

TOPICS ON PAIN

Clinical Experiences **journal**

EDITORIAL BOARD

Dr. Stefano De Santis
Dr. Christian Carulli
Dr. Maurizio Massetti
Dr. Lorenzo Panella



In questo numero

p.02

Efficacia e tollerabilità di Lidocaina Cerotto 5% nel trattamento del dolore neuropatico localizzato

Giuseppe Sanges, Giovanni D'Antonio, Pasquale Alfieri, Rossana Arlomedo, Giacomo Visco, Biagio Ciccone

p.07

La lidocaina topica nella terapia del dolore neuropatico localizzato (DNL)

p.08

Letteratura commentata

Efficacia e tollerabilità di lidocaina cerotto 5% nel trattamento del dolore neuropatico localizzato

Giuseppe Sanges¹, Giovanni D'Antonio², Pasquale Alfieri^{1,3}, Rossana Artomede³, Giacomo Visco¹ e Biagio Ciccone⁴.
¹A.S.L. Napoli 3 Sud, ²A.S.L. Napoli 2 Nord, ³A.S.L. Napoli 1 Centro, ⁴U.O. Neurologia IOS Pomigliano d'Arco.

INTRODUZIONE

Il dolore neuropatico rappresenta un importante problema sanitario di ampie e crescenti dimensioni, non solo per quanto riguarda l'aspetto dolore ma anche per le problematiche psicosociali che incidono negativamente sulla qualità di vita di coloro che ne sono affetti, limitando fortemente anche le più comuni attività quotidiane ⁽¹⁻⁵⁾.

In particolare, tra le situazioni patologiche responsabili di un dolore neuropatico periferico si riconoscono malattie in cui il dolore ha determinate e specifiche caratteristiche che ne permettono la definizione di "dolore neuropatico localizzato" (DNL), ovvero un tipo di dolore neuropatico superficiale caratterizzato da un'area circoscritta e coerente di massimo dolore, associato a segni sensitivi e/o sintomi caratteristici del dolore neuropatico.

Nella pratica si riconosce un'area dolorosa superficiale, delle dimensioni generalmente non superiori a quelle di un foglio formato A4, sulla quale sono presenti determinati sintomi e segni quali il dolore urente, l'iperalgia, l'allodinia e la sensazione di scossa elettrica ⁽⁶⁻⁷⁾.

La terapia del dolore neuropatico localizzato presenta non poche problematiche: farmaci riconosciuti come terapia di prima linea, quali gli antidepressivi triciclici (amitriptilina), gli inibitori del reuptake della serotonina e della serotonina-noradrenalina (duloxetina, venlafaxina) e gli antiepilettici (gabapentin, pregabalin, carbamazepina) sono potenzialmente limitati nell'uso da effetti indesiderati a livello del sistema nervoso centrale, gastrointestinale e cardiovascolare, tutto questo soprattutto in alcune categorie di pazienti quali gli anziani o i soggetti con comorbidità ⁽⁸⁾.

Occorre, inoltre, considerare che in determinate situazioni il dolore neuropatico può contemporaneamente coesistere con una componente di tipo nocicettivo, con conseguenti

possibili dubbi sulle modalità di intervento. Riconoscere in un singolo paziente la coesistenza di diversi tipi di dolore è importante, perché evita l'uso crescente di farmaci basati solo sulla intensità del dolore, uso incongruo che potrebbe determinare sia un controllo inefficace della sindrome algica che un aumento degli effetti indesiderati ⁽⁹⁾. In questo contesto, la disponibilità di farmaci capaci di agire su entrambe le componenti del dolore sarebbe di aiuto al clinico per una corretta scelta terapeutica.

Tra le recenti opzioni terapeutiche, un ottimo riscontro clinico si è avuto grazie all'uso di Lidocaina Cerotto 5% (LC5), una formulazione topica di lidocaina costituita da una base di tessuto morbido in polietilene tereftalato (PET) su cui è posto un idrogel adesivo contenente il principio attivo lidocaina al 5%. Il principio attivo viene lentamente rilasciato e raggiunge gli strati cutanei dell'epidermide e del derma dove, attraverso il blocco parziale dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, stabilizza i potenziali di membrana delle fibre sensoriali A δ e C senza interferenza sulle fibre A β non danneggiate, riducendo quindi gli impulsi ectopici con effetto analgesico ma non anestetico ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Il tessuto in PET offre, inoltre, una valida protezione meccanica esterna, particolarmente utile nel caso di presenza di allodinia e/o iperalgesia.

I livelli di concentrazioni sistemiche di lidocaina che si registrano con l'applicazione ripetuta di questa particolare formulazione sono molto basse (0,05-0,23 $\mu\text{g/ml}$), notevolmente inferiori rispetto a quanto si ottiene in seguito alla somministrazione per via sistemica come antiaritmico (1,5-5 $\mu\text{g/ml}$) e rispetto alle dosi tossiche (>5 $\mu\text{g/ml}$). Per tale motivo, il rischio di reazioni avverse sistemiche e di interazioni farmacologiche risulta trascurabile ed a questo consegue un eccellente profilo di tollerabilità e sicurezza ^(12,13).

In diversi studi recentemente pubblicati, LC5 è stato somministrato sia in monoterapia sia come parte di un

approccio farmacologico multimodale, che ha permesso di ottenere un soddisfacente e duraturo controllo del dolore a fronte di una ottima tollerabilità e sicurezza di impiego.

Appare, quindi, razionale l'uso di Lidocaina Cerotto 5% nella gestione di varie patologie caratterizzate dalla presenza di dolore neuropatico localizzato anche come integrazione ad una terapia preesistente nel caso in cui non si abbia, per quest'ultima, un riscontro adeguato in termini di efficacia ⁽⁶⁾.

MATERIALI E METODI

In base alle premesse esposte e con l'intento di verificare il profilo di efficacia e tollerabilità di LC5 nel trattamento delle più comuni forme di DNL, è stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo considerando le cartelle cliniche di pazienti afferenti ai nostri ambulatori nel periodo marzo 2015 - dicembre 2015 e trattati con LC5. In particolare, venivano selezionati i pazienti con patologie esitanti nella presenza di dolore neuropatico localizzato non adeguatamente controllato da precedenti terapie farmacologiche. Come da prassi clinica dei nostri ambulatori, i pazienti sono stati sottoposti a visite periodiche di controllo, con cadenza almeno mensile. Sono stati considerati solo i pazienti che oltre alla visita di inizio trattamento avessero effettuato almeno una visita di controllo, in un arco temporale di osservazione non superiore ai 3 mesi. Per la valutazione di efficacia, abbiamo considerato l'andamento dell'intensità del dolore e dell'allodinia (scala NRS), definendo come pazienti "responder" i soggetti che a seguito dell'applicazione di LC5 ottenevano una riduzione dell'intensità del dolore del 30 o del 50% rispetto alle condizioni basali.

Abbiamo, inoltre, valutato la variazione del punteggio del questionario DN4, la variazione dell'area dolente e, ove indicato, la qualità del sonno. Particolare cura è stata posta alla rilevazione delle reazioni avverse.

L'analisi statistica dei dati raccolti è stata eseguita mediante il test binomiale esatto per rilevare la frequenza dei responder.

Gli altri dati sono stati analizzati mediante il test non parametrico di Friedman con confronti multipli tra i vari tempi, tranne che per il valore della qualità del sonno analizzato mediante il test non parametrico di McNemar.

RISULTATI

Secondo i succitati criteri, nel periodo indicato sono state complessivamente selezionate le cartelle ambulatoriali di 59 pazienti, 25 maschi (42,4%) e 34 femmine (57,6%). L'età media risultava essere di 60,4 anni con un minimo di 27 e un massimo di 88. Ad esclusione dei pazienti affetti da nevralgia post-erpetica, condizione per la quale il farmaco è attualmente indicato, prima di iniziare il trattamento i pazienti hanno dato il proprio consenso informato. In ogni caso, i pazienti venivano istruiti sulle modalità di applicazione del prodotto, suggerendo l'applicazione da uno a tre cerotti a seconda della superficie dell'area dolente, per 12 ore al giorno, sagomando i cerotti con una forbice ove fosse necessario.

Le patologie primarie che sottendevano alla situazione algica erano molto varie, ma rappresentative della realtà clinico/pratica quotidiana (**Tab. 1**).

N° Pazienti	Patologia Primaria
16	Nevralgia post-erpetica
8	Rizopatia
6	Cervicalgia - cervicobrachialgia
6	Altra neuropatia (varie localizzazioni/cause)
6	Sindrome del tunnel carpale
4	Neuropatia diabetica dolorosa
3	Fibromialgia primaria
3	Nevralgia (nervo grande occipitale - glosso - faringeo)
2	Neuroma - dolore al moncone
2	Lombalgia
2	Nevralgia trigeminale
1	Meralgia parestesica

Tab. 1 - Patologie primarie rilevate.

Come da criteri di selezione, tutti i 59 pazienti selezionati presentavano almeno una visita di controllo dopo la visita iniziale. Durante il periodo di osservazione considerato, si è rilevata una progressiva riduzione del numero dei pazienti in trattamento, ed all'ultima visita monitorata (mediamente circa 70 giorni dalla visita iniziale) si sono registrati i dati di 40 pazienti. Dei 19 pazienti mancanti, 1 ha interrotto il trattamento per inefficacia, 4 a seguito di un significativo miglioramento della sintomatologia algica ed i rimanenti non si sono presentati alla visita di controllo. Al momento di iniziare il trattamento con LC5, 35 pazienti erano già in trattamento con farmaci antalgici e 34 assumevano farmaci rescue (Tab. 2).

N° Pazienti	Terapie concomitanti (%) (N=35)	Terapia rescue (%) (N=34)
Gabapentinoidi	48,6	
Ketorolac		41,2
Altri FANS	2,9	35,3
Opioidi forti	28,6	
Opioidi deboli	5,7	5,9
Amitriptilina	14,3	
Cortisonici	11,4	5,9
Carbamazepina	8,6	
Neurotrofici	14,3	
Paracetamolo	5,7	14,7
Miorilassanti	5,7	
Duloxetina	5,7	

Tab. 2 - Trattamenti concomitanti antalgici e terapia rescue.

Alla visita di inizio trattamento, il dolore era mediamente presente da oltre 15 mesi ($15,4 \pm 18,4$), mentre lo score medio del punteggio NRS dell'intensità del dolore risultava essere pari a $7,64 \pm 0,89$.

Durante il periodo di osservazione, il trattamento con LC5 ha permesso una riduzione del dolore statisticamente significativa ($p < 0,01$) sia al termine dell'osservazione con un valore finale medio pari a 3,2 della scala NRS, che durante tutte le visite effettuate (Fig. 1).

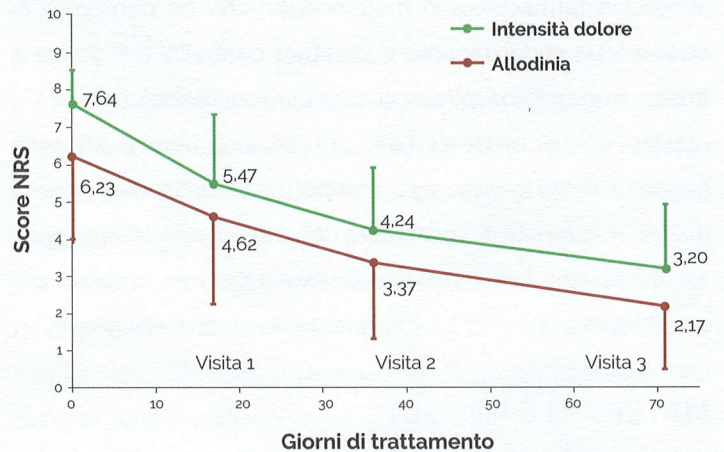


Fig. 1 - Intensità del dolore medio giornaliero e dell'allodinia meccanica dinamica.

Di chiaro interesse è la rapidità con cui si è ottenuta la riduzione dell'intensità del dolore medio, considerando che questi pazienti erano già in pregresso e non soddisfacente trattamento farmacologico: infatti, alla prima visita di controllo si registrava un netto e statisticamente significativo miglioramento ($p < 0,01$ vs. basale), con una intensità del sintomo che mediamente diminuiva di 2,17 punti.

Il risultato ottenuto è molto rilevante da un punto di vista clinico, soprattutto considerando che la frequenza dei responder con una riduzione dell'intensità del dolore di almeno il 30% valutata al termine del periodo di osservazione era del 93,2%, mentre considerando una riduzione dell'intensità del dolore di almeno il 50% era del 52%.

Parallelamente alla riduzione del dolore, si è assistito ad una riduzione fin dalla prima visita dopo l'inizio terapia dell'allodinia meccanica (NRS 4,62 vs 6,23 in basale; $p < 0,01$). Questo positivo andamento veniva confermato ai successivi controlli con un valore all'ultima osservazione pari a 2,17 ($p < 0,01$ vs basale) (Fig. 1).

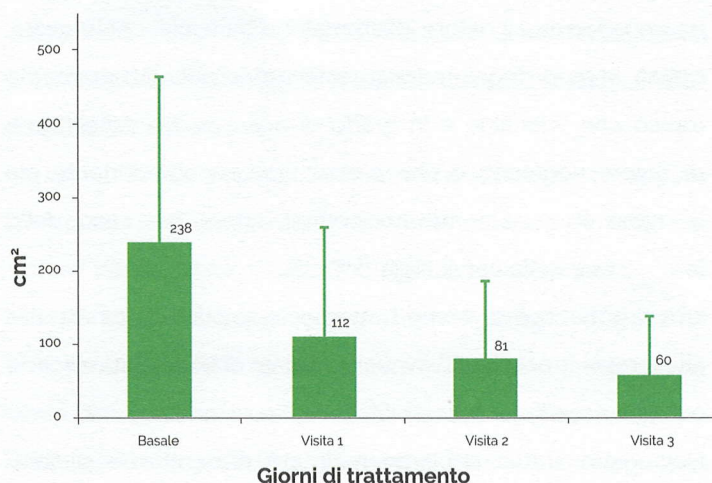


Fig. 2 - Riduzione dell'area algica nel tempo.

Simile andamento anche per l'allodinia profonda, con una variazione in positivo statisticamente significativa sia alla prima che alla seconda visita con uno score finale di 3,17 verso un 7,60 iniziale ($p < 0,01$).

Contemporaneamente alla riduzione del dolore e dell'allodinia, anche l'estensione media dell'area dolente misurata ad inizio trattamento ha avuto una progressiva riduzione durante la cura, statisticamente significativa fin dalla prima visita, con una riduzione media del 52,9% (**Fig. 2**).

A conferma indiretta di quanto detto, il numero di cerotti utilizzati durante il trattamento si è progressivamente ridotto nel tempo. Infatti, all'inizio del trattamento il 22,0% dei pazienti utilizzava 3 cerotti ed il 47,5% 1 cerotto, mentre all'ultima visita nessun paziente necessitava della posologia massima, mentre la percentuale di pazienti che utilizzava un solo cerotto era salita al 68%.

A ulteriore prova dell'efficacia del trattamento topico, lo score DN4 è passato da 7,23 al basale, indicativo di un dolore neuropatico, a 3,66 in terza visita, $p < 0,01$.

Come c'era da attendersi, dato il miglioramento dei parametri clinici relativi al sintomo dolore, anche i valori indicanti la qualità di vita sono progressivamente migliorati. La qualità del sonno è significativamente aumentata sin dalla prima applicazione di LC5, ed al termine dell'osservazione la percentuale di pazienti che dichiarava un sonno "buono" o "ristoratore", passava al 90%, partendo dal 13,6 % registrata alla visita di inizio osservazione. A riprova della efficacia ed accettabilità del trattamento topico, 32 pazienti hanno proseguito la terapia oltre i 3 mesi della nostra osservazione.

Per quanto riguarda la tollerabilità, di rilevanza fondamentale dato che LC5 è stato somministrato anche in aggiunta alla terapia preesistente o ad altri presidi farmacologici, si rileva che solo due pazienti hanno riportato una lieve sedazione, peraltro attribuibile ai farmaci concomitanti (amitriptilina/gabapentin), senza necessità di interruzione del trattamento. Nessun evento indesiderato si è registrato a livello locale.

CONCLUSIONI

La presenza di dolore neuropatico localizzato è un evento con cui frequentemente il medico si trova a confrontarsi. Spesso questo accade in soggetti con comorbidità anche rilevanti, non più giovani e con una qualità di vita compromessa a causa del dolore presente. In aggiunta, molte forme di dolore neuropatico presentano anche una componente nocicettiva rilevante che rendono ancora più complessa la sua gestione.

Spesso, in presenza di tali forme morbose vengono praticate terapie sistemiche basate sull'uso di antidepressivi triciclici ed antiepilettici che non sempre risultano pienamente efficaci. In aggiunta, le terapie sistemiche comportano anche effetti collaterali che influenzano una qualità della vita già in parte compromessa dalla patologia algica di fondo. Basti pensare, ad esempio, all'astenia e alla sonnolenza, alla difficoltà alla concentrazione nel lavoro, problematiche che molte volte inducono i pazienti all'interruzione della terapia stessa, con

il conseguente mantenimento del dolore e grave sofferenza fisica e psicologica. Se poi tali fenomeni dovessero essere a carico di soggetti anziani e politrattati, appare evidente il non favorevole rapporto rischio beneficio ancor più gravato da possibili effetti collaterali dovuti a potenziali interazioni farmacologiche.

È per questa ragione che recenti raccomandazioni internazionali per la gestione del DNL indicano nel trattamento topico il primo approccio terapeutico, in base agli indubbi vantaggi in termini sia di efficacia che di ottima tollerabilità⁽⁴⁴⁾. Infatti il trattamento topico si caratterizza per un'efficacia mirata al sito di applicazione, a cui consegue un basso assorbimento plasmatico e, perciò, bassi rischi di sovradosaggio, interazioni farmacologiche ed eventi avversi sistemici. Inoltre, a differenza dei trattamenti sistemici, l'approccio topico non comporta un significativo impatto sulle funzioni cognitive ed è ben accetto dal paziente⁽⁴⁴⁾. In virtù del suo meccanismo d'azione mirato alla inibizione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti e della particolare formulazione galenica, LC5 si è da tempo rivelato un farmaco topico estremamente efficace nel controllo dei sintomi algici in pazienti con dolore neuropatico localizzato. Non dobbiamo, inoltre, dimenticare che, come sottolineato dalla letteratura internazionale, l'ipersensibilizzazione e l'ipersensibilizzazione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti sono meccanismi patogenetici che accomunano sia il dolore

neuropatico che il dolore infiammatorio muscoloscheletrico e, quindi, in caso di dolore localizzato superficiale il trattamento topico con lidocaina è in grado di agire anche sulle forme di dolore neuropatico che presentino una componente più o meno marcatamente nocicettiva, come nel caso della lombalgia e della cervicalgia^(45,46).

LC5 si pone, quindi, come trattamento di prima linea rispetto alle terapie "tradizionali", in quanto dotato di una ottima efficacia e di una eccellente tollerabilità locale e sistemica.

Nel nostro studio abbiamo reclutato pazienti che si sono presentati ai nostri ambulatori per inefficacia della terapia antalgica in corso. I dati raccolti confermano ulteriormente per LC5 una azione antidolorifica molto efficace ove la pregressa terapia era invece risultata insoddisfacente anche in soggetti con dolore a componente in parte nocicettiva, con un rimarchevole miglioramento della qualità di vita del paziente, una elevata accettazione della terapia ed una eccellente tollerabilità.

Pur con i limiti di uno studio retrospettivo, la nostra esperienza, che peraltro si basa sulla reale situazione con cui ci si confronta nella pratica clinica quotidiana, dimostra che l'uso di LC5 nel trattamento di varie forme di dolore localizzato porta ad un adeguato e rapido controllo sintomatologico e ad un miglioramento della qualità di vita, senza gli effetti indesiderati che spesso limitano l'uso degli analgesici sistemici.

¹ Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136(3):380-7. ² Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006;7(4):281-9. ³ McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, et al. The burden of neuropathic pain: results of a cross-sectional survey. *Eur J Pain* 2006;10(2):127-35. ⁴ O'Connor AB. Neuropathic pain: quality of life impact, costs, and cost-effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009;27(2):95-112. ⁵ Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology* 2007;68(15):1178-82. ⁶ Mick G, Baron R, Brix Finnerup N, et al. What is localized neuropathic pain? A first proposal to characterize and define a widely used term. *Pain Manag* 2012;2(1):71-7. ⁷ Casale R, Mattia C. Building a diagnostic algorithm on localized neuropathic pain (LNP) and targeted topical treatment: focus on 5% lidocaine medicated plaster. *Ther Clin Risk Clin Manag* 2014;10:259-68. ⁸ Casale R, Polati E, Schweight V, et al. Dolore neuropatico localizzato: revisione della letteratura sull'utilizzo di Lidocaina cerotto 5% come first line treatment e nostra esperienza come add-on therapy. *Minerva Medica* 2014; 105(3):177-95. ⁹ Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17(9):1113-e88. ¹⁰ Garnock-Jones KP, Keating GM. Lidocaine 5% medicated plaster: a review of its use in postherpetic neuralgia. *Drugs* 2009;69(15):2149-65. ¹¹ Madsen CS, Johnsen B, Fuglsang-Frederiksen A, et al. Differential effects of a 5% lidocaine medicated patch in peripheral nerve injury. *Muscle Nerve* 2013;48(2):265-71. ¹² Krumova EK, Zeller M, Westermann A, Maier C. Lidocaine patch (5%) produces a selective, but incomplete block of A-Delta and C fibers. *Pain* 2012;153(2):273-80. ¹³ Campbell BJ, Rowbotham M, Stitzlein Davies P, et al. Systemic absorption of topical lidocaine in normal volunteers, patients with post-herpetic neuralgia, and patients with acute herpes zoster. *J Pharm Sci* 2002 May;91(5):1343-50. ¹⁴ Allegri M, Baron R, Guy A et al. A pharmacological treatment algorithm for localized neuropathic pain. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(2):377-84. ¹⁵ Rahman W, Dickenson AH. Voltage gated sodium and calcium channel blockers for the treatment of chronic inflammatory pain. *Neurosci Lett* 2013; 557 Pt A:19-26. ¹⁶ Villaminar R, Fornasari D, Farina S et al. Il trattamento del dolore in ambito ortopedico e riabilitativo. *MR* 2016;29(1):38-48.