

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'opioid complication severity index ($p < 0,01$). Ottimi risultati (50% riduzione nel punteggio NAS, nell'uso degli oppioidi sistemici, o nell'opioid 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%.
Winkelmueller e Winkelmueller, 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.
---------------------	--	----------------	---	---	--	---