

## **Il Dolore nel paziente emofilico**

Il dolore è un'esperienza comune nei pazienti emofilici fin da bambini. Il dolore sia acuto che cronico si manifesta in particolare in sede articolare, dove avvengono le emorragie e la degenerazione dei capi articolari.

Dopo anni di ripetuta sofferenza dell'articolazione, il dolore, la disabilità e il peggioramento della qualità della vita sono gli effetti a lungo termine che il paziente emofilico subisce.

Spesso il dolore correlato all'emofilia è sottovalutato determinando un sottoutilizzo delle possibilità terapeutiche. L'incertezza sulla scelta terapeutica per il disturbo della coagulazione comporta talvolta un trattamento antalgico inadeguato.

Una Terapia del dolore appropriata può mitigare e prevenire gli effetti negativi a lungo termine evitando la cronicizzazione del dolore.

### **La terapia del dolore**

La moderna medicina del dolore ha come scopo l'elaborazione di una diagnosi accurata e di un trattamento congruo e ha inoltre il dovere di accompagnare il paziente con dolore a migliorare la sua qualità di vita attraverso un progressivo recupero delle funzioni motorie.

In questi casi, accanto al trattamento del dolore deve associarsi obbligatoriamente la riabilitazione. Un incongruo o ritardato percorso riabilitativo crea conseguenze fisiche e psicologiche molto importanti e comporta una notevole ricaduta economica e sociale. Il trattamento del dolore è quindi inserito nel progetto riabilitativo e costituisce, insieme al recupero della funzionalità, uno dei principali obiettivi del progetto riabilitativo stesso.

La terapia del dolore nei pazienti emofilici segue gli stessi criteri e raccomandazioni di altri pazienti con dolore. L'emofilia è una patologia caratterizzata da frequenti sanguinamenti, quindi la scelta dei farmaci per il dolore deve tenere conto se un farmaco antalgico ha effetto sull'aggregazione piastrinica o sulla coagulazione come per esempio l'ASA o i FANS.

Gli obiettivi fondamentali che guidano la gestione del dolore sono quelli che permettano una riduzione efficace e rapida del dolore con pochi effetti collaterali al fine di mantenere la funzione e di prevenire la cronicizzazione.

Il dolore necessita di un approccio multidimensionale attraverso l'intervento di più figure professionali:

- Terapia emostatica che mantenga una corretta coagulazione
- Terapia del dolore: la terapia analgesica può alleviare efficacemente il dolore, seguendo i concetti della moderna terapia del dolore, ma adattata alla situazione specifica dei pazienti affetti da emofilia.
- Fisioterapia: la terapia fisica e riabilitativa sono interventi necessari per trattare il dolore acuto e per prevenire e trattare l'artropatia emofilica cronica e il dolore che provoca.

## Approccio all'uso di analgesici nel controllo del dolore nei pazienti emofilici

Il trattamento del dolore avviene attraverso l'uso di farmaci analgesici come indicato dalla scala del dolore dell'OMS.



### Analgesici non oppioidi:

#### - PARACETAMOLO

Il paracetamolo è attualmente il farmaco analgesico di prima linea nel trattamento del dolore dei pazienti affetti da emofilia. È indicato nel trattamento del dolore da lieve a moderato. Ha un'azione antipiretica ma non antinfiammatoria e presenta una inibizione della COX2. A causa di questa selettiva inibizione della COX2, la somministrazione prolungata di paracetamolo può aumentare il rischio cardiovascolare, renale e determinare complicanze gastrointestinali. Per l'effetto epatotossico il dosaggio massimo consigliato è 3gr al giorno. In caso di insufficienza epatica il paracetamolo è controindicato.

#### - METAMIZOLO

Rispetto al paracetamolo il metamizolo ha un effetto antalgico maggiore ed è particolarmente utile nel dolore e viscerale e colico. Gli effetti avversi e le interazioni farmacologiche sono pochi. L'agranulocitosi indotta da metamizolo è un raro evento avverso. Nel caso di somministrazione per un lungo periodo è utile un controllo periodico dell'emocromo.

Nei pazienti emofilici il trattamento del dolore con metamizolo per un breve periodo può essere utile. Nei casi di insufficienza renale il dosaggio di metamizolo deve essere ridotto.

#### - FANS/COXIB

Nell'infiammazione e nell'edema l'effetto analgesico di questa classe di farmaci può essere superiore a quella degli oppioidi. Questo vale per **FANS** come naprossene, ibuprofene, diclofenac. Tuttavia possono determinare significativi effetti avversi. In particolare l'acido acetilsalicilico può, anche a piccole dosi, bloccare l'aggregazione piastrinica influenzando negativamente la coagulazione. Di conseguenza l'ASA è completamente inadatto per il trattamento del dolore nei pazienti affetti da emofilia.

I **COXIB** inibitori selettivi della COX2 hanno effetto antinfiammatorio con un rischio più basso di complicazioni e sono quindi più adatti per il trattamento del dolore nei pazienti emofilici. In uno studio di

pazienti affetti da emofilia di età superiore ai 12 anni (102 soggetti emofilici) l'Etoricoxib si è dimostrato efficace, sicuro e ben tollerato.

Gli analgesici FANS e COXIB dovrebbero essere prescritti solo al dosaggio efficace più basso e per il minor tempo possibile. Nel paziente con comorbidità cardiovascolare l'inibizione della COX2 determina un rischio esponenziale di recidive cardiovascolari. La patologia cardiovascolare avanzata è una controindicazione all'uso dei COXIB.

## OPPIOIDI

La Legge 38/2010 avente come oggetto l'organizzazione di un piano nazionale per un trattamento più appropriato del dolore ha incentivato, facilitandone la prescrizione, l'andamento dei consumi dei farmaci oppioidi, che sebbene ancora moderato, risulta essere comunque in crescita rispetto agli anni precedenti. Se i farmaci analgesici non oppioidi non riescono a raggiungere l'effetto analgesico desiderato o se l'intensità del dolore è elevata, è indicato iniziare un trattamento con oppioidi al più presto durante la fase acuta per evitare l'insorgere di meccanismi di cronicizzazione.

Sono disponibili oppioidi deboli (tramadolo, codeina) e oppioidi forti (morfina, fentanil, ossicodone buprenorfina, tapentadolo). L'uso dei farmaci oppioidi è particolarmente indicato in associazione con farmaci non oppioidi. **"Start low e go slow"** è il principio fondamentale quando si intraprende un trattamento analgesico con oppioidi al fine di controllare i possibili effetti collaterali come astenia, vertigini. Altri effetti collaterali come nausea, vomito, sonnolenza e stipsi devono essere prevenuti attuando una profilassi.

La scelta dell'oppioide dipende sia dalla tipologia del dolore nocicettivo e/o neuropatico, dall'intensità e dalle caratteristiche del dolore, sia dalle comorbidità del paziente.

Quando si decide di intraprendere un trattamento analgesico per un paziente polipatologico è fondamentale usare solo farmaci in grado di non provocare effetti collaterali o significative interazioni farmacologiche. Questo vale in particolare per i pazienti affetti da insufficienza renale o epatica. Nei casi gravi l'insufficienza epatica può determinare un effetto negativo anche sulla funzionalità renale.

### L'uso dei farmaci analgesici in caso di insufficienza epatica e/o renale

FARMACO	Grave insufficienza epatica	Insufficienza renale (filtrato glomerulare < 30ml/min)
FANS-COXIB	controindicato	controindicato
PARACETAMOLO	controindicato	Intervallo di almeno 8-12 ore
METAMIZOLO	Nessuna modifica del dosaggio	Riduzione del dosaggio
TRAMADOLO	Dosi a intervallo più lungo di almeno 12 ore. Dosaggio massimo giornaliero 200 mg	Dosi a intervallo più lungo 12 ore, massimo dosaggio giornaliero 200 mg
OSSICODONE	Riduzione del 50% del dosaggio	Riduzione del 50% del dosaggio

FENTANIL	Nessun aggiustamento del dosaggio	Dosaggio ridotto del 25%
MORFINA	Dosi con intervallo aumentato	Dosaggio ridotto del 25-50%
BUPRENORFINA	Dosaggio ridotto	Nessun aggiustamento del dosaggio

### **Trattamento del dolore post operatorio ortopedico**

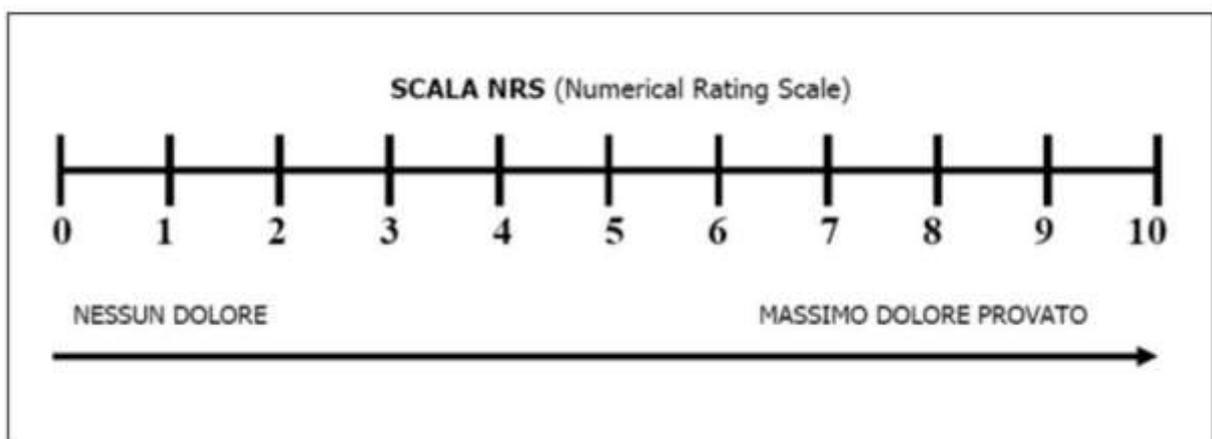
La caratteristica principale del soggetto emofilico è la tendenza ad avere eventi emorragici frequenti e recidivanti che interessano maggiormente le articolazioni in particolare caviglia, ginocchio, gomito e anca.

Frequenti ematridi determinano con il tempo l'instaurarsi di una grave artropatia caratterizzata dalla degenerazione delle strutture articolari, da atrofia e conseguente debolezza della muscolatura adiacente, perdita delle ampiezze articolari e dalla presenza di dolore molto intenso. Questa condizione comporta un deficit funzionale e delle capacità del soggetto. I trattamenti conservativi sono la prima linea di gestione, attraverso l'uso di analgesici, ortesi o mezzi correttivi e della FKT. Tuttavia il trattamento conservativo in alcuni casi non è sufficiente e si deve procedere con intervento di sostituzione articolare.

L'artroprotesizzazione permette una riduzione generale del dolore e un miglioramento delle capacità funzionali del paziente emofilico. Nella fase post operatoria il trattamento riabilitativo ha un ruolo fondamentale in quanto la condizione cronicizzata precedente all'intervento può pregiudicare il risultato qualora il trattamento fisioterapico non fosse iniziato precocemente.

Nelle prime giornate postoperatorie (III-IV giornata dall'intervento) accanto ad un trattamento fisioterapico la terapia analgesica ha un ruolo fondamentale nel permettere un trattamento adeguato.

La terapia del dolore viene modulata, valutando la comorbidità, la sintomatologia dolorosa deposta dal paziente e la misurazione del dolore attraverso le scale di valutazione, come per esempio la scala numerica NRS.



I farmaci utilizzati seguono le indicazioni della Scala del Dolore OMS caratterizzata da un approccio graduale dove il gradino successivo viene utilizzato quando il passaggio precedente è fallito.

Il paracetamolo dovrebbe essere il primo analgesico di scelta. Il passaggio successivo nel dolore acuto post operatorio il metamizolo o i COXIB oppure paracetamolo + oppioidi del II gradino (es: codeina, tramadolo), oppure farmaci del III gradino (es: morfina, ossicodone). Man mano che aumenta l'impegno con gli esercizi di rinforzo muscolare, anche la terapia analgesica necessita di una continua rivalutazione. L'uso dei farmaci antinfiammatori FANS o COXIB possono essere utilizzati al fine di ridurre l'edema e l'infiammazione talora presente in sede di intervento dando un proficuo giovamento al paziente.

### European recommendations for the pharmacological management of acute and chronic pain

Children		Adults	
Acute pain	Chronic pain	Acute pain	Chronic pain*
1. Paracetamol <sup>†</sup>	1. Paracetamol <sup>†</sup> ± adjuvant treatment	a. Without comorbidities	a. Without comorbidities
2. Paracetamol <sup>†</sup> + weak opioid	2. Paracetamol <sup>†</sup> + weak opioid	1. Paracetamol <sup>†</sup> ± adjuvant treatment	1. Paracetamol <sup>†</sup>
3. Opioids in hospital setting	3. Refer to pain specialist	2. Paracetamol <sup>†</sup> + weak opioid or metamizol or COX-2-selective NSAID	2. COX-2-selective NSAID or nonselective NSAID ± PPI or paracetamol + weak opioid
		3. Tramadol or strong opioids	3. Tramadol or strong opioids ± nonopioid
		b. With liver dysfunction	b. With mild-to-moderate liver dysfunction
		1. Liver function should be carefully surveyed when using paracetamol and metamizol	1. Liver function should be carefully monitored when using paracetamol and metamizol
		2. Maximum doses should be reduced according to prescription guidelines	2. Maximum doses should be reduced according to prescription guidelines
			3. Use COX-2-selective or nonselective NSAIDs ± PPI only in patients with mild chronic liver disease (monitor renal function)
			c. With cardiovascular disease/risk
			1. Use all NSAIDs with caution
			2. If using NSAIDs, the least COX-2-specific drugs (e.g. naproxen, or ibuprofen) should be preferred. Consider coprescribing a PPI
			3. Avoid long-term NSAID use

Nonvalidated recommendations based on general pain management guidelines, the experience of surveyed HTCs of the EHTSB, and consensus achieved following board discussion. The recommendations reflect the WHO pain ladder approach (i.e. subsequent steps are employed when the previous one has failed).

\* Adjunctive antidepressants or anticonvulsants should be considered.

<sup>†</sup> Risk of acute hepatotoxicity with very high doses of paracetamol, especially in patients with liver disease.

COX-2, cyclooxygenase-2; EHTSB, European Haemophilia Therapy Standardisation Board; HTC, haemophilia centre; PPI, proton pump inhibitor.

## **Riassumendo:**

Il paziente emofilico nei giorni successivi all'intervento di artroprotesi e durante il ricovero riabilitativo richiede un approccio multimodale:

- Un trattamento profilattico con FVIII o FIX al fine di prevenire le emorragie, il dolore e proteggere la funzione articolare
- Un trattamento fisioterapico riabilitativo associato ad una terapia del dolore adeguata che permettano di trattare il dolore acuto e di prevenire la cronicizzazione dell'artropatia emofilica. Nelle fasi acute possono essere necessari il Riposo, il Ghiaccio, la Compressione e l'Elevazione. La Mobilizzazione dovrebbe essere intrapresa al più presto possibile. La terapia con farmaci analgesici nella fase iniziale è fondamentale per alleviare il dolore seguendo in concetti della medicina del dolore ma adattandoli alla specificità del paziente emofilico
- Il trattamento del dolore dovrebbe basarsi sui meccanismi del dolore e non solo sull'intensità.
- Il paracetamolo va utilizzato per un dolore con intensità medio-bassa del dolore
- Rispetto al paracetamolo il metamizolo è un analgesico più potente con un basso potenziale di interazione farmacologica e di effetti collaterali.
- L'associazione di due farmaci analgesici con un meccanismo di azione differente come metamizolo e coxib determina una maggiore efficacia analgesica.
- Se i farmaci non oppioidi non permettono un controllo adeguato del dolore è necessario passare ai farmaci oppioidi deboli o forti. La scelta dell'oppioide dipende dalla tipologia del dolore, dall'intensità e dalle sue caratteristiche .
- Un dosaggio adeguato con intervalli di somministrazione appropriati considerando anche i momenti di fisioterapia e quindi di sforzo fisico quando la sintomatologia dolorosa può aumentare di intensità.

## **Bibliografia:**

Hinz B, Brune K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: Is there a cause for concern? *Ann Rheum Dis* 2012;71(1):20–5.

Jozwiak-B, Ebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, application and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014;71(1):11–23

Gunter Auerswald et al. Pain and pain management in haemophilia. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2016, 27:845-854

Waltraud Stromer, Ingrid Pabinger, et al. Pain management in haemophilia: expert recommendations. *The Central European Journal of Medicine* 2020

Holstein K, Klamroth R, Richards M, Carvalho M, Pérez-Garrido R, Gringeri A. Pain management in patients with haemophilia: a European survey. *Haemophilia* 2012; 18:743–752.

Tegeder I, Geisslinger G, Lötsch J. Einsatz von Opioiden bei Leber- oder Niereninsuffizienz. *Schmerz*. 1999;13(3):183–95.

Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood*. 2006;107(5):1785–90

