

ESPERIENZE DI DOLORE SEVERO CRONICO BENIGNO TRATTATO CON ZICONOTIDE

SEVERE CHRONIC PAIN TREATED WITH ZICONOTIDE CLINICAL CASE

Luca Quadrino
Servizio di Anestesia,
Ospedale Alfredo Fiorini Terracina, Latina

RIASSUNTO

L'autore presenta alcuni casi di dolore cronico benigno trattati sino a ora con ziconotide. L'esperienza è iniziata circa due anni fa e a oggi tre pazienti sono in trattamento con riduzione importante della sintomatologia dolorosa (oltre il 50% del VAS iniziale) mentre altri tre sono usciti dal trattamento per inefficacia; è da sottolineare come, in tutti questi casi, erano risultati inefficaci altri trattamenti di neuromodulazione spinale.

Parole chiave

Ziconotide, dolore cronico benigno, infusione spinale

SUMMARY

The Author presents some cases where nonmalignant chronic pain patients were treated with ziconotide. The study started two years ago and at the moment three patients show important pain reduction (over 50% VAS) while the others left the study for the inefficacy of the treatment. The Author stresses that all these cases were unresponsive to other intrathecal neuromodulation treatments.

Key words

Ziconotide, chronic pain, spinal infusion

INTRODUZIONE

Ziconotide è un farmaco ad esclusivo uso intratecale per il trattamento del dolore severo cronico; un cono peptidico, equivalente sintetico di quello prodotto dal gasteropode marino *Conus Magus*, che agisce bloccando i canali del calcio voltaggio dipendenti di tipo N nel canale spinale. È consentito l'esclusivo uso intraspinale per escludere gli effetti collaterali che questo meccanismo avrebbe a livello sistemico. Ziconotide è stato approvato per la gestione del dolore severo cronico benigno e oncologico. Gli effetti collaterali che si verificano con maggior frequenza a dosi elevate e somministrate con titolazione rapida, includono: nausea, vomito, confusione, ipotensione, ritenzione urinaria, nistagmo, sonnolenza.¹

Se in un primo momento la sua efficacia è stata provata particolarmente nel dolore neuropatico,^{2,3} le esperienze nel tempo hanno mostrato l'efficacia anche nel dolore oncologico severo⁴ in alternativa o a complemento dell'uso della morfina intratecale.⁵ E' consigliato un dosaggio iniziale pari o inferiore a 2.4 mcg/die e progressivi aumenti di 2.4 mcg/die ogni settimana sino a raggiungere la dose efficace.

MATERIALI E METODI

Nei casi presentati in questo studio si è praticata l'infusione intratecale di ziconotide, tramite device sottocute a flusso fisso (0.5 ml/die); la dose iniziale è sempre stata 2.4 mcgr/die con aumenti di dosaggio di circa 1 mcg/

die ogni 10-15 giorni, quindi con incrementi più lenti rispetto a quanto riportato in letteratura. Nei casi in cui si è ritenuto necessario associare l'oppiode, sia per sostituirlo a livello spinale sia per aggiungerlo alla terapia, questo è stato sempre somministrato per os.

CASO CLINICO 1

Paziente maschio di 86 anni, altezza cm 167 e peso 63 kg, affetto da dolore neuropatico severo agli arti inferiori per stenosi del canale (VAS 8), da parecchi mesi resistente a terapie convenzionali con steroidi anticonvulsivanti e oppioidi; non fumatore, nulla di rilevante all'anamnesi remota, con un quadro radiologico rachideo nella norma rispetto a età e costituzione. Nel marzo 2008 è stato impiantato il device e si è iniziata la terapia con ziconotide, mantenendo l'oppiode per os; l'aumento del dosaggio di ziconotide (a 5 mcg/die) riduceva il bisogno dell'oppiode sino a stabilizzare il dolore a un grado accettabile (VAS 2-3). A oggi, dopo 23 mesi di trattamento, sempre con lo stesso dosaggio e facendo uso saltuario di steroidi e oppioidi nei casi di recrudescenza e per periodi mai superiori a 20 giorni, il paziente non ha mai accusato effetti avversi che fossero sicuramente imputabili a ziconotide.

CASO CLINICO 2

Paziente donna di 70 anni, altezza cm 158, affetta da dolori severi perineali (VAS 9), già in trattamento con infusione spinale di morfina, marcaina

e clonidina con riduzione insoddisfacente del dolore (VAS 5-6).

La paziente ha inoltre eseguito un intervento chirurgico di ricostruzione in regione rettoanale, senza i risultati sperati.

Dopo la sospensione graduale di farmaci intratecali e terapia con oppioidi per via orale crescente sostitutiva, la paziente ha iniziato l'infusione di ziconotide intratecale; mentre si aumentavano i dosaggi del farmaco (aumenti di 1.2 mcg/die ogni 10/12 gg) si riduceva l'oppiode orale sino alla definitiva sospensione; a oggi, dopo oltre un anno di terapia, la paziente assume ziconotide 6 mcg/die, con soddisfacente riduzione del dolore (VAS 1-2).

Arrivata all'osservazione in condizioni generali molto debilitate, sottopeso in quanto si alimentava poco a causa dei dolori continui, oggi ha ripreso un'alimentazione normale, tanto da aumentare il peso di 15 kg e raggiungere quindi il peso ideale; conduce altresì una normale vita di relazione e non ha mai lamentato effetti avversi.

CASO CLINICO 3

Paziente donna, 72 anni, altezza cm 167, diabetica resistente a terapia insulinica sottocute con valori sempre alti della glicemia.

A seguito di intervento chirurgico per tumore desmoide della parete addominale, la paziente ha sviluppato sintomatologia dolorosa lombare e agli arti inferiori (VAS 8), resistente alle comuni terapie.

Nel 2007 le è stato impiantato un device a flusso fisso per infusione spinale di farmaci. Tuttavia, già a dosaggi

bassi di oppioidi, ha sviluppato effetti collaterali fastidiosi (ostinata stipsi) senza un controllo del dolore che si potesse considerare soddisfacente. Quindi a fine 2008 sospendeva l'infusione spinale di farmaci, cercando soluzioni alternative in altri centri.

Ritornata alla nostra osservazione da circa 4 mesi, ha iniziato l'infusione spinale di ziconotide, con un dosaggio di 2.4 mcg/die e lenti aumenti di dosaggio; a oggi riferisce una riduzione delle algie sia alla zona lombare che agli arti (VAS 4) con dosaggio 5.0 mcg/die. Non avendo presentato effetti collaterali, abbiamo in programma un ulteriore aumento delle dosi per ottenere un miglior controllo del dolore.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I casi esposti, in trattamento a oggi con soddisfazione, non sono gli unici in cui è stato testato l'uso di ziconotide.

Altri tre pazienti affetti da dolore severo cronico: una CPRS tipo 1 con storia di infusione di oppioidi, SCS midollare e periferica oltre a interventi chirurgici, tutto senza successo, non ha avuto benefici da ziconotide portato sino a concentrazioni di 12 mcg/die; così anche un caso di dolore agli arti inferiori per neuropatia post-erpetica lombare e un altro per FBSS, anch'esso già trattato senza successo con infusione intratecale di oppioidi, non hanno avuto benefici dall'uso di ziconotide.

E' evidente quindi come questo farmaco si stia rivelando come un utile farmaco intratecale, in aggiunta ad al-

tri, arricchendo le possibilità di sfruttare questa via di somministrazione, considerata tra le migliori soluzioni nel trattamento del dolore severo cronico.^{6,7}

Anche il rapporto costo beneficio si è dimostrato favorevole in studi condotti negli Stati Uniti d'America e nel Regno Unito⁸ rispetto ovviamente alle altre soluzioni più o meno efficaci o di supporto a pazienti con dolore severo.

Anche se il farmaco si è dimostrato efficace in certi casi e non in altri, i risultati indicano che ziconotide deve essere preso in considerazione come valida alternativa ad altri in uso per via intratecale; esso ha infatti mostrato potenza analgesica, pochi effetti collaterali se usato da mani esperte e assenza di effetti collaterali come la tolleranza e la dipendenza, che costituiscono gli effetti più fastidiosi quando si utilizza la morfina per l'infusione spinale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Smith HS and Deer TR. Safety and efficacy of intrathecal ziconotide in the management of severe chronic pain. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009; 5: 521-534.
- 2) Rauck RL, Wallace MS, Burton AW, Kapural L, North JM. Intrathecal ziconotide for neuropathic pain: a review. *Pain Pract* 2009 (5): 327-337.
- 3) Deer TR, Kim C, Bowman R et al. Intrathecal ziconotide and opioid combination therapy for noncancer pain: an observational study. *Pain Physician* 2009; 12(4): E291-E296.
- 4) McDowell GC, Mitchell JW, Moore TD et al. The use of intrathecal ziconotide to manage refractory malignant pain: five case studies. *J Clin Oncol* 27, 2009 (suppl; abstr e20737).
- 5) Brylawski R. Pain: ziconotide found effective alternative to opioids. *Oncology Times*: 2001; 23 (8): 49-51.
- 6) Kress HG, Simpson KH, Marchettini P, Ver Donck A, Varrassi G. Intrathecal therapy: what has changed with the introduction of ziconotide. *Pain Pract* 2009; (5): 338-347.
- 7) McGiven JG. Ziconotide: a review of its pharmacology and use in the treatment of pain. *Neuropsychiatric and treatment* 2007; 3(1): 69-85.
- 8) Dewilde S, Verdian LL, Maclaine GD. Cost-effectiveness of ziconotide in intrathecal pain management for severe chronic pain patients in the UK. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(8): 2007-2019.

MONTRÉAL 2010

13TH WORLD CONGRESS ON PAIN

August 29 - September 2 - Montréal, Québec, Canada
Palais des congrès de Montréal

General Information

Terry J. Onustack, CMP Meetings and Education Manager, IASP
Tel: +1 206-283-0311, ext. 232 - Fax: +1 206-283-9403
Email: terry.onustack@iasp-pain.org

Congress Secretariat

JpDL Montreal, 1555 Peel Street, Suite 500, Montréal, QC H3A 3L8 Canada
Tel.: +1 514-287-9898 ext. 248 - Fax: +1 514-287-1248
Email: iasp2010@jpdL.com