

## MEETING REPORT

### Ridisegnare il percorso di cura e gli obiettivi del trattamento nel paziente con dolore cronico: spunti emersi dall'Evento Science of Relief 2.0

### Redesigning the path of care and treatment goals in patients with chronic pain: ideas from the Science of Relief 2.0 event [article in Italian]

#### Educational Section

Maria Rosaria Natale<sup>1</sup>, Chiara Degirolamo<sup>2,3</sup>, Fabio Perversi<sup>2</sup>, Giustino Varrassi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Your Business Partner, Milan, Italy; <sup>2</sup>Polistudium SRL, Milan, Italy; <sup>3</sup>Independent Medical Writer, Florence, Italy;

<sup>4</sup>Paolo Procacci Foundation, Rome, Italy

#### Riassunto

Il dolore cronico è una problematica sanitaria rilevante, sebbene sottovalutata in tempo di pandemia. Con circa un terzo dei pazienti con dolore senza una diagnosi e un ritardato rinvio a specialisti afferenti ai centri di terapia del dolore, l'attuale gestione del dolore cronico richiede una significativa rivalutazione. La pandemia da COVID-19 ha da un lato reso più evidenti le lacune dei sistemi sanitari e dall'altro ha agito da catalizzatore per una profonda trasformazione della cura del dolore. A seguito di una approfondita analisi di contesto, l'Evento Science of Relief 2.0 ha riunito clinici operanti nei centri di terapia del dolore distribuiti sul territorio italiano con l'obiettivo di identificare soluzioni concrete e condividere proposte per ottimizzare l'organizzazione della gestione del dolore cronico e del suo trattamento mediante gruppi di lavoro e sessioni educazionali. Questo documento illustra i punti salienti dell'Evento e ne discute le implicazioni per la pratica clinica.

**Keywords:** capsaicina, dolore neuropatico, dolore nocicettivo, funzionalità, lidocaina, percorso del paziente, qualità della vita, tapentadolo.

#### Abstract

Chronic pain is a major health concern, albeit underestimated in times of a pandemic. With about a third of pain patients

without a diagnosis and delayed referral to pain therapy specialists, the current management of chronic pain requires significant re-evaluation. The COVID-19 pandemic has, on the one hand, made the gaps in health systems more evident and, on the other, acted as a catalyst for a profound transformation in pain care. Following an in-depth context analysis, the Science of Relief 2.0 Event brought together clinicians operating in pain therapy centers throughout Italy with the aim of identifying concrete solutions and sharing proposals to optimize the organization of chronic pain management and treatment through working groups and educational sessions. This document illustrates the salient points of the event and discusses its implications for clinical practice.

**Keywords:** capsaicin, functionality, lidocaine, neuropathic pain, nociceptive pain, patient journey, quality of life, tapentadol.

#### Citation

Natale MR, Degirolamo C, Perversi F, Varrassi G. Redisegnare il percorso di cura e gli obiettivi del trattamento nel paziente con dolore cronico: spunti emersi dall'Evento Science of Relief 2.0 [article in Italian]. *Drugs Context*. 2021;10:2021-6-4. <https://doi.org/10.7573/dic.2021-6-4>

## Introduzione

Valutare e gestire il dolore mentre ci si prende cura del paziente nella sua interezza è una sfida per il clinico. Il dolore e le condizioni ad esso correlate quali il disagio, l'ansia, la compromissione della qualità della vita e dello stato

funzionale spesso complicano il trattamento della condizione dolorosa e risultano scarsamente riconosciuti a causa della ridotta priorità ad essi attribuita. In Italia, con circa 13 milioni di pazienti che soffrono di dolore cronico, dei quali il 37% dei casi non riceve neppure una diagnosi<sup>1</sup>, l'attuale accesso alla cura del dolore rivela significative criticità e la pratica clinica appare

ancora inadeguata.<sup>2,3</sup> Dieci anni dopo l'approvazione della legge nazionale 38/2010 che definisce la terapia del dolore come un insieme di iniziative diagnostiche e terapeutiche volte a controllare il dolore cronico moderato-severo, il tema "dolore" è spesso gestito in modo non soddisfacente attraverso una rete organizzativa e di cura non pienamente adeguata. Attualmente, la maggior parte dei pazienti con dolore è presa in carico dai medici di medicina generale (MMG) a cui spesso mancano la formazione, il tempo e le risorse per valutare e gestire il dolore cronico in modo efficace ed efficiente oltre che la familiarità nel prescrivere l'appropriato trattamento analgesico per ciascun paziente. In aggiunta, i pazienti si rivolgono al medico e/o al centro di terapia del dolore mesi o anni dopo l'insorgenza del dolore a causa di una sottovalutazione del problema o per una iniziale preferenza per l'automedicazione con farmaci da banco; nondimeno, un'elevata proporzione di pazienti che attende prima di contattare i centri di terapia del dolore è spesso ignara della loro esistenza.<sup>4</sup> Complessivamente, il ritardato invio ai centri di terapia del dolore inficia l'accesso ad un'appropriata presa in carico ed evidenzia quelle criticità gestionali che richiedono una rivalutazione della presa in carico del paziente con dolore cronico. Appare chiaro che il nostro approccio al trattamento del dolore cronico debba cambiare e che sia giunto il momento di ripensare la gestione del dolore identificando soluzioni concrete e condividendo proposte per migliorare la qualità della presa in carico dei pazienti.

L'ampliamento delle conoscenze sul dolore e della sua fisiopatologia ha favorito una ridefinizione del dolore che tenga conto che l'esperienza dolorosa e la relativa disabilità siano influenzate da una gamma di fattori psico-sociali.<sup>5</sup> Inoltre, la nozione del dolore quale problematica bio-psicosociale e la riconsiderazione del dolore cronico come stato di malattia<sup>6</sup> hanno fornito le premesse per la undicesima revisione della International Classification of Disease (ICD-11) del dolore cronico<sup>7,8</sup> che dovrebbe facilitare una maggiore valorizzazione dei bisogni insoddisfatti dei pazienti con dolore cronico, così trascurati particolarmente in tempi di crisi.

Durante la pandemia da COVID-19, i servizi sanitari in favore di pazienti con dolore cronico sono stati considerati differibili e tutti gli interventi procedurali ambulatoriali sono stati posticipati con conseguente incremento della mortalità e morbilità associate al dolore.<sup>9</sup> La continuità delle cure è stata fortemente inficiata dalle numerose criticità riscontrate nel rinnovo delle prescrizioni per le pompe (per i sistemi di somministrazione intratecale dei farmaci) e per i farmaci oppiacei e dalle mancate visite in presenza presso i centri di terapia del dolore.<sup>10-13</sup> Sebbene la pandemia da COVID-19 abbia introdotto problematiche mai viste prima nell'ambito del dolore cronico evidenziando le lacune della sua gestione, essa rappresenta tuttavia un potente catalizzatore per attuare una profonda trasformazione della presa in carico del paziente diventando così un'opportunità unica per rivedere gli attuali approcci alla gestione del dolore cronico.

Nella ricerca del miglior approccio per la presa in carico, è fondamentale valutare come conciliare i cambiamenti imposti dalla pandemia da COVID-19 e le relative implicazioni nella pratica clinica (es. interruzione dei servizi sanitari, arretrati delle visite posticipate e frammentazione della continuità terapeutica) con i recenti progressi nella definizione del dolore e la quanto più necessaria integrazione della recente classificazione ICD-11 nella gestione quotidiana del paziente con dolore cronico. A questo scopo, 174 medici specialisti con una documentata esperienza nel trattamento di pazienti affetti da dolore cronico sono stati radunati e sottoposti ad una indagine su tematiche considerate rilevanti per ridisegnare la cura del dolore cronico.

Quanto emerso da tale indagine ha fornito il razionale per l'organizzazione della seconda edizione dell'evento Science of Relief svoltasi in modalità virtuale tra Ottobre e Novembre 2020. L'evento, supportato da Grunenthal Italia, ha riunito clinici operanti in diversi centri di terapia del dolore distribuiti su tutto il territorio italiano con l'obiettivo di identificare soluzioni concrete e proposte comuni per migliorare la qualità della cura del dolore cronico. Per raggiungere questo ambizioso obiettivo, l'evento è stato configurato come una piattaforma interattiva per discutere su cosa crei valore per i pazienti con dolore cronico attraverso la costituzione di gruppi di lavoro tra i partecipanti. Inoltre, ai partecipanti sono state offerte sessioni educazionali, moderate da un panel di clinici e ricercatori, durante le quali sono state condivise le esperienze cliniche e di ricerca con farmaci analgesici quali tapentadolo, capsaicina e lidocaina ed è stato discusso l'impatto della recente revisione della classificazione ICD-11 sull'attuale gestione del dolore. Questo documento raccoglie i punti salienti emersi durante i gruppi di lavoro e le sessioni scientifiche dell'Evento Science of Relief 2.0.

## Di cosa abbiamo bisogno per ridisegnare il percorso del paziente con dolore cronico?

Numerose criticità minano la possibilità di realizzare una cura ottimale del dolore cronico e impongono con urgenza l'identificazione di aree di miglioramento e di soluzioni concrete e sostenibili per la pratica clinica quotidiana. Indagare le opinioni dei clinici che attualmente gestiscono i pazienti con dolore cronico e che contemporaneamente stanno facendo fronte alle sfide imposte dalla pandemia da COVID-19 potrebbe favorire lo sviluppo di una presa in carico che sia ottimale lungo tutto il percorso del paziente dalla diagnosi al follow-up del trattamento. Tale approccio esplorativo deriva dalla consapevolezza che la cura del dolore richiede un lavoro di team all'interno del quale ciascun componente dovrebbe operare in sinergia con gli altri e le problematiche emergenti potrebbero essere risolte integrando le diverse competenze, condividendo i protocolli di trattamento e promuovendo la formazione e l'aggiornamento. A questo

scopo, prima dell'Evento, 200 terapisti del dolore italiani, identificati tramite un dataset proprietario, sono stati invitati a prendere parte ad una indagine online su una piattaforma di proprietà attraverso la somministrazione di un breve questionario con 9 domande (Tabella 1). Le domande erano raggruppate in quattro tematiche principali: appropriatezza prescrittiva (intesa come la scelta di un adeguato trattamento del paziente con dolore cronico, che tenga in considerazione il benessere come dimensione fisica, psicologica e sociale), comunicazione, educazione e modelli organizzativi (queste ultime riferite al centro di terapia del dolore di appartenenza del rispondente). I partecipanti sono stati incoraggiati a fornire commenti ulteriori rispetto alle proprie risposte; in questo modo si sono interrogati sulla propria pratica clinica e su come migliorarla a beneficio dei pazienti. La partecipazione all'indagine non ha previsto alcun criterio di inclusione ad eccezione di una documentata e duratura esperienza con il trattamento di pazienti affetti da dolore cronico, e un totale

di 174 clinici italiani ha completato l'indagine. I risultati del sondaggio, limitato al territorio italiano e a coloro che sono stati invitati a partecipare all'evento, sono stati discussi durante l'evento e hanno fornito il razionale per sviluppare un processo di co-creazione svoltosi attraverso gruppi di lavoro interattivi e, impiegando il format delle breaking rooms durante le quali la discussione tra i partecipanti è stata moderata da un facilitatore per favorire la finalizzazione degli esiti del processo di co-creazione.

## Tematica: appropriatezza terapeutica

Dal momento che le condizioni dolorose possono essere nocicettive, neuropatiche o miste, il tipo (causa) di dolore del paziente dovrebbe essere l'elemento determinante la scelta del trattamento.<sup>14</sup> In aggiunta, è auspicabile che la gestione del dolore non sia volta solo al sollievo del dolore ma anche al recupero della funzionalità del paziente intesa come benessere

**Tabella 1. Criticità, condizioni desiderabili e aree di miglioramento nella cura del dolore cronico. PDTA, Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali**

Domanda 1	Nella scelta di un'adeguata terapia del dolore cronico è veramente importante tenere in considerazione l'impatto del dolore sul "benessere" del paziente (dimensione fisica, dimensione psicologica, dimensione sociale). Dal tuo punto di vista, il paziente percepisce questa reale attenzione al suo "benessere"?
Domanda 2	Nella struttura in cui operi sono stati definiti dei protocolli interni o aziendali per l'attuazione delle specifiche procedure da attuare a seconda del tipo di dolore e tipo di paziente?
Domanda 3	Il paziente con dolore cronico ha bisogno di qualità di cura. Perché il paziente abbia una tale qualità di cura è importante che i cittadini siano a conoscenza dell'esistenza di centri di terapia del dolore in cui, oltre a curare, si possa facilmente raccogliere informazioni. Secondo te, i cittadini della realtà in cui operi conoscono l'esistenza del tuo centro e possono facilmente ottenere informazioni a loro comprensibili?
Domanda 4	La condivisione della gestione del paziente con dolore cronico è fondamentale per assicurargli un adeguato trattamento. Nella tua realtà trovi una reale condivisione delle modalità operative di cura per la terapia del dolore tra i diversi centri?
Domanda 5	Il medico di medicina generale, con un'adeguata formazione in ambito dolore, può essere di valido aiuto nella continuità assistenziale. Dal tuo punto di vista, quanto lo specialista può avere un ruolo specifico in questa formazione?
Domanda 6	Il personale con cui operi (medici e infermieri), per quanto tu possa osservare, è adeguatamente formato sul tema dolore e può garantire una corretta cura del paziente con dolore cronico?
Domanda 7	Il paziente con dolore cronico ha bisogno di continuità di cura e questa esige vera integrazione tra medicina del territorio e medicina specialistica. Osserva la tua realtà con occhio oggettivo e aiutaci a comprendere quanto questa integrazione sia realmente sviluppata
Domanda 8	I Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) hanno lo scopo di creare un approccio di cura condiviso e ben riconoscibile per il paziente e per l'intero sistema salute. Il paziente con dolore cronico e neuropatico può avere una terapia del dolore adeguata ai suoi reali bisogni se nel piano cronicità si disegnano dei PDTA dedicati. Nell'azienda in cui operi, o nella tua Regione, sono stati indicati dei PDTA per il dolore cronico e neuropatico?
Domanda 9	L'avvento della COVID-19 ha reso necessario rivedere le modalità di gestione e di trattamento del paziente con dolore cronico, attraverso modifiche organizzative e strutturali, ma anche di approccio al paziente. Dal tuo punto di vista, queste nuove modalità quanto impatteranno sulla gestione e sul trattamento del paziente con dolore cronico nel prossimo futuro.

psicologico, psico-fisico e sociale. Tuttavia, solo un clinico su due dichiara l'esistenza di protocolli di trattamento e modelli di gestione che mirino a controllare il dolore del paziente sulla base del tipo di dolore presente. Inoltre, due specialisti su tre riportano che i pazienti percepiscono in modo limitato l'attenzione del clinico alla rilevanza del benessere psicologico, psico-fisico e sociale come obiettivo del trattamento analgesico.

## Tematica: comunicazione

Nonostante, come stabilito dalla legge nazionale 38/2010, la cura del dolore cronico dovrebbe realizzarsi nell'ambito della rete di centri di terapia del dolore, secondo una organizzazione del tipo hub-spoke, la maggioranza dei pazienti ha una conoscenza estremamente limitata di questi centri e circa il 70% dei clinici riporta una scarsa condivisione di modelli di cura e di protocolli operativi tra i diversi centri presenti sul territorio<sup>4</sup>. Questi dati rivelano la ridotta implementazione della legge nazionale 38/2010 oltre che il preoccupante numero di pazienti che non ricevono la cura di cui hanno bisogno.

## Tematica: educazione

Garantire una adeguata presa in carico del dolore implica il coinvolgimento di molteplici portatori di interesse tra i quali gli MMG sono cruciali non solo per il primo consulto ma anche per assicurare la continuità di cura nel lungo termine. Tuttavia, molti MMG/non specialisti del dolore mancano della necessaria consapevolezza, formazione e competenze per gestire i pazienti con dolore in modo efficace.<sup>3, 15</sup> Coerentemente, un clinico intervistato su due riporta un'inadeguata formazione e training sia dei clinici che degli altri componenti del team (incluso il personale infermieristico) e quasi l'80% dei clinici intervistati crede lo specialista del dolore possa avere un ruolo nel promuovere la formazione del MMG.

## Tematica: modelli organizzativi

Inoltre, sei clinici su dieci lamentano che l'attuale presa in carico del paziente con dolore cronico manchi di una integrazione produttiva tra MMG e specialisti del dolore a livello ambulatoriale e di una effettiva implementazione di percorsi specifici per il paziente, inclusi per il dolore cronico e neuropatico a livello locale. Infine, un clinico su due ritiene che le nuove modalità di approccio al paziente resesi necessarie a causa della pandemia da COVID-19, ad esempio maggior ricorso alla telemedicina,

impatteranno molto sulla gestione e sul trattamento del paziente con dolore cronico nel prossimo futuro.

Complessivamente, i risultati emersi durante l'indagine evidenziano la necessità di rivedere e ripensare sia i modelli di gestione che di trattamento nella cura del dolore facendo

leva su approcci organizzativi innovativi e interventi paziente-centrici che possano ottimizzare la presa in carico. La Tabella 2 riassume le principali criticità, le condizioni desiderabili e le aree di miglioramento individuati, lungo il percorso del paziente con dolore cronico, dai 174 clinici intervistati.

## Che cosa crea valore per i pazienti che soffrono di dolore cronico migliorando di conseguenza la qualità delle cure?

Affinché sia possibile migliorare la qualità dei servizi sanitari erogati, è necessario assicurare il coinvolgimento di tutti i portatori di interesse. Questi ultimi non sono più considerati dei meri consumatori e/o fornitori di farmaci o servizi sanitari ma sempre più riconosciuti come co-produttori del valore che si genera. Ne consegue che essi siano anche reputati co-produttori degli aumentati livelli di qualità e/o del valore aggiunto che il sistema può (o dovrebbe essere in grado di) fornire.<sup>16</sup>

Il processo di co-creazione è attualmente considerato un adeguato meccanismo portatore di interesse-centrico per le organizzazioni sanitarie nelle quali il valore è creato con i portatori di interesse (inclusi i pazienti) piuttosto che per i portatori di interesse.<sup>17,18</sup> Ne consegue che il valore della co-creazione necessita dell'impegno collegiale di tutti i componenti per sviluppare percorsi volti a conseguire migliori esiti di salute. In linea con questa logica, Grünenthal, la cui mission è individuare soluzioni che possano cambiare la vita di coloro che soffrono di dolore cronico, ha puntato sul valore della co-creazione per supportare sia i clinici che i pazienti promuovendo la discussione tra i diversi portatori di interesse facilitandone la conversione in soluzioni concrete.

Gli spunti emersi dall'indagine (Tabella 2) hanno fornito la base concettuale per promuovere un processo di co-creazione e immaginare ipotesi di soluzioni per generare valore per i pazienti con dolore cronico e hanno favorito l'individuazione di quei portatori di interesse che si ritiene valga la pena coinvolgere in una mission così ambiziosa. Gli elementi di conoscenza emersi dai gruppi di lavoro hanno generato una serie di prototipi progettuali, aventi per tema l'appropriatezza prescrittiva, la comunicazione, la formazione e i modelli organizzativi e volti ad espandere la visione del futuro per la cura del dolore cronico. In particolare, quattro prototipi progettuali sono stati sviluppati. Il primo prototipo prevedeva la costituzione di una comunità costituita da specialisti del dolore e clinici impegnati nella gestione dei pazienti con dolore lombare che fossero intenzionati ad adottare un protocollo condiviso. Questo approccio potrebbe comportare benefici a livello clinico, sociale ed economico grazie alla possibilità di un appropriato follow-up dei pazienti con conseguente ridotta

**Tabella 2. Azioni in grado di creare valore per i pazienti con dolore cronico e i portatori di interesse che è necessario coinvolgere. MMG, Medici di Medicina Generale**

Criticità	Condizioni desiderabili	Aree di miglioramento
<b>Prescrizione degli analgesici per il dolore cronico: appropriatezza del trattamento</b>		
Disponibilità limitata di protocolli per indirizzare la scelta della terapia sulla base del tipo di dolore	Implementazione e condivisione di protocolli di trattamento a livello intra-ospedaliero	Adeguate selezione del profilo di dolore del paziente per identificare i bersagli terapeutici (tipo di dolore e meccanismo sottostante) appropriati della terapia antalgica
<b>Comunicazione</b>		
Scarse comunicazione e integrazione tra i centri hub e centri spoke nella gestione dei pazienti con dolore cronico	La gestione del dolore dovrebbe essere standardizzata e adattata alle caratteristiche e comorbidità del paziente	Sviluppo di protocolli standardizzati, coordinate dai centri hub, per promuovere sforzi collaborativi tra terapisti del dolore e facilitare la cura del paziente
I pazienti hanno una limitata conoscenza dell'esistenza dei centri di terapia del dolore che potrebbero fornire loro la cura che meritano	Implementazione di specifici percorsi diagnostici e terapeutici per i pazienti con dolore cronico	Sviluppo di iniziative volte a promuovere la consapevolezza che la cura del dolore può essere erogata in modo ottimale attraverso la rete dei centri di terapia del dolore distribuiti a livello locale
<b>Formazione</b>		
Molti MMG/non specialisti del dolore mancano della necessaria consapevolezza, formazione e competenze per gestire i pazienti con dolore cronico in modo appropriato	I pazienti con dolore cronico dovrebbero essere gestiti da un team medico dedicato che comprenda clinici e personale infermieristico specializzati nella medicina del dolore	Sviluppo di programmi educazionali rivolti a MMG, non specialisti del dolore e personale infermieristico e che mirino a promuovere una maggiore comprensione della gestione del dolore
<b>Modelli organizzativi</b>		
Assenza di una effettiva integrazione tra MMG e specialisti del dolore in ambito ambulatoriale e inadeguata implementazione di specifici percorsi diagnostici e terapeutici per il paziente con dolore cronico a livello regionale	Istituzione di collaborazioni produttive tra MMG e specialisti del dolore con i secondi che agiscono da tutor per i primi nella gestione ottimale dei pazienti con dolore cronico.	Impiego delle cure palliative come modello di riferimento per instaurare una alleanza tra MMG e specialisti del dolore

lista di attesa e potenzialmente una minimizzazione dei costi per il sistema sanitario. Il secondo prototipo proponeva una partnership collaborativa tra specialisti del dolore ed MMG a supporto della presa in carico del paziente e del suo adeguato rinvio allo specialista sulla base del relativo stato clinico e funzionale. In tale contesto, le società scientifiche e le istituzioni sanitarie locali potrebbero agire da facilitatori nel promuovere una maggiore interazione e capacità di fare rete tra clinici affinché siano garantite appropriatezza prescrittiva e continuità terapeutica.

Il terzo prototipo proponeva lo sviluppo, in seno a ciascun centro del dolore, di un team multidisciplinare che si riunisce settimanalmente per discutere i singoli casi clinici secondo un processo decisionale condiviso. Questo potrebbe migliorare il coinvolgimento del paziente nel percorso terapeutico e la sua percezione di essere non solo al centro del percorso di cure ma anche di poter contare su un team

multidisciplinare in grado di prendersi cura di quanto attiene alla sua condizione. Il quarto prototipo prevedeva infine la creazione di circolo virtuoso paziente-centrico che coinvolgesse sia terapisti del dolore che gli MMG affinché potessero lavorare in sinergia per garantire una presa in carico appropriata e la continuità terapeutica. In questa prospettiva, la trasformazione digitale indotta dal COVID-19 potrebbe offrire l'opportunità di rafforzare le interazioni tra pazienti e clinici attraverso l'implementazione della telemedicina come strumento efficace per raggiungere una cura del dolore multidisciplinare, di alta qualità ma sostenibile.<sup>19</sup> Non in ultimo, i medici che si rendono pienamente motivati nella promozione di esiti di salute che riflettano la prospettiva del paziente e che siano in grado di monitorare da vicino il recupero funzionale del paziente attraverso un diario terapeutico o schede di valutazione assurgono di fatto al ruolo di alleati ottimali del paziente lungo tutto il percorso della sua presa in carico.

**Tabella 3. Gli elementi che creano valore per il paziente con dolore cronico e le relative figure da coinvolgere**

Cosa crea valore per il paziente con dolore cronico	I portatori di interesse da coinvolgere
Minimizzazione delle liste di attesa	Enti sanitari locali, centri di terapia del dolore
Diagnosi precoce Più rapido recupero funzionale del paziente Standardizzazione dei percorsi terapeutici	Medici, personale infermieristico, enti sanitari locali, farmacisti
Rinvio del paziente ad un team medico multidisciplinare	Medici, MMG, specialisti del dolore, personale infermieristico
Sviluppo di una relazione sincera, di fiducia e collaborative tra operatori sanitari e pazienti	Medici, MMG, specialisti del dolore, personale infermieristico
Formazione e aggiornamento nella medicina del dolore	Società scientifiche del dolore, associazioni dei pazienti, industria farmaceutica, enti sanitari locali
Processo decisionale condiviso tra MMG e specialisti del dolore rispetto alla scelta della terapia	Società scientifiche del dolore, ordini professionali locali

Complessivamente, minimizzare le liste di attesa, promuovere la diagnosi precoce e un più rapido recupero funzionale del paziente, creare un team multidisciplinare che lavori in un'ottica paziente-centrica rappresentano azioni che creano valore per i pazienti affetti da dolore cronico e che richiedono una efficace e produttiva collaborazione tra i molteplici portatori di interesse (Tabella 3).

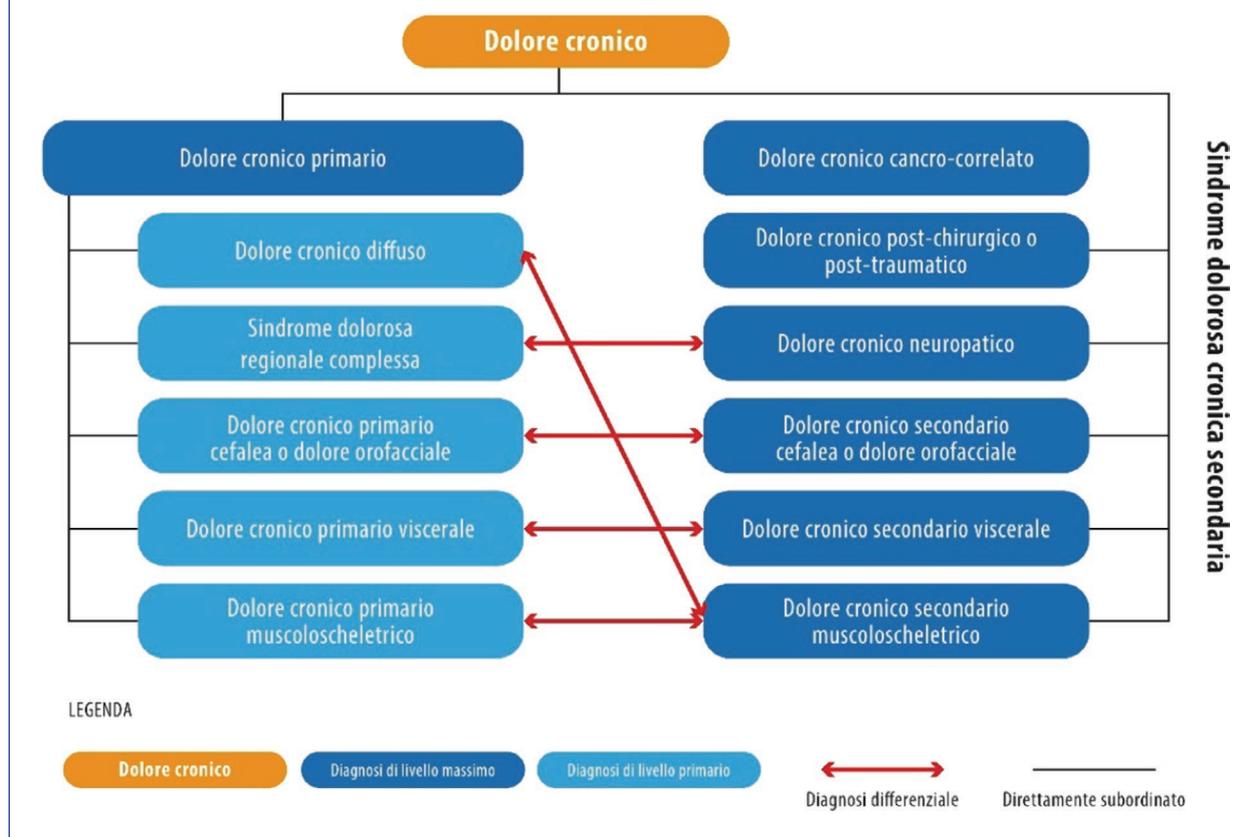
## ICD-11: La nuova evoluzione nella gestione del dolore

Come evidenziato dall'ultima definizione del dolore da parte dell'International Association for the Study of Pain (IASP), *il dolore è sempre un'esperienza personale che viene influenzata a vario titolo da fattori biologici, psicologici e sociali*.<sup>5</sup> Ne segue che la gestione del dolore richiede un approccio multimodale che tenga conto non solo delle componenti biologiche del dolore ma anche dei sottesi fattori psicosociali. La valorizzazione di questo approccio appare particolarmente promettente nei pazienti con dolore cronico. Tuttavia, le opzioni terapeutiche al momento disponibili sono limitate e numerosi sono i pazienti non responsivi o che sperimentano un sollievo insufficiente dal dolore. Ne consegue che se dobbiamo diagnosticare, gestire e trattare meglio i pazienti con dolore cronico, dovremmo considerare il dolore cronico come una malattia in sé.<sup>6</sup> Parafrasando la definizione di malattia dell'organizzazione mondiale della sanità (OMS), il dolore cronico interferisce negativamente sia con le strutture dell'organismo, intese come strutture cerebrali come evidenziato negli studi di neuro-imaging,<sup>20-23</sup> che con la funzione determinando una caratteristica comorbilità contraddistinta da ansia, depressione, disturbi del sonno e isolamento sociale.<sup>24</sup> Un ulteriore passo verso una gestione ottimale del dolore cronico è stato rappresentato dall'inclusione del dolore cronico nell'ultima versione

dell'International Classification of Diseases (ICD).<sup>7,8</sup> Come già auspicato circa cinque anni orsono, il dolore non oncologico cronico e persistente deve essere riconosciuto nel nuovo sistema di codifica ICD-11 in quanto questo rappresenta un prerequisito fondamentale per una maggiore consapevolezza dell'opinione pubblica su questa tematica, per ottenere un maggiore supporto a livello politico e per realizzare piani di intervento a livello locale, nazionale ed Europeo.<sup>25</sup> L'assenza del dolore cronico nelle edizioni precedenti alla undicesima revisione (ICD-11) e la mancata classificazione sistematica del dolore cronico hanno inficiato per lungo tempo la possibilità di raggiungere una diagnosi conclusiva con conseguenze di vasta portata per la persona, per il suo trattamento e per la sua partecipazione alla vita sociale. La nuova classificazione ICD-11 riconosce la natura bio-psicosociale del dolore e promuove il riconoscimento del dolore cronico come malattia in sé e non un mero sintomo.<sup>7,8</sup> Il dolore cronico è stato identificato come il codice padre per sette ulteriori codici che comprendono le tipologie di condizioni di dolore cronico più comuni e rilevanti da un punto di vista clinico quali il dolore cronico primario, il dolore cronico cancro-correlato, dolore cronico post-traumatico o post-chirurgico, dolore cronico neuropatico, dolore cronico secondario da cefalea o orofacciale, dolore viscerale e muscolo-scheletrico (Figura 1).

La nuova classificazione fa una distinzione tra dolore cronico primario e sindromi da dolore cronico secondario per le quali il dolore potrebbe essere inizialmente considerato come un sintomo ma che richiedono una specifica cura per il paziente. Inoltre, la nuova classificazione riconosce che in molti casi il dolore cronico, sia esso primario o secondario, potrebbe persistere nonostante il trattamento soddisfacente della causa originale e/o della malattia sottostante determinando la presenza di una diagnosi di dolore e richiedendo la continuità terapeutica. Di fatto, la natura persistente del dolore cronico

**Figura 1. Struttura generale della classificazione del dolore cronico. Modificata con elaborazione grafica dal rif.<sup>7</sup>**



richiede un approccio terapeutico volto a controllarlo piuttosto che ad eliminarlo.

Grazie a questa nuova classificazione, data una sottocategoria di dolore, i clinici e i ricercatori possono dedurre potenziali cause di sintomi, predire le conseguenze più plausibili e ottimizzare i piani di trattamento per un dato paziente. La valutazione del dolore proposta dal ICD-11 può essere facilmente implementata nella pratica clinica fornendo così ai medici uno strumento immediato per misurare l'impatto delle diverse dimensioni del dolore sul paziente e impostare quindi un trattamento che ambisca non solo a controllare il dolore ma anche a promuovere il recupero funzionale, inteso come benessere fisico, psicologico e sociale. In questa prospettiva, un codice di severità del dolore è stato introdotto per valutare la severità del dolore sulla base della intensità del dolore stesso, del disagio correlato con il dolore e l'interferenza con le attività quotidiane.<sup>7</sup> La nuova classificazione ICD-11 potrebbe inoltre contribuire a limitare lo stigma e gli stereotipi negativi riportati per i pazienti che soffrono di dolore cronico. È stato suggerito che una armonizzazione dell'ICD-11 con l'International Code of Functioning (ICF)<sup>26</sup> potrebbe essere importante per i pazienti con dolore cronico in quanto entrambi i sistemi mirano al dolore e alla disabilità ad esso associata. Di fatto è prevedibile che l'uso combinato dell'ICD-11 e dell'ICF possa migliorare sia la documentazione sul dolore cronico grazie all'impiego di un sistema di codifica adeguato e più preciso che la

gestione del paziente grazie ad una migliorata classificazione diagnostica. Non in ultimo, il sistema di codifica agevolerebbe la condivisione di cartelle mediche per via elettronica tra specialisti del dolore e MMG che seguono il paziente nel lungo termine.

In conclusione, la recente classificazione ICD-11 ha rilevanti implicazioni sul trattamento e sulla gestione del dolore: un approccio multimodale indirizzato alle componenti psicologiche, sociali e biologiche è prevedibile possa raggiungere migliori esiti per i pazienti con diagnosi di dolore cronico primario di severità almeno moderata rispetto ad interventi di natura unimodale.<sup>8</sup>

## L'approccio multimodale al dolore cronico severo: il razionale fisiopatologico

La gestione multimodale del dolore è stata considerata la più utile forma di trattamento per il dolore cronico.<sup>8,14,27</sup> A questo scopo, indagare i meccanismi che governano la sensibilità a livello periferico e i relativi contributi delle componenti nocicettive rispetto a quelle neuropatiche potrebbe fornire informazioni sui correlati biochimici, molecolari e neuroanatomici del dolore cronico.<sup>28-31</sup> Inoltre, quando si selezionano i trattamenti antalgici, si

dovrebbe tenere in considerazione che i pazienti con dolore cronico, in particolare quello neuropatico, sono eterogenei nell'eziologia e fisiopatologia esibendo quindi una varietà di sintomi e segni sensoriali dolore-correlati (profilo sensoriale). Profili sensoriali differenti potrebbero indicare differenti classi di meccanismi neurobiologici e quindi sottogruppi con differenti profili sensoriali potrebbero rispondere diversamente al trattamento.<sup>31</sup> In aggiunta, numerosi studi hanno evidenziato che i miglioramenti dati dal trattamento in una gamma di domini quali il sonno, il tono dell'umore, il livello di attività sono importanti anche per i pazienti con dolore cronico. È stato osservato che differenti fattori fenotipici sono relativamente più o meno importanti nel dare forma a diversi domini di esiti suggerendo che una fenotipizzazione esito-specifica potrebbe anche essere necessaria per ottimizzare la cura del dolore cronico.<sup>32</sup> Il dolore cronico è associato ad una eccitabilità anomala del sistema somato-sensoriale; prove crescenti suggeriscono che l'ipereccitabilità e l'attivazione dei potenziali di azione spontanei a livello dei neuroni sensoriali periferici, mediati dai canali del sodio voltaggio-dipendenti, possano contribuire alla fisiopatologia del dolore cronico.

Ulteriori studi individuano nei canali del potassio un determinante fondamentale dell'attività neuronale evidenziando il coinvolgimento marcato dei canali del potassio nella trasmissione nocicettiva, soprattutto nel determinare la ipereccitabilità periferica.<sup>33</sup> È stato suggerito che mutazioni e/o varianti dei canali del potassio potessero condurre o ad una incrementata sensibilità al dolore<sup>34</sup> o ad una resilienza al dolore stesso<sup>35</sup> ribadendo il concetto che i fenotipi sensoriali potrebbero agire da surrogati dei meccanismi e che la stratificazione dei pazienti secondo il fenotipo possa massimizzare gli esiti del trattamento.<sup>36</sup>

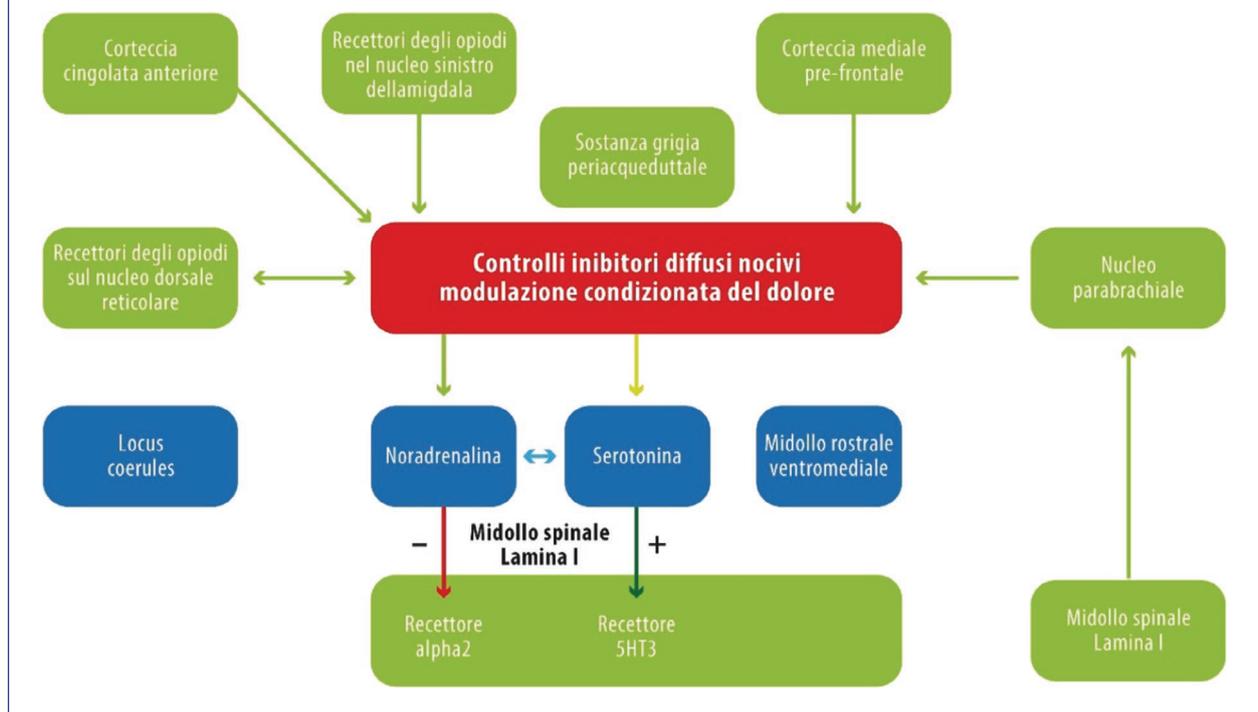
Inoltre, la neuro-infiammazione, che origina dalla neuroglia e dalle interazioni neuro-immunitarie e che determina il rilascio di citochine e chemochine pro-infiammatorie, potrebbe agire da forza propulsiva per la sensibilizzazione centrale e per il dolore cronico. Recenti studi *in vitro* volti ad identificare nuovi approcci terapeutici per patologie correlate alla neuro-infiammazione hanno suggerito che il blocco del complemento, attraverso l'inibizione del componente 5a (C5a) e del suo recettore cellulare di membrana (C5aR), potrebbe fornire ulteriori bersagli molecolari a cui mirare nella gestione del dolore.<sup>37</sup> Infine, la neuro-infiammazione è stata coinvolta anche nella progressione da dolore acuto a cronico confermando la necessità di porre maggiore enfasi ai meccanismi che sottendono la cronicizzazione del dolore.<sup>38</sup> Mentre i canali ionici rappresentano importanti target molecolari in quanto danno forma alla trasmissione del segnale nocicettivo dalla periferia al cervello, le vie discendenti hanno ricevuto maggiore attenzione in virtù del loro importante ruolo nella cronicizzazione del dolore e nella disponibilità di strategie terapeutiche che hanno come target il sistema dei neurotrasmettitori mono-aminici, con la serotonina e la noradrenalina che svolgono un ruolo

chiave rispettivamente nel controllo eccitatorio e inibitorio.<sup>39</sup> L'evidenza clinica supporta la visione corrente che alterazioni delle vie discendenti inibitorie, che risultano in una ridotta inibizione/aumentata facilitazione [ad esempio la perdita del controllo inibitorio nocivo diffuso (diffuse noxious inhibitor control, DNIC), possano determinare un incremento del dolore come osservato in molte condizioni di dolore cronico quali la fibromialgia, osteoartrite e l'artrite reumatoide cronica.<sup>40</sup> Vi sono componenti sia serotoninergiche che noradrenergiche che contribuiscono all'espressione del controllo inibitorio nocivo diffuso.<sup>41</sup> È stato quindi suggerito che strategie farmacologiche, che siano in grado di modulare il sistema delle mono-ammine, potrebbero essere usate per incrementare il controllo inibitorio nocivo diffuso o bloccando le facilitazioni discendenti o incrementando le inibizioni noradrenergiche determinando potenzialmente una riduzione del dolore cronico.

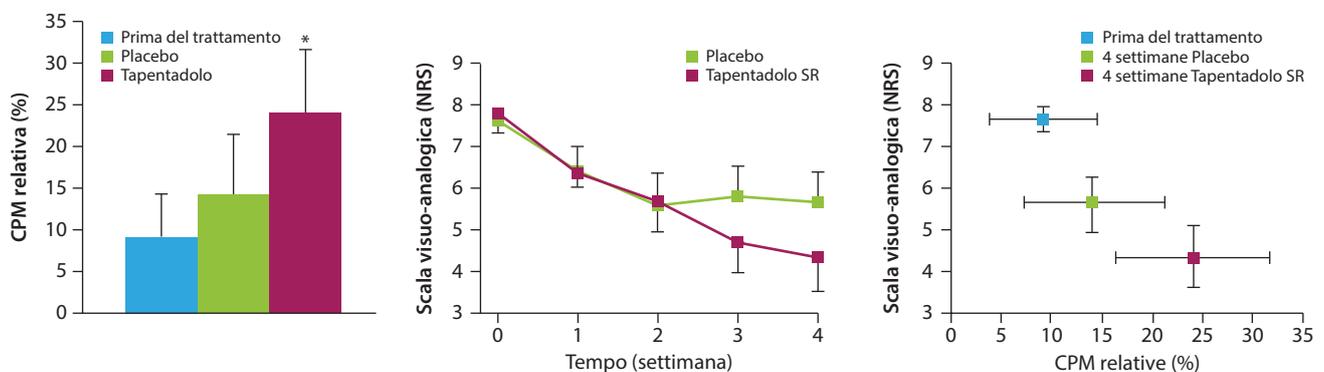
La funzionalità dei controlli discendenti può essere monitorata mediante la misurazione della modulazione condizionata del dolore (CPM) (Figura 2) che potrebbe fornire valide informazioni sulla fisiologia del paziente, ad esempio sulla probabilità di sviluppare dolore cronico o di rispondere a farmaci che ripristinano l'inibizione discendente. È stato suggerito che il primo target antalgico che dovrebbe essere considerato in un paziente che mostra un sistema CPM disfunzionale possa essere il segnale noradrenergico; ad esempio gli inibitori della ricaptazione della noradrenalina determinano aumentati livelli di noradrenalina, che rimane nello spazio presinaptico per svolgere le attività inibitorie attraverso l'attivazione dei recettori spinali  $\alpha_2$ -adrenergici.<sup>40</sup> L'impiego della CPM si è rivelata particolarmente importante per fornire l'evidenza clinica che l'effetto analgesico del tapentadolo, un oppioide atipico dotato di un duplice meccanismo di azione (agonista del recettore degli oppioidi  $\mu$  (MOR) e inibitore della ricaptazione della noradrenalina),<sup>42-44</sup> dipenda dall'aumento dell'attività inibitoria discendente. Nei pazienti con neuropatia diabetica che mostrano solitamente risposte CPM assenti, il trattamento con tapentadolo per quattro settimane ha determinato una maggiore risposta analgesica (DNRS=3.9) combinata con una ampia risposta CPM (+24.2%). Da notare, il valore CPM era simile a quello osservato nei giovani controlli sani. Queste evidenze supportano il ruolo meccanicistico del sistema endogeno analgesico nel produrre un efficace sollievo dal dolore da parte del tapentadolo, probabilmente attraverso l'effetto sinergico a livello dei recettori  $\mu$  e  $\alpha_2$ -adrenergici (Figura 3).<sup>45</sup>

Complessivamente, questo studio amplia ulteriormente l'evidenza clinica che supporta l'efficacia di tapentadolo in varie tipologie di dolore dal nocicettivo al neuropatico in virtù del suo duplice meccanismo di azione e della sua abilità di colpire i tre principali meccanismi della cronicizzazione del dolore, ovvero la fibra nocicettiva iperattiva, l'iperattività del midollo spinale e l'attivazione delle vie discendenti. In altre parole, il tapentadolo limita l'iperattività delle fibre nocicettive

**Figura 2.** Aree del cervello che controllano le vie inibitorie discendenti e modulano la diffuse noxious inhibitor control (DNIC). Elaborazione grafica da testo nel rif.<sup>40</sup>



**Figura 3.** L'efficacia analgesica del tapentadolo è associata ad un significativo aumento della risposta CPM (Conditioned Pain Modulation, modulazione condizionata del dolore). Modificata con elaborazione grafica dal rif.<sup>45</sup>



e del midollo spinale mentre ripristina l'inibizione delle vie discendenti.<sup>46,47</sup>

## Tapentadolo e funzionalità: cosa sappiamo?

La qualità della vita e gli esiti funzionali sono sempre più riconosciuti essere i principali parametri nella valutazione della gestione del dolore, particolarmente nei soggetti che soffrono di dolore cronico lombare.<sup>48</sup> La funzionalità è stata

recentemente definita come la capacità di deambulare, di funzionare a livello cognitivo, di riprendere le attività lavorative, di completare le attività quotidiane, incluso l'assenza di disturbi del tono dell'umore o del sonno.<sup>49</sup> Inoltre, la funzionalità è considerata essere molto rilevante per i pazienti, i medici e i ricercatori.<sup>50</sup> È interessante notare che i domini "funzionamento fisico", "intensità del dolore" e "qualità di vita" siano considerati ugualmente importanti come misure di esito,<sup>51</sup> sollevando quindi il quesito se vi sia una correlazione tra cambiamento nella funzione e variazione nell'intensità del dolore a seguito di un trattamento analgesico. Studi precedenti hanno

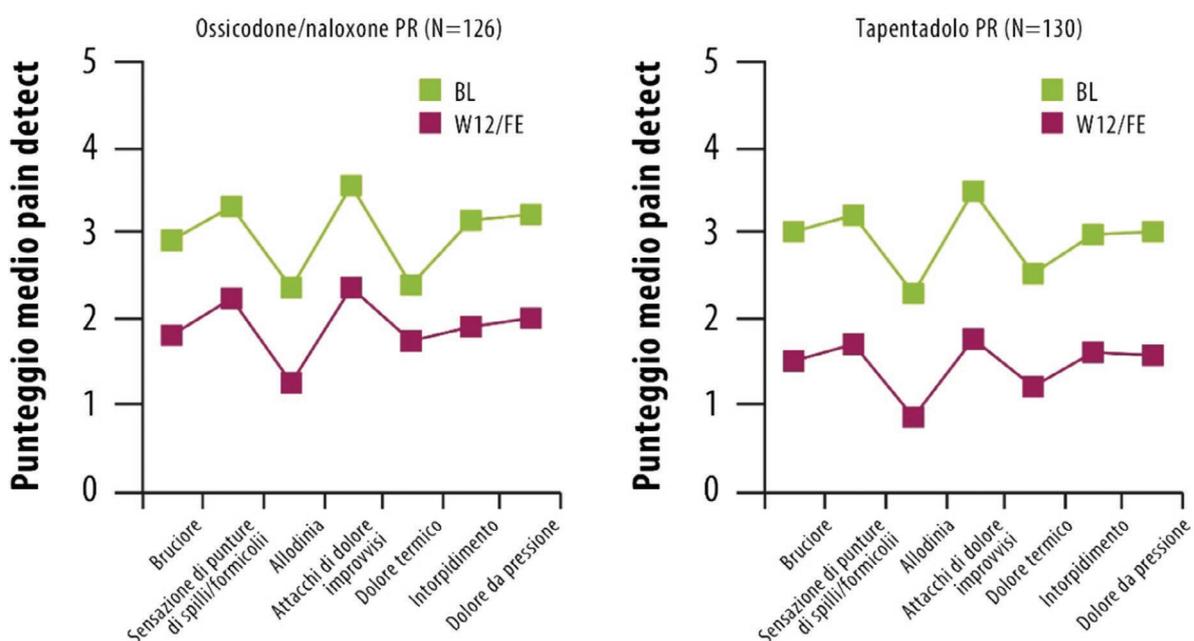
mostrato che gli sforzi intrapresi per ridurre il dolore non necessariamente esitano in un migliorato stato di salute fisica<sup>52</sup> e che le correlazioni tra variazioni nell'intensità del dolore e nella disabilità fisica tendano ad essere modeste.<sup>53</sup> Tuttavia, le limitazioni nella funzionalità o nella qualità della vita non sono state associate a differenti sintomi clinici in diverse aree del dolore e per intensità dei sintomi e il deterioramento della qualità della vita e della funzionalità non necessariamente sono stati associati l'uno con l'altro. Ad esempio, alcuni pazienti possono risultare fortemente compromessi in termini di qualità della vita e funzionalità a fronte di una intensità di sintomi moderata o bassa, mentre altri soffrono un'elevata intensità di sintomi a fronte di una minore compromissione nella qualità della vita o funzionalità.<sup>54</sup> Queste osservazioni confermano il concetto che per la valutazione del benessere complessivo del paziente con dolore è necessario includere gli indici di funzionalità e di qualità della vita oltre alla misurazione della sola intensità del dolore. Questo è anche rilevante per le neuropatie periferiche per le quali le strategie farmacologiche e non-farmacologiche risultano sfidanti nella pratica clinica.<sup>55-57</sup> Tuttavia, ad eccezione degli studi con tapentadolo, vi è una evidenza clinica limitata con altri farmaci analgesici per confermare che miglioramenti nella qualità della vita e della funzionalità si possano riscontrare oltre al sollievo dal dolore. In pazienti con dolore cronico lombare, il trattamento con tapentadolo a rilascio prolungato è stato associato a miglioramenti significativamente maggiori nei sintomi dolore neuropatico-correlati (Figura 4) e nello stato di

salute globale rispetto al trattamento con ossicodone/naloxone a rilascio prolungato unitamente ad un profilo di tollerabilità gastrointestinale significativamente migliore.<sup>58</sup> L'effetto del tapentadolo a rilascio prolungato sulla qualità della vita e sul recupero funzionale è stato valutato in una analisi aggregata di studi randomizzati in pazienti con dolore non-oncologico impiegando l'ossicodone a rilascio controllato come controllo positivo. Complessivamente, il trattamento con tapentadolo a rilascio prolungato ha migliorato tutte le dimensioni della qualità della vita (Figura 5), spesso in misura maggiore rispetto all'ossicodone e tale miglioramento è stato associato ad un marcato recupero funzionale e ad una migliore qualità del sonno.<sup>59</sup>

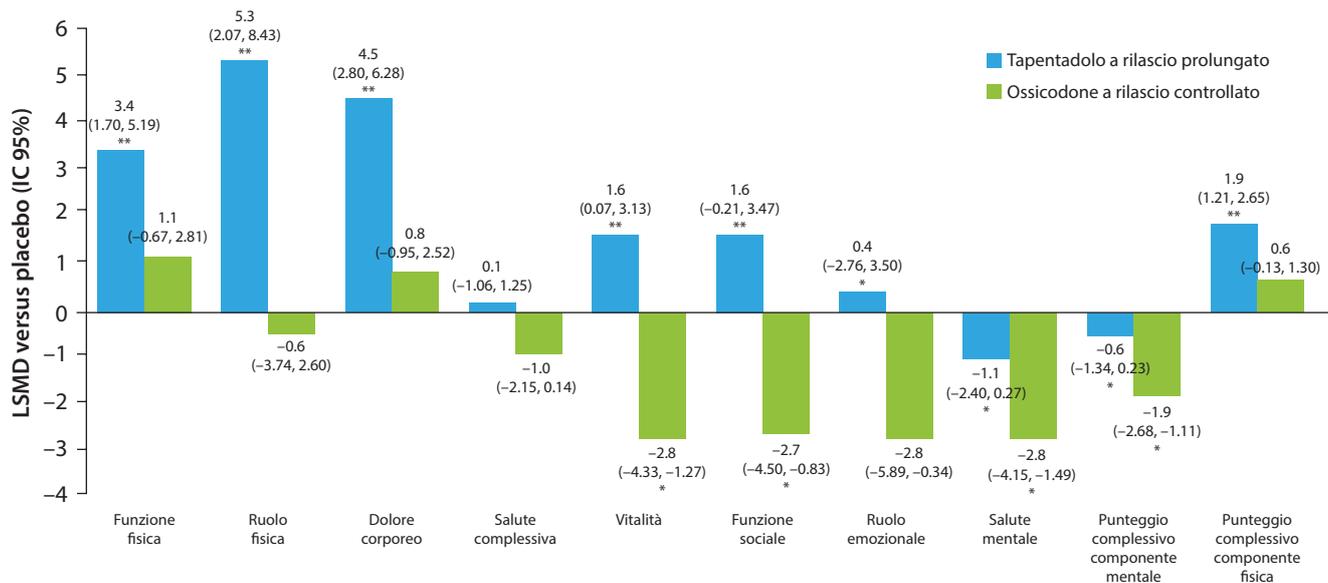
È stato proposto che questo effetto positivo del tapentadolo possa essere ascrivibile al suo peculiare meccanismo di azione che è caratterizzato da una marcata attività noradrenergica. Inoltre, miglioramenti particolarmente favorevoli sono stati documentati anche in pazienti con osteoartrosi per la variazione dell'impressione globale del paziente (Patients' Global Impression of Change, PGIC), il punteggio della componente fisica della versione breve del questionario SF-36 e dell'indice dello stato di salute secondo le dimensioni dell'EuroQoL-5.<sup>60,61</sup>

Una recente analisi post-hoc è stata condotta per promuovere il riconoscimento delle migliorate qualità della vita e funzionalità come principali obiettivi nel trattamento del dolore cronico e per confrontare l'effetto del tapentadolo a

**Figura 4. Miglioramento dei sintomi associati al dolore neuropatico, come misurati dalla media (DS) dei punteggi dei singoli item del painDETECT, al basale e alla valutazione finale (LOCF). BL, basale; W (Week), FE (final evaluation), valutazione finale. Modificata con elaborazione grafica dal rif.<sup>47</sup>**



**Figura 5. Tapentadolo a rilascio prolungato migliora lo stato di salute come misurato dal questionario SF-36 PR. Elaborazione grafica da dati nel rif.<sup>60</sup>**



rilascio prolungato rispetto all'ossicodone a rilascio controllato sui singoli sotto-domini del questionario SF-36.<sup>48</sup> Il tapentadolo a rilascio prolungato ha fornito maggiori benefici rispetto all'associazione ossicodone/naloxone a rilascio controllato rispetto alla funzionalità sociale e vitalità che sono di rilevanza clinica per quei pazienti il cui dolore cronico di origine muscoloscheletrico incide negativamente sulla qualità della vita.<sup>47</sup> I benefici del tapentadolo sulla funzionalità si manifestano sin dalle prime tre settimane di trattamento e sono associate ad una minore incidenza nella costipazione e vomito rispetto all'ossicodone a rilascio controllato, in linea con i precedenti studi randomizzati in fase II. In conclusione, il tapentadolo determina miglioramenti costanti e clinicamente rilevanti nelle variazioni (basate sui punteggi SF-36) nella qualità di vita e della funzionalità nei pazienti con dolore cronico lombare o osteoartrite<sup>60</sup> e si configura come una opzione di prima linea efficace e ben tollerata per la gestione del dolore severo cronico lombare con una componente neuropatica.

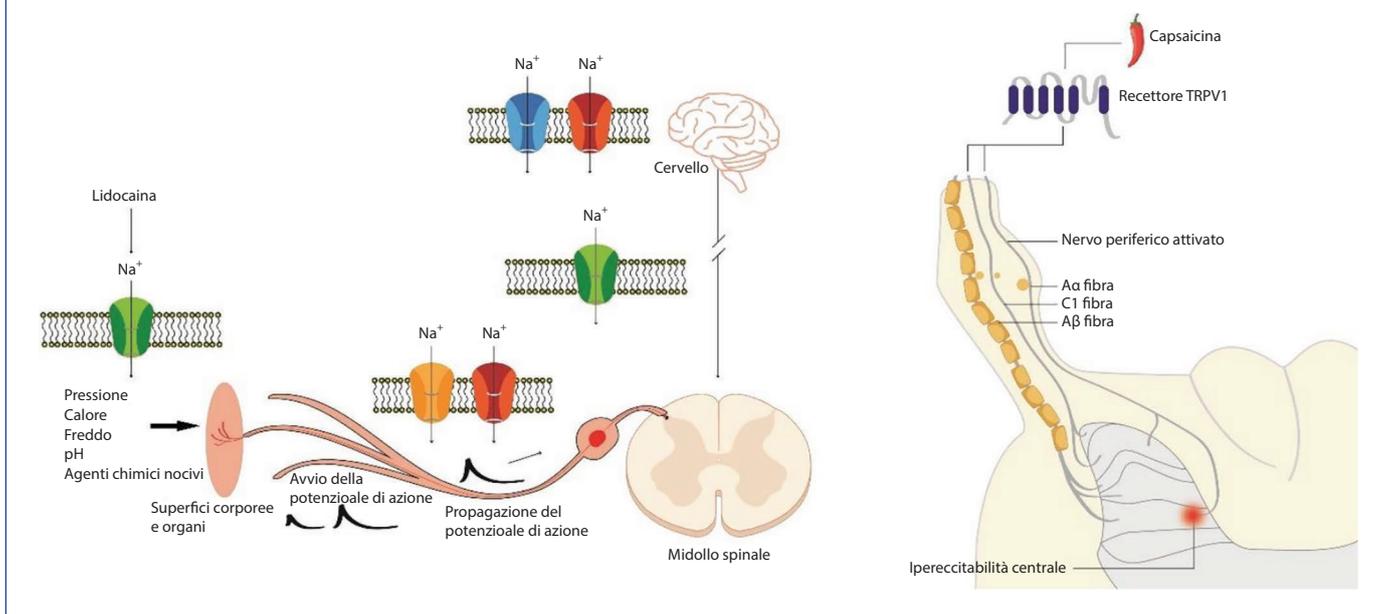
## Trattamento topico del dolore neuropatico periferico. Il ruolo dei cerotti di lidocaina e capsaicina

Il dolore neuropatico si riferisce ad un gruppo di condizioni dovute ad un' ampia gamma di cause [lesioni nervose focali (ad esempio nevralgia post-erpetica, nevralgia post-traumatica), lesioni nervose generalizzate, lesioni indotte da farmaci, neuropatia diabetica, lesioni centrali (come quelle osservate in caso di ictus, danno al midollo spinale)] e con differente distribuzione del dolore ma tutte caratterizzate da una lesione

o patologia che colpisce il sistema somato-sensoriale a livello periferico o centrale.<sup>62,63</sup> I meccanismi che sottendono il dolore neuropatico non sono pienamente conosciuti ma coinvolgono cambiamenti plastici nelle fibre nocicettive afferenti dai nervi periferici e i nuclei di relay sensoriali centrali spinali determinando principalmente ipereccitabilità neuronale. Il dolore neuropatico è associato ad una sensibilizzazione centrale ed iperecitazione dei neuroni nocicettivi spinali che inducono un incremento nelle scariche spontanee. Il dolore neuropatico localizzato è la rappresentazione più comune del dolore neuropatico e colpisce circa il 60% dei pazienti con dolore neuropatico.<sup>64</sup> Il dolore neuropatico localizzato è caratterizzato da ipereccitabilità periferica con over-espressione dei canali del sodio e del recettore transient receptor potential channels type V1 (TRPV1) localizzato a livello delle membrane nervose cellulari. L'azione analgesica di farmaci topici, quali i cerotti cutanei di capsaicina 179 mg e lidocaina 700 mg che sono indicati per il trattamento del dolore localizzato neuropatico, coinvolge specificatamente tali canali ionici e recettori che sono ampiamente distribuiti sulla superficie delle fibre nocicettive superficiali/epidermiche (Figura 6).<sup>64</sup>

La lidocaina agisce attraverso un blocco non selettivo, legandosi ai canali del sodio sulle afferenze sensoriali di piccole fibre del dolore danneggiate o disfunzionali al sito di applicazione; tale blocco riduce le scariche ectopiche e la propagazione del segnale. La capsaicina provoca una iniziale aumentata sensibilità dei nocicettori cutanei che esprimono il recettore TRPV1 seguita da una persistente de-sensibilizzazione che si traduce in un prolungato effetto analgesico.<sup>65</sup> Inizialmente attribuito ad una deplezione della sostanza P, il meccanismo di azione analgesica della

**Figura 6. Fisiopatologia del dolore neuropatico localizzato: il contributo dei canali del sodio e del recettore transient receptor potential channels type V1 (TRPV1) alla sensibilizzazione centrale e alla propagazione del segnale. Elaborazione grafica da dati nel rif.<sup>64</sup>**



capsaicina è stato successivamente attribuito alla de-funzionalizzazione delle fibre nocicettive sensitive che esprimono canali TRPV1.<sup>66</sup> La diretta de-funzionalizzazione farmacologica dei recettori TRPV1 della membrana plasmatica da parte della capsaicina potrebbe contribuire ad una immediata riduzione della eccitabilità neuronale e della reattività.<sup>66</sup> Mentre la lidocaina agisce come un antagonista bloccando i potenziali di azione mediati dai canali del sodio con un meccanismo di azione discontinuo, la capsaicina induce una cascata di eventi a seguito di un effetto agonista sul recettore TRPV1 con un conseguente effetto continuo che può durare fino a tre mesi.

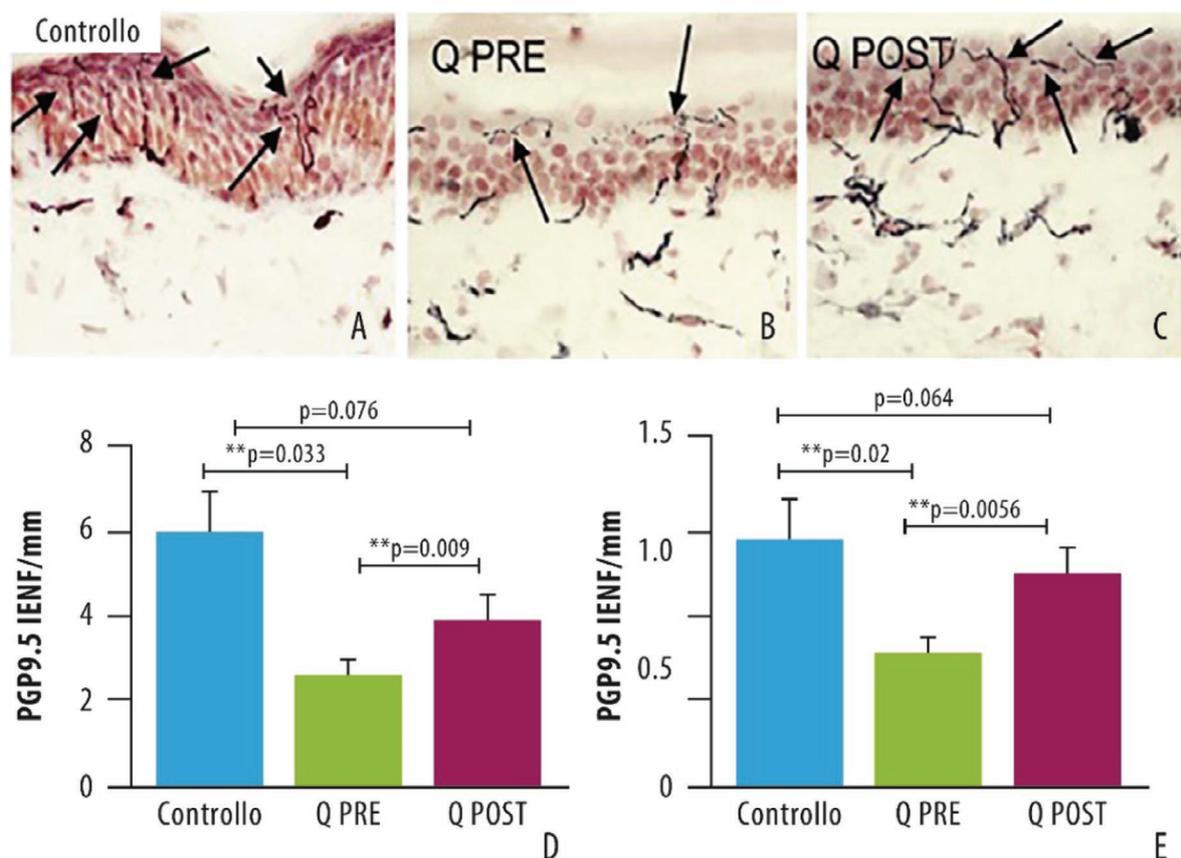
Nonostante i continui progressi nella conoscenza della fisiopatologia del dolore neuropatico localizzato, la gestione del dolore neuropatico rimane sfidante a causa della sua cronicizzazione, della ridotta risposta al trattamento e della scarsa compliance del paziente.<sup>65</sup> Per tale ragione, è cruciale prevenire la cronicizzazione e assicurare la continuità terapeutica in linea con lo stato di evoluzione della condizione dolorosa. I pazienti con dolore neuropatico localizzato potrebbero ottenere solo un parziale sollievo dal dolore con i farmaci orali di prima linea quali gabapentina, pregabalina, inibitori della ricaptazione della serotonina o gli antidepressivi triciclici e sperimentare spiacevoli e significativi eventi avversi che minano la continuità terapeutica particolarmente negli anziani e nei pazienti con altre patologie associate.<sup>65</sup> Un algoritmo farmacologico per il trattamento del dolore neuropatico localizzato propone gli agenti analgesici topici come trattamento di prima linea in virtù del loro rapporto beneficio/rischio più favorevole rispetto agli agenti orali.<sup>67</sup> La somministrazione per via topica

offre un rilascio sito-specifico, una ridotta dose totale a livello sistemico evitando il metabolismo di primo passaggio e riducendo quindi il rischio di eventi avversi e di interazioni farmacologiche.<sup>68</sup>

Uno studio recente condotto in pazienti con neuropatia dolorosa periferica indotta da chemioterapici (CIPN), una condizione disabilitante con associato dolore cronico, ha ulteriormente chiarito il meccanismo di azione della capsaicina.<sup>69</sup> A seguito del trattamento con un singolo cerotto cutaneo di capsaicina 179 mg, i pazienti hanno riportato una significativa riduzione del dolore nel dolore spontaneo, nel dolore evocato dal tatto e dal freddo come pure la riduzione nei punteggi complessivi del dolore e di quelli relativi al dolore neuropatico e continuo (questionario Short Form Mc Gill). Dopo l'applicazione del cerotto di capsaicina, i marcatori bioptici cutanei hanno subito una variazione significativa, rappresentata da un incremento verso una normalizzazione delle fibre nervose intraepidermiche e subepidermiche, come testimoniato dai marcatori PGP9.5 e GAP43, rispettivamente per le fibre nervose intraepidermiche e per le fibre nervose rigenerate (Figura 7). I livelli epidermici del fattore di crescita nervoso (NGF), della neurotrofina 3 e delle cellule di Langerhans sono risultati normalizzati.

È stato ipotizzato che il cerotto cutaneo di capsaicina non solo dia sollievo dal dolore ma possa indurre la rigenerazione nervosa e/o il ripristino del fenotipo delle fibre nervose attraverso una "potatura" delle fibre nervose anomale modificando così l'andamento della malattia. Infine, tale effetto della capsaicina potrebbe fornire le premesse per lo sviluppo di

**Figura 7.** Il cerotto cutaneo capsaicina 179 mg determina la rigenerazione e il recupero delle fibre nervose sensoriali (meccanismo che modifica l'andamento della malattia). Fibre nervose intra-epidermiche (freccia) e fibre nervose subepidermiche da soggetti di controllo (A), alla visita di partenza (B, Q PRE) e, dopo il trattamento con cerotto all'8% di capsaicina (C, Q POST).



Note: \*significativo; \*\*molto significativo. Elaborazione grafica da Figura nel rif.<sup>69</sup>

opzioni terapeutiche in grado di ripristinare la funzionalità delle fibre nervose.

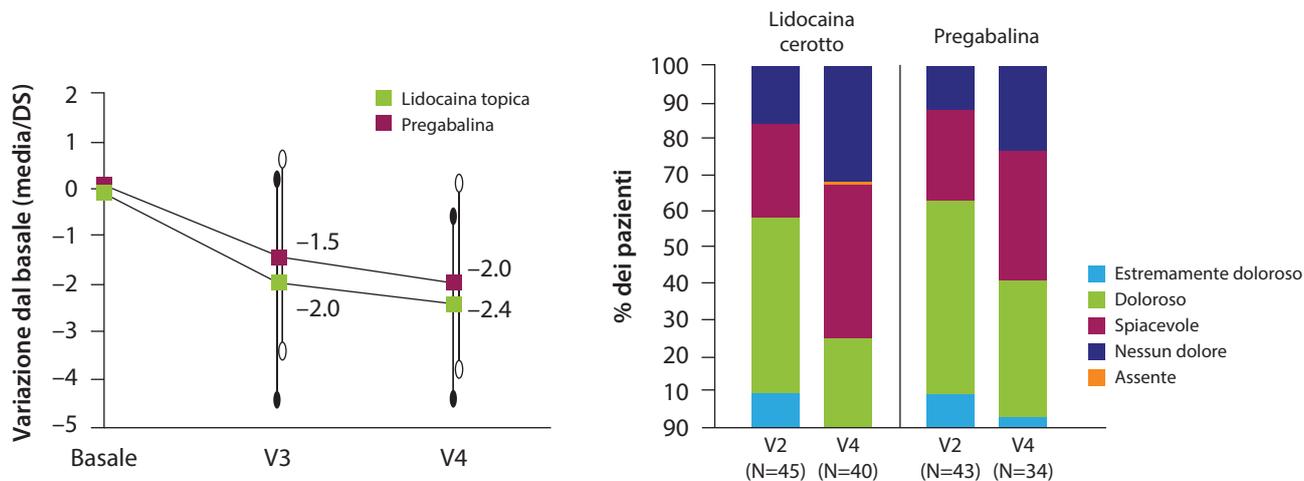
## I cerotti cutanei di lidocaina e capsaicina. L'esperienza internazionale

L'efficacia del cerotto cutaneo di capsaicina 179 mg per il trattamento del dolore neuropatico localizzato è stata studiata nei pazienti con nevralgia post-erpetica, neuropatia diabetica dolorosa periferica e in pazienti non diabetici con dolore neuropatico localizzato di diversa eziologia.<sup>70-72</sup>

Il cerotto cutaneo di capsaicina 179 mg è risultato ben tollerato dai pazienti con dolore localizzato neuropatico sia in studi clinici che di real-world, con la maggior parte degli eventi avversi successivi al trattamento di lieve o moderata intensità e rappresentati da reazioni transitorie nella sede di applicazione quali eritema, dolore, prurito.<sup>65</sup> Dal momento che tale profilo di tollerabilità è stato principalmente ricavato

da osservazioni dopo singola applicazione, vi è incertezza rispetto alla sicurezza di ripetute applicazioni di capsaicina nel lungo termine. Lo studio PACE ha indagato in pazienti diabetici la sicurezza e la tollerabilità del cerotto cutaneo di capsaicina 179 mg nel lungo termine (52 settimane) in aggiunta allo standard di cura in pazienti con dolore dovuto a danno nervoso.<sup>71</sup> Il trattamento ripetuto con il cerotto cutaneo di capsaicina 179 mg in aggiunta allo standard di cura non è stato associato ad alcun peggioramento nei punteggi totali Norfolk QOL-DN o nei sottodomini rispetto allo standard di cura. Inoltre, quando la scala UNES (Utah early NEuropathy Scale), uno strumento validato e sviluppato per individuare e quantificare i segni di una precoce neuropatia e identificare variazioni modeste nella severità e nella distribuzione sensoriale, è stata impiegata per valutare eventuali conseguenze funzionali del trattamento con capsaicina, nessuna compromissione della funzione è stata osservata con le applicazioni ripetute del cerotto cutaneo di capsaicina 179 mg.<sup>71</sup> Questa osservazione è di rilevanza clinica in quanto l'impiego in prima linea dei farmaci topici potrebbe essere

**Figura 8. Valutazione dell'intensità del dolore e della severità dell'allodinia in pazienti con dolore neuropatico periferico al basale e dopo trattamento con pregabalina o con cerotto cutaneo di lidocaina 700 mg. Modificata con elaborazione grafica dal rif.<sup>79</sup>**



raccomandato quando la tollerabilità e la sicurezza sono motivo di preoccupazione. Non in ultimo, l'evidenza clinica a supporto dell'efficacia del cerotto cutaneo di capsaicina 179 mg nel fornire sollievo dal dolore e migliorare la qualità di vita nei pazienti non diabetici con dolore neuropatico periferico di varia eziologia deriva da molteplici studi osservazionali condotti in oltre 10 Paesi Europei.<sup>73</sup>

La lidocaina topica si è anche dimostrata efficace nel trattamento di un'ampia gamma di condizioni di dolore neuropatico sebbene sia approvata solo per la nevralgia post-erpetica in alcuni Paesi.<sup>74-77</sup> L'efficacia e la sicurezza del cerotto cutaneo di lidocaina 700 mg sono state studiate e confrontate con quelle della pregabalina in pazienti con nevralgia post-erpetica.<sup>78,79</sup> Una maggiore proporzione di pazienti con nevralgia post-erpetica ha risposto al trattamento con il cerotto cutaneo di lidocaina 700 mg rispetto a quello con pregabalina (63.0% vs 37.5%), ha sperimentato una maggiore riduzione dell'intensità del dolore e mostrato una tendenza verso un maggior sollievo dal dolore in termini di allodinia e dolore urente (Figura 8). Il gruppo che ha ricevuto il cerotto cutaneo di lidocaina 700 mg ha sperimentato significativamente meno reazioni avverse (emerse dal trattamento o trattamento-correlate) rispetto al gruppo che ha ricevuto la pregabalina ( $P < 0.0001$ ) sia nell'analisi primaria che in quella *ad interim*.<sup>79</sup> Questa osservazione appare rilevante per i pazienti vulnerabili con molteplici co-morbidità che potrebbero essere difficili da trattare con pregabalina e per i quali il cerotto cutaneo di lidocaina 700 mg potrebbe essere una valida alternativa per controllare efficacemente il dolore.

Infine, vale la pena menzionare che il cerotto medicato di lidocaina 700 mg può essere applicato direttamente dal paziente fino a 12 ore in un periodo di 24 ore mentre il cerotto di capsaicina 179 mg deve essere applicato da un medico (o da

un operatore sanitario sotto la supervisione del medico) per 30 minuti (al piede) o 60 minuti (ad altre aree del corpo) con riapplicazione ogni 90 giorni se necessario.

In conclusione, i pazienti con neuropatia post-erpetica potrebbero ricevere inizialmente la lidocaina in un contesto di cure primarie mentre essere rinvii allo specialista in caso di forme più severe per le quali la capsaicina potrebbe offrire un effetto analgesico più duraturo.

## Conclusioni

Il dolore cronico è una fonte rilevante di sofferenza, interferisce con la funzionalità quotidiana, è spesso accompagnato da disagio impattando quindi severamente il benessere fisico e psicosociale degli individui che ne soffrono. Il riconoscimento del dolore cronico come indicato dall'ultima versione della classificazione ICD e le opportunità emerse durante la pandemia da COVID-19 stanno promuovendo una marcata rimodulazione dei percorsi di cura dei pazienti con dolore cronico. Come suggerisce Sullivan "ripristinare la capacità di compiere azioni significative è ciò che trasforma un soggetto con dolore cronico dalla condizione di paziente a quella di persona".<sup>80</sup> Ne consegue che l'approccio terapeutico analgesico dovrebbe porre maggiore enfasi al recupero funzionale come outcome rilevante, non secondario al sollievo dal dolore, ma complementare ad esso affinché si possa conseguire un efficace ritorno del paziente ad un vivere quotidiano nella sua pienezza. Se il giudizio clinico e l'esperienza continueranno a guidare la personalizzazione delle cure per i pazienti con dolore cronico, le evidenze a supporto dell'appropriatezza di farmaci come tapentadolo, lidocaina e capsaicina potrebbero indirizzare le decisioni relative alla scelta del trattamento. Ad oggi, il tapentadolo si è dimostrato essere un'opzione efficace per ottenere miglioramenti costanti e clinicamente rilevanti

della qualità della vita e della funzionalità in quei pazienti per i quali il pieno raggiungimento del benessere psico-sociale è auspicabile, ad esempio coloro che soffrono di dolore cronico lombare o dolore muscoloscheletrico. Infine, in pazienti per i quali la tollerabilità e la sicurezza sono di primaria importanza,

incluso gli anziani che sono particolarmente suscettibili al dolore neuropatico periferico e localizzato, il trattamento topico con lidocaina e capsaicina si è dimostrato efficace nel fornire un sollievo dal dolore prolungato con minimi effetti avversi correlati o successivi al trattamento.

**Contributions:** Il presente documento raccoglie e discute le riflessioni emerse durante i gruppi di lavoro e il simposio scientifico, nell'ambito dell'Evento Science of Relief 2.0, organizzato da Grünenthal Italia e svoltosi tra Ottobre e Novembre 2020. Il presente documento è stato elaborato a partire dalle letture degli Autori durante l'Evento.

This document collects and discusses the reflections emerged during the working groups and the scientific symposium within the Science of Relief 2.0 Event, organized by Grünenthal Italia and held between October and November 2020. This document was prepared from the authors' readings during the event.

**Disclosure and potential conflicts of interest:** Gli Autori non dichiarano alcun conflitto di interesse, ad eccezione di un contributo non condizionante di Grünenthal Italia. Il supporto editoriale è stato fornito da Aashni Shah, di Polistudium (Milan, Italy), e finanziato da Grünenthal Italia Srl.

The authors declare no conflict of interest, with the exception of a non-conditioning contribution from Grünenthal Italia. Editorial support was provided by Aashni Shah, Polistudium (Milan, Italy), and financed by Grünenthal Italia Srl. The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Potential Conflicts of Interests form for the authors is available for download at: <https://www.drugsincontext.com/wp-content/uploads/2021/07/dic.2021-6-4-COI.pdf>

**Acknowledgements:** The authors wish to acknowledge all the participants who took part in the Science of Relief 2.0 Event.

**Funding declaration:** The authors declare no conflict of interest, with the exception of a non-conditioning contribution by Grünenthal Italia. Editorial support was provided by Grünenthal Italia.

**Copyright:** Copyright © 2021 Natale MR, Degirolamo C, Perversi F, Varrassi G. Published by *Drugs in Context* under Creative Commons License Deed CC BY NC ND 4.0 which allows anyone to copy, distribute, and transmit the article provided it is properly attributed in the manner specified below. No commercial use without permission.

**Correct attribution:** Copyright © 2021 Natale MR, Degirolamo C, Perversi F, Varrassi G. <https://doi.org/10.7573/dic.2021-6-4>. Published by *Drugs in Context* under Creative Commons License Deed CC BY NC ND 4.0.

**Article URL:** [https://www.drugsincontext.com/educational\\_section/ridisegnare-il-percorso-di-cura-e-gli-obiettivi-del-trattamento-nel-paziente-con-dolore-cronico-spunti-emersi-dallevento-science-of-relief-2-0](https://www.drugsincontext.com/educational_section/ridisegnare-il-percorso-di-cura-e-gli-obiettivi-del-trattamento-nel-paziente-con-dolore-cronico-spunti-emersi-dallevento-science-of-relief-2-0)

**Correspondence:** Giustino Varrassi, Paolo Procacci Foundation, Rome, Italy. Email: [giuvarr@gmail.com](mailto:giuvarr@gmail.com)

**Provenance:** Submitted; internally reviewed.

**Submitted:** 6 May 2021; **Accepted:** 17 June 2021; **Publication date:** 11 August 2021.

*Drugs in Context* is published by BioExcel Publishing Ltd. Registered office: Plaza Building, Lee High Road, London, England, SE13 5PT.

BioExcel Publishing Limited is registered in England Number 10038393. VAT GB 252 7720 07.

For all manuscript and submissions enquiries, contact the Editorial office [editorial@drugsincontext.com](mailto:editorial@drugsincontext.com)

For all permissions, rights and reprints, contact David Hughes [david.hughes@bioexcelpublishing.com](mailto:david.hughes@bioexcelpublishing.com)

## Bibliografia

1. Latina R, De Marinis MG, Giordano F, et al. Epidemiology of chronic pain in the Latium Region, Italy: a cross-sectional study on the clinical characteristics of patients attending pain clinics. *Pain Manag Nurs*. 2019;20:373–381. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2019.01.005>
2. Del Giorno R, Frumento P, Varrassi G, Paladini A, Coaccioli S. Assessment of chronic pain and access to pain therapy: a cross-sectional population-based study. *J Pain Res*. 2017;10:2577–2584. <https://doi.org/10.2147/JPR.S136292>
3. Camilloni A, Nati G, Maggiolini P, et al. Chronic non-cancer pain in primary care: an Italian cross-sectional study. *Signa Vitae*. 2021;17:54–62.
4. Leuter C, Piroli A, Marinangeli F, Paladini A, Tudini M, Varrassi G. Care strategies and therapeutic pathways for chronic pain patients in Abruzzo Region, Italy. *Ann Ig*. 2017;29:63–72. <https://doi.org/10.7416/ai.2017.2133>
5. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161:1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
6. Tracey I, Bushnell MC. How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease? *J Pain*. 2009; 10(11):1113–1120. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.09.001>
7. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19–27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>

8. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019; 160:28–37. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001390>
9. Puntillo F, Giglio M, Brienza N, et al. Impact of COVID-19 pandemic on chronic pain management: looking for the best way to deliver care. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020;34(3):529–537. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.07.001>
10. Kaiser R. COVID-19 and chronic pain. *J Neurosurg Spine*. 2020;33(5):1-2. <https://doi.org/10.3171/2020.5.SPINE20849>
11. El-Tallawy SN, Nalamasu R, Pergolizzi JV, Gharibo C. Pain management during the COVID-19 pandemic. *Pain Ther*. 2020; 9(2):453–466. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00190-4>
12. Rekatsina M, Paladini A, Moka E, et al. Healthcare at the time of COVID-19: a review of the current situation with emphasis on anesthesia providers. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020;34(3):539–551. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.07.002>
13. Clauw DJ, Hauser W, Cohen SP, Fitzcharles MA. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain*. 2020;161(8):1694–1697. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001950>
14. Rekatsina M, Paladini A, Piroli A, Zis P, Pergolizzi JV, Varrassi G. Pathophysiologic approach to pain therapy for complex pain entities: a narrative review. *Pain Ther*. 2020;9(1):7–21. <https://doi.org/10.1007/s40122-019-00147-2>
15. Morlion B, Coluzzi F, Aldington D, et al. Pain chronification: what should a non-pain medicine specialist know? *Curr Med Res Opin*. 2018;34(7):1169–1178. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1449738>
16. Spanò R, Di Paola N, Bova M, Barbarino A. Value co-creation in healthcare: evidence from innovative therapeutic alternatives for hereditary angioedema. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:571. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3389-y>
17. Nambisan P, Nambisan S. Models of consumer value cocreation in health care. *Health Care Manage Rev*. 2009;34(4):344–354. <https://doi.org/10.1097/HMR.0b013e3181abd528>
18. Aghdam AR, Watson A, Cliff C, Miah SJ. Improving the theoretical understanding toward patient-driven health care innovation through online value cocreation: systematic review. *J Med Internet Res*. 2020;22(4):e16324. <https://doi.org/10.2196/16324>
19. Tauben DJ, Langford DJ, Sturgeon JA, et al. Optimizing telehealth pain care after COVID-19. *Pain*. 2020;161(11):2437–2445. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002048>
20. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*. 2004;24:10410–10415. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2541-04.2004>
21. Ung H, Brown JE, Johnson KA, et al. Multivariate classification of structural MRI data detects chronic low back pain. *Cereb Cortex*. 2014;24:1037–1044. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs378>
22. Robinson ME, Craggs JG, Price DP, et al. Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2011;12:436–443. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.10.003>
23. Barad MJ, Ueno T, Younger J, Chatterjee N, Mackey S. Complex regional pain syndrome is associated with structural abnormalities in pain-related regions of the human brain. *J Pain*. 2014;15(2):197–203. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.10.011>
24. Duenas M, Ojeda B, Salazar A, et al. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *J Pain Res*. 2016;9:457–467. <https://doi.org/10.2147/JPR.S105892>
25. Kress HG, Aldington D, Alon E, et al. A holistic approach to chronic pain management that involves all stakeholders: CHANGE is needed. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(9):1743–1754. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1072088>
26. International Classification of Functioning, Disability and Health: <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>. Accessed December 11, 2020.
27. Varrassi G, Yeam CT, Rekatsina M, Pergolizzi JV, Zis P, Paladini A. The expanding role of the COX inhibitor/opioid receptor agonist combination in the management of pain. *Drugs*. 2020;80(14):1443–1453. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01369-x>
28. Baron R, Binder A. How neuropathic is sciatica? The mixed pain concept. *Orthopade*. 2004;33(5):568–575. <https://doi.org/10.1007/s00132-004-0645-0>
29. Romano CL, Romano D, Lacerenza M. Antineuropathic and antinociceptive drugs combination in patients with chronic low back pain: a systematic review. *Pain Res Treat*. 2012;2012:154781.
30. Argoff CE, Albrecht P, Irving G, Rice F. Multimodal analgesia for chronic pain: rationale and future directions. *Pain Med*. 2009;10(Suppl. 2):S53–S66. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00669.x>
31. Baron R, Maier C, Attal N, et al. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*. 2017;158(2):261–272. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000753>
32. Edwards RR, Dworkin RH, Turk DC, et al. Patient phenotyping in clinical trials of chronic pain treatments: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2016;157(9):1851–1871. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000602>
33. Tsantoulas C, McMahon SB. Opening paths to novel analgesics: the role of potassium channels in chronic pain. *Trends Neurosci*. 2014;37(3):146–158. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.12.002>
34. Zeberg H, Dannemann M, Sahlholm K, et al. A neanderthal sodium channel increases pain sensitivity in present-day humans. *Curr Biol*. 2020;30(7):3465–3469. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.045>

35. Mis MA, Yang Y, Tanaka BS, et al. Resilience to pain: a peripheral component identified using induced pluripotent stem cells and dynamic clamp. *J Neurosci*. 2019;39(3):382–392. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2433-18.2018>
36. Demant D, Lund K, Vollert J, et al. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: A randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain*. 2014;155(11):2263–2273. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.08.014>
37. Brandolini L, Grannonico M, Bianchini G, et al. The novel C5aR antagonist DF3016A protects neurons against ischemic neuroinflammatory injury. *Neurotox Res*. 2019;36(1):163–174. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00026-w>
38. Fusco M, Skaper SD, Coaccioli S, Varrassi G, Paladini A. Degenerative joint diseases and neuroinflammation. *Pain Pract*. 2017;17(4):522–532. <https://doi.org/10.1111/papr.12551>
39. Bannister K, Bee LA, Dickenson AH. Preclinical and early clinical investigations related to monoaminergic pain modulation. *Neurotherapeutics*. 2009;6(4):703–712. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2009.07.009>
40. Lockwood S, Dickenson AH. What goes up must come down: insights from studies on descending controls acting on spinal pain processing. *J Neural Transm*. 2020;127(4):541–549. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02077-x>
41. Lockwood SM, Bannister K, Dickenson AH. An investigation into the noradrenergic and serotonergic contributions of diffuse noxious inhibitory controls in a monoiodoacetate model of osteoarthritis. *J Neurophysiol*. 2019;121(1):96–104. <https://doi.org/10.1152/jn.00613.2018>
42. Tzschentke TM, Christoph T, Kögel BY. The mu-opioid receptor agonist/noradrenaline reuptake inhibition (MOR-NRI) concept in analgesia: the case of tapentadol. *CNS Drugs*. 2014;28(4):319–329. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0151-9>
43. Tzschentke TM, Christoph T, Kögel B et al. (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;323(1):265–276. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.126052>
44. Langford RM, Knaggs R, Farquhar-Smith P, Dickenson AH. Is tapentadol different from classical opioids? A review of the evidence. *Br J Pain*. 2016;10(4):217–221. <https://doi.org/10.1177/2049463716657363>
45. Niesters M, Proto PL, Aarts L, et al. Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy. *Br J Anaesth*. 2014;113(1):148–156. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu056>
46. Baron R, Eberhart L, Kern K, et al. Tapentadol prolonged release for chronic pain: a review of clinical trials and 5 years of routine clinical practice data. *Pain Pract*. 2017;17(5):678–700. <https://doi.org/10.1111/papr.12515>
47. Baron R, Likar R, Martin-Mola E, et al. Effectiveness of tapentadol prolonged release (pr) compared with oxycodone/naloxone pr for the management of severe chronic low back pain with a neuropathic component: a randomized, controlled, open-label, phase 3b/4 study. *Pain Pract*. 2016;16(5):580–599. <https://doi.org/10.1111/papr.12308>
48. Ferri CM, Natoli S, Sanz-Ayan P, et al. Quality of life and functional outcomes with tapentadol prolonged release in chronic musculoskeletal pain: post hoc analysis. *Pain Manag*. 2021;11:173–187. <https://doi.org/10.2217/pmt-2020-0084>
49. Marin TJ, Van Eerd D, Irvin E, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for subacute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD002193. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002193.pub2>
50. Pires D, Brazete Cruz E, Costa D, Nunes C. Beyond pain and disability: an explanatory mixed methods study exploring outcomes after physiotherapy intervention in patients with chronic low back pain. *Disabil Rehabil*. 2020;1–10. <https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1781938>
51. Chiarotto A, Deyo RA, Terwee CB, et al. Core outcome domains for clinical trials in non-specific low back pain. *Eur Spine J*. 2015;24:1127–1142. <https://doi.org/10.1007/s00586-015-3892-3>
52. Skljarevski V, Zhang S, Desai D, et al. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain*. 2010;11:1282–1290. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.03.002>
53. Suso-Ribera C, Camacho-Guerrero L, Osma J, et al. A reduction in pain intensity is more strongly associated with improved physical functioning in frustration tolerant individuals: a longitudinal moderation study in chronic pain patients. *Front Psychol*. 2019;10:907. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00907>
54. Gierthmühlen J, Greinacher J, Hoper J, et al. Sensory symptoms in low back pain – how do they matter? *Curr Med Res Opin*. 2018;34(4):657–667. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1360851>
55. Girach A, Julian TH, Varrassi G, Paladini A, Vadalouka A, Zis P. Quality of life in painful peripheral neuropathies: a systematic review. *Pain Res Manag*. 2019;2019:2091960. <https://doi.org/10.1155/2019/2091960>
56. Liampas A, Rekatsina M, Vadalouka A, Paladini A, Varrassi G, Zis P. Pharmacological management of painful peripheral neuropathies: a systematic review. *Pain Ther*. 2021;10:55–68. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00210-3>
57. Liampas A, Rekatsina M, Vadalouka A, Paladini A, Varrassi G, Zis P. Non-pharmacological management of painful peripheral neuropathies: a systematic review. *Adv Ther*. 2020;37(10):4096–4106. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01462-3>
58. Baron R, Jansen JP, Binder A, et al. Tolerability, safety, and quality of life with tapentadol prolonged release (PR) compared with oxycodone/naloxone PR in patients with severe chronic low back pain with a neuropathic component: a randomized, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Pain Pract*. 2016;16(5):600–619. <https://doi.org/10.1111/papr.12361>

59. Lange B, Sohns M, Tempero J, Elling C. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release formulation in the treatment of elderly patients with moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a pooled analysis of two double-blind, randomized, placebo-, and active-controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(12):2113–2123. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1520085>
60. Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther*. 2010;27(6):381–399. <https://doi.org/10.1007/s12325-010-0036-3>
61. Lange B, von Zabern D, Elling C, Dubois C. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a pooled analysis of two double-blind, randomized, placebo- and oxycodone controlled release-controlled studies. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(8):1413–1422. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1335188>
62. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599–1606. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000492>
63. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(4):532–545. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.01.018>
64. Pickering G, Martin E, Tiberghien F, Delorme C, Mick G. Localized neuropathic pain: an expert consensus on local treatments. *Drug Des Dev Ther*. 2017;11:2709–2718. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S142630>
65. Sommer C, Cruccu G. Topical treatment of peripheral neuropathic pain: applying the evidence. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53(3):614–629. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.09.015>
66. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth*. 2011;107(4):490–502. <https://doi.org/10.1093/bja/aer260>
67. Allegri M, Baron R, Hans G, et al. A pharmacological treatment algorithm for localized neuropathic pain. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(2):377–384. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1129321>
68. Peppin JF, Pappagallo M. Capsaicinoids in the treatment of neuropathic pain: a review. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;781:22–32. <https://doi.org/10.1177/1756285613501576>
69. Anand P, Elsaifa E, Privitera R, et al. Rational treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: from pain relief towards disease modification. *J Pain Res*. 2019;12:2039–2052. <https://doi.org/10.2147/JPR.S213912>
70. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1106–1112. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70228-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70228-X)
71. Vinik AI, Perrot S, Vinik EJ, et al. Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study. *BMC Neurol*. 2016;16(1):251. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0752-7>
72. Maihofner C, Heskamp ML. Prospective, non-interventional study on the tolerability and analgesic effectiveness over 12 weeks after a single application of capsaicin 8% cutaneous patch in 1044 patients with peripheral neuropathic pain: first results of the QUEPP study. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(6):673–683. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.792246>
73. Burness CB, MacCormack PL. Capsaicin 8% patch: a review in peripheral neuropathic pain. *Drugs*. 2016;76(1):123–134. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0520-9>
74. Herrmann DN, Barbano RL, Hart-Gouveau S, et al. An open-label study of the lidocaine patch 5% in painful idiopathic sensory polyneuropathy. *Pain Med*. 2005;6:379–384. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2005.00058.x>
75. Argoff CE, Galer BS, Jensen MP, et al. Effectiveness of the lidocaine patch 5% on pain qualities in three chronic pain states: assessment with the neuropathic pain scale. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(Suppl. 2):S21–S28. <https://doi.org/10.1185/030079904X12960>
76. Barbano RL, Herrmann DN, Hart-Gouveau S, et al. Effectiveness, tolerability, and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2004;61:914–918 (2004). <https://doi.org/10.1001/archneur.61.6.914>
77. Devers A, Galer BS: Topical lidocaine patch relieves a variety of neuropathic pain conditions: an open-label study. *Clin J Pain*. 2000;16:205–208. <https://doi.org/10.1097/00002508-200009000-00005>
78. Baron R, Mayoral V, Leijon G, et al. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(7):1663–1676. <https://doi.org/10.1185/03007990903047880>
79. Baron R, Mayoral V, Leijon G, et al. Efficacy and safety of 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster in comparison with pregabalin in patients with postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: interim analysis from an open-label, two-stage adaptive, randomized, controlled trial. *Clin Drug Investig*. 2009;29:231–241. <https://doi.org/10.2165/00044011-200929040-00002>
80. Sullivan MD. How chronic pain treatment falls short of patient-centered care. *NEJM Cataly*. 2017;3(3). <https://catalyst.nejm.org/doi/abs/10.1056/CAT.17.0480>