

FONDAZIONE TACCIA - RICERCA SUL CANCRO

LA TERAPIA INTRASPINALE NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO

Jessica Andruccioli

***“La liberazione dal dolore
è da considerarsi un diritto di ogni paziente affetto da cancro
e l’accesso alla relativa terapia
un mezzo per rispettare tale diritto”.***

World Health Organization, 1990

Indice

Introduzione	pag. 4
PARTE PRIMA - REVISIONE DELLA LETTERATURA	8
1.1 Materiali e metodi	8
1.2 Dolore da cancro	10
1.3 Dolore di origine non maligna	16
<i>Tabella 1. Terapia intraspinale (dolore da cancro)</i>	23
<i>Tabella 2. Terapia intraspinale (dolore di origine non maligna)</i>	25
PARTE SECONDA - GLI OPPIACEI NELLA PRATICA CLINICA	28
2.1 Interferenza oppioide sulle funzioni neuro-immuno-ormonali	28
2.2 Tolleranza e dipendenza	29
2.2.1 Meccanismi ipotetici all'origine di tolleranza e dipendenza	30
PARTE TERZA - DISCUSSIONE SULLA TERAPIA INTRASPINALE	33
3.1 Analisi critica degli studi revisionati	36
<i>Tabella 3. Valori medi degli studi revisionati</i>	37
Conclusioni	41
<i>Appendice - Pompe impiantabili per l'infusione programmabile</i>	42
Bibliografia	49

La Terapia Intraspinale nel Trattamento del Dolore Cronico

Introduzione

Il dolore cronico è al terzo posto tra i problemi sanitari mondiali, interessando circa il 30% della popolazione del pianeta (1).

Dolore da cancro - Ogni anno, in tutto il mondo, muoiono circa 25 milioni di persone senza un adeguato controllo del dolore (2). Il 50% dei pazienti affetti da cancro manifesta una sintomatologia dolorosa, percentuale che sale al 75%-90% nei soggetti con tumori in fase avanzata (3).

Il 62%-78% della sintomatologia dolorifica da cancro è riconducibile all'invasione diretta del tumore in nervi, ossa, tessuti molli, legamenti e fasce (4).

Molte evidenze suggeriscono che endotelina-1 (ET-1) giochi un ruolo importante in svariate sindromi dolorose correlate al cancro, negli animali e nell'uomo (5-7). ET-1 è stata trovata in alte concentrazioni nei neuroni dorsali dei gangli della base (DRG) (8) e nelle cellule satelliti ai DRG (9). Iniezioni di cellule tumorali (fibrosarcoma) nel topo, incrementano i livelli di ET-1, provocando comportamenti di dolore (10). Nell'uomo, la somministrazione intra-arteriale di ET-1 ha indotto un forte dolore e ha provocato allodinia nella parte iniettata (11). Carducci et al. (12) hanno dimostrato che antagonisti dei recettori ETA possono ridurre il dolore in pazienti con cancro metastatico alla prostata. Sebbene il meccanismo di azione, negli animali e nell'uomo, non sia ancora noto, recenti studi (13, 14) suggeriscono che l'induzione del dolore da parte dell'ET-1 possa essere dovuta alla diretta eccitazione delle fibre sensoriali.

Anche gli interventi diagnostici e terapeutici come angiografia, biopsie, chirurgia, radiazioni e chemioterapia, contribuiscono significativamente a intensificare il dolore nei pazienti affetti da cancro (4). La terapia radiante può causare un dolore acuto (da ustione o bruciore della cute) o un dolore cronico da necrosi tissutale, fibrosi, ulcerazione o ostruzione intestinale, o infezioni (15, 16). Le normali sostanze chemioterapiche possono causare una grave mucosite e alcuni farmaci inducono neuropatie periferiche dolorose (16, 17). Anche le variazioni fisiologiche associate al cancro (per es. perdita di peso), come pure le malattie concomitanti non correlate al

cancro (cefalea, artrite e dolore lombare) contribuiscono alla sintomatologia dolorifica da cancro (4).

Dolore di origine non maligna - Il dolore cronico di origine non maligna è un'algia non associata alla presenza di tumore, che persiste da oltre 6 mesi e continua indefinitamente. Il dolore cronico è un problema di vaste proporzioni in ambito medico e sociale, che interessa 70 milioni di persone negli Stati Uniti (18), 5 milioni di persone in Gran Bretagna (19), e il 40% della popolazione svedese(20). Un recente studio sulla prevalenza del dolore (21), condotto in 14 nazioni, ha dimostrato che il 22% dei pazienti che si sottopongono a una prima visita, lamenta una sintomatologia dolorifica cronica.

Il dolore cronico può essere causato da lesioni o irritazioni del sistema nervoso e può includere diagnosi come dolore radicolare persistente post-chirurgia spinale, sindrome dolorifica regionale complessa (CRPS), osteoporosi, nevralgia postoperatoria, neuropatia periferica, sindrome dolorosa dell'arto fantasma, fratture da compressione o altre patologie. La causa più comune di dolore cronico è forse rappresentata dalla Sindrome Post-laminectomia (FBSS), un dolore residuo che persiste malgrado il ricorso a diversi interventi chirurgici spinali o altri interventi. Negli Stati Uniti il dolore elombo-sacrale affligge la vita di almeno 19 milioni di persone, più del 14% della popolazione adulta (22).

Nel 1986 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel tentativo di ottimizzare la terapia del dolore da cancro, ha elaborato una semplice scala a tre gradini per l'utilizzo degli oppiacei nel trattamento del dolore da cancro (23). Secondo la scala analgesica dell'OMS, il trattamento inizia con farmaci non oppiacei e progredisce verso oppiacei più potenti, secondo necessità (24). Nella fase 1, i pazienti che manifestano un dolore blando-moderato dovrebbero essere trattati con analgesici non oppiacei. Se il paziente, malgrado la terapia con analgesici non oppiacei, continua a manifestare un dolore blando-moderato bisognerà allora aumentare la dose degli analgesici non oppiacei e aggiungere analgesici oppiacei di tipo blando (fase 2). Il terzo livello della scala analgesica prevede il passaggio a oppiacei potenti, una classe farmacologica la cui sostanza prototipo è rappresentata dalla morfina (25). In ogni fase è possibile associare farmaci adiuvanti come antidepressivi e anticonvulsivanti.

Sebbene l'adozione dei trattamenti previsti da questa scala analgesica migliori il controllo del dolore nella maggioranza dei pazienti, si stima che circa il 5%-15% dei pazienti con dolore da cancro non riuscirà a controllare adeguatamente il dolore seguendo queste linee guida (26-29).

L'OMS ha pertanto proposto nel 1997 un'integrazione in cui si prevede, al IV gradino, la somministrazione intratecale di farmaci; tale procedura è indicata nei pazienti che non riescono a controllare la sintomatologia dolorifica con le vie di somministrazione tradizionali o nei soggetti che non riescono a tollerare dosi elevate di oppiacei orali a causa degli effetti collaterali sistemici (30).

La somministrazione intratecale di oppiacei, ha assunto una certa rilevanza nel trattamento del dolore cronico, dopo la scoperta di recettori specifici nel midollo spinale. La somministrazione avviene attraverso dispositivi di infusione che permettono di somministrare direttamente nello spazio intratecale dosi molto basse di oppiacei o di altri analgesici. Questa via di somministrazione di analgesici oppiacei influenza soprattutto i recettori presinaptici e postsinaptici nella sostanza gelatinosa del corno posteriore del midollo spinale, inducendo una potente analgesia senza interferire con il senso del tatto, le funzioni motorie o i riflessi simpatici (31).

Nel 1979, Wang e coll. (31) dimostrarono per la prima volta che iniezioni intratecali di morfina, somministrate come bolo, attenuavano il dolore in pazienti affetti da cancro. Queste iniezioni vennero successivamente somministrate attraverso serbatoi sottocutanei permanenti. L'applicazione intraspinale di morfina divenne realtà nei primi anni '80 grazie all'introduzione di appositi dispositivi impiantabili e programmabili per il rilascio continuo di farmaci (32). L'infusione continua garantisce una concentrazione costante di oppiacei nel liquido cerebrospinale, evitando l'attenuazione fluttuante del dolore che caratterizza le ripetute iniezioni di boli (33).

La somministrazione intratecale di oppiacei sembra offrire ulteriori vantaggi rispetto alla somministrazione sistemica, come l'applicazione continua e diretta del farmaco nella regione del midollo spinale in cui sono ubicati i recettori degli oppiacei, l'impiego di dosi farmacologiche più basse e un minore rischio di effetti collaterali (34). La dose di morfina intratecale può essere addirittura 1/300 della dose orale: il paziente manifesta quindi un minor numero di effetti collaterali, sia sistemici che a carico del sistema nervoso centrale (per es. senso di instabilità e barcollamento, obnubilamento) (34).

La morfina rappresenta attualmente il "farmaco di scelta" per la terapia intratecale del dolore. I clinici stanno tuttavia sperimentando l'impiego di altri farmaci nella terapia intratecale del dolore in pazienti che non rispondono alla morfina o che non riescono a tollerare i suoi effetti collaterali (18).

Sebbene la somministrazione intratecale di oppiacei sia ormai una pratica generalmente accettata in ambito internazionale, si esita ancora ad adottarla nel trattamento prolungato di pazienti con dolore di origine non maligna a causa di timori

riguardanti lo sviluppo di tolleranza, abuso farmacologico e assuefazione (35); nel trattamento del dolore da cancro l'esitazione è dovuta a remore derivanti sia dalla filosofia palliativa che si dichiara avversa a dover attuare procedure invasive in pazienti spesso debilitati e con frequenti variazioni della patologia dolorosa, sia dalla scarsa conoscenza delle procedure e dalla carenza di professionisti esperti nel settore, tutto ciò nonostante vi siano il 5-15% di soggetti non responsivi al trattamento convenzionale, a cui bisogna riconoscere il diritto ad una cura espressa nel IV gradino OMS (30).

La somministrazione intratecale a lungo termine, con sistemi totalmente impiantabili, è stata consigliata per il trattamento del dolore di origine non maligna, sia da un *consensus* di specialisti statunitensi del 1997 (36), che dall'*International Consensus Conference* di Bruxelles del 1998 (37), a patto che i pazienti vengano adeguatamente selezionati in base a rigidi criteri.

Data la presenza di una letteratura poco diffusa e spesso riferita a lavori degli anni '80, abbiamo ritenuto utile revisionare i lavori pubblicati dal 1990 al 2004 sull'uso degli oppiacei intratecali, nel trattamento del dolore sia da cancro che di origine non maligna.

PARTE PRIMA - REVISIONE DELLA LETTERATURA

1.1 Materiali e metodi

Al fine di valutare il grado di utilizzo della procedura intraspinale negli anni e quali indicazioni riguardo ad essa siano validate, abbiamo effettuato una ricerca bibliografica sulla somministrazione intratecale di farmaci per il trattamento di pazienti con dolore cronico (sia da cancro che di origine non maligna), analizzando i lavori pubblicati dal 1990 sino al 2004.

La ricerca si è svolta tramite la consultazione di riviste scientifiche indicizzate, di siti internet (www.whocancerpain.wisc.edu, www.medsch.wisc.edu, www.doloredoc.it, www.eapcnet.org, www.stoppain.org, www.who.int), e di articoli presenti in *Medline*, digitando le parole chiave *intraspinal therapy*, *intrathecal*, *chronic pain*, *noncancer pain*, *cancer pain*.

Abbiamo valutato 16 lavori sul dolore da cancro e 14 sul dolore di origine non maligna. Il totale dei pazienti valutati con dolore da cancro è pari a 501, quello dei pazienti con dolore di origine non maligna è di 780.

Di ogni singolo lavoro abbiamo analizzato i seguenti elementi (qualora presenti):

1. numero di pazienti
2. età media
3. stadio di malattia
4. intensità del dolore e modalità di valutazione
5. trattamenti effettuati prima dell'utilizzo della via spinale
6. tipo di trattamento
7. dosaggi utilizzati all'inizio e al termine della terapia
8. durata del trattamento
9. presenza di effetti collaterali e loro descrizione
10. complicazioni chirurgiche
11. complicazioni correlate al dispositivo di somministrazione
12. variazioni di intensità del dolore misurato
13. riduzione della dose degli oppiacei orali – uso di altri analgesici
14. sviluppo di tolleranza o dipendenza
15. parametri di qualità delle cure ed efficacia globale :
 - soddisfazione globale del paziente e modalità di valutazione
 - grado di autonomia funzionale (capacità di effettuare attività quotidiane)
 - il miglioramento della capacità funzionale

- lo stato d'animo, la qualità di vita e gli strumenti adottati per la valutazione.

Dei singoli lavori si è valutato, inoltre, il modello dello studio (prospettico – retrospettivo) e il tipo di analisi (analisi telefonica o clinica).

Qualora il dato non sia descritto nell'analisi dei singoli lavori, indica che gli autori non l'hanno valutato e/o riferito.

1.2 Dolore da cancro (Tabella 1)

Onofrio e Yaksh (1990) (38) hanno valutato le caratteristiche degli effetti analgesici della infusione cronica intratecale di morfina, mediante l'utilizzo di pompe impiantabili, in 53 pazienti con dolore da cancro. I pazienti erano conformi per la durata del dolore prima dell'impianto della pompa (in media 16 mesi), il precedente consumo di oppioidi sistemici (i cui effetti collaterali, come sonnolenza e depressione, erano inaccettabili), e per la loro risposta al trial con morfina intratecale (da 1 a 2 mg). La dose media a 2 settimane era di 3,8 mg/die. Alla settimana 16, è stata documentata una significativa variazione nell'incremento della dose di morfina giornaliera ($7,8 \pm 2,2$ mg/die). I dati hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza dell'infusione di oppioidi spinali, in pazienti con cancro terminale. Il 67% dei pazienti ha ottenuto buoni o eccellenti risultati.

Follett et al. (1992) (39), in uno studio retrospettivo, hanno valutato 37 pazienti (35 con dolore da cancro e 2 con dolore di origine non maligna) trattati con morfina intratecale per 7,7 mesi in media. Ogni paziente veniva sottoposto ad un test, per valutare la risposta alla morfina intratecale, per diversi giorni prima dell'impianto della pompa. Il dolore è stato valutato usando una scala numerica. La dose iniziale di morfina intratecale variava da 0,65 mg/day a 15 mg/day, con una media di 5,4 mg/day. Il 62% dei pazienti ha richiesto un aumento del dosaggio, il 27% è rimasto su dosi stabili e l'11% ha chiesto una riduzione. Infine, il 77% dei pazienti ha sperimentato una buona attenuazione del dolore, definita come inferiore a 2-3 su una scala di classificazione del dolore di 10 punti. Il 50% dei pazienti ha interamente sospeso gli oppioidi orali. Effetti collaterali significativi si sono manifestati raramente.

Chambers e MacSullivan (1994) (40) hanno riportato uno studio condotto su 15 pazienti (12 con dolore da cancro e 3 con dolore di origine non maligna), a cui è stata somministrata morfina intratecale a lungo termine. Il follow-up medio si è verificato a 14 settimane e il picco di dosaggio medio giornaliero di morfina richiesto è stato di 9,4 mg. Dei 12 pazienti con dolore da cancro, l'83% ha ottenuto un'eccellente analgesia (con un punteggio del dolore di 0-3/10 e un miglioramento significativo delle attività quotidiane) e il 17% ha riportato una buona riduzione del dolore (con un punteggio di 4-6/10 e con qualche miglioramento delle attività quotidiane). Un totale di 14 complicazioni (la maggior parte problemi chirurgici o meccanici) sono state riportate in 7 pazienti. Cefalea spinale e sieroma sono gli effetti collaterali che si sono manifestati.

In uno studio condotto da Erdine e collaboratori (1996) (41), 54 pazienti affetti da tumore sono stati trattati con morfina intratecale, attraverso una pompa controllata dal

paziente. La somministrazione intratecale di morfina è durata in media $235,37 \pm 140,43$ giorni. La dose iniziale giornaliera di morfina variava da 1 mg a 6 mg, e 35 pazienti (65%) hanno richiesto un incremento del dosaggio di morfina durante il periodo di follow-up. La massima dose giornaliera è stata di $4,94 \pm 3,24$ mg. Le dosi sono state rettifiche per mantenere un livello di dolore inferiore a 2-3/10 sulla VAS (secondo l'intensità del dolore segnalata dal paziente). Il 91% di pazienti ha raggiunto, infine, un livello soddisfacente di analgesia, come stabilito dalla VAS, mentre il 9% ha richiesto la somministrazione di analgesici supplementari. Il 44% dei pazienti ha inoltre manifestato un totale di 41 effetti collaterali riconducibili alla morfina; tutti gli effetti collaterali dovuti alla morfina sono stati efficacemente gestiti senza interruzione del trattamento.

Rauck et al. (2003) (42), in uno studio prospettico multicentrico, hanno valutato la sicurezza e l'efficacia della somministrazione (patient-activated) di morfina solfato intratecale, somministrata attraverso l'AlgoMed system (Medtronic, Minneapolis, Minn), un sistema intratecale interno. 119 pazienti con dolore da cancro intrattabile o effetti collaterali intollerabili, sono stati sottoposti all'impianto. Si sono manifestate otto complicanze correlate all'uso degli oppioidi (nausea, vomito, prurito, sonnolenza, confusione, disturbi del sonno, ritenzione urinaria e stitichezza). Il dosaggio medio iniziale era di 1,8 mg/day e a 4 mesi è stato aumentato a 5,2 mg/day. A distanza di un mese dall'impianto, il punteggio NAS è sceso da 6,1 a 4,2 ed è rimasto costante anche al mese 7 ($p < 0,01$) e al mese 13 ($p < 0,05$). L'uso degli oppioidi sistemici è diminuito significativamente ($p < 0,01$), così come l'opiod complication severity index ($p < 0,01$). Ottimi risultati (50% riduzione nel punteggio NAS, nell'uso degli oppioidi sistemici, o nell'opiod complication severity index) sono stati riportati nell'83%, 90%, 85% e 91% dei pazienti, rispettivamente ai mesi 1, 2, 3 e 4 di follow-up. Si sono presentate gravi complicazioni correlate al sistema per l'impianto.

Berde et al. (43), nel 1990, costituiscono uno dei primi gruppi che ha riportato l'utilizzo di continue infusioni intratecali di bupivacaina, in un paziente con dolore da cancro difficile da trattare. Hanno utilizzato un dosaggio giornaliero di bupivacaina che variava da 240 a 800 mg, riportando, infine, dopo un follow-up medio di 7 mesi, una soddisfacente riduzione del dolore, anche se in parecchie occasioni il paziente ha sviluppato tachifilassi, richiedendo la sospensione del farmaco.

Sjöberg et al. (1991) (44) hanno valutato l'uso intratecale a lungo termine di morfina e bupivacaina per il trattamento del dolore da cancro difficile da trattare, in 52 pazienti con dolore grave (VAS 7-10/10), per un periodo di 1-305 giorni (media 23). I pazienti erano stati precedentemente trattati con terapia ormonale, agopuntura, neurolisi, morfina epidurale e bupivacaina epidurale aggiunta alla morfina. Con la terapia

intratecale, 44 pazienti hanno ottenuto una riduzione del dolore continua e accettabile (VAS 0-2/10), 26 dei quali con dosi giornaliere di IT-bupivacaina 30 mg/day. Grazie alla combinazione di IT-bupivacaina con IT-morfina, è stato possibile l'utilizzo di dosi relativamente basse di morfina (10-25 mg/day durante i primi due mesi di trattamento), in più della metà dei pazienti. Il trattamento intratecale ha ridotto significativamente il consumo totale di oppiacei e ha migliorato significativamente il sonno, la deambulazione e le attività giornaliere. Per l'intero periodo di osservazione (6 mesi), il trattamento intratecale è stato valutato come adeguato nel 3,8%, buono nel 23,1%, molto buono nel 59,6% ed eccellente nel 13,5% dei casi. Gli effetti collaterali dell'IT-bupivacaina (parestesia, paresi, indebolimento motorio, ritenzione urinaria, ipotensione ortostatica) non si sono manifestati con dosi di circa 60-70 mg/day.

Nel 1992 Sjöberg et al. (45), hanno valutato *post mortem* i deficit neuropatologici di 15 pazienti, trattati per 4-274 giorni (media 81) con infusioni intratecali a lungo termine di morfina e bupivacaina, per il dolore da cancro. I deficit riscontrati non hanno rivelato alcuna correlazione con la durata o con le dosi cumulative del trattamento intratecale. Non è stato trovato nessun nuovo deficit neurologico che poteva essere attribuito alla somministrazione intratecale della combinazione di morfina e bupivacaina. I deficit che si sono riscontrati nei pazienti con dolore da cancro trattati con una combinazione intratecale di morfina e bupivacaina, sembrano essere simili a quelli riportati in letteratura in studi condotti su animali e su pazienti, ai quali erano stati somministrati i due farmaci separatamente.

Un'analisi retrospettiva su 51 pazienti con dolore da cancro, trattati con continue infusioni intratecali di morfina, è stata condotta da Van Dongen et al. (1993) (46). A causa di un'insufficiente riduzione del dolore con l'utilizzo di sola morfina, a 17 di questi pazienti è stata somministrata una combinazione di morfina/bupivacaina. Conseguentemente, l'analgesia è migliorata significativamente in 10 pazienti (58%) e un moderato miglioramento si è riscontrato in 4 pazienti. Un aggiuntivo effetto analgesico della bupivacaina non si è riscontrato in 3 pazienti, nei quali si sono rilevati segni clinici di una grave depressione. Effetti collaterali indotti da bupivacaina non si sono manifestati con un dosaggio giornaliero di bupivacaina al di sotto dei 30 mg. Il follow-up medio si è verificato a 112 giorni e il dosaggio medio giornaliero di bupivacaina variava da 10 a 100 mg. Non si è verificata nessuna seria complicazione, né conseguenze neurologiche o meningiti.

Nel 1994, Sjöberg et al. (47) hanno condotto uno studio su 53 pazienti con dolore da cancro, per testare l'efficacia clinica di continue infusioni di una combinazione di 0,5 mg/ml di morfina e 4,75 mg/ml di bupivacaina (approssimativamente con un rapporto

morfina/bupivacaina di 1/10). L'efficacia clinica è stata valutata in base alla riduzione del dolore (VAS 0-10), ai dosaggi giornalieri (oppioidi intratecali e sistemici, bupivacaina intratecale), ai punteggi (0-5) di analgesici non oppioidi, al consumo di sedativi, alla deambulazione e attività quotidiana, alla quantità di sonno e in base ad eventi avversi. Durante il trattamento intratecale (7-334 giorni, con una media di 29 giorni), tutti i 53 pazienti hanno ottenuto un'adequata analgesia (VAS 0-2 vs. VAS pre-intratecale 6-10). Il consumo giornaliero di oppioidi sistemici è diminuito (media 10 mg vs. 120 mg), la quantità di sonno è raddoppiata, il consumo di analgesici non-oppioidi e di sedativi è diminuito, mentre il pattern di deambulazione non è cambiato. Il dosaggio giornaliero di morfina intratecale si è mantenuto basso (media 6 mg), mentre il dosaggio giornaliero di bupivacaina è stato relativamente alto (media 50 mg). Effetti collaterali potenzialmente riconducibili alla morfina intratecale non si sono manifestati, mentre si sono rilevati effetti collaterali attribuibili alla bupivacaina (in pazienti che non manifestavano queste complicazioni prima del trattamento intratecale) nella forma di ritenzione urinaria (9 di 27), parestesia (11 di 27), paresi/problemi di deambulazione (9 di 27), e in un caso si sono manifestati occasionali episodi di ipotensione ortostatica alle arterie. Gli autori hanno concluso che continue infusioni intratecali di morfina/bupivacaina (1/10) possono significativamente migliorare il dolore da cancro difficile da trattare, con un rischio inevitabile di eventi avversi dovuti alle dosi e concentrazioni relativamente alte di bupivacaina intratecale.

In uno studio prospettico a doppio cieco, Van Dongen et al. (1999) (48) hanno valutato 20 pazienti con dolore da cancro, per determinare la differenza, nella progressione della dose di morfina intratecale, fra un gruppo di pazienti trattati con morfina e un altro gruppo trattato con una combinazione di morfina e bupivacaina. I pazienti erano stati selezionati per il trattamento intratecale a causa di effetti collaterali o inadeguata riduzione del dolore durante i trattamenti convenzionali. In tutti i pazienti la terapia intratecale ha portato ad una buona analgesia (il gruppo con morfina è passato da NRS 5-9/10 a 2-4/10 e il gruppo morfina/bupivacaina da 6-10/10 a 1-4/10). In entrambi i gruppi si è manifestato un incremento nella dose di morfina intratecale durante il trattamento, ma nel gruppo morfina/bupivacaina il rate di incremento fu minore ($r=0.0003$) rispetto al gruppo trattato con sola morfina ($r=0.005$). Non si sono manifestati gravi effetti collaterali.

Tumber e Fitzgibbon (1998) (49) hanno presentato un caso di un uomo di 48 anni con dolore intrattabile da cancro (VAS 8/10), trattato con successo attraverso continue infusioni intratecali e analgesia intratecale controllata dal paziente. Inizialmente è stata somministrata (1,5 ml/h) una combinazione di 90 mg/day di morfina, 93 mg/day di

bupivacaina e 1176 µg/day di clonidina. Al follow-up dopo sei settimane il paziente riceveva 44 mg/day di bupivacaina, 545 µg/day di clonidina e 9,6 mg/day di morfina. Gli autori hanno riportato infine una riduzione del punteggio VAS a 3/10 e una soddisfazione del trattamento riferita dal paziente.

Nitescu et al. (1990) (50) hanno condotto uno studio su 25 pazienti con grave dolore da cancro, nonostante il trattamento con morfina e bupivacaina epidurale (media di 60-75 mg/day), per un periodo di 2-174 giorni (media 50). I pazienti sono stati successivamente sottoposti alla terapia intratecale di morfina e bupivacaina (media 15-20 mg/day) per un periodo di 1-135 giorni (media 37). È stato valutato il dosaggio analgesico giornaliero necessario al raggiungimento di un'adeguata analgesia e la qualità di vita espressa come ore di sonno e attività giornaliere di deambulazione. Rispetto al trattamento epidurale, con la terapia intratecale, il consumo totale di oppiacei e il dosaggio giornaliero di morfina e bupivacaina sono diminuiti significativamente all'inizio del trattamento, le dosi spinali di morfina e bupivacaina si sono rivelate ancora più basse alla fine del trattamento e, durante il primo mese di terapia, i punteggi relativi al sonno e alla deambulazione sono migliorati significativamente. Infine gli autori hanno concluso che una maggior soddisfazione nella riduzione del dolore si è rilevata con l'utilizzo della somministrazione intratecale, rispetto a quella epidurale.

Hassenbusch et al. (1990) (51) hanno utilizzato l'impianto di una pompa per la somministrazione di una continua infusione epidurale di morfina in pazienti con dolore da cancro. Un team multidisciplinare costituito da neurochirurghi, anestesisti, psichiatri, oncologi e infermieri, hanno valutato e trattato tutti i pazienti studiati. La valutazione del dolore è stata condotta indipendentemente dagli psichiatri utilizzando la scala verbale e quella visiva. Dal 1982 al 1988, su 69 pazienti, 41 (59,4%) hanno raggiunto un buon controllo del dolore e sono stati sottoposti all'impianto. Prima dell'impianto il punteggio VAS era di $8,6 \pm 0,3$, diminuendo fino a $3,8 \pm 0,4$ ($p < 0.001$), a un mese dall'impianto. Dopo un mese di trattamento, le richieste di oppioidi sistemici sono diminuite del 79,3% ($p < 0.001$). Il follow-up medio si è verificato a 7,1 mesi e il dosaggio medio giornaliero di morfina è variato da 20,7 a 49,3 mg. Non si sono verificati casi di depressione respiratoria, infezioni epidurali, meningiti, o ostruzioni del catetere. Un paziente ha sviluppato tolleranza e tre pazienti hanno richiesto ulteriori manipolazioni al catetere. Gli autori hanno riportato che l'81,2% dei soggetti aveva ottenuto, dopo 6 mesi, una riduzione del dolore del 30%.

Du Pen e Williams (1992) (52) hanno pubblicato uno studio condotto su 68 pazienti con dolore da cancro refrattario alla morfina epidurale, dimostrando come l'analgesia è stata effettivamente raggiunta con l'aggiunta di bupivacaina, attraverso la

somministrazione di continue infusioni epidurali. 61 pazienti (90%) sono stati considerati idonei al trattamento, in accordo con i criteri convenzionali. La durata media della terapia è stata di 60-120 giorni e le concentrazioni di bupivacaina variavano da 0,1 a 0,5%, con rate di infusione da 4 a 18 mg/h. La maggioranza dei pazienti ha raggiunto un'adeguata riduzione del dolore con un piccolo indebolimento dopo le prime 24 ore di infusioni di bupivacaina con concentrazioni di 0,125-0,25% e non hanno più avuto necessità di ospedalizzazione. Una perdita sensoriale consistente è stata osservata solo con concentrazioni di bupivacaina al di sopra del 0,25% e indebolimento motorio si è manifestato solo a concentrazioni superiori a 0,35%. Ipotensione posturale è stata osservata in 6 pazienti (9%) solo nelle prime 24 ore. Gli autori concludono che infusioni epidurali di morfina/bupivacaina rappresentano una tecnica efficace e sicura per la somministrazione a lungo termine di analgesici, in pazienti con dolore da cancro difficile da trattare.

Manfredi et al. (1997) (53) hanno valutato il ruolo della terapia con oppioidi intraspinali nel trattamento di un uomo di 38 anni con forte dolore, causato dall'invasione tumorale della colonna vertebrale e del retroperitoneum. Cicli multipli di trattamento con diversi agenti antineoplastici avevano fallito nel controllo del dolore. Il paziente assumeva 600 mg al giorno di morfina orale. La morfina è stata sostituita con la combinazione di idromorfone e ibuprofen, che ha indotto un'adeguata analgesia e un'assenza di effetti collaterali significativi. Sei settimane dopo la dimissione, il paziente è stato nuovamente ricoverato con grave dolore. La dose di idromorfone è stata gradualmente portata a 4g/24hr, ma si sono manifestati effetti collaterali e un'adeguata analgesia non è stata raggiunta. Attraverso un catetere epidurale è iniziato il trattamento con fentanyl e bupivacaina. Nonostante molti miglioramenti, il controllo del dolore risultava ancora inadeguato e il fentanyl è stato sostituito col sufentanil, ottenendo un eccellente controllo del dolore fino alla morte del paziente. Considerando che il costo medio giornaliero del sufentanil è di \$698, gli autori hanno raccomandato un utilizzo appropriato di oppioidi così costosi, successivo ad un'adeguata trial con morfina.

1.3 Dolore di origine non maligna (Tabella 2)

Uno studio prospettico condotto da Hassenbusch et al. (54), nel 1995, ha valutato l'efficacia dell'impianto di pompe per l'infusione intratecale a lungo termine di oppioidi, in 18 pazienti con dolore di origine non maligna. I pazienti avevano dolore neuropatico, avevano fallito con precedenti trattamenti non invasivi e avevano ottenuto più del 50% di riduzione del dolore con un test di screening intratecale di morfina o di sufentanil citrato. I pazienti sono stati seguiti per un periodo di 0,8-4,7 anni, con un follow-up medio di $2,4 \pm 0,3$ anni. Il 61% (11/18) dei pazienti ha ottenuto una riduzione del dolore buona o discreta. La media numerica dei punteggi del dolore (NRS) è diminuita dal 39% al 4,3%. Per 5 pazienti degli 11 che hanno ottenuto una buona riduzione del dolore, è stato necessario un basso dosaggio di morfina (12-24 mg/day), mentre i rimanenti 6 pazienti hanno richiesto dosi più elevate (>34 mg/day). Nel 39% (7/18) dei pazienti non si è manifestata una riduzione del dolore, nonostante tali pazienti avessero dimostrato buoni risultati al test di screening. Problemi tecnici si sono manifestati in 6 pazienti, ma sembrano essere prevenibili in future esperienze.

Tutak e Doleys (1996) (55) hanno valutato il miglioramento funzionale, il sollievo dal dolore e la necessità di oppiacei orali, per stabilire l'efficacia della somministrazione intratecale di morfina, in pazienti con dolore cronico di origine non maligna. 26 pazienti sono stati seguiti in media per 23 mesi dopo l'impianto della pompa. L'85% dei pazienti manifestava i sintomi della Sindrome da Post-laminectomia (FBSS). La classificazione del dolore è diminuita mediamente da 8,9/10 prima dell'impianto a 5,5/10 dopo 6 mesi dall'impianto (una riduzione del dolore del 39,2%) e a 4,9/10 dodici mesi dopo l'impianto (una riduzione del dolore del 44,9%). L'incremento medio del livello funzionale si è modificato da 4,0 su una scala da 1 a 6 (1 = migliore, 6 = peggiore) prima dell'impianto a 2,8 dopo l'impianto. La soddisfazione globale dei pazienti è risultata in media del 3,2 (da 1 = scarsa a 4 = eccellente), e il 77% dei pazienti ha giudicato la propria soddisfazione come buona-eccellente. La classificazione soggettiva dell'attenuazione del dolore è stata in media del 59%, e il miglioramento della funzionalità quotidiana del 50%. Il dosaggio giornaliero medio equivalente di morfina orale è diminuito durante il periodo di studio da 289 mg/day a 175 mg/day. Nel tempo si è osservato un graduale incremento della dose media giornaliera di morfina intratecale, con una curva di accelerazione positiva fino a 15 mesi, seguita da una diminuzione del tasso di accelerazione dai 15 ai 21 mesi. Le dosi medie giornaliere di morfina intratecale sono state pari a 1.38 mg, 3.67 mg, 7.48 mg e 9.34 mg rispettivamente a 3, 9, 15 e 21 mesi dopo l'impianto.

Winkelmuller e Winkelmuller (1996) (56) hanno condotto una vasta indagine retrospettiva sugli effetti a lungo termine della somministrazione intratecale continua di oppiacei, tramite pompe per infusione impiantabili, in 120 pazienti con sintomatologia dolorifica di natura non maligna. Il dolore dei pazienti è stato valutato utilizzando un questionario standardizzato del dolore basato su una scala analogica visiva (VAS) variabile da 0 mm a 100 mm. Altri parametri del paziente includevano il livello di attività svolte, lo stato d'animo e la qualità della vita. Il punteggio medio dell'intensità del dolore era pari a 93,6 prima dell'impianto, mentre al termine dell'ultimo periodo di follow-up (media 3,4 anni) è diminuito fino a 39,2. La percentuale dei pazienti classificati come passivi o socialmente "ritirati" a causa della sintomatologia dolorifica intensa è diminuita dal 94% prima del trattamento al solo 43% all'ultima visita di follow-up. Prima del trattamento, l'88% dei pazienti aveva descritto il proprio stato d'animo come disperato o depresso, ma al termine del periodo di follow-up il 67% era soddisfatto della propria condizione o solo leggermente irritato dal dolore. L'81% dei pazienti ha segnalato un miglioramento della propria qualità di vita durante il trattamento e il 92% dei pazienti si è detto soddisfatto della terapia. Su 36 pazienti trattati con morfina intratecale per oltre 4 anni, 28 pazienti (78%) hanno manifestato un incremento medio del dosaggio da 2,6 mg/day a 5,6 mg/day al termine del periodo di follow-up. Gli effetti collaterali più frequentemente segnalati dai pazienti sono stati una maggiore sudorazione (8,5%) e una tendenza alla formazione di edemi periferici (6,1 %). I risultati hanno dimostrato, nel complesso, che il 74,2% dei pazienti ha tratto beneficio dalla somministrazione intratecale continua di oppiacei per un periodo di 0,5-5,7 anni; il dolore neuropatico è risultato essere mediamente attenuato del 62% (VAS), persino dopo diversi anni. Inoltre, lo sviluppo di tolleranza è stato osservato solo in una piccola percentuale di pazienti (7 pazienti - 4,3%) dopo un periodo medio di trattamento di 4-6 mesi, mentre non è stata segnalata alcuna dipendenza psicologica.

Uno studio retrospettivo, multicentrico, è stato condotto da Paice e coll. (1996) (57) per valutare l'efficacia degli oppiacei intratecali. 35 medici che avevano impiantato le pompe per l'infusione intratecale, hanno partecipato a un'indagine su 429 pazienti (i 2/3 del campione manifestavano dolore di origine non maligna) trattati per un periodo superiore a 8 mesi con oppiacei intratecali. L'attenuazione del dolore è stata complessivamente classificata come eccellente, buona o scarsa in base alle variazioni dei punteggi riguardanti l'intensità del dolore del paziente, l'uso supplementare di oppiacei e le attività quotidiane. La durata media della somministrazione intratecale di farmaci è stata di $14,6 \pm 0,57$ mesi e il farmaco più frequentemente somministrato è stato la morfina. Nel complesso, i pazienti hanno manifestato un sostanziale incremento

delle attività quotidiane. L'attenuazione media del dolore per tutti i pazienti è stata del 61%. Secondo la classificazione globale della attenuazione del dolore fornita dai medici, il 52,4% dei pazienti ha sperimentato una "eccellente" attenuazione, il 42,9% una "buona" attenuazione e solo il 4,8% ha sperimentato una "scarsa" analgesia.

Van Buyten e coll. (1998) (58) hanno condotto uno studio retrospettivo su 32 pazienti con disturbi da dolore cronico di origine non maligna che, per almeno 6 mesi, sono stati sottoposti a somministrazione intratecale di morfina attraverso una pompa impiantata. Gli effetti della somministrazione intratecale di morfina sono stati valutati utilizzando appositi questionari basati sui seguenti parametri: percezione del dolore, limitazione dell'invalidità, funzionalità e benessere, soddisfazione della vita, consumo di farmaci adiuvanti e di salvataggio ed effetti collaterali. I risultati del McGill Pain Questionnaire (59) hanno dimostrato che l'impianto della pompa per il rilascio di morfina attenuava significativamente la sintomatologia dolorosa complessiva ($p < 0,001$). Secondo l'Owestry Disability Pain Questionnaire (60), la limitazione media pre-trattamento era del 60% (invalidità da grave a deformante), calata poi al 40% dopo il trattamento (invalidità da moderata a grave). Inoltre, la percentuale dei pazienti con dolore incessante è diminuita dal 90,3% prima del trattamento al 25,8% dopo il trattamento. Il profilo di impatto della malattia (61) ha accertato il miglioramento della funzionalità fisica e psicologica, come pure il benessere dei pazienti. 10 dei 32 pazienti hanno sospeso completamente gli altri farmaci assunti prima dell'impianto della pompa. I risultati ottenuti con la Scala Analogica Visiva sulla Soddisfazione della Vita (62) si sono dimostrati, invece, inconcludenti per quanto riguarda un certo numero di categorie. Si è verificato un incremento di tutti gli effetti collaterali, sebbene i pazienti li hanno giudicati identici, o leggermente meno gravi, rispetto a quelli associati alla precedente terapia.

In uno studio prospettico, Anderson e Burchiel (1999) (63) hanno valutato gli effetti a lungo termine della morfina intratecale nel trattamento del dolore cronico di origine non maligna. 40 pazienti sono stati sottoposti a un test di screening con morfina intraspinale. Di questi pazienti, 30 hanno riportato con successo una remissione del dolore e si sono sottoposti all'impianto di un sistema di somministrazione intraspinale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a una valutazione psicologica, con l'utilizzo di un'intervista semistrutturata e la somministrazione di questionari standardizzati. I pazienti sono stati seguiti per i due anni successivi. Il massimo dosaggio giornaliero di morfina intratecale non ha mai superato i 25 mg. Un significativo miglioramento nel dolore (misurato con la VAS) è stato documentato ad ogni follow-up dopo l'impianto (da una media iniziale di 61,30/100 a una media di 46,25/100 dopo 24 mesi; $p < 0,005$). Il 50%

dei pazienti ha riportato una riduzione del dolore pari al 25% dopo 24 mesi di trattamento. Il Beck Depression Inventory (69) non ha rilevato variazioni nella sintomatologia dei pazienti, che hanno mantenuto mediamente il medesimo punteggio di $15,48 \pm 6,1$ (depressione da lieve a moderata). Gli effetti collaterali farmacologici sono stati controllati attraverso la riduzione nella dose di morfina, l'aggiunta di bupivacaina (da 1 a 5 mg/day), o con la sostituzione della morfina con idromorfone. Il 20% dei pazienti ha riportato complicazioni correlate al dispositivo di somministrazione.

Lindy J. Roberts et al. (2001) (64) hanno analizzato 88 pazienti con dolore cronico di origine non maligna che seguivano un trattamento con oppioidi intratecali per una durata media di 36,2 mesi. Nel momento del follow-up, la riduzione media del dolore si è rivelata del 60% in quel 74% di pazienti che aveva riportato un incremento nel livello di attività. L'assunzione di farmaci orali si è ridotta significativamente ($p < 0,0001$). Non si sono rilevati cambiamenti significativi nello stato di lavoro, associati al trattamento con oppioidi intratecali. Si sono manifestati frequenti effetti collaterali, incluse disfunzioni sessuali e mestruali. Complicazioni tecniche, soprattutto correlate al catetere, hanno richiesto, infine, interventi chirurgici nel 40% dei casi. L'88% dei pazienti si è dimostrato soddisfatto della terapia intratecale. Il dosaggio medio di morfina intratecale è aumentato da $9,95 \pm 1,49$ mg/day a 6 mesi, fino a $15,26 \pm 2,52$ mg/day, 36 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Yoshida et al. (1996) (65) hanno pubblicato uno studio condotto su 18 pazienti con "failed back" che hanno ricevuto continue infusioni di morfina intraspinale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un test di screening con una singola dose di morfina intratecale, sperimentando una buona riduzione del dolore. Il follow-up medio si è verificato a 24 mesi. Solo 4 pazienti hanno ottenuto un'effettiva evidenza di benefici dal trattamento intratecale e gli autori hanno concluso che questa tecnica non dovrebbe essere usata per il dolore di origine non maligna, perché hanno ottenuto solo un 25% di successo. Comunque, il dosaggio giornaliero non viene menzionato nello studio e questo rende difficile trarre conclusioni sull'efficacia. Sono state riportate, inoltre, 22 complicazioni.

Uno studio retrospettivo di Doleys et al. (1998) (66), ha esaminato i ricordi di 36 pazienti (età media 45,61 anni) che avevano ricevuto un trattamento con infusioni intraspinali. Ad ogni paziente è stato effettuato uno screening psicologico, medico e un trial con un preimpianto epidurale. I pazienti, seguiti per un minimo di 16 mesi (media 20,17 mesi), sono stati intervistati al telefono relativamente al loro dolore, funzioni, stato lavorativo, miglioramento percepito, soddisfazione della terapia ed effetti collaterali. Dopo 21 mesi di trattamento, il dosaggio medio giornaliero era di 7,7 mg/day, con un

range di 1-20 mg/day. I pazienti hanno riportato in media un soggettivo miglioramento del dolore del 60,8%, una diminuzione del 76,7% nell'uso di farmaci orali e un miglioramento funzionale del 47,8%. Più dell'83% dei pazienti ha riferito i propri risultati come "buoni" o "eccellenti", ma solo il 59,4% dei loro familiari intervistati ha confermato questi risultati. L'effetto collaterale più comunemente riportato è la nausea (27,8%) e il 33% dei pazienti ha richiesto l'intervento chirurgico per complicazioni correlate al catetere.

Willis e Doleys (1999) (67), in uno studio retrospettivo, attraverso interviste telefoniche, hanno valutato gli effetti del trattamento intraspinale a lungo termine in 29 pazienti con dolore di origine non maligna. I pazienti avevano una durata media del dolore di 221 mesi prima dell'impianto. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un test di screening con cateteri intratecali e infusioni continue. I pazienti hanno riportato in media un miglioramento del dolore del 63,4%, un miglioramento nel livello di attività del 45,5% e un miglioramento nell'esecuzione di attività del 53,8%. Il livello medio del dolore è diminuito da un punteggio di 8,91 a 5,03, su una scala numerica da 1 a 10. L'86% dei pazienti ha definito i propri risultati raggiunti come "buoni" o "eccellenti". Circa il 50% di pazienti ha riportato transitori o persistenti effetti collaterali, soprattutto correlati alla sostanza.

Brown et al. (1999) (68), hanno condotto uno studio retrospettivo su 38 pazienti con dolore intrattabile di origine non maligna (low back pain), per fornire una caratterizzazione complessiva dei risultati della somministrazione intratecale a lungo termine di oppioidi, proponendo un modello basato su misurazioni multidimensionali dei risultati, che prevede sia misure generiche, che misure specifiche di malattia. Il dosaggio giornaliero di oppioidi intratecali ha subito un incremento notevole, passando da $3,23 \pm 0,54$ mg meq. (equivalenti di morfina) nei primi 6 mesi, a $18,58 \pm 2,93$ mg meq. negli ultimi 48-54 mesi. Per quanto riguarda le misurazioni specifiche di malattia, dopo 3 anni di terapia intratecale, i pazienti hanno rivelato alti livelli di dolore al McGill Pain Questionnaire (59), gravi livelli di disabilità con l'Oswestry Disability Questionnaire (60), un livello blando di depressione con il Beck Depression Inventory (69), molteplici effetti collaterali associati agli oppioidi e complicazioni correlate al sistema di infusione. Con domande retrospettive, i pazienti hanno riportato una riduzione del loro dolore del 64% e un miglioramento nella funzionalità del 48%. I familiari hanno riferito una media del 61% di miglioramento nel dolore del paziente. A proposito delle misure generiche dei risultati, nel Quality of Well-Being Scale (70), i pazienti hanno riportato punteggi significativamente più bassi ($p < 0,001$) rispetto a due gruppi di controllo. I punteggi del MOS SF-36 (71), riportano una funzionalità fisica significativamente inferiore alla

popolazione generale degli Stati Uniti e ad altre popolazioni di pazienti con malattie specifiche, mentre il funzionamento mentale è comparabile con la popolazione generale degli Stati Uniti. Il 14% dei pazienti è tornato al lavoro dopo l'impianto. L'89% dei pazienti ha riportato una buona ed eccellente soddisfazione per la terapia spinale con oppioidi a lungo termine. Gli autori concludono che lo studio ha rivelato differenze attraverso le diverse misurazioni dei risultati: nonostante l'indebolimento della funzionalità fisica, i pazienti hanno dimostrato un buon stato di salute mentale con solamente un livello blando di sintomi depressivi, constatando alti livelli di riduzione del dolore ed esprimendo soddisfazione per la terapia.

Krames e Lanning (1993) (72) hanno pubblicato il primo report sull'uso del SynchroMed Infusion System (Medtronic Inc, Minneapolis, MN) per la somministrazione cronica intratecale di morfina o idromorfone in 16 pazienti con dolore di origine non maligna (3 pazienti con dolore nocicettivo, 5 con dolore neuropatico e 8 con sindromi miste). Il follow-up medio si è verificato a 27,8 mesi. Il dosaggio medio di morfina variava da 1,7 a 8,9 mg/day; i dosaggi richiesti si sono dimostrati stabili, con un incremento medio di 0,26 mg al mese. In 13 pazienti è stata aggiunta bupivacaina alla soluzione di morfina, con lo scopo di aumentare il controllo del dolore. Con la somministrazione di oppioidi intratecali oppure di oppioidi in combinazione con bupivacaina, l'81% (13 pazienti) ha riportato una buona o eccellente riduzione del dolore e il 19% un'analgesia sufficiente. L'aggiunta di bupivacaina ha migliorato l'analgesia in 2 dei 3 pazienti (66,7%) con dolore nocicettivo e in 8 dei 10 pazienti (80%) con dolore neuropatico puro o misto. Gli eventi avversi riportati sono cefalea spinale e amenorrea. Gli autori concludono che gli oppioidi intratecali soli o in combinazione con bupivacaina, sono efficaci per il trattamento del dolore di origine non maligna e sono relativamente liberi da significativi effetti collaterali o tolleranza.

Maria Luisa Franco Gay (2002) (73), in uno studio retrospettivo, ha valutato la sicurezza e l'efficacia dell'uso di analgesici intraspinali su 39 pazienti con dolore cronico di origine non maligna (22 con dolore neuropatico e 17 con dolore nocicettivo). Il follow-up medio si è verificato a 2,2 anni con un range da 36 mesi a 6,5 anni. Dopo 6 mesi, 3 pazienti si sono ritirati dallo studio per differenti ragioni, il 77,8% ha riportato eccellenti risultati e il 14% buoni risultati. All'ultimo follow-up, il 55,6% dei pazienti ha riportato un'eccellente analgesia e il 22,2% una buona analgesia. L'aumento del livello di attività, dopo la somministrazione della terapia intratecale, è stato considerato buono dal 30,5% dei pazienti, discreto dal 61%, scarso dal 3% e per il 5,5% dei pazienti non si è manifestato nessun cambiamento nel livello di attività. L'uso di oppioidi orali si è ridotto di più del 50%. Le dosi di morfina sono rimaste stabili durante il trattamento. La dose

iniziale media di morfina intratecale era di 0,5 mg e, alla fine del trattamento, di 2 mg. Nei casi in cui si sono manifestati effetti collaterali o l'analgesia non è stata raggiunta con la somministrazione della morfina intratecale, è stata aggiunta bupivacaina alla morfina in 25 pazienti e clonidina in 6 pazienti. La maggior parte delle complicazioni sono state tecniche e correlate al catetere; nel 25% dei pazienti si sono manifestate, inoltre, complicanze farmacologiche. Il 91% dei pazienti si è mostrato soddisfatto del metodo utilizzato e lo ha considerato superiore ai trattamenti terapeutici provati precedentemente, poiché ha migliorato la loro qualità di vita.

Hassenbusch et al. (1991) (74) hanno condotto uno studio su 7 pazienti con dolore di origine non maligna, a cui è stata somministrata una combinazione di morfina/bupivacaina epidurale. Il follow-up medio si è verificato a 12 mesi e la dose giornaliera di bupivacaina variava da 1 a 14,4 mg. In 3 pazienti, infusioni epidurali di morfina in 0,5% di bupivacaina hanno prodotto nessuna o poca analgesia, senza significativi effetti collaterali. In questi stessi pazienti, infusioni epidurali di sufentanil citrato hanno prodotto una riduzione nella scala del dolore rispettivamente del 92%, 82% e 40%, senza effetti collaterali. Gli altri 4 pazienti hanno raggiunto una più efficace riduzione del dolore quando sono stati passati dalle iniziali infusioni di sufentanil citrato a infusioni di morfina/bupivacaina. In questi pazienti, la riduzione nella scala del dolore, senza effetti collaterali, era rispettivamente del 92%, 76%, 59% e 47%.

Tabella 1. Terapia intraspinale (dolore da cancro)

Autori	Pazienti	Intensità del dolore prima del trattamento	Altri trattamenti prima della terapia spinale	Trattamento	Durata del trattamento	Risultati
Onofrio e Yaksh, 1990	53 pazienti, età media 58 anni		Oppioidi sistemici	IT morfina (3,8mg/d a 2 settimane; 7,8 ± 2,2 mg/d a 16 settimane)	Media 16 settimane	Il 67% dei pazienti ha ottenuto buoni o eccellenti risultati.
Hassenbusch et al., 1990	41 pazienti	VAS 8,6 ± 0,3		EPI morfina (20,7-49,3 mg/d)	Media 7,1 mesi	VAS 3,8 ± 0,4 L'81,2% dei pazienti ha ottenuto una riduzione del dolore del 30%.
Berde et al., 1990	1 paziente			IT bupivacaina (280-400 mg/d)	Media 7 mesi	Soddisfacente riduzione del dolore, ma il paziente ha sviluppato tachifilassi in molte occasioni.
Nitescu et al., 1990	25 pazienti			EPI or IT morfina/bupivacaina	EPI - media 50 giorni, IT -media 37 giorni	Riduzione del dolore più soddisfacente con somministrazione intratecale.
Sjoberg et al., 1991	52 pazienti, età media 58 anni	VAS 7-10/10	Terapia ormonale, agopuntura, neurolisi, morfina epidurale, morfina/bupivacaina epidurale	IT morfina (10-25 mg/d)/bupivacaina	1-305 giorni, (media 23)	44 pazienti VAS 0-2/10. 3,8% dei pazienti trattamento adeguato, 23,1% buono, 59,6% molto buono, 13,5% eccellente. Miglioramento di sonno, andatura e attività quotidiane.
Du Pen e Williams, 1992	61 pazienti			EPI morfina/bupivacaina (0,1-0,5%)	Media 60-120 giorni	La maggioranza dei pazienti ha raggiunto un'adeguata riduzione del dolore.
Follett et al., 1992	37 pazienti, 35 dolore da cancro, 2 dolore di origine non maligna			IT morfina (dose iniziale media 5,4 mg/d)	Media 7,7 mesi	77% dei pazienti buona riduzione del dolore (VAS<2-3/10). 50% sospensione degli oppiacei orali.
Sjoberg et al., 1992	15 pazienti valutati <i>post mortem</i> , età media 68 anni		Trattamento convenzionale del dolore	IT morfina/bupivacaina	4-274 giorni (media 81)	Deficit neurologici non correlati alla durata o alle dosi cumulative del trattamento intratecale.
Van Dongen et al., 1993	17 pazienti			IT morfina/bupivacaina	Media 112 giorni	10 (58%) pazienti hanno ottenuto adeguata analgesia.

Chambers e MacSullivan, 1994	15 pazienti, 12 dolore da cancro, 2 dolore di origine non maligna			IT morfina (max 9,4 mg/d)	Media 14 settimane	83% dei pazienti con dolore da cancro eccellente analgesia (VAS 0-3/10); 17% buona (VAS 4-6/10).
Sjoberg et al., 1994	53 pazienti	VAS 6-10/10		IT morfina (media 6 mg/d)/ bupivacaina (media 50 mg/d)	7-334 (media 29) giorni	Tutti i pazienti hanno raggiunto un'adeguata analgesia (VAS 0-2/10). Effetti collaterali attribuibili alla bupivacaina intratecale.
Erdine et al., 1996	54 pazienti			IT morfina attraverso una pompa controllata dal paziente (max dose 4,94 ± 3,24 mg/d)	Media 235,7 ± 140,43 giorni	Il 91% livello soddisfacente di analgesia (VAS < 2-3/10) Il 44% dei pazienti ha riportato 41 effetti collaterali, efficacemente gestiti senza interruzione del trattamento.
Manfredi et al., 1997	1 paziente, 38 anni		Cicli multipli di trattamento con diversi agenti antineoplastici	EPI sufentanil/ bupivacaina		Il dolore ben controllato fino alla morte.
Tumber e Fitzgibbon, 1998	1 paziente, 48 anni	VAS 8/10	Chemioterapia e radioterapia	IT morfina (dose iniziale 90 e finale 9,6 mg/d)/ bupivacaina/ clonidina	6 settimane	Soddisfazione del paziente e punteggio VAS 3/10.
Van Dongen et al., 1999	20 pazienti, età media 55 anni	I. NRS 5-9/10 II. NRS 6-10/10	Trattamento convenzionale del dolore	I. IT morfina II. IT morfina/ bupivacaina.	I. 51-191 giorni (media 85) II. 22-154 giorni (media 58)	Il gruppo con morfina/bupivacaina ha manifestato un rate di incremento minore nella dose di IT morfina (r=0.0003) rispetto al gruppo con sola morfina (r=0.005). I. NRS 2-4/10 II. NRS 1-4/10
Rauck et al., 2003	119 pazienti, età media 60.6 ± 13.5 anni	NAS 6.1/10	Trattamento convenzionale del dolore	IT morfina solfato (dose iniziale 1,8 mg/d e 5,2 mg/d a 4 mesi).	13 mesi	Ottimi risultati (≥50% riduzione nel punteggio NAS, nell'uso di oppioidi sistemici o nell'opioide complication severity index) riportati nel 83%, 90%, 85% e 91% dei pazienti ai mesi 1, 2, 3, 4.

Tabella 2. Terapia intraspinale (dolore di origine non maligna)

Autori	Pazienti	Intensità del dolore prima del trattamento	Altri trattamenti prima della terapia spinale	Trattamento	Durata del trattamento	Risultati
Hassenbusch et al., 1991	7 pazienti			EPI sufentanil citrato; EPI morfina/ bupivacaina	Media 12 mesi	3 pazienti miglior analgesia (92-82-40%) con sufentanil citrato; 4 pazienti miglior analgesia (92-76-59-47%) con morfina/bupivacaina.
Krames e Lanning, 1993	16 pazienti			IT morfina (1,7-8,9 mg/d); IT morfina/ bupivacaina	Media 27,8 mesi	81% dei pazienti buona o eccellente riduzione del dolore; 19% sufficiente.
Hassenbusch et al., 1995	18 pazienti con dolore neuropatico, età media 50 anni	NRS 7-10/10	Oppioidi sistemici e non oppioidi	IT morfina (12-34 mg/d)	0,8-4,7 anni (media 2,4 ± 0,3)	61% dei pazienti riduzione buona o discreta. Diminuzione dei punteggi NRS dal 39% al 4,3%.
Tutak e Doleys, 1996	26 pazienti (85% FBSS)	VAS 8,9/10	Morfina orale	IT morfina (1,38 mg/d a 3 mesi; 9,34 mg/d a 21 mesi)	23 mesi	VAS 4,9/10 a 12 mesi. Il 77% dei pazienti giudica la propria soddisfazione come buona-eccellente. Attenuazione del dolore del 59% e miglioramento della funzionalità quotidiana del 50%.
Winkelmuller e Winkelmuller, 1996	120 pazienti, età media 54 anni	VAS 93,6/100		IT morfina (incremento del dosaggio da 2,6 a 5,6 mg/d).	Media 3,4 anni	VAS 39,2/100 all'ultimo follow-up. Il 74,2% trae beneficio dal trattamento. Il 92% soddisfatto della terapia e l'81% miglioramento della qualità di vita. Il 4,3% sviluppa tolleranza.
Paice et al., 1996	429 pazienti, 2/3 dolore di origine non maligna, 1/3 dolore da cancro		Interventi chirurgici, blocchi epidurali o stimolazioni del midollo spinale, TENS, FANS, anticonvulsivanti, antidepressivi, oppiacei sistemici	IT morfina (dopo 1 anno dose media di 9,2 mg/d).	14,4 ± 0,57 mesi	Attenuazione media del dolore del 61%. Il 52,4% dei pazienti attenuazione eccellente, il 42,9% buona, il 4,8% scarsa.
Yoshida et al., 1996	18 pazienti (failed back pain)			Morfina intraspinale	24 mesi	4 pazienti (25%) hanno ottenuto benefici. 22 complicazioni.

Van Buyten et al., 1998	32 pazienti			IT morfina	6 mesi	Attenuazione complessiva della sintomatologia dolorosa (p<0,001). Incremento degli effetti collaterali.
Doleys et al., 1998	36 pazienti, età media 45,61 anni	VAS 7,99/10		Terapia intraspinale (media di 7,7 mg/d, range 1-20 mg/d, dopo 21 mesi)	Min. 16 mesi (media 20,17 mesi)	I pazienti riportano un miglioramento del dolore del 60,8%, una diminuzione di farmaci orali del 76,7%, un miglioramento della funzionalità del 47,8%. L'83% dei pazienti buona o eccellente analgesia. VAS 4,60/10.
Anderson e Burchiel, 1999	30 pazienti, età media 58 anni	VAS 61,30/100		IT morfina (max 25 mg/d)	24 mesi	VAS 46,25/100 dopo 24 mesi. 50% dei pazienti riporta una riduzione del dolore del 25%. 20% dei pazienti riporta complicazioni correlate al dispositivo di somministrazione.
Willis e Doleys, 1999	29 pazienti, età media 57.79 anni	VAS 8,91/10		Terapia intraspinale	31 mesi	VAS 5,03/10. Miglioramento del dolore (63,4%), del livello di attività (45,5%), dell'esecuzione di attività (53,8%). 86% dei pazienti riporta risultati buoni o eccellenti. 50% dei pazienti riporta effetti collaterali.
Brown et al., 1999	38 pazienti, età media 48,84 anni (low back pain)			IT oppioidi (3,23 ± 0,54 mg meq./d nei primi 6 mesi e 18,58 ± 2,93 mg meq./d ai mesi 48-54)	Media 50 mesi	I pazienti riportano una riduzione del dolore del 64% e sia loro che i familiari si ritengono soddisfatti del trattamento. Nonostante questi benefici, si rileva un sostanziale indebolimento della funzionalità fisica e un'elevata prevalenza di effetti collaterali.
Roberts et al., 2001	88 pazienti, età media 53,4 anni			IT morfina (9,95 ± 1,49mg/d a 6 mesi e 15,26 ± 2,52 mg/d a 36 mesi)	36,2 mesi	Riduzione media del dolore del 60% nel 74% di pazienti che riporta un incremento nel livello di attività. L'88% dei pazienti riporta soddisfazione.

Franco Gay, 2002	39 pazienti, età media 63,4 anni	VAS 5-10/10	Trattamento convenzionale del dolore	IT morfina (dose iniziale 0.5 mg/d, finale 2 mg/d), bupivacaina, clonidina.	36 mesi - 6,5 anni (media 2,2 anni)	Il 55,6% riporta eccellenti risultati, il 22,2% buoni. Livello di attività: 30,5% buono, 61% discreto, 3% scarso, 5,5% nessun cambiamento. Il 91% dei pazienti soddisfatto del trattamento.
---------------------	--	----------------	---	---	--	---

PARTE SECONDA - GLI OPPIACEI NELLA PRATICA CLINICA

2.1 Interferenza oppioide sulle funzioni neuro-immuno-ormonali

Esistono numerose interazioni fra i più importanti sistemi regolatori dell'organismo ed in particolare fra sistema immunitario, nervoso ed endocrino (75-78).

Fin dagli anni '80, i ricercatori hanno dimostrato che gli oppiacei, endogeni ed esogeni, possono modificare la funzione immunitaria, grazie alla presenza di recettori specifici su monociti, complemento e cellule NK. Peraltro le cellule immunocompetenti possono rilasciare endorfina ed encefaline a seguito di inputs ipotalamo-ipofisari.

Studi recenti di neuroimmunologia comparativa hanno dimostrato che gli oppioidi permettono la comunicazione bi-direzionale tra sistema nervoso, endocrino, vascolare ed immunitario, in un processo di autoregolazione (78, 79).

Si ritiene che queste molecole servano per ridurre o terminare lo stato di allerta ed attivazione delle cellule immunitarie e neuronali conseguente a stimolazione nervosa e/o trauma. Fra le reazioni indotte da traumi/flogosi, vi è la liberazione di citochinine, tra cui l'interleuchina-1 che determina a livello cutaneo liberazione di sostanza P ed attivazione del gene c-fos in varie regioni cerebrali.

La morfina inibisce le risposte immunitarie cellulari al TNF e sostanza P, sopprimendone migrazione, chemiotassi e fagocitosi.

Del resto l'attivazione dei recettori per gli oppiacei di tipo μ è classicamente associata ad immunodepressione ed inibizione di diverse funzioni immunitarie quali proliferazione linfocitaria, produzione di IL-2 ed attività NK.

Peraltro è probabile che le interferenze fra oppioidi e sistema immunitario risultino variabili in relazione a molecola, dosi e durata dell'esposizione.

La somministrazione cronica di morfina modifica numerose funzioni del sistema immunitario, esercitando un ruolo inibitorio sia a livello centrale che periferico.

In un lavoro su pazienti oncologici è stato dimostrato che la morfina utilizzata cronicamente per via orale inibisce l'attività NK (effetto ancor più potente per via spinale), mentre incrementa l'attività cellulare di tipo LAK (azione più marcata per via orale) (80, 81); ciò dimostra come l'immunoinibizione non alteri la reattività.

Grazie a tecniche di biologia molecolare (RT-PCR), è stata accertata la presenza dei recettori μ sui linfociti di soggetti sani e di pazienti trattati con morfina (82). Si può ipotizzare la presenza di una isoforma del recettore μ , poiché è stata osservata una banda alternativa nei linfociti di pazienti trattati cronicamente con morfina. Questo

risultato fa pensare ad una modificazione della proteina recettoriale che viene espressa con diversa modalità e che quindi potrebbe portare l'individuo a sviluppare tolleranza e poi dipendenza fisica. Queste diversità potrebbero derivare da differenti interferenze sul rilascio di neuro-ormoni, PRL e GH (83).

In linea di massima si può affermare che morfina ed oppioidi endogeni esercitano un'azione simile sugli ormoni ipofisari: aumento dell'ormone della crescita (GH) ed inibizione della secrezione di ormone luteotropo (LH), follicolostimolante (FSH) e tireotropina (TSH) (84).

Peraltro, il naloxone è in grado di antagonizzare le variazioni ormonali indotte da oppiacei ed oppioidi endogeni. È probabile che l'azione principale si svolga a livello ipotalamico con il coinvolgimento del sistema monoaminergico; infatti la morfina ed i peptidi oppioidi sembrano in grado di inibire il turnover di dopamina e di aumentare il turnover serotoninergico.

Altri autori, nel tentativo di spiegare l'azione deprimente della morfina sul sistema immunitario, hanno dimostrato la presenza di recettori specifici per gli oppioidi su alcune cellule immunitarie (85): così, la morfina e le beta endorfine agiscono sulla funzione dei linfociti e delle altre cellule del sistema immunitario, determinando immunosoppressione (86), attraverso azione mediata unicamente dai recettori μ .

Occorre comunque approfondire lo studio dell'interferenza dei farmaci oppioidi sul rilascio neuroormonale-immunitario, in modo da determinare gli effetti biologici della somministrazione cronica di morfina.

2.2 Tolleranza e dipendenza

La somministrazione ripetuta di oppiacei può determinare lo sviluppo della tolleranza, la quale può essere definita come lo spostamento verso destra della curva dose-risposta per una sostanza. La tolleranza definita *associativa* è correlata al condizionamento, mentre la cosiddetta tolleranza *farmacologica* è riconducibile al meccanismo d'azione del farmaco. La tolleranza farmacologica può essere dovuta a fattori costituzionali, a variazioni farmacocinetiche o, più di frequente, farmacodinamiche imputabili alla diminuzione degli effetti analgesici correlati a qualche processo di adattamento neurale.

Questi processi sono caratterizzati da una grande variabilità intrapaziente ed interpaziente. La tolleranza ai differenti effetti degli oppiacei si sviluppa a velocità

diverse e può insorgere rapidamente dopo la somministrazione acuta o maturare più gradualmente con il ripetersi delle assunzioni (87, 88).

Lo sviluppo della tolleranza può essere costante durante la somministrazione a lungo termine o apparire e progredire in maniera accelerata nella fase iniziale del trattamento.

Il termine "dipendenza" è spesso applicato a due fenomeni, uno psichico, l'altro fisico, che devono essere chiaramente distinti l'uno dall'altro (89-91). Da una parte si tratta del bisogno irresistibile di assumere il farmaco, dall'altra della sindrome da privazione brusca, che risultano entrambe dall'entrata in contatto dell'organismo con una sostanza. I supporti neuro-anatomici di questi due fenomeni sembrano distinti. Nelle manifestazioni della sindrome da astinenza, intervengono soprattutto strutture bulbari e mesencefaliche quali il locus coeruleus, il nucleo del rafe e la sostanza grigia periacqueduttale. Territori limbici (mesencefalo ventrale, striato ventrale, ippocampo, amigdala, ecc.) sono in gioco soprattutto nel desiderio persistente per gli oppioidi e nel meccanismo della dipendenza che essi generano. Il sistema dopaminergico mesolimbico svolge un ruolo importante (89), poiché è implicato sia negli effetti euforizzanti degli oppioidi, sia nella modulazione dei circuiti dei neuroni, che sono direttamente all'origine delle manifestazioni da astinenza (92).

2.2.1 Meccanismi ipotetici all'origine di tolleranza e dipendenza

Modifiche dei recettori degli oppioidi e/o dei sistemi di trasduzione ad essi associati - Gli oppioidi esercitano le loro azioni mediante recettori di membrana, "clonati" recentemente (93), che sono accoppiati ai loro effettori tramite proteine "G" (vale a dire in grado di legare i nucleotidi guanilici). Si è cercato di scoprire se alterazioni di questi diversi elementi potevano giustificare fenomeni di tolleranza e di dipendenza.

Probabilmente non intervengono modifiche del numero e/o dell'affinità dei recettori degli oppioidi per i loro ligandi. Infatti, quando queste sono (eventualmente) riscontrabili, la tolleranza e la dipendenza si sono già sviluppate; pertanto le alterazioni delle caratteristiche dei recettori sarebbero piuttosto la conseguenza e non la causa della tolleranza e/o della dipendenza.

In compenso, un accoppiamento funzionale tra i recettori degli oppioidi e i loro effettori è uno dei meccanismi probabilmente più implicati nello sviluppo della tolleranza ai morfinomimetici, senza che le cause della mancanza di interazione tra recettori e proteine G siano ancora chiaramente stabilite (94).

Più recentemente è stato suggerito uno squilibrio tra gli effetti inibitori e gli effetti eccitatori degli oppioidi. Infatti, oltre ai recettori responsabili delle azioni "classiche" degli oppioidi, la cui stimolazione provoca effetti inibitori che sfociano in una iperpolarizzazione dei neuroni e in una riduzione della liberazione dei neuromediatori, esistono recettori degli oppioidi la cui stimolazione ha effetti inversi ed eccitatori. Questi recettori "eccitatori" presentano una affinità di gran lunga maggiore per gli agonisti rispetto ai recettori "inibitori" (95). In altre parole, l'effetto della stimolazione dei recettori degli oppioidi - compresa la loro azione analgesica (96) - sarebbe il risultato dell'influenza eccitatrice legata al coinvolgimento dei recettori di alta affinità per gli agonisti e all'azione inibitoria dovuta alla sollecitazione dei recettori di affinità più bassa (97). Il trattamento cronico con un oppioide provoca una riduzione della sua influenza inibitoria insieme ad una ipersensibilità alla sua azione eccitatrice (98, 99). Si ritiene che tali alterazioni possano intervenire nello sviluppo della tolleranza agli effetti inibitori degli oppioidi e nelle manifestazioni della sindrome da astinenza.

Coinvolgimento delle reti di neuroni sollecitate dagli oppioidi e ruolo dei neuropeptidi "anti-oppioidi" - I morfinomimetici influenzano l'attività dei neuroni che sono portatori di recettori degli oppioidi e varie reti di neuroni intervengono in un dato effetto farmacologico di queste sostanze. Numerose regioni centrali e quasi tutti i neurotrasmettitori considerati tali, quali la dopamina, la noradrenalina, la serotonina, l'acetilcolina e il GABA (100), sono stati implicati nella comparsa o nell'espressione di diverse manifestazioni della tolleranza e/o della dipendenza nei confronti della morfina. Recentemente è stato messo l'accento sul ruolo degli amminoacidi eccitatori (AAE). Infatti il blocco di alcuni recettori -NMDA- degli AAE inibisce lo sviluppo della tolleranza agli effetti analgesici della morfina (90).

Alcuni dei neuroni bersaglio dei morfinomimetici potrebbero fare parte di un sistema omeostatico che tende a ridurre l'azione degli oppioidi. In tal modo gli oppioidi attiveranno neuroni che libererebbero dei neuropeptidi svolgendo il ruolo di "antagonisti" endogeni degli oppioidi. L'iperattività dei neuroni a CCK-8 e a NPFF indotta dalla somministrazione prolungata della morfina è in parte all'origine della tolleranza e della dipendenza nei confronti del farmaco (101).

Le differenti ipotesi non si escludono a vicenda; è probabile infatti che i differenti meccanismi contribuiscano a gradi diversi alla comparsa della tolleranza e della dipendenza.

La tolleranza si sviluppa anche in conseguenza della somministrazione spinale di oppioidi, sebbene sembra svilupparsi più lentamente e in misura minore rispetto all'uso degli oppioidi sistemici (102).

PARTE TERZA - DISCUSSIONE SULLA TERAPIA INTRASPINALE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stabilito che l'inadeguato trattamento del dolore da cancro rappresenta un grave problema di salute pubblica in tutto il mondo (103). Si calcola che, nel mondo, siano 10 milioni i nuovi casi di cancro e 6 milioni le morti per questa malattia. Si stima che l'incidenza del cancro, attualmente maggiore nei paesi sviluppati, si sposterà nei paesi in via di sviluppo a causa delle migliori strategie di prevenzione adottate nei primi. Il Programma dell'OMS sul controllo del cancro ha stimato che entro l'anno 2020, circa il 70% dei 20 milioni di nuovi casi di tumore sarà a carico dei paesi in via di sviluppo, dove la maggior parte dei pazienti viene diagnosticata quando la malattia è già agli ultimi stadi.

Più del 50% dei pazienti tumorali non viene sottoposto ad un trattamento adeguato del dolore (23). Il dolore impedisce lo svolgimento delle normali attività quotidiane ed influenza l'appetito, l'umore, l'autostima, i rapporti con gli altri, ed anche la possibilità di muoversi. In alcuni paesi è riportato che il dolore non trattato porta al desiderio di morte, di eutanasia o suicidio assistito (104). La cura del dolore migliora la qualità di vita (104).

Purtroppo il dolore da cancro spesso non viene trattato oppure è trattato con cure inadeguate. L'OMS ha dimostrato che la maggior parte, se non tutti i casi di dolore oncologico, potrebbero essere trattati con buon successo, se venissero messe in atto le conoscenze mediche esistenti e le opportune terapie. Esiste una lacuna nel trattamento: è rappresentata dalla differenza fra ciò che potrebbe essere fatto e ciò che viene fatto realmente nella lotta al dolore da cancro. Questa lacuna è colmabile con l'educazione e con l'informazione del personale sanitario e con un accesso facilitato ai trattamenti analgesici e alle cure palliative (103).

Il Comitato degli Esperti dell'OMS sul Trattamento del Dolore e Cure Attive di Supporto (105), ha affermato nel 1990 che *"la liberazione dal dolore è da considerarsi un diritto di ogni paziente affetto da cancro e l'accesso alla relativa terapia un mezzo per rispettare tale diritto"*.

L'analisi della letteratura riporta che, anche ove si sia instaurato un corretto programma di terapia con farmaci, come da indicazioni della scala analgesica a tre gradini (23), non si raggiunge un controllo del dolore adeguato in circa il 5-15% dei pazienti con dolore da cancro. Vi sono inoltre i dolori classificati come "breakthrough pain" (106) che sono di difficile gestione e controllo sia per la loro imprevedibilità sia per l'assenza di farmaci adeguati. Per far fronte a tali necessità si sono sviluppate nuove formulazioni farmacologiche, come morfina a rilascio immediato, fentanyl transmucoso

(107), e indicazioni a trattamenti invasivi con infusioni degli analgesici nel *liquor*. Questa necessità è stata riconosciuta anche dal gruppo di esperti dell'OMS, che ha modificato nel 1997 la scala sequenziale, aggiungendovi un quarto scalino dedicato alla via intraspinale (30). Tale pratica, però, seppur nota da tempo (31, 32, 33), non ha ancora trovato una diffusione capace di definirne il ruolo: quando utilizzarla, in quali tipologie dolorose si dimostri maggiormente efficace, quali siano i diversi impatti sulla omeostasi biologica dei pazienti (80) e sullo sviluppo della loro patologia primaria.

Lo studio delle vie spinali negli utenti con dolore di origine non maligna è ancora in fase di sviluppo, giacchè molti ostacoli ne limitano la diffusione applicativa. Gli esperti ritengono che si debba utilizzare nelle patologie caratterizzate dalla presenza di dolore persistente per un tempo prolungato, ove le altre strategie terapeutiche siano state verificate e abbiano dimostrato la loro inefficacia o inapplicabilità a causa di gravi effetti avversi (18).

Gli effetti collaterali associati alla somministrazione intratecale di oppiacei o di altri analgesici sono simili a quelli prodotti dalla somministrazione sistemica, ma il rilascio di dosi estremamente basse consente di evitare o minimizzare gli effetti collaterali più importanti, come la depressione respiratoria (34).

Mueller-Schwefe (108) ha recentemente messo a confronto gli effetti collaterali a breve e lungo termine, comunemente osservati con la somministrazione sistemica di oppiacei, rispetto alla somministrazione intratecale. Eccettuata la sedazione, assente nei pazienti trattati per via intratecale, le due vie di somministrazione hanno indotto effetti collaterali a breve termine simili. È stato invece osservato un chiaro vantaggio della morfina intratecale per quanto concerne la stipsi a lungo termine.

Il rischio più serio associato alla morfina intratecale è dovuto allo sviluppo di depressione respiratoria, anche se è estremamente rara (si rileva in meno dell'1% dei casi). Essa può insorgere nelle 3-16 ore successive all'infusione. Per questa ragione i pazienti necessitano di un serrato monitoraggio, soprattutto nelle 24 ore successive ad una infusione o ad un aumento della dose. Iperalgesia, mioclono, ritenzione urinaria, nausea, vomito e prurito sono altri effetti collaterali associati all'utilizzo di oppiacei spinali, soprattutto in pazienti che richiedono dosaggi più alti.

Una lenta titolazione del dosaggio, un adeguato co-trattamento profilattico e uno screening accurato del paziente permettono di evitare numerosi effetti collaterali. La gestione degli effetti collaterali associati alla somministrazione intratecale di oppiacei implica la riduzione della dose di oppiacei, la somministrazione di farmaci adiuvanti o, in casi gravi, la somministrazione di un antagonista recettoriale degli oppiacei. Gli effetti

collaterali si possono ridurre passando ad un altro oppiaceo (per es. idromorfone) o associando bupivacaina o clonidina a una dose minore di morfina.

Come per altri trattamenti invasivi, la somministrazione intratecale comporta alcuni rischi. Naumann et al. (109) sostengono che la somministrazione intratecale di farmaci sia potenzialmente associata a tre categorie principali di eventi avversi: effetti collaterali farmacologici, complicazioni mediche (chirurgiche) e complicazioni tecniche correlate al dispositivo di infusione. Gli autori sostengono che, comunque, i benefici di questa metodica (dosi inferiori, minori effetti collaterali, costo-efficacia e probabile incremento del tasso di sopravvivenza) sopravanzano di gran lunga i possibili rischi e che la prevenzione, il riconoscimento precoce e la rapida gestione degli eventi avversi, consentono di ottimizzare l'esito clinico dei pazienti.

L'accurata selezione dei pazienti è un fattore fondamentale per l'esito positivo del trattamento. La somministrazione intratecale dovrà essere presa in considerazione nei pazienti che evidenziano una mancata risposta al trattamento con oppiacei orali dovuta a inefficacia della terapia o a effetti collaterali intollerabili, un'aspettativa di vita di almeno 3 mesi in base alla diagnosi di uno specialista del dolore e dell'oncologo di riferimento, e una buona circolazione del liquido cerebrospinale (LCS). Prima di iniziare il trattamento è necessario che i pazienti superino un test di screening, che può essere epidurale o intratecale. Per essere considerati candidati ideali alla somministrazione intratecale, i pazienti devono manifestare una riduzione del dolore di almeno il 50% senza effetti collaterali insopportabili verso il farmaco utilizzato. Se un paziente non risponde in maniera ottimale alla morfina si esegue un altro test utilizzando un oppiaceo diverso (per es. idromorfone, fentanyl, sufentanil) oppure, in base al tipo di dolore, un'associazione oppiaceo + anestetico locale (per es. bupivacaina) o clonidina. Una volta impiantata la pompa, la dose iniziale giornaliera di morfina si baserà sulla risposta del paziente alla dose del test di screening. Nel tentativo di limitare gli effetti collaterali, durante il periodo postoperatorio la terapia sarà avviata utilizzando inizialmente una dose intratecale di morfina ridotta del 20% rispetto alla dose del test di screening. Questa dose viene successivamente aumentata del 20% dopo 3-5 giorni fino a raggiungere la dose del test, e quindi con incrementi del 10-20% finché il dolore si attenua o fin quando compaiono effetti collaterali intollerabili.

La gestione dei pazienti attraverso le diverse fasi del trattamento dovrebbe basarsi, infine, su un approccio multidisciplinare che coinvolga psicologi, infermieri, fisioterapisti, assistenti sociali e guide spirituali.

I criteri di scelta che caratterizzano i pazienti con dolore da cancro o con dolore di origine non maligna sono simili, tuttavia pazienti con dolore di origine non maligna richiedono una valutazione psico-sociale più completa.

Per quanto riguarda, infine, il costo-efficacia della terapia intratecale per il trattamento del dolore, Mueller-Schwefe et al. (110) sostengono che, sebbene i costi iniziali legati all'impianto chirurgico di una pompa intratecale sembrano essere sostanzialmente elevati, i costi di mantenimento della somministrazione intratecale risultano significativamente inferiori nel tempo rispetto alle altre vie di somministrazione, riducendo drasticamente il costo complessivo della terapia a lungo termine. L'analisi dei costi di vie alternative (inclusa quella orale) per la somministrazione di oppiacei indica che quella intratecale è la via che presenta il maggior costo-efficacia in pazienti che richiedono una gestione a lungo termine del dolore da cancro (> 3-6 mesi) o del dolore di origine non maligna (> 11-22 mesi).

3.1 Analisi critica degli studi revisionati (Tabella 3)

I 16 lavori da noi analizzati, effettuati su pazienti con dolore da cancro (due dei quali sono di natura prospettica - 42, 48) si aggirano intorno a un numero medio di pazienti trattati di 42,8 ciascuno, ad eccezione di 3 lavori (43, 49, 53) che analizzano casi singoli.

Il punteggio medio VAS prima del trattamento intraspinale, negli studi in cui questo dato viene rilevato, è pari a 7,8/10; dopo il trattamento scende a circa 2,4/10.

La durata media della terapia, per questa popolazione di pazienti, si è aggirata intorno ad una media di 4,4 mesi.

Il 37,5% degli studi sul dolore da cancro (38, 39, 40, 41, 42, 51) ha utilizzato morfina intraspinale; il 50% degli studi (44, 45, 46, 47, 48, 50, 52, 53) una combinazione di oppioidi/bupivacaina; uno studio (43) (6,3%) ha utilizzato infusioni di sola bupivacaina; infine un altro lavoro (49) (6,3%) ha utilizzato una combinazione di morfina/bupivacaina/clonidina.

Circa l'84,6% in media dei pazienti analizzati negli studi da noi revisionati ha raggiunto un livello di analgesia definito come "buono" o "eccellente".

Per quanto riguarda i lavori da noi presi in esame sulla terapia intraspinale dei pazienti con dolore di origine non maligna (14 studi, di cui due prospettici - 54, 63), ad

eccezione di due vaste indagini del 1996 con un numero di pazienti molto elevato (56, 57), il n° medio di pazienti analizzati da ciascuno studio si aggira intorno a 31,4.

Il punteggio medio VAS, negli studi in cui viene rilevato, prima del trattamento intraspinale si aggira intorno a 8,2/10; dopo il trattamento scende fino ad arrivare ad un punteggio medio di 4,6/10.

La durata media degli studi analizzati sul trattamento intraspinale per il dolore di origine non maligna è mediamente di circa 25,6 mesi.

Il 78,6% degli studi (54, 55, 56, 57, 58, 63, 64, 65, 66, 67, 68) ha utilizzato solo morfina oppure oppioidi equivalenti; due studi (72, 74) (14,3%) hanno utilizzato sia oppioidi soli, sia in combinazione con bupivacaina; un lavoro (73) (7,1%) ha utilizzato una combinazione di morfina/bupivacaina/clonidina.

Circa l'80,6% in media dei pazienti analizzati negli studi da noi revisionati ha raggiunto un livello di analgesia definito come "buono" o "eccellente".

Nonostante l'impiego di oppiacei intratecali sia controverso nel trattamento a lungo termine di pazienti con dolore di origine non maligna, a causa di timori legati allo sviluppo di tolleranza e assuefazione (35), gli studi revisionati indicano che nei pazienti che non presentano alcuna anamnesi di disturbi da assuefazione, il trattamento prolungato con morfina intratecale si rivela efficace, senza lo sviluppo di tolleranza o assuefazione.

Tabella 3. Valori medi degli studi revisionati

Tipo di dolore	n° studi revisionati	n° medio di pazienti	Punteggio medio VAS prima	Punteggio medio VAS dopo	Durata media della terapia	Tipo di farmaci * somministrati	Analgesia buona o eccellente
DOLORE DA CANCRO	16 studi	42,8 (+ 3 casi singoli)	7,8/10	2,4/10	4,4 mesi	37,5% M 50% M/B 6,3% B 6,3% M/B/C	84,6% di pazienti in media
DOLORE DI ORIGINE NON MALIGNA	14 studi	31,4 (+ 2 vaste indagini)	8,2/10	4,6/10	25,6 mesi	78,6% M 14,3% M; M/B 7,1% M/B/C	80,6% di pazienti in media

* M morfina; B bupivacaina; C clonidina.

I 30 lavori complessivi da noi revisionati sembrano dimostrare che la somministrazione intratecale di oppiacei attenui efficacemente la sintomatologia dolorifica in pazienti con dolore da cancro o con dolore di origine non maligna, nei quali

gli oppiacei orali non sono più in grado di controllare il dolore o sono associati a effetti collaterali intollerabili. Questa efficacia si rileva sia a breve termine con l'attenuazione di sintomi specifici, che a lungo termine con il miglioramento di parametri clinici quali la funzionalità del paziente, lo stato d'animo, la soddisfazione del trattamento, la qualità della vita e il ridotto consumo di oppiacei orali.

Tuttavia, non risulta sempre semplice trarre conclusioni a causa di alcune carenze rilevate in questi studi. In primo luogo, sono pochi i lavori che presentano un assessment psicologico dei pazienti, mentre è generalmente condiviso che prima di sottoporre un paziente al trattamento intraspinale a lungo termine, dovrebbe essere eseguita un'accurata valutazione psicologica, soprattutto nei pazienti con dolore di origine non maligna, considerando la loro maggiore aspettativa di vita, rispetto ai pazienti con dolore da cancro. Spesso l'assessment psicologico può identificare il paziente che è destinato a fallire con questo tipo di trattamento (18).

In secondo luogo, negli studi sono poco menzionati i metodi di screening utilizzati per testare la risposta alla terapia intraspinale. Spesso si tratta di una singola dose di farmaco oppure di una continua infusione attraverso cateteri esterni.

Negli studi revisionati non sono presenti randomizzazioni, gruppi di controllo e disegni a doppio cieco, ad eccezione dello studio di Van Dongen et al. del 1999 (48), i quali in un'analisi prospettica a doppio cieco hanno confrontato un gruppo di pazienti trattati con morfina e un altro gruppo trattato con una combinazione di morfina e bupivacaina, per determinare la differenza nella progressione della dose di morfina intratecale. È auspicabile che i disegni di futuri studi siano randomizzati e a doppio cieco, e che ci siano studi controllati che mettano a confronto la terapia intraspinale con i metodi convenzionali.

Sono, inoltre, pochi i lavori che definiscono il tipo di dolore dei pazienti. Questo costituisce un fattore importante in quanto il dolore neuropatico è meno responsivo agli oppioidi, rispetto al dolore nocicettivo. Comunque, a causa della natura multifattoriale di alcune condizioni di dolore cronico, può risultare più semplice categorizzare il dolore in base alla regione coinvolta.

Non tutti gli autori riferiscono quali altri analgesici sono usati o lo scarto dal prima al dopo uso della via spinale; mancano i dati di sopravvivenza media nei pazienti con malattia tumorale per valutare se l'uso intratecale possa incidere sullo stato di progressione della malattia e non sono, inoltre, presenti protocolli standard per selezionare, incrementare o cambiare il farmaco utilizzato per il trattamento intraspinale.

La maggior parte dei lavori da noi analizzati è di natura retrospettiva, mentre è auspicabile che in futuro si sviluppino un numero sempre più elevato di analisi prospettiche a lungo termine, per una valutazione più accurata dell'efficacia terapeutica.

Infine, sono pochi gli autori che hanno indagato la sfera funzionale per valutare l'impatto sulla qualità di vita dei pazienti (soddisfazione globale, grado di autonomia nell'effettuare le attività quotidiane, il miglioramento della capacità funzionale, lo stato d'animo). Non tutti gli autori usano strumenti di valutazione simili nella valutazione dell'efficacia dei sistemi spinali, probabilmente come conseguenza del fatto che non esistono metodi standardizzati per la valutazione dei risultati. L'unico strumento comune di indagine, che permette di confrontare l'efficacia clinica, è costituito dalla scala analogica del dolore (VAS).

A questo proposito, Brown et al. (68), nel 1999, hanno proposto un modello per la valutazione della terapia intratecale con oppioidi a lungo termine, in pazienti con dolore intrattabile di origine non maligna. Questa analisi multidimensionale vuole offrire una caratterizzazione complessiva dei risultati, utilizzando sia misure generiche, che specifiche di malattia, fornendo una comprensiva base di informazioni che caratterizzi più accuratamente i risultati clinici, rispetto ai soli punteggi di soddisfazione del paziente o alla sola scala numerica del dolore.

Negli studi revisionati, morfina e bupivacaina sono i farmaci più frequentemente utilizzati per le infusioni intratecali, soprattutto per il trattamento del dolore da cancro. La bupivacaina potenzia e agisce sinergicamente con gli oppioidi nel trattamento del dolore. Lo studio di Van Dongen et al. (46) riporta che il 58% di 17 pazienti, che non avevano raggiunto un'adeguata analgesia con l'utilizzo di sola morfina, hanno ottenuto un'efficace riduzione del dolore con l'aggiunta di bupivacaina. Nello studio prospettico a doppio cieco del 1999, di nuovo Van Dongen et al. (48) hanno riportato un rate di incremento minore, nella dose di morfina intratecale, nel gruppo di pazienti trattati con morfina e bupivacaina, rispetto al gruppo trattato con sola morfina.

Nonostante gli ottimi risultati ottenuti con morfina e bupivacaina, diverse difficoltà rimangono, in particolar modo nel trattamento del dolore neuropatico. La clonidina (un'antagonista α -2-adrenergico) è un farmaco che può essere d'aiuto in questi casi. È stato riportato che la somministrazione spinale di clonidina non solo ha un'azione sinergica quando viene somministrata insieme agli oppioidi, ma è anche un potente agente analgesico quando è usata sola, soprattutto nel trattamento del dolore neurogenico (111, 112, 113).

Negli studi da noi revisionati, Tumber e Fitzgibbon (49) hanno trattato con successo un caso di un uomo di 48 anni, con dolore da cancro difficile da trattare,

attraverso continue infusioni intratecali di una combinazione di morfina/bupivacaina/clonidina. Nello studio riportato da Maria Luisa Franco Gay (73), condotto su 39 pazienti con dolore cronico di origine non maligna trattati con morfina intratecale, sono stati aggiunti bupivacaina in 25 pazienti e clonidina in 6 pazienti, in quei casi in cui si erano manifestati effetti collaterali o l'analgesia non era stata raggiunta con la sola somministrazione di morfina intratecale.

Diversi effetti collaterali farmacologici si sono riscontrati in associazione al trattamento intraspinale, benchè raramente si siano rivelati seri o rischiosi per la vita e si siano dimostrati generalmente reversibili con decrementi del dosaggio o sospensione del farmaco. Laddove gli effetti collaterali associati alla morfina intratecale non sono correlati alla dose, gli eventi avversi indotti da bupivacaina, appaiono correlati al dosaggio. Effetti collaterali quali parestesia, blocco senso-motorio, ipotensione arteriale e ritenzione urinaria sono associati agli effetti anestetici della bupivacaina a livello spinale, usualmente correlati a dosaggi giornalieri superiori a 45 mg (47).

Conclusioni

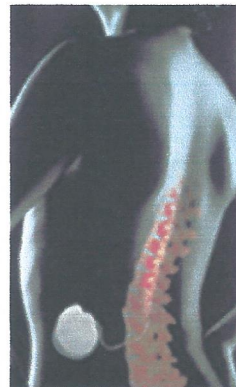
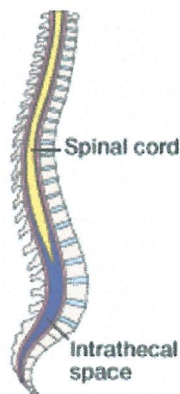
La somministrazione intratecale di farmaci, da parte di personale qualificato, potenzia significativamente l'attenuazione del dolore e migliora la qualità della vita dei soggetti idonei a questo tipo di trattamento, riducendo il rischio di eventi avversi e complicazioni.

Secondo le indicazioni scaturite dall'*International Consensus Conference* (37), svoltasi in Belgio nel 1998, il pre-requisito fondamentale per applicare correttamente la terapia intratecale con oppiacei è rappresentato da un adeguato training professionale riguardante: procedure di impianto del catetere e della pompa, complicazioni sistemiche, approccio multidisciplinare, anatomia, fisiologia e neurofarmacologia dei centri neuromodulatori del midollo spinale e del cervello.

Sono comunque necessari ulteriori studi prospettici, a lungo termine, per valutare pienamente la sicurezza e l'efficacia della somministrazione intratecale di oppiacei per l'attenuazione del dolore.

Sarebbe importante verificare non solo l'efficacia degli studi nel controllo del dolore, ma anche il diverso impatto biologico delle differenti vie di somministrazione (sistemica *versus* intratecale), riflettendo su quale impatto vi sia sullo stato di salute generale del paziente.

Appendice - Pompe impiantabili per l'infusione programmabile

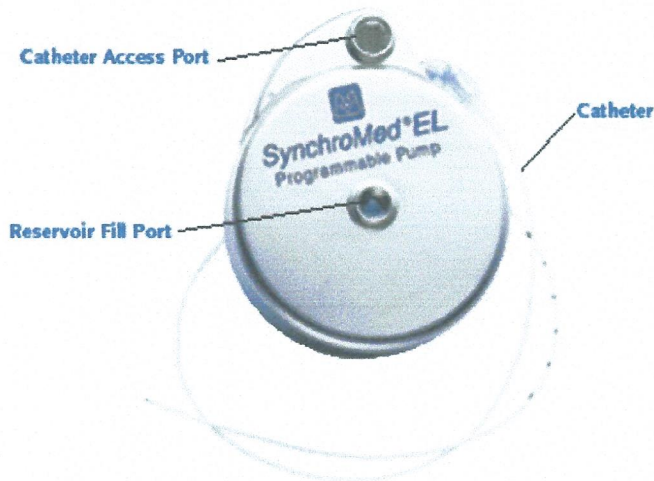


Le pompe d'infusione programmabili sono utilizzate nel trattamento del dolore cronico da cancro e di origine non maligna con somministrazione intratecale, permettendo la somministrazione del farmaco con semplicità e autonomia. Grazie ai loro sistemi di controllo elettronici e meccanici che permettono di associare precisione, affidabilità e facilità d'uso, consentono l'infusione di liquidi al paziente per periodi che possono variare da alcune ore a giorni o addirittura mesi, durante i quali è indispensabile un rigoroso controllo delle quantità infuse. In questo modo la terapia con queste pompe permette la somministrazione solo quando necessario per il paziente, mantenendo l'ammontare del farmaco entro limiti prescritti.

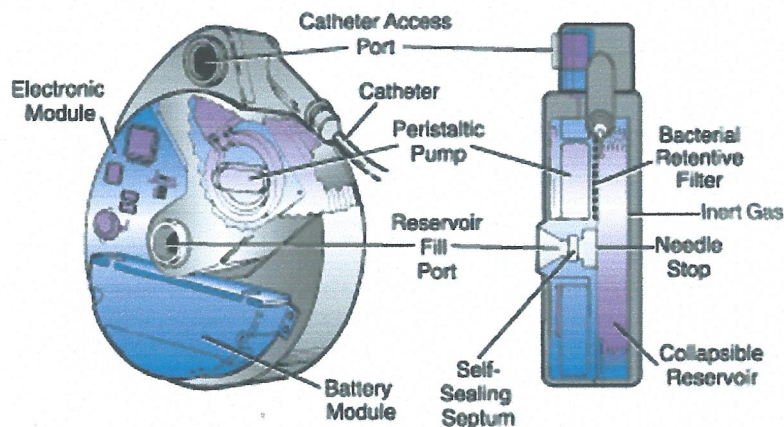
Tutti i sistemi d'infusione sono costituiti da due parti: un meccanismo di erogazione del fluido e un sistema di controllo della velocità d'infusione. Il meccanismo di controllo può essere a *circuito aperto* dove la velocità d'infusione è selezionata a priori dal personale, o a *circuito chiuso*, in cui la risposta del paziente è utilizzata per regolare automaticamente la velocità d'infusione.

Grazie ad un'operazione chirurgica vengono impiantati nel corpo una pompa programmabile ed un catetere.

Cuore del sistema infusionale, che viene comunemente chiamato pompa, è un disco metallico del diametro di 7 cm e dello spessore di 3 cm (peso 180 gr.) realizzato interamente in titanio e silicone, materiali scelti per la loro alta biocompatibilità. La pompa è provvista di un filtro antibatterico e di un punto d'accesso secondario, che permette un accesso diretto al catetere e di conseguenza allo spazio ove questo termina.



La pompa comprende 3 camere sigillate: una contiene il propellente del serbatoio, la seconda un modulo elettronico ibrido e la batteria e la terza contiene una pompa peristaltica e il serbatoio per il farmaco.



La pompa peristaltica spinge il farmaco attraverso un connettore elastomerico dal serbatoio ad un catetere e quindi fino al sito di somministrazione.

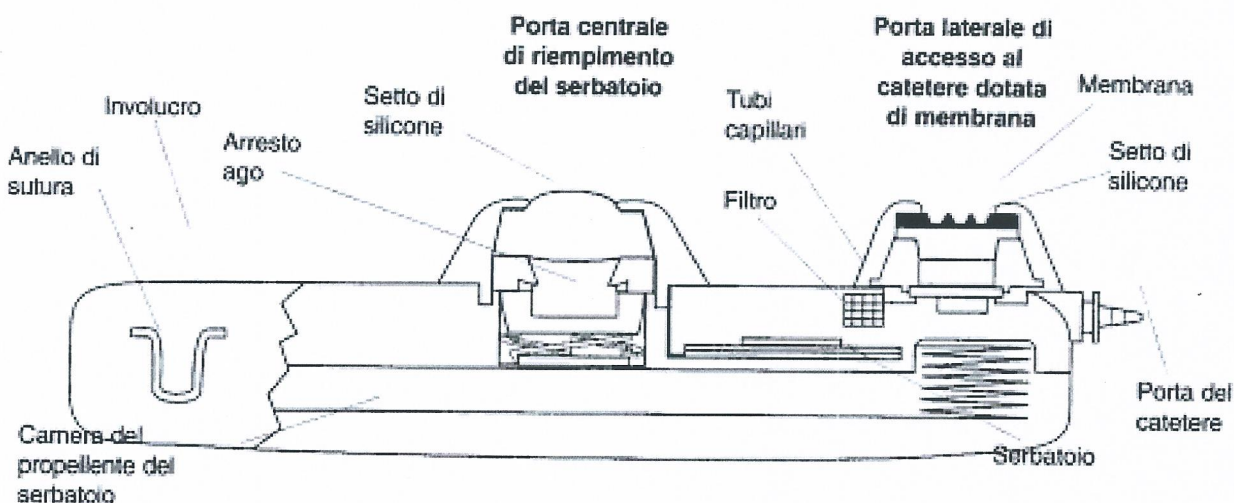
I circuiti elettronici controllano il funzionamento della pompa, mentre la valvola del serbatoio è importante perché impedisce l'ulteriore introduzione di fluido nel serbatoio, una volta raggiunta la sua piena capacità. Una pompa di questo genere è affidabile e maggiormente sicura rispetto ad altri sistemi con propulsore unicamente a gas, poiché non viene influenzata da variazioni di temperatura o pressione, assicurando un accurato controllo della quantità da infondere.

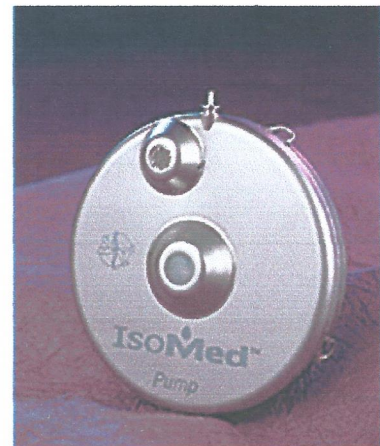
Nella parte posteriore la struttura presenta il serbatoio per il farmaco della capacità di 18 ml, realizzato in lamelle di titanio.

Nella metà superiore si trova la parte elettronica costituita da:

- una batteria al litio-tionil cloruro con 44 mesi di autonomia ad un flusso continuo di 0.5 ml/die;
- un'antenna che stabilisce un contatto con l'operatore.

Il modulo elettronico costituisce la memoria del sistema, dove sono conservati tutti i dati del farmaco quali concentrazione, quantità residua, unità di misura e dati relativi allo schema infusoriale (quantità e tempi).



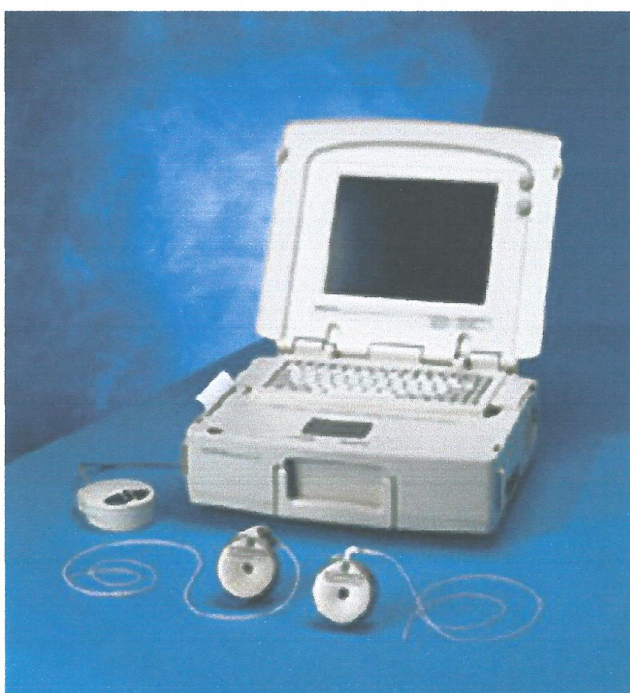


Durante i periodi di riposo dal farmaco, la pompa viene riempita con soluzione fisiologica consentendo così un continuo lavaggio del catetere, come prevenzione del rischio di occlusione derivante dalla risalita del sangue, nel caso il catetere rimanga vuoto per lungo tempo.

Le operazioni di rifornimento nella fase post-impianto si limitano alla puntura, attraverso la cute con un ago Huber, del setto autosigillante la cui porta è in leggero rilievo così da essere localizzato per palpazione dal medico.



Un programmatore interagisce con la pompa stabilendo un contatto in radiofrequenza grazie al quale è possibile ottenere un rapporto dei parametri di programmazione e della prescrizione di farmaco (quantità e tempi d'infusione). Con un solo programmatore è possibile seguire tutti i pazienti per controlli periodici e per le emergenze.



Parametri programmabili:

- data e ora di inserimento della prescrizione in corso;
- identificazione del paziente, nome e concentrazione del farmaco;
- modo d'infusione, dosaggio del farmaco e velocità di somministrazione;
- volume del serbatoio e impostazione allarme esaurimento serbatoio;
- controllo allarme esaurimento batteria (acustico).

Le pompe sono provviste di sistemi d'allarme acustici che entrano in funzione in caso di:

- farmaco in esaurimento (scende al di sotto del livello di riserva);
- batteria in esaurimento;
- alterazioni della memoria di programmazione.

Ogni allarme entra in funzione ad intervalli specifici (tra 4 e 16 secondi) finché non viene disattivato dal programmatore mediante telemetria.

Il sistema d'allarme ha una componente acustica di tipo elettronico intermittente con intensità tale da poter essere avvertita dal paziente e una componente visiva che viene evidenziata sullo schermo del programmatore.

Vantaggi

- La pompa è programmata per somministrare il farmaco nei momenti e nelle quantità determinate dal medico e nella zona del corpo dove ha la massima efficacia, al fine di rispondere al meglio ai bisogni del paziente.
- Effetto ottimale con dosaggi di farmaci estremamente ridotto, anche 1/400 o 1/1000 rispetto alla somministrazione parenterale.
- Facile variazione della quantità di farmaco somministrata agendo direttamente con il programmatore senza dover modificare la concentrazione della soluzione contenuta nel serbatoio.
- Il paziente non dovrà sottoporsi ad iniezioni di farmaco frequenti. L'iniezione è necessaria soltanto per il rifornimento periodico della pompa.
- Assenza o scarsa incidenza degli effetti collaterali.
- Miglioramento della qualità di vita del paziente.
- Diminuzione delle infezioni.
- Somministrazione del farmaco secondo lo schema più appropriato per il paziente.
- Differenti modalità d'infusione: di un singolo bolo a tempo determinato, di boli discreti ad intervalli determinati, continua.

Rischi potenziali

- Come per qualsiasi intervento chirurgico, vi è un leggero rischio di infezione al punto di impianto.
- Il catetere potrebbe ostruirsi o aggrovigliarsi , o spostarsi.
- La batteria che alimenta la pompa può iniziare ad esaurirsi, oppure un componente del dispositivo può guastarsi, rendendo necessaria la sostituzione della pompa.

Se dovesse verificarsi uno degli eventi citati l'équipe medica dovrà intervenire prontamente a salvaguardia della salute del paziente.

Bibliografia

1. Paice JA et al. Clinical realities and economic considerations: efficacy of intrathecal pain therapy. *J Pain Symptom Manage* 1997;14 (Suppl.):S14-S26.
2. Niles R. Pharmacologic management of cancer pain. *Nurs Clin North Am* 1995;30:745-763.
3. Staats PS. Cancer pain: beyond the ladder. *J Back Musculoskeletal Rehabil* 1998;10:69-80.
4. Bonica JJ. Cancer pain. In: Bonica JJ, ed. *The Management of Pain*. 2nd ed. Philadelphia/London: Lea and Febiger; 1990:400-460.
5. Piovezan AP et al. Endothelin-1-induced ET(A) receptor-mediated nociception, hyperalgesia and oedema in the mouse hind-paw: modulation by simultaneous ET(B) receptor activation. *Br J Pharmacol* 2000;129:961-968.
6. Jarvis MF et al. ABT-627, an endothelin ET(A) receptor-selective antagonist, attenuates tactile allodynia in a diabetic rat model of neuropathic pain. *J Pharmacol* 2000;388:29-35.
7. Fareed MU et al. *J Pain* 1999;1:46-53.
8. Giaid A et al. Endothelin 1, an endothelium-derived peptide, is expressed in neurons of the human spinal cord and dorsal root ganglia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86(19):7634-7638.
9. Kar S et al. Quantitative autoradiographic localisation of [125I] endothelin-1 binding sites in spinal cord and dorsal root ganglia of the rat. *Neurosci Lett* 1991;133(1):117-120.
10. Wacnik PW et al. Functional interactions between tumor and peripheral nerve: morphology, algogen identification, and behavioral characterization of a new murine model of cancer pain. *J Neurosci* 2001;21:9355-9366.
11. Dahlof B et al. Regional haemodynamic effects of endothelin-1 in rat and man: unexpected adverse reaction. *J Hypertension* 1990;8:811-818.
12. Carducci MA et al. Atrasentan, an endothelin-receptor antagonist for refractory adenocarcinomas: safety and pharmacokinetics. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2171-2180.
13. Davar G et al. Behavioral signs of acute pain produced by application of endothelin-1 to rat sciatic nerve. *NeuroReport* 1998;9:2279-2283.
14. Gokin AP et al. Local injection of endothelin-1 produces pain-like behavior and excitation of nociceptors in rats. *J Neurosci* 2001;21(14):5358-5366.

15. McGuire DB. Cancer pain: pathophysiology of pain in cancer. *Cancer Nurs* 1989;12:310-315.
16. Portenoy RK. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. *Lancet* 1992;339:1026-1031.
17. Grossman SA et al. Current management of pain in patients with cancer. *Oncol* 1994;8:93-107.
18. Krames ES, Olson K. Clinical realities and economic considerations: patient selection in intrathecal therapy. *J Pain Symptom Manage* 1997;14 (Suppl.): S3-S13.
19. Latham J, Davis BD. The socioeconomic impact of chronic pain. *Disabil Rehabil* 1994;16:39-44.
20. Brattberg G et al. The prevalence of pain in a general population. The results of a postal survey in a county of Sweden. *Pain* 1989;37:215-222.
21. Gureje O et al. Persistent pain and well-being. A World Health Organization study in primary care. *JAMA* 1998;280:147-151.
22. Leitmann R et al. National Pain Survey. New York: Louis, Harris and Associates, 1994.
23. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva, Switzerland: WHO, 1986.
24. Marshall KA. Managing cancer pain: basic principles and invasive treatments. *Mayo Clin Proc* 1996;71: 472-477.
25. Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1996;335:1124-1132.
26. Foley KM. Controversies in cancer pain. Medical perspectives. *Cancer* 1989;63:2257-2265.
27. Stjernsward J, Teoh N. The scope of the cancer pain problem. In: Foley KM, ed. *Advances in Pain Research and Therapy*. New York: Raven Press, Ltd. 1990; 7-12, 16.
28. Schug SA, Zech D, Don U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:27-32.
29. Zech DFJ, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995;63:65- 76.
30. Catala E. Intrathecal administration of opiates in cancer patients. Paper presented at a satellite symposium of the European Federation of IASP Chapters Second Congress; September 22-23, 1997; Barcelona, Spain.

31. Wang JF, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979;50:149-151.
32. Coombs DW, Saunders RL, Gaylor MS, Pageau MG, Leith MG, Schaiberger C. Continuous epidural analgesia via implanted morphine reservoir. *Lancet* 1981; 2: 425-426.
33. Kwan JW. Use of infusion devices for epidural or intrathecal administration of spinal opioids. *Am J Hosp Pharm* 1990;47 (Suppl. 1):S18-S23.
34. Lamer TJ. Treatment of cancer-related pain: when orally administered medications fail. *Mayo Clin Proc* 1994;69:473-480.
35. Krames ES. Intraspinal opioid therapy for chronic nonmalignant pain: current practice and clinical guidelines. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11 :333-352.
36. Portenoy RK. Clinical realities and economic considerations: Introduction. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14 (Suppl.):SI-S2.
37. Task Force of the European Federation of IASP Chapters (EFIC). Neuromodulation of pain: a consensus statement prepared in Brussels 16-18 January. *Eur J Pain* 1998;2:203-209.
38. Onofrio BM. and Yaksh TL. Long-term pain relief produced by intrathecal morphine infusion in 53 patients. *J Neurosurg* 1990;72:200-209.
39. Follett KA et al. Response of intractable pain to continuous intrathecal morphine: a retrospective study. *Pain* 1992;49:21-25.
40. Chambers FA, MacSullivan R. Intrathecal morphine in the treatment of chronic intractable pain. *Ir J Med Sci* 1994;163:318-321.
41. Erdine Söztakçin S, Yucel A. Intrathecal morphine delivered by implanted manual pump for cancer pain. *Pain Digest* 1996;6:161-165.
42. Rauck RL et al. Long-term intrathecal opioid therapy with a patient-activated, implanted delivery system for the treatment of refractory cancer pain. *The Journal of Pain* 2003;4(8):441-447.
43. Berde CB et al. Subarachnoid bupivacaine analgesia for seven months for a patient with a spinal cord tumor, *Anesthesiology* 1990;72:1094-1096.
44. Sjöberg M et al. Long-term intrathecal morphine and bupivacaine in "refractory" cancer pain. I. Results from the first series of 52 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:30-43.
45. Sjöberg M et al. Neuropathologic findings after long-term intrathecal infusion of morphine for pain treatment in cancer patients. *Anesthesiology* 1992; 76:173-186.

46. Van Dongen RTM et al. Long-term intrathecal infusion of morphine and morphine/bupivacaine mixtures in the treatment of cancer pain: a retrospective analysis of 51 cases. *Pain* 1993;55:107-111.
47. Sjöberg M et al. Long-term intrathecal morphine and bupivacaine in patients with refractory cancer pain. Results from a morphine: bupivacaine dose regimen of 0,5:4,75 mg/ml. *Anesthesiology* 1994;80:284-297.
48. Van Dongen RTM et al. Intrathecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progression during long-term intrathecal infusion in cancer patients. *The Clinical Journal of Pain* 1999;15:166-172.
49. Tumber PS, Fitzgibbon DR. The control of severe cancer pain by continuous intrathecal infusion and patient controlled intrathecal analgesia with morphine, bupivacaine and clonidine. *Pain* 1998;78:217-220.
50. Nitescu P et al. Epidural vs intrathecal morphine-bupivacaine: assessment of consecutive treatment in advanced cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:18-26.
51. Hassenbusch SJ et al. Constant infusion of morphine for intractable cancer pain using an implanted pump. *J Neurosurg* 1990;73:405-409.
52. Du Pen SL et al. Chronic epidural bupivacaine-opioid infusion in intractable cancer pain. *Pain* 1992; 49:293-300.
53. Manfredi PL et al. High-dose epidural infusion of opioids for cancer pain: cost issues. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:118-121.
54. Hassenbusch et al. Long-term intraspinal infusions of opioids in the treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:527-543.
55. Tutak U, Doleys DM. Intrathecal infusion systems for treatment of chronic low back and leg pain of noncancer origin. *South Med J* 1996;89:295-300.
56. Winkelmuller M, Winkelmuller W. Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology. *J Neurosurg* 1996; 85:458-467.
57. Paice JA, Penn RD, Shott S. Intraspinal morphine M. for chronic pain: a retrospective, multicenter study. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:71-80.
58. Van Buyten JP. Outcomes of intrathecal morphine. Presented at: Advanced Interventional Pain Therapies Meeting, European Continuing Medical Training (ECMT) Symposium; May 1998; Tenerife, Spain.
59. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975;1:277-299.
60. Fairbank JCT, Davies JB, Mbaot JC, O'Brien JP. The Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire. *Physiotherapy* 1980;66:271-273.

61. McDowell, Newell C. *Measuring Health: A Guide to Rating Scales and Questionnaires*. New York: in Oxford University Press; 1987.
62. Schmidt AJM. Pijnmeting, capaciteitsgroep medische psychologie. Maastricht, The Netherlands: RU Limburg; 1982:242-246.
63. 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.
64. Roberts LJ et al. Outcome of intrathecal opioids in chronic non-cancer pain. *European Journal of Pain* 2001;5(4):353-361.
65. Yoshida GM et al. Evaluation of continuous intraspinal narcotic analgesia for chronic pain from benign causes. *A J Orthop* 1996;693-694.
66. Doleys DM, Coletton M, Tutak U. Use of intraspinal infusion therapy with non-cancer pain patients: follow-up and comparison of worker's compensation vs. non-worker's compensation patients. *Neuromodulation* 1998;1(3):149-159.
67. Willis KD, Doleys DM. The effects of long-term intraspinal infusion therapy with non-cancer pain patients: evaluation of patients, significant-other and clinic staff appraisals. *Neuromodulation* 1999;2:241-253.
68. Brown J et al. Disease-specific and generic health outcomes: a model for the evaluation of long-term intrathecal opioid therapy in noncancer low back pain patients. *Clin J Pain* 1999;15(2):122-131.
69. Beck A et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:53-63.
70. Kaplan RM et al. The reliability, stability, and generalizability of a health status index. In: Proceedings of the Social Statistics Section. American Statistical Association, 1978:704-9.
71. Ware et al. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the medical outcomes study. *Med Care* 1998;33:AS264-79.
72. Krames E, Lanning RM. Intrathecal infusional analgesia for nonmalignant pain: analgesic efficacy of intrathecal opioid with or without bupivacaine. *J Pain Symptom Manage* 1993;8:539-548.
73. Franco Gay ML. Spinal morphine in nonmalignant chronic pain: a retrospective study in 39 patients. *Neuromodulation* 2002;5(3):150-159.
74. Hassenbusch et al. Sufentanil citrate and morphine/bupivacaine as alternative agents in chronic epidural infusions for intractable non-cancer pain. *Neurosurgery* 1991;29:76-82.

75. Gala RR. Prolactin and growth hormone in the regulation of the immune system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991;198(1):513-27.
76. Besedovsky HO et al. Immune-neuroendocrine interactions. *J Immunol* 1985;135:750-4.
77. Buzzetti R et al. A critical assessment of the interactions between the immune system and the hypothalamopituitary-adrenal axis. *J Endocrinol* 1989;120:183-9.
78. Di Stefano GB et al. Opioid and opiate immunoregulatory process. *Crit Rev Immunol* 1996;16:109-44.
79. Wybran J, Govaerts A. Suggestive evidence for morphine and methionine-enkephalin receptors-like on normal blood lymphocytes. *Immunol* 1979;123:1068-70.
80. Provinciali M, Raffaelli W. Evaluation of NK and LAK cell activities in neoplastic patients during treatment with morphine. *Intern J Neuroscience* 1991;59:127-33.
81. Shavit Y, Liebeskind JC. Opioid peptides mediate with suppressive effects of stress on natural killer cell cytotoxicity. *Science* 1984;223:188-92.
82. Raffaelli W. Abstracts 6th INS World Congress 2003;21-22 (N. 35).
83. Bruni JF. Effects of naloxone, morphine and methionine enkephalin on serum prolactin, luteinizing hormone and growth hormone. *Life Sci* 1977;21:461-72.
84. Raffaelli W. Gli oppiacei nel dolore cronico non da cancro. Ruolo di buprenorfina transdermica. *Minerva Med* 2004;95(Suppl. 1 al N. 3):9-20.
85. Ovadia H. Opiate binding has been observed on NK cells. *J Neuroimmunol* 1989.
86. Taub DD. Immunomodulatory activity of u and k-selective opioid agonist. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:360-364.
87. Collin E, Cesselin F. Neurobiological mechanisms of opioid tolerance and dependence. *Clin Pharmacol* 1991 ;14:465-488.
88. Portenoy RK. Tolerance to opioid analgesics: clinical aspects. *Cancer Surveys* 1995;21:49- 65.
89. Stinus L. Dépendance et tolérance aux opiacés; approche neurobiologique. In: La douleur chez l'enfant: échelles d'évaluation, traitements médicamenteux. A Gauvain-Piquard, I Murat, G Pons (eds). Springer-Verlag, Paris 1993:53-69.
90. Trujillo KA, Akil H. Opiate tolerance and dependence: recent findings and synthesis. *New Biologist* 1991;3:915-923.
91. Stolerman I. Drugs of abuse: behavioural principles, methods and terms. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:170-176.

92. Harris GC, Aston-Jones G. Involvement of D2 dopamine receptors in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome. *Nature* 1994;371:155-7.
93. Reisine T, Bell GI. Molecular biology of opioid receptors. *Trends Neurosci* 1993;16:506-10.
94. Collin E, Cesselin F. Neurobiological mechanisms of opioid tolerance and dependence. *Clin Neuropharmacol* 1991;14:465-88.
95. Crain SM, Shen KF. Opioids can evoke direct receptor-mediated excitatory effects on sensory neurons. *Trends Pharmacol Sci* 1990;11:77-81.
96. Shen KF, Crain SM. Antagonists at excitatory opioid receptors in sensory neurons in culture increase potency and specificity of opiate analgesics and attenuate development of tolerance/dependence. *Brain Res* 1994; 636:286-97.
97. Cruciani RA, Dvorkin B, Morris SA, Crain SM, Makman MH. Direct coupling of opioid receptors to both Gs and Gi proteins in F-11 neuroblastoma X sensory neuron hybrid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:3019-23.
98. Crain SM, Shen KF, Chalazonitis A. Opioids excite rather than inhibit sensory neurons after chronic exposure of spinal cord-ganglion cultures. *Brain Res* 1988;455:99-109.
99. Gintzler AR, Chan W, Glass J. Evoked release of methionine enkephalin from tolerant/dependent enteric ganglia: paradoxical dependence on morphine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:2537-39.
100. Redmond DE, Krystal JH. Multiple mechanisms of withdrawal from opioid drugs. *Ann Rev Neurosci* 1984;7:443-78.
101. Cesselin F. Opioid and anti-opioid peptides. *Fund Clin Pharmacol* 1995.
102. Sabbe MB, Yaksh TL. Pharmacology of spinal opioids. *J Pain Sympt Manage* 1990;5:191-203.
103. World Health Organization Programme on Cancer Control. Developing a global strategy for cancer. Editor: Karol Sikora, March 1998.
104. World Health Organization. Achieving balance in national opioids control policy: guidelines for assessment. Geneva, Switzerland: WHO, 2000.
105. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care: Report of a WHO expert committee (Technical Report Series 804). Geneva, Switzerland: WHO, 1990.
106. Mercadante S et al. Episodic (breakthrough) pain. Consensus Conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002.
107. Gardner-Nix J. Oral transmucosal fentanyl and sufentanyl for incident pain. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:627.

108. Muller-Schwefe G. Criteria for measuring outcomes of intrathecal therapy. Presented at 4th International Congress of the International Neuromodulation Society; September 20 1998; Lucerne, Switzerland.

109. 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.

110. Mueller-Schwefe G et al. Costo-efficacia della terapia intratecale per il trattamento del dolore. *Neuromodulation* 1999 (edizione speciale di aprile):27-35.

111. Eisenach J et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 1995;61:391-399.

112. Yaksh T. Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacol Biochem Behav* 1985;22:845-858.

113. Levy R et al. Analgesic action of acute and chronic intraspinaly administered opiate and alpha2 agonists in chronic neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62:279-289.