

TRATTAMENTO DI DOLORE GRAVE CON ZICONOTIDE PER VIA INTRATECALE CASO CLINICO

SERIOUS PAIN TREATMENT WITH INTRATHECAL ZICONOTIDE PATHWAY - CLINICAL CASE

Giovanni Nicotera

*Unità Operativa Medicina del Dolore,
INRCA-IRCCS, Cosenza*

Gianfranco Rocca

*SOD Terapia Antalgica
Azienda Ospedaliera Pugliese - Ciacco, Catanzaro*

RIASSUNTO

Questo report ha l'obiettivo di portare all'attenzione dei colleghi la risoluzione di una grave sintomatologia dolorosa di un paziente di 57 anni, sofferente da diversi anni di dolore al basso dorso e agli arti inferiori.

Il dolore era insorto a seguito di interventi chirurgici sul rachide lombare (Failed Back Surgery Syndrome, FBSS) e la gravità dei sintomi aveva influito negativamente sull'autonomia e la qualità di vita del paziente.

Il dolore, di origine mista, nocicettiva e neuropatica, era resistente ai vari approcci terapeutici instaurati, sia farmacologici che invasivi.

Anche un periodo di prova per stimolazione cordonale posteriore del midollo era risultato inefficace.

Dopo accurate analisi, il paziente è stato sottoposto a periodo di prova con ziconotide per via intratecale.

Il risultato è andato oltre le previsioni, ottenendo una notevole riduzione del dolore.

Tale riduzione ha consentito al paziente un recupero totale dell'autonomia e un netto miglioramento della qualità di vita.

Parole chiave

Dolore grave, ziconotide, caso clinico

SUMMARY

The aim of this report is to describe the emission of a erious painful symptomatology in a 57 years patient that suffered from low back pain and pain to the inferior limbs for several years.

The pain was a result of surgical treatment (Failed Back Surgery Syndrome, FBSS) and the gravity of the symptoms had negatively influenced the patient's quality of life.

The pain, nociceptive and neuropathic, was resistant to several therapeutic approaches (pharmacological or not).

Also a period of test with dorsal spinal cord stimulation (SCS) was ineffective.

After careful analysis, the patient has been submitted to period of test with ziconotide intrathecally administered.

The result that surpassed all one's expectations, was a remarkable reduction of the pain.

Such reduction allowed the patient to totally recover its autonomy and clearly improve the quality of life.

Key words

Serious pain, ziconotide, clinical case

CLINICA

La storia clinica ha inizio nel 1971, allorché il paziente viene sottoposto a laminectomia destra di L4 ed L5 per ernia del disco intervertebrale prolapsata.

Nel 1994, visto il perdurare della sintomatologia dolorosa dovuta a recidiva erniaria, si procede a nuovo intervento decompressivo mediante emilaminectomie di L4 ed L5, più ampie rispetto alle precedenti eseguite nel 1971.

Dopo questo nuovo intervento, segue un breve periodo di relativo benessere, cui fa seguito una fase caratterizzata da dolore costante che, alla luce di quanto il paziente riferisce nel corso di una accurata e attenta valutazione anamnestica, ha caratteristiche sicuramente miste, cioè di dolore nocicettivo e neuropatico, con maggiore prevalenza dell'uno rispetto all'altro in vari periodi, senza poter definire con certezza in base a quali meccanismi.

Nel 1999, vista l'inefficacia dei farmaci assunti, compresi gli anticonvulsivanti (gabapentina ad alte dosi), il paziente si reca presso un noto istituto di ricerca in Lombardia, dove viene proposto l'impianto di pompa programmabile collegata a catetere intratecale per la somministrazione di morfina. Il paziente rifiuta questa proposta terapeutica e, nel 2003, accetta l'impianto di prova di due elettrodi peridurali per la Stimolazione Cordonale Posteriore del Midollo (S.C.S.) presso l'U.O. di Terapia del Dolore dell'Ospedale di Catanzaro.

Il periodo di prova dà esito non del tutto soddisfacente (la riduzione del

dolore è di circa il 20-25%), per cui si opta per un ulteriore periodo di terapia medica.

Il dolore però persiste: il paziente è costretto a far uso di stampelle di appoggio e risulta essere sempre più dipendente dall'aiuto dei familiari per qualunque movimento al di fuori della propria abitazione.

Il VAS oscilla tra 7 e 9, con pessimi indici di qualità di vita personale, affettiva e familiare; si registrano importanti alterazioni del ritmo sonno-veglia ed effetti collaterali dei farmaci assunti (antiepilettici, FANS, antidepressivi triciclici, eccetera) di notevole entità, quali confusione mentale, stipsi, gastropatia, incremento ponderale, eccetera.

Una nuova risonanza magnetica nucleare dimostra una vasta area di fibrosi cicatriziale in area perivertebrale da L3 ad L5-S1. Viene dunque definitivamente fatta la diagnosi di *Failed Back Surgery Syndrome*.

Il paziente, operato per ben tre volte di prolasso emorroidario, non può fare uso di oppioidi per l'insorgenza di stitichezza severa, che nonostante l'uso di lassativi, determina sanguinamento dalle varici emorroidarie e prolasso rettale.

TRIAL CON ZICONOTIDE

Nell'ottobre 2007, su richiesta dei colleghi della Terapia del Dolore dell'Ospedale di Catanzaro, abbiamo deciso di proporre al paziente un periodo di prova con il nuovo farmaco presso la Sede INRCA (Istituto Nazionale Riposo e Cura per Anziani, IRCCS) di Cosenza. All'esame clinico ambulatoriale (mappa cutanea)

si evidenziano: iperalgesia spontanea dell'area peritroclea laterale destra, anestesia dolorosa della faccia laterale della coscia destra, ipoestesia del calcagno destro e allodinia meccanica dinamica in zona patellare destra.

Lo studio della sensibilità cutanea viene confermato dal Quantitative Sensory Testing (QST).

L'SF36, in versione IQOLA italiana, dimostra un lieve stato depressivo (reattivo).

Per tale scopo, il 29 ottobre 2007 viene ricoverato presso l'UOC di Medicina del Dolore dell'INRCA di Cosenza dove si sottopone, previa ampia e ripetuta discussione e consenso informato sia sulla terapia intratecale in generale, sia sull'utilizzo di ziconotide (abbiamo approntato modulo apposito) a periodo di prova col nuovo farmaco.

CARATTERISTICHE DEL FARMACO

Ziconotide è un analogo sintetico di un ω -conopeptide di 25 aminoacidi, la MVIIA, trovato nel veleno prodotto dalla lumaca marina *Conus magus* ed è il primo esponente approvato per l'uso clinico di una nuova classe di composti analgesici non oppioidi, gli antagonisti dei canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo N (NCC). Tali canali regolano il rilascio dei neurotrasmettitori in specifiche popolazioni di neuroni responsabili dell'elaborazione dei segnali nocicettivi a livello spinale.

Legandosi agli NCC neuronali, ziconotide inibisce la corrente del calcio voltaggio-sensibile negli afferenti nocicettivi primari che terminano negli

strati superficiali del corno dorsale del midollo spinale. A sua volta questo inibisce il loro rilascio di neurotrasmettitori (compresa la sostanza P) e di conseguenza la trasmissione spinale dei segnali nocicettivi.

Ziconotide è un analgesico designato dall'EMEA come farmaco orfano per il trattamento del dolore cronico in pazienti che richiedono analgesia intratecale ed è destinato esclusivamente a un uso per somministrazione intratecale in infusione continua tramite pompa interna o esterna.

METODI

Tramite posizionamento di catetere intratecale collegato a port-a-cath, si connette, mediante ago con punta Huber e filtro antibatterico, la pompa CADD micro che erogherà, per i primi sette giorni, 0,1 mcg/h del farmaco.

Nel postoperatorio il paziente rimane sotto stretta osservazione per 72 ore. Non si riscontra nessun effetto collaterale. In completa sintonia con il paziente, si decide, insieme ai colleghi della Terapia del Dolore dell'Ospedale di Catanzaro (città di residenza del paziente), la dimissione, con la precisa prescrizione di controllo giornaliero presso l'équipe di questo Ospedale.

Si procede così ad aumentare lievemente e costantemente la dose (*start low, go slow!*), fino a raggiungere la dose di 9,6 mcg/die. Durante la fase di titolazione il paziente presenta i seguenti effetti: sensazione di spossatezza durante la prima settimana, fugace dolore toracico e moderata cefalea nucale. Tali effetti scompaiono dopo dieci giorni, tranne la saltuaria e lie-

ve cefalea nucale, che peraltro recede rapidamente dopo l'assunzione di 1 g di paracetamolo.

Impianto definitivo

Dopo tre giorni dal raggiungimento del dosaggio di 9,6 mcg/die il paziente riferisce una totale scomparsa del dolore in regione lombare e del dolore-bruciore all'arto inferiore sinistro, mentre il dolore all'arto inferiore destro si riduce notevolmente.

Gli esami ematochimici eseguiti settimanalmente non mostrano variazioni rispetto a quelli basali. Il valore medio dell'intensità del dolore nelle ultime due settimane si attesta a 3 (NRS). La somministrazione del test SF 12 standard ha un valore di 30, il *Mini Mental State Evaluation* non dà mai valori inferiori a 30.

All'ultima visita di controllo, a un mese dall'inizio della titolazione, il paziente, che si presenta in ambulatorio senza l'ausilio delle "proverbiale" stampelle canadesi, dimostra un ulteriore miglioramento dei parametri (NRS=2; SF 12=17).

Visti i risultati positivi si procede alla rimozione del port-a-cath spinale e dopo due giorni all'impianto di pompa con dosaggio ziconotide a 9,603 mcg/die in infusione continua semplice. Tale dose di mantenimento è preceduta da un bolo di 9,88 mcg in 1 h (volume connessione+volume catetere di 0,395 ml).

Nei primi tre giorni il paziente è controllato in Ospedale e poi visitato ogni settimana ambulatoriamente. Al quindicesimo giorno il paziente avverte, a suo dire, una riduzione dell'acuità visiva, ma una visita specialistica non dimostra anormalità, se si esclude una presbiopia moderata.

SITUAZIONE ATTUALE

Al controllo attuale, dopo cinque mesi dall'impianto definitivo, le condizioni generali del paziente sono stazionarie e il miglioramento è costante. Si segnala un aumento ponderale di 6 kg probabilmente dovuto alla ripresa "voglia di vivere" del paziente.

Il paziente si presenta calmo e collaborante e avverte minore inabilità ed essendo pensionato, ha ripreso a occuparsi del suo hobby preferito (cura i suoi due cavalli pur non potendo cavalcare).

Si dichiara, inoltre, estremamente soddisfatto del risultato ottenuto.

CONSIDERAZIONI

L'obiettivo raggiunto, forse anche oltre le più rosee previsioni, ci incoraggia a proseguire con l'utilizzo di ziconotide nelle forme di dolore complesse e non responsive ai comuni trattamenti.

Riteniamo anzi che, alla luce delle problematiche endocrinologiche connesse all'uso di oppiacei intratecali per dolori persistenti in giovani pazienti, l'utilizzo di un farmaco come la ziconotide, che com'è noto agisce bloccando in maniera "intelligente" i canali del calcio di tipo N del primo neurone della via di trasmissione del dolore, senza agire sui recettori per gli oppiacei e quindi non è in grado di indurre fenomeni di tolleranza e/o di dipendenza.

E' certamente un farmaco che richiede, vista la stretta finestra terapeutica, una attenta e oculata somministrazione, conformemente alle linee guida

dell'FDA e dell'EMA, soprattutto per quanto concerne la necessità di utilizzare pompe adeguate alla titolazione corretta del farmaco, nella nostra esperienza CADD micro III per il trial e Synchromed II per l'impianto definitivo.

Riteniamo inoltre che sia necessario ricordare l'adagio già citato (*start low, go slow*) per scongiurare l'insorgenza di effetti collaterali i quali, sia pur repressi, farebbero desistere il paziente dalla prosecuzione del trial, facendo perdere così una importante, e a volte unica, occasione terapeutica.

Sicuramente l'esperienza e l'utilizzo più ampio ci porteranno ulteriori conoscenze, ma le premesse di farmacologia insite nel meccanismo d'azione ci fanno ritenere di aver a disposizione una nuova ed efficace arma contro certi tipi di dolore dei nostri pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Prialt. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- 2) Farmaci per il dolore. Treatment Guidelines 2004; 2:75.
- 3) EMA. European Public Assessment report (EPAR). Prialt. Scientific Discussion. www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/prialt/prialt.htm.
- 4) Staats PS et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291:63-70.
- 5) Rauck RL et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain. J Pain Symptom Manage 2006; 31:393-406.
- 6) Ziconotide per il dolore cronico. The Medical Letter 2006; XXXV:11-2.
- 7) Lynch SS et al. Intrathecal ziconotide for refractory pain. Ann Pharmacother 2006; 40:1293-300.
- 8) Walter C, Stolov G. Electrodiagnostic evaluation of acute and chronic pain syndromes. In: JJ Bonica (Ed.) The Management of Pain. Lea & Febiger, Malvern, Pennsylvania, 1990.
- 9) Bonica JJ. Definitions and taxonomy of pain.

In: JJ Bonica (Ed) The Management of Pain. Lea & Febiger, Malvern, Pennsylvania, 1990.

10) Dyck PJ et al. Peripheral neuropathy. Philadelphia, WB Saunders, 1984.

11) Loeser JD. Peripheral nerve disorders (peripheral neuropathies). In: JJ Bonica (Ed) The Management of Pain. Lea & Febiger, Malvern, Pennsylvania, 1990.

12) Tollison CD. Handbook of chronic pain management. Williams and Wilkins Eds, Baltimore, 1989.

13) Green J et al. An alternate method of objectively assessing subjective sensory complaints by perceptual threshold testing in a series of silicone-exposed female patients complaining of dysesthesia, numbness, and or tingling of one or more extremities. Pain Digest 7: 13-15, 1997.

14) Son Dinh et al. Neuroselective quantification of allodynia by Current Perception Threshold evaluation in RSD patients. Regional Anesthesia 22: 44, 1997.

LE DONNE E IL DOLORE

Dalla IASP una campagna di informazione

La IASP (International Association for Study on Pain) ha annunciato l'intenzione di promuovere una campagna di sensibilizzazione sull'impatto del dolore cronico sulla popolazione femminile. Il dolore cronico colpisce, nel mondo, una percentuale di donne molto elevata, ma non sempre, e non tutti i Paesi, dedicano a questo problema la dovuta attenzione, sia per motivi economici che culturali. Con questa campagna, IASP spera di dar voce a questo problema e di coinvolgere tutti i capitoli IASP nel mondo per organizzare eventi e concordare programmi che abbiano il fine di far conoscere alle popolazioni femminili la possibilità di ridurre il dolore attraverso trattamenti adeguati. Queste attività serviranno anche a incoraggiare la ricerca e lo sviluppo di trattamenti che siano specificamente studiati per la patologie femminili. Per ulteriori informazioni: www.iasp-pain.org.

Corso Di Perfezionamento,
Università degli Studi di Milano
Dipartimento Scienze Chirurgiche

DIAGNOSI DI GRAVITA', PROGNOSI, TRATTAMENTO E GESTIONE DEL PAZIENTE CON DOLORE CRONICO COMPLESSO NON ONCOLOGICO

Il corso è articolato in 3 giorni:
6, 13 e 18 giugno 2008
dalle 9.00 alle 16.00

Sede: Istituto Ortopedico Galeazzi, Aula Magna

Per informazioni e iscrizioni:

Dipartimento di Scienze Chirurgiche
Seconda Scuola di Specializzazione in Anestesiologia e Rianimazione
Via Francesco Sforza, 35 - 20122 MILANO
tel. 02 503.20382 - fax 02 503.20384
corsi.anestesia2@unimi.it - www.anestesia2.unimi.it