

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI CHIRURGIA
DOTTORATO DI RICERCA IN FISIOPATOLOGIA CHIRURGICA
XXIV CICLO

Dott. Salvatore Caramma

**Fisiopatologia del dolore neuropatico severo:
trattamento post-chirurgico mini-invasivo con
ziconotide. Dati clinici preliminari**

Tesi di Dottorato di Ricerca

Tutor:
Chiar.^{ma} Prof.^{ssa} R. Azzolina

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. A. Cappellani

Anno Accademico 2008 - 2011

*“.....il dolore va trattato non come un guizzo o
una contrazione muscolare ma come il grido di un’anima
a cui un altro fratello accorre con l’ardenza dell’amore, la carità....”*

Così scriveva, parlando dei suoi ammalati,
San Giuseppe Moscati.....

Indice

INTRODUZIONE	1
Fisiopatologia del dolore neuropatico centrale e periferico	3
Premesse neurofisiologiche	3
Il Dolore Neuropatico	6
Fisiopatologia.....	7
Ziconotide per via intratecale.....	9
ESPERIENZA CLINICA	14
Materiali e metodi.....	14
CASI CLINICI.....	18
Caso 1	18
Caso 2	19
Caso 3	20
Caso 4	22
Caso 5	23
Risultati.....	25
Discussione	29
CONCLUSIONI	43
BIBLIOGRAFIA.....	45

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni molti studi hanno dimostrato come il dolore possa avere conseguenze importanti non solo in termini di morbidità post-operatoria immediata, come le complicanze respiratorie e cardiocircolatorie, ma soprattutto in termini di patologie dolorose croniche post-chirurgiche. Oggi, sempre più, si cerca di assicurare un corretto e completo controllo del dolore post-operatorio. Purtroppo anche con le tecniche più moderne e sofisticate non si riesce a raggiungere tale obiettivo. Il dolore cronico (persistente) post-operatorio si verifica nel 10-40% di pazienti sottoposti ad interventi chirurgici, in particolare in quelli di ernioplastica inguinale^{1,4}, chirurgia toracica, mammaria, neurochirurgia, amputazioni e bypass aorto-coronarico^{11,21,24}. Nel 2-10% dei casi il dolore residuo dall'intervento chirurgico è classificabile come "severo". Si ritiene che nella maggior parte dei casi sia una lesione di un nervo periferico a determinare alterazioni persistenti del sistema nervoso centrale con conseguente sensibilizzazione centrale, che a sua volta può portare all'insorgenza di sindromi caratterizzate da dolore neuropatico severo. Probabilmente sono coinvolti fattori genetici, perché non tutti i pazienti che subiscono una lesione nervosa periferica sviluppano un dolore cronico. Secondo le direttive O.M.S., nel momento in cui la terapia farmacologica non è più efficace nella gestione della sintomatologia algica, si ricorre a metodiche invasive come la neuromodulazione spinale farmacologica. L'armamentario terapeutico si è recentemente arricchito di un nuovo farmaco che possiede

delle interessanti caratteristiche peculiari: ziconotide. La Polyanalgesic Consensus Conference del 2007 ha indicato lo ziconotide come farmaco di prima scelta nella terapia intratecale nei casi di resistenza al trattamento intratecale con morfina.

Fisiopatologia del dolore neuropatico centrale e periferico

Premesse neurofisiologiche

Il dolore può essere definito come un evento sensoriale ed emozionale spiacevole, normalmente in relazione a danno tissutale potenziale o in atto. È certamente il costituente più rappresentativo di quella categoria degli eventi sensoriali definiti «protopatici», caratterizzati cioè da una scarsa capacità di descrivere le caratteristiche dello stimolo che ha scatenato la sensazione ma da un notevole coinvolgimento emotivo. Il dolore fisiologico è il risultato dell'attivazione di una particolare sottoclasse di recettori periferici a lento adattamento, detti nocicettori, specializzati nel riconoscimento di stimoli nocivi, cioè quelli in grado di produrre danno tissutale (dal latino noxa, = danno). Tali stimoli possono essere di diversa natura (meccanica, termica, o chimica).

I nocicettori sono costituiti dalle terminazioni periferiche di assoni di neuroni sensoriali di I ordine (cellule a T) che hanno il corpo cellulare situato in un ganglio delle radici dorsali del midollo spinale, o nel ganglio di un nervo cranico. Le fibre afferenti nocicettive si possono dividere in due gruppi, in base al diametro e alla presenza o all'assenza di guaina mielinica: a) fibre amieliniche (di tipo C, per le fibre a provenienza cutanea, o di gruppo IV dai tessuti profondi); b) fibre mieliniche di piccolo calibro (gruppo Ad, per le fibre cutanee, gruppo III per le fibre dai

tessuti profondi). La distribuzione dei nocicettori nell'organismo non è uniforme. Essi sono numerosi a livello superficiale (cutaneo, corneale, timpanico). Infatti, il numero di fibre afferenti di piccolo calibro, soprattutto di tipo C, nei nervi cutanei è molto elevato (almeno 4 volte superiore a quello delle fibre mieliniche Ad). Nell'uomo si distinguono:

- meccanonocicettori e termonocicettori (fibre Ad e C) che rispondono a stimoli meccanici e/o termici (caldo, freddo);
- nocicettori polimodali (fibre C) che rispondono a stimoli termici, meccanici e chimici (in particolare, gli ioni H^+ e la bradichinina sono in grado di sensibilizzare i nocicettori, al pari di derivati dell'acido arachidonico, come le prostaglandine, prodotte dall'attivazione della ciclossigenasi, e i leucotrieni, prodotti dall'attivazione della lipossigenasi);
- nocicettori "silenti" (fibre Ad e C) che, in condizioni basali, sono insensibili anche a stimoli intensi meccanici e termici, ma rispondono agli stessi dopo sensibilizzazione ad opera di sostanze chimiche, per esempio liberate durante l'infiammazione.

Le fibre afferenti nocicettive e l'insieme dei neuroni, situati a vari livelli del sistema nervoso centrale (midollo spinale, tronco dell'encefalo, diencefalo e telencefalo), coinvolti nella trasmissione ed elaborazione delle informazioni nocicettive costituiscono il sistema nocicettivo. Gli aspetti sensoriali-discriminativi del dolore somatico, quali il riconoscimento della sede, dell'intensità e della durata della stimolazione nociva, e la componente motivazionale-affettiva del dolore sono verosimilmente in relazione all'attività di vari circuiti talamo-corticali e limbici. Oltre a generare

una reazione di allarme e reazioni emotive, come sofferenza ed ansietà, gli stimoli nocivi inducono una serie di risposte riflesse motorie (flessione dell'arto, fuga) e vegetative, integrate da circuiti spinali e sovraspinali (riflessi nocicettivi), che permettono di prevenire o limitare il danno tissutale. Il dolore fisiologico e le risposte riflesse ad esso associate costituiscono quindi un efficace e fondamentale sistema di allarme e di protezione dell'organismo da eventi nocivi²⁹. Il dolore è, inoltre, sintomo frequente di molte situazioni patologiche (dolore clinico), e generalmente in questi casi è la conseguenza di lesioni tissutali o nervose già instaurate. Il dolore clinico, che assume caratteristiche differenti in relazione alla sede e alla patologia che ne è alla base, può essere sostenuto da meccanismi almeno in parte diversi rispetto al dolore fisiologico. Dopo stimolazione nociva prolungata e sufficientemente intensa, come avviene in caso d'infiammazione, si verificano incrementi dell'eccitabilità neuronale (sensibilizzazione) a livello sia periferico che centrale, che sono espressione dell'elevato grado di plasticità del sistema nocicettivo. Possibili conseguenze sono una aumentata risposta percettiva a stimoli nocivi (iperalgesia)⁸, la comparsa di dolore in seguito a stimoli normalmente innocui (allodinia), e l'amplificazione delle risposte riflesse alla stimolazione dell'area lesa²⁷. In fase acuta, questi fenomeni hanno un significato protettivo, evitando ulteriori traumi della zona affetta e favorendo quindi la riparazione del danno tissutale. Se prolungate, le modificazioni dell'attività del sistema nocicettivo possono tuttavia indurre una situazione patologica di dolore cronico⁴¹. Sia il dolore fisiologico che quello clinico possono essere modulati da fattori attenzionali

e cognitivi, dall'ansietà e dalla paura. Sono stati recentemente identificati circuiti spinali e sovraspinali in grado di inibire la trasmissione centrale dell'informazione nocicettiva (sistemi antinocicettivi endogeni)⁴⁹. L'effetto di soppressione del dolore e dei riflessi nocicettivi in seguito ad attivazione di tali sistemi può essere molto potente, e costituisce un eccellente esempio di controllo della trasmissione dell'informazione sensoriale nel sistema nervoso centrale³⁴.

Il Dolore Neuropatico

Il dolore neuropatico è definito come un danno al sistema nervoso centrale o periferico e non può essere spiegato da un unico processo morboso o da una singola posizione specifica del danno. Inoltre, può essere associato ad anormali sensazioni chiamate “*disestesia*”, che si verifica spontaneamente, e “*allodinia*” che si verifica in risposta a stimoli esterni. Il dolore neuropatico si suddivide in continuo e/o episodico; quest'ultimo è descritto come simile ad una scossa elettrica. Altre caratteristiche del dolore neuropatico comprendono anche la sensazione di bruciore o freddo, formicolio, sensazioni di intorpidimento e prurito. Il dolore neuropatico può, allora, essere di tipo periferico, centrale, o misto (periferico e centrale)⁴⁹. Il dolore neuropatico centrale si trova associato a lesioni del midollo spinale, nella sclerosi multipla ed in alcuni ictus⁶⁹.

Fisiopatologia

Il punto di partenza per il dolore neuropatico è una lesione o disfunzione all'interno del sistema somato-sensoriale. È probabile che il meccanismo della lesione sia diverso in base all'eziologia. Inizialmente l'interesse si era focalizzato sul ruolo della lesione nervosa periferica. Ora è chiaro che sono fondamentali anche i meccanismi centrali.

Meccanismi periferici

Le sensazioni dolorifiche sono trasportate al Sistema Nervoso Centrale da fibre amieliniche o mieliniche, designate fibre-C e A-delta, rispettivamente. Dopo una lesione di un nervo periferico, un neuroma può svilupparsi in corrispondenza del moncone⁵⁹. I neuroni sensitivi (cellule a T del ganglio dorsale) diventano insolitamente eccitabili e sviluppano una spontanea patologica attività, una abnorme eccitabilità ed un'elevata sensibilità ad agenti chimici, termici e meccanici. Questo fenomeno è chiamato "sensibilizzazione periferica"^{43,50}.

Meccanismi centrali

I neuroni del corno dorsale (sostanza gelatinosa di Rolando) danno luogo al tratto spinotalamico (STT), che costituisce il grande sistema ascendente nocicettivo. Come conseguenza di una eccessiva attività spontanea originatasi in periferia (sensibilizzazione periferica), i neuroni STT sviluppano una maggiore

attività di base, un aumentato campo recettivo periferico e un aumento delle risposte a impulsi afferenti, tra cui stimoli tattili normal-mente innocui; questo fenomeno è chiamato “sensibilizzazione centrale” ed è, quindi, il risultato dell’ipereccitabilità dei neuroni a livello del midollo spinale in risposta ad una stimolazione periferica ripetuta. Il fenomeno della sensibilizzazione centrale è stato proposto come un importante meccanismo per la genesi di un persistente dolore neuropatico. Altri meccanismi, tuttavia, possono aver luogo a livello centrale dopo danni ai nervi periferici. La perdita di segnali afferenti non dolorifici induce cambiamenti funzionali nei neuroni del corno dorsale. Una diminuzione degli input provenienti dalle grandi fibre sensitive della sensibilità tattile diminuisce l’attività di interneuroni inibitori della nocicezione, vale a dire perdita dell’inibizione afferente (Teoria del Cancellone)³⁹.

Il dolore fisiologico può essere descritto come quello che può verificarsi nella nostra vita quotidiana a seguito di un semplice trauma. L’ipoattività dei sistemi antinocicettivi discendenti o la perdita di inibizione discendente può essere un altro fattore. Con la perdita dell’input inibitorio (deafferentazione) i neuroni STT iniziano a scaricare spontaneamente, un fenomeno denominato “ipersensibilità da deafferentazione”³⁷. Le cellule gliali, in particolare quelle della microglia, possono svolgere un ruolo centrale nella sensibilizzazione. Lesioni del nervo periferico inducono le cellule gliali a rilasciare citochine proinfiammatorie e glutammato che, a loro volta, influenzano i neuroni. Sia i fenomeni centrali che quelli periferici dipendono da cambiamenti a livello microscopico e submicroscopico³⁸. Entrano in gioco rigenerazione aberrante,

alterata espressione di canali ionici, cambiamenti nei neurotrasmettitori e dei loro recettori così come modificata espressione genica in risposta ad un input nervoso⁵².

Ziconotide per via intratecale

Ziconotide è un analogo sintetico di un ω -conopeptide isolato in origine dal veleno prodotto dal gasteropode marino *Conus magus* (Fig.1).



Figura 1

È un peptide composto da 25 aminoacidi con 3 ponti di cisteina disulfidici ed è dotato di una potentissima azione analgesica⁶⁰. La molecola agisce andando a bloccare in maniera selettiva i canali

del calcio voltaggio sensibili di tipo N⁷, che si trovano in diverse sedi del sistema nervoso centrale e periferico, ma soprattutto sono localizzati sulle terminazioni presinaptiche dei neuroni nocicettivi di primo ordine, il cui pirenoforo è situato nei gangli spinali e che terminano sulle lamine esterne del midollo spinale (lamine I e II di Rexed, chiamate anche sostanza gelatinosa di Rolando)⁴⁷. A sua volta, poiché la liberazione di neurotrasmettitori nelle sinapsi richiede l'ingresso di calcio nelle terminazioni presinaptiche, il blocco dei canali N del midollo spinale inibisce la liberazione dei neurotrasmettitori eccitatori (compresa la sostanza P) e di conseguenza la trasmissione spinale del dolore (Fig.2).

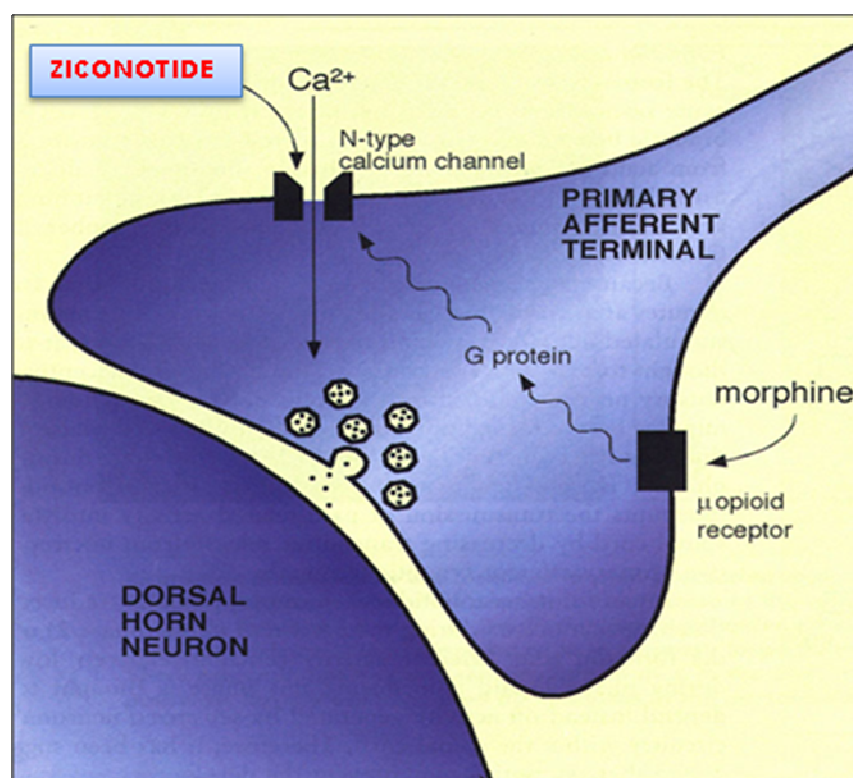


Figura 2

Ziconotide non interagisce con i recettori degli oppioidi e pertanto non produce alcun fenomeno di tolleranza o dipendenza, una volta stabilita la sua dose efficace questa può essere mantenuta costantemente nel tempo⁴². Negli studi sperimentali ha dimostrato una potenza superiore di 1000 volte quella della morfina nella fase lenta del dolore indotto da iniezione di formalina. È invece meno efficace nel controllare il dolore acuto, come ben documentato dalla diversa risposta osservata nelle due fasi di dolore nel modello sperimentale indotto da iniezione di formalina. Viene somministrato sotto forma di infusione continua attraverso un catetere intratecale mediante una pompa meccanica esterna o impiantata internamente, capace di erogare un volume di soluzione accurato^{25,35}. In base alle evidenze disponibili può essere considerato il farmaco di elezione per la cura del dolore misto nocicettivo neuropatico. Approvato per la cura del dolore cronico severo dalla FDA statunitense nel dicembre 2004 e dalla EMEA nel febbraio 2005, con l'entrata in commercio in Italia nel luglio 2007, ziconotide rappresenta il primo ed unico farmaco analgesico non oppioide, per l'uso intratecale a lungo termine, ampiamente studiato, attraverso 3 studi multicentrici in doppio cieco e 4 studi in aperto a lungo termine.

Mentre negli Stati Uniti l'utilizzo di ziconotide è indicato nei pazienti che sono resistenti ad altre terapie intratecali come morfina²⁻³ (o idromorfone)¹⁰, anestetici locali o terapie combinate⁹, in Europa viene utilizzato come farmaco di prima scelta, al pari di morfina e idromorfone^{5,6}, in tutti quei pazienti con dolore cronico severo candidati a terapia intratecale^{32,51}. In base agli studi disponibili è accettato che ziconotide è efficace nel con-

trollare il dolore nocicettivo, incluso quello viscerale e il dolore neuropatico^{54,55}. Secondo scheda tecnica, la somministrazione di ziconotide deve essere iniziata al dosaggio di 2,4 µg/die, e adattata a ciascun paziente in base alla sua risposta analgesica ed alle reazioni avverse presentate⁴⁰. Il dosaggio deve essere aggiustato con incrementi $\leq 2,4$ µg/die, fino ad un massimo di 21,6 µg/die. L'intervallo minimo fra i singoli incrementi della dose deve essere di 24 ore; l'intervallo consigliato, per motivi di sicurezza, deve essere di 48 ore o più^{28,31}. In caso di necessità la dose può essere diminuita in qualsiasi misura (compresa la sospensione dell'infusione) per il trattamento di reazioni avverse³³. Circa il 75% dei pazienti che rispondono in maniera soddisfacente alla terapia richiede una dose $\leq 9,6$ µg/die. Un gruppo di consenso composto da clinici con anni di esperienza nell'uso di ziconotide ha consigliato uno schema di somministrazione più cauto, al fine di limitare i più comuni e frequenti effetti collaterali (nausea, vomito, vertigine, instabilità dell'andatura, visione anomala, confusione mentale). Pertanto per non rischiare di superare la finestra terapeutica ideale, è consigliabile una titolazione con incrementi di dosaggio non superiori a una volta la settimana^{48,58}.

Fisher et al. Hanno proposto uno schema di somministrazione con una dose di 0,5 mcg/die con incrementi non superiori a 0,5 mcg/die una volta alla settimana. Una titolazione elevata e frequente rischia di portare inutilmente al superamento della dose efficace e all'induzione di effetti collaterali, perdendo così l'opportunità di identificare la finestra terapeutica ideale²⁶.

L'utilizzo di ziconotide rientra tra le tecniche di *neuro-modulazione*

farmacologica spinale^{12,16,20,22} (Fig.3) che sono basate sul concetto di modificare il flusso delle afferenze nervose anziché interromperle. La somministrazione per via spinale (intratecale), ovvero per via sub-aracnoidea, consente al farmaco di agire in un reservoir ad alta concentrazione prossimo al sito d'azione, con i vantaggi di un'azione farmacologica limitata quantitativamente nei dosaggi^{14,19}.



Figura 3

ESPERIENZA CLINICA

Lo *scopo del lavoro* è stato quello di valutare l'ipotesi che ad una riduzione della dose di ziconotide intratecale, rispetto ai dosaggi indicati nella scheda tecnica, possa corrispondere un miglioramento della safety del farmaco e se questo comporti o meno una diminuzione dell'efficacia.

Materiali e metodi

La nostra casistica è costituita da cinque pazienti affetti da dolore neuropatico severo post-chirurgico, sottoposti a trattamento di neuromodulazione spinale con ziconotide a low-dose, nel periodo compreso tra gennaio 2010 e settembre 2011, presso il centro di medicina del dolore dell'Azienda Ospedaliero Universitaria "Policlinico – Vittorio Emanuele" di Catania.

Sono stati adottati i seguenti criteri d'inclusione ed esclusione:

Criteri di inclusione: pazienti affetti da dolore neuropatico severo con VAS 55-80 e BPI 6-9 non responsivo a trattamento farmacologico; consenso alla procedura.

Criteri di esclusione: pazienti con un buon controllo con analgesici, con sopravvivenza stimata minore a 6 mesi, con disturbi psichiatrici, con coagulopatie ed infine pazienti che rifiutavano il trattamento.

Tab. 1 Caratteristiche dei pazienti arruolati allo studio

Paziente n°	1	2	3	4	5
Età (aa)	70	69	76	41	73
Sesso	M	M	F	M	F
Patologia	Radicolite post-laminectomia	FBSS (Failed back surgery syndrome)	Sindrome dell'arto fantasma	Plessopatia lombosacrale bilaterale post-trauma mielico	FBSS
Durata della sintomatologia dolorosa	16 mesi	7 mesi	11 mesi	9 mesi	13 mesi
Linee di trattamento analgesico pre-Ziconotide	SCS Morfina IT	Pre-gabalin os Ossicodone os	Pregabalin Morfina IT	Pregabalin os Ossicodone os	Tramadol RP Pregabalin Termolesion e RF pulsata
VAS pre-Ziconotide	65	70	65	80	75
BPI Pre-Ziconotide	5	8	5	8	7

Il dolore pre-trattamento è stato quantificato mediante VAS (Visual Analogic Scale) e BPI (Brief Pain Inventory)²³. La VAS (Fig. 4) si presenta sottoforma di linee rette di 10 cm con le estremità definite, ad esempio “dolore assente” e “massimo dolore possibile”. Agli estremi corrispondono sempre due espressioni verbali che definiscono la possibile completa variabilità del parametro in esame. È stato chiesto ad ogni paziente di segnare sulla retta il punto che a suo parere corrispondeva all'intensità del

suo dolore. Il punteggio è stato quindi calcolato in base ai millimetri di distanza dall'estremo che corrispondeva all'intensità minima al punto segnato dal paziente.

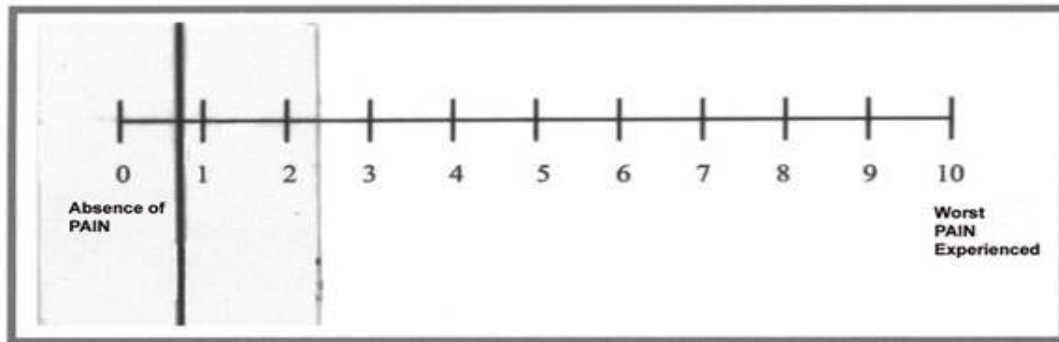


Figura 4

Il BPI (Fig.5) invece è basato su scale da 0 a 10 che valutano l'intensità e l'interferenza del dolore con le abituali attività. La misurazione dell'intensità si riferisce al dolore peggiore, al dolore minimo e medio riferiti alle ventiquattro ore precedenti e al dolore attuale. Contiene anche una valutazione sul sollievo dal dolore dallo 0 al 100%. Il dolore è stato definito "significativo" quando il punteggio derivato dalla media di tutte le misure d'intensità, era compreso tra 5 e 10.

BRIEF PAIN INVENTORY

Data ____/____/____ Ora ____

Nome/Cognome _____

	Dopo	Prima	Intermedio																						
1) Nel corso della vita la maggior parte di noi ha avuto di tanto in tanto qualche dolore (come un leggero mal di testa, uno strappo muscolare e un mal di denti). Oggi ha avuto un dolore diverso da questi dolori di tutti i giorni? 1. Sì 2. No																									
2) Tratteggi sul disegno le parti dove sente dolore. Metta una X sulla parte che fa più male. Destra Sinistra  Sinistra Destra 																									
3) Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore peggiore nelle ultime 24 ore. <table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="11">Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare</td> </tr> </table>				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10															
Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare																									
4) Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore più lieve nelle ultime 24 ore. <table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="11">Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare</td> </tr> </table>				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10															
Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare																									
5) Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore in media nelle ultime 24 ore. <table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="11">Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare</td> </tr> </table>				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10															
Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare																									
6) Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive quanto dolore ha in questo momento. <table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="11">Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare</td> </tr> </table>				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10															
Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare																									
7) Che terapie o medicine sta ricevendo per il suo dolore?																									

Figura 5

Tutti gli effetti collaterali e gli eventi avversi correlabili alla terapia con ziconotide sono stati puntualmente registrati.

CASI CLINICI

Caso 1

R.V., maschio di anni 70.

Diagnosi: radicolite post-laminectomia L4-L5 da 16 mesi.

Pregresso trattamento mediante applicazione di SCS (Spinal Cord Stimulation) senza alcun beneficio e successiva rimozione presso altra struttura.

A gennaio 2010 giunge alla nostra osservazione con dolore di intensità VAS 80, BPI 6 e pertanto viene iniziato trattamento con morfina intratecale, al dosaggio di 0,2 mg/die, per mezzo di catetere spinale collegato a pompa esterna. Successivamente viene collocata una pompa totalmente impiantabile (Fig. 6) e si operano incrementi analgesici fino a 1 mg/die. Il dolore si attesta quindi a VAS 65 e BPI 5, con presenza di numerosi effetti collaterali quali vertigini, inappetenza, secchezza delle fauci, stipsi che sono mal tollerati dal paziente.

Si decide pertanto di iniziare il trattamento con Ziconotide secondo il protocollo sopra descritto, per cui si sospende la morfina intratecale e si somministra una dose equianalgesica di morfina per os (150 mg), progressivamente ridotta fino alla totale sospensione, durante la fase di titolazione di ziconotide.

Alla prima valutazione dopo l'inizio del trattamento, ovvero a 72 ore dalla dose test di 1,2 mcg/die, la VAS risulta essere 50 ed il BPI 4, con effetti collaterali transitori quali nausea episodica e

lieve cefalea.

Il dosaggio viene quindi portato secondo il nostro protocollo a 2,4 mcg/die. Alla rivalutazione la VAS si attesta a 20 ed il BPI 3, e si decide pertanto di non aumentare ulteriormente il dosaggio. Tuttavia, dopo circa due settimane il paziente lamenta una recrudescenza della sintomatologia dolorosa con una VAS di 40 ed un BPI di 4, per cui si procede aumentando il dosaggio a 3,6 mcg/die con una discesa della VAS a 25 e del BPI a 3. Con tale dosaggio si continua fino ad oggi.

Quanto agli effetti collaterali, non ne sono stati riscontrati altri oltre a quelli successivi alla somministrazione della dose test . Ai controlli previsti dal nostro protocollo i livelli del CPK-MM sono sempre rimasti nei limiti della norma. Ai controlli trimestrali la percezione del dolore è rimasta costante a VAS 25 e BPI 3.

Caso 2

S.C., maschio di anni 69.

Diagnosi: radicolite post-chirurgica del tratto cervicale da 9 mesi.

Alla prima visita presentava dolore di intensità VAS 70, BPI 8 interessante entrambi gli arti superiori con parestesie e perdita importante della forza muscolare ed assumeva terapia orale con

pregabalin 75 mg BID ed ossicodone 50 mg BID.

A maggio 2010 inizia trattamento con ziconotide secondo il nostro protocollo.

Alla prima valutazione dopo l'inizio del trattamento, ovvero a 72 ore dalla dose test di 1,2 mcg/die, la VAS risulta essere 55 ed il BPI 5, con cefalea episodica come unico effetto collaterale. Il dosaggio è stato quindi portato secondo il nostro protocollo a 2,4 mcg/die. Alla rivalutazione la VAS è 30 ed il BPI 4. Si registra il persistere della cefalea e qualche episodio di nausea.

Si procede aumentando il dosaggio a 3,6 mcg/die con discesa della VAS a 20 e del BPI a 3. Con tale dosaggio si continua fino ad oggi. Il paziente, rivalutato ogni tre mesi, non ha presentato recrudescenze della sintomatologia dolorosa e non si riscontra ad oggi nessun effetto collaterale, mentre permane immodificata la sintomatologia parestesica agli arti superiori senza recupero del tono muscolare (come da ultimo controllo all'EMG). Esami ematochimici nella norma ad ogni follow up.

Caso 3

G.A., femmina di anni 76.

Diagnosi: dolore neuropatico da sindrome dell'arto fantasma da 11 mesi.

La paziente aveva subito l'amputazione della gamba sinistra perché affetta da vasculopatia diabetica; trattata presso altro centro con fentanyl per via transdermica (fentanyl TD) al dosaggio di 100 mcg/die in associazione a pregabalin (75 mg BID) che non

aveva fatto registrare una riduzione significativa della sintomatologia algica con scarso miglioramento della qualità di vita della paziente. Alla prima visita, luglio 2010, presentava dolore di intensità VAS 80, BPI 8 per cui viene somministrata morfina IT al dosaggio di 3 mg/die. A settembre 2010 impianto di pompa intratecale con infusione di morfina al dosaggio di 3 mg/die. A tale dose corrisponde una VAS di 65 e un BPI di 5, con presenza però di forte sedazione. Dopo un mese si porta il dosaggio della morfina a 4 mg/die, ma con scarsi risultati e presenza sempre di marcata sedazione, per cui si decide di sottoporre la paziente al trattamento con ziconotide previa conversione della morfina I.T. a morfina per os, in dosi via via decrescenti fino alla sospensione.

Alla prima valutazione dopo l'inizio del trattamento, ovvero a 72 ore dalla dose test di 1,2 mcg/die, la VAS risulta essere 55 ed il BPI 4, con nessun effetto collaterale. Il dosaggio viene quindi portato, secondo il nostro protocollo, a 2,4 mcg/die. Alla rivalutazione la VAS è 25 ed il BPI 3. In considerazione del buon risultato non è stato necessario aumentare ulteriormente il dosaggio.

La paziente, rivalutata a tre mesi, sei mesi, nove mesi non ha presentato recrudescenze della sintomatologia dolorosa e non si riscontra dall'inizio del trattamento ad oggi nessun effetto collaterale.

Ad 1 mese dall'inizio del trattamento con ziconotide è stato riscontrato un lieve aumento dei valori di CPK-MM, normalizzatosi nel controllo a tre mesi.

Caso 4

R.G., maschio di anni 41.

Diagnosi: plessopatia lombosacrale bilaterale post- trauma mielico da 9 mesi.

Praticava terapia con ossicodone (50 mg BID) e pregabalin (75 mg BID), nonostante i quali il dolore si attestava a VAS 80 e BPI 8.

Nel marzo 2011 abbiamo, quindi, iniziato il trattamento con ziconotide, ottenendo dopo l'infusione della dose test di 1,2 mcg/die tramite catetere spinale collegato a pompa esterna la riduzione della VAS a 45 e del BPI a 5, ma con vari effetti collaterali quali confusione, gravi fenomeni dissociativi, deficit della memoria, nausea e vomito, cefalea, che comunque tendono ad attenuarsi nell'arco di due giorni. Come da protocollo, a distanza di 72 ore dalla dose test, si aumenta il dosaggio a 2,4 mcg/die ottenendo un ulteriore miglioramento della sintomatologia dolorosa con una VAS di 25 ed un BPI di 3, si ripresentano però effetti collaterali di natura neuro-psichiatrica quali confusione, difficoltà di concentrazione, disturbi della memoria e rallentamento mentale. Si mantiene tale dosaggio e si procede all'impianto di una pompa totalmente impiantabile tipo Syncrhomed II (Fig. 6) dopo quattordici giorni dall'inizio della dose test. Gli effetti collaterali sembrano essere del tutto scomparsi eccetto un lieve e transitorio deficit della memoria. Al controllo dopo un mese la sintomatologia dolorosa risulta invariata con VAS 25 e BPI 3, e si riscontra una raccolta cospicua di liquor nella tasca sottocutanea

sede dell'impianto.

Si rileva un modico rialzo degli enzimi CPK-MM ed il paziente lamenta una sensazione di contrazione muscolare involontaria dei muscoli delle gambe, ipostenia, persiste inoltre lieve deficit della memoria e compaiono a tratti atteggiamenti di tipo paranoide. Il paziente, nonostante l'indubbio miglioramento della sintomatologia dolorosa, richiede l'interruzione del trattamento e la rimozione del dispositivo per la scarsa tolleranza della pompa impiantata (episodi paranoici legati alla presenza della pompa e dell'inestetismo comportato da essa).

Caso 5

P.G., femmina di anni 73.

Diagnosi: radicolite in FBSS (Failed Back Surgery Syndrome) da 13 mesi.

La paziente giunge alla nostra osservazione per la prima volta nel mese di dicembre 2010 con una intensità del dolore corrispondente nella scala VAS a 90 ed un BPI di 8. Viene instaurata terapia orale con Tramadolo RP 100 mg che verrà successivamente sostituito con Tramadolo RP 200 mg, e Pregabalin 75 BID con scarsi benefici essendo la VAS 75 e il BPI 7. Viene sottoposta a procedura di Termolesione RF pulsata del ganglio della radice posteriore di L4 di sinistra con esito negativo. Dopo il fallimento della procedura di Termolesione si provvede all'impianto di un SCS provvisorio, ma anche questo tentativo non apporta beneficio, permanendo severa sintomatologia algica radicolare.

A questo punto viene proposto di iniziare il trattamento con Ziconotide per via intratecale. Nel mese di febbraio 2011 viene posizionato un catetere subaracnoideo collegato ad una pompa esterna tipo CADD-Micro pump e si inizia ad infondere la dose test di 1,2 mcg/die. Ad un iniziale miglioramento della sintomatologia dolorosa con VAS 50 e BPI 5 fanno seguito diversi eventi avversi anche gravi quali atassia, nistagmo, capogiro, depressione del livello di coscienza, stato confusionale, sedazione, ipotensione, afasia, disturbi del linguaggio, nausea e vomito, probabilmente dovuti ad un accidentale sovradosaggio durante il settaggio della pompa esterna. Viene quindi bloccata l'infusione del farmaco e nel giro di 24 ore tutti gli effetti collaterali scompaiono. Purtroppo tale incidente ha determinato la sospensione definitiva del trattamento con ziconotide per volontà della paziente, nonostante la recrudescenza della sintomatologia dolorosa.

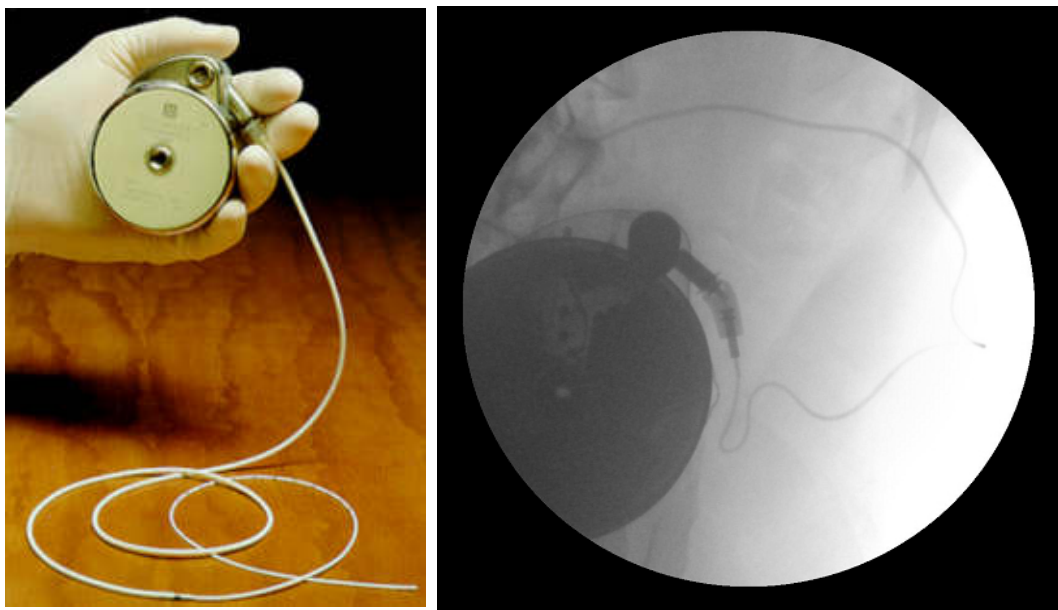


Figura 6

Risultati

Nella nostra casistica, la VAS pre-ziconotide oscilla tra 70 e 90 (media 80, moda 80) ed il BPI si attestava tra 6 e 8 (media 7, moda 8). L'80% dei pazienti considerava il dolore invalidante e limitante delle attività quotidiane. Due dei cinque pazienti erano già stati sottoposti a terapia con morfina I.T., mentre gli altri tre avevano ricevuto terapia farmacologica per os con oppiacei e pregabalin (quest'ultimi non erano più in grado di garantire una copertura analgesica soddisfacente e venivano assunti a regimi posologici massimali). Pertanto il trattamento con ziconotide è stato iniziato attraverso la pompa totalmente impiantabile già presente nei pazienti che avevano fatto morfina I.T. (dopo aver svuotato la pompa della morfina residua ed aver iniziato morfina per os in dose equianalgesica), mentre negli altri tre pazienti è stata prima impiantata una pompa esterna tipo CADD-Micro pump per l'infusione della dose test e la titolazione, ed una volta raggiunta la dose efficace per il singolo paziente, è stata posizionata una pompa totalmente impiantabile tipo Synchromed II della Medtronic ® (Fig.6) con punta del catetere a livello del metamero corrispondente alla zona algica. La concentrazione della soluzione utilizzata nella pompa esterna è di 5 µg/ml, quella della pompa interna è di 25 µg/ml. La dose iniziale utilizzata in tutti e cinque i pazienti è stata di 1,2 mcg/die, aggiustata poi con successivi incrementi di 1,2 mcg/die ogni 72 ore. I pazienti in studio, per quanto fossero in parte anziani, hanno risposto ai test di misurazione del dolore senza difficoltà.

Alla prima valutazione dopo l'inizio del trattamento, ovvero a 72 ore dalla dose test di 1,2 mcg/die, tutti i pazienti presentavano un buon controllo della sintomatologia algica con riduzione del valore medio di VAS e BPI, con differenza statisticamente significativa rispetto alla baseline (Fig. 7-8). Nei giorni successivi, ed al follow-up è stata registrata un diminuzione progressiva del dolore ed un miglioramento della qualità di vita.

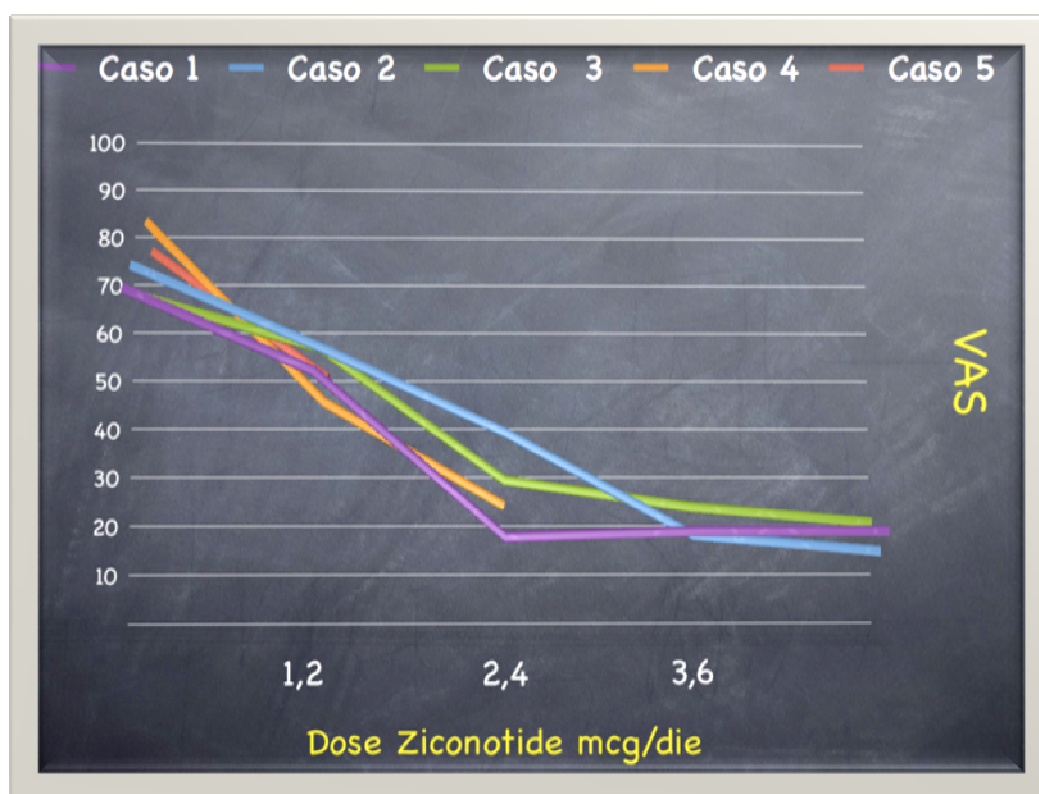


Figura 7: trend VAS

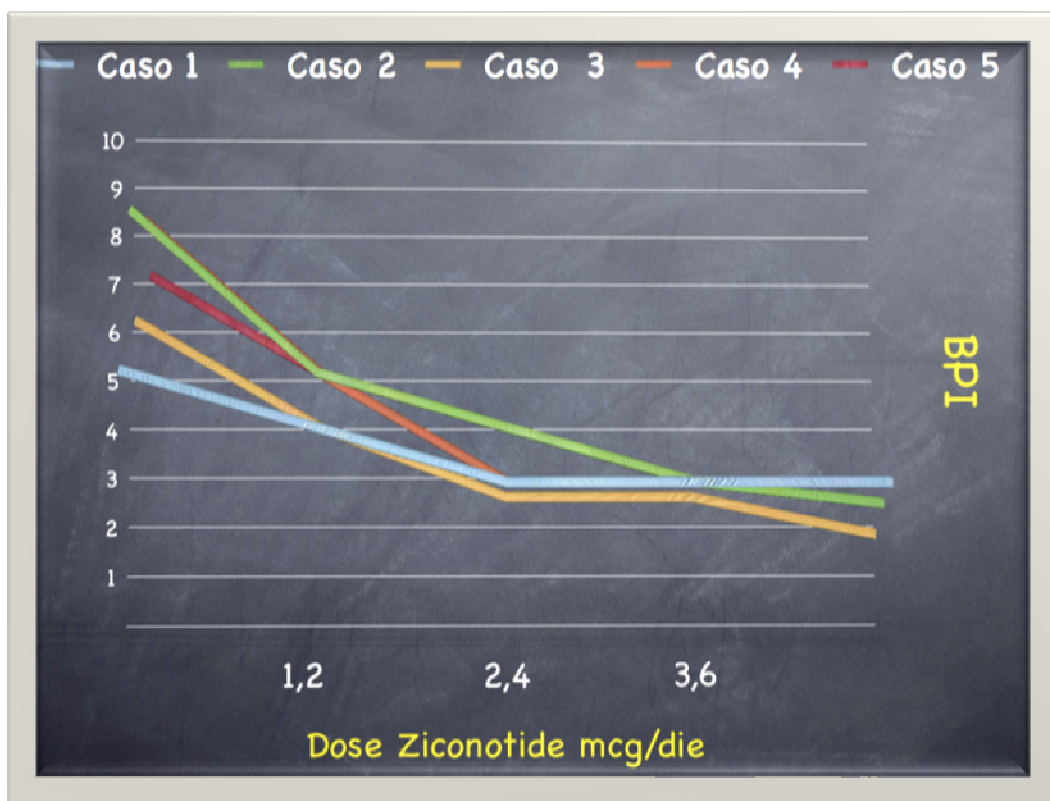


Figura 8: trend BPI

L'efficacia e la tollerabilità di ogni dosaggio sono state saggiate attraverso la ripetuta rivalutazione dei punteggi VAS e BPI ed attraverso un'attenta anamnesi dei disturbi presentati dal paziente, un esame obiettivo completo prima di ogni aggiustamento della dose, ed il dosaggio del CPK-MM ad una settimana, a trenta giorni e poi ogni tre mesi. Quattro pazienti hanno continuato il trattamento dopo la dose test (una paziente è andata incontro a drop-out dopo la dose test) rendendolo efficace in quanto si è riscontrata una riduzione dell'intensità del dolore del 30% rispetto alla baseline (Tab.2).

Tab.2 Risultati sull'efficacia emersi dal nostro studio

Parametro	Ziconotide
Punteggio medio iniziale VAS in mm (SD)	76,25
Punteggio medio VAS al termine dell'adattamento iniziale del dosaggio in mm (SD)	53,75
% miglioramento nel punteggio VAS al termine dell'adattamento iniziale del dosaggio (SD)	30,1%
Responder ^a n (%)	4 (80%)
Dose alla fine dell'adattamento del dosaggio (µg/hr)	
Media	0,11
Mediana	0,10
Range	0,05 - 0,15

Il nostro protocollo “low dose” ha, pertanto, mantenuto l'efficacia del trattamento ottenendo un risultato positivo in termini di safety e di compliance del paziente.

Discussione

Per stabilire l'efficacia analgesica e la sicurezza di ziconotide sono state condotte tre sperimentazioni cliniche controllate con placebo su ziconotide intratecale.

Due studi di breve durata, 95-001 (dolore oncologico) e 96-002 (dolore non oncologico), condotti su 366 pazienti, dimostrano l'efficacia di ziconotide somministrato per via intratecale per il trattamento del dolore cronico di grado severo usando la variazione delle percentuali nella Visual Analog Scale of Pain Intensità (VASPI) come principale misura dell'efficacia. In tali studi l'osservazione dei pazienti sottoposti al trattamento è stata di breve durata, 5 e 6 giorni rispettivamente, e s'è fatto uso di elevate dosi iniziali e di una rapida titolazione.

Tab. 3 Risultati sull'efficacia emersi dallo studio 95-001³

Trattamento assegnato all'inizio			
Parametro	Ziconotide (n = 71)	Placebo (n = 40)	Valore P
Punteggio medio iniziale VASPI in mm (SD)	74,1(± 13,82)	77,9(± 13,60)	—
Punteggio medio VASPI al termine dell'adattamento iniziale del dosaggio in mm (SD)	35,7(± 33,27)	61,0(± 22,91)	—
% miglioramento nel punteggio VASPI al termine dell'adattamento iniziale del dosaggio (SD)	51,4(± 43,63)	18,1(± 28,28)	< 0,001
Responder ^a n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Dose alla fine dell'adattamento del dosaggio (µg/hr)			
Media		0,91	
Mediana		0,60	
Range		0,074 - 9,36	

^a Sono stati definiti come Responders i pazienti che

- 1) hanno presentato una diminuzione ≥ 30% nel punteggio VASPI rispetto al valore iniziale;
- 2) hanno ricevuto contemporaneamente analgesici oppioidi in misura stabile o ridotta; e 3) non hanno ricevuto oppiacei di tipo diverso rispetto a prima dell'infusione, se trattati con

oppiacei.
SD – Deviazione Standard

Tab. 4 Risultati sull'efficacia emersi dallo studio 96-002

Trattamento assegnato all'inizio			
Parametro	Ziconotide (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	Valore P
Punteggio medio iniziale VASPI in mm (SD)	80,1(± 15,10)	76,9(± 14,58)	—
Punteggio medio VASPI al termine dell'adattamento iniziale del dosaggio in mm (SD)	54,4(± 29,30)	71,9(± 30,93)	—
% miglioramento nel punteggio VASPI al termine dell'adattamento iniziale del dosaggio (SD)	31,2(± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Responder ^a n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Dose alla fine dell'adattamento del dosaggio (µg/hr)			
Media		1,02	
Mediana		0,50	
Range		0,019 - 9,60	

^a Sono stati definiti come Responders i pazienti che 1) hanno presentato una diminuzione ≥ 30% nel punteggio VASPI rispetto al valore iniziale; 2) hanno ricevuto contemporaneamente analgesici oppioidi in misura stabile o ridotta; e 3) non hanno ricevuto oppiacei di tipo diverso rispetto a prima dell'infusione, se trattati con oppiacei.

^b 164 pazienti hanno fornito un punteggio VASPI per ziconotide alla fine dell'adattamento della dose.

SD – Deviazione Standard.

Le cause del dolore negli studi 95-001 (dolore oncologico) e 96-002 (dolore non oncologico) sono risultate varie e comprendevano dolore osseo (n= 38) principalmente dovuto a metastasi ossee (n= 34), mielopatia (n= 38), metà dei quali con lesioni al midollo spinale con paralisi (n= 19), neuropatia (n= 79), radicolopatia (n= 24), dolore spinale (n= 91) principalmente dovuto a fallimento chirurgico alla schiena (n= 82), ed altre cause (n= 82). Alcuni pazienti presentavano più di una causa di dolore.

L'efficacia di ziconotide intratecale era evidente in tutti i gruppi di studio⁶⁵.

Lo studio 301 (n = 220) di durata più lunga (21 giorni), prevedeva un aumento del dosaggio più prudente e dosi più basse di ziconotide intratecale, ed ha arruolato la popolazione di pazienti più refrattari nei tre studi. La dose media al termine dello studio è stata di 6,96 mcg/die, rispetto ai 21,8 mcg/die e 24,5 mcg/die degli studi a titolazione rapida. Tutti i pazienti dello studio 301 avevano fallito con la terapia intratecale con analgesici in associazione ed i loro medici ritenevano che il 97% di essi fosse refrattario ai trattamenti attualmente disponibili. La maggior parte di essi presentava dolore spinale (n = 134), principalmente per fallimento chirurgico alla schiena (n = 110); un numero minore presentava neuropatia (n = 36). Soltanto cinque soggetti presentava dolore maligno. L'end-point principale era la percentuale di variazione nel punteggio VASPI. L'efficacia dello ziconotide intratecale nello studio 301 era inferiore a quanto osservato nei due studi precedenti di breve durata. Anche la frequenza e la gravità degli effetti avversi erano però minori⁴⁶.

Tab. 5 Risultati sull'efficacia emersi dallo studio 301²

Trattamento assegnato all'inizio			
Parametro	Ziconotide (n = 112)	Placebo (n = 108)	Valore P
Punteggio medio iniziale VASPI in mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Punteggio medio VASPI al termine dell'adattamento iniziale del dosaggio in mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	—
% miglioramento nel punteggio VASPI al termine dell'adattamento iniziale del dosaggio (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Responder ^a n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Dose alla fine dell'adattamento del dosaggio (µg/hr)			
Media		0,29	
Mediana		0,25	
Range		0,0 - 0,80	

^a Sono stati definiti come Responders i pazienti che 1) hanno presentato una diminuzione ≥ 30% nel punteggio VASPI rispetto al valore iniziale.
SD – Deviazione Standard

Nella nostra casistica abbiamo definito efficace il trattamento al primo aumento dopo la dose test se secondo la scala VAS ed il punteggio BPI l'intensità del dolore diminuiva almeno del 30% rispetto alla baseline.

Il nostro studio non prevede gruppo di controllo.

Tutti e 4 i pazienti che sono arrivati a questa fase dello studio (una paziente è andata incontro a drop out dopo la dose test) hanno soddisfatto il criterio di efficacia del trattamento e quindi possiamo affermare che la quota dei responders secondo il nostro protocollo di trattamento è del 100% (Tab. 2).

Sicuramente tale dato relativo alla quota dei responders risulta

falsato dall'esiguo numero dei pazienti trattati con il nostro protocollo "low dose", ma è sicuramente importante perché avvalora la nostra ipotesi che si possa mantenere l'efficacia del trattamento con ziconotide anche quando si riduce la dose con il già auspicato guadagno in termini di safety e di compliance del paziente.

Nonostante l'ancora esiguo numero di pazienti trattati presso il nostro centro secondo il nostro protocollo "low dose", possiamo dire che il nostro riscontro su ziconotide è in linea per quanto riguarda l'efficacia con i risultati degli studi già pubblicati che utilizzavano dosi standard^{18,45}.

Quanto invece alla safety, nell'80% dei nostri pazienti abbiamo riscontrato cefalea, nel 60% nausea e nel 20% disturbi neurovegetativi e della memoria.

Una paziente è andata incontro a disturbi neurologici tali da farle richiedere l'interruzione del trattamento dopo la dose test, ma comunque non gravi. Nessun paziente ha presentato eventi avversi gravi. Un paziente ha richiesto l'interruzione del trattamento al controllo ad un mese non per effetti collaterali legati al farmaco ma per problematiche legate alla pompa di infusione.

Nello studio in aperto a lungo termine condotto da Wallace et al.⁶⁵ su 644 pazienti con dolore cronico severo è stato osservato che nella quasi totalità dei pazienti arruolati allo studio, veniva registrato almeno un evento avverso (99,7%). La maggior parte dei pazienti (587/644; 91,1%) ha riscontrato un primo evento avverso a 14 giorni dall'inizio dello studio. Il 52,6% dei pazienti lamentava nausea, il 51,6% vertigini, il 40,1% mal di testa, il 35,1% confusione, il 32% dolore, il 29,3% sonnolenza, il 27,8%

disturbi della memoria, il 21,4% nistagmo. Tra questi eventi avversi sono stati considerati riconducibili alla somministrazione dello ziconotide per la loro frequente incidenza: le vertigini, la nausea, la confusione, i disturbi della memoria e il nistagmo. La nausea e le vertigini si manifestavano alla dose media più bassa di 3,6 mcg/die e 4,1 mcg/die rispettivamente tra il quarto e il quinto giorno dalla somministrazione di ziconotide. I disturbi neuropsichiatrici erano associabili ad una dose media più alta (5,0 – 5,8 mcg/die) e in genere si manifestavano dalla ventitreesima alla trentaseiesima giornata. I pazienti in trattamento da più di novanta giorni non mostravano un incremento dell'incidenza di eventi avversi che potesse giustificare l'ipotesi di un effetto tossico cumulativo da prolungata esposizione al farmaco.

È stato valutato, dopo sospensione del farmaco, il tempo necessario alla scomparsa di 12 eventi avversi (i.e., andatura anomala, atassia, confusione, difficoltà di concentrazione, vertigini, dislessia, disturbi della memoria, rallentamento mentale, nausea, nausea e vomito, sonnolenza, e vomito) correlati alla somministrazione di ziconotide e nella maggior parte dei casi responsabili della sospensione della terapia con ziconotide IT. Gli eventi avversi inerenti la sfera cognitiva (i.e., confusione, difficoltà di concentrazione, dislessia, disturbi della memoria e rallentamento mentale) regredivano all'incirca dopo 2 settimane dalla sospensione del trattamento. Gli altri eventi avversi coinvolgenti il sistema nervoso (i.e., andatura anomala, atassia, vertigini, e sonnolenza) scomparivano tra l'8° e il 14° giorno dopo la sospensione. La nausea, il vomito, o la nausea e il vomito insieme scomparivano tra il 5° e l'8° giorno dopo la sospensione.

Nel nostro studio l'incidenza complessiva di disturbi neurovegetativi e della memoria si attesta ad un valore più basso, pari al 35%, e quindi sebbene questa percentuale sia un dato poco attendibile, a causa dell'esiguo numero di pazienti del nostro studio, esso rappresenta un invito a volerne saggiare la significatività sottoponendo un più ampio numero di pazienti a trattamento con ziconotide IT a basse dosi.

La presenza di un dispositivo per infusione esterno è stata associata ad una più alta incidenza di eventi avversi correlati al dispositivo rispetto a quando si utilizzava un dispositivo interno⁵³. Così tra i 242 pazienti con device esterno ben il 68,2% ha avuto un evento avverso rispetto al 29,1% tra i 532 (durante lo studio si è avuto lo switch di 130 pazienti dal sistema aperto a quello chiuso) pazienti con device interno. Gli eventi avversi più comuni correlati al sistema d'infusione ($\geq 5\%$ dei pazienti) comprendevano mal di testa (15,4%), complicazioni inerenti il catetere (13,8), LCS alterato (11%), anomalie della pompa (9,3%), edema nella sede d'impianto della pompa (7,8%), dolore nella sede d'impianto (5,3%), dolore (5,0%). Nella paziente n°5 della nostra casistica i numerosi effetti collaterali possono essere messi in relazione al settaggio della pompa esterna.

Sempre nello studio di Wallace, furono riportati 20 casi di meningite, di cui 19 di entità severa. Di questi 20 pazienti, 19 avevano un impianto esterno, e la quasi totalità di questi casi di meningite è stata correlata al sistema d'infusione (95%) e non allo ziconotide. Solo un caso (5%) di meningite è stato considerato correlato allo ziconotide e classificato dai ricercatori come "meningite chimica". Dei 20 pazienti, 19 sono guariti senza alcun

reliquato, uno invece è morto a causa di uno scompenso cardiaco in fase terminale mentre aveva la meningite in corso. Né la morte del paziente né la meningite furono correlate all'uso dello ziconotide. Nella nostra casistica non riportiamo alcun caso di meningite.

Sempre in tale studio fu osservato che l'unico valore sierologico a subire una variazione era la creatin-kinasi. Prima di iniziare il trattamento l'11,7% dei pazienti aveva un valore di CK fuori range, questa percentuale saliva al 29,6% ad un mese dall'inizio del trattamento al 24,1% a due mesi ed al 26,0% al momento della interruzione del trattamento.

In quei pazienti in cui si presentava un aumento dei livelli di CK, l'analisi degli isoenzimi rivelò che il CK era riconducibile al muscolo scheletrico (CK-MM). Fra i pazienti con un CK-MB dosabile fu osservato un solo caso di infarto del miocardio, e tale evento fu comunque messo in relazione ai fattori di rischio presentati dal paziente. In ogni caso la quasi totalità dei pazienti con livelli di CK elevati non presentò eventi avversi coinvolgenti i muscoli. Venne riportato un solo caso di miosite, un caso di ipertermia maligna ed uno di rabdomiolisi complicato da necrosi tubulare acuta⁶³.

Nella nostra casistica solo il paziente n°4 ha presentato un modico rialzo del CK-MM, cui si accompagnava una sensazione di contrazione involontaria dei muscoli delle gambe e lieve ipostenia senza una precisa evidenza di rabdomiolisi.

Sebbene ziconotide sia stato studiato mediante studi clinici in aperto d'efficacia e di sicurezza a lungo termine^{62,64}, non sono stati condotti studi controllati di durata superiore alle 3 settimane.

Non si escludono possibili effetti tossici locali a carico del midollo spinale ed i dati preclinici a tale riguardo sono limitati. Dei nostri cinque pazienti solo tre sono attualmente in trattamento con ziconotide. Rispettivamente da 21, 16 e 9 mesi, e nessuno di loro ha presentato eventi avversi legati alla somministrazione a lungo termine.

La formazione del granuloma all'apice del catetere intratecale rimane uno degli eventi avversi più grave e rischioso quando si somministra un farmaco per questa via. Tuttavia, gli studi sperimentali eseguiti per indagare la formazione di granulomi nella sede d'infusione spinale hanno escluso che ziconotide ne sia responsabile⁶²; al contrario invece di quanto è stato osservato dopo somministrazione di tutte le molecole intratecali ad eccezione del sufentanyl e fentanyl^{15,17}.

La somministrazione di farmaci per via intratecale comporta un rischio di infezioni potenzialmente gravi, come la meningite, che possono mettere in pericolo la vita del paziente. La meningite provocata dalla penetrazione di microrganismi nel punto d'ingresso del catetere o per contaminazione accidentale del sistema di infusione, rappresenta una complicazione nota della somministrazione di farmaci per via intratecale, specialmente con sistemi esterni⁶⁴.

Reazioni avverse di tipo cognitivo e neuropsichiatrico, specialmente confusione, sono comuni nei pazienti trattati con ziconotide, che può slatentizzare un quadro di psicosi in pazienti predisposti, come abbiamo osservato nel paziente n°4 del nostro studio, e pertanto pazienti con un'anamnesi di precedenti episodi psicotici non dovrebbero esser trattati con questo farmaco, o

perlomeno andrebbero ampiamente informati sul rischio tutt'altro che remoto che il trattamento peggiori il coesistente disturbo neuro-psichiatrico³⁰. Infatti ad una più attenta ricostruzione anamnestica effettuata a posteriori il suddetto paziente presentava una familiarità per disturbi della personalità.

Il deficit cognitivo compare tipicamente dopo varie settimane di trattamento. In pazienti trattati con ziconotide sono stati segnalati episodi di disturbi psichiatrici acuti, quali allucinazioni, reazioni paranoide, atteggiamento ostile, delirio, psicosi e reazioni maniacali⁶⁸. La dose di ziconotide deve essere diminuita o sospesa in caso di presenza di segni o sintomi di deficit cognitivo o di reazioni avverse di tipo psichiatrico, ma devono essere prese in considerazione anche altre cause contribuenti. Gli effetti di questa molecola a livello cognitivo sono tipicamente reversibili nell'arco di 24 ore dalla sospensione del medicinale, ma in alcuni casi questi possono persistere.

Ziconotide ha un'azione sedativa ma non ansiolitica. Alcuni pazienti hanno presentato un abbassamento dei livelli di coscienza durante il trattamento con ziconotide. Abitualmente il paziente rimane cosciente e la respirazione non risulta depressa. L'episodio può essere limitato a sé stesso, ciò comporta la sospensione immediata di ziconotide. In tali pazienti si sconsiglia la reintroduzione di ziconotide. Si deve anche considerare la sospensione di altri medicinali che deprimono il SNC somministrati contemporaneamente, poiché questi possono contribuire al livello ridotto di reattività. Nel nostro studio si è cercato di posizionare la punta del catetere quanto più vicino possibile ai segmenti spinali interessati, prassi dettata dalla già lunga

esperienza nel posizionamento di cateteri intratecali per la somministrazione di altri farmaci (morfina, baclofen)⁷⁰. Come già detto ziconotide non produce tolleranza e quindi dipendenza, così nel caso si rendesse necessario interrompere bruscamente l'infusione del farmaco, al contrario degli oppiacei, non compaiono sintomi d'astinenza da sospensione. Al contrario per tutti gli altri farmaci somministrati per via intratecale si rende necessaria una riduzione attenta e graduale. Ad esempio l'interruzione brusca di clonidina può causare un'ipertensione da rimbalzo con aumentato rischio di infarto, mentre un'improvvisa interruzione di baclofen può causare prurito, sonnolenza, depressione respiratoria, ipertermia, CID, aumento della spasticità muscolare, rabdomiolisi, IRA ed anche morte^{70,71}. Inoltre, per i pazienti in cui si prospetta la sospensione della somministrazione di oppiacei per via intratecale, l'infusione di oppiacei deve essere diminuita gradualmente nell'arco di poche settimane, sostituendo il prodotto con una dose farmacologicamente equivalente di oppiacei per via orale⁶¹.

Aumenti dei valori della creatin-chinasi, generalmente asintomatici, sono comuni nei pazienti trattati con ziconotide intratecale⁶⁵. Non è comune però un aumento progressivo della creatin-chinasi e perciò è raccomandato monitorare i livelli della creatin-chinasi MM. In caso di un aumento progressivo, o di un aumento clinicamente significativo associato a caratteristiche cliniche di miopatia o rabdomiolisi, si deve considerare la sospensione di ziconotide. Nelle sperimentazioni cliniche non sono state osservate reazioni di ipersensibilità fra cui anafilassi, e l'immunogenicità di ziconotide somministrato per via intratecale appare bassa. Tuttavia, non si può escludere la possibilità di reazioni

allergiche gravi. Ziconotide non dovrebbe essere somministrato a pazienti che hanno una nota ipersensibilità al prodotto e neppure a chi è ipersensibile alla metionina, aminoacido usato come stabilizzante nella formulazione in fiale. L'aggiunta di ziconotide, per via intratecale a dosi stabili di morfina intratecale, è possibile ma richiede una particolare attenzione, in quanto nello Studio 202 è stata osservata una percentuale elevata di eventi avversi neuropsichiatrici (confusione/difficoltà di concentrazione, reazioni paranoide e allucinazioni, andatura anomala), alcuni di questi gravi, nonostante una bassa dose di ziconotide. Sono stati osservati anche vomito e anoressia, ed edema periferico quando veniva aggiunto ziconotide per via intratecale a morfina intratecale. L'aggiunta di morfina intratecale a dosi stabili di ziconotide per via intratecale è meglio tollerata (è stato riportato prurito)^{66,67}. Gli studi clinici 201 e 202, di combinazione con morfina per via intratecale, indicano che la combinazione di ziconotide e morfina per via intratecale potrebbe ridurre efficacemente il dolore e diminuire l'uso di oppioidi per via sistemica per un periodo di tempo prolungato per i pazienti il cui dolore veniva controllato in maniera inadeguata con la propria dose massima tollerata di ziconotide per via intratecale (mediana 8,7 µg/die, media 25,7 µg/die – studio 201) o con la sola morfina per via intratecale (studio 202)⁴⁴. Con l'aggiunta di ziconotide per via intratecale a dosi stabili di morfina intratecale, come pure con l'inizio della monoterapia con ziconotide per via intratecale, potrebbe verificarsi la comparsa di eventi avversi psicotici (es., allucinazioni, reazioni paranoide) o potrebbe rendersi necessaria la sospensione del trattamento a causa di un peggioramento degli

eventi avversi.

Dei pazienti arruolati al nostro studio sul trattamento con ziconotide a basse dosi, due erano in trattamento con morfina IT⁵⁶. Al momento dell'inizio del trattamento, in base alle informazioni riportate in letteratura sull'aumento degli eventi avversi legati alla terapia di combinazione di ziconotide con morfina IT, si decise di sospendere la morfina IT e di somministrare una dose equianalgescica di morfina per os, progressivamente ridotta fino alla totale sospensione, durante la fase di titolazione di ziconotide.

Uno studio pubblicato nel mese di maggio 2009⁵⁷ ha però messo in discussione tali considerazioni riguardo alla scarsa safety della terapia di combinazione. In tale studio retrospettivo osservazionale, a 16 pazienti, con dolore cronico severo non oncologico già in terapia con oppiacei per via intratecale con un'analgesia inadeguata venne aggiunto ziconotide IT¹³. Fu riportato un evento avverso in un solo paziente: depressione psicomotoria e persistenza del dolore, motivo per cui ziconotide venne sospeso. La depressione psicomotoria regredì comunque spontaneamente dopo quattro settimane dalla sospensione di ziconotide.

Fu altresì osservato, un miglioramento del dolore nel 20% dei pazienti (3/15), e in un altro 20% fu registrato un incremento della capacità funzionale secondo l'Oswestry Disability Index Score.

Anche per quanto riguarda la *safety*, la nostra se pur poco numerosa casistica, sembra indicare che a parità di efficacia, l'utilizzo di un dosaggio più basso di ziconotide può rappresentare un vantaggio, riducendo l'incidenza di eventi avversi ed effetti collaterali legati al farmaco, e se numeri più consistenti di pazienti

dovessero confermare questo dato, molti più pazienti potrebbero giovare del trattamento con ziconotide con una maggiore compliance.

CONCLUSIONI

Dai risultati del nostro studio si evince che la neuromodulazione spinale con ziconotide è, sicuramente, una tecnica importante e valida nella gestione del dolore neuropatico severo post-chirurgico. Lo scopo della terapia è quello di controllare la sintomatologia algica, in modo da ottenere una qualità di vita il più possibile soddisfacente. La neuromodulazione spinale con ziconotide consente, nella maggior parte dei casi, una riduzione dell'intensità del dolore, delle dosi di farmaci analgesici somministrati e, quindi, dei loro effetti collaterali. La conotossina ha dimostrato una marcata efficacia in pazienti non rispondenti ad altre terapie antalgiche ma, per ottenere il suo migliore impiego, è indispensabile una prudente titolazione associata ad una esaustiva informazione e motivazione del paziente per indurlo ad attendere la risposta terapeutica. Inoltre, il trattamento low dose e la graduale titolazione hanno consentito di evitare la comparsa di effetti collaterali legati al sovradosaggio del farmaco e di individuare in modo agevole la finestra terapeutica entro la quale si possono ottenere i massimi vantaggi in termini di efficacia antalgica.

Pertanto Ziconotide appare chiaramente come una reale novità tra i farmaci che vengono utilizzati per via intratecale. Il suo impiego rappresenta, al momento, una risorsa farmacologica unica in quanto non appartiene né alla famiglia degli oppiacei, né a quella degli anestetici locali ed ha una precisa indicazione nelle sindromi dolorose complesse con componente neuropatica non

sedabile. Ulteriori progressi clinici deriveranno da una conoscenza più accurata e profonda della correlazione tra sintomatologia dolorosa e fisiopatologia del dolore, nonché dalla ancor più precisa comprensione del meccanismo d'azione delle stesse tecniche antalgiche invasive.

BIBLIOGRAFIA

1. **Aasvang E, Kehlet H.** Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 2005; 95: 69–76.
2. **Alicino I, Giglio M, Manca F, Bruno F, Puntillo F.** Intrathecal combination of ziconotide and morphine for refractory malignant pain: A rapidly acting and effective choice. *Pain*. 2011 Nov 12. [Epub ahead of print].
3. **Anderson VC, Burchiel KJ.** A prospective study of long-term intrathecal morphine in the management of chronic nonmalignant pain. *Neurosurgery* 1999; 44(2); 289-301.
4. **Bay-Nielsen M, Nilsson E, Nordin P, Kehlet H.** Chronic pain after open mesh and sutured repair of indirect inguinal hernia in young males. *Br J Surg* 2004; 91: 1372–76.
5. **Behar M et al.** Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 1979; i: 527-528.
6. **Bernards CM, Hill HF.** The spinal nerve root sleeve is not a preferred route for redistribution of drugs from the epidural space to the spinal cord. *Anesthesiology* 1991; 75: 827-832.
7. **Bowersox SS et al.** Selective N-type neuronal voltage-sensitive calcium channel blocker, SNX-111, produces spinal antinociception in rat models of acute, persistent and neuropathic pain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1996; 279(3): 1243-1249.
8. **Brennan TJ, Kehlet H.** Preventive analgesia to reduce wound hyperalgesia and persistent postsurgical pain. *Anesthesiology* 2005; 103: 681–83.
9. **Bromage PO, Camporesi EM, Durant PA, et al.** Influence of epinephrine as an adjuvant to epidural narcotics. *Anesthesiology* 1983; 58: 257-262.
10. **Bromage PR.** Epidural analgesia. Philadelphia: WB Saunders, 1978.

11. **Bruce J, Drury N, Poobalan AS, Jeffrey RR, Smith WC, Chambers WA.** The prevalence of chronic chest and leg pain following cardiac surgery: a historical cohort study. *Pain* 2003; 104: 265–73.
12. **Brylawski R.** Pain: ziconotide found effective alternative to opioids. *Oncology Times*: 2001; 23 (8): 49-51.
13. **Burton AW, Deer TR, Wallace MS, Rauck RL, Grigsby E.** Considerations and methodology for trialing ziconotide. *Pain Physician*. 2010 Jan-Feb; 13(1): 23-33. Review.
14. **Coombs DW, Saunders RL, Gaylor MS, et al.** Relief of continuous chronic pain by intraspinal narcotic infusion via an implanted reservoir. *JAMA* 1983; 250: 2336-2339.
15. **Cousins MJ, Mather LE.** Intrathecal and epidural administration of opiates. *Anesthesiology* 1984; 61: 276-310.
16. **Deer et al.** Polyanalgesic Consensus Conference 2007. *Neuromodulation* 2007; 4(10): 300-28.
17. **Deer TR, Kim C, Bowman R, Tolentino D, Stewart C, Tolentino W.** Ziconotide and opioid combination therapy for noncancer pain: an observational study. *Pain Physician*. 2009 Jul-Aug; 12(4): E291-6.
18. **Dewilde S, Verdian L, MacLaine GD.** Cost-effectiveness of ziconotide in intrathecal pain management for severe chronic pain patients in the UK. *Curr Med Res Opin*. 2009 Aug; 25(8): 2007-19.
19. **Fasano M, Waldvogel HH.** Peridural administration of morphine, with or without adrenalin, for postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Belg* 1982; 33: 195-202.
20. **Fisher et al.** A consensus statement regarding the present suggested titration for Prialt (ziconotide). *Neuromodulation* 2005, 8 (3): 153-154.
21. **Gotoda Y, Kambara N, Sakai T, Kishi Y, Kodama K, Kodama T.** The morbidity, time course and predictive factors for persistent post-thoracotomy pain. *Eur J Pain* 2001; 5: 89–9.
22. **Hassebusch SJ, Portenoy RK.** Polyanalgesic consensus conference 2003: an update on the management of pain by intraspinal drug delivery. *J Pain Manag* 2004; 27: 540-551.

23. **Jensen MP et al.** The measurement of clinical pain intensity. A comparison of six methods. *Pain* 1986; 27: 117-126.
24. **Kalso E, Mennander S, Tasmuth T, Nilsson E.** Chronic poststernotomy pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 935–39.
25. **Kapural L, Lokey K, Leong MS, Fiekowsky S, Stanton-Hicks M, Sapienza-Crawford AJ, Webster LR.** Intrathecal ziconotide for complex regional pain syndrome: seven case reports. *Pain Pract.* 2009 Jul-Aug; 9(4): 296-303. Epub 2009 May 29.
26. **Krames ES, Olson K.** Clinical realities and economic considerations: patient selection in intrathecal therapy. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14 (Suppl.): S3-S13.
27. **Kress HG, Orońska A, Kaczmarek Z, Kaasa S, Colberg T, Nolte T.** Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 microg for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. *Clin Ther.* 2009 Jun; 31(6): 1177-91.
28. **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.
29. **Macrae WA.** Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001; 87: 88–98.
30. **Maier C, Gockel HH, Gruhn K, Krumova EK, Edel MA.** Increased risk of suicide under intrathecal ziconotide treatment? - a warning. *Pain.* 2011 Jan;152(1):235-7. Epub 2010 Oct 30.
31. **Marchettini P.** Terapia Intratecale del dolore cronico severo con ziconotide. *Pathos Suppl.* nr. 4 2007.
32. **Marshall KA.** Managing Cancer pain: basic principles and invasive treatments. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 472-477.
33. **McGiven JG.** Ziconotide: a review of its pharmacology and use in the treatment of pain. *Neuropsychiatric and treatment* 2007; 3(1): 69-85.8).

34. **Mercadante S.** Neuraxial techniques for cancer pain: An opinion about unresolved therapeutic dilemmas. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 1999; 24 (1): 74-83.
35. **Mueller-Schwefe G et al.** Costo-efficacia della terapia intratecale per il trattamento del dolore. *Neuromodulation* 1999 (edizione speciale di aprile): 27-35.
36. **Naumann et al.** Eventi avversi farmacologici e complicazioni del sistema associati alla somministrazione intratecale di oppiacei per il trattamento del dolore: origine, identificazione, manifestazioni e gestione. *Neuromodulation* 1999 (edizione speciale di aprile): 43-59.
37. **Nikolajsen L, Jensen TS.** Phantom limb pain. *Br J Anaesth* 2001; 87: 107–16.
38. **Niles R.** Pharmacologic management of cancer pain. *Nurs Clin North Am* 1995; 30: 745-763.
39. **Nordberg G.** Pharmacokinetic aspects of spinal morphine analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 1-38.
40. **Penn RD et al.** Adverse effects associated with the intrathecal administration of ziconotide. *Pain* 2000; 85: 291-296.
41. **Perkins FM, Kehlet H.** Chronic pain as an outcome of surgery: a review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93: 1123–33.
42. **Pert CB, Snyder SH.** Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179: 1011-1014.
43. **Poobalan AS, Bruce J, Smith WC, King PM, Krukowski ZH, Chambers WA.** A review of chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Clin J Pain* 2003; 19: 48–54.
44. **Prialt:** EMEA-Scientific Discussion.
45. **Raffaelli W, Sarti D, Demartini L, Sotgiu A, Bonezzi C.** Italian registry on long-term intrathecal ziconotide treatment. Italian Ziconotide Group. *Pain Physician*. 2011 Jan-Feb; 14(1):15-24. Erratum in: *Pain Physician*. 2011 Mar-Apr; 14(2):217. Di Santo, A [corrected to Di Santo, S]; Lippolis, S [corrected to Lippolis, R].

46. **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.
47. **Rauck RL, Wallace MS, Burton AW, Kapural L, North JM.** Intrathecal ziconotide for neuropathic pain: a review. *Pain Pract.* 2009 Sep-Oct; 9(5): 327-37. Epub 2009 Aug 3. Review.
48. **Roberts LJ et al.** Outcome of intrathecal opioids in chronic non-cancer pain. *European Journal of Pain* 2001; 5(4): 353-361.
49. **Sabbe MB, Yaksh TL.** Pharmacology of spinal opioids. *J Pain Sympt Manage* 1990; 5: 191-203.
50. **Schmauss C, Yaksh TL.** In vivo studies on spinal opiate receptor systems mediating antinociception. II. Pharmacological profiles suggesting a differential association of mu, delta, and kappa receptors with visceral chemical and cutaneous thermal stimuli in the rat. *JPharmacol Exp Ther* 1984; 228: 1-12.
51. **Schmidtke A, Lötsch J, Freynhagen R, Geisslinger G.** Ziconotide for treatment of severe chronic pain. *Lancet.* 2010 May 1; 375(9725): 1569-77. Epub 2010 Apr 21.
52. **Serlin RC et al.** When is cancer pain mild moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 1995; 61: 277-284.
53. **Shields D et al.** The chemical stability of an admixture combining morphine, clonidine, and ziconotide during simulated intrathecal infusion. *Neuromodulation* 2006; 9 (1): 13.
54. **Smith HS, Deer TR.** Safety and efficacy of intrathecal ziconotide in the management of severe chronic pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2009 Jun; 5(3): 521-34. Epub 2009 Jul 12.
55. **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.

56. **Stanton-Hicks M, Kapural L.** An effective treatment of severe complex regional pain syndrome type 1 in a child using high doses of intrathecal ziconotide. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 509-511.
57. **Timothy Deer et al.** Intrathecal Ziconotide and Opioid Combination Therapy for Noncancer Pain: An Observational Study. *Pain Physician* 2009; 12:E291-E296
58. **Tronnier V, Hofacker W, Ilias W, Kleinmann B, Koulousakis A, Kress HG, Likar R, Lux EA, Müller-Schwefe G, Schütze G, Uberall M.** Recommendations for the management of chronic pain by intrathecal ziconotide. *MMW Fortschr Med.* 2010 Oct 14;152 Suppl 3:106-9. German. No abstract available.
59. **Tseng LF, Loh HN, Li CH.** Beta-endorphin as a potent analgesic by intravenous injection. *Nature* 1976; 263: 239-240.
60. **Valía-Vera JC, Villanueva VL, Asensio-Samper JM, López-Alarcón MD, de Andrés JA.** Ziconotide: an innovative alternative for intense chronic neuropathic pain. *Rev Neurol.* 2007 Dec 1-15; 45(11): 665-9. Spanish.
61. **Vestergaard P et al.** Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *J Inter Med* 2006; 260(1): 76-87.
62. **Vitale V, Battelli D, Gasperoni E, Monachese N.** Intrathecal therapy with ziconotide: clinical experience and considerations on its use. *Minerva Anesthesiol.* 2008 Dec; 74(12): 727-33. Review.
63. **Wallace MS et al.** The Ziconotide Nonmalignant Pain Study 96-002 Group. Intrathecal ziconotide in the treatment of chronic nonmalignant pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neuromodulation* 2006; 9: 75-86.
64. **Wallace MS, Kosek PS, Staats P, Fisher R, Schultz DM, Leong M.** II, open-label, multicenter study of combined intrathecal morphine and ziconotide: addition of ziconotide in patients receiving intrathecal morphine for severe chronic pain. *Pain Med.* 2008 Apr; 9(3): 271-81.

65. **Wallace MS, Rauck R, Fisher R, Charapata SG, Ellis D, Dissanayake S** Intrathecal ziconotide for severe chronic pain: safety and tolerability results of an open-label, long-term trial. Ziconotide 98-022 Study Group. *Anesth Analg*. 2008 Feb; 106(2): 628-37, table of contents.
66. **Wang JK, Nauss LA, Thomas JE**. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 149-151.
67. **Webster LR, Fakata KL, Charapata S, Fisher R, Minehart M**. label, multicenter study of combined intrathecal morphine and ziconotide: addition of morphine in patients receiving ziconotide for severe chronic pain. *Pain Med*. 2008 Apr; 9(3): 282-90.
68. **Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA**. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20; (3): CD005452.
69. **World Health Organization**. Cancerpain relief and palliative care: Report of a WHO expert committee (Technical Report Series 804). Geneva, Switzerland: WHO, 1990.
70. **Yaksh TL, Reddy SVR**. Studies on the analgesic effects of intrathecal opiates, alphaadrenergic agonists and baclofen: their pharmacology in the primate. *Anesthesiology* 1981; 54: 451-467.
71. **Yaksh TL, Rudy TA**. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 1976; 192: 1357-1358.