

# CASO DI DOLORE NEUROPATICO LOMBARE AGLI ARTI INFERIORI TRATTATO CON INFUSIONE SPINALE DI ZICONOTIDE

## LUMBAR NEUROPATHIC PAIN OF LOWER LIMBS TREATED BY SPINAL INFUSION OF ZICONOTIDE A CASE – REPORT

**Luca Quadrino**

*Servizio di Anestesia, Ospedale Alfredo Fiorini  
Terracina, Latina*

### RIASSUNTO

*L'autore riporta l'esperienza di un paziente con grave dolore lombare resistente a FANS. L'iniziale trattamento con tramadolo è risultato modesto, per cui si è ricorsi a oppioidi (idromorfone) più pregabalin. La risposta analgesica era rilevata solo per alte dosi di idromorfone, con effetti collaterali inaccettabili. Si è deciso allora di procedere all'impianto di un device spinale per la somministrazione intratecale continua di ziconotide tramite pompa. La terapia era praticata in associazione a oppioidi e pregabalin. Al raggiungimento della dose di 4 mcg/die il farmaco ha determinato una significativa riduzione del dolore (VAS da valori iniziali di 6-7 a 2-3). A dieci giorni veniva sospeso l'uso di oppioidi e ridotta la dose di pregabalin. Il trattamento non era associato a effetti collaterali rilevanti. Questi incoraggianti risultati hanno indotto a testare l'uso di ziconotide in altri casi di dolore cronico grave.*

### **Parole chiave**

*Dolore lombare grave, ziconotide, infusione intratecale*

### SUMMARY

*The Author reports the case of a patient with severe lumbar pain unresponsive to NSAIDs. Initial treatment with tramadol gave poor results and a new protocol with hydromorphone – pregabalin was started. The analgesic response was observed only following high hydromorphone doses, associated with unacceptable side effects. A spinal device for continuous intrathecal infusion was then implanted, in order to administer ziconotide, a new opioid drug. Associated therapy included hydromorphone – pregabalin. At the 4 mcg/die dose ziconotide resulted highly effective (with a VAS reduction pain 6-7 to 2-3) even at 1st day after implantation; in addition at day 10, opioid dose was strongly reduced and pregabalin withdrawn. The treatment was associated with a good tolerability. The encouraging results prompted the Author to test ziconotide in further cases of severe chronic pain.*

### **Key words**

*Severe lumbar pain, ziconotide, intrathecal infusion*

## STORIA CLINICA

Nel gennaio 2008 è giunto alla mia osservazione un paziente di anni 86, pensionato, ex impiegato, del peso di circa 62 kg per 167 cm di altezza.

Il paziente, non fumatore, accusava dolori lombari irradiati agli arti inferiori.

Questi dolori, che si accentuavano dopo sforzo, erano resistenti alle comuni terapie con FANS e alla fisiochinesiterapia; perduravano da anni, con evoluzione a fasi di peggioramenti alternati a periodi di stasi senza peraltro mai remissione soddisfacente delle algie.

Il VAS rilevato era di 6-7, con lievi parestesie soprattutto a sinistra, senza compromissioni neurovascolari significative, con aree di iperestesia ma non di allodinia.

All'anamnesi patologica remota non risultava nulla di rilevante per la sintomatologia in esame.

La radiografia lombosacrale in visione mostrava note artrosiche e lieve rotoscoliosi non particolarmente significative rispetto ad età e costituzione.

## APPROCCIO TERAPEUTICO INIZIALE

Nel sospetto di conflitto a livello delle radici spinali lombari, si è proceduto a terapia anti-infiammatoria steroidea e analgesica con tramadolo R 50 mg x 2/die e si è richiesta risonanza magnetica del rachide lombo-sacrale.

A distanza di circa 15 giorni, un nuovo controllo con i risultati della risonanza magnetica, che mostravano normalità del canale vertebrale e pro-

trusioni multiple discali senza importanti effetti compressivi midollari, si rilevava un aumento della sintomatologia dolorosa sino ad un VAS 8, parestesie diffuse agli arti inferiori con sensazione di bruciore (ma senza aree di allodinia e aree di iperalgesia), tale da ridurre notevolmente la capacità deambulatoria e di autonomia del paziente.

Si decideva pertanto di passare a terapia con oppioidi (idromorfone 8 mg 1/die, poi aumentato a 16 e 32 mg) e pregabalin 75 mg x 2/die.

Nei successivi controlli si è rilevato che tale terapia induceva una riduzione del dolore, soprattutto con l'aumento dell'oppioide a 32 mg, ma persistenza di parestesie con reclutamento della regione lombare.

Dopo 7 settimane circa il paziente mostrava una non sufficiente copertura della sintomatologia dolorosa, persistendo un VAS 6-7 circa e la comparsa di effetti collaterali da oppioidi non tollerati, importante stipsi e vertigini, che si riducevano parzialmente con la riduzione dell'oppioide e con palliativi, ma di contro con aumento della sintomatologia dolorosa. Ai controlli successivi non si riusciva ad avere un buon equilibrio tra terapia farmacologica e compliance del paziente.

## TERAPIA FARMACOLOGICA CON ZICONOTIDE

Pertanto, in considerazione della buona esperienza fatta presso il nostro ospedale con l'infusione spinale di farmaci con devices totalmente impiantati, si prospettava al paziente questa soluzione che avrebbe a no-

stro avviso migliorato l'analgesia con riduzione significativa degli effetti collaterali.<sup>1</sup> Si decideva pertanto di intraprendere da subito l'infusione di ziconotide una volta impiantato un device spinale. Tale decisione si rendeva opportuna vista l'intolleranza agli oppioidi e ad altri farmaci, con insoddisfacente controllo delle algie, e l'indicazione di una terapia spinale per un dolore severo cronico benigno perdurante da lungo tempo.<sup>2</sup>

In effetti, in letteratura ormai si cominciano a proporre sempre più casi di terapie spinali con ziconotide con soddisfacente controllo del dolore neuropatico in pazienti che fanno uso di terapia intratecale.<sup>3</sup>

La scelta dello ziconotide è stata motivata dalla specifica indicazione di questo farmaco per il dolore cronico severo, da trattarsi per via intratecale tramite infusione continua con pompa.<sup>4</sup>

Ziconotide agisce tramite un meccanismo d'azione del tutto particolare, di tipo non oppioide, in quanto antagonista dei canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo N.<sup>5</sup>

Ziconotide, inibendo la corrente del calcio negli afferenti nocicettivi primari del corno dorsale del midollo spinale, inibisce il rilascio di sostanza P e altri neurotrasmettitori e – conseguentemente – la trasmissione spinale dello stimolo nocicettivo.<sup>6</sup>

Il 26 marzo 2008, in collaborazione con il prof. G. Casciaro, dirigente chirurgo della U.O.C. di Chirurgia Universitaria, si impiantava una pompa a flusso costante 0.5 ml/die con serbatoio di 40 ml; si faceva un primo riempimento con una fiala di

ziconotide 50 mcg e 20 ml di fisiologica in modo da avere un dosaggio di 2.5 mcg/die, quello raccomandato dalla letteratura e nazionale e internazionale.<sup>7</sup>

Abbiamo trattenuto il paziente in ospedale per tre giorni, essendo la prima volta che utilizzavamo ziconotide, con contemporanea assunzione di oppioidi e pregabalin a dosaggi ridotti.

Dal giorno seguente all'impianto vi è stata una riduzione netta delle algie sino a VAS 2-3 e senza effetti collaterali. Il paziente è stato quindi dimesso e rivisto a domicilio per la rimozione dei punti di sutura. Dopo una settimana continuava ad avere una riduzione delle algie agli arti inferiori con VAS 2 e la quasi scomparsa della lombalgia, senza effetti collaterali di rilievo; pertanto si riduceva ancora l'assunzione di oppioidi a 8 mg di idromorfone e 75 mg di pregabalin. Al controllo dopo ulteriori dieci giorni il paziente riferiva leggero aumento delle parestesie agli arti inferiori e episodi di diarrea durati tre giorni; pertanto si aumentava il dosaggio di ziconotide a 3.6 mcg/die e si sospendeva la terapia con oppioidi.

Il paziente aveva comunque ripreso a condurre l'auto, sebbene per brevi tratti, e a deambulare per almeno 150 m, con lieve ripresa anche dell'appetito.

Il 21 maggio 2008 si portava la concentrazione di ziconotide a 4 mcg/die e al controllo dopo una settimana il paziente presentava dolore VAS 3-4 agli arti inferiori, analgesia lombare e scomparsa delle fastidiose parestesie comparse i primi giorni dopo l'aumento del dosaggio.

Nell'ultimo controllo del 5 giugno 2008 il paziente riferisce scomparsa di dolori lombari e persistenza di dolori agli arti inferiori ma ridotti a VAS 2-3; i parenti confermano un miglioramento dell'autonomia personale e della deambulazione, oltre che aumento dell'appetito e miglioramento dell'umore.

## CONCLUSIONI

Al momento, quindi, nel nostro primo caso di infusione intraspinale di ziconotide 4 mcg/die, abbiamo rilevato a circa due mesi dall'impianto una riduzione del VAS da 7-8 a 2-3 e solo lievi e temporanei effetti collaterali: parestesie agli arti inferiori, lievi e transitori sbalzi pressori, che non hanno avuto bisogno di terapie per il loro controllo, riducendosi nel giro di 2 giorni circa.

Tutto ciò in linea con quanto riportato in letteratura circa la tolleranza soprattutto per incrementi di concentrazione cadenzati e lenti.<sup>8</sup>

Visti i risultati ci accingiamo a testare ziconotide su un paziente, di 68 anni, con neuropatia post-erpetica lombare da circa 2 anni, con dolore VAS 9-10 resistente a morfina intraspinale portata sino a 5.5 mcg/die, e inoltre su una paziente di 69 anni, affetta da circa 18 mesi da algie perineali e disfunzione sfinterica, con algie importanti continue parzialmente controllate dall'infusione di morfina e marcaina intraspinale.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) M. Wallace et Al. Intrathecal Ziconotide for severe Chronic Pain: safety and tolerability results of an Open-Label, Long-Term trial. *Anesthesia e Analgesia* 2008; 106:628-637.
- 2) R. L. Rauck et Al. A Randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal Ziconotide in adults with severe chronic pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 2006; 31: 393-406.
- 3) Mc Givern J. Ziconotide: a review of its pharmacology and use in a treatment of pain. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2007;3 (1).
- 4) J.Williams et al. Ziconotide: an update and review *Expert Opinion Pharmacother.* 2008; 9: 1575-1582.
- 5) Shalini S. Lynch. Intrathecal Ziconotide for refractory Chronic Pain *The Annals of Pharmacotherapy* vol 40, 7: 1293-1300.
- 6) Mark Wallace Ziconotide: a new nonopioid intrathecal analgesic for the treatment of chronic pain *Expert Rev Neurotherapeutics* 2006; 6, 10: 1423-1428.
- 7) K.A. Lyseng-Williamson and C. Perry. Drug therapy in neurology and psychiatry. *CNS Drugs* 2006; 20 (4): 331-338.
- 8) P. Marchettini. Terapia intratecale del dolore cronico severo con ziconotide. *Pathos* 2007; 14, 4 (suppl): 3-13.