HIGHLIGHTS

del 3° Congresso Nazionale

G.U.I.D.A.

Roma, 16-18 settembre 2021

SOCIETÀ ITALIANA
G.U.I.D.A.
PER LA GESTIONE UNIFICATA E INTERDISCIPLINARE
DEL DOLORE MUSCOLO-SCHELETRICO E DELL'ALGODISTROFIA

PHARMASTAR
il Giornale online sui Farmaci

GUIDA 04.indd 1 21/12/21 10:14

PHARMASTAR
www.pharmastar.it
Registrazione al Tribunale di Milano
n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE
MedicalStar
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano
info@medicalstar.it - www.medicalstar.it

AVVERTENZE PER I LETTORI
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

DIRETTORE RESPONSABILE
Danilo Magliano

PROGETTO E GRAFICA
Francesca Bezzan - www.franbe.it

STAMPA
Faenza Printing Industries Spa

HANNO REALIZZATO QUESTO SPECIALE

Danilo Ruggeri

Paola Liverani

Elisa Spelta

Emilia Vaccaro

INDICE

Nuove acquisizioni sull'algodistrofia 3
Prof. Giovanni Iolascon

Bone edema e algodistrofia 4
Dott. Giuseppe Toro

Il processo di cronicizzazione del dolore 5
Prof. Diego Fornasari

La terapia del dolore cronico ai tempi del COVID-19 8
Prof. Giustino Varrassi

Il dolore nei bambini 9
Dott. Marcello Marri

Dolore post-chirurgico in ortopedia 10
Prof. Umberto Tarantino
Prof.ssa Maria Caterina Pace
Prof. Marco Invernizzi

Dolore muscoloscheletrico e Covid-19 12
Prof.ssa Ombretta Di Munno

Low back pain: appropriatezza gestionale e terapeutica 14
Dott. Stefano Stisi

La gestione del low back pain acuto 16
Prof. Giulia Letizia Mauro

GUIDA 04.indd 2 21/12/21 10:14

Nuove acquisizioni sull'algodistrofia

Tratto dalla relazione del **Prof. Giovanni Iolascon**
Ordinario di Medicina Fisica e Riabilitativa Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli, Direttore esecutivo G.U.I.D.A.

L'algodistrofia è andata incontro negli anni a una serie di cambiamenti classificativi fino ad arrivare alla attuale definizione di sindrome dolorosa regionale complessa (CRPS). Questa sindrome è oggi suddivisa in 3 tipologie (tipo1, tipo2 e NOS o non altrimenti specificata) ed è definita sulla base di un consenso di tipo clinico come una sindrome dolorosa caratterizzata dalla presenza di iperalgesia, allodinia, e sintomi e segni vasomotori, sudomotori.

Epidemiologia non del tutto chiara

L'incidenza della patologia nella popolazione generale non è ancora chiara. Alcuni lavori americani indicano un'incidenza di 5,5 casi per 100.000 abitanti per anno mentre altri lavori europei indicano numeriche di 26,8 casi per 100.000 abitanti per anno. Un recente studio sulla casistica più ampia mai valutata ha riportato un'incidenza di 13,6 casi per 100.000 abitanti per anno.

Le evidenze oggi acclarate riguardano l'aumento dell'incidenza con il crescere dell'età fino a 70 anni, una prevalenza di 3-4 volte maggiore nel sesso femminile, un più frequente coinvolgimento dell'arto superiore rispetto all'arto inferiore (60% vs 40%, rispettivamente) e una maggiore prevalenza del tipo 1 rispetto al tipo 2, con un rapporto di 7:1.

L'algodistrofia è una patologia complessa che presenta ancora molteplici aspetti da chiarire, a partire dalla classificazione, l'epidemiologia l'eziopatogenesi, la clinica, l'evoluzione e fino alla terapia stessa.

Gli aspetti ancora non del tutto chiariti si riverberano in un percorso del paziente, o patient journey, particolarmente difficoltoso che può anche determinare impatti gravi personali e clinici della persona affetta dalla malattia. La mancanza di una diagnosi tempestiva può portare addirittura a una cronicizzazione di una malattia fortemente invalidante e dolorosa. La precocità diagnostica è, infatti, un elemento cardine ai fini dell'appropriatezza terapeutica: più precoce è la diagnosi, più precoce la terapia e maggiori sono le possibilità di successo. Per esempio, la presenza di un dolore inspiegabilmente elevato dopo una settimana dalla frattura del Colles rappresenta un rischio di comparsa di algodistrofia nel periodo successivo alla guargione della frattura.

Fattori di rischio e patogenesi

In merito ai fattori di rischio e biomarkers, è opportuno sottolineare che la probabilità di sviluppare algodistrofia è, come già detto, più elevata nel sesso femminile, in caso di trauma ad alta energia o di frattura grave.

Esistono alcuni biomarkers di tipo neuropsicologico e di tipo psicofisico da tenere in considerazione, come i disturbi della rappresentazione corporea o della percezione corporea o la ridotta soglia del dolore alla pressione.

Sulla patogenesi la ricerca non ha ancora dato risposte definitive, per cui oggi esistono diverse ipotesi che chiamano in causa vari meccanismi, da fattori infiammatori e immunitari, a lesioni nervose, a danni da riperfusione post- ischemia o a stress ossidativo, a una sensibilizzazione centrale o periferica.

Un punto a cui è dedicata particolare attenzione riguarda la sequenza temporale nello sviluppo della CRPS. L'obiettivo, infatti, è che il processo che determina la patologia sia bloccato prima che si instaurino i meccanismi endocrini, autonomici e immunitari che possono condurre alla cronicizzazione, rendendo difficilmente controllabile la malattia.

In una ipotesi globale di interpretazione dell'algodistrofia, è possibile pensare che un evento stressante come un trauma o un intervento chirurgico insorto in una condizione influenzata da fattori psicosociali, genetici, epigenetici, dia luogo normalmente a una risposta adattativa di guarigione, ma può talvolta condurre a una risposta maladattativa rappresentata dalla CRPS.

Criticità ancora aperte

Questa patologia, comunque, presenta ancora diverse criticità. In quest'ultimo anno la International Association for the Study of Pain (IASP) ha individuato come problematiche ancora aperte la non corrispondenza diagnostica con l'ICD-11, la suddivisione in sottotipi della CRPS e le procedure diagnostiche. Nel dettaglio, per quanto riguarda le criticità di corrispondenza diagnostica viene proposta una modifica che superi l'inquadramento attuale della CRPS come disturbo autonomo focale segmentale, sostituendolo con la definizione di dolore cronico primario.

GUIDA 04.indd 3 21/12/21 10:14

In merito ai sottogruppi, la IASP propone alcune modifiche alla classificazione di CRPS non altrimenti specificata (NOS) inserendo una distinzione tra le forme primitivamente calde (di natura flogistica) e quelle primitivamente fredde (di natura distrofica/atrofica).

Per quanto riguarda la terapia, infine, la terapia farmacologica con bisfosfonati, ed in particolare neridronato, se precocemente istituita ed adeguatamente somministrata, ha significativi effetti benefici.

Bone edema e algodistrofia

Tratto dalla relazione del **Dott. Giuseppe Toro**
Ricercatore in Ortopedia e Traumatologia, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

Nella valutazione della sindrome algodistrofica si ricorre spesso a indagini diagnostiche come la risonanza magnetica (RMN) quando non si riesce a trovare una chiara spiegazione alla sintomatologia riferita. In questi casi è possibile rilevare la presenza di edema osseo.

Va subito premesso che la definizione di questa condizione non è esattamente corretta perché nelle analisi istologiche non si riescono a individuare lesioni di tipo edematoso. Oggi, quindi, si parla di lesione del midollo osseo (bone marrow lesion, BML), individuando con questo termine delle alterazioni del segnale reperibile alla risonanza magnetica (RMN) in quelle sequenza definite responsive ai fluidi come le T2 e le STIR (short tau inversion recovery).

Da un punto di vista patogenetico, questa condizione è una risposta anomala dell'osso a uno stimolo esterno: può essere indice di un comportamento anomalo osseo, può precedere la comparsa di una patologia di cui è il primo sintomo oppure accompagnare una patologia in tutto il suo decorso o avvenire periodicamente nel corso di una malattia.

In termini classificativi, la differenziazione dell'edema osseo è complessa, per cui la forma più semplice di suddivisione è quella che indica l'edema osseo come traumatico o non traumatico.

Edema osseo traumatico e autraumatico

L'edema osseo traumatico si osserva a seguito di un trauma acuto o ripetuto da sovrautilizzo.

Le lesioni traumatiche più comuni sono quelle secondarie a una contusione ossea diretta come può avvenire nella distorsione del ginocchio con lesione del legamento crociato anteriore.

Una forma peculiare di edema osseo è l'osteonecrosi spontanea del ginocchio (spontaneous osteonecrosis of the knee, SONK), secondaria a fratture da insufficienza dell'osso subcondrale, che comporta accumulo di liquido nel midollo osseo, con edema, ischemia localizzata ed eventuale necrosi. La SONK colpisce principalmente il condilo femorale mediale e interessa più frequentemente il genere femminile.

L'edema osseo non traumatico è legato a diverse condizioni patologiche, come l'osteoporosi migratoria regionale, l'osteoporosi transitoria, l'osteonecrosi della testa del femore e anche la CRPS, dalle quali deve essere distinto per arrivare a una definizione diagnostica precoce ed iniziare tempestivamente il suo trattamento.

Come in precedenza accennato l'edema osseo può correlarsi ad algodistrofia. Alla RMN eseguita in un paziente algodistrofico si osserva generalmente edema dell'osso generalizzato, con presenza anche di edema sottocutaneo.

Recenti acquisizioni in termini di terapia dell'algodistrofia

Il congresso GUIDA ha offerto l'opportunità di una puntualizzazione sulle opzioni terapeutiche per l'algodistrofia, ribadendo il ruolo dei bisfosfonati e in particolare di neridronato. Questo farmaco ha dimostrato una risposta clinicamente rilevante (riduzione della sintomatologia dolorosa del 73,2% vs 32,5% del placebo). Attualmente il neridronato ha indicazione algodistrofia quando somministrato per via endovenosa al dosaggio di 100 mg per 4 infusioni in 10 giorni.

GUIDA 04.indd 4 21/12/21 10:14

Il processo di cronicizzazione del dolore

Tratto dalla relazione del **Prof. Diego Fornasari**
Professore associato di Farmacologia, Università degli Studi di Milano

Cronicizzazione del dolore, quali i processi coinvolti?

Il dolore cronico è correlato alla nostra plasticità neuronale, che purtroppo in alcune circostanze è mal adattativa. Questo accade non solo nel dolore cronico ma anche nella dipendenza, nella depressione ed in altre condizioni in cui le strutture neurali più alte possono subire modificazioni.

Classificazione del dolore cronico

La International Association for the Study of Pain (IASP) ha recentemente elaborato una nuova classificazione del dolore in cui viene sottolineato il ruolo della plasticità neuronale, un fenomeno proprio del dolore cronico. Il nuovo inquadramento del dolore proposto dalla IASP differenzia il dolore cronico in dolore cronico primario e dolore cronico secondario.

Il dolore cronico primario è stato ridefinito, con il termine di dolore nociplastico, che sottointende la presenza di una plasticità neuronale mal adattativa alla base delle patologie di chronic primary pain (fibromialgia, algodistrofia ed altre condizioni in cui non si riesce ad identificare un primum movens).

L'altra tipologia, invece, è il dolore cronico secondario che è associato ad una causa nota. È possibile eliminare definitivamente questo dolore riuscendo a rimuovere la causa. Anche per questa tipologia di dolore la plasticità neuronale è fondamentale.

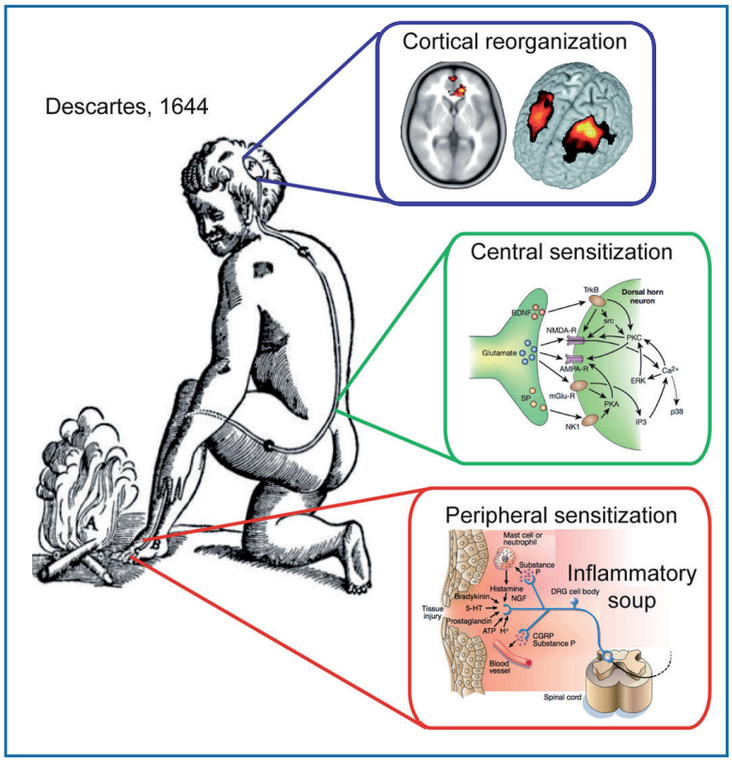
Oltre alla classificazione IASP, nel 2010 il neurobiologo Clifford J. Woolf propose una classificazione del dolore sulla base dei meccanismi patogenetici che lo generano. Sostanzialmente, ci sono tante tipologie di dolore ma i meccanismi patogenetici del dolore sono pochi:

- dolore nocicettivo fisiologico che è il dolore allarme;
- il dolore infiammatorio in cui il sistema segnala un problema in un tessuto;
- il dolore patologico cioè il dolore neuropatico nel quale è il sistema nocicettivo che è alterato;
- il dolore disfunzionale cioè il dolore nociplastico, quindi, un dolore cronico primario in cui non si instaura infiammazione, non ci sono lesioni di fibre ma vi è presenza di dolore perché il sistema è sensibilizzato a livello centrale.

Ruolo della sensibilizzazione nel processo di cronicizzazione del dolore

Per capire quando un dolore periferico che persiste nel tempo possa lentamente cronicizzare bisogna considerare innanzitutto la fisiologia della sinapsi spinale.

Un esempio è la sinapsi glutammatergica in cui il glutammato in condizioni fisiologiche si lega soprattutto al recettore ionotropico AMPA, recettore canale che, aprendosi, per-



GUIDA 04.indd 5 21/12/21 10:14

mette l'ingresso del sodio comportando così una depolarizzazione della membrana.

Se gli impulsi provenienti dalla periferia sono particolarmente intensi e, quindi, la quantità di glutammato rilasciata è particolarmente abbondante, quest'ultimo è in grado di attivare il recettore NMDA determinando la sua apertura e l'ingresso all'interno del neurone di cationi, particolare di calcio. Il canale NMDA normalmente è chiuso dal magnesio ma in caso di una forte depolarizzazione della membrana postsinaptica, il magnesio non blocca più il canale mentre il calcio entra ed inizia questo processo. La modificazione dello stato recettoriale provoca l'attivazione di chinasi a loro volta in grado di innescare una serie di fenomeni a cascata che arrivano a interessare il nucleo cellulare e a modificare l'espressione genica. Tutto ciò si instaura nel dolore cronico, nel dolore acuto post-traumatico, nel dolore post-chirurgico, tutte condizioni sia di natura infiammatoria che di natura neuropatica periferica.

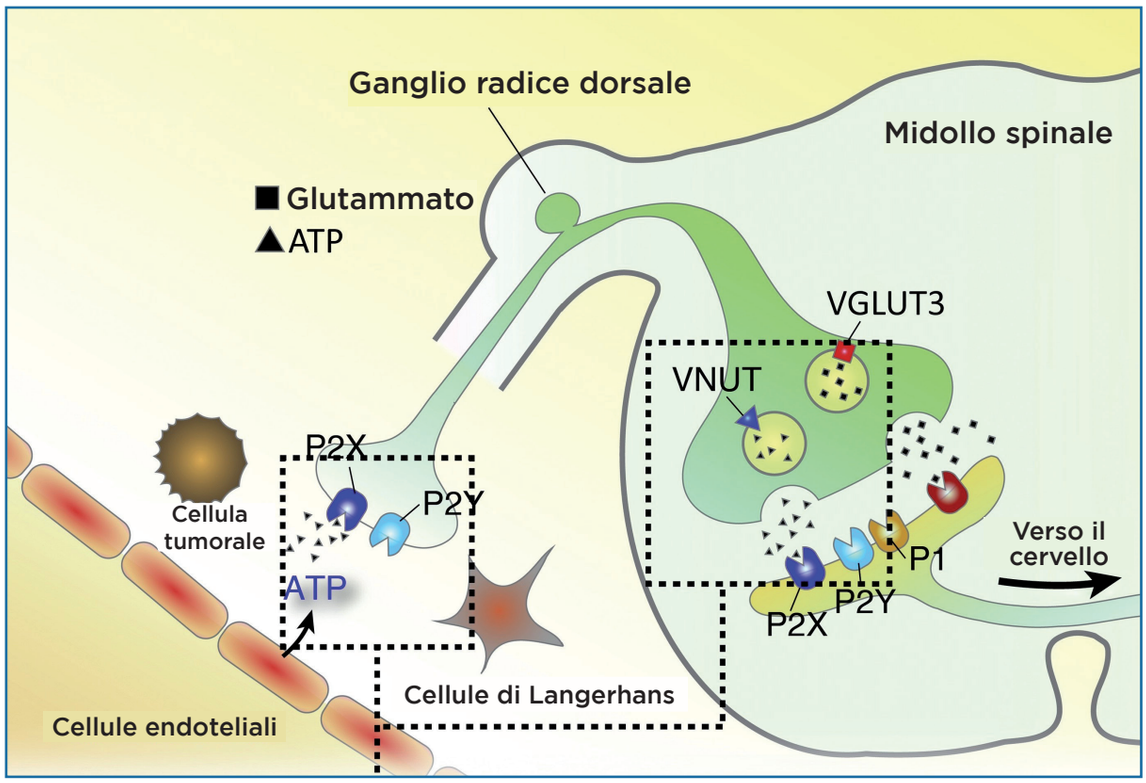
Nella sensibilizzazione della sinapsi, un ruolo importante è svolto dall'adenosin-trifosfato (ATP), neurotrasmettitore ben noto e utilizzato nel corso dell'evoluzione da molte specie.

Solo in seguito a uno stimolo di elevata intensità, si verifica una produzione massiccia di ATP e quindi attivazione dei recettori purinergici P2X che determinano l'ingresso di una rilevante quantità di calcio che attiva le cellule della glia (in cui sono presenti numerosi recettori P2X), un processo abbastanza rapido in cui viene rilasciata una sostanza estremamente importante per la sinapsi, il BDNF (fattore neurotrofico cerebrale). Si tratta di una neurotrofina importante perché coinvolta nella sopravvivenza e nel differenziamento neuronale, nella plasticità sinaptica, nella formazione delle sinapsi e nella neurogenesi del cervello adulto.

In questa cascata di eventi in cui sono coinvolti il rilascio di acido gamma-amino butirrico (GABA), i suoi recettori, i trasportatori del cloro e il BDNF, si instaurano fenomeni di sensibilizzazione che conducono a un aumento del dolore.

Un altro meccanismo di sensibilizzazione periferica ha come attore il Nerve Growth Factor (NGF), che deriva dai tessuti danneggiati e va direttamente ad attivare la punta del nocicettore dove ci sono i suoi recettori.

Inoltre, il complesso recettore-NGF agisce nel ganglio del neurone dorsale regolando l'espressione genica; NGF è anche un attivatore delle cellule infiammatorie con rilascio di prostaglandine.



GUIDA 04.indd 6 21/12/21 10:14

La Pain Matrix

Tutti questi impulsi se riescono a passare attraverso il midollo raggiungono la cosiddetta pain matrix che è l'insieme di alcune strutture che elaborano fisiologicamente gli stimoli nocicettivi, ma che possono venire modificate se questi stimoli sono intensi. Ciò accade ad esempio nella fibromialgia, in cui si pensava avvenisse un invecchiamento accelerato dello spessore della corteccia, ma in realtà oggi sappiamo che si tratta di modifiche nelle connessioni.

Analogamente, è stato osservato che, dopo tre anni di low back pain con componente neuropatica, si verifica una deformazione anteriore dell'ippocampo, cioè una modificazione del circuito che si associa a disturbi cognitivi, nella donna ma non nell'uomo. Tale evento può quindi essere considerato un marcatore di genere di dolore cronico.

Dolore reversibile o irreversibile?

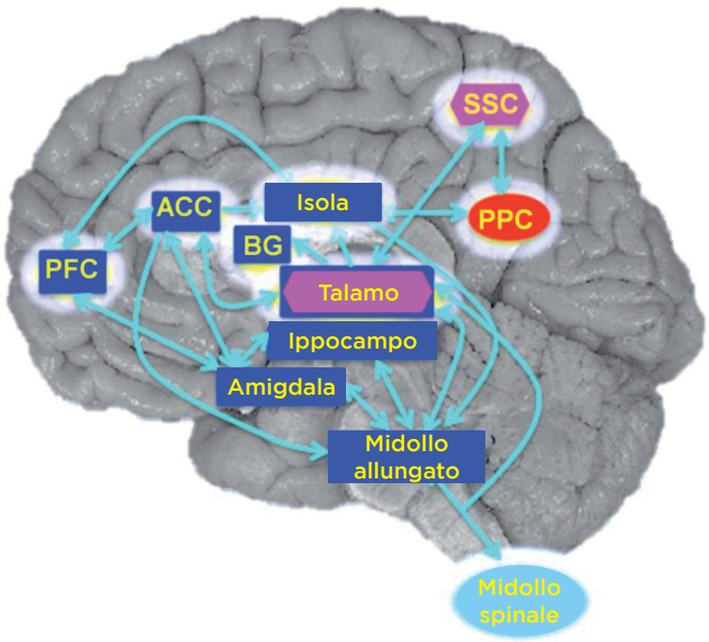
Nel dolore funzionale, in cui si attuano delle modifiche soprattutto di natura biochimica e molecolare, la situazione è spesso reversibile. Nella plasticità strutturale, invece, è molto difficile la reversibilità, perché la via nocicettiva è stata profondamente modificata. Non tutte le modificazioni strutturali però sono irreversibili: se viene fatto un intervento (per esempio chirurgico) corretto, alcune di queste sono reversibili. Il dolore persistente va trattato subito e va trattato sempre.

Il dolore modifica le vie su cui viaggia, dalla periferia, dove si hanno fenomeni di sensibilizzazione periferica, al midollo spinale. La plasticità è un fenomeno intrinseco al dolore; la cronicizzazione è l'instaurarsi di questi meccanismi di plasticità neuronale.

Conclusioni

In conclusione, nelle patologie accompagnate da dolore cronico si attua una vera e propria riorganizzazione delle connessioni neuronali.

Il dolore varia molto da individuo a individuo: può essere influenzato infatti sia da alterazioni a livello del midollo spinale che da modifiche a livello delle strutture cerebrali superiori della Pain Matrix. Queste ultime infatti possono essere modificate da alcuni eventi quali per esempio i traumi emotivi. La pain persistance è il risultato di un midollo spinale sensibilizzato e di aree corticolimbiche alterate.



Componenti della Pain Matrix
Sensoriale/discriminativa • Talamo • Corteccia somatosensoriale (SSC)
Affettiva • Midollo allungato • Talamo • Sistemoa limbico - Amigdala - Ippocampo - Gangli della base (BG) • Corteccia prefrontale (PFC) • Corteccia del cingolo anteriore (ACC) • Isola
Associativa • Corteccia parietale posteriore (PPC)

GUIDA 04.indd 7 21/12/21 10:14

La terapia del dolore cronico ai tempi del COVID-19

Tratto dalla relazione del **Prof. Giustino Varrassi**
Presidente Paolo Procacci Foundation
Professore di Anestesiologia e Medicina del Dolore

La pandemia di Covid-19, tra le varie problematiche di ordine sanitario, si è caratterizzata anche per la difficoltà nella gestione dei pazienti anziani con cronicità come il dolore cronico.

Come chiarito ormai da quasi un trentennio, il dolore cronico è riconosciuto come una patologia a sé stante, con una sua propria definizione e tassonomia.

Già oggi la prevalenza del dolore cronico in Europa è nell'ordine del 20-25% nella popolazione generale. Questa patologia nel soggetto anziano rappresenta una problematica rilevante e lo sarà ancora di più in un futuro prossimo alla luce dell'invecchiamento della popolazione generale. Si stima, infatti, che nel 2030 il 20% della popolazione globale avrà un'età superiore a 65 anni e oltre il 60% di questa popolazione sarà interessata da dolore cronico.

Nella popolazione anziana, tuttavia, questa patologia è ancora ampiamente sottostimata anche perché molti anziani ritengono il dolore una componente naturale dell'invecchiamento e non ne parlano con il proprio medico curante.

Le tipologie di dolore più comuni nel paziente anziano sono costituite dal dolore del rachide a livello cervicale e lombare, dai dolori muscoloscheletrici, dai dolori neuropatici periferici e dai dolori articolari.

Il dolore cronico in un soggetto anziano ha rilevanti conseguenze, come l'invalidità nel compiere le azioni quotidiane, la depressione e quindi lo scadimento della qualità della vita. Tutto ciò si riverbera in un aumento dei costi a carico del sistema sanitario nazionale per la cura di questi pazienti.

Ripercussioni sull'assistenza ai pazienti con dolore

Questo scenario di per sé problematico si è ulteriormente aggravato con il diffondersi della pandemia di Covid-19, che ha indotto un disagio psicologico sfociato in un importante incremento dell'incidenza di ansia e depressione e ha comportato la necessità dell'elaborazione di nuove modalità assistenziali. Da un anno e mezzo a questa parte, viviamo, infatti, in un'epoca in cui il sistema sanitario è completamente concentrato sul tema del paziente con Covid-19.

Le cronicità e in particolare il dolore, che non è mai stato una priorità nell'ambito della medicina, purtroppo hanno ricevuto ancora meno attenzioni. Tuttavia, questi pazienti hanno delle necessità mediche a cui dare risposte. La pandemia ha, così, dato una spinta propulsiva a varie soluzioni di visita a distanza come la telemedicina, che è stata fortemente suggerita per il trattamento al domicilio di pazienti con dolore cronico.

La telemedicina, per quanto abbia dei chiari limiti applicativi, ha delle potenzialità nel trattamento del dolore: ha un costo modesto; consente un servizio accettabile in alcuni casi; permette di eseguire un triage per capire quali pazienti necessitino una visita in presenza o un intervento non differibile; consente di valutare un trattamento in corso di un paziente con dolore, e comunque risulta gradita al paziente poiché riduce l'ansia e modula gli aspetti emozionali.

Per descrivere come la gestione del dolore nell'anziano sia stata modificata dal Covid-19

Potenzialità della telemedicina nella gestione del dolore cronico

- Erogazione di un servizio sicuro ed efficiente
- Effettuazione di un triage per verificare l'urgenza di una visita in presenza
- Valutazione del paziente e dei trattamenti per il dolore
- Aiuto nella risoluzione delle preoccupazioni dei pazienti
- Realizzazione di un management biopsicosociale del dolore
- Valutazione e trattamento dello stress correlato al dolore o alla pandemia

GUIDA 04.indd 8 21/12/21 10:14

bisogna concentrare l'attenzione su due tipi di trattamento: il trattamento farmacologico e il trattamento interventistico.

Impatto di Covid-19 sulla gestione farmacologica del dolore cronico nell'anziano

Covid-19 ha avuto delle riverberazioni sull'uso delle classi di farmaci impiegati nella terapia del dolore. Di seguito vengono analizzate le principali classi farmacologiche.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) – Questo gruppo di farmaci, che è il più utilizzato contro il dolore, è stato fortemente criticato all'inizio del 2020 sulla base di alcune ipotesi, dimostratesi poi infondate, secondo cui i FANS avrebbero potuto aggravare la Covid-19. Questa correlazione è stata del tutto smentita, per cui oggi questi farmaci possono essere prescritti con tranquillità.

Steroidi e immunosoppressori - Uno dei problemi chiave degli steroidi è la loro attività immunosoppressiva, che può esporre a un maggior pericolo di malattie virali, Covid-19 compresa.

La possibilità di utilizzare metodiche interventistiche per il dolore cronico riduce la necessità di ricorrere a steroidi e quindi di avere immunosoppressione.

Oppioidi – Nelle condizioni di stress, come per esempio in questo momento storico che stiamo vivendo, si può assistere a una esacerbazione del dolore cronico e quindi a una maggior richiesta di analgesici più potenti, come gli oppioidi. Va ricordata al proposito l'esistenza di una ampia letteratura che dimostra come una utilizzazione di oppioidi per un lungo periodo di tempo possa correlarsi a una maggiore incidenza di infezioni per l'interferenza sul funzionamento del sistema immunitario.

È ragionevole prescrivere oppioidi solo per periodi limitati come nel caso di un dolore acuto episodico o una riacutizzazione di un dolore cronico. Qualora la terapia debba essere prolungata oltre le due settimane, è raccomandabile la visita di persona per verificare che il paziente possa eventualmente essere trattato con una procedura interventistica.

Conclusioni

Il dolore cronico è una patologia molto frequente soprattutto nei soggetti anziani. La pandemia di Covid-19 ha prodotto una serie di difficoltà nella normale assistenza ai pazienti con dolore cronico che hanno spinto a utilizzare soluzioni tecnologiche per gestire a distanza i pazienti.

La telemedicina, in tal senso, è stata ampiamente suggerita dalla letteratura, ma si tratta di una metodica di assistenza che presenta ancora svariate problematiche.

Nel trattamento del dolore cronico, l'uso degli analgesici prescritti a distanza ha dei limiti, soprattutto quando si parla di oppioidi.

Il trattamento interventistico del dolore cronico può costituire un supporto utile sia per ridurre la necessità di interventi farmacologici, sia per garantire una qualità di vita accettabile ai pazienti soprattutto in un momento così drammatico come quello attuale.

Il dolore nei bambini

Dott. Marcello Marri
Anestesista Rianimatore, già Modulo di Alta Specializzazione in Terapia del Dolore UO ARCO di Palidoro, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma

Durante il Congresso GUIDA si è parlato anche di dolore nel bambino. Fin dalla nascita i bambini possiedono i sistemi per la trasmissione del dolore e sono quindi in grado di provare dolore come gli adulti, contrariamente a quanto si pensasse fino agli anni Ottanta. I meccanismi fisiologici di controllo sono però immaturi e le funzioni cognitive insufficienti a capire quello che sta accadendo, per cui i bambini di questa età sono disarmati di fronte a quanto stanno vivendo. Lo strumento antalgico più importante nelle mani del medico è l'informazione, cioè la spiegazione al bambino di quello che sta per avvenire. E' proprio la comunicazione verbale, da parte dell'adulto, che consente di creare una relazione di fiducia: indipendentemente dall'età e dalla capacità di comprensione, le parole e il tono vengono avvertiti dal bambino, che può calmarsi e riporre la propria fiducia nei medici e nella terapia.

GUIDA 04.indd 9 21/12/21 10:14

Dolore post-chirurgico in ortopedia

Il dolore post-chirurgico

Tratto dalla relazione del **Prof. Umberto Tarantino**
Direttore U.O.C. di Ortopedia e Traumatologia, Policlinico Tor Vergata, Roma; Presidente G.U.I.D.A.

Il dolore post-chirurgico in ortopedia, qualora non legato a complicanze intrinseche all'intervento, rappresenta la fisiologica risposta all'insulto traumatico. Tuttavia, il perdurare della sintomatologia algica si associa ad una cronicizzazione, a causa dell'instaurarsi di una plasticità neurale che rientra in una dinamica multifattoriale in cui eventi biochimici e molecolari modulano la risposta nocicettiva.

Fattori di rischio di dolore post-operatorio persistente

Esistono fattori pre-operatori predittivi della persistenza del dolore dopo l'atto chirurgico che includono le caratteristiche socio-demografiche del paziente, le comorbilità, la farmacoterapia e la tipologia di dolore pre-intervento.

Per quanto riguarda l'età, i soggetti giovani hanno maggiori probabilità di sviluppare dolore post-operatorio persistente, mentre per quanto riguarda il genere, le donne hanno una disabilità globale e intensità di dolore a un anno dall'intervento significativamente superiore rispetto agli uomini.

Tra le comorbilità vanno in particolare ricordate le patologie psichiatriche, come depressione e schizofrenia, l'obesità e il diabete mellito.

In merito ai farmaci considerati potenziali fattori di rischio per la cronicizzazione del dolore devono essere tenute in considerazione soprattutto le statine. L'uso peri-operatorio di queste molecole si associa a un dolore maggiore a 3 giorni dall'intervento e a un aumento del consumo di oppioidi. Inoltre, l'uso cronico di questi ultimi farmaci prima dell'intervento è associato a un dolore acuto maggiore, a una risoluzione più lenta del dolore e a un maggior rischio di cronicizzazione.

Inoltre, un elevato dolore articolare pre-operatorio è indicativo di un sistema nocicettivo maggiormente sensibilizzato: in questi casi il paziente arriva all'intervento già con dolore cronico, per cui il recupero funzionale risulta più difficoltoso.

Come evitare la cronicizzazione

In conclusione, per ridurre il rischio di cronicizzazione del dolore è necessaria una corretta educazione pre-operatoria del paziente, la riduzione del consumo di analgesici, l'eliminazione dei fattori di rischio emendabili, una gestione multimodale con interventi terapeutici diversi e mirati sui diversi meccanismi del dolore secondo un approccio multidisciplinare.

Prevenzione farmacologica e non farmacologica del dolore post-operatorio persistente

Tratto dalla relazione della **Prof.ssa Maria Caterina Pace**
Ordinario di Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e Terapia del dolore presso l'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Presidente AISD

L'International Association for the Study of Pain (IASP) definisce il dolore persistente post-operatorio come un discomfort che perdura per almeno due mesi dopo la chirurgia senza una causa dipendente dall'intervento stesso (come ad esempio un'infezione).

Per cercare di prevenire la persistenza del dolore post-operatorio è necessario identificare i pazienti a rischio e controllare il dolore post-chirurgia.

La Società Europea di Anestesia (ESA) ha identificato il tipo di chirurgia ortopedica, il dolore cronico pre-operatorio e la percentuale di dolore severo nelle prime 24 ore come fattori predittivi fondamentali per il dolore post-operatorio cronico.

Alcuni dati mostrano che i pazienti che fanno uso di oppioidi nel periodo peri-operatorio di intervento di protesi di ginocchio riportano maggior dolore post-operatorio.

È importante sottolineare il ruolo del dialogo con il paziente e dell'educazione dello stesso o del caregiver anche nel periodo in cui il paziente torna a casa. Le linee guida SIAARTI indicano che l'obiettivo fondamentale è il controllo

GUIDA 04.indd 10 21/12/21 10:14

del dolore post-operatorio, il che implica non solo il controllo del sintomo, ma anche la mobilizzazione precoce, la nutrizione enterale precoce e un attivo livello di fisiochinesiterapia.

Prevenzione farmacologica

L'American Pain Society sottolinea l'importanza dell'uso di terapie farmacologiche locali e/o topiche che possono aiutare a prevenire il dolore, se vengono praticate in sala operatoria, e a controllare il dolore post-operatorio con una riduzione del consumo di analgesici dopo l'intervento.

Le molecole maggiormente utilizzate in questo senso sono ad esempio la capsaicina, i FANS, la lidocaina al 5%. Inoltre possono essere utilizzati i corticosteroidi, che oltre al dolore riducono anche il vomito e la nausea post-operatori, questione importante per il recupero del paziente dopo l'intervento.

In conclusione, l'aspetto fondamentale per la prevenzione e per il controllo del dolore è l'approccio multimodale e multiprofessionale. È necessario quindi creare dialogo, fare squadra ed avere una comunicazione collettiva per raggiungere l'obiettivo.

La gestione del dolore nel paziente fragile e politrattato

Tratto dalla relazione del **Prof. Marco Invernizzi**
Professore associato presso il Dipartimento di Scienze della Salute dell'Università del Piemonte Orientale

La fragilità è una sindrome dall'eziologia complessa causa di una maggiore vulnerabilità del soggetto anziano, che si associa spesso a dolore cronico.

Uno studio pubblicato su Pain Therapy nel 2020 ha messo in luce una prevalenza importante di dolore cronico soprattutto tra i pazienti più fragili, sottolineando la necessità un management adeguato con un approccio interdisciplinare.

Meccanismi a monte del dolore nel soggetto anziano

I meccanismi alla base del dolore nell'anziano sono la neuroinfiammazione persistente, promossa dai mastociti e dalla microglia, i cambiamenti funzionali e strutturali biochimici principalmente a carico delle fibre Aδ e la sensibilizzazione centrale.

Inoltre, l'anziano va incontro a modifiche fisiologiche, quali riduzione della massa magra e aumento della massa grassa, ridotta clearance epatica e renale, riduzione dell'albumina sierica, che incidono sulla terapia farmacologica in termini di efficacia ed effetti collaterali.

A questo si aggiungono ulteriori barriere a un'ottimale gestione del dolore nell'anziano come la sottostima o sottovalutazione del dolore, le comorbidità, il politrattamento e la compliance.

Il trattamento farmacologico del dolore nell'anziano

Per quanto riguarda i farmaci, il paracetamolo ha un buon profilo di sicurezza, soprattutto nell'anziano, presenta delle tossicità gestibili e trova un impiego nelle forme di dolore sia acuto che cronico.

In merito ai FANS, le società scientifiche non ne raccomandano l'uso cronico evidenziando la necessità di ricorrere alla dose efficace più bassa e alla durata di trattamento più breve possibile, con il monitoraggio di routine di parametri gastrointestinali, renali e cardiovascolari.

Relativamente agli oppioidi, mancano studi specifici sulla loro efficacia e sicurezza nei pazienti anziani. Per di più, il declino fisiologico legato all'età della funzione epatica e renale richiede una titolazione lenta e un monitoraggio frequente per i potenziali eventi avversi.

Le linee guida raccomandano l'uso a breve termine di oppioidi deboli, come il tramadolo, per alleviare il dolore e per ottenere piccoli miglioramenti nella funzionalità, tenendo in considerazione i possibili effetti indesiderati come sonnolenza, vertigini, nausea, costipazione e aumento del rischio di cadute.

Il problema della politerapia

Il 30-40% dei soggetti con un'età superiore ai 65 anni assume quotidianamente 5 o più farmaci. I fattori di rischio per eventi avversi dovuti a interazioni farmacologiche includono la coesistenza di più malattie croniche, le modifiche del metabolismo dei farmaci dovute all'età e lo sviluppo di tolleranza.

Per questi motivi, l'American Geriatrics Society suggerisce, quando possibile, di evitare l'uso cronico di alcuni farmaci, come per esempio benzodiazepine, FANS, miorilassanti, indometacina, sottolineando l'associazione tra l'uso di questi farmaci e il rischio di cadute.

GUIDA 04.indd 11 21/12/21 10:14

Dolore muscoloscheletrico e Covid-19

Tratto dalla relazione della **Prof.ssa Ombretta Di Munno**
Reumatologa, Past president G.U.I.D.A.

Durante la pandemia di Covid-19 si è documentata una frequente insorgenza o un peggioramento dei dolori muscoloscheletrici. Questo fenomeno è sostanzialmente legato a due aspetti: da una parte gli effetti dell'infezione da SARS-CoV-2 sull'apparato muscoloscheletrico e dall'altra le conseguenze del lockdown. Un lavoro di Sadiye Murat documenta come le mialgie e le artralgie, insieme a dorsalgie e dolore lombare, interessino una elevata percentuale di pazienti con Covid-19, stimata rispettivamente nel 69%, 43% e 33%.

Secondo una review sistematica e metanalisi, che ha analizzato le manifestazioni reumatiche dell'infezione, il dolore muscolare è risultato il sintomo iniziale di Covid-19 nel 19% dei casi, mentre nel 16% dei casi è stato un sintomo insorto nel decorso della malattia. Altro sintomo importante evidenziato da questo lavoro era l'astenia, presente come manifestazione iniziale della malattia nel 32% dei casi e come sintomo insorto nel corso dell'infezione nel 36% dei casi.

Anche l'European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) sottolinea come sintomi lievi indicativi di Covid-19 siano, oltre a quelli a carico dell'apparato respiratorio e alla anosmia/disgeusia, anche l'astenia, le mialgie generalizzate o localizzate e le artralgie.

Uno studio del gruppo di Salaffi condotto in pazienti con fibromialgia ha mostrato come in tutte le sedi corporee esaminate il dolore fosse significativamente più importante tra i pazienti con fibromialgia e Covid-19 rispetto a quelli con fibromialgia senza infezione da SARS-CoV-2.

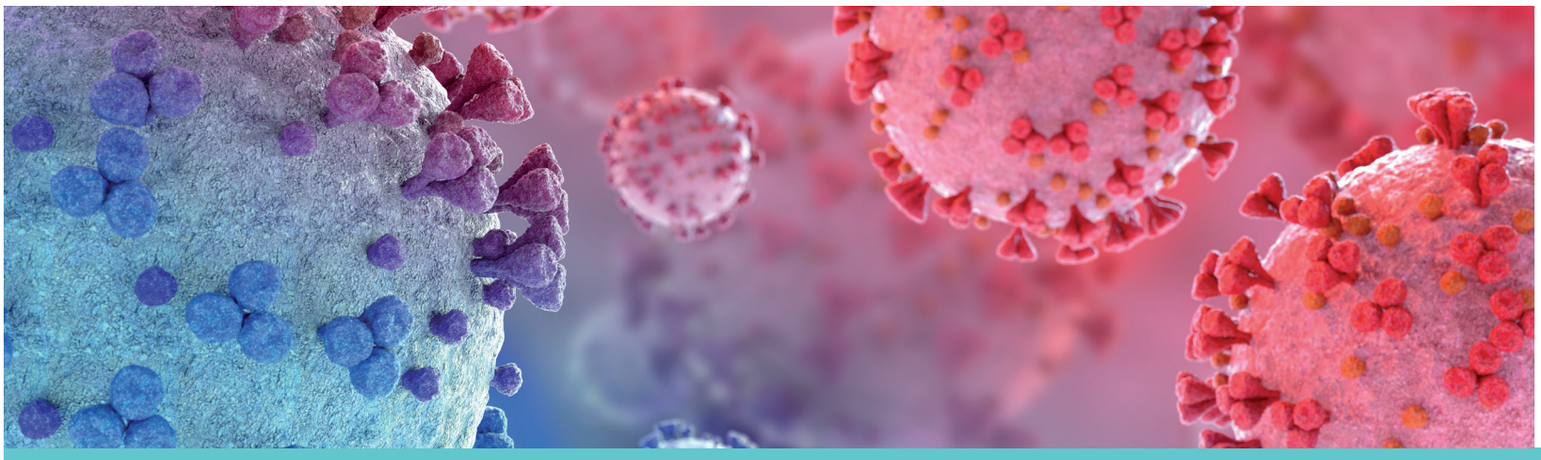
Effetti diretti e indiretti sull'apparato muscoloscheletrico

SARS-CoV-2 entra nelle cellule utilizzando i recettori ACE2 e la proteasi transmembrana TMPRSS2 e determina un processo infiammatorio, legato a una tempesta citochinica, prevalentemente a carico dell'apparato respiratorio, ma anche in altre sedi, come l'apparato muscoloscheletrico. ACE2 e TMPRSS2 sono infatti espresse anche da una elevata percentuale di cellule del tessuto muscolare, del menisco, della sinovia e della cartilagine, che rappresentano dunque una via di accesso diretta del virus in queste strutture.

Un altro aspetto importante riguarda l'evidenza del link esistente tra sistema immune e dolore, attribuibile all'azione dei mediatori liberati sia dalle cellule effettrici dell'immunità innata sia da quelle dell'immunità adattativa che vanno a stimolare i nocicettori.

Il coinvolgimento dell'apparato muscoloscheletrico nella Covid-19 è biochimicamente evidenziato da un innalzamento dei valori della creatin-kinasi e della lattico-deidrogenasi derivante dalla esagerata risposta infiammatoria ma anche da una ischemia del muscolo a causa di fenomeni microtrombotici indotti dall'infezione.

Nei pazienti affetti da Covid-19 è stato inoltre chiaramente evidenziato come una riduzione dei livelli di vitamina D si associ a una maggiore gravità dell'infezione. Un recente lavoro in vitro di Pickard ha osservato in cellule umane compresi i fibroblasti polmonari come la vitamina D_3 riduca la replicazione virale in rapporto dose-dipendente, verosimilmente per un'azione di modulazione del sistema immunitario.



GUIDA 04.indd 12 21/12/21 10:14

Dolore muscoloscheletrico e lockdown

In una recente indagine pubblicata dall'International Journal of Environmental Research and Public Health si è osservato un incremento dei casi di mal di schiena (back pain) dell'11% tra il periodo pre-lockdown e quello post-lockdown. I soggetti più colpiti sono risultati quelli di età media (35-49 anni), con indice di massa corporea (BMI) ≥ 30, con livelli di stress elevati e con sedentarietà prolungata.

Inoltre, si è assistito a una drammatica riduzione dei livelli di attività fisica di ben il 173,97%.

In Italia, dopo la quarantena, quasi un italiano su 2 riferisce di avere sofferto più spesso di dolori muscoloscheletrici, riconducendo questo aspetto a un'attività fisica fai-da-te, all'eccessiva sedentarietà nel periodo di lockdown e allo smartworking.

A complicare questo scenario, uno studio di Borsa e colleghi sull'accesso al prontosoccorso o sulla richiesta di visite ambulatoriali per lombalgia acuta (Low Back Pain, LBP) in 4 ospedali milanesi ha documentato una riduzione dell'87,2% di richieste di prestazioni sanitarie per LBP nel periodo marzo-aprile 2020 rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente.

In un lavoro di Endstrasser et al è stato evidenziato come il lockdown per Covid-19 abbia determinato un peggioramento importante del dolore, della funzione articolare e dell'attività fisica anche nei pazienti con osteoartrosi dell'anca e del ginocchio allo stadio preprotesico, che non hanno potuto sottoporsi all'intervento di artroplastica a causa dell'emergenza pandemica.

Nei pazienti fibromialgici, un lavoro di Cavalli e colleghi, che ha indagato l'impatto del lockdown sul benessere dei pazienti, ha riscontrato un peggioramento nel 67% dei casi soprattutto legato a una riduzione dell'attività fisica.

Un aspetto da non trascurare è l'effetto del lavoro da casa sui disturbi muscoloscheletrici. Uno studio del gruppo del professor Giovanni Iolascon che ha valutato i diversi aspetti dell'home-working con particolare attenzione alle caratteristiche degli strumenti di lavoro utilizzati (tipo di sedia, tipo di computer, altezza del piano di appoggio, presenza o meno di uno sgabello appoggia-piedi) ha mostrato che il 70,5% dei partecipanti ha riportato un dolore muscoloscheletrico, prevalentemente localizzato a livello lombare e cervicale.

Interventi per ridurre l'impatto di Covid-19 a livello muscoloscheletrico

Un aiuto alla gestione dei pazienti con dolore cronico durante il lockdown è venuto dalla telemedicina e anche dall'uso di tecnologie avanzate come la realtà virtuale. Uno studio di Garcia e colleghi su soggetti con dolore lombare ha dimostrato che un programma autosomministrato di immersione in un ambiente virtuale in 3D interattivo, in grado di favorire il rilassamento, ha prodotto una riduzione significativa dell'intensità del dolore, dell'interferenza del dolore sulle attività lavorative e della vita quotidiana, e un miglioramento del tono dell'umore e della qualità del sonno.

Gli effetti di un programma di teleriabilitazione, basato su esercizi aerobici, è stato indagato in un gruppo di donne con fibromialgia da Hernando-Garijo e colleghi. Dopo un periodo di 15 settimane, le pazienti hanno mostrato una significativa riduzione del dolore, misurato con la scala visuo-analogica e con l'algometro, e del distress.

Conclusioni

Durante la pandemia di Covid-19 si è assistito a un significativo incremento del dolore muscoloscheletrico sia come conseguenza degli effetti diretti e indiretti del virus sia come conseguenza del lockdown. A fronte di tutto ciò si è assistito invece a una drastica riduzione dell'accesso di questi pazienti agli ambienti ospedalieri e riabilitativi per paura dell'infezione o per ricorso a una medicina fai-da-te con uso di FANS e analgesici.

L'aumentata diffusione della telemedicina con programmi e applicazioni innovative, quando accessibile, ha rappresentato talvolta un valido presidio terapeutico sostitutivo.

GUIDA 04.indd 13 21/12/21 10:14

Low back pain: appropriatezza gestionale e terapeutica

Tratto dalla relazione del **Dott. Stefano Stisi**
Reumatologo

La lombalgia cronica è una patologia molto frequente e facilmente riscontrabile da specialisti che si occupano di malattie a carico dell'apparato locomotore. In media, reumatologi, ortopedici, fisiatri visitano almeno un paziente lombalgico cronico al giorno.

La prevalenza globale della lombalgia cronica è tra il 4% e il 25%, tale dato si innalza decisamente in alcune fasce di popolazione in modo particolare negli anziani.

Analisi di dati italiani evidenziano come i runner siano una popolazione particolarmente colpita da lombalgia cronica con una prevalenza che varia dall'1% al 14%.

Le condizioni da cui può scaturire una lombalgia cronica, che è una malattia completamente diversa dalla forma acuta, sono numerose: patologie croniche del disco, protrusioni, ernie discali, patologie del corpo vertebrale come ad esempio osteoporosi, spondilodisciti asettiche o settiche, neoplasie etc.

È difficile che un lombalgico cronico abbia solo una patologia (es. discopatia); spesso si crea un effetto sommatorio.

Strategia terapeutica

Bisogna innanzitutto agire sul sintomo e sulla disabilità in quanto la lombalgia, oltre agli anziani, interessa fasce di popolazione in età lavorativa con conseguente impatto non solo sull'individuo ma anche di riflesso sull'intera società. Ridurre il dolore deve quindi andare di pari passo con la diminuzione della disabilità.

Semplificando, le tre tipologie di dolore (nocicettivo, neuropatico e centrale o matrice di facilitazione del dolore) sono tutte presenti nella lombalgia cronica.

Spesso i pazienti autogestiscono il loro stato di malattia utilizzando mezzi locali termici (borsa termica, mantella riscaldante, borsa del ghiaccio) oppure cinture, corsetti, fasce elastiche, busti ma anche manipolazioni vertebrali, uso di fans o di steroidi.

Cosa dicono le raccomandazioni americane

Le raccomandazioni del 2015 dell'American College of Physicians evidenziano che, per i pazienti con lombalgia cronica, andrebbe inizialmente scelto un trattamento non farmacologico come esercizio fisico, riabilitazione multidisciplinare, agopuntura, riduzione dello stress mindfulness-based (evidenza di qualità moderata), tai chi, yoga, esercizio di controllo motorio, rilassamento progressivo, biofeedback elettromiografico, low-level laser therapy, terapia operante, terapia cognitivo comportamentale o manipolazione spinale (prova di bassa qualità).

Le suddette raccomandazioni precisano anche che nei pazienti con lombalgia cronica che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia non farmacologica, medici e pazienti devono considerare il trattamento farmacologico con farmaci antinfiammatori non steroidei come terapia di prima linea, o tramadolo o duloxetina come terapia di seconda linea. I medici dovrebbero considerare gli oppioidi come un'opzione solo nei pazienti in cui hanno fallito i suddetti trattamenti e solo se i potenziali benefici superano i rischi per i singoli pazienti.

I FANS sono associati con un piccolo o moderato miglioramento del dolore rispetto al placebo. Gli oppioidi forti e la buprenorfina sono associati con un piccolo miglioramento rispetto al placebo solo nel breve termine.

L'uso di miorilassanti e benzodiazepine nella lombalgia cronica non ha mostrato un miglioramento rispetto al placebo.

Nel caso degli antidepressivi, non si riportano differenze sul dolore tra i triciclici e gli inibitori del reuptake della serotonina rispetto al placebo. Prove di qualità moderata hanno mostrato che la duloxetina era associata a un piccolo miglioramento dell'intensità e della funzione del dolore rispetto al placebo.

GUIDA 04.indd 14 21/12/21 10:14

Cosa dicono le raccomandazioni europee

L'European Journal of Pain a marzo 2021 ha pubblicato delle raccomandazioni basate sull'evidenza sia per quanto riguarda il dolore al collo che per quanto riguarda il mal di schiena.

Sono state identificate 17 raccomandazioni provenienti da otto paesi europei, di cui 7 di alta qualità.

Sono state evidenziate notevoli differenze di raccomandazioni tra dolore alla schiena e al collo, che includevano, i) analgesici per il dolore al collo (non per il dolore alla schiena); ii) opzioni per sottogruppi specifici per il mal di schiena: interventi basati sul lavoro, consigli/programmi di ritorno al lavoro e interventi chirurgici (ma non per il dolore al collo) e iii) una maggiore forza di raccomandazioni (generalmente moderate o forti) per il mal di schiena rispetto a quelle per il dolore al collo.

Riassumendo, i punti fondamentali delle raccomandazioni europee ci dicono che:

1. il trattamento educazionale funziona per qualsiasi tipo di dolore. Ciò vuole dire fornire al paziente tutte le informazioni possibili sulla sua malattia. Buoni risultati si ottengono anche stimolando il paziente a rimanere attivo e fornendogli esercizi precisi da eseguire.
2. la terapia cognitivo-comportamentale funziona solo nei sottogruppi a elevato rischio bio-psico-sociale cioè in coloro che hanno disturbi del tono dell'umore.
3. il trattamento multidisciplinare consente di raggiungere buoni risultati per low back pain subacuto e cronico, grazie alla rieducazione del paziente a reinserirsi nel proprio lavoro, cercando comunque di proteggerlo con appositi supporti come corsetti e tutori da usare nelle ore lavorative.
4. la terapia chirurgica è indicata solo per alcuni sottotipi di pazienti: dopo fallimento di tutti i trattamenti non farmacologici, in caso di persistenza di un dolore moderato/severo e in caso di cauda equina o di compressione importante a livello neurologico.

D'altro canto, il paziente dovrebbe evitare di:

5. Rimanere fermo
6. Usare antidepressivi inclusi SSRIs, SNRIs e triciclici
7. Usare anticonvulsivanti, antiepilettici incluso gabapentin, pregabalin, carbamazepina, topiramato
8. Usare farmaci rilassanti muscolari o diazepine/benzodiazepine tranne in alcuni casi come forme non specifiche in cui non si è giunti a una diagnosi eziopatogenetica precisa e nelle quali non si ottiene una risposta sufficiente ai FANS o agli oppioidi.
9. Usare iniezioni spinali
10. Sottoporsi a trazioni
11. Sottoporsi a elettroterapia, compreso laser, TENS, ultrasuoni etc

Conclusioni

Tali Linee Guida in alcuni punti si scontrano purtroppo con quella che è la pratica clinica. Rimane comunque importante iniziare il trattamento del paziente lombalgico cronico con interventi non farmacologici e favorire l'attività fisica.

Se i trattamenti non farmacologici sono insufficienti, si raccomanda di passare alla terapia farmacologica utilizzando FANS in prima battuta oppure tramadolo e duloxetina come seconda linea.

Bibliografia

- Qaseem A. et al., Ann Intern Med. 2017 Apr 4;166(7):514-530.
- Corp N. et al., Eur J Pain. 2021 Feb;25(2):275-295.

GUIDA 04.indd 15 21/12/21 10:14

La gestione del low back pain acuto

Tratto dalla relazione della **Prof.ssa Giulia Letizia Mauro**
Direttore U.O.C. di "Recupero e Riabilitazione Funzionale" - Università degli Studi di Palermo

Il low back pain (LBP) o lombalgia acuta è il più frequente disturbo muscolo-scheletrico: l'80% circa della popolazione generale ne soffre almeno una volta nella vita. Si tratta della prima causa di disabilità sotto i 45 anni e della seconda causa di assenza dal lavoro. È un disturbo in costante aumento e interessa prevalentemente i giovani dai 35 ai 49 anni con BMI uguale o superiore a 30, sottoposti a stress e attività sedentarie.

Il low back pain presenta una genesi multifattoriale che colpisce il rachide lombare con dolore e limitazione funzionale. Nel 90% dei casi è aspecifico e risulta essere in sede lombare senza distribuzione radicolare. Il low back pain specifico è secondario a una causa organica e può presentare una radicolopatia oltre che limitazioni funzionali.

La maggior parte dei casi di lombalgia è causato da un'instabilità del rachide, ovvero una perdita di integrità del controllo intersegmentale con facilità di cedimento sotto stress, sia delle strutture miofasciali, sia di quelle scheletriche, che disco-legamentose.

L'American College of Physicians definisce la lombalgia come acuta, quando il dolore è presente per un periodo massimo di 4 settimane subacuta quando il dolore dura dalle 4 alle 12 settimane, cronica quando il dolore supera le 12 settimane.

il dolore acuto è in genere un dolore nocicettivo conseguente a un trauma o a un intervento chirurgico. Il suo esordio è definibile nel tempo, si associa a iperattività del sistema autonomo e l'entità è correlata alla gravità del danno tissutale o del trauma.

Il dolore acuto può essere a sua volta differenziato in meccanico e infiammatorio. Il dolore meccanico insorge durante il giorno e migliora con il riposo, presenta una rigidità mattutina che può essere assente o inferiore a 30 minuti, gli indici di flogosi risultano essere normali e i segni clinici di flogosi sono assolutamente assenti. Il dolore infiammatorio insorge durante la notte, non migliora con il riposo, la rigidità mattutina è maggiore a 60 minuti, gli indici di flogosi sono elevati e i segni clinici della stessa flogosi ovviamente risultano essere presenti.

Valutazione clinica

La valutazione clinica del dolore acuto richiede un'attenta anamnesi, anche per escludere patologie specifiche, suggerite dalla presenza dei red flags, e una particolare attenzione alla sede del dolore (lombare, glutea, dorsolombare), alla durata e alle caratteristiche del dolore. Il medico passa poi all'esame obiettivo che valuta principalmente il range of motion (ROM) articolare, la forza muscolare e la deambulazione. Vengono valutati anche i riflessi osteotendinei (ROT), i segni di irritazione radicolare e viene eseguito un test sulla sensibilità.

Per valutare il dolore viene utilizzata la scala VAS, ma per analizzare quanto il dolore incida sulla disabilità è importante l'utilizzo di altre scale come la QUEBEC, la OSWESTRY e la LBP RATING SCALE.

Si passa poi alle metodiche di imaging con radiografie in due proiezioni per identificare la riduzione dello spazio intersomatico, la lordosi, la presenza di osteofitosi o di artropatie da faccette. Nel momento in cui si vuole evidenziare l'instabilità e valutare la dinamica vertebrale, possono essere utili le proiezioni in flesso estensione, mentre per valutare la possibilità della presenza di una spondilolisi o di una spondilolistesi si procede con proiezioni oblique.

Per i casi dubbi, sarà utile la possibilità di richiedere una TC per confermare fratture o anomalie ossee, oppure una RMN per vedere alterazioni dei tessuti molli. Questi esami sono però raccomandati dopo 4-6 settimane in presenza di sintomi o segni di impegno radicolare. Possono essere anche prescritti per un approfondimento diagnostico.

Trattamento farmacologico

Le più recenti linee guida internazionali sottolineano l'importanza del trattamento conservativo. La terapia di prima linea dovrebbe includere terapie non farmacologiche, ma nel momento in cui la sintomatologia algica e le limitazioni funzionali condizionano le attività di vita quotidiana, bisognerà ricorrere all'uso di farmaci iniziando con il paracetamolo a un

GUIDA 04.indd 16 21/12/21 10:14

dosaggio di 2-4 grammi nelle 24 ore o con i FANS se non sussistono controindicazioni. L'uso dei miorilassanti deve essere riservato alle contratture severe paraspinali. Nel dolore intenso e invalidante possono essere indicati gli oppioidi, ma soltanto in casi particolarmente selezionati. Le linee guida della Società italiana di Ortopedia e Traumatologia prevedono anche l'uso di cortisonici in casi specifici e di integratori in presenza di neuropatie periferiche, sottolineando l'assenza di prove sufficienti a sostegno o a sfavore del loro utilizzo.

Trattamento riabilitativo

Le linee guida di Medicina Fisica e Riabilitativa raccomandano al fisiatra di rassicurare il paziente affetto da lombalgia aspecifica sulla natura benigna del sintomo. L'attività fisica aerobica deve essere iniziata precocemente, senza sovraccaricare la colonna vertebrale; il riposo a letto non modifica la storia naturale della lombalgia, ma può invece determinare decondizionamento e sindrome da ipomobilità. Bisognerà quindi ridurre il riposo a letto a non più di 72 ore.

Una revisione sistematica della letteratura mostra che nel low back pain acuto, subacuto e cronico sono raccomandati sia l'esercizio terapeutico sia la terapia manuale. In presenza di radicolopatia potrebbe essere utile anche la laserterapia.

Quando la lombalgia diventa persistente è buona pratica incentrare il trattamento riabilitativo sul corretto utilizzo del rachide, sulla rieducazione posturale e sul ricondizionamento aerobico, in modo tale da poter prevenire le recidive, nonché sensibilizzare il paziente verso l'autogestione.

L'American College of Physicians sottolinea l'importanza delle manipolazioni vertebrali mobilizzazioni vertebrali e il massaggio dei tessuti molli.

Metodiche riabilitative nel low back pain

La Back School nasce con lo scopo di educare il rachide attraverso esercizi e posture corrette.

Secondo il metodo Mc Kenzie la maggior parte dei dolori lombari ha un'origine meccanica e il dolore inizia per una deformazione meccanica dei tessuti molli con attivazione del sistema nocicettivo.

Il metodo di Mezieres è una metodica di riabilitazione individuale ad approccio globale che, attraverso il ripristino della simmetria corporea, permette il recupero funzionale.

Il metodo di Souchard si basa su una netta distinzione di ruolo dei muscoli tonici e fasici e su posture di stiramento progressivo attivo dei muscoli statici antigravitari.

Nonostante vi siano pochi studi in letteratura internazionale che analizzino l'esercizio terapeutico nel low back pain, il metodo Mc Kenzie è quello che viene raccomandato in fase acuta, subacuta e in presenza di radicolopatia, ma anche in fase cronica. Le linee guida NICE del 2016 raccomandano gli esercizi di "core stability", il metodo Mc Kenzie, le tecniche di controllo motorio, l'esercizio aerobico e l'idrochinesiterapia. Sono pochi gli studi internazionali recenti che hanno confrontato i diversi metodi posturali tra di loro.

Nessuna singola tecnica ha mostrato un'efficacia significativamente superiore sulle altre. Essendo la lombalgia una problematica multifattoriale, la terapia è prevalentemente sintomatica e finalizzata a ridurre il dolore e le limitazioni funzionali. Secondo le linee guida, il trattamento dovrebbe essere personalizzato e multimodale, con attenzione all'esperienza personale e alla storia clinica del paziente.

GUIDA 04.indd 17 21/12/21 10:14

NERIXIA

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO 710/13

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
NERIXIA 25 mg soluzione iniettabile
NERIXIA 100 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
NERIXIA 25 mg soluzione iniettabile
Una fiala da 2 ml contiene 27 mg di sodio neridronato, pari a 25 mg di acido neridronico.
NERIXIA 100 mg concentrato per soluzione per infusione
Una fiala da 8 ml contiene 108 mg di sodio neridronato, pari a 100 mg di acido neridronico.
Eccipienti con effetti noti: sodio cloruro; sodio citrato diidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Soluzione iniettabile
Concentrato per soluzione per infusione

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Adulti
Osteogenesi imperfetta.
Malattia ossea di Paget.
Algodistrofia.
Bambini (al di sotto di 18 anni di età)
Osteogenesi imperfetta.
4.2 Posologia e modo di somministrazione
Osteogenesi imperfetta
Adulti
Da 25 mg a 100 mg e.v., in funzione del peso corporeo, in un'unica somministrazione per infusione lenta, previa diluizione in 250-500 ml di soluzione di cloruro di sodio 0,9%. La posologia orientativa è di 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 mesi.
La dose totale può essere frazionata in dosi i.m. da 25 mg/die fino a 4 giorni consecutivi ogni 3 mesi.
Bambini (al di sotto di 18 anni di età)
Il dosaggio raccomandato è di 2 mg/kg di peso corporeo (al massimo 100 mg) per infusione endovenosa lenta (almeno 2 ore) ogni 3 mesi.
Prima della somministrazione diluire in 250-500 ml di soluzione di cloruro di sodio 0,9%.
Malattia ossea di Paget
La dose più comunemente raccomandata è di 100 mg e.v. al giorno, per 2 giorni consecutivi, per infusione lenta (almeno 2 ore) previa diluizione in 250-500 ml di soluzione fisiologica. Dosi inferiori possono essere sufficienti per forme meno severe di malattia; la dose complessiva può anche essere frazionata in dosi i.m. di 25 mg/die da somministrare in giorni consecutivi fino ad un massimo di 8 giorni. L'opportunità di ripetere il ciclo terapeutico andrà valutata dopo non meno di 6 mesi, quando l'effetto terapeutico sul turnover osseo (fosfatasemia alcalina sierica) del primo ciclo si sarà completamente espresso.
Algodistrofia
La dose raccomandata è di 100 mg e.v. al giorno ogni 3 giorni per un totale di 400 mg di neridronato, somministrati in infusione endovenosa lenta (almeno 2 ore) previa diluizione in 250-500 ml di soluzione fisiologica.
4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o ad altri farmaci del gruppo dei bisfosfonati.
Insufficienza renale grave.
Gravidanza e allattamento.
4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Durante il trattamento con neridronato devono essere monitorati la funzionalità renale, nonché il calcio e il fosfato sierici.
Osteonecrosi della mandibola e/o mascella.
L'osteonecrosi della mandibola e/o mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (osteomielite inclusa), è stata riportata in pazienti con cancro in trattamento con regimi comprendenti i bisfosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola e/o mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bisfosfonati orali.
Prima di iniziare il trattamento con i bisfosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (come cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive. Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mascella durante la terapia con i bisfosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola e/o mascella.
Osteonecrosi del canale uditivo esterno
È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio. Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.
Fratture atipiche del femore
Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bisfosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato con reperti di diagnostica per immagini a evidenze radiografiche di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. È stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.
Durante il trattamento con bisfosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di un'incompleta frattura del femore.
Informazioni importanti su alcuni eccipienti
Nerixia 25 mg contiene 417,74 mmol (o 9,6 mg) di sodio per dose. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.
Nerixia 100 mg contiene 1670,98 mmol (o 38,42 mg) di sodio per dose. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.
4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Non esistono studi in proposito. È necessario essere prudenti quando si somministrano bisfosfonati assieme ad aminoglicosidi perché ambedue i principi attivi possono abbassare la calcemia per periodi di tempo prolungati.
4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento
NERIXIA non è stato studiato in donne in gravidanza e durante l'allattamento; quindi, è controindicato in tali condizioni.
4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non esistono dati che suggeriscono che NERIXIA interferisca sulla capacità di guidare o sull'uso di macchine.
4.8 Effetti indesiderati
La somministrazione parenterale di neridronato, come per altri bisfosfonati, è stata associata ad un aumento della temperatura corporea.
È stata riportata una sindrome simil-influenzale, con febbre, malessere, brividi e dolori ossei e/o muscolari. Nella maggior parte dei casi non è necessario alcun specifico trattamento e i sintomi regrediscono nel giro di poche ore o giorni.
Ipocalcemia, ipofosfatemia.
Più raramente negli studi clinici sono stati anche osservati: vertigini, rash e orticaria.
La somministrazione per via intramuscolare può essere accompagnata da un leggero dolore al sito di iniezione, che si attenua dopo pochi minuti.

GUIDA 04.indd 18 21/12/21 10:14

Esperienza post-marketing
Durante l'esperienza post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni avverse:
– Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Raro: fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).
– Patologie dell'occhio
Frequenza non nota: uveite anteriore, episclerite, congiuntivite e dolore oculare.
– Patologie dell'orecchio e del labirinto
Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).
Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio
Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento di un sovradosaggio con neridronato.
Una ipocalcemia clinicamente rilevante può essere corretta con somministrazione endovenosa di calcio gluconato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa - Farmaci che agiscono sulla struttura e mineralizzazioni ossee - Bisfosfonati
Codice ATC: M05BA
Il neridronato appartiene alla classe dei bisfosfonati, composti che agiscono sul metabolismo osseo impedendo il riassorbimento, con conseguente diminuzione del turnover osseo.
Studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che il neridronato inibisce il riassorbimento osseo senza modificare il processo di mineralizzazione.
Studi clinici hanno messo in evidenza che il trattamento con neridronato comporta riduzioni significative sia dei parametri di riassorbimento, come l'idrossiprolina e il telopeptide N-terminale del collageno di tipo I urinari, che della fosfatasi alcalina, indice di turnover osseo.
I parametri di riassorbimento subiscono decrementi molto rapidi, pochi giorni nel caso di somministrazione parenterale, anticipando di alcune settimane la riduzione della fosfatasi alcalina, che mostra un andamento più lento e graduale.
La rapida inibizione del riassorbimento osseo provoca un transitorio disaccoppiamento tra i processi di neoformazione e quelli di riassorbimento; questo stato perdura sino a quando non venga raggiunto un nuovo equilibrio, con l'adeguamento della neosintesi ossea ad un livello di turnover più basso.
La prevalenza dei processi di osteosintesi durante la fase di disaccoppiamento determina la riduzione dell'afflusso di calcio verso l'ambiente extracellulare ed un temporaneo aumento della secrezione di paratormone (PTH).
L'insorgenza di un iperparatiroidismo secondario permette di contrastare l'ipocalcemia incrementando la sintesi di calcitriolo e stimolando l'assorbimento intestinale di calcio.
Inoltre l'aumento del PTH diminuisce il riassorbimento tubulare dei fosfati, diminuendone in tal modo la concentrazione sierica.
5.2 Proprietà farmacocinetiche
Le caratteristiche farmacocinetiche del sodio neridronato sono state valutate nel plasma e nelle urine di ratto dopo somministrazione endovenosa singola di 10 mg/kg. I risultati dello studio hanno mostrato una concentrazione massima (0,06 mg/ml) raggiunta subito dopo la somministrazione, seguita da una fase rapida di riduzione delle concentrazioni plasmatiche, dovuta ai fenomeni di distribuzione tissutale e di eliminazione. Il 31,7% del farmaco veniva escreto nelle urine durante le 24 ore successive alla somministrazione.
Nell'uomo l'infusione endovenosa lenta di 25, 50 e 100 mg ha mostrato una chiara linearità e proporzionalità fra le dosi. Neridronato 25 mg viene completamente assorbito dopo somministrazione intramuscolare e i profili di escrezione sono confrontabili con quelli osservati dopo somministrazione della stessa dose per infusione e.v.. Circa la metà della dose somministrata per infusione e.v. o per via i.m. viene escreta nelle urine dopo ogni somministrazione. L'emivita di eliminazione è di circa 7 ore.
Non sono disponibili dati in soggetti con insufficienza renale o epatica.
5.3 Dati preclinici di sicurezza
Tossicità acuta

Specie animale	Via di somministrazione	DL_{50}
Topo	i.v.	55,5 mg/kg
Ratto	i.v. lenta	49 mg/kg

Tossicità subacuta
In seguito a somministrazione endovenosa per 4 settimane sono risultate ben tollerate dosi fino a 2,5 mg/kg/die nel ratto e fino a 20 mg/die nel cane.
Tossicità genetica
Il neridronato non è risultato mutageno nei test di mutagenesi valutati.
Tossicità locale
In seguito a somministrazione intramuscolare nel ratto non sono stati evidenziati segni di tossicità locale a livello tissutale.
Carcinogenesi
Non sono stati effettuati studi di carcinogenesi, data l'assenza di effetti mutageni del farmaco, le caratteristiche chimico - fisiche del prodotto, e l'evidenza che gli altri bisfosfonati, correntemente usati in terapia, non hanno mostrato rischi di cancerogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
Sodio cloruro; sodio citrato diidrato; acido citrico monoidrato; acqua per preparazioni iniettabili.
6.2 Incompatibilità
Onde evitare eventuali incompatibilità, NERIXIA per infusione endovenosa deve essere diluito in soluzione isotonica di cloruro di sodio.
6.3 Periodo di validità
4 anni.
Dopo la diluizione in soluzione isotonica di cloruro di sodio, la miscela ottenuta è risultata stabile per un periodo di tempo di 48 ore a 20°C.
6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
6.5 Natura e contenuto del contenitore
NERIXIA 25 mg soluzione iniettabile: fiala di vetro neutro incolore con anello di pre-rottura, da 2 ml, classe idrolitica I (Ph. Eur.). Confezioni da 1 fiala, 4 fiale o 8 fiale.
NERIXIA 100 mg concentrato per soluzione per infusione: due fiale di vetro neutro incolore con anello di pre-rottura, da 8 ml, classe idrolitica I (Ph. Eur.).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE DELL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
ABIOGEN PHARMA S.p.A. - Via Meucci 36 - Ospedaletto - PISA.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
NERIXIA 25 mg soluzione iniettabile - 1 fiala
AIC n. 035268010
NERIXIA 25 mg soluzione iniettabile - 4 fiale
AIC n. 035268034
NERIXIA 25 mg soluzione iniettabile - 8 fiale
AIC n. 035268046
NERIXIA 100 mg concentrato per soluzione per infusione
AIC n. 035268022

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Aprile 2002/ Aprile 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Aprile 2020

25 mg soluzione iniettabile 1 fiala — Euro 14,65
Classe A - RR

100 mg conc. soluz. per inf. 2 fiale — Euro 100,00
Classe H - RNRL,
vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - internista, ortopedico, oncologo, reumatologo, fisiatra

GUIDA 04.indd 19 21/12/21 10:14

KEPLAT®

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO - 411/02

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Keplat 20 mg cerotto medicato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni cerotto contiene: ketoprofene 20 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA
Cerotto medicato.
Cerotto medicato color carne di 70 cm^2, con matrice di supporto flessibile.
Il lato adesivo è protetto da una pellicola in plastica.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Trattamento sintomatico del dolore e dell'infiammazione associate a condizioni muscoloscheletriche acute quali traumi, distorsioni e contusioni, così come dolore muscolare, indolenzimento, dolore alle articolazioni, dolore lombare.
4.2 Posologia e modo di somministrazione
Posologia
Adulti: salvo diversa prescrizione del medico, applicare un solo cerotto al giorno.
Popolazione Pediatrica: bambini di età compresa tra i 12 e i 18 anni: secondo prescrizione medica.
Non utilizzare in bambini di età inferiore ai 12 anni.
Durata del trattamento espressa in giorni: secondo prescrizione medica.
Non superare i 14 giorni di trattamento.
Il cerotto deve essere sostituito giornalmente nella zona interessata.
Modo di somministrazione
Prima di applicare il cerotto, detergere e asciugare la zona interessata. Rimuovere la pellicola protettiva e applicare la parte adesiva direttamente sulla cute. Se il cerotto deve essere applicato su articolazioni ad elevata mobilità quali il gomito o il ginocchio, può essere utile applicare un bendaggio ad articolazione flessa, al fine di mantenere il cerotto in sede.
4.3 Controindicazioni
• Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
• Note reazioni di ipersensibilità, come ad es. sintomi d'asma, rinite allergica a ketoprofene, fenofibrato, acido tiaprofenico, acido acetilsalicilico o altri FANS
• Pregresse reazioni di fotosensibilizzazione
• Anamnesi di allergia cutanea a ketoprofene, acido tiaprofenico, fenofibrato, filtri solari UV o profumi
• Esposizione alla luce solare, anche quando il cielo è velato, inclusa la luce UV del solarium, durante il trattamento e nelle due settimane successive alla sua interruzione
• Pazienti nei quali sostanze con analogo meccanismo d'azione (per esempio acido acetilsalicilico o altri FANS) provocano attacchi d'asma, broncospasmo, rinite acuta, o causano polipi nasali, orticaria o angioedema
• Ulcera gastrointestinale attiva o sospetta o anamnesi di ulcera gastrointestinale
• Sanguinamento gastrointestinale o altri sanguinamenti attivi o disturbi emorragici
• Grave insufficienza cardiaca
• Gravi disfunzioni epatiche o renali
• Diatesi emorragica e altri disturbi della coagulazione, o pazienti soggetti a terapia anticoagulante
• Terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
• Bambini di età inferiore ai 12 anni
Il cerotto non deve essere utilizzato su ferite aperte o sulla cute in presenza di alterazioni patologiche quali eczema, acne, dermatite, infiammazione o infezione di qualsiasi natura o su membrane mucose degli orifizi del corpo.
4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego
La biodisponibilità sistemica del ketoprofene applicato per via transcutanea è significativamente più bassa rispetto alla somministrazione orale.
Tuttavia non è possibile escludere completamente la comparsa di effetti collaterali sistemici, sebbene sia molto meno probabile il verificarsi di tali effetti, considerato il livello di legame plasmatico.
Gli analgesici, gli antipiretici e gli antiinfiammatori non steroidei (FANS) possono causare reazioni da ipersensibilità potenzialmente gravi, incluse reazioni anafilattiche, anche in soggetti non precedentemente esposti a questo tipo di medicinale. Il rischio di reazioni da ipersensibilità a seguito dell'uso di ketoprofene è maggiore nei soggetti che hanno già avuto questo tipo di reazione in seguito a uso di altri analgesici, antipiretici e antiinfiammatori non steroidei (FANS) (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).
Somministrare con cautela nei pazienti con manifestazioni allergiche o anamnesi di allergia.
I pazienti con asma in combinazione con riniti croniche, sinusiti croniche, e/o con poliposi nasali hanno un più alto rischio di allergia all'aspirina e/o ai FANS rispetto al resto della popolazione.
Il trattamento deve essere sospeso immediatamente non appena si manifestino reazioni cutanee, comprese quelle che si sviluppano a seguito dell'uso concomitante di prodotti contenenti octocrilene.
Sono stati riportati alcuni casi di fotosensibilizzazione che si sono verificati alcuni giorni e, in rari casi, alcuni mesi, dopo l'impiego del medicinale. Se si verificassero sintomi di dermatite, sospendere il trattamento e mantenere la zona interessata protetta dalla luce solare.
La durata raccomandata del trattamento non deve essere superata poiché il rischio di sviluppare dermatiti da contatto e reazioni di fotosensibilizzazione aumenta nel tempo.
Al fine di evitare rischi di fotosensibilizzazione si raccomanda di proteggere le zone trattate con indumenti durante tutto il periodo di utilizzo del prodotto e nelle due settimane successive alla sua interruzione.
Prestare particolare attenzione nei pazienti con morbo di Crohn, colite ulcerosa, dispepsia cronica, asma bronchiale pregressa.
I pazienti con malattia gastrointestinale in atto o pregressa devono essere attentamente monitorati per rilevare l'eventuale comparsa di disturbi digestivi, specialmente sanguinamento gastrointestinale. Nei rari casi in cui si verificassero sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale in pazienti in terapia con ketoprofene, il trattamento deve essere immediatamente sospeso.
Come per tutti i FANS, il farmaco può aumentare l'azoto ureico plasmatico e la creatinina.
Come per altri inibitori della sintesi delle prostaglandine, il farmaco può essere associato a eventi avversi a carico del sistema renale che possono portare a glomerulonefrite, necrosi papillare renale, sindrome nefrosica e insufficienza renale acuta.
Come per altri FANS, il farmaco può provocare piccoli incrementi transitori in alcuni parametri epatici e anche aumenti significativi nelle SGOT e SGPT (vedere paragrafo 4.8). In caso di aumento rilevante di tali parametri, la terapia deve essere interrotta.
Il ketoprofene deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da disturbi del sistema ematopoietico, lupus eritematoso sistemico o connettiviti miste.
Come per altri FANS, il ketoprofene può mascherare i sintomi di malattie infettive.
Si deve usare cautela in caso di compromissione della funzionalità epatica, renale (vedere paragrafo 4.8) o cardiaca così come in presenza di altre condizioni che predispongano alla ritenzione di fluidi. In questi casi, l'uso dei FANS può provocare un deterioramento della funzionalità renale e ritenzione di fluidi. Cautela è inoltre richiesta in pazienti soggetti a terapia diuretica o in cui si sospetta una ipovolemia perchè risulta aumentato il rischio di nefrotossicità.
Si deve usare cautela nel trattamento di pazienti anziani che sono generalmente più predisposti agli eventi avversi (vedere paragrafo 4.8). Le conseguenze di un sanguinamento gastrointestinale e/o una perforazione intestinale, per esempio, sono dose-dipendenti e sono spesso più gravi negli anziani; inoltre, possono presentarsi senza sintomi di avvertimento o precedenti episodi, in qualunque momento durante il trattamento. I pazienti anziani hanno maggiori probabilità di essere affetti da compromissione della funzionalità renale, cardiovascolare o epatica.
L'uso di ketoprofene, così come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi, non è raccomandato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.
L'uso di KEPLAT deve essere sospeso nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.
L'uso prolungato o ripetuto del prodotto può determinare sensibilizzazione. Il trattamento deve essere interrotto nel caso si manifestassero reazioni da ipersensibilità.
Non utilizzare bendaggi occlusivi.
Lavarsi accuratamente le mani dopo ogni applicazione del prodotto.
Popolazione Pediatrica
In alcuni pazienti pediatrici trattati con ketoprofene sono stati riscontrati sanguinamenti gastrointestinali, occasionalmente gravi, e ulcera peptica (vedere paragrafo 4.8); pertanto il prodotto va somministrato sotto stretto controllo del medico che dovrà valutare volta per volta lo schema posologico necessario.
La sicurezza e l'efficacia delle formulazioni cutanee di ketoprofene nei bambini non sono state stabilite.
4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione
La bassa biodisponibilità sistemica del ketoprofene rilasciato da KEPLAT implica che le interazioni con altri medicamenti sono improbabili.
Tuttavia le seguenti interazioni riguardano i FANS in generale:
Associazioni sconsigliate:
• Altri FANS, incluse alte dosi di salicilati (≥3 g/die): la somministrazione contemporanea di diversi FANS può aumentare il rischio di ulcere e sanguinamento gastrointestinali, per un effetto sinergico.
• Anticoagulanti orali, eparina parenterale e ticlopidina: aumento del rischio di sanguinamento per inibizione della funzionalità piastrinica e danno alla mucosa gastrointestinale.
• Litio (descritto con diversi FANS): i FANS aumentano i livelli plasmatici di litio (diminuita escrezione renale del litio), che possono raggiungere valori tossici. Questo parametro perciò richiede di essere monitorato all'inizio, in caso di aggiustamento della dose e dopo la sospensione del trattamento con ketoprofene.
• Metotrexato, usato ad alte dosi di 15 mg/settimana o più: aumento della tossicità ematica del metotrexato per una diminuzione nella sua clearance renale dovuta agli agenti antiinfiammatori in generale.
• Idantoine e solfonammidi: gli effetti tossici di queste sostanze possono essere aumentati.
Associazioni che richiedono precauzione:
• Diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina: il trattamento con i FANS è associato al rischio di insufficienza renale acuta in pazienti disidratati (diminuzione della filtrazione glomerulare per diminuzione della sintesi renale delle prostaglandine). Il trattamento con un FANS può diminuire il loro effetto antiipertensivo. Se il ketoprofene viene prescritto assieme ad un diuretico, è essenziale assicurarsi che il paziente sia adeguatamente idratato e monitorare la funzionalità renale all'inizio del trattamento.
• Metotrexato, usato a basse dosi, inferiori a 15 mg/settimana: aumento della tossicità ematica del metotrexato per una diminuzione della sua clearance renale dovuta agli agenti antiinfiammatori in generale. Monitorare settimanalmente l'esame emocromocitometrico durante le prime settimane dell'associazione. Aumentare la sorveglianza in presenza di un deterioramento anche lieve della funzionalità renale, e negli anziani.
• Pentossifillina: aumento del rischio di sanguinamento. Aumentare il monitoraggio clinico e controllare più frequentemente il tempo di sanguinamento.
• Zidovudina: rischio di aumento della tossicità sulla linea cellulare dei globuli rossi per azione sui reticolociti, con grave anemia che si manifesta una settimana dopo l'inizio del trattamento con il FANS. Controllare l'esame emocromocitometrico completo e il conteggio dei reticolociti una o due settimane dopo avere iniziato il trattamento con il FANS.
• Solfoniluree: i FANS possono incrementare l'effetto ipoglicemico delle solfoniluree spostandole dai siti di legame con le proteine plasmatiche.
Associazioni che necessitano di essere prese in considerazione:
• Beta-bloccanti: il trattamento con un FANS può diminuire il loro effetto antiipertensivo mediante inibizione della sintesi delle prostaglandine.

GUIDA 04.indd 20 21/12/21 10:14

• Ciclosporina e tacrolimus: la nefrotossicità può essere aumentata dai FANS per effetti mediati dalle prostaglandine renali. Durante la terapia associata, deve essere misurata la funzionalità renale.
• Trombolitici: aumento del rischio di sanguinamento.
• Probenecid: le concentrazioni plasmatiche di ketoprofene possono risultare aumentate; questa interazione può essere dovuta a un meccanismo inibitorio al sito della secrezione tubulare renale e della glucuronoconiugazione e richiede un aggiustamento della dose del ketoprofene.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrio/fetale. I dati provenienti da studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto spontaneo e di malformazione cardiaca e gastroschisi a seguito dell'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazione cardiovascolare è aumentato da meno dell'1% a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine ha mostrato un aumento di perdita pre- e post-impianto e mortalità embrio-fetale. Inoltre, è stato riportato un aumento dell'incidenza di diverse malformazioni, comprese quelle cardiovascolari, in animali a cui è stato somministrato un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico.

Gravidanza

Primo e secondo trimestre di gravidanza:
Poiché non è stata valutata la sicurezza del ketoprofene nelle donne in gravidanza, l'uso del ketoprofene durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza deve essere evitato.
Terzo trimestre di gravidanza:
Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine, compreso il ketoprofene possono indurre tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare) e disfunzione renale, che può progredire a insufficienza renale con oligoidroamnios nel feto. Alla fine della gravidanza gli inibitori della sintesi delle prostaglandine, incluso il ketoprofene possono portare ad un possibile prolungamento del tempo di sanguinamento (sia nella madre che nel bambino), un effetto anti-aggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse e l'inibizione delle contrazioni uterine che provoca un ritardo o un prolungamento del travaglio.
Pertanto, il ketoprofene è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.
Se il ketoprofene viene utilizzato da donne che stanno tentando di concepire o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere tenuta più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

Allattamento

Non è noto se il ketoprofene sia escreto nel latte materno. Il Ketoprofene non è raccomandato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il farmaco ha una ridotta o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari, a causa della possibile insorgenza di senso di vertigine o sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

L'uso prolungato di prodotti per somministrazione topica può causare fenomeni di ipersensibilità. In tali casi si dovrà sospendere il trattamento e si dovrà iniziare un'idonea terapia alternativa.

Effetti indesiderati riportati con il ketoprofene in formulazioni sistemiche

Sebbene non siano mai stati associati al ketoprofene applicato topicamente, vengono riportati qui di seguito gli eventi avversi riportati con ketoprofene somministrato per via sistemica: gli eventi avversi più frequenti sono di scarsa entità e transitori e consistono in effetti gastrointestinali, quali indigestione, dispepsia, nausea, costipazione, diarrea, pirosi e varie forme di disturbi addominali.
Le reazioni avverse gravi, tutte molto rare, includono prevalentemente casi di reazioni cutanee (orticaria, eritema, esantema, angioedema), reazioni a livello gastrointestinale e a carico del tratto respiratorio (broncospasmo, dispnea, edema della laringe), nonché i casi episodici di reazioni allergiche/anafilattoidi, shock anafilattico ed edema della bocca. La maggior parte delle reazioni manifestatesi in pazienti allergici/asmatici e/o con ipersensibilità nota ai FANS hanno avuto carattere di gravità.

Effetti indesiderati riportati con il ketoprofene in formulazione topica

Viene utilizzata la seguente convenzione MedDRA sulla frequenza e sulla classificazione per sistemi e organi: Molto comune (≥1/10), Comune (≥1/100, <1/10), Non comune (≥1/1.000, <1/100), Raro (≥1/10.000, <1/1.000), Molto raro (<1/10.000), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema immunitario

• Non nota: shock anafilattico, angioedema, reazioni di ipersensibilità.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

• Non comune: Reazioni cutanee localizzate come eritema, eczema, prurito e sensazione di bruciore.
• Raro: fotosensibilizzazione e orticaria. Casi di reazioni avverse più gravi, come eczema bolloso o flittenulare, che possono estendersi oltre la zona di applicazione o divenire generalizzate.

Patologie renali e urinarie

• Molto raro: casi di peggioramento di pregressa insufficienza renale.

Patologie gastrointestinali

• Non nota: ulcera peptica.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non nota: esfoliazione nella sede di applicazione, ematoma nella sede di applicazione

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Patologie gastrointestinali

In caso di ulcera peptica in fase attiva o sospetta, il trattamento deve essere immediatamente interrotto (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni cutanee e condizioni relative alla sede di somministrazione

Sono state segnalate reazioni cutanee, esfoliazione nella sede di applicazione ed ematoma nella sede di applicazione.
Alla comparsa di qualsiasi reazione cutanea, il trattamento deve essere immediatamente interrotto (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti casi di sovradosaggio.
In caso di sovradosaggio con evidenti manifestazioni cliniche, deve essere immediatamente iniziata una terapia sintomatica e devono essere applicate le comuni misure d'emergenza del caso.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiinfiammatori non steroidei per uso topico.
Codice ATC: M02AA10.

Meccanismo d'azione

Il ketoprofene è un inibitore delle vie della cicloossigenasi e della lipoossigenasi. Inoltre, il ketoprofene è un potente inibitore della bradichinina (mediatore chimico del dolore e dell'infiammazione).

Effetti farmacodinamici

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine determina un potente effetto antiinfiammatorio, analgesico e antipiretico. Gli inibitori della lipoossigenasi sembrano attenuare l'infiammazione cellulo-mediata e pertanto rallentano il progredire della degenerazione tissutale nelle articolazioni infiammate. Inoltre, il ketoprofene stabilizza le membrane lisosomiali contro il danno osmotico e previene il rilascio di enzimi lisosomiali che regolano la degenerazione tissutale nelle reazioni infiammatorie.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il ketoprofene può essere applicato topicamente in concentrazioni efficaci, pur con bassissime concentrazioni plasmatiche di farmaco. I livelli terapeutici nei tessuti interessati forniscono un sollievo dal dolore e dall'infiammazione.

Distribuzione

Il ketoprofene è legato per il 95-99% alle proteine plasmatiche. Livelli significativi di ketoprofene sono stati riscontrati nel tessuto tonsillare e nel liquido sinoviale dopo somministrazione sistemica.

Biotrasformazione

Il ketoprofene è ampiamente metabolizzato: il 60-80% circa del prodotto somministrato per via sistemica si trova sotto forma di metaboliti nelle urine.

Eliminazione

L'eliminazione è rapida ed essenzialmente per via renale: il 50% del prodotto somministrato per via sistemica viene escreto nelle urine in 6 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non vi sono ulteriori dati preclinici di rilievo oltre a quelli già riportati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Copolimero stirene-isoprene-stirene, poli-isobutilene 1200000, poli-isobutilene, estere glicerolo rosin idrogenato, zinco stearato, paraffina liquida, matrice di supporto in poliestere, pellicola in plastica.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

3 anni
Dopo la prima apertura della bustina: 3 mesi, se richiusa accuratamente dopo l'apertura - vedere il punto 6.4.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.
Ogni volta che si preleva un cerotto dalla confezione, richiudere accuratamente il lato aperto della bustina per proteggere dalla luce i cerotti rimasti.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina in pellicola laminata di cellophane, polietilene, alluminio e polietilene.
Ogni confezione contiene una bustina con 7 cerotti o 2 cerotti. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hisamitsu Italia S.r.l.
Via Paolo da Cannobbio 9, 20122 Milano, Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Keplat 20 mg cerotto medicato, 7 cerotti: AIC n. 035641012
Keplat 20 mg cerotto medicato, 2 cerotti: AIC n. 035641024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22-11-2004
Rinnovo: 12-01-2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

08-05-2019

7 cerotti medicati ketoprofene 20 mg — Euro 22,00
Classe C - RR

GUIDA 04.indd 21 21/12/21 10:14

GUIDA 04.indd 22 21/12/21 10:14

KEPLAT®

DRITTO AL CENTRO DEL DOLORE[1-2]

Euro 22,00
Classe C - RR

ABIOGEN PHARMA

Bibliografia: 1. Adachi H et al. 2011; 2. RCP Keplat

L'unico farmaco con indicazione algodistrofia[3,4]

NERIXIA

Efficace nella remissione persistente della malattia[5]

Euro 100,00
Classe H - RNRL

Vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: internista, ortopedico, oncologo, reumatologo, fisiatra

ABIOGEN
PHARMA

3. Linee Guida CRPS Algodistrofia, Regione Toscana aggiornamento 2019. PDF disponibile all'indirizzo http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni; 4. RCP Nerixia; 5. Varenna M et al. Rheumatology 2013;52:534-542.

Abiogen Pharma S.p.A. - Materiale promozionale depositato presso AIFA in data 15/12/2021 - MP 130.21