

ORIGINAL RESEARCH

Gestione del dolore pre-chirurgico in ambito ortopedico

Management of pre-surgical pain in orthopaedics [article in Italian]

Educational Section

Paolo Perazzo MD¹, Giovanni Albano MD², Tiziano Crespi MD¹, Claudio Roscitano MD², Francesco Verde MD²

¹IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano, Italia; ²Cliniche Gavazzeni Humanitas, Bergamo, Italia

Riassunto

I pazienti candidati a interventi di protesizzazione del ginocchio e/o dell'anca presentano dolore osteoarticolare, perdita di mobilità e marcata disabilità. Il periodo di attesa per l'artroprotesi risulta particolarmente critico per il paziente con importanti implicazioni sia sul suo stato funzionale che sugli esiti dell'intervento. Il dolore pre-operatorio è stato identificato quale fattore predittivo degli esiti a breve e lungo termine degli interventi di sostituzione protesica. Una recente survey, promossa dall'associazione Orthopea e rivolta a medici specialisti coinvolti nella prescrizione della terapia analgesica nel paziente candidato ad artroprotesi o ad interventi di chirurgia vertebrale, ha indagato la rilevanza clinica attribuita dallo specialista al dolore pre-operatorio e ne ha esplorato la gestione farmacologica nella pratica clinica. Un controllo adeguato del dolore pre-operatorio non solo consentirebbe un'ottimizzazione del trattamento analgesico intra- e post-operatorio ma sembra anche favorire un migliore svolgimento delle attività riabilitative successive. La scelta di un trattamento in grado di controllare entrambe le componenti, somatica e neuropatica, del dolore osteoarticolare e che possa offrire una maggiore tollerabilità in presenza di co-morbidità, insufficienza d'organo, età avanzata ed elevato rischio emorragico, appare preferibile nei pazienti candidati all'artroprotesi.

Abstract

Patients eligible for knee and/or hip arthroplasty exhibit osteoarthritis pain, loss of functional mobility and pronounced disability. The wait time for arthroplasty appears critical for the patient with relevant implications on both functional status and surgery outcomes. Pre-operative pain has been identified as a predictive factor of short- and long-term outcomes of joint replacement interventions. A recent survey, promoted by Orthopea Association and recruiting specialists who prescribe pain therapy for patients eligible for either arthroplasty or vertebral surgery, evaluated the specialist perception of the clinical relevance of pre-operative pain and investigated its

pharmacological management in clinical practice. Adequate control of pre-operative pain would allow not only optimized intra- and post-operative pain management but appears to also facilitate the subsequent rehabilitation. The choice of a treatment able to control both the somatic and neuropathic components of osteoarticular pain and to provide greater tolerability in patients with comorbidities, organ insufficiency, high hemorrhagic risk and older age, appears desirable in patients eligible for arthroplasty.

Punti chiave

- Coxartrosi e gonartrosi sono le indicazioni più frequenti per gli interventi di sostituzione protesica il cui numero in Italia è in costante aumento.
- Il periodo di attesa per l'artroprotesi risulta particolarmente critico per il paziente con importanti implicazioni sia sul suo stato funzionale che sugli esiti dell'intervento
- La buona riuscita di un intervento di artroprotesi dipende fortemente dal percorso di avvicinamento del paziente all'intervento stesso che deve prevedere il controllo del dolore persistente, l'attività riabilitativa pre-operatoria e la gestione dei fattori di rischio forieri di complicazioni post-intervento
- Il dolore pre-operatorio è un fattore predittivo degli esiti a breve e lungo termine degli interventi di sostituzione protesica.
- Gli specialisti intervistati durante la survey riconoscono la rilevanza clinica e il ruolo predittivo del dolore pre-operatorio che viene principalmente controllato con l'impiego di paracetamolo e FANS
- L'attuale gestione del dolore pre-operatorio non sembra riconoscere i diversi meccanismi neurobiologici che sottendono il dolore pre-operatorio e che vede la componente neuropatica maggiormente associata ad esiti sfavorevoli nel post-operatorio
- I dati emersi dalla survey promossa da Orthopea offrono spunti di riflessione per lo sviluppo di linee di indirizzo a carattere nazionale volte alla creazione di percorsi di avvicinamento all'intervento che trovino nella gestione del

dolore pre-operatorio il cardine del percorso assistenziale e di cura

Keywords: artroprotesi, dolore neuropatico, dolore pre-operatorio, tapentadol.

Introduzione

Le patologie osteoarticolari rappresentano la principale causa di disabilità e dolore cronico nella popolazione over 65.¹⁻³ Coxartrosi e gonartrosi sono le indicazioni più frequenti per gli interventi di sostituzione protesica il cui numero in Italia è in costante aumento.⁴ L'ultimo rapporto del Registro Italiano di Artroprotesi ha stimato che nel 2015 siano stati eseguiti oltre 181.738 interventi di cui il 56% riguardante l'anca e il 38.6% il ginocchio.⁴

L'artroprotesi è uno degli interventi con maggiore successo in medicina sia in termini assoluti di sollievo rapido da una sintomatologia invalidante che in termini di profilo rischio/beneficio e di costo-efficacia.^{5,6} L'intervallo di tempo che il paziente deve attendere prima di essere sottoposto all'intervento chirurgico di elezione può variare da qualche settimana fino a un periodo superiore ai 6 mesi e risulta particolarmente critico per il paziente con importanti implicazioni sia sullo stato funzionale sia sugli esiti dell'intervento di protesizzazione. Ne consegue che la buona riuscita di un intervento di artroprotesi dipenda fortemente anche da un efficace e multidisciplinare percorso di avvicinamento del paziente all'intervento stesso. In questo scenario vi è un crescente riconoscimento della rilevanza, in fase pre-operatoria, della riabilitazione, del controllo efficace del dolore e della correzione di quelle condizioni che potrebbero essere fonte di complicazioni post-intervento (es. anemia, eccesso ponderale).

Studi condotti in pazienti in attesa di interventi di protesizzazione dell'anca e del ginocchio hanno identificato quale fattore predittivo degli esiti a breve e lungo termine dell'intervento il dolore pre-operatorio.⁷⁻⁹ Non sono tuttavia disponibili ampie evidenze sull'importanza attribuita dallo specialista al dolore pre-operatorio e al suo trattamento nel percorso di avvicinamento del paziente all'artroprotesi. Conoscere la rilevanza attribuita dagli specialisti impegnati nella preparazione del paziente (anestetisti, ortopedici, terapisti del dolore e medici di medicina generale) appare dunque di crescente interesse, essendo limitati i dati rilevati direttamente tra gli specialisti italiani e non desunti da indagini non finalizzate a questo scopo. Sulla base di questi presupposti, l'Associazione Orthopea ha promosso una survey rivolta a specialisti coinvolti personalmente nella prescrizione della terapia analgesica nel paziente candidato ad artroprotesi e/o a intervento di chirurgia vertebrale e operanti su tutto il territorio italiano.

Il presente lavoro, prendendo spunto dai risultati della survey, vuole discutere la rilevanza clinica del dolore pre-operatorio

Citation

Perazzo P, Albano G, Crespi T, Roscitano C, Verde F. Management of pre-surgical pain in orthopaedics [article in Italian]. *Drugs in Context* 2020; 9: 2020-6-4. DOI: [10.7573/dic.2020-6-4](https://doi.org/10.7573/dic.2020-6-4)

nel paziente candidato all'artroprotesi e offrire spunti di riflessione su potenziali strategie di intervento e sulle opzioni di trattamento più promettenti in questo ambito.

Il dolore in ortopedia

Il dolore secondario a patologie osteoarticolari degenerative è uno dei sintomi predominanti in ortopedia e tale frequenza è legata principalmente all'elevata innervazione e alla distribuzione dei recettori del dolore nelle strutture articolari interessate. Nella maggior parte dei casi si tratta di dolore nocicettivo somatico che, essendo persistente, ha significative ripercussioni sulla qualità della vita del paziente con conseguente declino dello stato funzionale e comparsa di disabilità.¹⁰ Tuttavia, studi recenti hanno documentato che circa il 20% dei pazienti con coxartrosi e il 20-67% di pazienti con gonartrosi mostra anche sintomi di natura neuropatica.^{11,12} La risonanza magnetica condotta in pazienti candidati all'artroprotesi del ginocchio ha evidenziato il coinvolgimento della sensibilizzazione centrale nella sintomatologia di tipo neuropatico osservando una maggiore intensità del dolore in risposta all'applicazione di stimoli vicino all'articolazione interessata.¹³ La sensibilizzazione centrale, caratterizzata da una ipersensibilità generalizzata del sistema somato-sensoriale, riflette un'iperattività delle vie ascendenti del dolore ed un mal funzionamento delle vie inibitorie discendenti che esita in una disfunzione del controllo endogeno analgesico. L'osservazione che i pazienti con dolore simil-neuropatico riportano esiti peggiori dopo l'artroprotesi oltre che un inadeguato controllo del dolore post-operatorio ribadisce l'importanza di una migliore comprensione dei meccanismi neurobiologici che sottendono la sintomatologia dolorosa osservata nella gonartrosi. Segni di sensibilizzazione centrale sono stati documentati anche in pazienti affetti da coxartrosi e analogamente associati ad intensità maggiori del dolore.¹⁴

Il dolore all'articolazione dell'anca e del ginocchio può essere talmente invalidante da rendere difficili attività quotidiane come flettere e stendere il ginocchio, camminare per distanze superiori a 1.5 km, salire le scale, sollevare e trasportare pesi per distanze fino a 10 metri^{15,16} o significativamente difficoltose attività fisiche di intensità moderata e/o elevata come correre o saltare. La limitazione nelle attività quotidiane e la conseguente comparsa di disabilità sono associate ad alterazioni del tono dell'umore, a disturbi del sonno, depressione, senso di isolamento e ridotta vita sociale.¹⁷ La mancata risoluzione della sintomatologia dolorosa dopo trattamento conservativo richiede dunque la valutazione di un approccio chirurgico che spesso, per i distretti articolari più

frequentemente coinvolti (es. la spalla, l'anca e il ginocchio), si concretizza in interventi di sostituzione protesica.⁵

Gli interventi di protesizzazione dell'anca e del ginocchio si caratterizzano per la comparsa di dolore post-operatorio di grado moderato-severo, la cui intensità costituisce una delle ragioni più frequenti di mancato ricovero del paziente. Ne consegue che la rilevanza clinica di un'adeguata terapia analgesica post-operatoria sia stata ampiamente studiata riconoscendole un ruolo predittivo non solo del successo dell'artroprotesi e della durata del ricovero ospedaliero ma anche dell'efficienza del programma riabilitativo successivo e del grado di soddisfazione del paziente. Un approccio multimodale alla gestione del dolore post-operatorio è ormai largamente raccomandato e la sua efficacia documentata anche in ambito ortopedico.¹⁸ Inoltre, una crescente attenzione è stata rivolta anche alle tecniche di anestesia impiegate durante l'artroprotesi individuando nelle tecniche di anestesia loco regionale, come il blocco neuro-assiale e/o il blocco dei nervi periferici, quelle maggiormente indicate nella chirurgia elettiva, soprattutto agli arti superiori e inferiori.¹⁹ Parimenti, protocolli riabilitativi mirati alla prevenzione dei danni legati all'immobilità prevedendo l'avvio del percorso di recupero funzionale già il giorno dell'intervento sono stati oggetto di studio e di progressivo aggiornamento al fine di garantire al paziente il recupero dell'escursione articolare dell'arto operato, il miglioramento del tono e trofismo muscolare, la graduale autonomia della persona nelle modifiche posturali e di stazione e il miglioramento dell'equilibrio.²⁰⁻²² Nelle ultime decadi, si sta consolidando il ricorso a protocolli *fast track* (detti anche ERAS, *enhanced recovery after surgery*) che consentono una più breve degenza ospedaliera (2-4 giorni rispetto ai precedenti 4-12), una precoce mobilizzazione e una dimissione del paziente a casa piuttosto che presso centri di riabilitazione.²³ Un buon percorso *fast track* prevede particolare attenzione alla correzione dei fattori di rischio pre-operatori che potrebbero influenzare in modo negativo il decorso postoperatorio (es. intensità del dolore, anemia pre-operatoria), nonché un processo strutturato di formazione del paziente finalizzato a massimizzare il ruolo attivo nel proprio percorso assistenziale. Nonostante gli ampi progressi nella gestione del dolore peri- e post-operatorio, gli interventi di protesizzazione del ginocchio risultano ancora particolarmente sfidanti con un'elevata percentuale di soggetti che riporta dolore di intensità moderato-severa mesi dopo l'intervento e che richiede un intervento di revisione entro cinque anni dall'artroprotesi a causa della cosiddetta "protesi dolorosa". Malposizionamento o dislocazione della protesi, infezione, ginocchio rigido (artrofibrosi) e impingement possono richiedere il ricorso a interventi di revisione.^{24,25} Da notare, il fallimento asettico è la più frequente indicazione per la revisione in Italia sia per l'artroprotesi del ginocchio che per quella dell'anca per un totale di oltre 12.548 interventi eseguiti soltanto nel 2014.²⁶

Se le fasi peri-, intra- e post-operatorie degli interventi di artroprotesi sono state ampiamente indagate, lo stesso non può dirsi della fase pre-operatoria che, nella maggior parte dei casi, è caratterizzata da un dolore di grado moderato-severo e che richiederebbe un trattamento analgesico adeguato.¹⁶

La rilevanza clinica del dolore pre-operatorio: premesse e risultati di una survey Italiana

Il paziente candidato all'artroprotesi attende, a seconda delle diverse realtà territoriali, dalle 3 alle 24 settimane prima di sottoporsi all'intervento e, durante tale periodo, riporta dolore di intensità severa,¹⁶ per il quale si può riconoscere una componente neuropatica,¹³ unitamente ad un marcato deterioramento dello stato funzionale e della qualità della vita. Esistono tuttavia differenze nella percezione che il paziente ha del suo stato funzionale rispetto al tipo di intervento. Uno studio caso-controllo condotto in 611 pazienti candidati all'artroprotesi dell'anca ha osservato una marcata limitazione delle funzioni sociali e fisiche, un'incrementata intensità del dolore²⁷ ma nessun impatto sulla salute mentale e sul tono dell'umore.²⁸ Al contrario, l'analisi di database multicentrici ha evidenziato che i pazienti in attesa di artroprotesi del ginocchio riportavano una significativa limitazione funzionale, dolore di intensità crescente, con una ridotta percentuale di pazienti che valutava la propria salute mentale molto buona o che si considerava appagata dalla propria vita.¹⁶ Da un punto di vista clinico, questi dati acquistano rilevanza dal momento che lo stato funzionale del paziente prima dell'intervento sembra al momento il miglior fattore predittivo dell'esito dell'artroprotesi.²⁷ Ne consegue che migliorare lo stato funzionale ricorrendo ad interventi di riabilitazione pre-operatoria e controllare il dolore persistente possano rendere il percorso di avvicinamento all'intervento il più agevole possibile per il paziente. Tuttavia, il controllo del dolore pre-operatorio appare prioritario in quanto il dolore persistente non solo impedisce lo svolgimento degli atti riabilitativi pre-operatori (ad esempio fisiochinesiterapia, esercizi fisico di bassa-media intensità, esercizi isometrici con bande elastiche) ma si configura quale fattore predittivo degli esiti a breve e lungo termine dell'artroprotesi sia del ginocchio che dell'anca.⁷⁻⁹

In uno studio caso-controllo condotto in 219 pazienti sottoposti a intervento di sostituzione protesica unilaterale dell'anca sono stati analizzati i fattori predittivi degli esiti sfavorevoli a distanza di 3 anni dall'intervento; i pazienti che riportavano dolore non controllato pre-operativamente si sono distinti per gli esiti più sfavorevoli.⁷ In studi condotti in pazienti sottoposti ad artroprotesi del ginocchio la prevalenza di dolore da moderato a severo è risultata il principale fattore di rischio per il dolore cronico post-operatorio oltre che predittiva di un rischio 10 volte superiore di soffrire di dolore post-operatorio a 6 mesi dall'intervento.^{29,30} Infine, un recentissimo studio condotto in pazienti di sesso femminile sottoposte a interventi di sostituzione protesica del ginocchio ha evidenziato che nella fase pre-operatoria è importante tener in considerazione non solo il dolore relativo all'articolazione interessata (ovvero il ginocchio) ma anche quello legato a condizioni concomitanti come fibromialgia o patologie muscolo-scheletriche.³¹ È stato infatti osservato che nella fase di attesa dell'intervento

le concomitanti sintomatologie dolorose danno luogo a un processo noto come somministrazione spaziale che determina un maggior ricorso al consumo di morfina nei primi tre giorni post intervento oltre che a un incremento del dolore post-operatorio.³¹ Questi dati dunque enfatizzano l'importanza di impostare un trattamento antidolorifico pre-operatorio che sia il più personalizzato possibile, che tenga conto delle comorbidità del paziente, delle terapie assunte dallo stesso, unitamente all'intensità del dolore e al grado di disabilità osservati.

Il percorso di preparazione del paziente all'intervento di sostituzione protesica vede il crescente coinvolgimento di un team multidisciplinare di specialisti tra cui ortopedici, anestesisti, fisioterapisti e terapisti del dolore dei quali è scarsamente documentata l'attitudine prescrittiva relativamente alla terapia analgesica. Non sono inoltre disponibili ampie evidenze sull'importanza attribuita da tali specialisti al dolore pre-operatorio e all'impatto del suo trattamento sulla gestione del dolore peri e post-operatorio. Indagare tali aspetti appare di cruciale importanza affinché si possa migliorare il percorso di avvicinamento del paziente all'artroprotesi. Sulla base di queste premesse, l'Associazione Orthoepa ha promosso una survey rivolta a specialisti coinvolti personalmente nella prescrizione della terapia analgesica nel paziente candidato a artroprotesi e/o ad intervento di chirurgia vertebrale e operanti su tutto il territorio italiano. La survey è stata promossa durante il meeting internazionale "Verso la chirurgia ortopedica ambulatoriale", tenutosi a Milano, 8-9 Giugno 2019, ed è tuttora disponibile su una piattaforma online (<https://us1se.voxco.com/SE/?st=VTORGGsTc3zTr6SJ0wXL4%2Bla%2Fi6rv4LS1%2BTIPnqoJK1PFRZG9ioHvw%3D%3D>).

Il campione intervistato, composto da 88 specialisti, è stato sottoposto a un questionario di 11 domande della durata di

5 minuti somministrato in modalità CAWI (computer-assisted web-interviewing; Tabella 1). Le risposte sono state trattate in via confidenziale e anonima e i dati raccolti sono stati analizzati in modalità aggregata. Tutti i partecipanti hanno fornito il consenso informato e volontario alla raccolta e all'uso dei dati (anche a fini editoriali) e sono stati edotti sulle finalità della raccolta dei dati e del supporto di Grunenthal Italia. La survey è stata condotta nel rispetto delle regole del codice di condotta ICC/ESOMAR (International Code of Marketing and Social Research Practice) ed EphMRA (European Pharmaceutical Market Research Association), oltre che nel rispetto della legge sulla privacy, e non ha richiesto l'approvazione da parte di una Commissione Etica.

La survey ha inizialmente esplorato l'ambito professionale degli specialisti intervistati analizzandone la specialità, l'ambito in cui esercitano la professione ed eventuale settore di attività. Il 80% degli specialisti intervistati era rappresentato da anestesisti seguito dal 12% di chirurghi ortopedici, 6% da fisiatristi e da terapisti del dolore e medici di medicina generale (1%, rispettivamente). Gli specialisti intervistati avevano un'anzianità media di specializzazione di 14 anni ed esercitavano principalmente in ospedali convenzionati (53%) o pubblici (32%).

La gestione del dolore pre-operatorio è stata considerata molto/abbastanza importante per l'esito dell'intervento dalla totalità degli specialisti. Seguire una terapia analgesica nel periodo di attesa dell'artroprotesi è considerato molto importante e abbastanza importante per l'esito dell'intervento dal 59% e dal 33% degli intervistati, rispettivamente.

Analogamente, per la maggior parte degli specialisti intervistati, impostare una terapia antidolorifica nella fase pre-operatoria influenzava considerevolmente la terapia analgesica intra- e post-operatoria (Figura 1). Gli specialisti intervistati riconoscono quindi la rilevanza clinica e il ruolo

Figura 1. Riconoscimento del ruolo predittivo del dolore pre-operatorio da parte degli specialisti intervistati nell'ambito della survey promossa dall'Associazione Orthoepa. Elaborazione grafica dei dati raccolti (% di risposta).

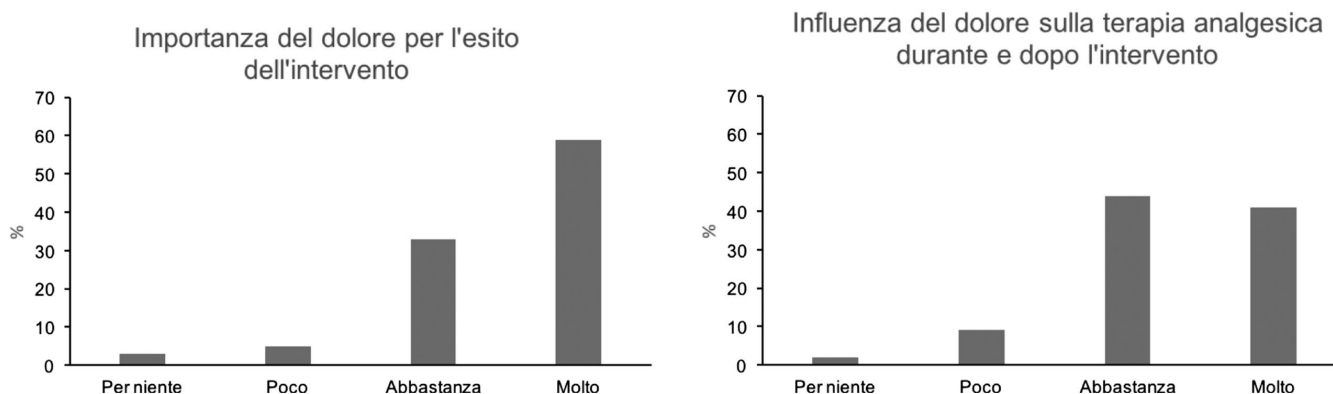


Tabella 1. Questionario somministrato in modalità CAWI durante la survey.

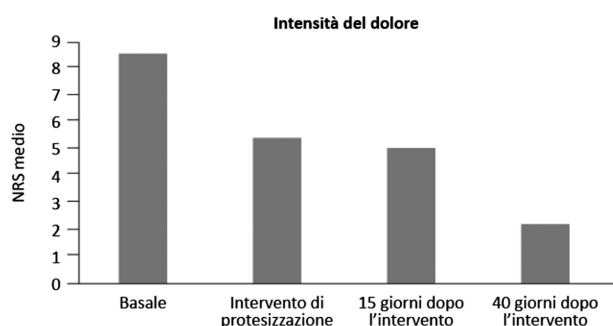
| | |
|---|--|
| Domanda 1: Dottore lei esercita come...? | Risposta: 1. Anestesista 2. Ortopedico chirurgo 3. Terapista del dolore 4. Medico di Medicina Generale 5. Altro → <i>specificare</i> _____ |
| Domanda 2: Quanti anni ha? | Risposta: 1. < 40 anni 2. Tra 40 e 60 anni 3. > 60 anni |
| Domanda 3: Qual è la sua anzianità professionale | Risposta: _ _ anni |
| Domanda 4: Qual è la struttura presso cui svolge la sua attività? | Risposta: 1. Ospedale pubblico 2. Ospedale convenzionato 3. Ospedale universitario 4. Clinica privata 5. Ambulatorio 6. Altro → <i>specificare</i> _____ |
| Domanda 5: Dottore, parliamo della terapia antidolorifica dei pazienti in attesa di intervento ortopedico di protesi anca/ginocchio o chirurgia vertebrale. Lei si occupa personalmente di prescrivere la terapia antidolorifica a questi pazienti? | Risposta: 1. Sì 2. No → il questionario non prosegue |
| Domanda 6: In generale, al di là di casi specifici, in quale misura prescrive terapie antidolorifiche a pazienti in attesa di intervento ortopedico di protesi anca/ginocchio o chirurgia vertebrale? | Risposta: 1. Non prescrivo una terapia antidolorifica - 2. Prescrivo una terapia antidolorifica a tutti i pazienti, se non ci sono specifiche controindicazioni 3. Prescrivo una terapia antidolorifica solo nei pazienti, in cui il dolore è fortemente invalidante 4. Prescrivo sempre una terapia antidolorifica a tutti i pazienti |
| Domanda 7: Quali classi farmacologiche prescrive più frequentemente? | Risposta: 1. Paracetamolo 2. FANS 3. COXIB 4. Gabapentinoidi 5. Oppioidi deboli 6. Oppioidi forti 7. MOR-NRI (tapentadolo) 8. Altro → <i>specificare</i> _____ |
| Domanda 8: Qual è lo schema posologico che prescrive più frequentemente? | Risposta: 1. Assunzione al bisogno 2. Assunzione a cicli (15–20 gg) 3. Assunzione per tutta la durata della terapia 4. Altro → <i>specificare</i> _____ |

(Continued)

Tabella 1. (Continued)

| | |
|---|--|
| Domanda 9: A suo avviso, quanto è importante per l'esito dell'intervento, che il paziente segua una terapia analgesica nel periodo di attesa dell'intervento ortopedico di protesi anca/ginocchio o chirurgia vertebrale? | Risposta: 1. Molto importante 2. Abbastanza importante 3. Poco importante 4. Per niente importante 5. Non saprei rispondere |
| Domanda 10: A suo avviso, la terapia analgesica assunta durante il periodo di attesa preoperatoria influisce sulla terapia analgesica durante e dopo l'intervento? | Risposta: 1. Influisce molto 2. Influisce abbastanza 3. Influisce poco 4. Non influisce per niente 5. Non saprei rispondere |
| Domanda 11: Inserisca la regione in cui svolge la sua professione | Risposta: Indicare _____ |

Figura 2. Intensità del dolore in 49 pazienti trattati con tapentadolo PR in attesa di intervento di artroprotesi. NRS, Numerical Rating Scale. Elaborazione grafica di dati testuali in Rinonapoli et al.³⁴ I dati, gentilmente forniti da Rinonapoli G. e collaboratori, sono stati presentati al congresso SIOT, tenutosi a Torino, 28-31 Ottobre 2016.



predittivo del dolore pre-operatorio. Tale riconoscimento si configura come razionale per lo sviluppo di percorsi di cura e protocolli di intervento che pongano la gestione del dolore pre-operatorio quale *conditio sine qua non* per un percorso di avvicinamento all'intervento che sia squisitamente predittivo della buona riuscita dell'artroprotesi. Controllare efficacemente il dolore pre-operatorio persistente significa agevolare lo svolgimento di quegli interventi riabilitativi essenziali che coinvolgono l'indicazione di principi di ergonomia e che sono stati documentati essere

importanti per il mantenimento dello stato di salute del paziente.³²

La survey ha successivamente indagato come tale percezione si traducesse nella pratica clinica in termini di scelta dell'opzione terapeutica e del regime posologico da adottare. Il 60% degli specialisti prescriveva analgesici a tutti i pazienti in attesa di intervento ortopedico a meno di specifiche controindicazioni. La terapia maggiormente prescritta era il paracetamolo (68%), seguita da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS; 68%), oppioidi deboli (41%) e inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2 (COXIB; 28%). Meno di 1 specialista su 5 sceglieva oppioidi forti, oppioidi con duplice meccanismo d'azione (oppioidi con duplice meccanismo agonisti MOR e inibitori della ricaptazione della noradrenalina; MOR-NRI) e gabapentinoidi. Lo schema posologico impiegato maggiormente era l'assunzione continuativa seguita dalla prescrizione in cicli; soltanto nel 16% dei casi veniva scelta una terapia al bisogno.

In analogia con quanto osservato durante la survey, gli approcci farmacologici più comunemente impiegati nel paziente candidato all'artroprotesi sono rappresentati dal paracetamolo e dai FANS che tuttavia presentano limitazioni in termini di efficacia e tollerabilità in pazienti compromessi a livello cardiaco e/o vascolare, in pazienti anziani e nel trattamento a lungo termine. Inoltre, l'impiego di questi farmaci andrebbe considerato con cautela a causa del rischio di interazioni farmacologiche che si possono instaurare in pazienti poli-medicali e con insufficienza d'organo a causa dell'elevato legame con l'albumina e del metabolismo via citocromi epatici.^{10,33-35} In presenza di dolore severo vi è ricorso agli oppioidi, la cui somministrazione può tuttavia

risultare poco gradita ai pazienti a causa della ridotta tollerabilità gastrointestinale e del fenomeno della tolleranza.

Tale attitudine prescrittiva non sembra tuttavia riconoscere i diversi meccanismi neurobiologici descritti in precedenza che sottendono il dolore persistente che caratterizza il paziente candidato all'artroprotesi e che vede la componente neuropatica maggiormente associata ad esiti sfavorevoli nel post-operatorio. In tale contesto potrebbe essere preferibile un approccio farmacologico in grado di esercitare un'azione analgesica duale a carico delle vie dolorifiche discendenti e che possa limitare il fenomeno della sensibilizzazione centrale.³⁴ Il tapentadolo, in virtù del suo duplice meccanismo, agonista del recettore μ degli oppioidi (MOR) e inibitore della ricaptazione della noradrenalina (NRI), esercita un'azione analgesica sinergica con effetti sulle vie discendenti di controllo anti-nocicettivo.³⁶

L'impiego del tapentadolo nella gestione del dolore in pazienti in lista di attesa per interventi di protesizzazione è stato solo recentemente oggetto di studio. In un campione di 49 pazienti in attesa di protesizzazione del ginocchio, il trattamento con tapentadolo, fino a dosi di 300 mg/die, ha determinato una progressiva riduzione dell'intensità del dolore dal basale fino a 40 giorni dopo l'intervento unitamente a un miglioramento della qualità del sonno³⁴ (Figura 2). In una coorte di 56 pazienti candidati all'artroprotesi del ginocchio, anca e spalla, l'efficacia e tollerabilità del tapentadolo a rilascio prolungato (PR) è stata valutata in un arco di due mesi durante i quali sono stati monitorati l'intensità del dolore a riposo e al carico oltre che la funzionalità articolare. È stata riportata una netta e significativa riduzione dell'intensità del dolore sia al carico (63%, $p < 0.01$) sia a riposo (72%, $p < 0.01$) con il raggiungimento del 100% di pazienti responders (pazienti che a fine studio hanno beneficiato di una riduzione dell'intensità del dolore pari al 30% rispetto al valore basale) a fine studio.³⁷

Conclusioni

Coxartrosi e gonartrosi sono le indicazioni più frequenti per gli interventi di sostituzione protesica i cui tempi di attesa hanno importanti implicazioni sia sullo stato funzionale del paziente che sugli esiti dell'intervento di artroprotesi. Durante tale periodo il paziente può assistere a un peggioramento del suo stato funzionale, a un intensificarsi della sintomatologia dolorosa con significative conseguenze sulla sfera cognitiva, affettiva e comportamentale.⁵ E' stato documentato che la buona riuscita di un intervento di artroprotesi dipende fortemente da un efficace e multidisciplinare percorso di avvicinamento del paziente all'intervento stesso. In questo scenario vi è un crescente riconoscimento della rilevanza, in fase pre-operatoria, della riabilitazione, del controllo efficace del dolore e della gestione di quelle condizioni che potrebbero essere foriere di complicazioni post-intervento (es. anemia, eccesso ponderale). Studi condotti in pazienti candidati

all'artroprotesi dell'anca hanno identificato quale fattore predittivo degli esiti a breve e lungo termine dell'intervento il dolore pre-operatorio.⁷⁻⁹ In particolare, i pazienti che riportavano dolore non controllato pre-operatorivamente si sono distinti per gli esiti più sfavorevoli.⁷ Analogamente, in studi condotti in pazienti sottoposti ad artroprotesi del ginocchio la prevalenza di dolore da moderato a severo è risultata il principale fattore di rischio per il dolore cronico post-operatorio oltre che predittiva di un rischio 10 volte superiore di soffrire di dolore post-operatorio a 6 mesi dall'intervento.^{29,30}

La survey promossa dall'associazione Orthopea conferma la rilevanza clinica attribuita dagli specialisti alla gestione del dolore pre-operatorio valutandola molto/abbastanza importante sia in funzione degli esiti dell'intervento che per l'impatto che può avere per il regime analgesico da porre in essere nelle successive fasi intra- e post-operatorie. Sebbene il campione intervistato sia limitato, essendo legato alla partecipazione congressuale e alla visita dei partecipanti allo stand dell'Associazione promotrice la survey, è auspicabile che tale consapevolezza possa stimolare lo sviluppo di linee di indirizzo a carattere nazionale per la creazione di percorsi di avvicinamento all'intervento che trovino nella gestione del dolore pre-operatorio il cardine del percorso assistenziale e di cura. Tali percorsi dovrebbero prevedere l'indicazione di regimi di trattamento che promuovano da un lato un efficace controllo del dolore e dall'altro favoriscano lo svolgimento di quegli atti riabilitativi pre-operatori che si sono dimostrati efficaci nel preservare lo stato funzionale del paziente e/o nel limitarne il deterioramento in attesa dell'intervento di sostituzione protesica.

Un adeguato controllo del dolore pre-operatorio dovrebbe essere il più personalizzato possibile, tenendo in considerazione quei fattori che rendono il paziente maggiormente "fragile" dal punto di vista clinico come età, comorbidità e terapie concomitanti. Nella scelta del trattamento analgesico da impostare in fase pre-operatoria è parimenti cruciale la comprensione di quali approcci possano risultare maggiormente efficaci nel controllo di un dolore che risulta spesso essere di tipo misto, con un variabile contributo delle componenti somatica e neuropatica. Il tapentadolo, in particolare, potrebbe avere il profilo ottimale per il controllo del dolore in preparazione all'intervento protesico. Infatti, in virtù del suo duplice meccanismo di azione, della moderata azione agonista sul recettore μ degli oppioidi, e di un profilo farmacocinetico che ne rende l'impiego maggiormente tollerato in pazienti fragili rispetto a FANS e farmaci oppioidi,^{36,38} il tapentadolo si candida ad essere una promettente opzione terapeutica nella gestione del dolore pre-operatorio. Studi preliminari in pazienti candidati all'artroprotesi ne hanno documentato l'efficacia analgesica³⁷ e la minore incidenza di eventi avversi suggerendo che la terapia con tapentadolo possa essere particolarmente appropriata nel lungo termine e nei pazienti compromessi a livello cardiaco e/o vascolare o a maggior rischio di abuso.

Contributions: All authors contributed equally to the preparation of this review. All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship for this article, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and have given their approval for this version to be published.

Disclosure and potential conflicts of interest: Perazzo P è il Presidente dell'Associazione Orthopea. Albano G, Crespi T, Roscitano C, e Verde F dichiarano di non avere conflitti di interesse. La survey, promossa dall'Associazione Orthopea, è stata finanziata da Grunenthal Italia. Perazzo P is the President of the Associazione Orthopea. Albano G, Crespi T, Roscitano C, and Verde F declare that they have no conflict of interest. The survey, promoted by the Associazione Orthopea, was funded by Grunenthal Italia. 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/2020/07/dic.2020-6-4-COI.pdf>

Acknowledgements: Gli autori ringraziano Chiara Degirolamo, PhD e Sara di Nunzio, PhD (Polistudium Srl, Milano) per il supporto (stesura della bozza, assistenza editoriale e revisione critica) nella preparazione del manoscritto ed Elma Research per l'analisi dei risultati della survey pilota condotta in occasione dell'International Meeting "Verso la chirurgia ortopedica ambulatoriale" svoltosi a Milano il 7-8 Giugno 2019 e organizzato dall' Associazione Orthopea. Questo supporto è stato finanziato da Grunenthal Italia.

Funding declaration: The survey, promoted by the Associazione Orthopea, was supported by Grunenthal Italia. Medical writing and editorial support was funded by Grunenthal Italia.

Copyright: Copyright © 2020 Perazzo P, Albano G, Crespi T, Roscitano C, Verde F. 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 © 2020 Perazzo P, Albano G, Crespi T, Roscitano C, Verde F. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-6-4>. Published by Drugs in Context under Creative Commons License Deed CC BY NC ND 4.0.

Article URL: https://www.drugsincontext.com/educational_section/management-of-pre-surgical-pain-in-orthopaedics

Correspondence: Tiziano Crespi, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano, Italia. dott_crespi@hotmail.it

Provenance: Submitted; internally reviewed.

Submitted: 9 June 2020; **Peer review comments to author:** 22 June 2020; **Revised manuscript received:** 20 July 2020;

Accepted: 24 July 2020; **Publication date:** 31 August 2020.

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

For all permissions, rights and reprints, contact David Hughes david.hughes@bioexcelpublishing.com

Bibliografia

1. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organization*. 2003;81(9):646–656. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/72057>
2. Trouvin AP, Perrot S. Pain in osteoarthritis. Implications for optimal management. *Joint Bone Spine*. 2018;85(4):429–434. <https://www.doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.08.002>
3. Litwic A, Edwards M, Dennison E, et al. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*. 2013;105:185–199. <https://www.doi.org/10.1093/bmb/lds038>
4. Registro Italiano Artroprotesi RIAP. Quarto Rapporto 2017. <http://riap.iss.it/riap/it/attivita/report/2017/12/15/quarto-report-2017/>
5. Dowson D. New joints for the Millennium: wear control in total replacement hip joints. *Proc Inst Mech Eng [H]*. 2001;215(4):335–358. <https://www.doi.org/10.1243/0954411011535939>
6. Parvizi J, Bloomfield MR. Multimodal pain management in orthopaedics: implications for joint arthroplasty surgery. *Orthopedics* 2013;36(Suppl 2):7–14. <https://www.doi.org/10.3928/01477447-20130122-51>
7. Nilsson AK, Petersson IF, Roos EM, et al. Predictors of patient relevant outcome after total hip replacement for osteoarthritis: a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(10):923–930. <https://www.doi.org/10.1136/ard.62.10.923>
8. Weber M, Zeman F, Craiovan B, et al. Predicting outcome after total hip arthroplasty: the role of preoperative patient-reported measures. *Biomed Res Intern*. 2019;Art ID 4909561. <https://www.doi.org/10.1155/2019/4909561>
9. Alattas SA, Smith T, Bhatti M, et al. Greater pre-operative anxiety, pain and poorer function predict a worse outcome of a total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017;25(11):3403–3410. <https://www.doi.org/10.1007/s00167-016-4314-8>
10. Cherubino P, Murena L, Ratti C. La gestione del dolore persistente in ortopedia. *Minerva Ortopedica Traumatologica*. 2012;63:471–477. <https://www.minervamedica.it/it/riviste/minerva-ortopedica-traumatol/articolo.php?cod=R14Y2012N06A0471>. Accessed June 9, 2020.

11. Blikman T, Rienstra W, van Raay JA, et al. Neuropathic-like symptoms and the association with joint-specific function and quality of life in patients with hip and knee osteoarthritis. *PLoS ONE*. 2018;13(6):e0199165. <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0199165>
12. Thakur M, Dickenson AH, Baron R. Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic? *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(6):374–380. <https://www.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.47>
13. Soni A, Wanigaesekera V, Mezue M, et al. Central sensitization in knee osteoarthritis: relating presurgical brainstem neuroimaging and PainDETECT-based patient stratification to arthroplasty outcome. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):550–560. <https://www.doi.org/10.1002/art.40749>
14. Willett MJ, Siebertz M, Petzke F, et al. The extent of pain is associated with signs of central sensitization in patients with hip osteoarthritis. *Pain Pract*. 2020;20(3):277–288. <https://www.doi.org/10.1111/papr.12851>
15. Valter R, Godeau D, Leclerc A, et al. Influence of severe knee pain, meniscus surgery and knee arthroplasty on physical ability: an observational study of 114 949 adults in the CONSTANCES cohort. *BMJ Open*. 2019;9(12):e031549. <https://www.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031549>
16. Nguyen U, Ayers DC, Harrold LR, et al. Pre-operative pain and function: profiles of patients selected for total knee replacement. *J Arthroplasty*. 2016;31(11):2402–2407. <https://www.doi.org/10.1016/j.arth.2016.04.015>
17. Rat AC, Guillemin F, Pouchot J. Mapping the osteoarthritis knee and hip quality of life (OAKHQOL) instrument to the international classification of functioning, disability and health and comparison to five health status instruments used in osteoarthritis. *Rheumatology*. 2008;47:1719–1725. <https://www.doi.org/10.1093/rheumatology/ken352>
18. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola O, et al. Guidelines on the management of postoperative pain management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016;17(2):131–157. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008>
19. Young AC, Buvanendran A. Pain management for total hip arthroplasty. *J Surg Ortho Adv*. 2014;23(1):13–21. <https://doi.org/10.3113/jsoa.2014.0013>
20. Heiberg KE, Ekeland A, Mengshoel AM. Functional improvements desired by patients before and in the first year after total hip arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14(1):243. <https://www.doi.org/10.1186/1471-2474-14-243>
21. Di Monaco M, Castiglioni C. Which type of exercise therapy is effective after hip arthroplasty? A systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013;49(6):893–907. <https://www.minervamedica.it/it/riviste/europa-medicophysica/articolo.php?cod=R33Y2013N06A0893>. Accessed June 9, 2020.
22. Dávila Castrodad IM, Recai TM, Abraham MM, et al. Rehabilitation protocols following total knee arthroplasty: a review of study designs and outcome measures. *Ann Transl Med*. 2019;7(Suppl 7):S255. <https://www.doi.org/10.21037/atm.2019.08.15>
23. Kehlet H, Thienpont E. Fast-track knee arthroplasty: status and future challenges. *Knee*. 2013;S1:S29–S33. [https://www.doi.org/10.1016/S0968-0160\(13\)70006-1](https://www.doi.org/10.1016/S0968-0160(13)70006-1)
24. Lum ZC, Shieh AK, Dorr LD. Why total knees fail- A modern perspective review. *World J Orthop*. 2018;9(4):60–64. <https://www.doi.org/10.5312/wjo.v9.i4.60>
25. Djahani O, Rainer S, Pietsch M, et al. Systematic analysis of painful total knee prosthesis, a diagnostic algorithm. *Arch Bone Joint Surg*. 2013;1(2):48–52. <https://doi.org/10.22038/ABJS.2013.2069>
26. Torre M, Romaninin E, Zanolini G, et al. Monitoring outcome of joint arthroplasty in Italy: implementation of the national registry. *Joints*. 2017;5(2):70–78. <https://www.doi.org/10.1055/s-0037-1603899>
27. Davis AM, Agnidis Z, Badley E, et al. Waiting for hip revision surgery: the impact on patient disability. *J Can Chir*. 2008;51(2):92–96. <http://canjsurg.ca/wp-content/uploads/2014/03/51-2-92.pdf>. Accessed June 9, 2020.
28. Croft P, Lewis M, Wynn Jones C, et al. Health status in patients awaiting hip replacement for osteoarthritis. *Rheumatology*. 2002;41(9):1001–1007. <https://www.doi.org/10.1093/rheumatology/41.9.1001>
29. Hoofwijk DMN, Fiddelers A, Emans PJ, et al. Prevalence and predictive factors of chronic postsurgical pain and global surgical recovery 1 year after outpatient knee arthroscopy. A prospective cohort study. *Medicine*. 2015;94(45):1–7. <https://www.doi.org/10.1097/MD.0000000000002017>
30. Noiseux NO, Callaghan JJ, Clark CR, et al. Preoperative predictors of pain following total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014;29(7):1383–1387. <https://www.doi.org/10.1016/j.arth.2014.01.034>
31. Oh TK, Chang CB, Shin HJ, et al. Association of preoperative pain in knee and external to knee with postoperative pain outcome after total knee arthroplasty. *Anesth Pain Med*. 2019;14(4):480–488. <https://www.doi.org/10.17085/apm.2019.14.4.480>
32. Iolascon G, Ruggiero C, Fiore P, et al. Multidisciplinary integrated approach for older adults with symptomatic osteoarthritis: SIMFER and SI-GUIDA Joint Position Statement. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020;56(1):112–119. <https://www.doi.org/10.23736/S1973-9087.19.05837-4>
33. Gigliotti S, Bernardo A, Capezza M, et al. Efficacia del Tapentadolo PR nel trattamento del dolore muscoloscheletrico cronico: studio multicentrico A.S.O.N.GIOT. 2014;40:94–103. <https://www.giot.it/wp-content/uploads/2015/06/01-Gigliotti1.pdf>

34. Rinonapoli G, Coaccioli S, Panella L. Tapentadol in the treatment of osteoarthritis: pharmacological rationale and clinical evidence. *J Pain Res.* 2019;12 1529–1536. <https://www.doi.org/10.2147/JPR.S190161>
35. Pergolizzi JV, Taylor R, LeQuang JA, et al. Tapentadol extended release in the treatment of severe chronic low back pain and osteoarthritis pain. *Pain Ther.* 2018;7(1):37–57. <https://www.doi.org/10.1007/s40122-018-0095-8>
36. Schroder W, Tzschentke TM, Terlinden R, et al. Synergistic interaction between the two mechanisms of action of tapentadol in analgesia. *JPET.* 2011;337(1):312–320. <https://www.doi.org/10.1124/jpet.110.175042>
37. Arienzo A, De Caro N, Mastromauro L, et al. Evidence based medicine. Tapentadolo PR in ortopedia e fisioterapia. *Terapia Evidence Based* 2018; Vol. XI, N. 1, Marzo 2018. Edito da Springer Healthcare Italia Srl. ISBN 978886756.
38. Baron R, Eberhart L, Kern KU, 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://www.doi.org/10.1111/papr.12515>