono state raramente riportate, nonostante la prova che possano aggiungere informazioni preziose (Sachau et al. 2023). Goebel et al. hanno notato che la 'risposta' al micofenolato osservata in 4/12 partecipanti all'RCT includeva anche un significativo miglioramento, persino la normalizzazione delle sensibilità cutanee come testato dal Test Sensoriale Quantitativo meccanico (Goebel, Barker, et al. 2018; Goebel, Jacob, et al. 2018); è interessante notare che i 'non-responder' nello studio con micofenolato consideravano la procedura QST meccanica così dolorosa che tutti tranne uno hanno rifiutato di ripetere il

test alla fine dello studio. Coerentemente, gli sperimentatori nell'RCT con lenalidomide hanno riscontrato che le misure del volume dell'arto e il QST erano 'difficili da eseguire', forse a causa della scarsa tolleranza. L'inclusione del QST negli studi clinici sulla CRPS appare utile, ma alcune modalità potrebbero essere scarsamente tollerate al baseline.

Data la gravità della condizione CRPS e l'evidenza del coinvolgimento immunitario, sembra deludente che siano stati condotti solo pochi RCT. Il reclutamento di gruppi di pazienti sufficientemente ampi per studi di conferma è una sfida nella CRPS, che è stata designata come malattia orfana a livello globale (Agency 2022), ovvero con una prevalenza presunta $< 1/2000$; la CRPS persistente rappresenta solo circa un quinto della popolazione CRPS complessiva già piccola (de Mos et al. 2007). Le sfide di reclutamento possono essere accentuate se le immunoterapie mirano a sottogruppi specifici di CRPS proposti da osservazioni cliniche o di laboratorio (Goebel et al. 2021).

Tra le lezioni apprese, gli studi definitivi sulla CRPS persistente richiederanno probabilmente di essere multicentrici per garantire dimensioni campionarie sufficienti a causa della rarità di questa condizione. In precedenza abbiamo sviluppato strategie di reclutamento per affrontare le barriere al reclutamento nella CRPS persistente per uno studio multicentrico che ha avuto successo nel raggiungere l'obiettivo di reclutamento (Bisla et al. 2020). I punti pertinenti includevano l'impostazione appropriata del tasso di reclutamento con dati provenienti da studi precedenti e rinvii attuali, la comunicazione all'interno delle reti di ricerca, informazioni chiare per i pazienti, la gestione dello studio con stretta supervisione da parte degli sperimentatori principali e la ritenzione dei pazienti esaminando le barriere alla partecipazione. Ulteriori strategie includono la conduzione di disegni di studio a ritiro randomizzato con arruolamento arricchito (Katz 2021), o l'uso di biomarcatori, come gli SNP genetici recentemente scoperti nei maschi caucasici con CRPS persistente, che sembrano effettivamente indicare parzialmente varianti immunitarie permissive (Shaikh et al. 2024). La standardizzazione degli studi futuri con le raccomandazioni COMPACT sulle misure di outcome aiuterà con la qualità, i confronti e la collaborazione tra i centri. Qualsiasi vero effetto benefico derivante dal trattamento precoce può essere difficile da distinguere da questo miglioramento spontaneo.

Indipendentemente, il valore riguardo ai bilanci rischio-beneficio e costo-beneficio per l'impiego precoce di trattamenti complessi, in sostituzione o in aggiunta agli interventi di routine, in una condizione che probabilmente migliorerà naturalmente, può essere difficile da valutare.

Poiché le caratteristiche cliniche e la disabilità del paziente nella CRPS coinvolgono meccanismi multipli, è possibile che una singola modalità terapeutica sia insufficiente e potrebbe essere necessario un approccio multi-meccanicistico. Abbiamo riscontrato che i dati provenienti dagli studi clinici di agenti immunomodulanti sono limitati e i dati esistenti sono spesso di scarsa qualità. La promessa di nuove terapie che utilizzano un approccio su base immunitaria poggia sull'accumulo di evidenze di laboratorio del contributo immunitario alla fisiopatologia della CRPS (Birklein et al. 2018; David Clark et al. 2018; Dubuis et al. 2014; Goebel e Blaes 2013; Hartmannsberger et al. 2024; Helyes et al. 2019; Parkitny et al. 2013; Pohoczky et al. 2022; Wen et al. 2023; van den Berg et al. 2022); è possibile che le specifiche anomalie immunitarie identificate nella CRPS possano richiedere nuovi tipi di immunoterapie. Le sfide alla progettazione di studi clinici ampi e di alta qualità sono correlate alle barriere di reclutamento, che possono essere superate con approcci multicentrici.

Traduzione a cura di Caterina Aurilio

Contributi degli autori

Lo studio è stato progettato da A.G. e D.P. La ricerca è stata condotta da D.P. e J.R. I dati sono stati analizzati da D.P. e A.G. e i risultati sono stati esaminati criticamente da tutti gli autori. D.P. ha avuto un ruolo primario nella preparazione del manoscritto, che è stato curato da A.G. Tutti gli autori hanno approvato la versione finale del manoscritto e accettano di essere responsabili di tutti gli aspetti del lavoro.

Conflitti di interesse

D.P., J.R. Nessuno; A.G. ha ricevuto compensi per consulenze da UCB Biopharma e Clerkenwell Health e supporto per la ricerca dalla Pain Relief Foundation, Liverpool, Regno Unito.

BIBLIOGRAFIA

- Aradillas, E., R. J. Schwartzman, J. R. Grothusen, A. Goebel, and G. M. Alexander. 2015. "Plasma Exchange Therapy in Patients With Complex Regional Pain Syndrome." *Pain Physician* 18: 383–394.
- Barbalinardo, S., S. A. Loer, A. Goebel, and R. S. Perez. 2016. "The Treatment of Longstanding Complex Regional Pain Syndrome With Oral Steroids." *Pain Medicine* (Malden, Mass.) 17: 337–343.
- Birklein, F., S. K. Ajit, A. Goebel, R. Perez, and C. Sommer. 2018. "Complex Regional Pain Syndrome-Phenotypic Characteristics and Potential Biomarkers." *Nature Reviews Neurology* 14: 272–284.
- Bisla, J., G. Ambler, B. Frank, et al. 2020. "Successful and Unsuccessful Recruitment and Retainment Strategies in a UK Multicentre Drug Trial for a Rare Chronic Pain Condition Which Performed Above Target." *British Journal of Pain* 14: 171–179.
- Blaes, F., B. Dharmalingam, M. Tschernatsch, et al. 2015. "Improvement of Complex Regional Pain Syndrome After Plasmapheresis." *European Journal of Pain* 19: 503–507.
- Bosman, M., S. E. S. Elsenbruch, M. Corsetti, et al. 2021. "The Placebo Response Rate in Pharmacological Trials in Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Lancet Gastroenterology & Hepatology* 6: 459–473.
- Cain, D. W., and J. A. Cidlowski. 2017. "Immune Regulation by Glucocorticoids." *Nature Reviews Immunology* 17: 233–247.
- Chevreau, M., X. Romand, P. Gaudin, R. Juvin, and A. Baillet. 2017. "Bisphosphonates for Treatment of Complex Regional Pain Syndrome Type 1: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Versus Placebo." *Joint, Bone, Spine* 84:393–399.
- Ching, D. W. T., A. McClintock, and F. Beswick. 2003. "Successful Treatment With Low Dose Thalidomide in a Patient With Both Behcet's Disease and Complex Regional Pain Syndrome Type I: Case Report." *Journal of Clinical Rheumatology* 9: 96–98.
- Cuhadar, U., C. Gentry, N. Vastani, et al. 2019. "Autoantibodies Produce Pain in Complex Regional Pain Syndrome by Sensitizing Nociceptors." *Pain* 160: 2855–2865.
- David Clark, J., V. L. Tawfik, M. Tazerian, and W. S. Kingery. 2018. "Autoinflammatory and Autoimmune Contributions to Complex Regional Pain Syndrome." *Molecular Pain* 14: 1744806918799127.
- de Mos, M., A. G. de Bruijn, F. J. Huygen, J. P. Dieleman, B. H. Stricker, and M. C. Sturkenboom. 2007. "The Incidence of Complex Regional Pain Syndrome: A Population-Based Study." *Pain* 129: 12–20.
- Dimova, V., M. S. Hernberger, F. Escolano-Lozano, et al. 2020. "Clinical Phenotypes and Classification Algorithm for Complex Regional Pain Syndrome." *Neurology* 94: e357–e367.
- Dirckx, M., G. Groeneweg, F. Wesseldijk, D. L. Stronks, and F. J. P. M. Huygen. 2013. "Report of a Preliminary Discontinued Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Anti-Tnf- α Chimeric Monoclonal Antibody Infliximab in Complex Regional Pain Syndrome." *Pain Practice* 13: 633–640.
- Drummond, P. D., P. M. Finch, F. Birklein, M. Stanton-Hicks, and L. F. Knudsen. 2018. "Hemisensory Disturbances in Patients With Complex Regional Pain Syndrome." *Pain* 159: 1824–1832.
- Dubuis, E., V. Thompson, M. I. Leite, et al. 2014. "Longstanding Complex Regional Pain Syndrome Is Associated With Activating Autoantibodies Against α -1a Adrenoceptors." *Pain* 155: 2408–2417.
- Eisenberg, E., I. Sandler, R. Treister, E. Suzan, and M. Haddad. 2013. "Anti-Tumor Necrosis Factor- α Adalimumab for Complex Regional Pain Syndrome Type 1 (CRPS-I): A Case Series." *Pain Practice* 13: 649–656.
- Enax-Krumova, E. K., M. Lenz, J. Frettlow, et al. 2017. "Changes of the Sensory Abnormalities and Cortical Excitability in Patients With Complex Regional Pain Syndrome of the Upper Extremity After 6 Months of Multimodal Treatment." *Pain Medicine* 18: 95–106.
- European Medicines Agency. 2022. "Orphan Designation." <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/orphan-designation>.
- Ferraro, M. C., N. E. O'Connell, C. Sommer, et al. 2024. "Complex Regional Pain Syndrome: Advances in Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment." *Lancet Neurology* 23: 522–533.
- Goebel, A., A. Baranowski, K. Maurer, A. Ghiai, C. McCabe, and G. Ambler. 2010. "Intravenous Immunoglobulin Treatment of the Complex Regional Pain Syndrome: A Randomized Trial." *Annals of Internal Medicine* 152: 152–158.
- Goebel, A., C. H. Barker, L. Turner-Stokes, et al. 2018. "Complex Regional Pain Syndrome in Adults: UK Guidelines for Diagnosis, Referral and Management in Primary and Secondary Care." RCP London. https://www.rcp.ac.uk/media/4uijppdz/complex-regional-pain-syndrome-in-adults-second-edition_0.pdf.
- Goebel, A., F. Birklein, F. Brunner, et al. 2021. "The Valencia Consensus-Based Adaptation of the IASP Complex Regional Pain Syndrome Diagnostic Criteria." *Pain* 162: 2346–2348.
- Goebel, A., J. Bisla, R. Carganillo, et al. 2017. "A Randomised Placebo-Controlled Phase III Multicentre Trial: Low-Dose Intravenous Immunoglobulin Treatment for Long-Standing Complex Regional Pain Syndrome (LIPS Trial) (Southampton (UK))."
- Goebel, A., J. Bisla, R. Carganillo, et al. 2017. "Low-Dose Intravenous Immunoglobulin Treatment for Long-Standing Complex Regional Pain Syndrome: A Randomized Trial." *Annals of Internal Medicine* 167:476–483.
- Goebel, A., and F. Blaes. 2013. "Complex Regional Pain Syndrome, Prototype of a Novel Kind of Autoimmune Disease." *Autoimmunity Reviews* 12: 682–686.
- Goebel, A., A. Jacob, B. Frank, et al. 2018. "Mycophenolate for Persistent Complex Regional Pain Syndrome, a Parallel, Open, Randomised, Proof of Concept Trial." *Scandinavian Journal of Pain* 18: 29–37.
- Goebel, A., S. Jones, S. Oomman, T. Callaghan, and G. Sprotte. 2014. "Treatment of Long-Standing Complex Regional Pain Syndrome With Therapeutic Plasma Exchange: A Preliminary Case Series of Patients Treated in 2008–2014." *Pain Medicine* 15: 2163–2164.
- Goebel, A., S. Misbah, K. MacIver, et al. 2013. "Immunoglobulin Maintenance Therapy in Long-Standing Complex Regional Pain Syndrome, an Open Study." *Rheumatology* 52: 2091–2093.
- Goebel, A., S. Netal, R. Schedel, and G. Sprotte. 2002. "Human Pooled Immunoglobulin in the Treatment of Chronic Pain Syndromes." *Pain Medicine* 3: 119–127.
- Grieve, S., F. Rsgm Perez, F. Birklein, et al. 2017. "Recommendations for a First Core Outcome Measurement Set for Complex Regional Pain Syndrome Clinical Studies (COM-PACT)." *Pain* 158: 1083–1090.
- Harden, R. N., C. S. McCabe, A. Goebel, et al. 2022. "Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines, 5th Edition." *Pain Medicine* 23: S1–S53.
- Hartmannsberger, B., S. Scriba, C. Guidolin, et al. 2024. "Transient Immune Activation Without Loss of Intraepidermal Innervation and Associated Schwann Cells in Patients With Complex Regional Pain Syndrome." *Journal of Neuroinflammation* 21: 23.
- Helyes, Z., V. Tekus, N. Szentcs, et al. 2019. "Transfer of Complex Regional Pain Syndrome to Mice via Human Autoantibodies Is Mediated by Interleukin-1-Induced Mechanisms." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 116: 13067–13076.
- Heneghan, C., B. Goldacre, and K. R. Mahtani. 2017. "Why Clinical Trial Outcomes Fail to Translate Into Benefits for Patients." *Trials* 18:122.
- Huygen, F. J., S. Niehof, F. J. Zijlstra, P. M. van Hagen, and P. L. van Daele. 2004. "Successful Treatment of CRPS 1 With Anti-TNF." *Journal of Pain and Symptom Management* 27: 101–103.
- Katz, N. 2021. "Design and Conduct of Confirmatory Chronic Pain Clinical Trials." *Pain Reports* 6: e845.
- Kersten, C., M. G. Cameron, A. G. Bailey, et al. 2019. "Relief of Neuropathic Pain Through Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition: A Randomized Proof-Of-Concept Trial." *Pain Medicine* 20:2495–2505.
- Kersten, C., M. G. Cameron, B. Laird, and S. Mjaland. 2015. "Epidermal Growth Factor Receptor-Inhibition (EGFR-I) in the Treatment of Neuropathic Pain." *British Journal of Anaesthesia* 115: 761–767.
- Kersten, C., M. G. Cameron, and S. Mjaland. 2013. "Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR)-Inhibition for Relief of Neuropathic Pain: A Case Series." *Scandinavian Journal of Pain* 4: 3–7.
- Kingery, W. S. 2010. "Role of Neuropeptide, Cytokine, and Growth Factor Signaling in Complex Regional Pain Syndrome." *Pain Medicine* 11: 1239–1250.
- Kozin, F., D. J. McCarty, J. Sims, and H. Genant. 1976. "The Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome. I. Clinical and Histologic Studies: Evidence for Bilaterality, Response to Corticosteroids and Articular Involvement." *American Journal of Medicine* 60: 321–331.
- Kozin, F., L. M. Ryan, G. F. Carerra, J. S. Soin, and R. L. Wortmann. 1981. "The Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome (RSDS). III. Scintigraphic Studies, Further Evidence for the Therapeutic Efficacy of Systemic Corticosteroids, and Proposed Diagnostic Criteria." *American Journal of Medicine* 70: 23–30.
- Lenz, M., N. Uceyler, J. Frettlow, et al. 2013. "Local Cytokine Changes in Complex Regional Pain Syndrome Type 1 (CRPS I) Resolve After 6 Months." *Pain* 154: 2142–2149.
- MacDonald, E., and D. M. W. Zaiss. 2017. "The Immune System's Contribution to the Clinical Efficacy of EGFR Antagonist Treatment." *Frontiers in Pharmacology* 8: 575.
- Maihofner, C., H. O. Handwerker, B. Neundorfer, and F. Birklein. 2005. "Mechanical Hyperalgesia in Complex Regional Pain Syndrome: A Role for TNF- α ?" *Neurology* 65: 311–313.
- Manning, D. C., G. Alexander, J. C. Arezzo, et al. 2014. "Lenalidomide for Complex Regional Pain Syndrome Type 1: Lack of Efficacy in a Phase II Randomized Study." *Journal of Pain* 15: 1366–1376.
- Marinus, J., G. L. Moseley, F. Birklein, et al. 2011. "Clinical Features and Pathophysiology of Complex Regional Pain Syndrome." *Lancet Neurology* 10: 637–648.
- Martin, L. J., S. B. Smith, A. Khoutorsky, et al. 2017. "Ephrins and EGFR Interactions Are Involved in Pain Processing." *Journal of Clinical Investigation* 127: 3353–3366.
- Mbizvo, G. K., S. J. Nolan, T. J. Nurmikko, and A. Goebel. 2015. "Placebo Responses in Long-Standing Complex Regional Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Pain* 16: 99–115.
- McGuinness, L. A., and J. P. T. Higgins. 2021. "Risk-Of-Bias Visualization (Robvis): An R Package and Shiny Web App for Visualizing Risk-Of-Bias Assessments." *Research Synthesis Methods* 12: 55–61.
- McInnes, I. B., and E. M. Gravalles. 2021. "Immune-Mediated Inflammatory Disease Therapeutics: Past, Present and Future." *Nature Reviews Immunology* 21: 680–686.

- Mountford, R., B. L. Adler, D. Andersson, et al. 2024. "Antibody-Mediated Autoimmunity in Symptom-Based Disorders: Position Statement and Proceedings From an International Workshop." *Pain Reports* 9: e1167.
- Munts, A. G., A. A. van der Plas, M. D. Ferrari, I. M. Teepe-Twiss, J. Marinus, and J. J. van Hilten. 2010. "Efficacy and Safety of a Single Intrathecal Methylprednisolone Bolus in Chronic Complex Regional Pain Syndrome." *European Journal of Pain* 14: 523–528.
- Page, M. J., J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt, et al. 2021. "The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews." *Revista Española de Cardiología* 74: 790–799.
- Parkitny, L., J. H. McAuley, F. Di Pietro, et al. 2013. "Inflammation in Complex Regional Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Neurology* 80: 106–117.
- Pohoczky, K., J. Kun, N. Szentes, et al. 2022. "Discovery of Novel Targets in a Complex Regional Pain Syndrome Mouse Model by Transcriptomics: TNF and JAK- STAT Pathways." *Pharmacological Research* 182: 106347.
- Poplawski, Z. J., A. M. Wiley, and J. F. Murray. 1983. "Post-Traumatic Dystrophy of the Extremities." *Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume* 65: 642–655.
- Reimer, M., T. Rempe, C. Diedrichs, R. Baron, and J. Gierthmühlen. 2016. "Sensitization of the Nociceptive System in Complex Regional Pain Syndrome." *PLoS One* 11: e0154553.
- Sachau, J., C. Appel, M. Reimer, et al. 2023. "Test-Retest Reliability of a Simple Bedside-Quantitative Sensory Testing Battery for Chronic Neuropathic Pain." *Pain Reports* 8: e1049.
- Schwab, S., G. Kreiliger, and L. Held. 2021. "Assessing Treatment Effects and Publication Bias Across Different Specialties in Medicine: A Meta-Epidemiological Study." *BMJ Open* 11: e045942.
- Schwartz, J., A. Padmanabhan, N. Aqai, et al. 2016. "Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach From the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue." *Journal of Clinical Apheresis* 31:149–162.
- Schwartzman, R., E. Chevlen, and K. Bengtson. 2003. "Thalidomide Has Activity in Treating Complex Regional Pain Syndrome." *Archives of Internal Medicine* 163: 1487–1488.
- Shaikh, S. S., A. Goebel, M. C. Lee, et al. 2024. "Evidence of a Genetic Background Predisposing to Complex Regional Pain Syndrome Type 1." *Journal of Medical Genetics* 61: 163–170.
- Sullivan, M. D., and J. C. Ballantyne. 2016. "Must We Reduce Pain Intensity to Treat Chronic Pain?" *Pain* 157: 65–69.
- Tachdjian, R. 2013. "Complex Regional Pain Syndrome Treated With Intravenous Immunoglobulin in a Patient With Common Variable Immune Deficiency." *Pain and therapy* 2: 129–134.
- Uceyler, N., T. Eberle, R. Rolke, F. Birklein, and C. Sommer. 2007. "Differential Expression Patterns of Cytokines in Complex Regional Pain Syndrome." *Pain* 132: 195–205.
- van den Berg, C., P. N. de Bree, F. Huygen, and J. Tiemensma. 2022. "Glucocorticoid Treatment in Patients With Complex Regional Pain Syndrome: A Systematic Review." *European Journal of Pain* 26:2009–2035.
- van den Berg, C., M. Dirckx, F. J. P. M. Huygen, and J. Tiemensma. 2023. "Effectiveness of Infliximab in Patients With Complex Regional Pain Syndrome: A Case Series." *Journal of Pain Research* 16: 1915–1926.
- van den Berg, C., F. Huygen, and J. Tiemensma. 2024. "The Efficacy of Oral Corticoids in Treating Complex Regional Pain Syndrome: A Retrospective Cohort Study." *Pain Practice* 24: 394–403.
- Wen, B., Y. Pan, J. Cheng, L. Xu, and J. Xu. 2023. "The Role of Neuroinflammation in Complex Regional Pain Syndrome: A Comprehensive Review." *Journal of Pain Research* 16: 3061–3073.
- Zhu, H., B. Wen, J. Xu, Y. Zhang, L. Xu, and Y. Huang. 2024. "Efficacy and Safety of Pharmacological Treatment in Patients With Complex Regional Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta- Analysis." *Pharmaceuticals (Basel)* 17: 811.

1976-2026CINQUANT'ANNI DEDICATI
ALLO STUDIO E ALLA CURA
DEL DOLORE

Dal 1976 impegnata nello studio e nella cura del dolore

**AISD**ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LO STUDIO DEL DOLORE**FIRENZE
10 MARZO
2025**

HOTEL BAGLIONI



La partecipazione è su invito.

I soci interessati possono scrivere a 50aisd2026@aisd.it per prenotare la partecipazione.

Roma Pain Days

MAY [14-16, 2026]




FONDAZIONE
Paolo Procacci
FOUNDATION
Comprendere e curare il dolore
Understanding and curing pain

PRECISE HOUSE
Mantegna Hotel
Rome • Italy



IASP 2026 WORLD CONGRESS ON PAIN

Bangkok, Thailand • 26-30 October



SEE YOU IN **GLASGOW 2027** PAIN IN EUROPE **XV**



15TH CONGRESS OF THE
EUROPEAN PAIN FEDERATION EFIC®
21-23 APRIL 2027 | GLASGOW, SCOTLAND



EFIC-CONGRESS.ORG #EFIC2027

Acmella oleracea e Boswellia serrata contro il mal di schiena cronico: cosa dice uno studio italiano

Il mal di schiena cronico è una delle principali cause di disabilità nel mondo e rappresenta una sfida clinica ancora aperta, soprattutto quando al dolore si associa una componente neuropatica. Farmaci di uso comune come antinfiammatori, gabapentinoidi e oppioidi offrono spesso benefici limitati e non sono privi di effetti collaterali. In questo contesto si inserisce uno studio italiano pubblicato sulla rivista *Pharmaceuticals*, che esplora il possibile ruolo di un integratore a base di *Acmella oleracea* e *Boswellia serrata* come terapia di supporto.

La ricerca, condotta in quattro centri ospedalieri italiani, ha coinvolto 103 pazienti affetti da lombalgia cronica con componente neuropatica. Tutti i partecipanti assumevano già terapie analgesiche standard da almeno tre mesi, senza un controllo soddisfacente dei sintomi. Allo schema terapeutico è stato aggiunto, per otto settimane, un integratore contenente estratti standardizzati delle due piante. Lo studio ha un disegno osservazionale e non prevede un gruppo di controllo: una scelta che riflette la pratica clinica reale, ma che limita la possibilità di trarre conclusioni causali definitive.



Riduzione del dolore neuropatico e dell'intensità complessiva

I risultati mostrano un miglioramento progressivo e statisticamente significativo dei principali indicatori di dolore neuropatico. I punteggi dei questionari validati painDETECT e NPSI si sono ridotti fino a circa il 35–40% alla fine delle otto settimane. Anche l'intensità del dolore generale, misurata con la scala numerica NRS, è diminuita in modo rilevante, con una riduzione media superiore al 40%. Secondo gli autori, il dato più interessante è la coerenza del miglioramento su più scale di valutazione, che suggerisce un effetto non limitato alla percezione soggettiva del dolore, ma esteso a diverse dimensioni del sintomo neuropatico. Accanto al dolore, lo studio ha valutato la disabilità funzionale e la qualità della vita. L'indice di disabilità di Oswestry ha mostrato una riduzione di circa il 20%, mentre la qualità di vita (SF-12) è migliorata in modo più modesto ma significativo, soprattutto nelle ultime settimane di trattamento.

Questi risultati indicano che la riduzione del dolore potrebbe tradursi, nel tempo, in un recupero funzionale e in una maggiore autonomia nella vita quotidiana.

Meno farmaci di supporto, buona tollerabilità

Un ulteriore elemento di interesse riguarda l'uso concomitante di farmaci: durante lo studio si è osservata una riduzione significativa

dell'assunzione di FANS e gabapentinoidi, mentre l'uso di oppioidi è rimasto sostanzialmente stabile. Non si sono verificati eventi avversi gravi; gli effetti indesiderati riportati (disturbi gastrointestinali lievi, capogiri transitori) sono stati pochi e di modesta entità.

Cosa possiamo concludere (e cosa no)

Gli autori sottolineano che i risultati vanno interpretati con cautela. L'assenza di un gruppo placebo non consente di stabilire con certezza quanto del miglioramento sia attribuibile direttamente all'integratore. Tuttavia, la consistenza dei dati, l'entità degli effetti osservati e il buon profilo di sicurezza suggeriscono che la combinazione di *Acmella oleracea* e *Boswellia serrata* possa rappresentare un'interessante opzione complementare nella gestione del mal di schiena cronico con componente neuropatica. La conclusione è prudente ma chiara: servono studi randomizzati e controllati per confermare l'efficacia e definire meglio il ruolo di questi estratti vegetali. Nel frattempo, lo studio fornisce un segnale promettente in un ambito clinico dove le alternative terapeutiche restano limitate.



Giglio M, Mattia C, Sansone P, Finco G, Sardo S, Sofia M, Gaetano D, Trivelli G, Pace MC, Turco F, et al. Efficacy and Safety of *Acmella oleracea* and *Boswellia serrata* Extract as Add-On Therapy for Chronic Low Back Pain: An Observational, Real-World Cohort Study. *Pharmaceuticals*. 2025; 18(12):1903. <https://doi.org/10.3390/ph18121903>

Gestione del dolore muscoloscheletrico in medicina generale: una visione integrata



Il dolore muscoloscheletrico è sicuramente una delle problematiche più comuni affrontate nella medicina generale. Patologie come la lombalgia, l'artrosi, le tendinopatie e i disturbi dei tessuti molli non solo costituiscono una frequente causa di consultazione ambulatoriale, ma causano disabilità e riduzione della qualità di vita a livello globale. I medici di medicina generale svolgono un ruolo cruciale in questo contesto, soprattutto nella fase iniziale del disturbo, quando un intervento precoce e ben calibrato può evitare che il dolore diventi cronico e che il paziente sviluppi una disabilità permanente. Tuttavia, la pratica clinica quotidiana è spesso ostacolata da una serie di criticità: la scarsità di tempo durante le visite, la pressione dei pazienti per ottenere rapidamente esami diagnostici o farmaci forti, e la difficoltà di accedere a figure professionali come fisioterapisti o psicologi.

L'approccio consigliato dalla letteratura più recente è quello biopsicosociale, che non si limita all'aspetto biologico del dolore, ma integra anche i fattori psicologici e sociali che lo influenzano. In questa prospettiva, durante la valutazione clinica è fondamentale indagare non solo la natura e l'intensità del dolore, ma anche la presenza di cosiddette "red flags", ovvero segnali di allarme che potrebbero indicare una patologia grave sottostante, come infezioni o tumori. Allo stesso tempo, l'attenzione deve essere rivolta anche alle "yellow

flags", cioè quei fattori psicologici e comportamentali (ansia, evitamento del movimento, scarsa resilienza) che possono compromettere il recupero.

Su cureus.com, tramite il canale accademico della Fondazione Paolo Procacci (FPP) è stata recentemente pubblicata da Anusha Khan e coll, tra cui il prof. Giustino Varrassi, presidente FPP e membro del Consiglio Direttivo dei past President AISD (Associazione Italiana per lo Studio del Dolore), una interessante review che vi presentiamo.

Gli autori hanno effettuato una ricerca bibliografica utilizzando Google Scholar, MEDLINE, PubMed ed EMBASE. La ricerca è stata limitata alle pubblicazioni dal 2010 al 2025. I termini chiave di ricerca includevano "cure primarie", "dolore muscoloscheletrico", "lombalgia", "disturbi muscoloscheletrici", "gestione", "FANS", "interventi psicologici" e "terapia dell'esercizio". È stata inoltre effettuata una ricerca manuale delle principali linee guida di agenzie come l'American Academy of Family Physicians (AAFP), i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per identificare ulteriori fonti pertinenti.

Sono state incluse revisioni, articoli e linee guida riguardanti la valutazione, la gestione farmacologica e non farmacologica e i modelli di cura in medicina generale, incentrati su adulti con patologie muscoloscheletriche non maligne e pubblicati in inglese.

Non sono stati inclusi articoli non sottoposti a peer review, opinioni personali e studi che trattano esclusivamente interventi chirurgici o cure specialistiche. Sono state escluse anche le pubblicazioni in lingue diverse dall'inglese.

La review ha individuato vari temi chiave per comprendere e migliorare la gestione del dolore muscoloscheletrico nelle cure primarie. Tra questi:

- Epidemiologia e impatto del dolore muscoloscheletrico, che evidenziano l'ampia portata del problema sia per i sistemi sanitari sia per gli individui.

- Principi di valutazione nelle cure primarie, con enfasi su diagnosi precoce e accurata per guidare trattamenti efficaci.

- Trattamenti farmacologici, con raccomandazioni basate sul tipo e la gravità del dolore, per garantire interventi personalizzati.

- Terapie non farmacologiche basate su evidenze, come fisioterapia e supporto psicologico, utili sia in alternativa che in complemento ai farmaci.

- Cure multidisciplinari e crescente utilizzo della salute digitale, visti come strumenti per migliorare gli esiti per i pazienti.

- Discussione delle sfide persistenti, come formazione inadeguata dei clinici, mancanza di tempo e risorse limitate.

Le evidenze sono state sintetizzate qualitativamente, con attenzione alla rilevanza clinica per la pratica nelle cure primarie, alle raccomandazioni basate su linee guida e alla coerenza tra le fonti. Sono stati privilegiati studi sistematici, linee guida cliniche e ricerche epidemiologiche di larga scala, secondo criteri definiti con l'aiuto di esperti e della letteratura scientifica (utilizzando la scala SANRA).

Risultati e conclusioni

Nel percorso diagnostico, è essenziale evitare l'abuso di esami strumentali. Le linee guida sono chiare: in assenza di sospetti clinici concreti, esami come radiografie o risonanze non solo sono inutili, ma possono anche generare ansia o condurre a trattamenti non necessari. Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, le opzioni vanno calibrate in base alla severità del dolore e alle condizioni generali del paziente. Il paracetamolo, pur avendo una comprovata sicurezza e un ampio utilizzo,

mostra una limitata efficacia nel dolore cronico. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), invece, risultano più efficaci, ma devono essere prescritti con cautela per evitare effetti collaterali gastrointestinali o cardiovascolari, soprattutto negli anziani. L'uso di formulazioni topiche, come creme a base di FANS o capsaicina, può offrire una valida alternativa, riducendo l'esposizione sistemica ai farmaci.

Nei casi più complessi, in particolare se vi è una componente neuropatica, si può ricorrere ad antidepressivi come la duloxetina o ad anti-convulsivanti come il gabapentin. Tuttavia, questi farmaci richiedono un attento monitoraggio, specialmente negli anziani, a causa dei possibili effetti collaterali. L'uso degli oppioidi, infine, dovrebbe essere estremamente limitato, riservato solo ai casi di dolore severo e per brevi periodi, data la loro ben nota potenzialità di dipendenza e abuso.

Un elemento chiave per una gestione efficace del MSP in medicina generale è rappresentato dagli interventi non farmacologici.

L'educazione del paziente gioca un ruolo centrale: informare, rassicurare e motivare all'autogestione può cambiare radicalmente l'evoluzione del dolore. L'attività fisica regolare, adattata alle caratteristiche del paziente, costituisce il pilastro del trattamento: esercizi aerobici, di rinforzo e di flessibilità migliorano la funzionalità e riducono la percezione del dolore.

Anche le terapie manuali, come la fisioterapia manipolativa e la massoterapia, possono offrire un beneficio a breve termine, specie se integrate in un percorso più ampio e attivo. Allo stesso modo, il supporto psicologico, in particolare con l'uso della terapia cognitivo-comportamentale (CBT), può essere determinante nei pazienti che presentano un'importante componente emotiva associata al dolore.

Negli ultimi anni, si è assistito all'emergere di

modelli di cura integrata e stratificata, come il modello STarT Back, che consente di identificare precocemente i pazienti a rischio di cronicizzazione e indirizzarli verso il trattamento più adeguato. Questo tipo di approccio, che coinvolge team multidisciplinari (inclusi fisioterapisti, psicologi e operatori sanitari), si è dimostrato efficace nel migliorare gli esiti clinici, ridurre la disabilità e contenere i costi sanitari. Infine, la diffusione della telemedicina e degli strumenti digitali ha aperto nuove possibilità per l'accesso alle cure, specialmente per le popolazioni più svantaggiate o nelle aree rurali. Tuttavia, resta ancora molto da fare. L'implementazione di queste strategie è spesso ostacolata da barriere sistemiche e organizzative, dalla formazione insufficiente dei medici sulle terapie conservative, fino alla mancanza di risorse per garantire un accesso equo ai servizi riabilitativi. In conclusione, la gestione del dolore muscoloscheletrico in medicina generale richiede un cambiamento culturale e organizzativo: serve abbandonare il modello centrato sul farmaco o sull'imaging, per abbracciare un approccio centrato sulla persona, attivo, integrato e basato sull'evidenza. Solo così sarà possibile affrontare in modo efficace una delle sfide più comuni, ma anche più complesse, della pratica clinica quotidiana.



Khan A, Husain S, Kaur R, et al. (July 21, 2025) Primary Care Strategies for Managing Musculoskeletal Pain: A Narrative Overview. Cureus 17(7): e88447. doi:10.7759/cureus.88447



Link articolo

<https://www.cureus.com/articles/376165-primary-care-strategies-for-managing-musculoskeletal-pain-a-narrative-overview#!/>

Proprietà psicometriche del Pediatric Nurses' Knowledge and Attitudes Survey Regarding Pain (PNKAS).

Uno studio di validazione trasversale multicentrico italiano

Pubblicato su Annali di Igiene (Nov–Dec 2025) lo studio “Psychometric properties of the Pediatric Nurses' Knowledge and Attitudes Survey Regarding Pain (PNKAS).

An Italian multisite cross-sectional validation study”.

Il lavoro presenta la traduzione, l'adattamento e la validazione del PNKAS nel contesto italiano, con l'analisi delle proprietà psicometriche del questionario su un campione di 233 infermieri.

Risultati principali

Le analisi condotte hanno evidenziato:

una buona validità fattoriale della scala;

una consistenza interna adeguata (Cronbach's alpha = 0.728);

una stabilità test–retest confermata ($r = 0.712$, $p < .001$);

un intraclass correlation coefficient pari a 0.801;

valori Infit e Outfit nei range attesi (0.85–2.50);

un livello di difficoltà degli item compreso tra -2.64 e 2.51;

un tasso complessivo di risposte corrette del 59.8% (5.717 su 9.553).

Nel complesso, i risultati supportano l'utilizzo dello strumento per la valutazione delle conoscenze e degli atteggiamenti degli infermieri nella gestione del dolore pediatrico.

Un ringraziamento all'AISD, Associazione Italiana per lo Studio del Dolore, per il supporto nella diffusione del questionario tramite la propria rete, e a tutte le infermiere e gli infermieri che hanno contribuito allo studio.

Vincenzo Damico



Bonfrate I, Loia A, Ferri A, Demoro G, Cossalter L, Murano L, D'Alessandro A, Fermi L, Milani M, Russello G, Cataldi G, Margosio V, Valdati G, Sahra BF, Colombo D, Damico V, Adrario E. Psychometric properties of the Pediatric Nurses' Knowledge and Attitudes Survey Regarding Pain (PNKAS). An Italian multisite cross-sectional validation study. Ann Ig. 2025 Nov-Dec;37(6):705-717. doi: 10.7416/ai.2025.2694. PMID: 40947874.

La realtà virtuale può ridurre ansia e dolore nelle procedure chirurgiche?



Una revisione sistematica appena pubblicata sull'European Journal of Pain conferma che la realtà virtuale (VR) rappresenta un complemento sicuro ed efficace per ridurre ansia e dolore nei pazienti adulti sottoposti a procedure chirurgiche o interventistiche in ambito ospedaliero. L'analisi, che include 37 studi per un totale di 3152 pazienti, dimostra come l'impiego di visori immersivi durante la fase perioperatoria possa fornire benefici clinicamente significati-

vi, con un profilo di rischio minimo.

Gli autori hanno selezionato studi pubblicati dal 2017 a oggi attraverso quattro principali database (CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL) e ulteriori fonti secondarie. L'endpoint primario era la riduzione dell'ansia, mentre gli esiti secondari includevano dolore, soddisfazione, eventi avversi e tempi di recupero. La revisione è stata condotta secondo i criteri PRISMA e le metodologie Cochrane,

integrando metanalisi, analisi sequenziali dei trial e valutazione GRADE della qualità delle evidenze.

Ansia

La VR determina una riduzione significativa dell'ansia quando misurata sia tramite scale numeriche (NRS/VAS: MD $-1,31$, $p < 0,0001$) sia tramite lo State-Trait Anxiety Inventory (STAI: MD $-6,87$, $p = 0,008$). Gli effetti risultano robusti anche dopo l'analisi sequenziale dei trial, indicando che il campione disponibile è sufficiente a confermare l'affidabilità del risultato. In generale, gli studi presentano un rischio di bias classificato come "some concerns", con qualità dell'evidenza moderata.

Dolore

La metanalisi sul dolore, basata su oltre 2600 pazienti, mostra una riduzione significativa ma di entità minore rispetto all'ansia (NRS: MD $-0,87$, $p < 0,00005$). Anche in questo caso la TSA conferma la solidità dei risultati, pur in presenza di elevata eterogeneità ($I^2=91\%$). La qualità dell'evidenza relativa al dolore è valutata bassa, a causa della variabilità metodologica e del rischio di bias.

Sicurezza e tollerabilità

Gli eventi avversi correlati alla VR sono risultati rari e lievi, prevalentemente nausea o lieve disorientamento ("cybersickness") riportati in

pochi studi e con frequenza molto contenuta. Non sono emersi eventi avversi gravi attribuibili all'intervento.

Altri esiti clinici

La revisione evidenzia inoltre:

- tempi di recupero più brevi nei pazienti che utilizzano VR in alcune procedure (ad esempio riduzione dei minuti in PACU in studi ortopedici) ;
- nessun miglioramento statisticamente significativo nella soddisfazione del paziente, pur con una tendenza favorevole alla VR;
- assenza di studi che valutino in modo sistematico la "readiness" del paziente o i ritardi chirurgici.

Conclusioni

La realtà virtuale emerge come una tecnologia non farmacologica, sicura e potenzialmente scalabile, capace di ridurre in maniera significativa ansia e dolore in contesti perioperatori. I dati disponibili rafforzano l'idea che la VR possa trovare un ruolo nelle strategie multimodali di analgesia e di gestione dell'ansia, riducendo il ricorso a sedativi e antalgici, soprattutto nei pazienti più vulnerabili. Gli autori sottolineano tuttavia la necessità di studi più standardizzati e metodologicamente rigorosi, data l'eterogeneità delle misurazioni e il rischio di bias riscontrato in numerose ricerche.



Lassen, K. L., K. Hermander, P. Jildenstål, et al. 2025. "Virtual Reality Is Safe and Can Reduce In-Hospital Anxiety and Pain: A Systematic Review With Meta-Analyses and Trial Sequence Analyses." *European Journal of Pain* 29, no. 10: e70165. <https://doi.org/10.1002/ejp.70165>.



La neurobiologia del dolore oncologico: dal sintomo al network tumorale-neuronale-immunitario



Il dolore oncologico rappresenta ancora oggi una delle principali cause di sofferenza nei pazienti affetti da tumore. Colpisce oltre la metà dei pazienti in trattamento attivo e fino a due terzi di quelli con malattia avanzata, con un impatto rilevante su qualità di vita, funzionalità e prognosi. Nonostante i progressi della medicina del dolore e dell'oncologia, una quota significativa di pazienti continua a presentare un controllo analgesico inadeguato. Le più recenti acquisizioni nel campo delle

neuroscienze oncologiche hanno profondamente modificato il modo di interpretare il dolore da cancro: non più semplice conseguenza del danno tissutale, ma manifestazione dinamica di un'interazione complessa tra tumore, sistema nervoso e sistema immunitario. Ne hanno scritto in proposito su *OBM Neurology* Giustino Varrassi, Matteo Luigi Giuseppe Leoni, Giacomo Farì, Annalisa Caruso, Ameen Abdulhasan Al-Alwany, Marco Mercieri, Joseph V. Pergolizzi, Rocío Guillen*.

Un dolore eterogeneo e multifattoriale

Il dolore oncologico è per definizione eterogeneo. Può includere componenti:

- nocicettive, legate all'infiammazione e alla distruzione tissutale;
- neuropatiche, dovute a danno o infiltrazione nervosa;
- neuroimmuni, sostenute da un'attivazione persistente di mediatori infiammatori e gliali.

Queste componenti coesistono frequentemente nello stesso paziente e variano in base al tipo di tumore, alla sede, allo stadio di malattia e ai trattamenti ricevuti. Questo spiega perché un approccio analgesico standardizzato, basato esclusivamente sull'escalation oppioidi, risulti spesso insufficiente.

Meccanismi periferici: il ruolo del microambiente tumorale

Il microambiente tumorale è ricco di mediatori algogeni prodotti da cellule neoplastiche, stromali e immunitarie. Prostaglandine, citochine (come IL-1 β , IL-6 e TNF- α), chemiochine (in particolare l'asse CCL2/CCR2), endoteline e glutammato contribuiscono alla sensibilizzazione dei nocicettori periferici attraverso recettori accoppiati a proteine G e vie tirosin-chinasi.

Un ruolo centrale è svolto dai canali ionici,

tra cui:

- TRPV1 e TRPA1,
- recettori purinergici P2X,
- canali sensibili agli acidi (ASIC).

La loro iperattivazione trasforma stimoli fisiologici in segnali dolorosi persistenti, responsabili di iperalgesia e allodinia.

Dolore da metastasi ossee: un modello paradigmatico

Il dolore da metastasi ossee rappresenta uno degli esempi più chiari di integrazione tra distruzione tissutale e neurobiologia del dolore. L'attività osteoclastica, stimolata dal tumore tramite il sistema RANK/RANKL, genera un microambiente acido che attiva direttamente i nocicettori ossei.

Questo meccanismo spiega la tipica combinazione di:

- dolore spontaneo continuo,
- riacutizzazioni intense evocate dal movimento.

L'efficacia clinica di bisfosfonati e denosumab conferma il valore terapeutico del targeting del microambiente osseo, non solo nella prevenzione degli eventi scheletrici, ma anche nel controllo del dolore.

Rimodellamento nervoso e invasione perineurale

Molti tumori, in particolare pancreas e testicolo, mostrano una spiccata tendenza all'invasione perineurale e alla stimolazione della crescita aberrante delle fibre nervose. Questo fenomeno, mediato anche da fattori neurotrofici come il NGF, è associato a dolore neuropatico severo e a prognosi sfavorevole.

Il dolore diventa quindi non solo un sintomo, ma un possibile indicatore di aggressività biologica della malattia.

Dolore indotto dai trattamenti: la neuropatia periferica da chemioterapia

La neuropatia periferica indotta da chemioterapia (CIPN) è una delle principali cause di dolore cronico nei lungo-sopravviventi oncologici. È il risultato di meccanismi multipli, tra cui:

- disfunzione mitocondriale,
- alterazioni del trasporto assonale,
- rimodellamento dei canali ionici,
- neuroinfiammazione a livello dei gangli delle radici dorsali.

Ad oggi, la duloxetina rimane l'unico farmaco con supporto linee-guida per il trattamento del dolore da CIPN, evidenziando un importante unmet need terapeutico.

Meccanismi centrali: sensibilizzazione e neuroinfiammazione

A livello spinale e sovrasspinale, l'input nocicettivo persistente induce attivazione microgliale e astrocitaria, con rilascio di citochine, chemiochine e fattori neurotrofici che amplificano la trasmissione sinaptica e riducono i meccanismi inibitori.

Questo processo di sensibilizzazione centrale contribuisce alla cronicizzazione del dolore e alla sua componente affettivo-cognitiva, spiegando la frequente associazione con ansia, depressione e ridotta risposta agli oppioidi.

Implicazioni cliniche e prospettive future

Le evidenze attuali supportano una visione del dolore oncologico come disturbo della segnalazione aberrante tumorale-neuronale-immunitaria. Da qui deriva la necessità di strategie terapeutiche:

- meccanismo-guidate,
- multimodali,
- personalizzate in base al fenotipo di dolore.

Nuovi approcci in fase di sviluppo includono antagonisti dei canali ionici, terapie anti-NGF, modulatori delle chemiochine, farmaci gliali e tecniche di neuromodulazione.

Parallelamente, l'integrazione di strumenti di fenotipizzazione (come il quantitative sensory testing) e biomarcatori potrebbe consentire una reale medicina di precisione del dolore oncologico.

Conclusioni

Il dolore da cancro non è un epifenomeno, ma parte integrante della biologia tumorale.

Comprenderne i meccanismi neurobiologici consente di superare un approccio puramente sintomatico e di sviluppare interventi più efficaci, potenzialmente in grado di migliorare non solo il controllo del dolore, ma anche gli esiti oncologici complessivi.



Varrassi G, Leoni MLG, Fari G, Caruso A, Al-Alwany AA, Mercieri M, Pergolizzi JV, Guillen R. Neurobiology of Cancer Pain: A Narrative Review. OBM Neurobiology 2025; 9(4): 315; doi:10.21926/obm.neurobiol.2504315.

Studio nazionale sul dolore acuto e cronico in Albania: disuguaglianze di genere e determinanti sociali

Un ampio studio nazionale, recentemente pubblicato su *Nursing & Health Sciences*, offre un quadro inedito dell'impatto del dolore e delle sue determinanti sociali, con dati epidemiologici sulla sua prevalenza e sui fattori associati nella popolazione albanese.

Lo studio ha adottato un disegno cross-sectional population-based, coinvolgendo 1.424 partecipanti selezionati attraverso un campionamento randomizzato per cluster, rappresentativo delle diverse aree del Paese. La raccolta dati, effettuata tra il 2022 e il 2023 mediante questionari strutturati, ha consentito di stimare la prevalenza di dolore acuto (DA) e dolore cronico (DC), nonché di analizzarne le associazioni

con variabili sociodemografiche, cliniche e comportamentali.

I risultati mostrano che il 39,8% della popolazione riferisce dolore acuto, mentre il dolore cronico interessa il 37,1% degli intervistati. Si tratta di valori in linea con i dati europei, ma particolarmente rilevanti se inseriti nel contesto di un sistema sanitario con risorse limitate. Le sedi di dolore cronico più frequenti sono cefalea e rachide lombare, seguite da piedi, spalle e arti inferiori. Oltre il 40% dei soggetti con dolore cronico riferisce un'intensità moderata o severa, con una netta prevalenza nel sesso femminile.

Un dato critico riguarda la gestione del dolore:



oltre il 60% dei partecipanti non assume alcuna terapia analgesica, e solo il 18% ha consultato un medico. Anche tra chi è in trattamento, prevale l'uso di FANS, mentre il ricorso a oppioidi e adiuvanti resta marginale.

La soddisfazione per le cure ricevute è bassa, con oltre il 30% dei pazienti dichiaratamente insoddisfatto.

Genere, età e povertà: i principali determinanti del dolore cronico

L'analisi multivariata individua alcuni fattori indipendenti fortemente associati al dolore cronico:

- Sesso femminile, con un rischio quasi doppio rispetto agli uomini
- Età superiore ai 30 anni, con un picco nella fascia 31–50 anni
- Basso reddito annuo (< 1.000 euro)
- Abitudine al fumo e al consumo di alcol
- Durata prolungata del dolore, il predittore più forte della cronicizzazione

Al contrario, un livello di istruzione superiore emerge come fattore protettivo, confermando il ruolo dei determinanti sociali nella salute dolorosa. Interessante notare che sovrappeso e patologia oncologica, pur associati al dolore cronico nell'analisi univariata, perdono significatività nel modello multivariato, suggerendo un peso maggiore dei fattori socioeconomici rispetto a quelli puramente clinici.

Un problema di equità e diritti

I risultati rafforzano l'idea del dolore come fenomeno biopsicosociale, fortemente influenzato da genere, condizioni economiche e accesso ai servizi. In Albania, dove il reddito medio è basso e i servizi specialistici sono

limitati, il dolore emerge come condizione largamente sottodiagnosticata e sottotrattata, soprattutto tra donne, anziani e gruppi vulnerabili.

Lo studio richiama esplicitamente il principio, sancito dalla Dichiarazione di Montréal, secondo cui l'accesso al trattamento del dolore è un diritto umano fondamentale. La situazione albanese evidenzia una distanza significativa tra questo principio e la pratica clinica quotidiana.

Implicazioni per la pratica clinica e le politiche sanitarie

Per i professionisti sanitari, i dati suggeriscono la necessità di:

- rafforzare la valutazione sistematica del dolore in tutti i setting di cura;
- promuovere modelli multidisciplinari e integrati, con un ruolo centrale per infermieri, medici di medicina generale, fisioterapisti e psicologi;
- investire nella formazione specifica sul dolore, ancora insufficiente nel contesto albanese;
- sviluppare strategie di sanità pubblica orientate all'equità, con interventi mirati ai gruppi a maggior rischio.

Questo studio rappresenta il primo riferimento epidemiologico sul dolore in Albania e mette in evidenza una realtà complessa, in cui l'elevata prevalenza di dolore cronico si intreccia con disuguaglianze di genere e fragilità sociali. Per il sistema sanitario, il messaggio è chiaro: il dolore non è solo un sintomo clinico, ma un indicatore di equità, qualità dell'assistenza e diritti di salute. Affrontarlo richiede un cambiamento strutturale, culturale e professionale.



Latina R, Mazzucco W, Mazzola S, Spini E, De Bella DD, Bulfone G, Iacorossi L, Soresi M, Monaco ML, Figura M, Fruscione S, Zarcione E, Costa A, Rocco G, Alvaro R, Anastasi G, Paladini A, Stievano A, Rea T, Cascio AL, Ivziku D, Kellici S, Iozzo P, Varrassi G. Gender Differences and Social Determinants in Pain Prevalence: A Nationwide Study on the Albanian Population. *Nurs Health Sci.* 2026 Mar;28(1):e70272. doi: 10.1111/nhs.70272. PMID: 41457309.

Ingegneria clinica e medicina del dolore

Verso una gestione personalizzata, oggettiva e predittiva del dolore cronico



La medicina del dolore sta vivendo una trasformazione profonda, guidata non solo dai progressi biomedici ma soprattutto dall'integrazione dell'ingegneria clinica. Questa disciplina, ponte tra ingegneria biomedica, informatica e scienze cliniche, sta contribuendo a superare il limite storico della soggettività nella valutazione del dolore, aprendo la strada a una medicina più oggettiva e personalizzata. Una review narrativa di Varrassi et al sintetizza i progressi fatti, esaminando criticamente le sfide etiche, normative e traslazionali che devono essere affrontate per garantire un'implementazione equa e sostenibile. Vi presentiamo una sintesi dell'articolo.

Valutare il dolore con dati oggettivi

Le scale tradizionali (VAS, NRS) vengono oggi affiancate da sensori indossabili capaci di monitorare in tempo reale parametri fisiologici come frequenza cardiaca, conduttanza cutanea, elettromiografia di superficie e movimento corporeo.

Tali segnali, combinati con algoritmi di intelligenza artificiale, consentono di identificare pattern di dolore e predirne le riacutizzazioni. Tecniche di neuroimaging (fMRI, fNIRS) e neurofisiologia (EEG quantitativo) offrono inoltre biomarcatori oggettivi dei processi nocicettivi e neuropatici. L'approccio si completa con il digital phenotyping, che utilizza smartphone e app per raccogliere dati comportamentali e contestuali del paziente.

Nuove frontiere terapeutiche

Sul versante terapeutico, la maggiore rivoluzione proviene dai sistemi di neuromodulazione a circuito chiuso, che regolano automaticamente l'intensità della stimolazione in base a segnali neurofisiologici (come i potenziali evocati ECAP). I risultati clinici mostrano una migliore efficacia e comfort rispetto ai dispositivi tradizionali.

Parallelamente, robotica riabilitativa e nanotecnologie ampliano l'arsenale terapeutico: gli esoscheletri intelligenti favoriscono il recupero motorio e la correzione biomeccanica, mentre i sistemi di rilascio farmacologico nanostrutturati promettono analgesie più mirate e durature, con minori effetti collaterali.

Monitoraggio remoto e intelligenza artificiale

La combinazione tra telemedicina, sensori e intelligenza artificiale consente oggi un monitoraggio continuo del paziente, con piattaforme di remote patient monitoring in grado di anticipare peggioramenti clinici o guasti dei dispositivi impiantabili. L'integrazione con i sistemi informatici ospedalieri (EHR) permette lo sviluppo di sistemi di supporto decisionale clinico (CDSS), capaci di guidare i medici verso interventi basati su meccanismi fisiopatologici specifici.

Sfide etiche e scientifiche

Gli autori sottolineano che la corsa verso la medicina del dolore "digitale" richiede solide basi di validazione scientifica, protocolli standardizzati e una stretta vigilanza etico-regolatoria. I rischi riguardano la protezione dei dati sensibili, l'equità degli algoritmi e la formazione interdisciplinare di medici e ingegneri.

Conclusione

L'ingegneria clinica sta ridefinendo la medicina del dolore come disciplina predittiva, adattiva e personalizzata. Le prospettive sono promettenti: biomarcatori oggettivi, neuromodulazione intelligente, e intelligenza artificiale integrata potrebbero trasformare la gestione del dolore da empirica a meccanicistica. Tuttavia, la piena realizzazione di questo paradigma richiederà validazione multicentrica, regolamentazione chiara e una nuova alleanza tra scienza, tecnologia e clinica.



Varrassi, G.; Gharibo, C.; Allam, A.; Al Alwany, A. A.; Ergonenc, T.; Farì, G.; Mercieri, M.; Caruso, A.; Pergolizzi, J. V.; Viswanath, O.; Van Y., T.; Van Phong, P.; Leoni, M. L. G. Developments of Pain Medicine with the Support of Clinical Engineering: A Narrative Review. Preprints 2025, 2025100941. <https://doi.org/10.20944/preprints202510.0941.v1>.



Personalità, profilo psicologico e performance motorio-cognitiva in pazienti con fibromialgia: uno studio pilota

La fibromialgia è caratterizzata da dolore muscoloscheletrico diffuso, affaticamento e disturbi del funzionamento cognitivo ed emotivo. Il deterioramento cognitivo (il cosiddetto "fibrofog") è sempre più riconosciuto come una caratteristica centrale della fibromialgia. Tuttavia, la sua relazione con i tratti psicologici e le dimensioni della personalità rimane poco esplorata. Questo studio mirava a esaminare l'interazione tra prestazioni cognitive, stati emotivi e tratti di personalità in individui con diagnosi di fibromialgia.

Lo studio pilota descrittivo* dell'Università di Verona ha coinvolto 10 pazienti ambulatoriali di sesso femminile con diagnosi di fibromialgia secondo i criteri dell'American College of Rheumatology. Le partecipanti sono state sottoposte a una valutazione completa che includeva valutazioni neuropsicologiche, psicologiche, di personalità e motorie. Gli strumenti utilizzati includevano il Young Schema Questionnaire, lo State-Trait Anxiety Inventory, il Beck Depression Inventory, il Brief COPE Questionnaire e altri test cognitivi e motori. Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il coefficiente di correlazione di Spearman.

Gli schemi di personalità disadattivi più frequentemente osservati erano l'autosacrificio (80%) e gli standard inflessibili (70%). L'ansia era presente nell'80% delle partecipanti e i sintomi depressivi sono stati segnalati dal 90%. Sebbene la memoria a breve e lungo termine sia stata generalmente preservata, l'80% dei partecipanti ha mostrato deficit nell'attenzione divisa e il 40% ha mostrato una mobilità compromessa in condizioni di doppio compito. Sono state riscontrate correlazioni significative tra ansia e flessibilità cognitiva, nonché tra strategie di coping e prestazioni della memoria di lavoro.

I pazienti con fibromialgia presentano un profilo cognitivo-emotivo complesso caratterizzato da deficit attentivi, tratti di personalità disadattivi e un elevato disagio psicologico. Questi risultati sottolineano l'importanza della valutazione multidimensionale e suggeriscono che interventi mirati agli schemi di personalità e ai meccanismi di coping possano migliorare i risultati cognitivi e funzionali in questa popolazione.



*Fonte C, Varalta V, Schweiger V, Evangelista E, Filosa A, Martini A, Filippetti M, Polati E, Smania N, Picelli A. Personalità, profilo psicologico e performance motorio-cognitiva in pazienti con fibromialgia: uno studio pilota. Minerva Med. 4 dicembre 2025. doi: 10.23736/S0026-4806.25.09781-2. Pubblicato in formato elettronico. PMID: 41342887.

Fibromialgia e cannabis medica: il valore (spesso dimenticato) dell'educazione infermieristica

Uno studio italiano mostra come un breve intervento educativo possa migliorare consapevolezza e aderenza terapeutica nei pazienti

Un team dell'Università di Milano-Bicocca ha condotto uno studio qualitativo che mette in luce un elemento spesso trascurato nella gestione della fibromialgia (FM): il ruolo dell'infermiere come figura educativa nel percorso terapeutico, anche quando è in gioco la cannabis medica.



Pubblicata sul Journal of Cannabis Research, la ricerca di Giulia Martina Bassi, Valeria Giorgi e colleghi ha coinvolto 30 pazienti selezionati dall'Associazione Italiana Sindrome Fibromialgica (AISF Onlus), molti dei quali avevano già provato senza successo diverse terapie farmacologiche. Una parte dei partecipanti assumeva o aveva assunto cannabis terapeutica, mentre altri erano interessati a intraprenderla.

Ogni paziente ha partecipato a una sessione educativa di 30 minuti via videoconferenza, condotta da infermieri formati sul tema. L'intervento mirava a colmare lacune informative su sintomi, strategie di autogestione e uso corretto della cannabis medica, inclusi dosaggi, effetti collaterali e modalità di assunzione. Prima e dopo l'incontro, i partecipanti hanno compilato questionari validati (FIQR, A-14, e CGI-I) per valutare gravità dei sintomi, aderenza e percezione del miglioramento.

Una malattia "invisibile" e un bisogno di ascolto

Dalle interviste è emersa una storia comune di stigmatizzazione e scarsa fiducia nel sistema sanitario: molti pazienti riferivano di essere stati etichettati come "malati immaginari" o "lamentosi", e di non aver ricevuto spiegazioni chiare sulla patologia. La maggioranza aveva dovuto affrontare percorsi diagnostici lunghi e frammentati, spesso senza riconoscimento ufficiale della malattia da parte del Servizio Sanitario Nazionale.

Inoltre, due terzi dei partecipanti non avevano

mai ricevuto la proposta di un trattamento con cannabis medica, nonostante anni di terapie inefficaci. I costi elevati e la riluttanza di molti medici di base – dovuta a pregiudizi o scarsa conoscenza normativa – rappresentano barriere ancora significative.

Risultati incoraggianti

Dopo l'intervento infermieristico, si è osservato un miglioramento statisticamente significativo nei punteggi del Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised e nella scala di aderenza A-14 ($p < 0.05$). Il 50% dei partecipanti ha riferito un miglioramento soggettivo del proprio stato generale, e quasi tutti hanno sottolineato il valore di sentirsi finalmente ascoltati e compresi.

Secondo gli autori, l'intervento — pur breve e condotto a distanza — ha contribuito ad aumentare la fiducia dei pazienti e la loro capacità di gestire la terapia, in linea con le raccomandazioni EULAR sul ruolo dell'educazione nella fibromialgia.

Verso un approccio integrato

Gli autori concludono che l'infermiere, dotato di conoscenze specifiche su fibromialgia e cannabis terapeutica, dovrebbe essere parte integrante del team multidisciplinare, dall'esordio diagnostico fino alla gestione a lungo termine.

Il lavoro invita inoltre a maggiori investimenti nella formazione degli operatori sanitari sulla cannabis medica, ancora troppo poco conosciuta nel contesto clinico italiano



Bassi GM, Giorgi V, Lazzarin M, Meanti R, Omeljaniuk RJ, Sarzi-Puttini P, Torsello A. Symptom management, adherence to therapy, and filling the gaps of medical cannabis therapy: a qualitative study on the importance of nursing consultations for fibromyalgia patients. J Cannabis Res. 2025 Oct 29;7(1):84. doi: 10.1186/s42238-025-00346-z. PMID: 41163201; PMCID: PMC12574258.

Oltre l'osteoartrosi: nuove applicazioni degli anticorpi anti-NGF nel dolore cronico in medicina veterinaria

Una revisione pubblicata su *Animals* da ricercatori dell'Università di Perugia e dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore analizza in modo sistematico il ruolo del Nerve Growth Factor NGF nei processi dolorosi e, soprattutto, le prospettive applicative degli anticorpi monoclonali (mAbs) anti-NGF oltre l'osteoartrosi, identificando nuove aree cliniche in cui potrebbero migliorare la qualità di vita dei pazienti.



Il dolore cronico è un grave problema di salute che colpisce sia gli esseri umani che gli animali, spesso riducendo la qualità della vita e limitando le attività quotidiane. Un fattore chiave nello sviluppo di questo tipo di dolore è una sostanza chiamata Nerve Growth Factor (NGF), che normalmente aiuta i nervi a crescere e a rimanere sani. Tuttavia, in condizioni patologiche, l'NGF può diventare iperattivo e rendere i segnali del dolore più forti e duraturi. Come spiegano gli autori nell'introduzione "il fattore di crescita nervoso (NGF) è stato inizialmente identificato come una neurotrofina essenziale per la sopravvivenza e il mantenimento del fenotipo di specifici sottogruppi di neuroni sensoriali e simpatici periferici, nonché dei nuclei colinergici del proencefalo basale durante lo sviluppo e la maturazione del sistema nervoso. Tuttavia, durante l'età adulta, l'NGF non è necessario per la sopravvivenza, ma esercita piuttosto un ruolo modulatore nella fisiologia dei nervi sensoriali e nocicettivi, un ruolo cruciale nella generazione del dolore e dell'iperalgesia in vari stati di dolore acuto e cronico. Infatti, in condizioni patologiche in cui i tessuti sono danneggiati e infiammati, l'espressione di NGF aumenta. L'attivazione del recettore tirosin-chinasi A (TrkA) da parte dell'NGF sui neuroni nocicettivi e sulle cellule non neuronali innesca e potenzia la segnalazione del dolore attraverso molteplici meccanismi, contribuendo alla sensibilizzazione periferica e centrale e facilitando la trasmissione del dolore. Prodotto da una varietà di cellule infiammatorie e immunitarie (eosinofili, linfociti, macrofagi, mastociti, cellule di Schwann) e in seguito al suo legame con il recettore TrkA, l'NGF è responsabile di: (i) indurre la sensibilizzazione delle terminazioni nervose nocicettive periferiche attraverso modifiche traduzionali del recettore vanilloide a potenziale transitorio

1 (TRPV1), con conseguente aumento della loro eccitabilità; (ii) determinare un'alterazione nella trascrizione genica dei nocicettori (modificazioni trascrizionali), con sovraregolazione dei recettori nocicettivi (TRPV1, Purinoreceptor 3 [P2X3] e Acid Sensing Ion Channel 3 [ASIC3]), dei neurotrasmettitori (Sostanza P, Peptide Gene Correlato alla Calcitonina [CGRP], Fattore Neurotrofico Derivato dal Cervello [BDNF]) e dei canali ionici voltaggio-dipendenti del sodio e del calcio (Nav e Cav); (iii) inducono il rilascio di mediatori pro-infiammatori e pro-nocicettivi (ad esempio, istamina, prostaglandina E2, serotonina, ioni idrogeno, bradichinina e lo stesso NGF) in seguito al suo legame con i recettori TrkA sui mastociti; (iv) e inducono la germinazione delle terminazioni nervose, contribuendo alla genesi del dolore neuropatico. Attraverso questi vari meccanismi, l'NGF causa eccitabilità immediata e a lungo termine, promuovendo lo sviluppo di dolore e iperalgesia."

Elevati livelli di NGF:

- aumentano l'eccitabilità dei nocicettori (via TRPV1);
- inducono una cascata trascrizionale che favorisce iperalgesia e allodinia;
- stimolano il rilascio di mediatori pro-nocicettivi (istamina, prostaglandine, serotonina);
- promuovono lo sprouting nervoso, contribuendo al dolore neuropatico.

Da qui l'interesse crescente verso mAbs capaci di "sequestrare" l'NGF, impedendone l'interazione con il recettore TrkA. Sono stati sviluppati nuovi trattamenti chiamati anticorpi monoclonali anti-NGF per bloccare questo processo. Questi farmaci hanno già mostrato risultati promettenti nel trattamento di patologie articolari dolorose, come l'osteoartrite, in animali come cani e gatti.

È importante sottolineare che i primi studi sug-

geriscono che i loro benefici potrebbero andare oltre l'artrite, potenzialmente utili per altre condizioni dolorose come alcuni tumori, malattie della vescica, infiammazioni intestinali e disturbi nervosi. L'obiettivo di questa revisione è evidenziare come questi nuovi farmaci potrebbero essere utilizzati più ampiamente in futuro, quali prove scientifiche ne supportano l'uso e quali sfide devono ancora essere superate. Ampliando le opzioni di trattamento per il dolore cronico, queste terapie potrebbero migliorare il benessere sia delle persone che degli animali, riducendo la sofferenza e aiutando i pazienti a vivere una vita più confortevole.

La prima applicazione consolidata degli anti-NGF riguarda l'osteoartrosi(OA).

Bedinvetmab (cane) e frunevetmab (gatto) hanno mostrato:

- miglioramenti significativi del dolore (CBPI, LOAD, CSOM, FMPI);
- incremento misurabile dell'attività motoria;
- ottima tollerabilità, anche su lunghi periodi;
- riduzione dell'uso concomitante di altri analgesici.

Molti studi clinici multicentrici evidenziano tassi di risposta elevati e un profilo di sicurezza favorevole, sebbene siano stati segnalati rari casi di sospette reazioni muscoloscheletriche che richiedono monitoraggio clinico.

Il successo nel trattamento dell'OA apre la strada a nuove applicazioni.

L'osteosarcoma canino è una delle neoplasie ossee più aggressive e dolorose. L'NGF risulta sovraespresso nei tumori ossei e agisce come:

- mitogeno;
- fattore anti-apoptotico;
- promotore di angiogenesi;
- modulatore della progressione metastatica.

Il blocco della segnalazione NGF-TrkA:

- riduce proliferazione e sopravvivenza

delle cellule tumorali in vitro;

- attenua la formazione di neuromi e lo sprouting nervoso nel microambiente tumorale;
- migliora il controllo del dolore da cancro nelle prime evidenze cliniche.

Una piccola serie di casi clinici ha mostrato che bedinvetmab, associato a zoledronato e analgesia multimodale, ha migliorato la qualità di vita e prolungato la sopravvivenza in cani non candidabili a chirurgia o radioterapia.

La cistite idiopatica felina (FIC)

è caratterizzata da:

- infiammazione sterile della vescica;
- dolore viscerale cronico;
- neuroinfiammazione mediata da NGF.

Gatti con FIC presentano livelli elevati di NGF nell'urotelio. Evidenze da modelli murini e studi clinici umani sull'interstiziopatia vescicale mostrano che:

- gli anti-NGF riducono l'iperalgia viscerale;
- migliorano sintomi urinari e dolore;
- modulano la plasticità afferente del tratto urinario.

Sebbene manchino studi clinici in gatti, la plausibilità fisiopatologica è forte e le esperienze empiriche iniziali sono incoraggianti.

La relazione fra NGF

e infiammazione intestinale

è complessa:

- alcuni modelli animali mostrano riduzione di NGF nei momenti acuti di colite;
- altri documentano un ruolo chiave dell'NGF nell'iperalgia viscerale.

Ciò che è chiaro è che l'NGF contribuisce alle alterazioni percettive e alla sensibilizzazione dei visceri. In modelli sperimentali, gli anti-NGF riducono la sensibilità addominale, aprendo la strada a possibili impieghi nel dolore viscerale cronico di cani e gatti con IBD.

Dolore oro-facciale: dalla stomatite felina al dolore trigeminale.

I mAbs anti-NGF vengono impiegati empiricamente anche nella stomatite cronica felina, sebbene gli studi manchino.

Più promettente è il campo del dolore neuropatico trigeminale:

- NGF induce iperalgesia orofacciale;
- anti-NGF riducono l'ipersensibilità in modelli murini;
- la somministrazione locale attenua la risposta al dolore in modelli di neuralgia.

Nel lungo termine, il trattamento delle sindromi oro-facciali idiopatiche felina-come la FOPS-potrebbe beneficiare di farmaci diretti contro NGF.

Neuropatie e dolore post-chirurgico cronico. Nelle neuropatie:

- NGF è sovraespresso dopo lesione nervosa;

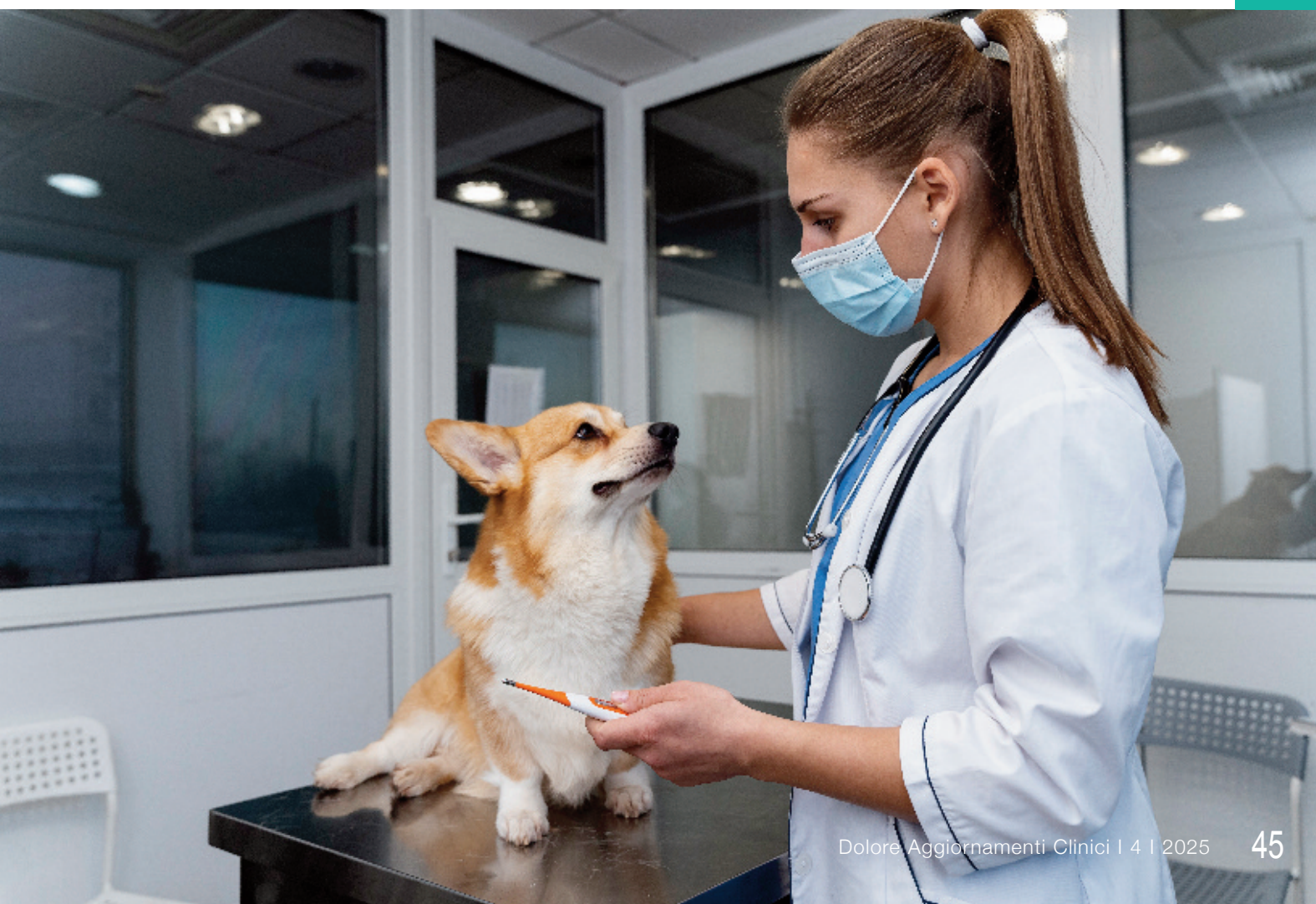
- contribuisce alla sensibilizzazione centrale;
- promuove sprouting nocicettivo e simpatico.

Gli anti-NGF:

- riducono allodinia e iperalgesia in molteplici modelli animali;
- prevengono lo sprouting patologico nei gangli dorsali;
- potrebbero ostacolare l'evoluzione del dolore post-chirurgico cronico (CPSP).

Questi dati aprono scenari interessanti per condizioni come radiculopatie, neuropatie traumatiche o compressive, e dolore persistente dopo chirurgia ortopedica o oncologica. Sebbene siano necessari ulteriori studi clinici, il loro potenziale impatto sulla qualità della vita degli animali è considerevole e potrebbe rivoluzionare l'approccio al dolore cronico nella pratica veterinaria.

L'applicazione degli anticorpi monoclonali anti-NGF oltre l'OA richiede ulteriori studi clinici controllati. Le evidenze attuali sono in gran



parte precliniche o derivate dalla medicina umana. Definire i dosaggi, la frequenza di somministrazione e le interazioni con altri analgesici sarà fondamentale. Inoltre, il costo e la disponibilità commerciale potrebbero rappresentare un ostacolo all'uso diffuso degli anticorpi monoclonali anti-NGF. Ampliando le opzioni terapeutiche per il dolore cronico, queste terapie potrebbero migliorare il benessere degli animali, riducendo la sofferenza e aiutando i pazienti a vivere una vita più confortevole. Bedinvetmab e frunevetmab hanno una lunga emivita, che consente la somministrazione

mensile. I dati di sicurezza disponibili per entrambi gli anticorpi monoclonali anti-NGF mostrano una buona tollerabilità. Tuttavia, si suggeriscono ulteriori indagini e un attento monitoraggio clinico dei cani trattati con OA, poiché l'uso prolungato potrebbe teoricamente interferire con i meccanismi rigenerativi e di risposta alle lesioni, sebbene manchino prove definitive in medicina veterinaria. Inoltre, è necessaria cautela nell'uso in pazienti con malattia neoplastica attiva, a causa del potenziale impatto sul rimodellamento tissutale e sulla guarigione delle ferite.



della Rocca G, Coaccioli S, Di Salvo A. Beyond Osteoarthritis: Emerging Applications of Anti-NGF Monoclonal Antibodies in Pain Management in Dogs and Cats. *Animals*. 2025; 15(22):3243. <https://doi.org/10.3390/ani15223243>



Cannabis e tumori negli animali da compagnia



Negli ultimi anni cani e gatti sono diventati a tutti gli effetti membri della famiglia. Un cambiamento culturale che ha avuto un impatto diretto sulla medicina veterinaria, sempre più chiamata ad affrontare patologie complesse come il cancro con strumenti diagnostici e terapeutici paragonabili a quelli della medicina umana. In questo contesto, cresce l'interesse verso approcci innovativi e complementari, tra cui lo studio del sistema endocannabinoide e dei cannabinoidi come possibili alleati nella lotta contro le neoplasie.

Una recente revisione scientifica* firmata da ricercatori delle Università di Perugia e Torino fa il punto sullo stato dell'arte, analizzando criticamente dati sperimentali e clinici relativi al ruolo dei cannabinoidi in oncologia veterinaria.

Il sistema endocannabinoide: un regolatore chiave dell'equilibrio biologico

Il sistema endocannabinoide (ECS) è una rete complessa di recettori (come CB1 e CB2), ligandi endogeni (anandamide e 2-arachidoilglicerolo) ed enzimi, coinvolta nel mantenimento dell'omeostasi dell'organismo. Regola funzioni fondamentali come dolore, infiammazione, risposta immunitaria, metabolismo e, come oggi sappiamo, anche la proliferazione cellulare.

Numerosi studi hanno dimostrato che nei tessuti tumorali l'ECS risulta spesso alterato: cambiano i livelli dei cannabinoidi endogeni, l'espressione dei recettori e l'attività degli enzimi che li degradano. Queste modificazioni non sono semplici "effetti collaterali" della malattia, ma sembrano essere coinvolte nel decorso del tumore e, in alcuni casi, nella prognosi.

Tumori e cannabinoidi: cosa succede nelle cellule cancerose

Le ricerche analizzate mostrano che cannabinoidi endogeni, fitocannabinoidi (come THC e CBD) e molecole sintetiche possono interferire con i meccanismi chiave della carcinogenesi. In particolare, negli studi in vitro e nei modelli animali, i cannabinoidi sono stati associati a:

- Induzione della morte cellulare programmata (autofagia e apoptosi);
- Inibizione della proliferazione tumorale;
- Riduzione dell'angiogenesi, ovvero la formazione di nuovi vasi che nutrono il tumore;
- Limitazione dell'invasività e delle metastasi;
- Modulazione della risposta immunitaria antitumorale.

Questi effetti dipendono dal tipo di tumore, dal cannabinoide utilizzato, dalla dose e dal recettore coinvolto. Un punto cruciale sottoli-

neato dagli autori è infatti la natura bifasica dei cannabinoidi: in alcune condizioni e a determinate concentrazioni, le stesse molecole possono avere effetti opposti, arrivando persino a favorire la crescita tumorale.

Le evidenze negli animali da compagnia: ancora poche ma promettenti

In medicina veterinaria i dati sono molto più limitati rispetto all'ambito umano. Tuttavia, alcuni studi su cani hanno mostrato alterazioni significative dell'ECS in tumori come il linfoma multicentrico e il mastocitoma cutaneo, suggerendo un possibile ruolo del sistema endocannabinoide nella progressione della malattia.

A livello preclinico, il cannabidiolo (CBD) si è dimostrato capace di ridurre la vitalità cellulare e indurre apoptosi in linee cellulari tumorali canine (glioma, linfoma, carcinoma prostatico). Le evidenze cliniche, invece, si limitano a pochi case report, soprattutto nel gatto, in cui l'uso di oli di cannabis è stato associato a miglioramento dei sintomi e, in casi isolati, a una riduzione della massa tumorale.

Gli stessi autori sottolineano con forza che questi risultati, pur interessanti, non permettono di trarre conclusioni definitive sull'efficacia antitumorale dei cannabinoidi negli animali da compagnia.

La sinergia tra cannabinoidi e chemioterapia

Uno degli aspetti più promettenti riguarda la sinergia tra cannabinoidi e farmaci chemioterapici. In numerosi modelli sperimentali, l'associazione di THC o CBD con chemioterapici tradizionali ha aumentato l'efficacia del trattamento, riducendo la resistenza tumorale e consentendo, potenzialmente, l'uso di dosaggi più bassi.

Anche in questo caso, però, le evidenze disponibili sono esclusivamente precliniche. Mancano studi clinici controllati, sia in medicina umana sia veterinaria, che possano confermare sicurezza, dosaggi ottimali e reali benefici terapeutici.

Tra entusiasmo e cautela

La revisione conclude che i cannabinoidi rappresentano una frontiera di grande interesse, ma ancora lontana dall'applicazione clinica strutturata in oncologia veterinaria.

Attualmente, il loro impiego resta confinato soprattutto alla medicina palliativa, in particolare per il controllo del dolore e il miglioramento della qualità della vita.

Le principali criticità restano:

- la scarsità di studi clinici su cani e gatti;
- la grande variabilità delle formulazioni disponibili;
- le difficoltà di standardizzazione dei dosaggi;
- i possibili effetti immunosoppressivi;
- i vincoli normativi e prescrittivi.

In sintesi, la scienza invita a evitare facili entusiasmi ma anche a non ignorare un campo di ricerca che, se adeguatamente sviluppato, potrebbe arricchire in futuro le opzioni terapeutiche contro il cancro negli animali da compagnia.



*della Rocca G, Di Salvo A, Salucci E, Amadori M, Re G, Vercelli C. The Role of the Endocannabinoid System in Oncology and the Potential Use of Cannabis Derivatives for Cancer Management in Companion Animals. *Animals*. 2025; 15(15):2185. <https://doi.org/10.3390/ani15152185>



Stimolazione del midollo spinale nella neuropatia diabetica dolorosa: progressi, risultati e direzioni future

La neuropatia diabetica dolorosa (PDN) è una complicanza comune del diabete mellito, spesso gestita in modo inadeguato dalle terapie farmacologiche convenzionali. Interventi alternativi, tra cui la stimolazione del midollo spinale (SCS), hanno attirato crescente attenzione per la loro potenziale efficacia. Questa revisione narrativa valuta l'efficacia, la sicurezza, i meccanismi d'azione e l'impatto sulla qualità della vita della SCS nella gestione della PDN. È stata condotta una ricerca sistematica che copre gli ultimi 15 anni (da gennaio 2010 ad aprile 2025), utilizzando le parole chiave "neuropatia diabetica", "stimolazione del midollo spinale", "dolore neuropatico" e "neuromodulazione" con operatori booleani. Gli studi eleggibili includevano studi clinici randomizzati controllati (RCT), studi osservazionali, revisioni sistematiche e metanalisi che coinvolgevano popolazioni adulte e pubblicati in inglese. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite in modo indipendente da due autori. Sono stati identificati diversi RCT e studi osservazionali (che hanno coinvolto oltre 500 pazienti). Gli studi RCT hanno costantemente dimostrato che la SCS riduce significativamente l'intensità del dolore neuropatico rispetto alla terapia medica convenzionale (CMT). Lo studio più recente, con il campione più ampio (216 pazienti), ha riportato che la SCS ad alta frequenza ha ottenuto un sollievo dal dolore $\geq 50\%$ nel 79% dei pazienti a 6

mesi, rispetto a solo il 5% nel gruppo CMT. Studi osservazionali hanno confermato un sollievo dal dolore prolungato (riduzione $\geq 50\%$) in circa il 55-80% dei pazienti nell'arco di 5-10 anni. Sono stati inoltre costantemente osservati miglioramenti significativi del sonno, della funzione neurologica e della qualità della vita. Il tasso di complicanze è stato basso, con infezioni che hanno richiesto l'espianto in circa il 2-3% dei casi. Sono stati segnalati rari eventi avversi gravi, come l'ematoma spinale. Le evidenze attuali sottolineano l'efficacia e la sicurezza della SCS, in particolare dei paradigmi di forma d'onda più recenti, per il trattamento della neuropatia periferica refrattaria alla terapia medica. Considerati i suoi effetti duraturi sul sollievo dal dolore, sul miglioramento funzionale e sulla qualità della vita, la SCS dovrebbe essere considerata un'opzione nell'algoritmo di trattamento per pazienti attentamente selezionati con PDN grave e refrattaria.



Gazzeri R, Mosca J, Occhigrossi F, Galarza M, Schiaffini R, Varrassi G, Mercieri M, Leoni MLG. Spinal Cord Stimulation in Painful Diabetic Neuropathy: Advances, Outcomes, and Future Directions. *Biomedicine*. 2025; 13(12):3063. <https://doi.org/10.3390/biomedicine13123063>



www.painnursing.it

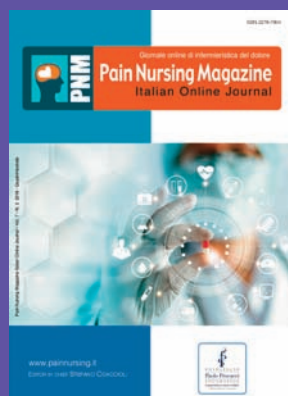


GdS infermieristica

GRUPPO DI STUDIO AISD



INFERMIERISTICA DEL DOLORE

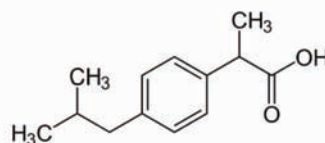


Pain Nursing Magazine
Italian Online Journal

EDITOR
ROBERTO LATINA

SENIOR EDITOR
GIUSTINO VARRASSI

Ibuprofene arginina: sintesi delle evidenze sulla sicurezza clinica e sui meccanismi protettivi mediati da L-arginina



L'ibuprofene arginina rappresenta una formulazione innovativa del classico FANS, progettata per ottimizzare la solubilità e l'assorbimento gastrointestinale, offrendo un'azione analgesica più rapida e, potenzialmente, un miglior profilo di sicurezza. L'associazione tra ibuprofene e L-arginina garantisce un incremento della velocità di dissoluzione nel tratto gastrointestinale e contestualmente fornisce un substrato fisiologico per la sintesi di ossido nitrico (NO), molecola centrale per l'omeostasi gastrointestinale e cardiovascolare.



Farmacocinetica e razionale della formulazione

L'ibuprofene convenzionale è una molecola lipofila a bassa solubilità, con assorbimento relativamente lento e picco plasmatico tra 1,5 e 3 ore. La salificazione con L-arginina accelera significativamente l'assorbimento:

- Cmax più elevata e Tmax ridotto (15–30 minuti)
- Raggiungimento dei 30 µg/mL in soli 5 minuti
- Emivita e AUC sovrapponibili al farmaco tradizionale, quindi senza aumento dell'esposizione sistemica

Queste caratteristiche rendono la formulazione particolarmente indicata per condizioni in cui è richiesto un rapido controllo del dolore: cefalea, dolore post-chirurgico, dismenorrea, odontalgia e dolore muscoloscheletrico acuto.

Profilo di sicurezza dei FANS e dell'ibuprofene

Sebbene i FANS condividano il meccanismo d'azione (inibizione competitiva delle COX-1 e COX-2), differenze significative nel grado di selettività e nelle proprietà farmacocinetiche determinano profili di rischio eterogenei.

- Maggiore tossicità gastrointestinale per gli inibitori più potenti della COX-1.
- Aumento del rischio cardiovascolare per gli inibitori selettivi della COX-2, come storicamente dimostrato con rofecoxib e valdecoxib.
- L'ibuprofene mostra un'inibizione lieve e bilanciata delle COX, associata a un rischio relativamente ridotto di eventi avversi gastrointestinali e cardiovascolari alle dosi OTC.

Le interazioni farmacologiche note includono la riduzione dell'effetto antiaggregante

dell'ASA, l'aumento del rischio emorragico con anticoagulanti e SSRI, il possibile antagonismo degli antipertensivi e l'incremento della tossicità da metotressato.

Ruolo protettivo della L-arginina a livello gastrointestinale

L'ossido nitrico svolge un ruolo centrale nella protezione mucosale: aumenta il flusso ematico, riduce l'adesione leucocitaria, stimola la produzione di mucina e favorisce la riparazione tissutale. L'associazione ibuprofene-arginina incrementa la disponibilità di L-arginina come substrato per le NOS.

Evidenze precliniche riportate nell'articolo mostrano che:

- L-arginina riduce significativamente il danno gastrico da ibuprofene nelle fasi precoci e tardive del danno mucosale.
- Inibisce l'attivazione dell'iNOS (responsabile del danno in condizioni infiammatorie).
- Aumenta i livelli mucosali di PGE₂ nelle prime fasi, contrastando la riduzione indotta dal FANS.
- In studi in vivo, ibuprofene arginina provoca meno lesioni endoscopiche e meno eventi avversi gastrointestinali rispetto all'ibuprofene standard.

Ruolo protettivo nel sistema cardiovascolare

L'attivazione di meccanismi avversi cardiovascolari da parte dei FANS è parzialmente mediata dalla riduzione dell'attività delle NOS endoteliali tramite aumento delle metilarginine endogene (ADMA e L-NMMA), inibitori fisiologici della sintesi di NO.

Secondo i dati riportati:

- Nei modelli cellulari e animali, ibuprofene arginina contrasta gli effetti vasocostrittori

e ipertensivi degli inibitori delle NOS, cosa non osservata con ibuprofene sodico.

- L-arginina compete con ADMA e ne attenua l'effetto, permettendo di ristabilire la produzione di NO.
- In vivo, ibuprofene arginina previene e annulla l'aumento pressorio indotto dalla riduzione del NO.

Questi risultati suggeriscono un potenziale contributo protettivo a livello cardiovascolare, sebbene la conferma clinica richieda studi prospettici dedicati.

Dati clinici sulla sicurezza: sintesi dei RCT

Il documento analizza 12 studi randomizzati condotti su circa 1820 pazienti.

Risultati principali

- Basso tasso complessivo di eventi avversi, con una prevalenza di manifestazioni lievi (nausea, cefalea, sonnolenza).
- Assenza di differenze significative nel profilo di tollerabilità rispetto all'ibuprofene standard.
- Tendenza a minore incidenza di lesioni gastriche e GI AEs rispetto a ibuprofene tradizionale.
- Nessuno studio evidenzia un aumento

di eventi cardiovascolari, ma la durata breve dei RCT non permette conclusioni definitive.

Un ampio studio open-label su 854 pazienti ha riportato solo il 3% di eventi avversi, prevalentemente GI, confermando il buon profilo di tollerabilità nel contesto reale.

Conclusioni

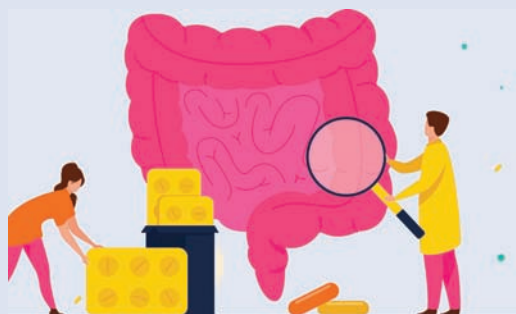
La formulazione ibuprofene arginina si configura come un'opzione terapeutica con:

- rapido onset d'azione
- efficacia analgesica sovrapponibile o superiore alle formulazioni convenzionali
- buon profilo di sicurezza
- potenziale riduzione del rischio di effetti avversi gastrointestinali e cardiovascolari, mediata da meccanismi NO-dipendenti

Pur essendo necessaria cautela nell'estrapolare i benefici cardiovascolari ai contesti di uso cronico, le evidenze disponibili supportano l'utilizzo di ibuprofene arginina come farmaco di scelta per il trattamento a breve termine del dolore acuto, in particolare quando è richiesto un sollievo rapido e un profilo di sicurezza favorevole.



Fornasari D., Radaelli F., Perrot S. et al.
Evaluating the clinical safety of ibuprofen arginine:
a narrative review. *Drugs Ther Perspect* (2025)





La sezione Documenti del sito AISD si rinnova

Pubblicazioni

 Video



AISD

AREA RISORSE EDUCATIVE



 Questionari

Linee guida



Dalla nuova pagina **Area risorse educative** si può accedere alle registrazioni dei più recenti congressi, convegni e webinar promossi dall'AISD. Sono inoltre disponibili questionari di valutazione, poster informativi per i pazienti, un elenco delle principali campagne informative e di sensibilizzazione.

La sezione Pubblicazioni soci (lista delle pubblicazioni scientifiche cui i soci AISD hanno collaborato come primi autori o coautori) resta sempre in homepage, ma ora è consultabile anche dalla pagina **Area risorse educative**.



- ✓ Le sezioni **Linee guida**, **Raccomandazioni** e **Consigli di lettura** sono in aggiornamento, ma le abbiamo mantenute comunque disponibili.
- ✓ Non ultima, la sezione che riassume le caratteristiche essenziali del **curriculum di medicina del dolore** per i professionisti sanitari.
- ✓ Le sezioni sono consultabili da tutti, solo le sezioni video sono riservate ai soci, che possono accedervi dopo aver effettuato il login.
- ✓ Per suggerimenti utili ad arricchire le varie sezioni.
Scrivere a redazione@aisd.it

Rendere visibili le disuguaglianze: le raccomandazioni ISSHOOs per l'equità nella ricerca sul dolore



La ricerca sul dolore si confronta da tempo con un paradosso strutturale: mentre il dolore rappresenta la principale causa di disabilità a livello globale, i dati socio-demografici necessari per comprenderne le disuguaglianze sono spesso incompleti, frammentari o assenti. L'articolo *"Identifying Social factors that Stratify Health Opportunities and Outcomes (ISSHOOs) in pain research"*, pubblicato su *eClinicalMedicine*, affronta direttamente questo nodo critico, proponendo un insieme di raccomandazioni condivise per la raccolta e il reporting di dati rilevanti per l'equità nella ricerca sul dolore.

Un progetto globale, costruito per consenso

Il lavoro è il risultato di un progetto triennale (aprile 2022–maggio 2025) che ha coinvolto 304 partecipanti provenienti da 45 Paesi e sei continenti, coordinati dalla ISSHOOs Collaboration Core Research Group. La composizione del gruppo riflette una scelta metodologica precisa: integrare competenze interdisciplinari (ricerca sul dolore, epidemiologia, salute pubblica, metodologia della ricerca) con il contributo strutturato di persone con esperienza vissuta di dolore persistente.

Il percorso di ricerca si è articolato in cinque fasi sequenziali: due scoping review, uno studio Delphi internazionale in tre round, una raccolta supplementare di dati mirata a gruppi sotto-rappresentati, incontri di consenso e focus group multicentrici. L'intero processo è stato pre-registrato, approvato dai comitati etici competenti e condotto secondo i principi EQUATOR per lo sviluppo di linee guida di reporting, a garanzia di trasparenza e rigore metodologico.

Il punto di partenza è una constatazione ormai ben documentata: la mancata raccolta sistematica di dati socio-demografici compromette la generalizzabilità dei risultati, rende invisibili le disuguaglianze e ostacola lo sviluppo di interventi equi. Gli autori sottolineano come, nonostante l'esistenza di estensioni "equity-focused" di linee guida consolidate (CONSORT, PRISMA, GRADE), manchi ancora una risposta pratica alla domanda chiave: quali dati raccogliere e come raccoglierli.

Le raccomandazioni ISSHOOs colmano questo vuoto traducendo i principi dell'equità in strumenti concreti, standardizzati e adattabili a contesti culturali diversi.

Due dataset complementari

Il contributo centrale dell'articolo è la definizione di due insiemi di item:

- **Set A – Minimum dataset:** otto variabili raccomandate per tutta la ricerca sul dolore negli adulti. Include età, sesso, identità di genere, luogo di residenza, razza/etnia e/o identità culturale, livello di istruzione, posizione finanziaria e stato lavorativo. L'obiettivo è garantire una descrizione minima ma armonizzata dei partecipanti, utile per valutare generalizzabilità, effettuare analisi per sottogruppi e favorire il pooling dei dati.

- **Set B – Extended dataset:** trenta item opzionali, organizzati secondo il framework PROGRESS-Plus, che esplorano fattori contestuali (ad esempio discriminazione, capitale sociale, condizioni abitative, religione). Questo set è pensato per essere selezionato in modo flessibile, in funzione delle domande di ricerca e del contesto studiato.

Entrambi i dataset sono accompagnati da indicazioni operative per i ricercatori e da preamboli informativi per i partecipanti, con particolare attenzione alla sensibilità culturale e all'accettabilità etica.

Il valore della collaborazione e del coinvolgimento dei pazienti

Uno degli aspetti più rilevanti del lavoro è l'integrazione sistematica del Patient and Public Involvement (PPI). Oltre il 50% dei partecipanti allo studio Delphi e ai focus group aveva esperienza diretta di dolore persistente. Questi contributi non sono stati accessori, ma hanno influenzato decisioni chiave, come l'esclusione della religione dal dataset minimo e la riformulazione degli item su razza, etnia e identità culturale, uno dei nodi più complessi e dibattuti del progetto.

La gestione di questi temi evidenzia la maturità

del lavoro: anziché semplificare, gli autori riconoscono le tensioni terminologiche, legali e culturali esistenti e propongono soluzioni flessibili, supportate da linee guida per l'adattamento locale.

Implicazioni per la ricerca e oltre

Gli autori non presentano ISSHOOs come un semplice strumento di reporting, ma come un abilitatore di cambiamento strutturale. L'adozione routinaria delle raccomandazioni può migliorare la qualità delle evidenze, supportare politiche di finanziamento più attente all'equità e fornire a riviste e revisori un benchmark concreto per valutare studi sul dolore.

Pur riconoscendo i limiti di rappresentatività globale e linguistica, l'articolo propone un modello esportabile anche oltre il campo del dolore, suggerendo futuri adattamenti per popolazioni specifiche e per altri ambiti della ricerca sanitaria.

In un panorama in cui l'equità è spesso evocata più che messa in pratica, ISSHOOs rappresenta un raro esempio di traduzione metodologica coerente e condivisa. La forza del lavoro risiede meno nella novità concettuale – l'importanza dei determinanti sociali è nota – e più nella capacità di costruire consenso internazionale su strumenti concreti e utilizzabili.

Per i professionisti della ricerca sul dolore, ma anche per decisori, redattori e finanziatori, questo articolo segna un passaggio chiave: rendere sistematicamente visibile chi partecipa alla ricerca, e chi ne resta escluso, come prerequisito per ridurre le disuguaglianze di salute.



Karran EL, Cashin AG, Chiarotto A, Sharma S, Barker T, Boyd MA, Maxwell LJ, Mohabir V, Petkovic J, Tugwell P, Moseley GL; ISSHOOs Group. Identifying Social factors that Stratify Health Opportunities and Outcomes (ISSHOOs) in pain research: consensus recommendations for the collection and reporting of equity-relevant data. *EClinicalMedicine*. 2025 Oct 24;90:103586. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103586. PMID: 41209654; PMCID: PMC12595279.

Per donare il 5xmille

5



codice fiscale 80027230483



Dolore oncologico: perché oggi si soffre ancora troppo e come colmare il divario tra linee guida e realtà clinica



Il dolore è uno dei sintomi più temuti e più invalidanti del cancro. Eppure, nonostante terapie efficaci, linee guida consolidate e persino una legge dedicata, il dolore oncologico continua a essere ampiamente sottotrattato. È questo il paradosso al centro di un recente documento pubblicato su *Current Oncology**, che raccoglie le conclusioni di una tavola rotonda nazionale svoltasi a Roma nel marzo

2025 e che ha coinvolto le principali società scientifiche italiane dell'oncologia, della terapia del dolore e delle cure palliative.

Il messaggio di fondo è chiaro: il problema non è la mancanza di farmaci o di conoscenze scientifiche, ma un insieme di barriere sistemiche, culturali e organizzative che impediscono di tradurre le raccomandazioni in pratica clinica quotidiana.

Un problema diffuso e persistente

I numeri parlano chiaro. Il dolore colpisce quasi la metà dei pazienti oncologici durante i trattamenti attivi e oltre il 70% di quelli con malattia avanzata. In circa un terzo dei casi si tratta di dolore moderato o severo, con un impatto profondo sulla qualità della vita, sulla funzionalità e sull'aderenza alle cure antitumorali.

In Italia, nonostante la Legge 38/2010, che sancisce il diritto del cittadino all'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore, la gestione del dolore oncologico resta disomogenea e spesso tardiva. Le indagini nazionali citate nel documento mostrano una valutazione del dolore ancora irregolare, un uso incompleto degli strumenti validati e un ricorso non sempre appropriato agli oppioidi e alle terapie integrate.

Il primo ostacolo: la formazione insufficiente

Secondo gli esperti riuniti nella tavola rotonda, la principale criticità è la carenza di formazione strutturata. In un'indagine italiana recente, l'85% degli operatori sanitari ha indicato l'insufficiente preparazione in terapia del dolore come il maggiore ostacolo a una gestione efficace. Solo poco più del 20% aveva seguito un percorso formale in medicina del dolore o cure palliative.

Il risultato è una pratica clinica discontinua: dolore non valutato sistematicamente, terapie iniziate in ritardo, titolazioni inadeguate e persistente "oppiofobia", alimentata da timori normativi e culturali più che da reali evidenze cliniche.

Percorsi frammentati e specialismi che non comunicano

Il dolore oncologico richiede un approccio multidisciplinare, ma nella realtà i percorsi di cura restano spesso frammentati. Oncologi,

radioterapisti, anestesisti, palliativisti e specialisti del dolore lavorano troppo spesso in parallelo, senza una reale integrazione. In molti contesti italiani, il coinvolgimento degli specialisti del dolore avviene solo nelle fasi avanzate della malattia, quando il sintomo è ormai complesso e difficile da controllare. Le riunioni multidisciplinari dedicate al dolore sono rare e l'accesso ai servizi specialistici varia fortemente da regione a regione, con un evidente problema di equità.

Ruoli poco chiari, responsabilità diluite

Un altro nodo critico riguarda la scarsa chiarezza dei ruoli professionali. Chi è responsabile della gestione del dolore? Quando deve intervenire lo specialista? Quando è necessario il passaggio alle cure palliative?

Secondo i dati riportati, solo un terzo dei clinici ritiene efficace la comunicazione all'interno del team. Questa ambiguità genera duplicazioni, ritardi nei rinvii e, soprattutto, una gestione non ottimale del dolore complesso, come il dolore neuropatico o il breakthrough cancer pain.

Linee guida difficili da applicare

Le raccomandazioni non mancano: dalle linee guida ESMO ai Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA). Il problema è l'implementazione. Solo una minoranza dei clinici valuta il dolore a ogni visita e ancora meno lo monitora quotidianamente in ospedale.

La regionalizzazione del sistema sanitario italiano, la carenza di personale e la mancanza di strumenti informatici integrati rendono spesso i PDTA documenti teorici, difficili da applicare nei contesti non specialistici o nei centri più piccoli.

Anche i pazienti fanno fatica a chiedere aiuto

Il documento richiama l'attenzione anche sui fattori legati ai pazienti. Paura della dipendenza, timore degli effetti collaterali, convinzione che il dolore sia "inevitabile" o che gli analgesici vadano riservati alla fase terminale contribuiscono a una sottostima del sintomo e a una scarsa aderenza alle terapie prescritte.

Superare queste barriere richiede tempo, comunicazione e programmi educativi strutturati, che oggi sono ancora poco diffusi.

Le proposte: integrare, formare, semplificare

Dalla tavola rotonda emerge una roadmap concreta. Le proposte includono:

- rafforzare la formazione interdisciplinare, inserendo la terapia del dolore nei curricula universitari e specialistici;
- creare centri di orientamento oncologico per valutazioni integrate e precoci;
- promuovere una collaborazione strutturata tra le diverse discipline;
- sviluppare framework terapeutici flessibili, adattabili alle risorse locali;
- investire nell'educazione dei pazienti e nel coinvolgimento attivo nelle decisioni.

Un elemento chiave è il riconoscimento del dolore oncologico cronico come entità diagnostica autonoma nell'ICD-11, un passo che può migliorare la visibilità del problema e favorire una migliore allocazione delle risorse.

Una sfida che riguarda l'intero sistema

Il dolore oncologico non è solo una questione clinica, ma un indicatore della qualità complessiva dell'assistenza. Ridurlo significa migliorare la dignità, la qualità di vita e, in molti casi, anche gli esiti delle cure.

Il documento conclude con un appello chiaro: integrare davvero la gestione del dolore nella cura oncologica, superando i confini disciplinari e trasformando le raccomandazioni in pratica quotidiana. Una sfida complessa, ma non più rinviabile.



*Gentili, M.; Cellini, F.; Consoletti, L.; Di Maio, M.; Fornasari, D.M.M.; Fortini, G.; Krengli, M.; Maranzano, E.; Natoli, S.; Pergolizzi, S.; et al. Bridging Gaps in Cancer Pain Care: Barriers, Solutions, and a Path Forward for Integrated Management. *Curr. Oncol.* 2025, 32, 610. <https://doi.org/10.3390/curroncol32110610>

La ricerca sulla prevalenza e il carico psicologico del dolore cronico in Italia



Un recente studio basato sui dati del 2019 dell'European Health Interview Survey (EHIS) ha aggiornato le stime sulla prevalenza del dolore cronico (CP) nella popolazione italiana, rilevando che circa il 24,1% degli adulti soffre di dolore persistente da almeno tre mesi. Ciò corrisponde a circa 10,5 milioni di persone, con un aumento dell'incidenza con l'età e una prevalenza maggiore nelle donne, che rappresentano il 60,7% dei casi. Il dolore cronico grave interessa quasi un terzo delle persone affette, e nella maggioranza dei casi (54,3%) è associato a una malattia diagnosticata, mentre in oltre il 13% delle situazioni la causa resta sconosciuta.

La ricerca ha evidenziato che il dolore cronico influisce pesantemente sulla qualità della vita, aumentando notevolmente il rischio di limitazioni nelle attività quotidiane,

difficoltà nella partecipazione sociale e assenze dal lavoro. I soggetti con dolore cronico grave presentano un rischio molte volte superiore di depressione (OR 7.10) e ansia grave (OR 7.03) rispetto alle persone senza dolore. Inoltre, coloro che soffrono di dolore cronico tendono a utilizzare maggiormente i servizi sanitari, con frequenze più alte di visite mediche, specialistica e diagnostica.

Un'analisi specifica sulla sottopopolazione con diagnosi di depressione o ansia grave ha mostrato che chi convive con dolore cronico tende a consultare meno gli specialisti di salute mentale rispetto a chi non soffre di dolore (OR 0.75), mentre presenta maggiori difficoltà nell'accesso alle cure psicologiche per motivi finanziari (OR 1.57). Questi dati indicano un gap significativo nei servizi di supporto psicologico per chi soffre di dolore cronico associato a disturbi mentali.

In termini di geografia, il dolore cronico mostra una diffusione omogenea su tutto il territorio nazionale, con un trend in aumento nelle fasce di età più avanzate e con un picco nelle regioni del Sud Italia. Le cause più frequenti sono le malattie diagnosticate, seguite dai traumi, mentre circa il 15% degli intervistati non assume alcun trattamento contro il dolore, nonostante alcuni presentino dolore severo. Ciò suggerisce la necessità di ampliare le strategie di gestione integrata, considerando anche le comorbidità psicologiche e la possibile sottoutilizzazione delle terapie disponibili.

Gli autori sottolineano l'importanza di un approccio multidisciplinare nel trattamento del dolore cronico, con screening sistematici per disturbi mentali, migliore integrazione tra servizi sanitari e campagne di sensibilizzazione per ridurre lo stigma verso le cure psicologiche. La ricerca enfatizza il valore di monitorare periodicamente l'epidemiologia del dolore cronico in

Italia, anche in considerazione delle possibili influenze post-pandemia da COVID-19. Sono inoltre evidenziate delle lacune metodologiche, legate al disegno osservazionale e alla natura autodenunciata dei dati, ma il lavoro contribuisce significativamente a fornire basi solide per future politiche sanitarie

Punti chiave della ricerca

- Il 24,1% degli adulti italiani soffre di dolore cronico persistente, pari a circa 10,5 milioni di persone.
- Il dolore cronico colpisce soprattutto le donne e la prevalenza aumenta con l'età, con un picco nelle regioni meridionali.
- Il 29,4% dei pazienti con dolore cronico riferisce dolore grave o molto grave.
- Solo il 54,3% dei casi di dolore cronico è associato a malattie diagnosticate, mentre oltre il 13% è senza diagnosi precisa.
- Il dolore cronico è associato a maggiori limitazioni nelle attività quotidiane, difficoltà sociali, assenze lavorative, depressione e ansia.
- Chi soffre di dolore cronico con comorbidità depressive o ansiose consulta meno i servizi di salute mentale e affronta maggiori barriere finanziarie all'accesso alle cure.
- Una frazione significativa di persone con dolore severo non riceve alcun trattamento o percepisce una scarsa efficacia delle terapie.
- Lo studio sottolinea la necessità di programmi multidisciplinari integrati e di monitoraggio periodico del dolore cronico in Italia, anche per valutare gli effetti post COVID-19.



Maraschini, A.; Tenti, M.; Raffaelli, W.; Iannucci, L.; Gargiulo, L.; Burgio, A.; Minelli, G.; Fagnani, C.; Medda, E.; Ferri, M.; et al. Chronic Pain Prevalence and Psychosocial Burden in the Italian Population from the 2019 European Health Interview Survey. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2025, 22, 1395. <https://doi.org/10.3390/ijerph22091395>

Mal di testa, un'epidemia silenziosa: 2,9 miliardi di persone colpite nel mondo

Il mal di testa non è solo un disturbo fastidioso, ma una delle principali cause di disabilità a livello globale.. Secondo lo studio Global Burden of Disease Study, la più ampia analisi mai condotta sull'impatto delle malattie nella popolazione mondiale, nel 2023 2,9 miliardi di persone convivevano con un disturbo da cefalea, pari a oltre un terzo della popolazione globale. Un dato che colloca le cefalee tra le condizioni più diffuse in assoluto e tra le prime cause di perdita di salute, misurata in anni vissuti con disabilità (Years Lived with Disability, YLD).

Emicrania e cefalea tensiva: diffuse, ma non uguali

Lo studio prende in esame le tre forme di cefalea con maggiore impatto sulla salute pubblica: emicrania, cefalea di tipo tensivo e cefalea da abuso di farmaci. La cefalea tensiva è la più comune, con una prevalenza globale del 24,9%, mentre l'emicrania colpisce circa il 14,1% della popolazione mondiale. Ma la frequenza non racconta tutta la storia. Nonostante sia meno diffusa, l'emicrania è di gran lunga la forma più invalidante: nel 2023 è stata responsabile di oltre il 90% del carico globale di disabilità attribuibile alle cefalee. In termini comparativi, l'emicrania si colloca all'ottavo posto tra tutte le malattie per anni vissuti con disabili-



tà, una posizione rimasta sostanzialmente invariata negli ultimi trent'anni.

Donne più colpite, e non solo per prevalenza

Uno dei risultati più netti dello studio riguarda le differenze di genere. Il carico di disabilità legato alle cefalee è più che doppio nelle donne rispetto agli uomini: 739,9 contro 346,1 YLD per 100.000 abitanti. La ragione non risiede soltanto in una maggiore prevalenza dell'emicrania nel sesso femminile. Per la prima volta, il GBD 2023 ha stimato in modo dettagliato il tempo effettivamente trascorso con il mal di testa, dimostrando che le donne, a parità di diagnosi, passano più tempo con i sintomi rispetto agli uomini e che questo tempo aumenta con l'età. Un affinamento metodologico che ha reso le stime più precise e ha ridotto significativamente le incertezze rispetto alle edizioni precedenti.

L'abuso di farmaci: una quota evitabile di sofferenza

Tra i risultati più rilevanti sul piano clinico e preventivo emerge il ruolo della cefalea da abuso di farmaci, una condizione che non nasce spontaneamente ma deriva dall'uso eccessivo di analgesici e farmaci sintomatici per il trattamento delle cefalee primarie.

Secondo le stime, oltre il 20% del carico globale di disabilità da cefalea è riconducibile a questo meccanismo. In particolare, l'abuso di farmaci contribuisce a più della metà degli anni vissuti con disabilità attribuiti alla cefalea tensiva e a una quota significativa di quelli dovuti all'emicrania. Un dato che suggerisce come una parte consistente della sofferenza associata al mal di testa potrebbe essere prevenuta attraverso un uso più appropriato dei farmaci e una migliore educazione sanitaria.

Un problema stabile nel tempo

Dal confronto tra il 1990 e il 2023 emerge un altro elemento chiave: la prevalenza e il carico delle cefalee sono rimasti sostanzialmente stabili nel corso di oltre trent'anni. Nessuna regione del mondo mostra riduzioni significative, e le differenze geografiche risultano contenute. Questo significa che, nonostante i progressi terapeutici e l'introduzione di nuovi farmaci specifici per l'emicrania, l'impatto complessivo delle cefalee sulla salute pubblica non è diminuito. Secondo gli autori, ciò dipende in larga parte da una combinazione di fattori: scarsa organizzazione dei servizi dedicati, accesso limitato alle cure in molti Paesi e uso non corretto delle terapie disponibili.

Curare meglio è possibile

Il messaggio finale dello studio è chiaro: le cefalee rappresentano una delle grandi sfide sanitarie globali, ma non una sfida senza soluzioni. Esistono trattamenti efficaci e relativamente poco costosi, soprattutto se inseriti in servizi strutturati di assistenza primaria, accompagnati da programmi di educazione rivolti sia ai pazienti sia agli operatori sanitari. Ridurre l'abuso di farmaci, migliorare la diagnosi, garantire l'accesso alle terapie preventive e organizzare meglio i percorsi di cura potrebbe tradursi in milioni di anni di vita in buona salute recuperati. In un mondo che invecchia e in cui la disabilità pesa sempre di più sui sistemi sanitari, anche il "semplice" mal di testa merita di essere preso molto sul serio.



GBD 2023 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of headache disorders, 1990-2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *Lancet Neurol.* 2025 Dec;24(12):1005-1015. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00402-8. PMID: 41240916; PMCID: PMC12612381.

Il dolore nella relazione del Parlamento europeo sui diritti delle persone con disabilità



L'emendamento 24 nella Relazione del Parlamento Europeo sulla strategia dell'UE per le persone con disabilità post-2024 inserisce il dolore cronico come il problema di salute più diffuso in Europa e una delle principali cause di disabilità, evidenziandone i molteplici impatti e lo stretto legame con i problemi di salute mentale.

L'emendamento era tra quelli proposti dalla piattaforma Societal Impact of Pain (SIP) che hanno garantito che il dolore cronico fosse menzionato in diversi punti.

Riconoscimento dell'impatto del dolore

"(...) considerando che il dolore cronico è la patologia più diffusa in Europa, colpisce circa 150 milioni di persone (pari a circa il 20% della popolazione europea) ed è una delle principali cause di disabilità; che ha un impatto grave sulla qualità della vita, limita la partecipazione al lavoro e all'istruzione ed è correlato a problemi di salute mentale; (...)"

Il dolore cronico come grave disturbo neurologico

L'emendamento 27 esorta la Commissione europea e gli Stati membri ad adottare le misure necessarie per armonizzare e accelerare il riconoscimento dei gravi disturbi neurologici e gravi casi di neurodivergenza che comprendono un'ampia gamma di patologie che colpiscono il cervello (ad esempio, il dolore cronico), e a garantire l'accesso a numerosi servizi che si occupano di tali patologie.

"[Il Parlamento europeo] esorta la Commissione e gli Stati membri ad adottare le misure necessarie per armonizzare e accelerare il riconoscimento dei disturbi neurologici gravi e dei casi neurodivergenti gravi che comprendono un'ampia gamma di condizioni che colpiscono il cervello, i nervi e il midollo spinale, come l'autismo e altri disturbi dello spettro autistico, la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), la demenza e il dolore cronico, garantendo l'accesso ai meccanismi di protezione sociale, alle tecnologie assistive, all'assistenza personale e alle cure palliative, ove appropriato e senza ritardi amministrativi; (...)"

Salute mentale e dolore cronico

L'emendamento 29 sottolinea che le condizioni di salute mentale non trattate, spesso concomitanti con il dolore cronico, possono avere un impatto negativo sulla capacità lavorativa degli individui e sul loro benessere.

"[Il Parlamento europeo] (...) sottolinea che le condizioni di salute mentale non trattate, spesso concomitanti con il dolore cronico e altre malattie croniche che causano disabilità, possono avere un impatto negativo sulla capacità lavorativa degli individui e sul loro benessere; (...)"



Il testo completo è disponibile qui:
https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/A-10-2025-0211_EN.pdf

www.aisd.it

