

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.