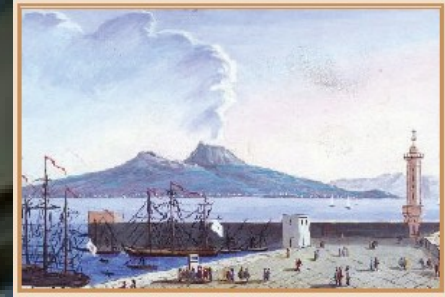


AORN Monaldi-Napoli
UOC di Anestesia e Rianimazione
Direttore: Dr. Antonio Corcione



TERAPIA DEL DOLORE: ASPETTI CLINICI

Alfonso Papa



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA
E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE

XXIX

Congresso Nazionale

SIFO

NAPOLI

12 - 15 Ottobre 2008

Mostra D'Oltremare



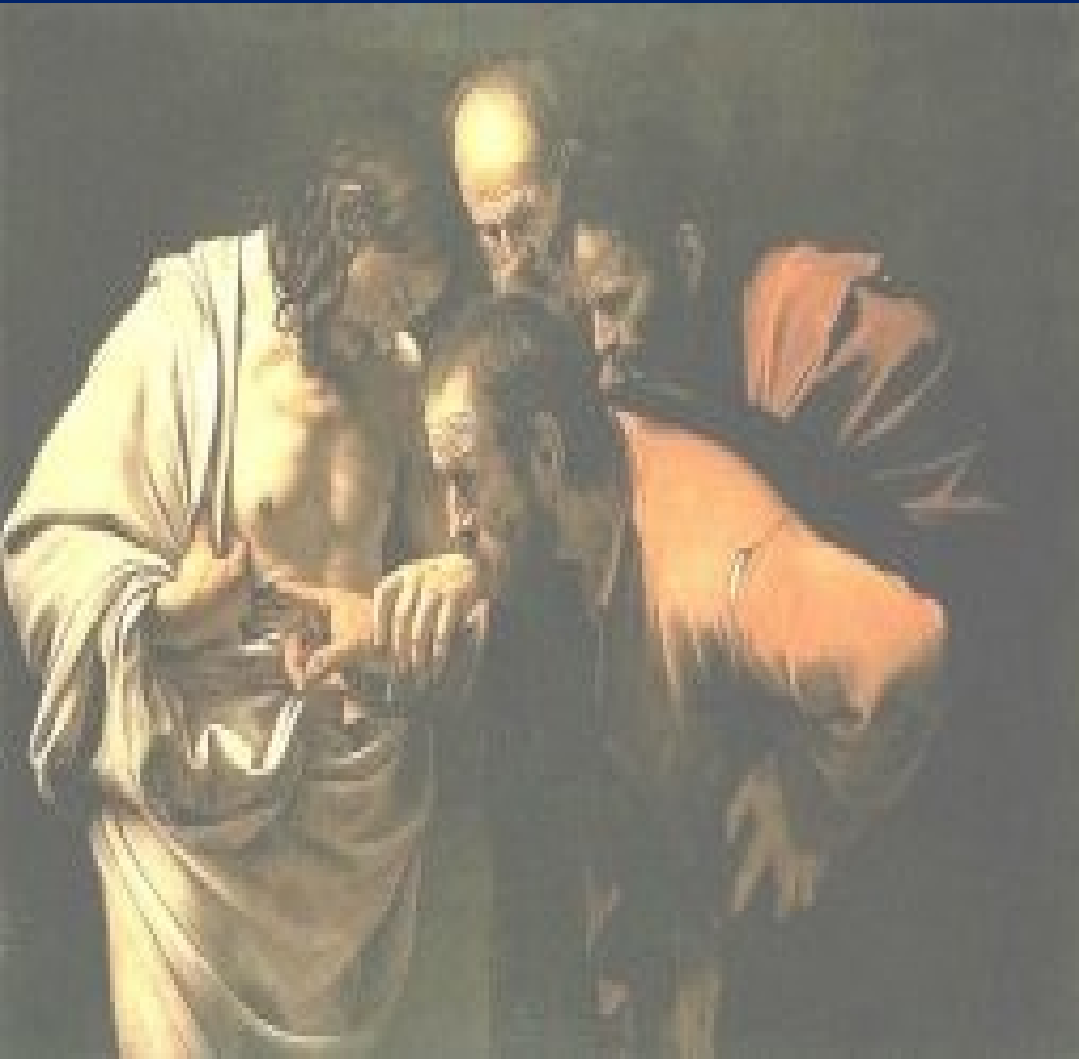
Il dolore
persistente:

*un problema
di sempre...*

Il 1° goal importante:
la ricerca del
“pain generator”



L'importanza della strategia terapeutica mirata ai “*segni*” e “*sintomi*”



Un paziente affetto da sindrome faccettale può condividere il suo meccanismo patogenetico con un paziente affetto da failed back syndrome ma non con un altro affetto da sindrome faccettale

Dolore rachideo ha un significato economico

- Colpisce circa 3 milioni della popolazione europea ¹
- Colpisce circa il 40% dei pazienti sottoposti a chirurgia del rachide ^{2,3}
 - Si prevedono 100,000 nuovi casi dagli oltre 300,000 interventi di chirurgia lombosacrale eseguiti annualmente negli USA ⁴
- Il trattamento ha un enorme impatto economico sui sistemi di assistenza sanitaria
- In 5 anni, la terapia antalgica tradizionale può costare oltre \$38,000 per paziente ⁴
 - Negli USA, sono stati spesi \$25 bilioni nelle terapie per pazienti affetti da LBP nel 1990⁶

1. Medtronic data on file

2. Stojanovic MP. Curr Pain Head Rep 2001; 54: 130-7

3. North RB et al. Neurosurgery 2005; 56: 98-107

1. Segal R et al. Neurol Res 1998; 20: 391-6

2. Kumar K et al. Neurosurgery 2002; 51: 106-16

3. Frymoyer JW, Cats-Baril WL. Orthop Clin North Am 1991; 22: 263-71

CAUSA DEL DOLORE

Meccanica

Radicolare

Secondaria

DOLORE MECCANICO

Può essere sostenuto da alterazioni che s'instaurano a carico delle articolazioni zigo-apofisarie vertebrali la cui patologia è nota come sindrome delle faccette articolari.

Può essere sostenuto da alterazioni che intervengono a carico dell'articolazione sacro-iliaca.

DOLORE RADICOLARE

Può essere secondario a:

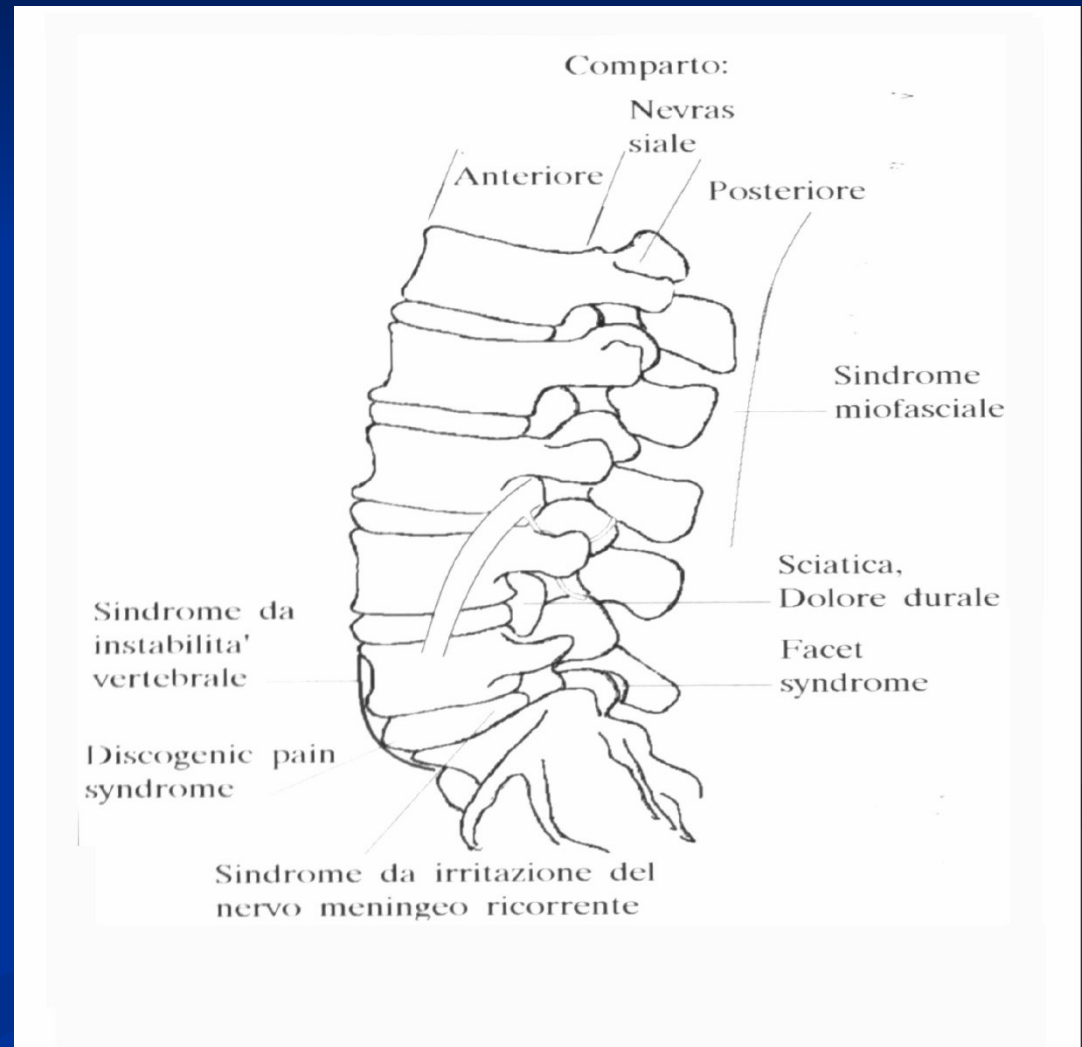
- a. una recidiva d'ernia
- a. una fibrosi peridurale - aracnoidite
- a. una stenosi del canale spinale
- a. una spondilolistesi

DOLORE SECONDARIO

- Può essere legato ad uno spasmo muscolare
- Derivare da un coinvolgimento del sistema nervoso autonomo
- Può essere l'espressione di una deafferentazione

DOLORE RACHIDEO: ETIOPATOGENESI

- Sindrome del comparto anteriore
- Sindrome del comparto nevrassiale
- Sindrome del comparto posteriore



DOLORE RACHIDEO

- L'origine del dolore può essere ricondotta a:
 - Cause Vertebrali (**somatiche, articolari, legamentose, discali**)
 - Cause Extravertebrali (**radicolari, muscolari**)

FARMACI

Scelte Procedurali:
Anticonvulsivanti/Bloccanti
i Canali Ca:
Gabapentin / Pregabalin
Antidepressivi triciclici

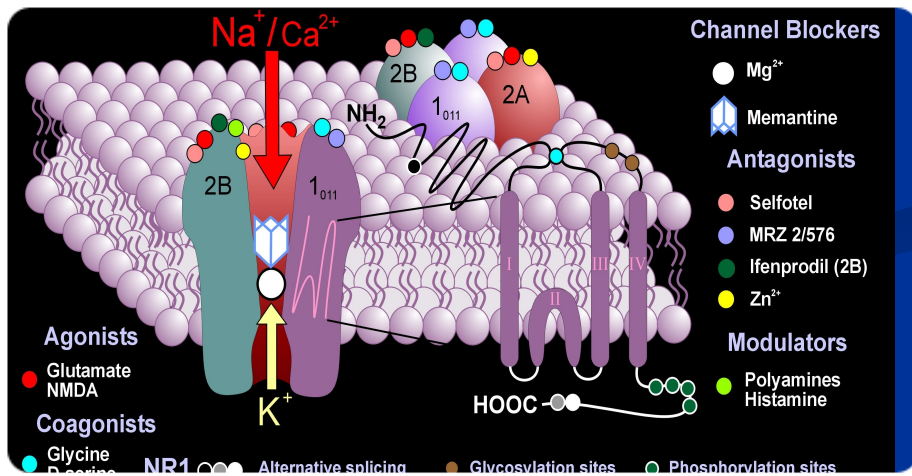
■ Agenti sul SNA:

* Clonidina
cps/Patch

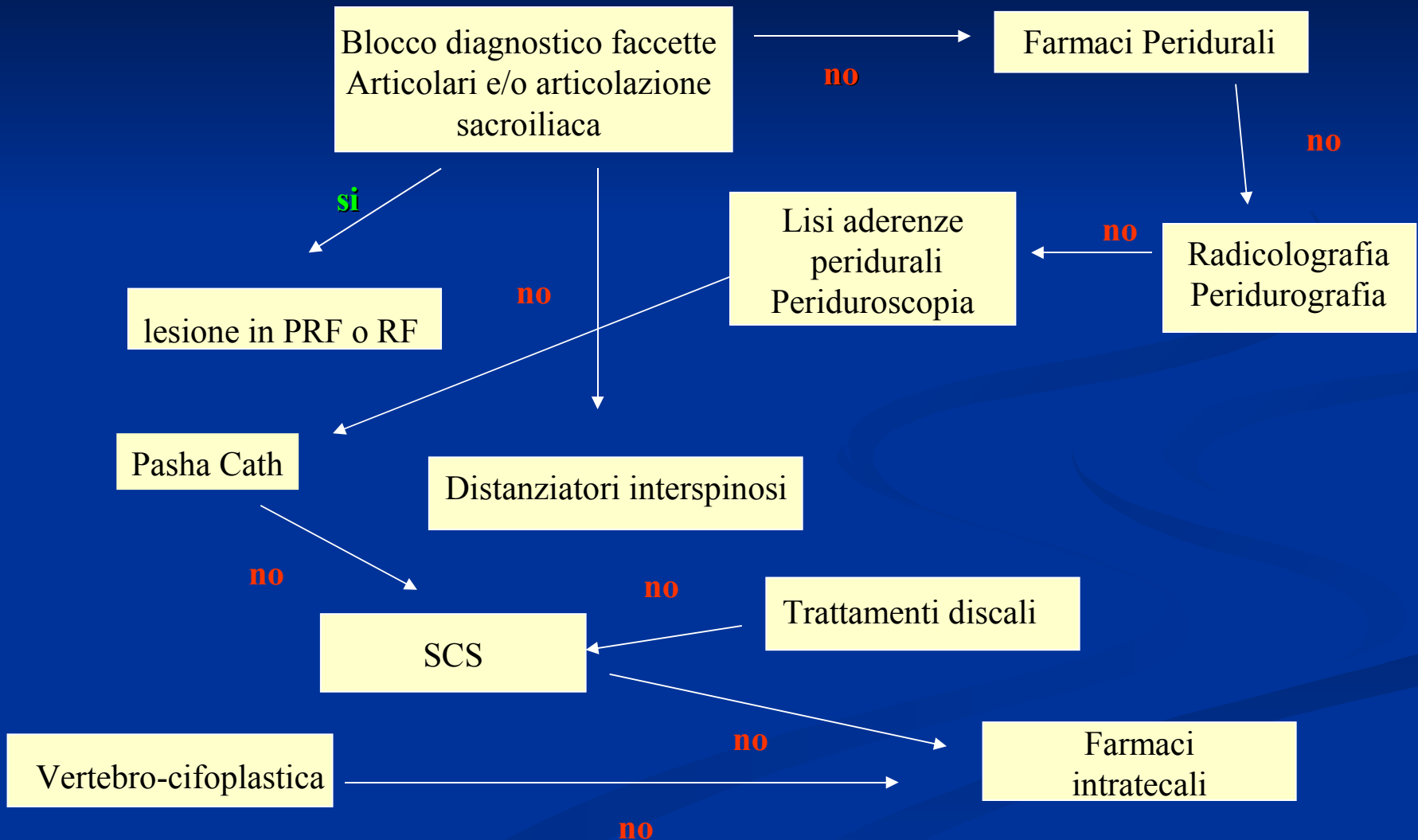
■ Antagonisti
NMDA

* Ketamina sc -
sperimentale

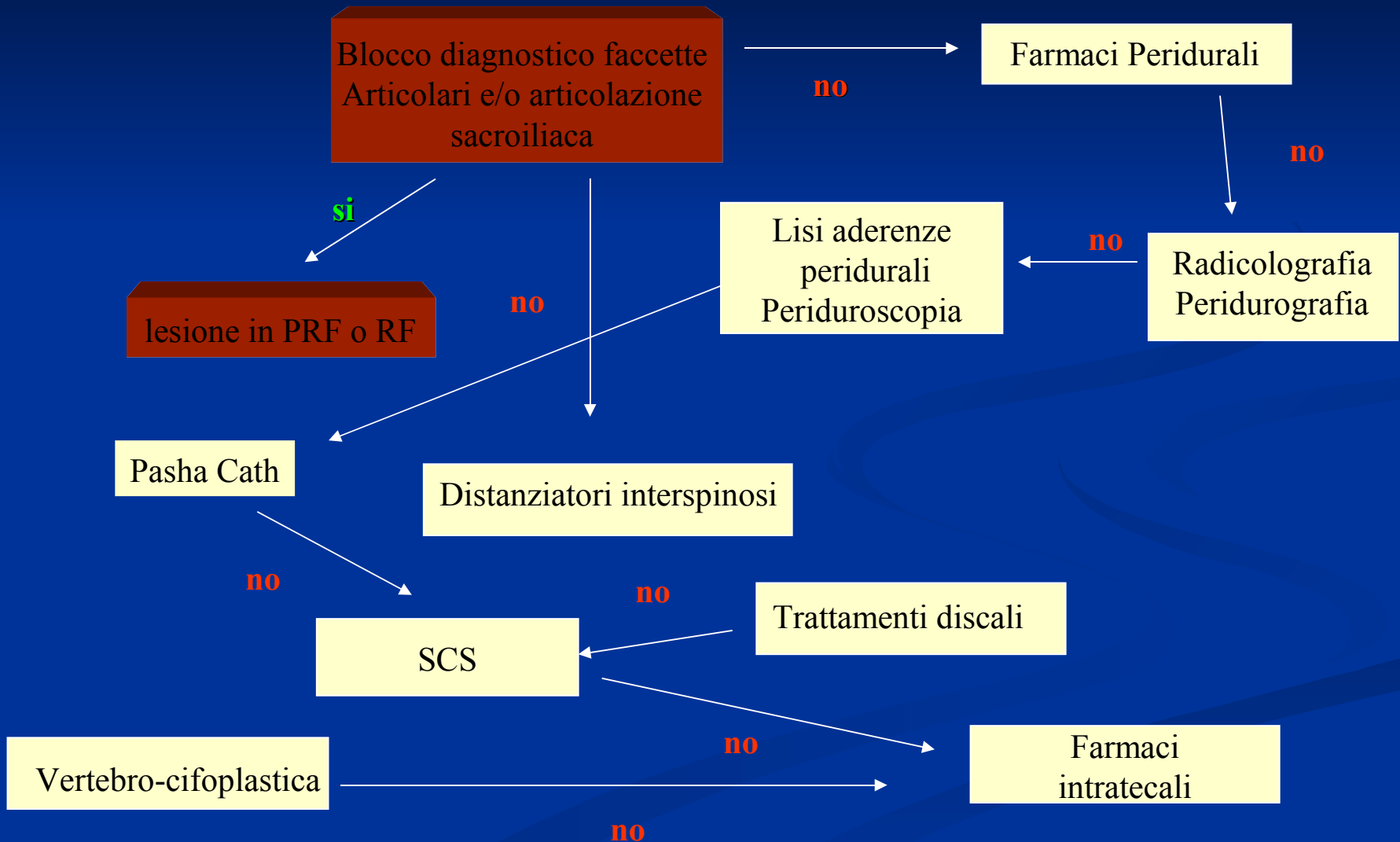
Amitriptilina, fluoxetina



FLOW CHART



FLOW CHART



Poiché spesso non vi è alcuna relazione tra il quadro clinico e la radiologia,

“trattare il paziente, non l’immagine”

COMPARTO POSTERIORE

- Articolazioni zigo-apofisarie
- Capsula articolare
- Le strutture muscolo-tendinee

DOLORE RACHIDEO

Faccette articolari

e

Articolazione Sacro iliaca

*LOW BACK PAIN
SINDROME FACCETTALE*

*CRITERI
DI SELEZIONE
DEL PAZIENTE*

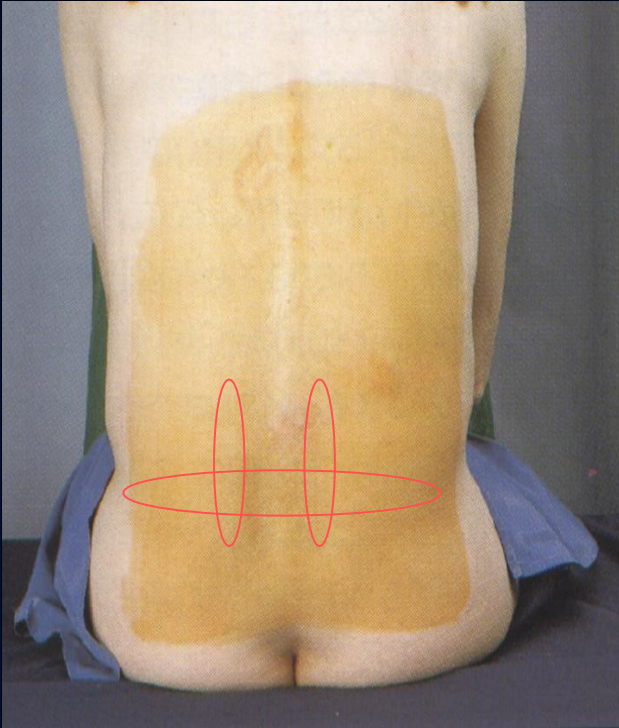
LOW BACK PAIN - sindrome faccettale

Sintomi

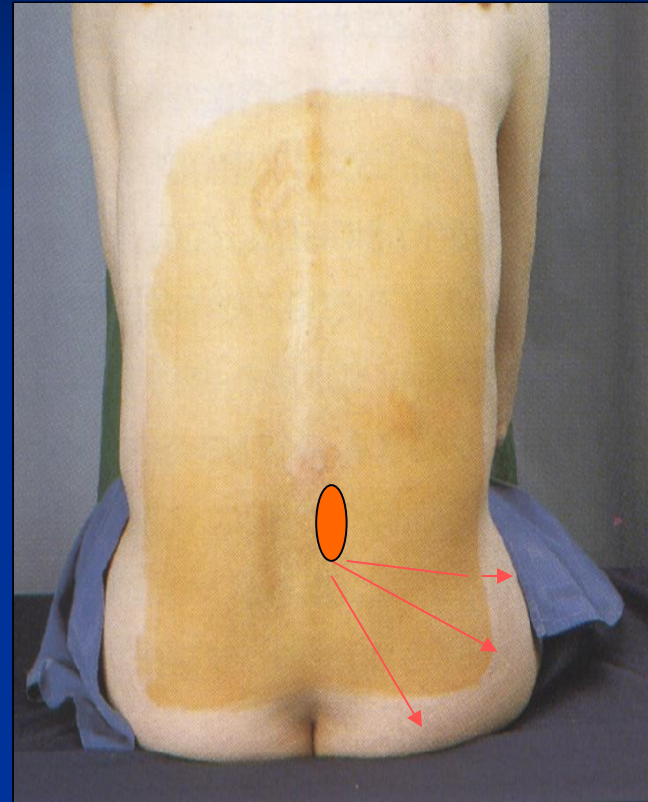
- *Dolore lombare profondo , trasversale a sbarra longitudinale paravertebrale*
- *Provocabilita' palpatoria del dolore paravertebrale*
- *Dolore pseudoradicolare riferito alla coscia alla natica , all'inguine .*
- *Dolore provocato dall' estensione forzata del tronco e dalla sua flessio-rotazione selettiva omolaterale*
- *Dolore alleviato dalla flessione del tronco*

LOW BACK PAIN

Sindrome faccettale



DOLORE PRIMARIO



DOLORE RIFERITO

INCLUSIONE DEI PAZIENTI

CRITERI CLINICI

LOMBALGIA CRONICA RECIDIVANTE

INCREMENTO DOLORE

(ortostatismo - estensione , flessione laterale tronco)

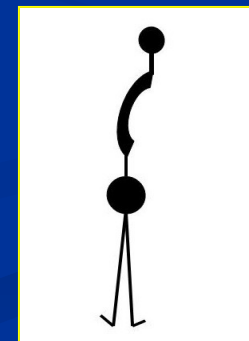
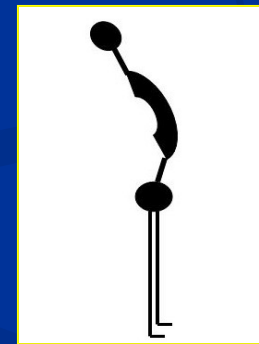
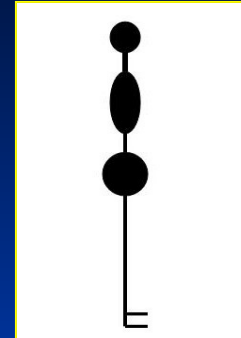
DIMINUZIONE DOLORE

(flessione tronco – clinostatismo)

ASSENZA SEGNI RADICOLARI (non assoluto)

DOLENZA PALPATORIA PARAVERTEBRALE

FALLIMENTO TERAPIE CONVENZIONALI



INCLUSIONE DEI PAZIENTI CRITERI STRUMENTALI

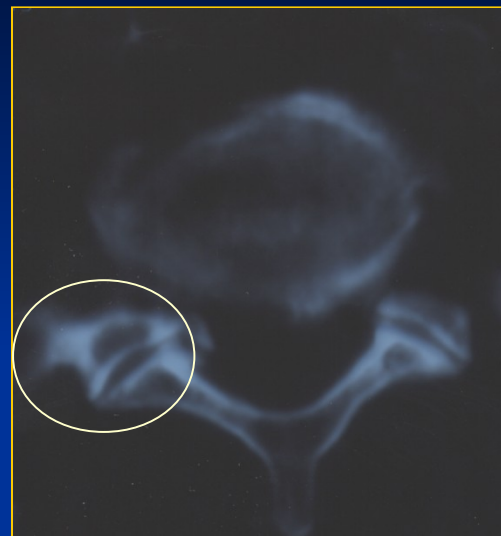
IMAGING

ARTROSI ZIGOAPOFISARIA

SPONDILOLISTESI

DISCOPATIE MULTIPLE

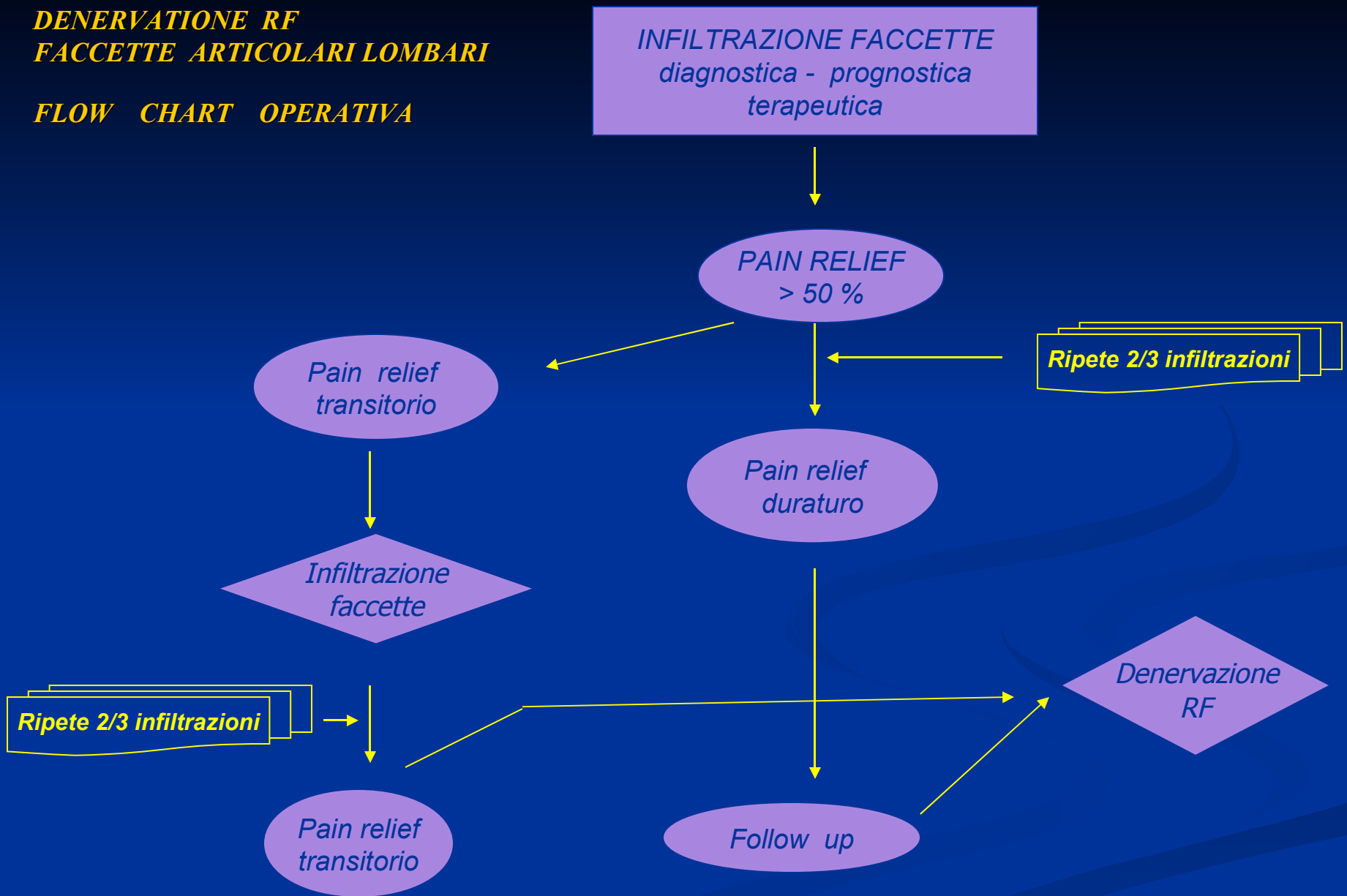
FACCETTE ARTICOLARI Immagini TAC



ESCLUSIONE PAZIENTI CRITERI

- *PREGRESSI INTERVENTI AL RACHIDE (non assoluto)*
- *PATOLOGIA RADICOLARE (non assoluto)*
- *FALLIMENTO BLOCCO FACCETTALE*
- *PROBLEMATICHE PSICOLOGICHE*
- *PROBLEMATICHE MEDICO - LEGALI*

DENERVATIONE RF
FACCETTE ARTICOLARI LOMBARI
FLOW CHART OPERATIVA



La neuromodulazione con R.F. *la storia.....*

- *Mullan nel '65 descrisse la tecnica con corrente continua per la cordotomia laterale percutanea nel dolore cronico maligno*
- *Rosomoff ('65) suggerì l'uso di una corrente a RF perché le lesioni sono più piccole e prevedibili*
- *Sweet nel '74 usò la tecnica a RF per le lesioni del ganglio del Gasser*
- *Shealy nel '75 iniziò il trattamento del dolore spinale*
- *Uematsu nel '77 descrisse la lesione in RF del DRG*

Gli insuccessi furono dovuti a strumentario tecnicamente poco adatto, alla procedura e alle complanze

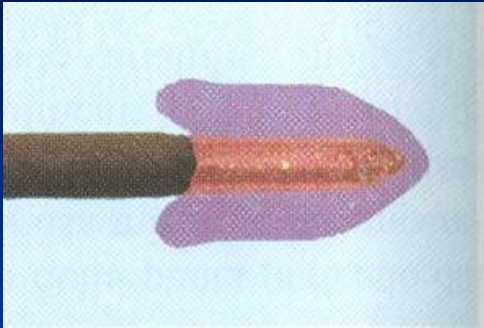
Modalità di azione della RF

Produzione di calore

Produzione di campo elettrico

- *Il calore è prodotto lungo l'elettrodo stimolante, il campo elettrico è prodotto alla punta dell'elettrodo*
- *Per ottenere una **neuroablazione** e quindi una lesione nervosa dovremo disporre l'elettrodo parallelamente al nervo*
- *Per ottenere una **neuromodulazione** dovremo disporre l'elettrodo perpendicolarmente al nervo*

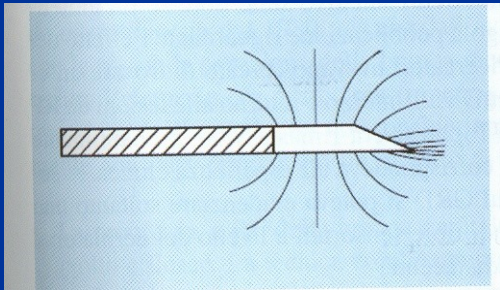
Configurazione della lesione termica



La lesione termica è a forma di pera con la base rivolta verso la parte prossimale della punta attiva.

La formazione del calore di fronte all'ago è minima

Configurazione del campo elettrico

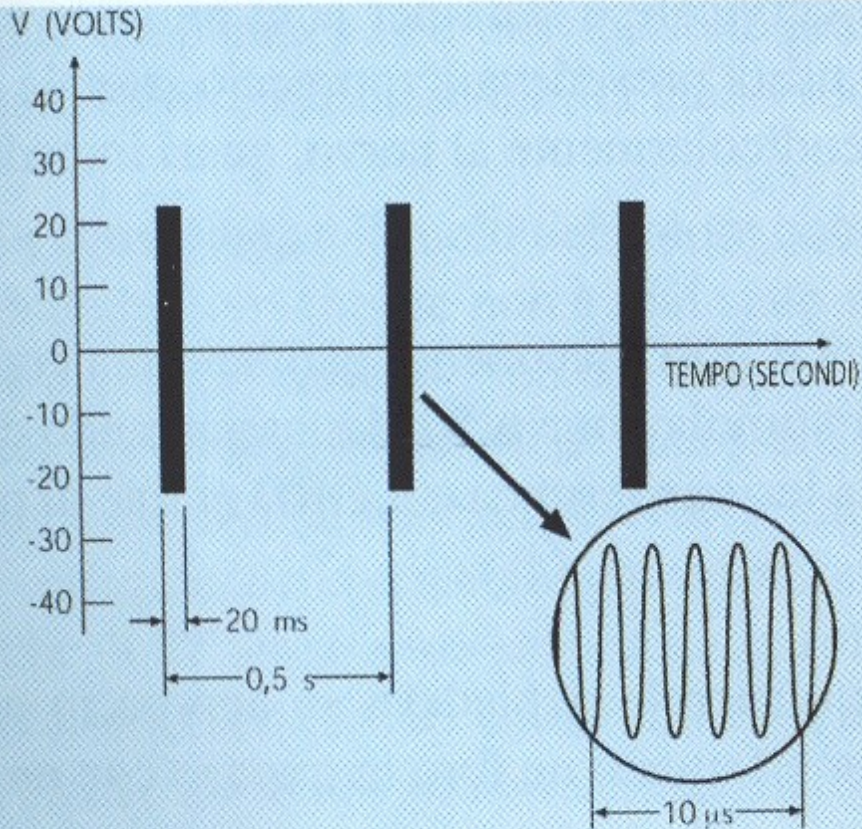


L'intensità del campo elettrico è maggiore in corrispondenza della punta dell'elettrodo, perché si ha una maggiore densità di cariche elettriche essendo questa inversamente proporzionale al raggio di curvatura del conduttore.

(Bogduk N. Neurosurgery 20-1987)

La P.R.F in pratica.....

Un metodo per **ridurre lo sviluppo di calore**, quindi non creare una lesione nervosa ma una neuromodulazione, è l'uso di radiofrequenza pulsata.

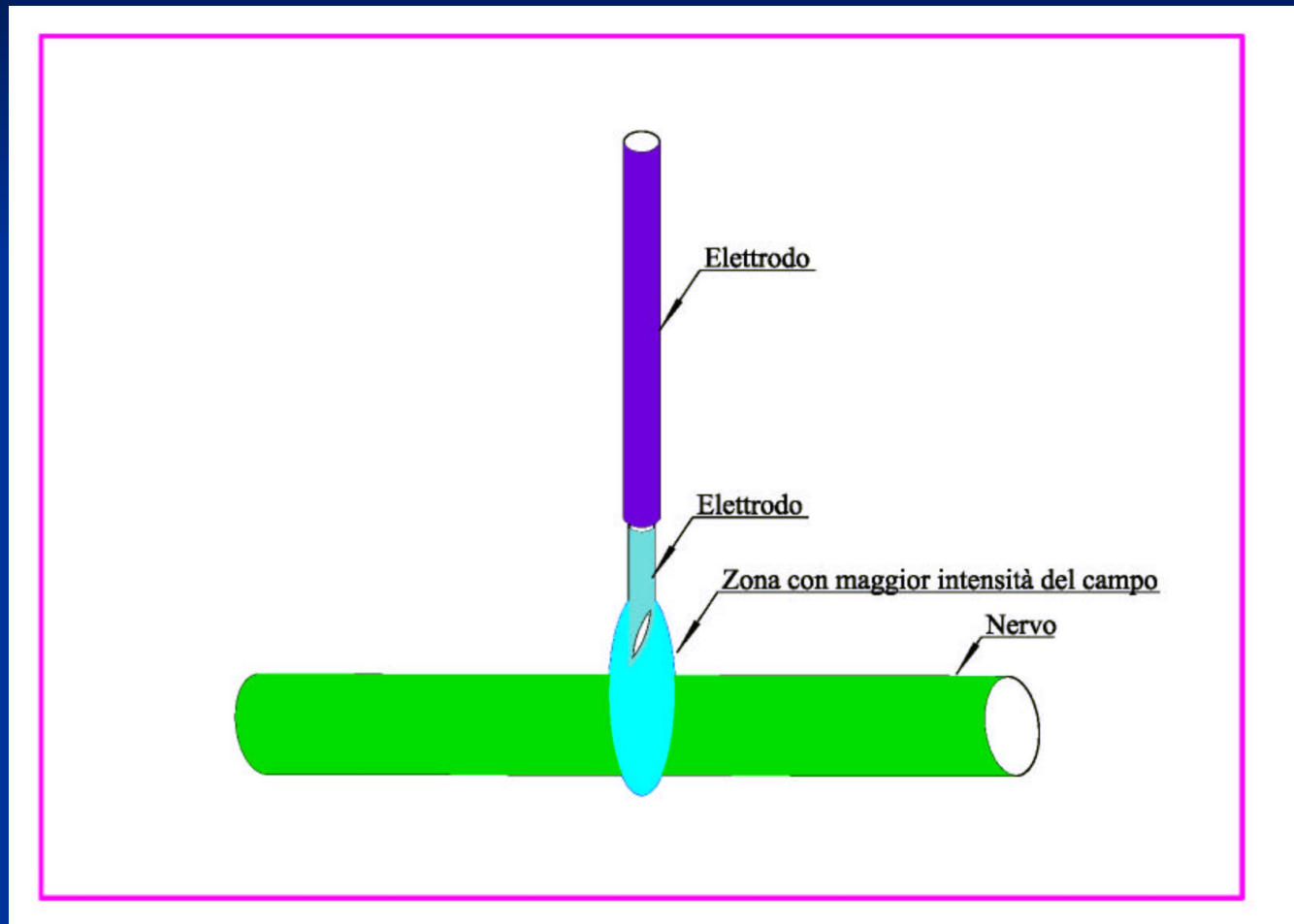


- **Applicazione di un Campo Elettrico sul tessuto nervoso, generato da spike di attivazione di 20 msec a 500.000 Hz, alternati a pause di 0.5 sec.**
- **TARGET: Modulare la trasmissione dell'impulso nervoso senza l'azione termolesiva della temperatura, che con questa metodica non deve superare i 42 gradi cent.**

(Slujter M Pain Clinic 11:109-117,1987)

(Sluijter M Current review of pain 2:143-150,1980)

Posizionamento elettrodo stimolante



Biochimica del dolore collegata alla *R.F.pulsata*

*La nocicezione, attraverso un meccanismo di induzione transinaptica, avvia nel corno dorsale l'espressione di una certa quantità di geni immediati precoci (IEG – Immediate Early Genes). Gli IEG sono il c-fos, Fos B, FRA-1, FRA-2, Jun B e Jun D coinvolti, ognuno con la propria curva di tempo e di luogo, nel corno dorsale. Tra questi quello maggiormente studiato è il **c-fos**, si manifesta nei minuti immediatamente successivi alla stimolazione nocicettiva, raggiungendo un picco dopo circa due ore. Un secondo picco si manifesta dopo 8 ore.*

E' stato usato come marcatore neuronale del dolore per indicare l'intensità dello stimolo nocicettivo, la localizzazione dei neuroni attivati e l'effetto dei farmaci analgesici (gli oppiacei riducono la formazione del c-fos).

Il ruolo del C-fos

Meccanismo di adattamento alla nocicezione, una precauzione come meccanismo di difesa del sistema nervoso nel caso in cui lo stesso evento dovesse ripetersi nuovamente nel futuro.

*Nel dolore neuropatico il gene c-fos **aumenta**. Si potrebbe ipotizzare che la formazione del c-fos sia in ulteriore aumento in particolare nelle lamine III e IV dove terminano le fibre di maggiore diametro che non sono di solito associate alle afferenze nocicettive (dolore cronico).*

La formazione del c-fos, a seguito di uno stimolo nocicettivo è stata riscontrata in tutta la catena neuronale fino al talamo, con l'eccezione del primo neurone.

Il ruolo del C-fos

Il c-fos codifica per la proteina nucleare fos.

Come effetto a breve termine il fos:

*aumenta la sintesi della RNA messaggero delle
preprodinorfine produzione di peptide oppioide
dinorfina;*

(modulazione antinocicettiva).



Modalità d'azione della RF

I campi elettrici generati da una RF producono un effetto biologico

*Archer (99) dimostrò che l'uso di campi elettrici prodotti da RF su colture cellulari per separare i differenti tipi di cellule non provocava alterazioni a carico dei fattori biologici (**morfologia-respirazione-capacità di moltiplicazione**). Si manifestava la formazione di c-fos come espressione genica precoce.*

Lo stesso effetto si è riscontrato nel DRG del ratto in seguito ad esposizione a RFP, con formazione di c-fos nello strato I e II delle corna dorsali del livello corrispondente.

(Archer S. Biochem Biophys Res Comm 257:687-698,1999)

Modalità d'azione della RF

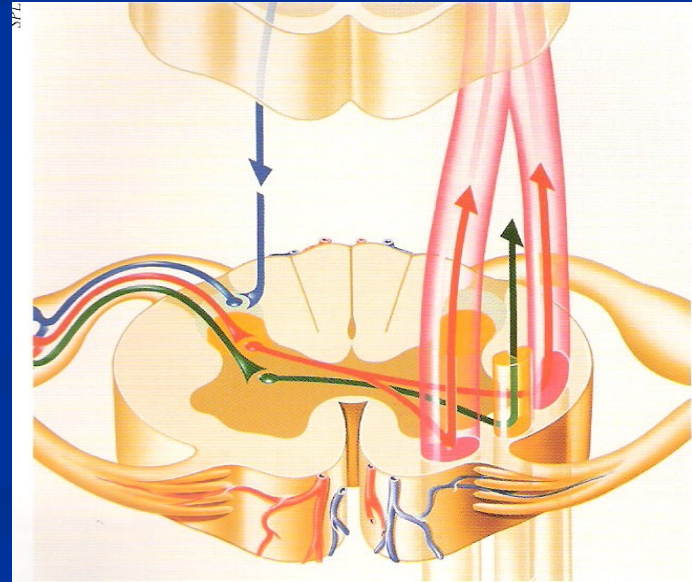
1. *Gli effetti dell'esposizione ai campi elettrici generati dalla RF sono trasmessi ai neuroni più centrali*
2. *Gli effetti sembrerebbero specifici per le piccole fibre amieliniche, come se le guaine mieliniche preservassero le fibre di più grande calibro.*

Si potrebbe ipotizzare che i campi elettrici prodotti dalla RF inducano modifiche a livello trans-sinaptico nei neuroni delle fibre di piccolo calibro situate nelle corna dorsali e forse in zone più centrali del SN

Il meccanismo d'azione innovativo della R.F.pulsata

Il nuovo ed interessante concetto da valutare è che l'applicazione di un campo elettrico ad una struttura del SNP, genera, per via afferente, una modificazione a livello del SNC nella via trineuronale del dolore, in particolare, a livello della seconda sinapsi, nella prima e seconda lamina, un incremento nell'espressione del gene C-fos

*Sluiter ME. In Radiofrequency
part 1, flivopress, 2001*



Gli effetti della PRF : *gli studi al microscopio elettronico*

In uno studio condotto sul ratto è stato valutato l'effetto immediato della RFP sulla morfologia del DRG a livello lombare. I risultati che si sono evidenziati con la microscopia elettronica a trasmissione hanno evidenziato nei neuroni gangliari trattati un abbondante reticolo plasmatico liscio con cisterne ingrandite e numerosi vacuoli. Diminuzione di adesione della mielina a livello assonale, con assoni in parte collassati.

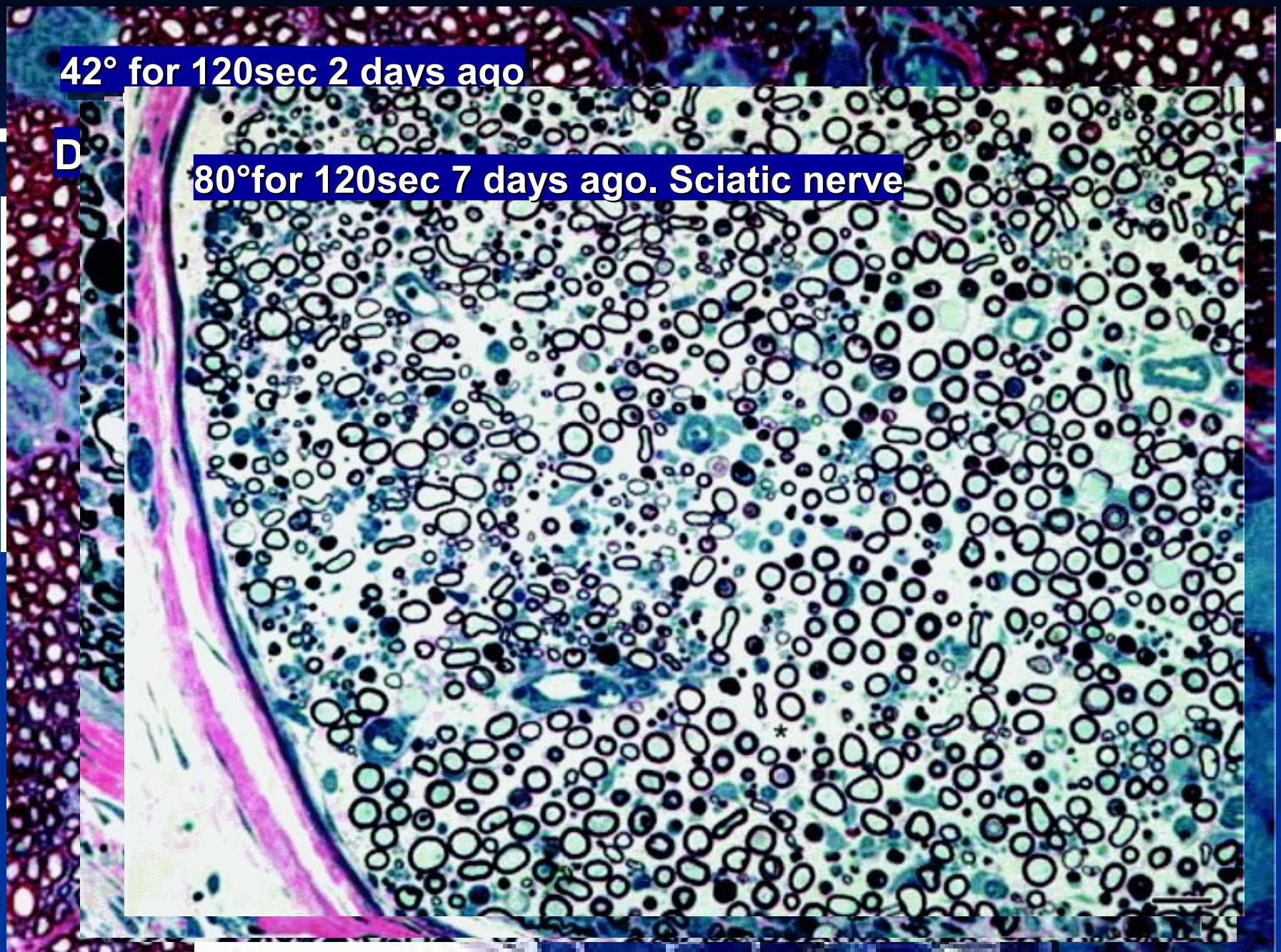
Effetti reversibili !!!!

(NO APOPTOSI CELLULARE)

42° for 120sec 2 days ago

D

80° for 120sec 7 days ago. Sciatic nerve





EL

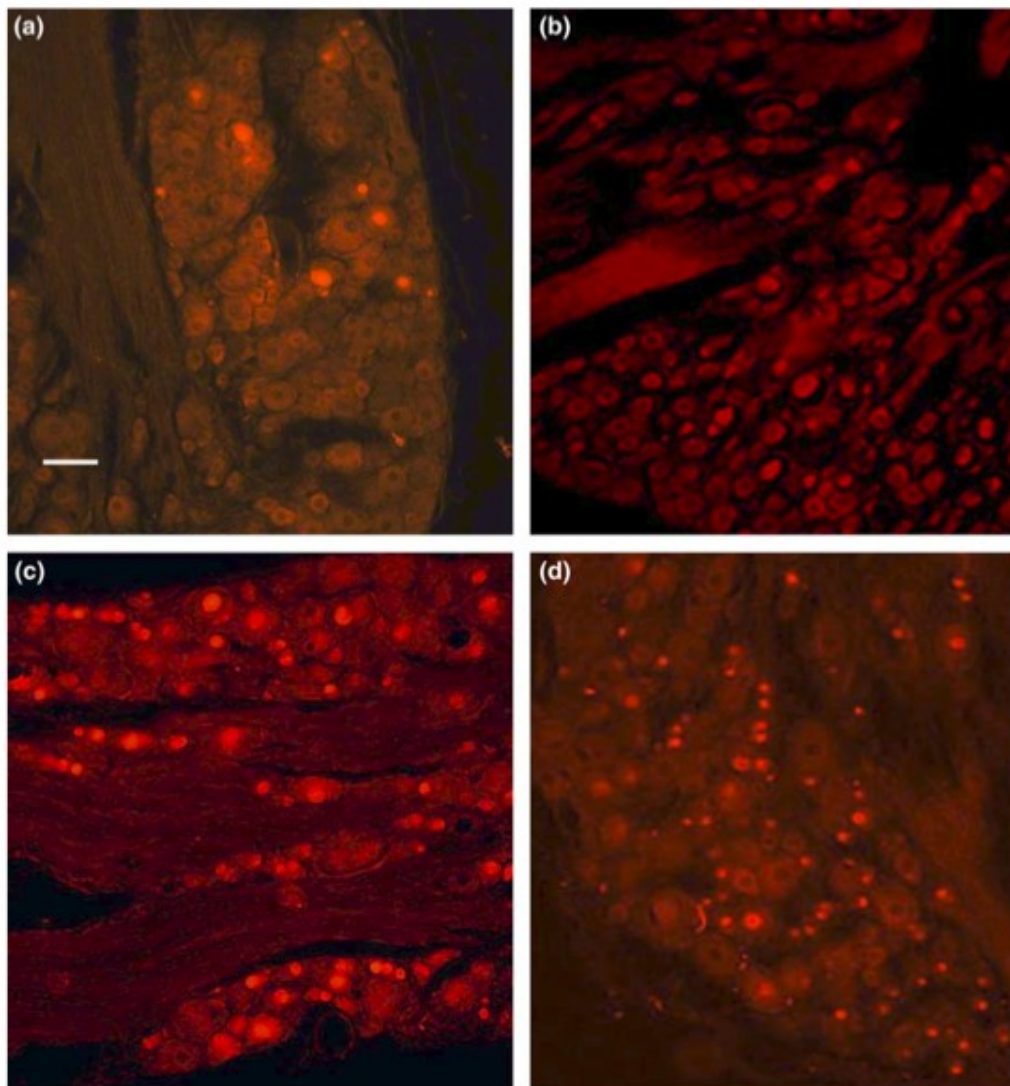


Fig. 2. Representative sections showing the distribution of ATF3 nuclear immunostaining in neurons in L4 DRGs, 14 days after surgery. (a) sham operated; (b) PRF applied to sciatic nerve at mid thigh site; (c) L4 anterior primary ramus transected just distal to intervertebral foramen (axotomy group); (d) PRF applied to L4 anterior primary ramus just distal to the intervertebral foramen (proximal PRF group). Scale bar = 100 μ m.

La PRF: i parametri elettrici ottimali

Sicuramente va posta molta attenzione alla stimolazione a 50Hz, quanto più è bassa tanto più il risultato è migliore

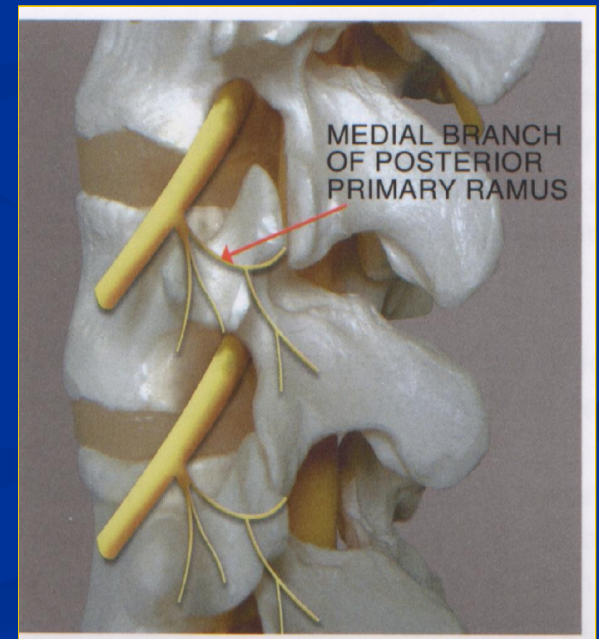
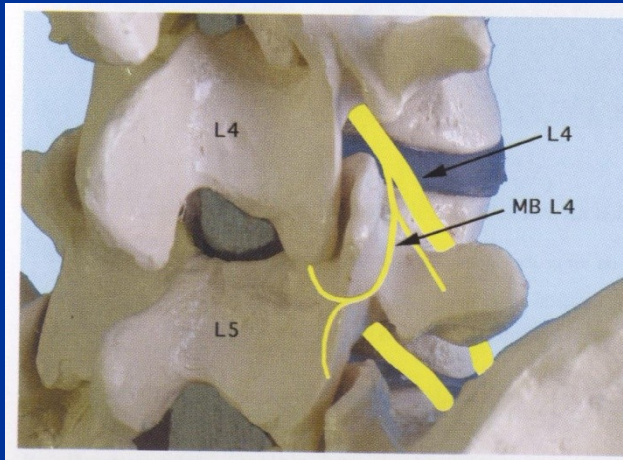
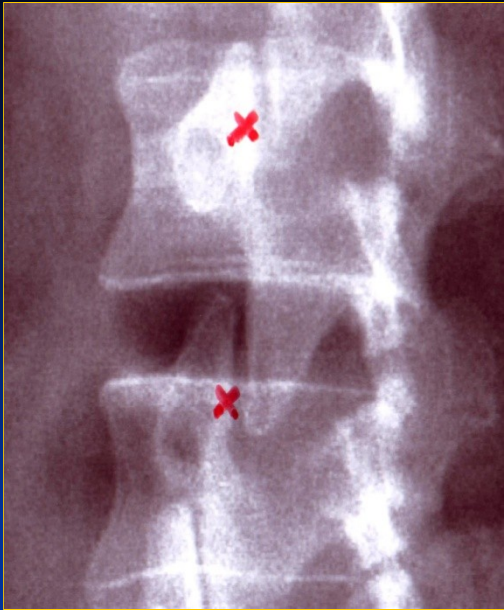
La temperatura alla punta dell'ago non è un fattore determinante, in accordo con l'ipotesi che l'effetto clinico non è correlato con la temperatura

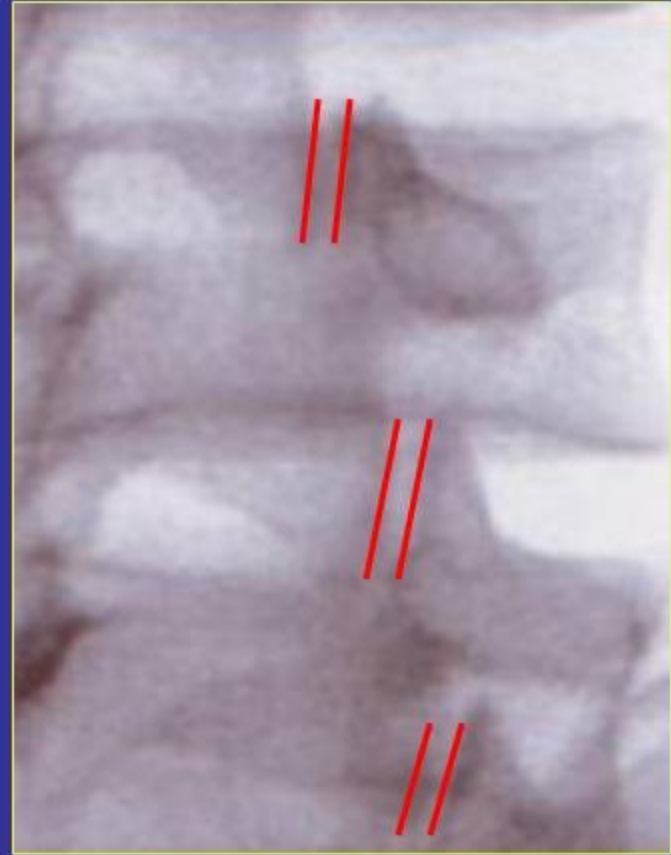
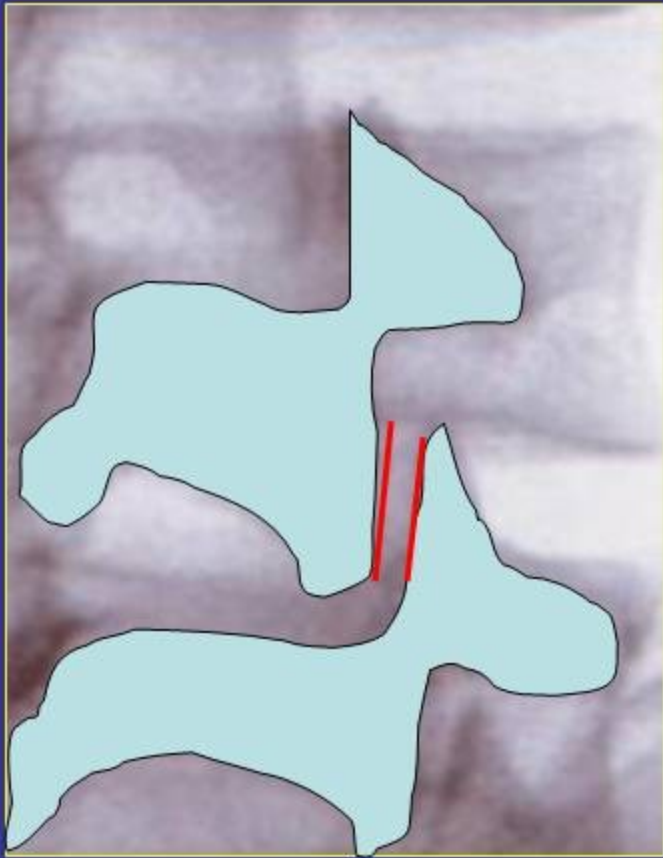
Determinante sembrerebbe la relazione inversa tra impedenza e risultato clinico, nel senso che una impedenza elevata inficia il risultato, riducendo l'effetto biologico del campo elettrico

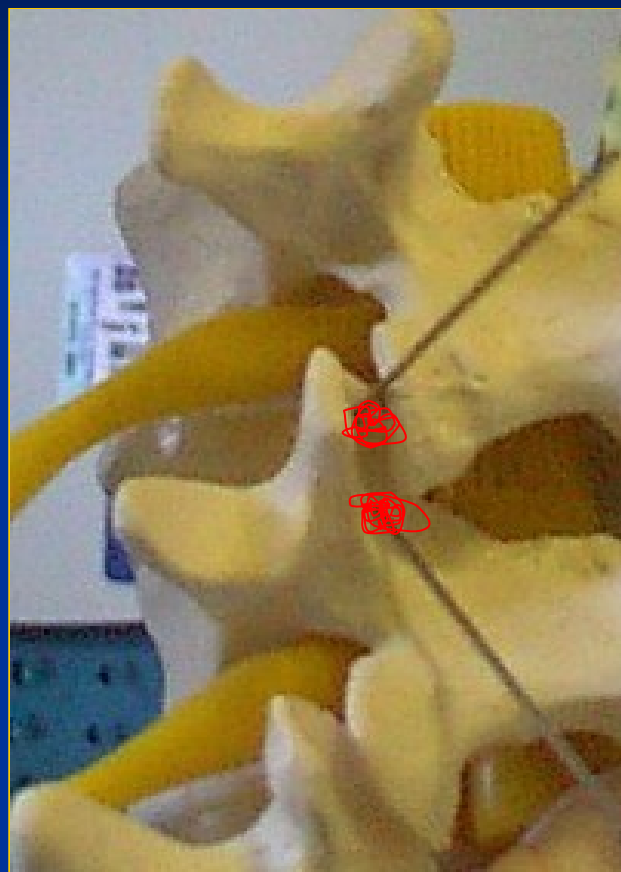
Le indicazioni della PRF :

(dalla letteratura)

- Facetal Pain (RFP su medial branch)
- Back Pain Discogenico (PRF su DRG L2)
- Cefalea cervicale (C3-C4), Cervicobrachialgia (C5-C6), Nevralgia di Arnold (C1-C2)
- Coccigodinia, Dolori Perineali e Pelvici (PRF su S3-S4)
- CRPS (PRF su ganglio stellato) e nervo periferico
- Periartrite scapolo-omerale (PRF su nervo soprascapolare)
- Sciatalgia acuta da discopatia lombare



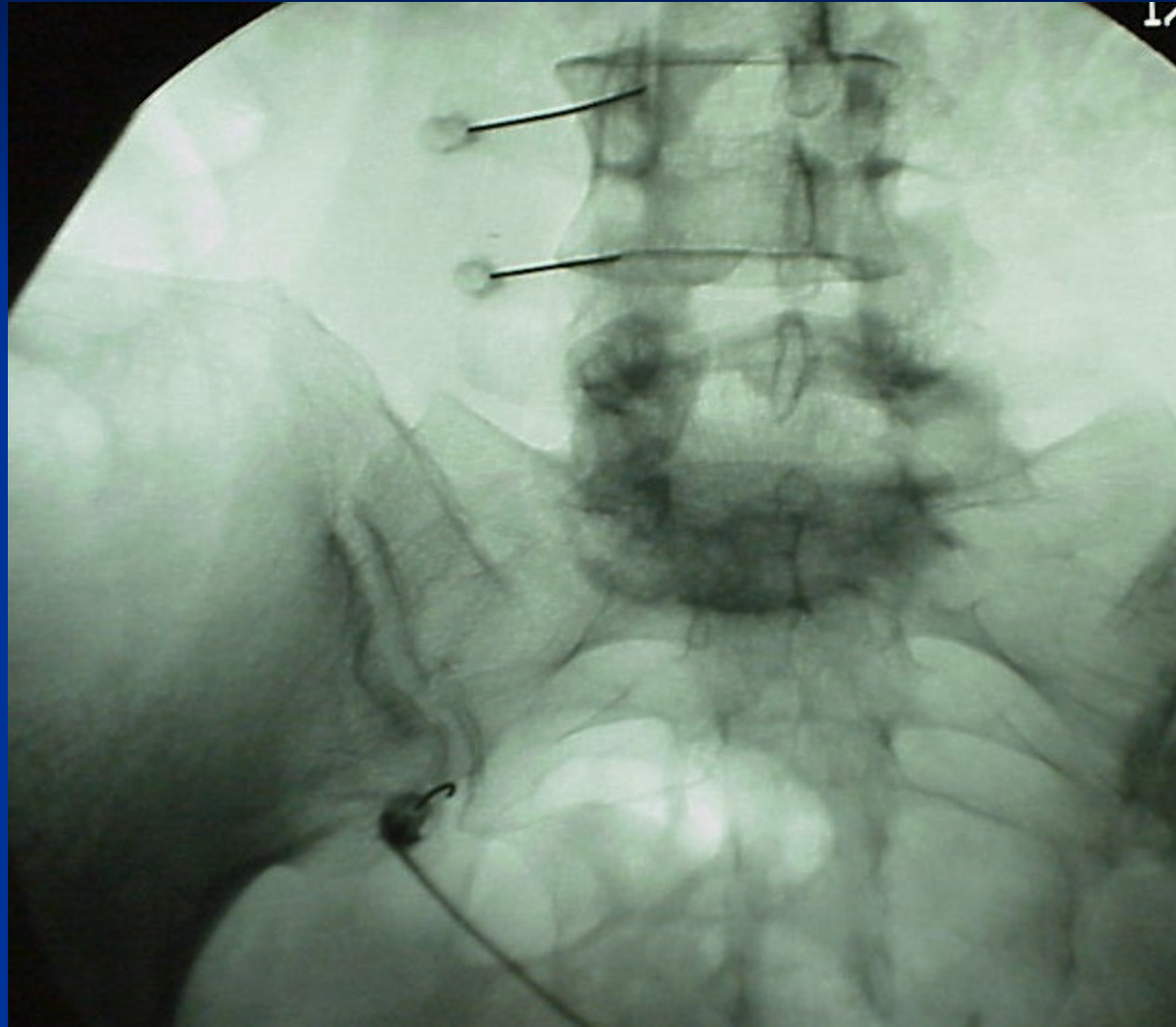




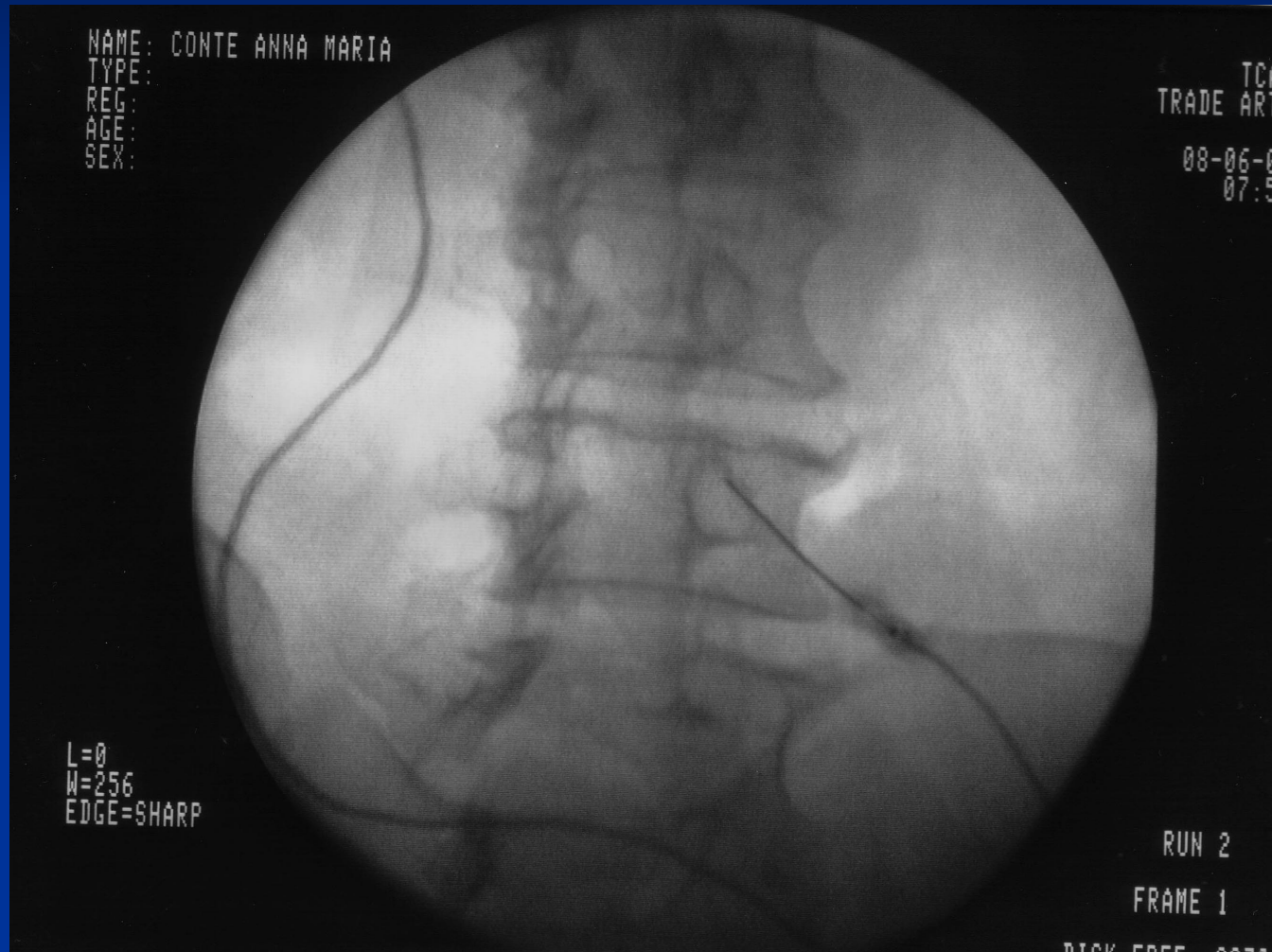
ARTROGRAFIA FACCETTE ARTICOLARI



BLOCCO DIAGNOSTICO FACCETTE ARTICOLARI



RF BRANCA MEDIALE



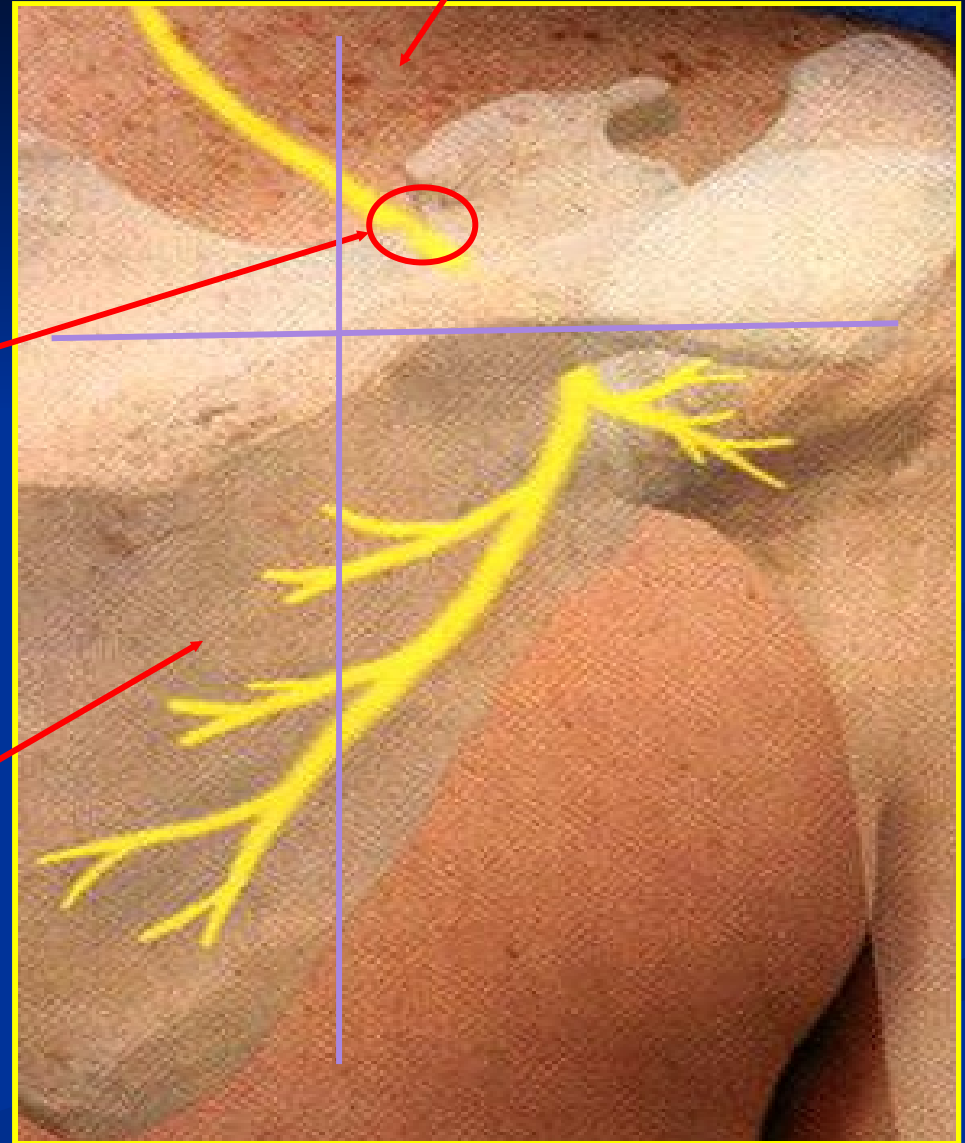
ARTROGRAFIA SACRO ILIACA



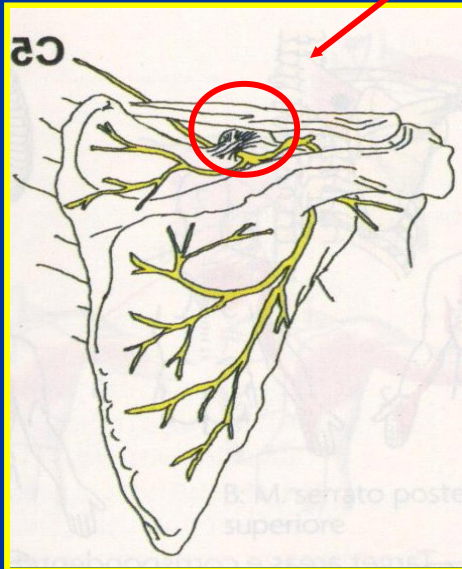
ARTROGRAFIA SACRO ILIACA



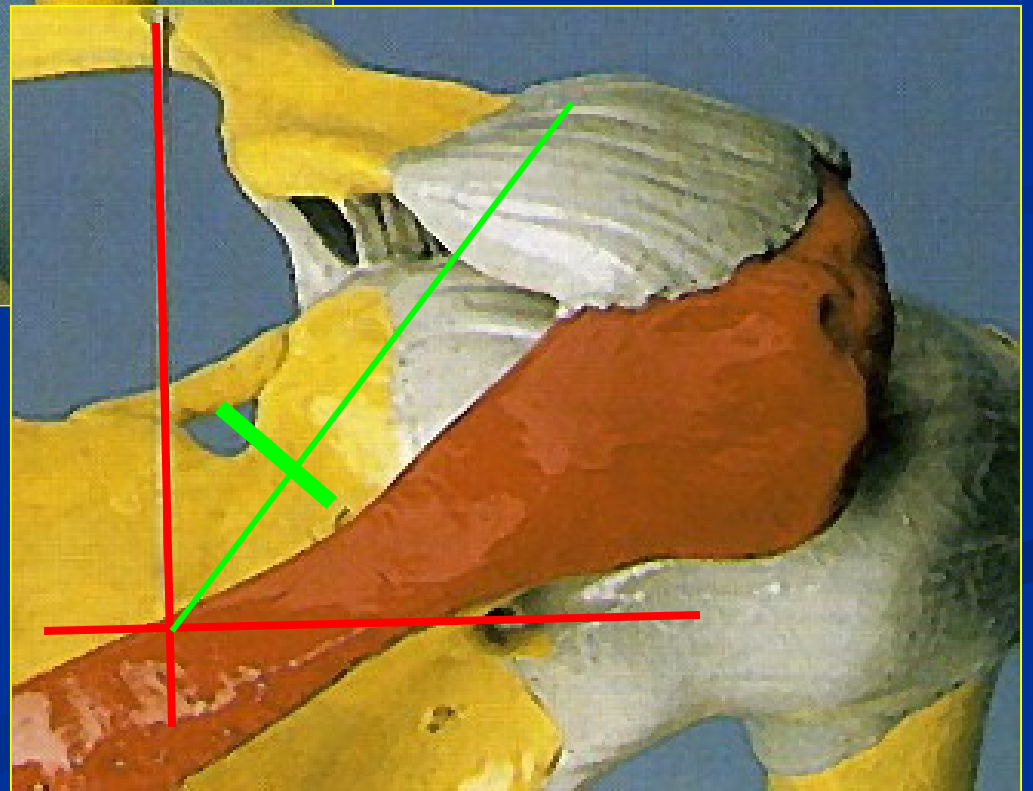
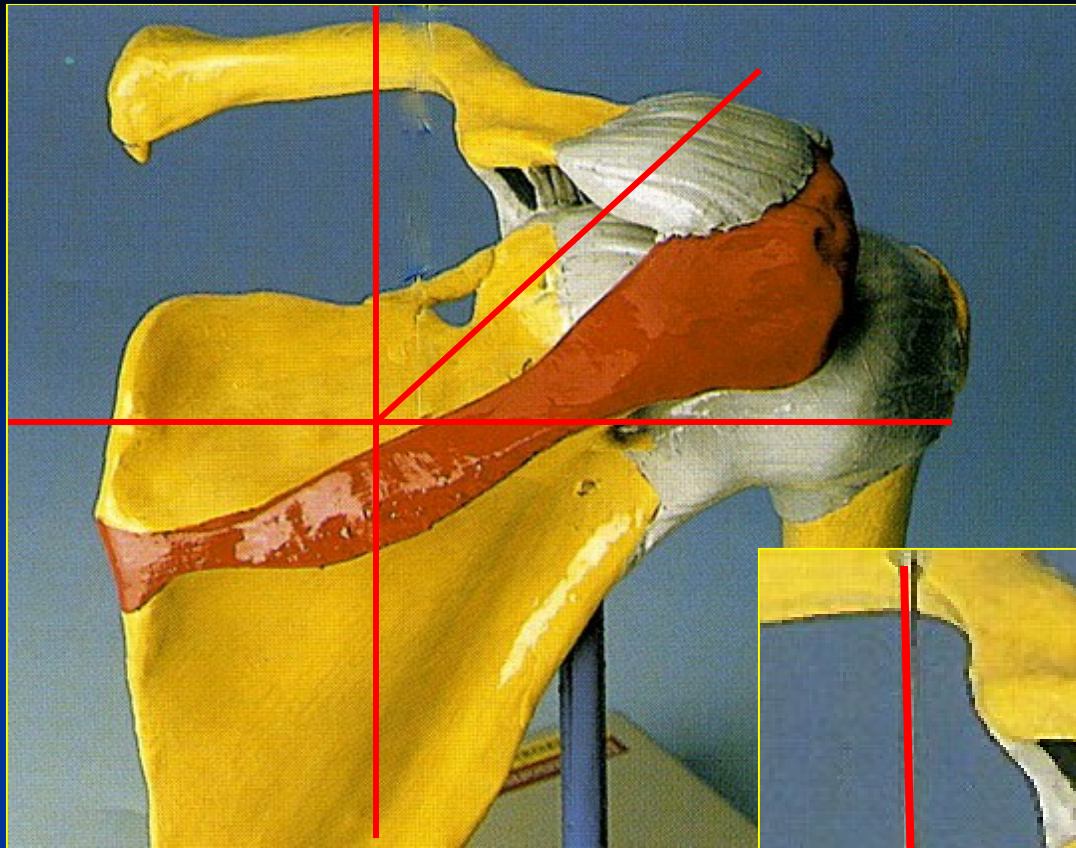
Fossa sovraspinata



**Incisura
sovrascapolare**



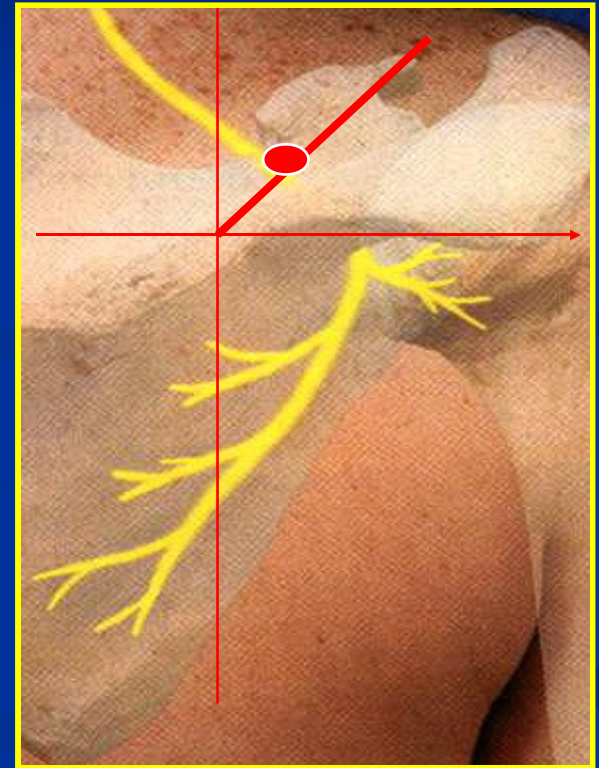
**Fossa
infraspinata**



PUNTO TARGET

*2,5 cm sulla bisettrice del
l'angolo formato dalle linee*

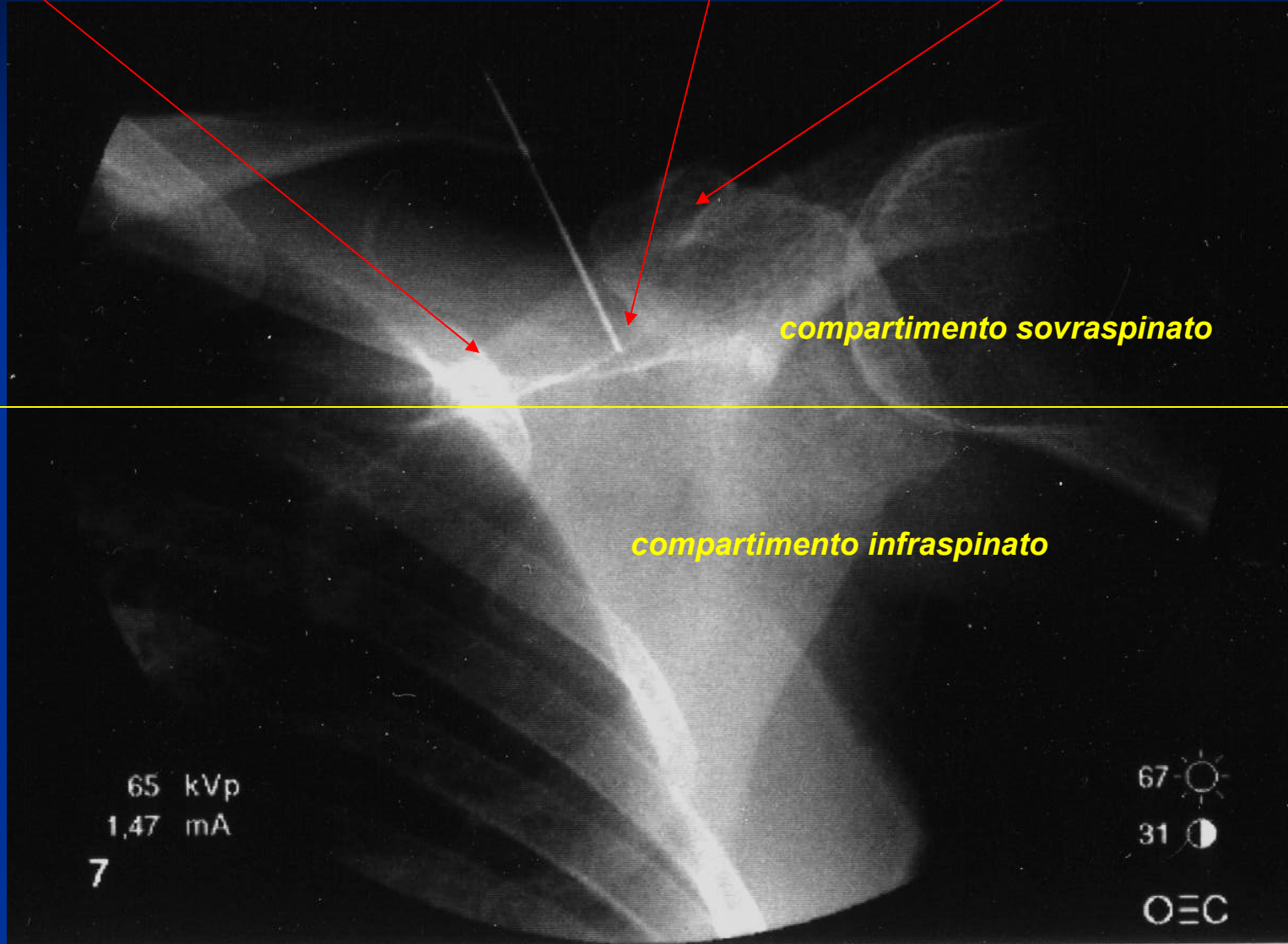
- a) Orizzontale sul margine della spina scapolare
- b) Perpendicolare sul punto di mezzo della spina scapolare



incisura scapolare

coracoide

costa



compartimento sovrascapolo

compartimento infrascapolo

65 kVp
1,47 mA

7

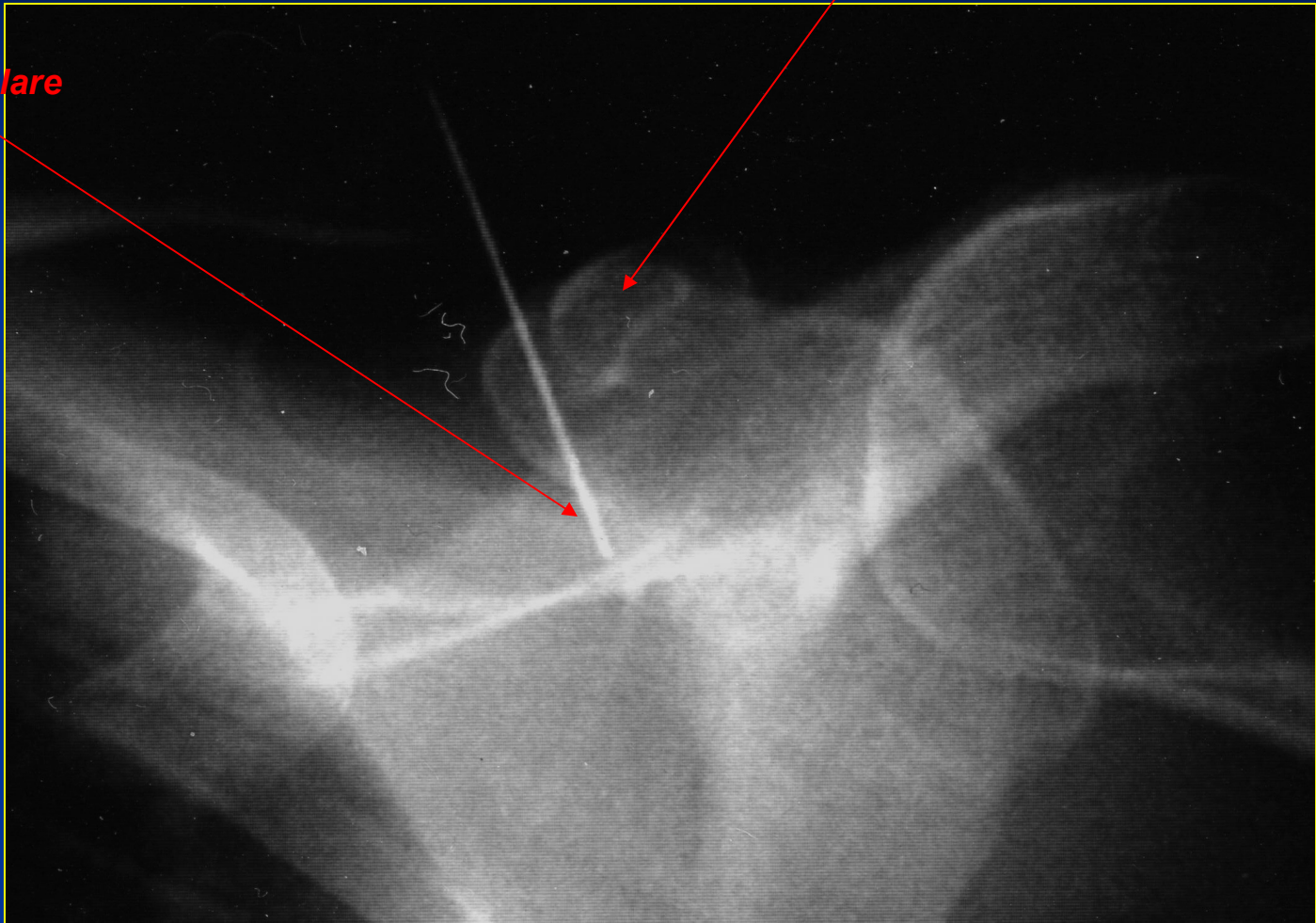


OEC

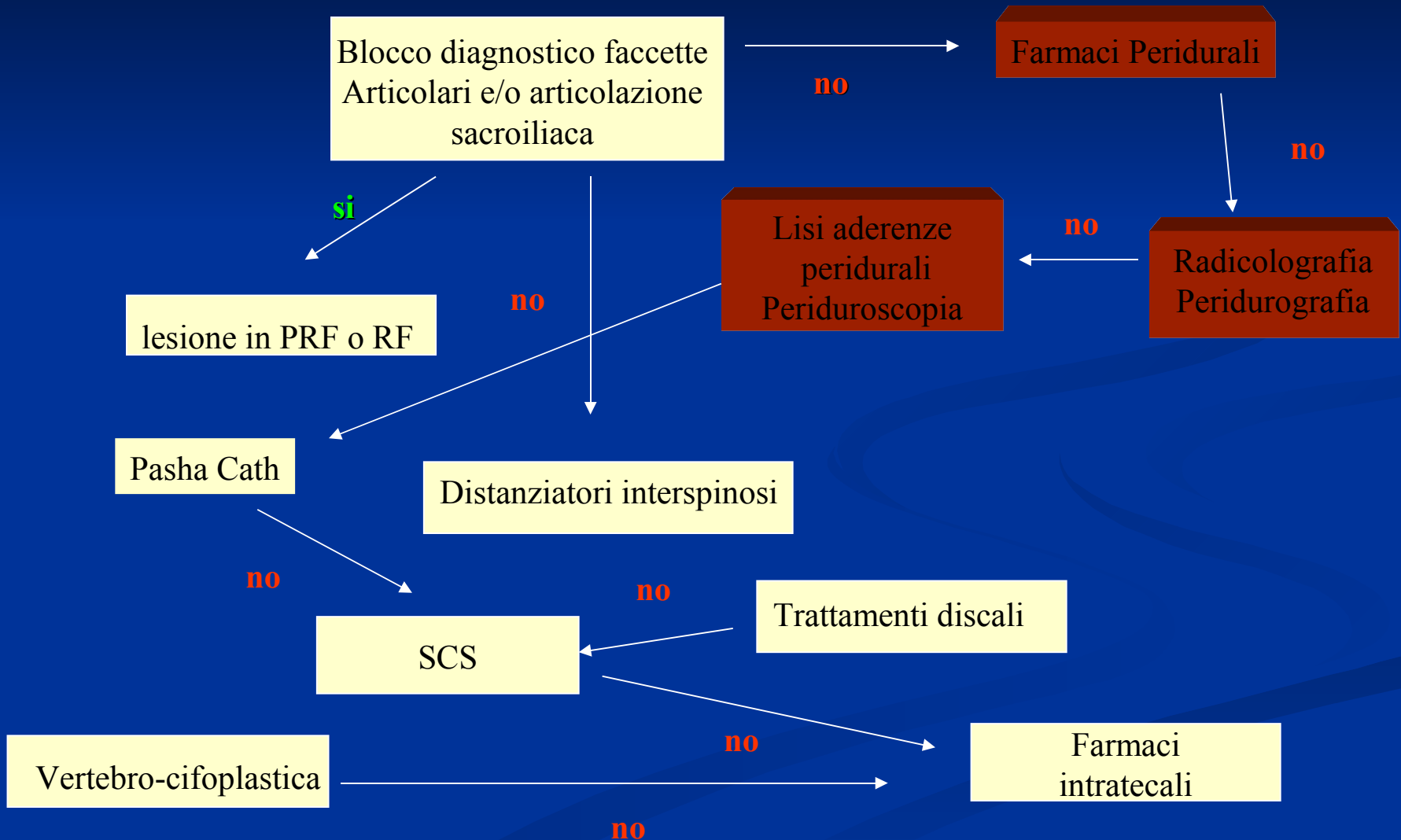
imaging fluoroscopico

processo coracoideo

incisura scapolare

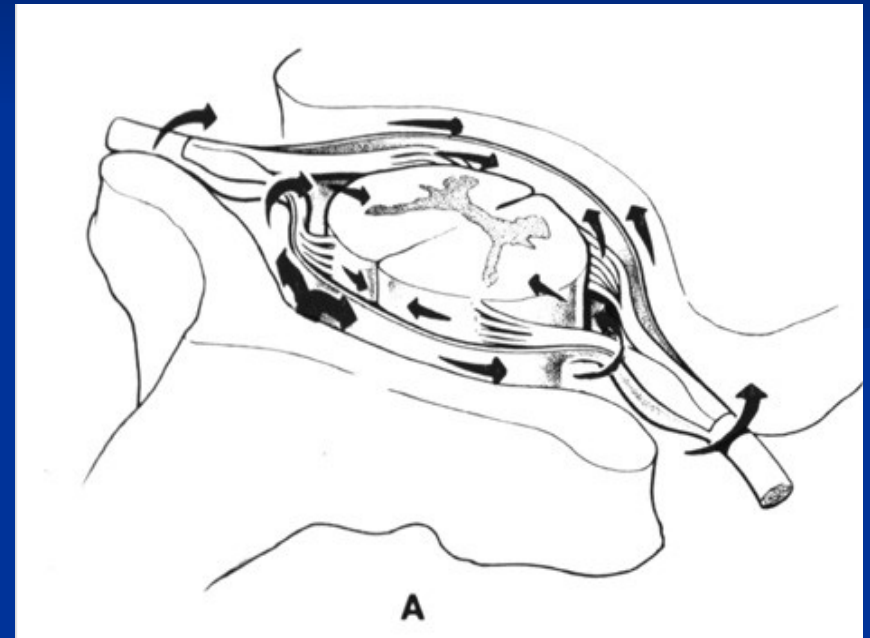


FLOW CHART



SPAZIO PERIDURALE

- circonda il sacco durale e l'emergenza dei nervi spinali.
- rappresenta la strada per dirigere farmaci al midollo spinale e alla parte prossimale del primo neurone sensitivo



SPAZIO PERIDURALE

- **Può essere attuata un'infiltrazione con oppiacei e anestetico locale**
- **Con anestetico locale e corticosteroide**
- **Infiltrazione con sostanze litiche**

CATETERE PERIDURALE



RADICOLOGRAFIA

CAPPUCCIO
CARMELA

PAPA
RADICOLOGRAFIA

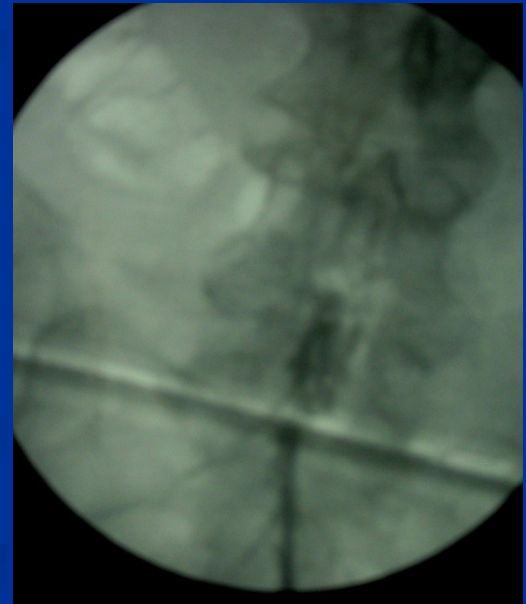
A.O.V.MONALDIPIASTRA OPER
10/07/2008
11:48:15 AM



77 kVp
1.36 mA
27

50 ☀
33 🌑
OEC

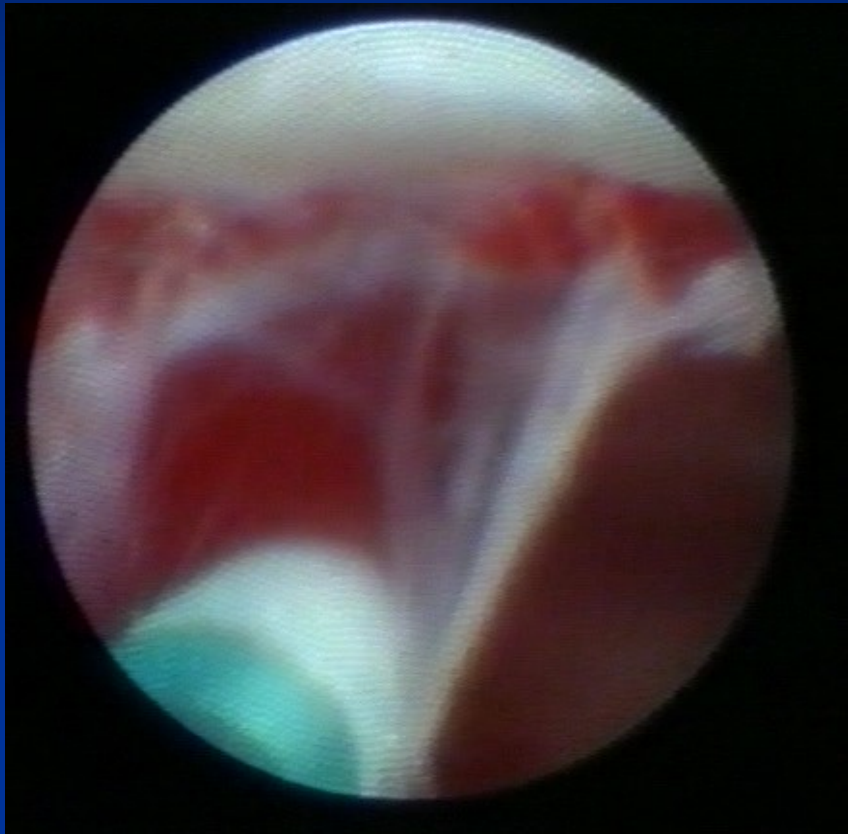
PERIDUROSCOPIA



FOGARTY

E

RESAFLEX



MUCCIONE
VINCENZO

A.O V.MONALDIPIASTRA OPER
09/16/2008
6:55:50 PM

MUCCIONE
VINCENZO

A.O V.MONALDIPIASTRA OPER
09/16/2008
7:32:26 PM

89 kVp
12.26 mA

79

90 kVp
7.14 mA

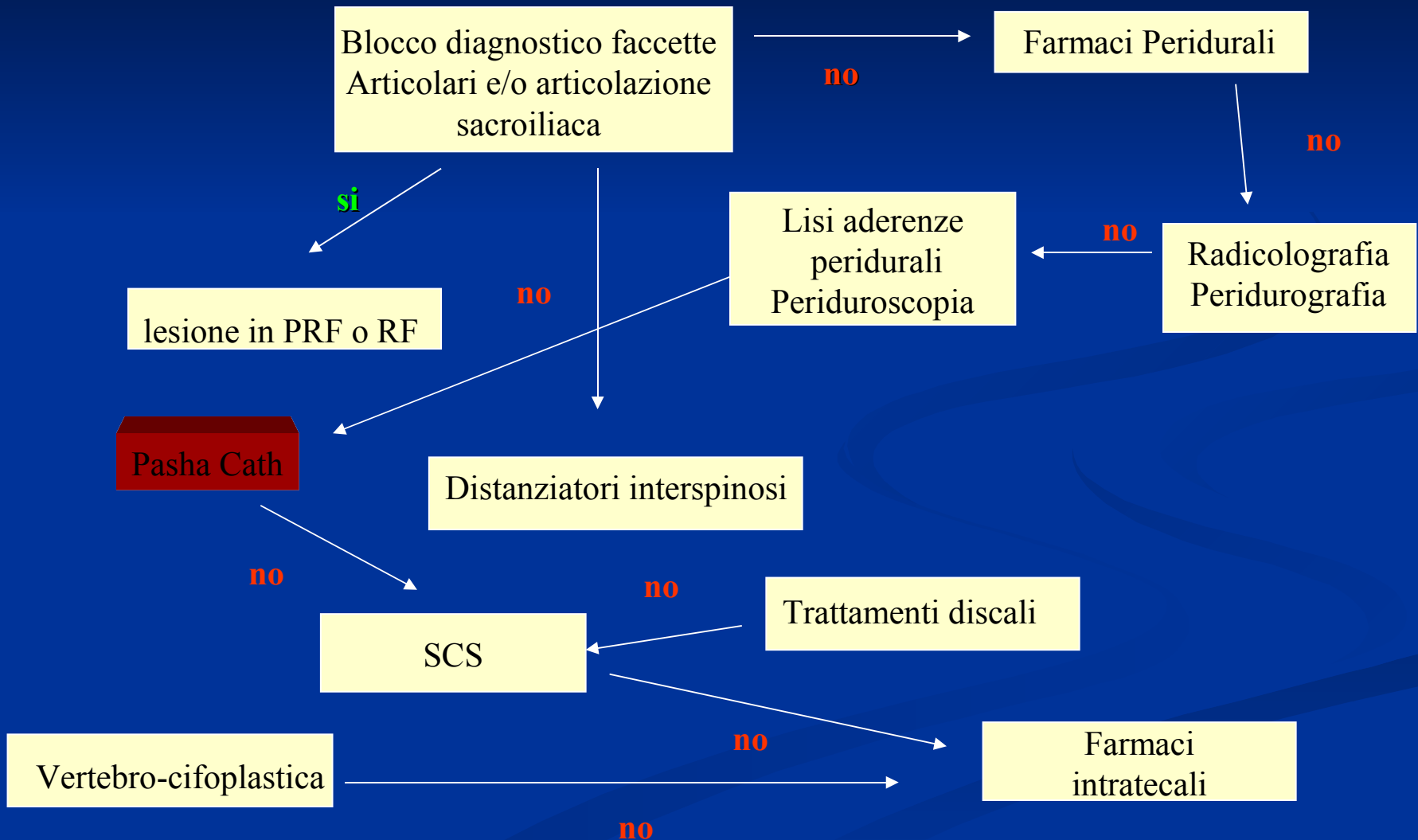
124

59

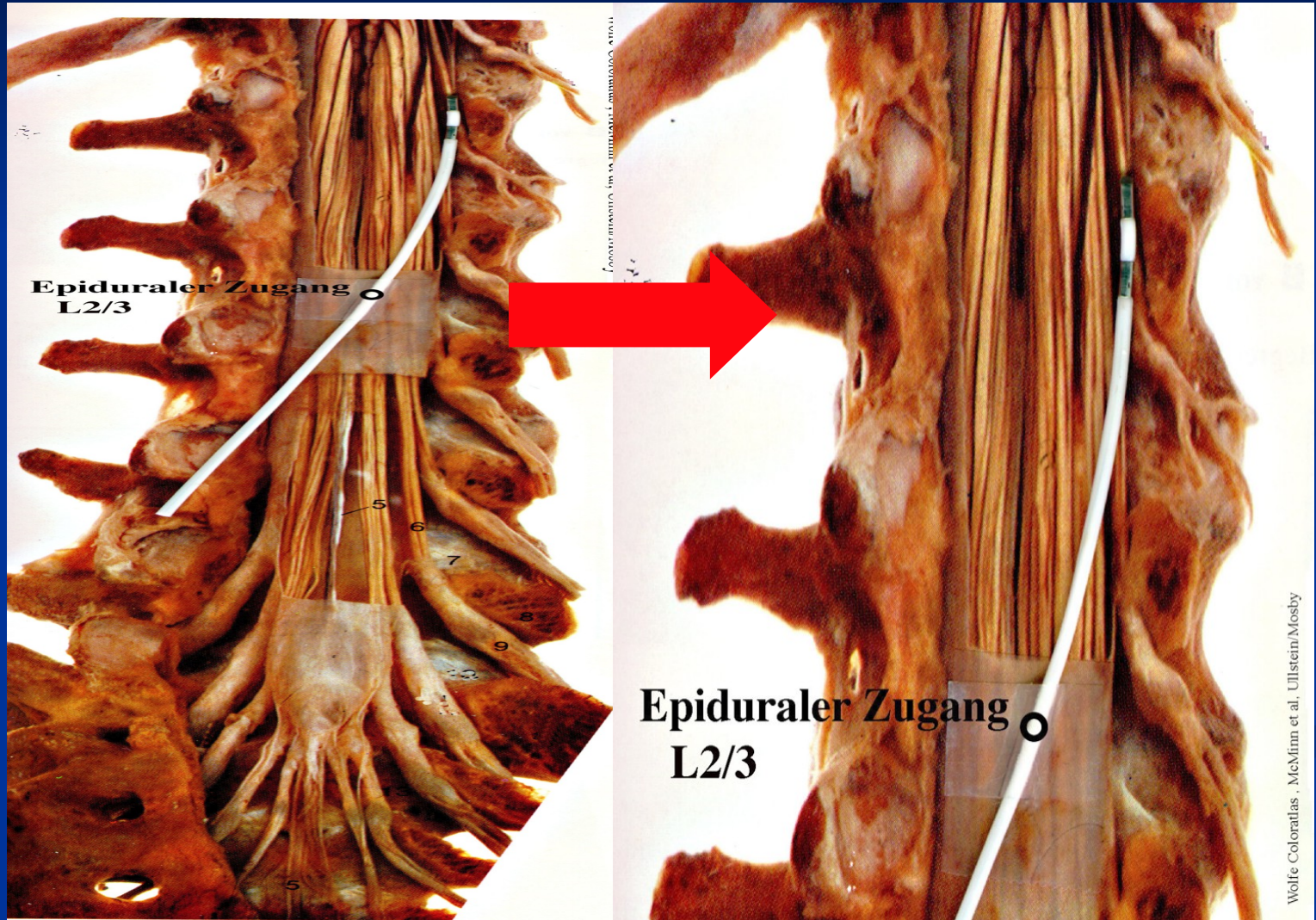
35

OEC

FLOW CHART



PASHA CATH



MUCCIONE
VINCENZO

A.O V.MONALDIPIASTRA OPER
09/16/2008
7:59:44 PM



MUCCIONE
VINCENZO

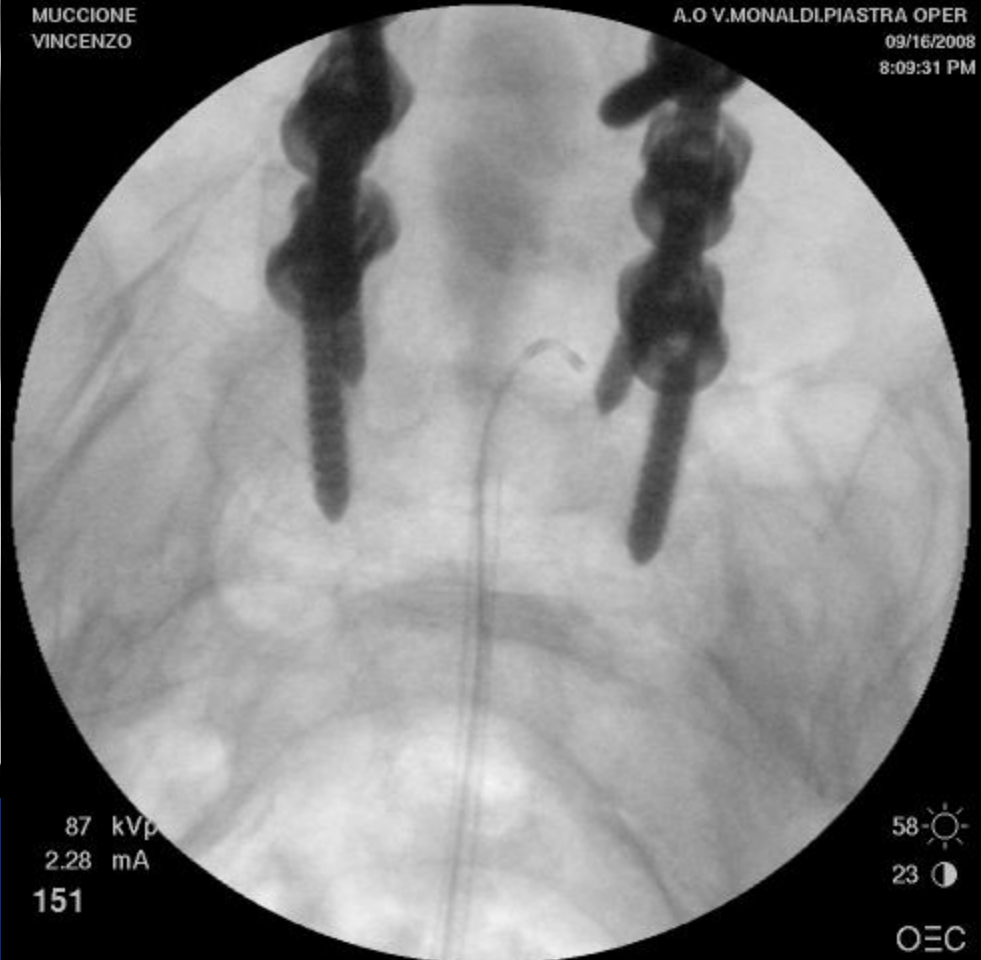
A.O V.MONALDIPIASTRA OPER
09/16/2008
8:00:17 PM



87 kVp
2.26 mA
147

MUCCIONE
VINCENZO

A.O V.MONALDIPIASTRA OPER
09/16/2008
8:09:31 PM

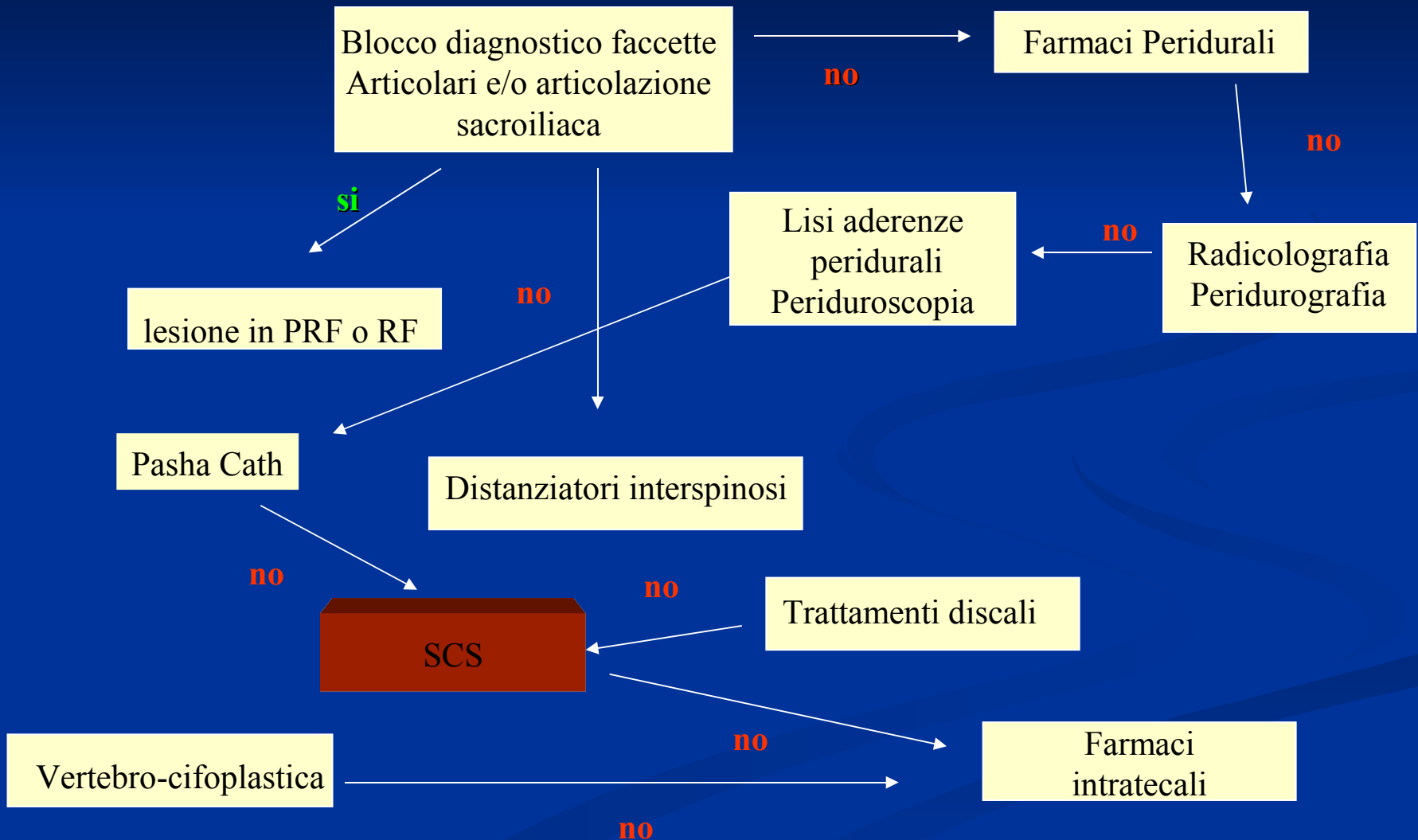


87 kVp
2.28 mA
151

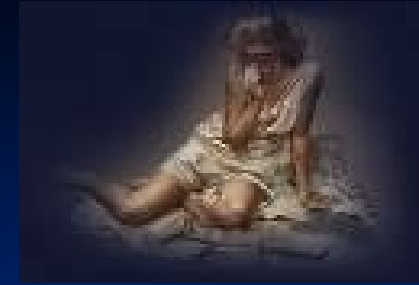
61 ☀
26 ●
OEC

58 ☀
23 ●
OEC

FLOW CHART

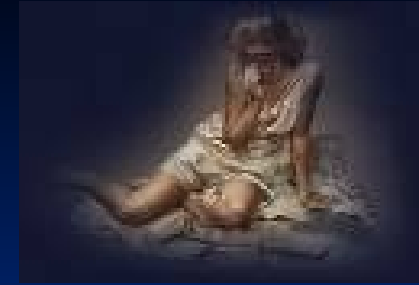


Dolore nocicettivo



- A partenza dai nocicettori termici, meccanici e chimici
- Lancinante, sordo, continuo, pulsante
- Risponde agli oppiacei
- Esempi: "mal di ossa", lesioni di tessuti, dolore colico, dolore da pressione e da taglio

Dolore neuropatico



- Dovuto a danni della struttura nervosa
- Correlato ai recettori NMDA
- Bruciante, pungente, spasmo, scossa elettrica, fulmine
- Risponde agli oppiacei
- Esempi: nevralgia postoperatoria, neuropatia periferica, plessopatia, distrofia simpatico-riflessa

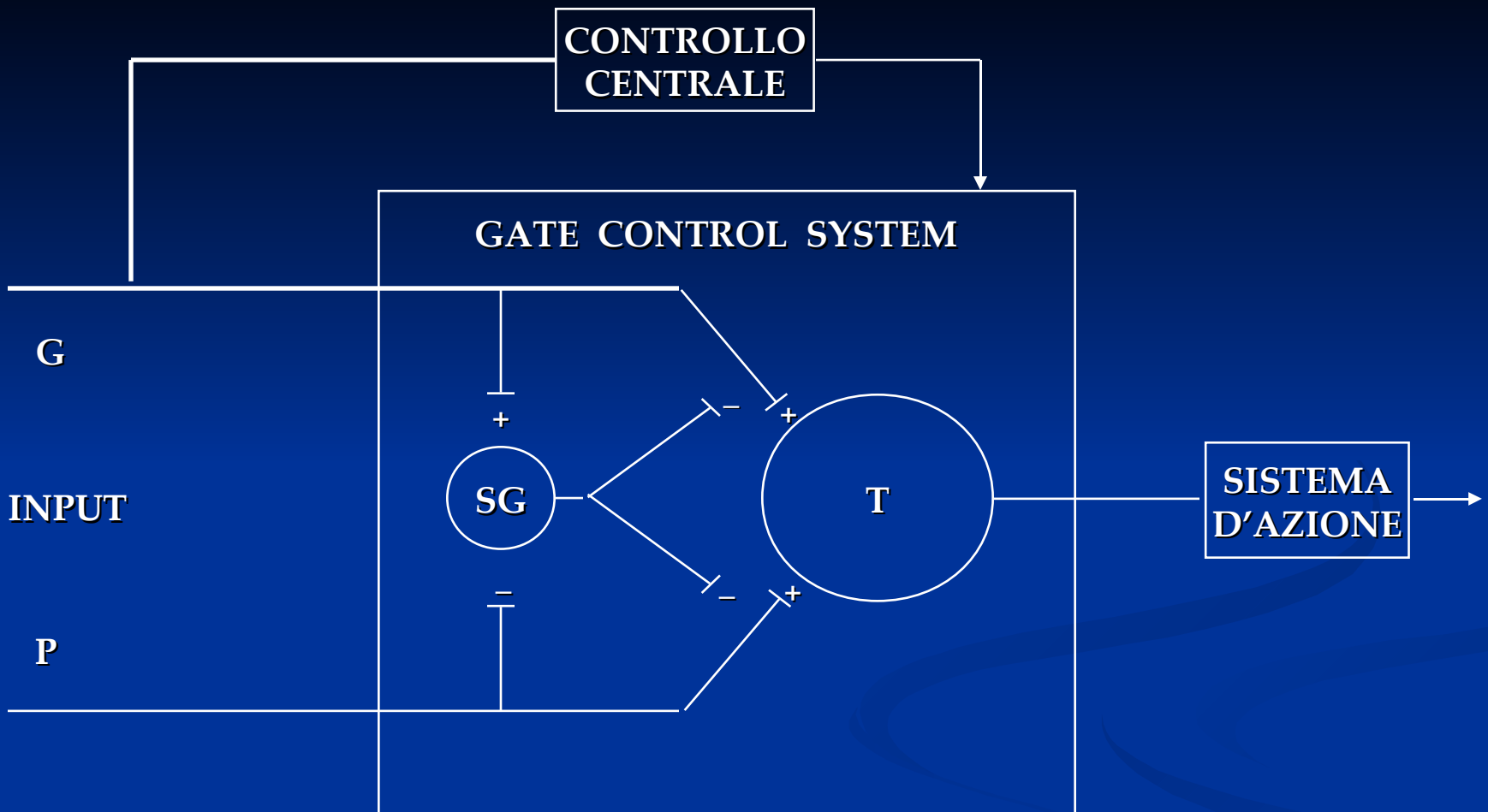
DEFINIZIONE

**DOLORE ORIGINATO O CAUSATO DA UNA
LESIONE PRIMITIVA O DISFUNZIONE DEL
SISTEMA NERVOSO**

II DOLORE NEUROPATICO non va confuso con il **DOLORE NEUROGENICO** che è, invece, “un dolore originato o causato da una lesione primitiva, disfunzione o perturbazione *transitoria* nel sistema nervoso periferico o centrale”

TEORIA DEL GATE - CONTROL

Melzack e Wall
1965



G: fibre di grosso diametro; **P:** fibre di piccolo diametro. **+**: eccitazione **-**: inibizione
 Le fibre inviano le loro proiezioni verso la sostanza gelatinosa (SG) e le prime cellule centrali di trasmissione (T) che inviano l'informazione al cervello. La quantità di neurotrasmettitori liberata dalle fibre che attivano le cellule di trasmissione è regolata dagli interneuroni della SG. Le fibre di grosso diametro attivando la SG rafforzano l'inibizione, mentre le fibre sottili, inibendo la SG, facilitano la trasmissione. Tutto il sistema è a sua volta sotto l'influenza di attività a livello centrale.

TEORIA DEL GATE - CONTROL

Si basa sulla interazione sensoriale, in particolare le interazioni tra i messaggi veicolati dalle fibre sottili nocicettive e le fibre di grosso diametro.

Viene postulata l'esistenza di cellule di trasmissione (T), situate a livello del corno dorsale del midollo, che ricevono l'informazione proveniente dalle fibre nervose e la inviano al cervello.

TEORIA DEL GATE - CONTROL

La sostanza gelatinosa (SG; strato II del corno dorsale del midollo) comprende dei neuroni la cui funzione è quella di controllare la trasmissione (interneuroni).

Tali interneuroni precedono la prima sinapsi che lascia passare l'informazione tra le fibre nervose e il midollo spinale. Il compito degli interneuroni è quello di diminuire la quantità di neuromediatori che i messaggi nocicettivi liberano in questa sinapsi, cioè, in pratica, di disturbare la comunicazione.

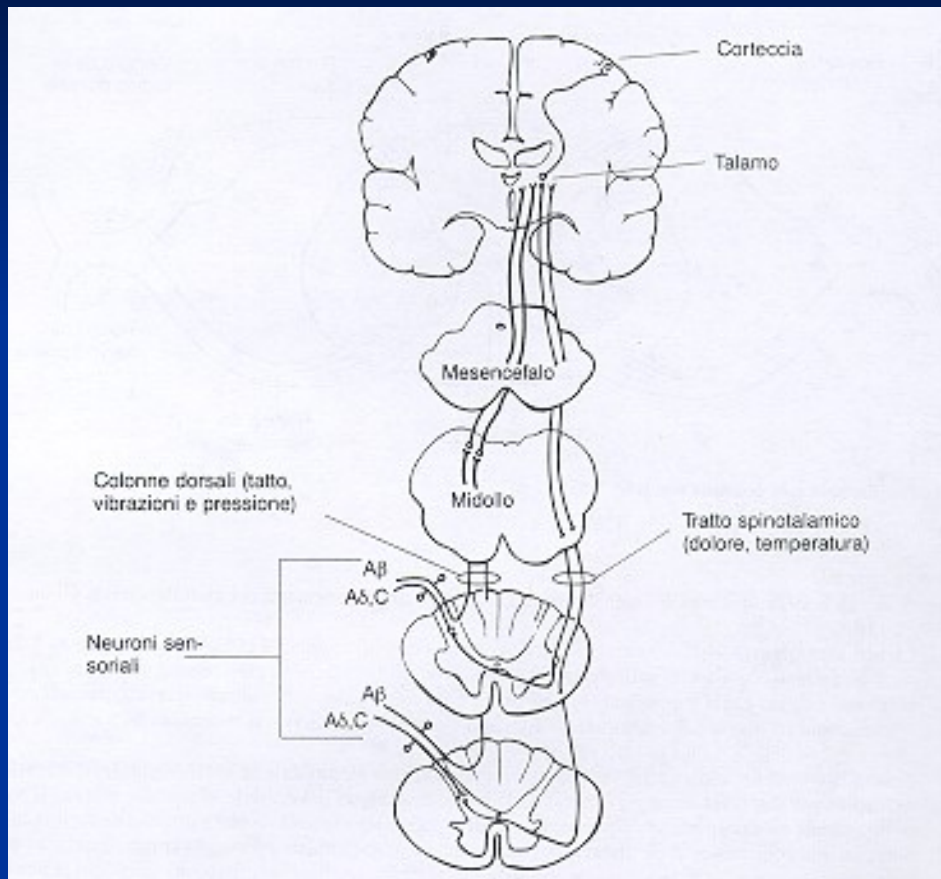
TEORIA DEL GATE - CONTROL

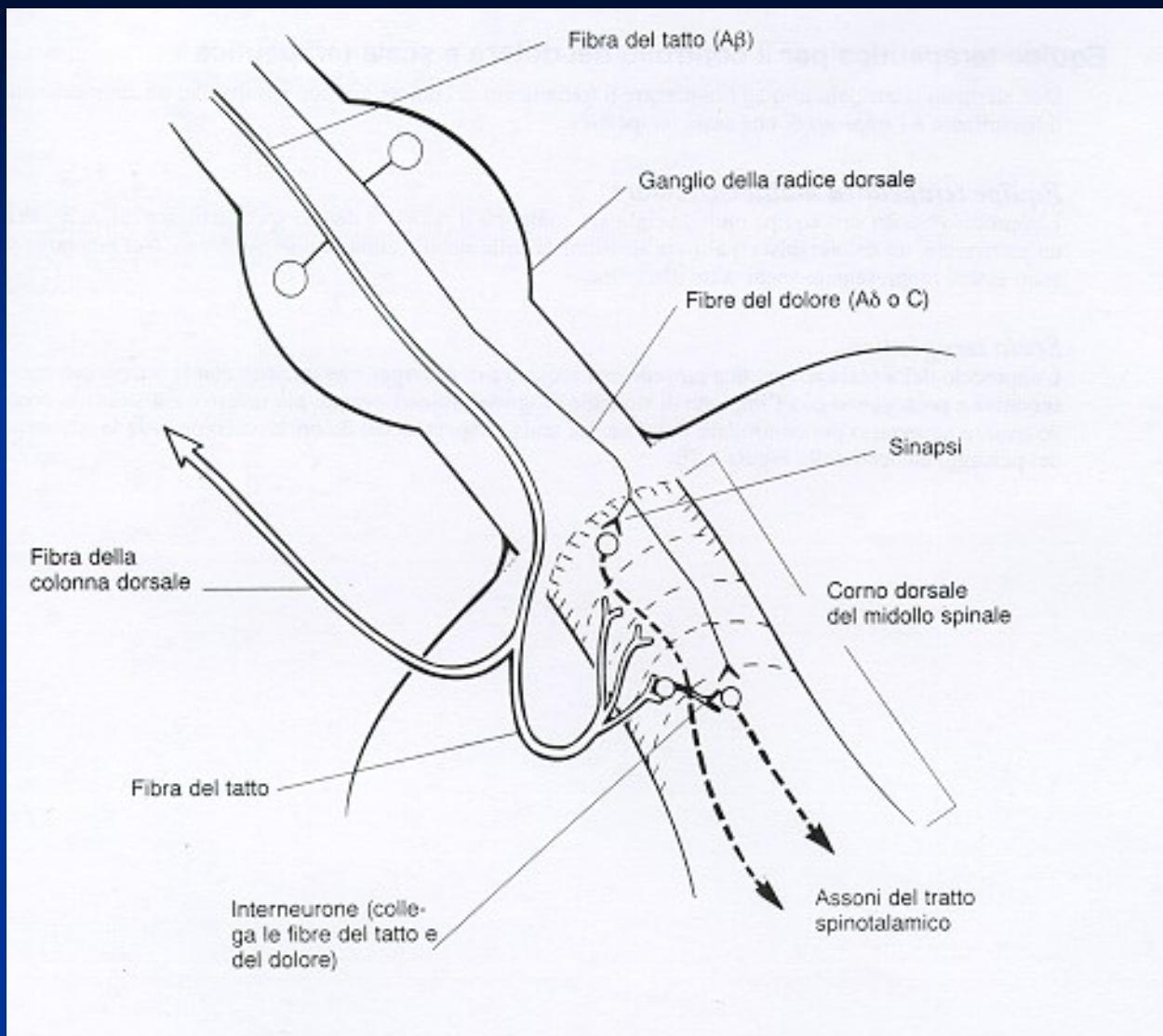
Gli interneuroni sono come delle “porte” che modulano la trasmissione dell’informazione dalle fibre nervose verso il midollo spinale.

Gli interneuroni si comportano diversamente a seconda del tipo di fibre operative: la stimolazione delle fibre cutanee A- di grosso diametro li attiva, rinforzando i meccanismi inibitori; l’attivazione delle fibre nocicettive sottili (A- e C) inibisce gli interneuroni e quindi il messaggio passa bene.

TEORIA DEL GATE - CONTROL

L'attivazione delle fibre A- tende a chiudere il "cancello", mentre le fibre nocicettive A- e C lo aprono.

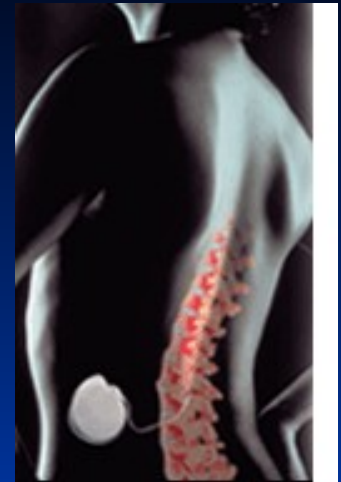






Stimolazione midollare

Indicazioni (1)

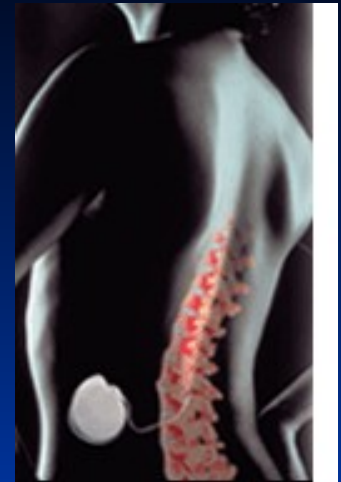


- Radicolopatie lombari e cervicali
- Nevralgia intercostale
- Vasculopatie periferiche
- Distrofia simpatico- riflessa
- Causalgia
- Aracnoidite
- Neuropatia diabetica
- Neuropatia alcolica
- Neuropatia AIDS correlata
- Dolore da amputazione

Stimolazione midollare

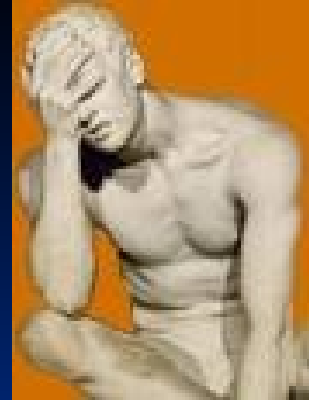
Indicazioni (2)

- Dolore da arto fantasma
- Nevralgia postherpetica
- Lesioni del midollo spinale
- Plessopatie
- Spasticità dolorose
- Discinesie assiali
- Vescica neurogena
- Cefalea muscolo-tensiva occipitale inveterata
- Coccidodinia
- Failed Back Surgery Syndrome (FBSS)
- Angina pectoris intrattabile refrattaria



Stimolazione midollare

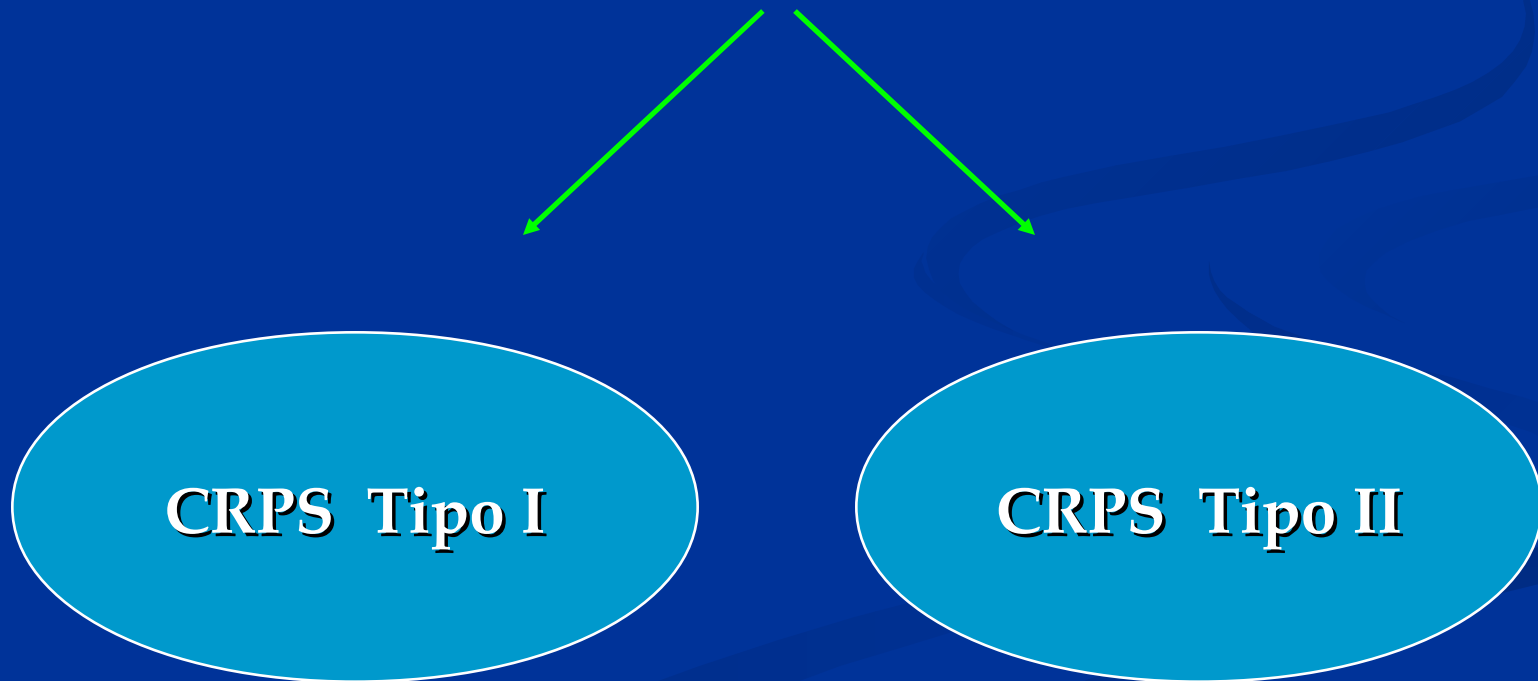
Chi può trarne benefici?



DOLORE NEUROPATICO	DOLORE ISCHEMICO
FBSS NEUROPATICA	DISTURBO VASCOLARE PERIFERICO
SINDROME DA DOLORE REGIONALE CRONICO	ANGINA PECTORIS REFRATTARIA CRONICA
RADICOLITE	DOLORE DA DEAFFERENTAZIONE
NEUROPATIA DIABETICA	DOLORE DA MONCONE
NEURALGIA POSTERPETICA	DOLORE DA ARTO FANTASMA
LESIONE DEI NERVI PERIFERICI	LESIONI AL MIDOLLO SPINALE

PATOLOGIE DOLOROSE

SINDROMI DOLOROSE REGIONALI COMPLESSE (CRPS)



CRPS Tipo I

PREMESSA

E' quella che in precedenza veniva definita come "distrofia simpatico-riflessa". Tale dizione è impropria in quanto il dolore non è sostenuto in tutti i casi dal sistema simpatico e non in tutti è presente una componente di tipo distrofico

CRPS Tipo I

DEFINIZIONE

E' una sindrome che si sviluppa in seguito ad un evento causale iniziale, non è limitata al territorio di distribuzione di un singolo nervo periferico ed è apparentemente sproporzionata rispetto all'evento scatenante.

Successivamente si associano edema, alterazioni della perfusione cutanea, anomalie dell'attività sudomotoria nella zona del dolore

CRPS Tipo I

CARATTERISTICHE PRINCIPALI

Spesso il dolore insorge in seguito ad un trauma lieve che non si associa a lesioni nervose significative. Può essere la conseguenza di una frattura, di una lesione dei tessuti molli o di un'immobilizzazione conseguente a patologia viscerale, come un'angina o un ictus. Il dolore viene descritto come bruciore continuo esacerbato dal movimento, stimolazioni continue o stress. Sono presenti alterazioni della perfusione con cambiamenti della temperatura e del colore cutaneo. E' solitamente presente anche edema duro o molle

CRPS Tipo I

SINTOMI E SEGNI

Si possono sviluppare atrofia cutanea, delle unghie e di altri tessuti molli, alterazioni nella crescita dei peli e perdita della mobilità articolare. La riduzione della funzionalità motoria può comprendere debolezza, tremori e, in rari casi, distonia. I sintomi e i segni sono fluttuanti nel tempo. Vi può essere un dolore mantenuto dal sistema simpatico che può essere evidenziato mediante blocchi farmacologici o tecniche di stimolazione.

CRPS Tipo I

TRATTAMENTI STANDARD

Nei casi in cui il dolore è mantenuto dal sistema simpatico, si può raggiungere una remissione temporanea o definitiva del dolore mediante interventi di simpaticolisi.

CRPS Tipo II

PREMESSA

E' quella che in precedenza veniva definita come "causalgia"

CRPS Tipo II

DEFINIZIONE

Dolore bruciante, allodinia e iperpatia localizzati normalmente alla mano o al piede in seguito ad una lesione parziale di un nervo o di una delle sue branche maggiori

CRPS Tipo II

CARATTERISTICHE PRINCIPALI

Di solito insorge immediatamente dopo la lesione parziale del nervo, ma può manifestarsi anche dopo mesi. I nervi più frequentemente coinvolti sono il mediano, lo sciatico, il tibiale e l'ulnare. Il dolore insorge spontaneamente e viene descritto come costante e bruciante, è esacerbato dallo stimolo tattile lieve, dallo stress, da variazioni di temperatura, dal movimento dell'arto colpito, stimoli acustici o visivi, disturbi emotivi. E' frequente la riduzione della motilità.

CRPS Tipo II

SINTOMI E SEGNI

Possono insorgere atrofia della cute, delle unghie e di altri tessuti molli, alterata crescita dei peli e perdita della mobilità articolare. La riduzione della motilità può manifestarsi con debolezza, tremore e, raramente, distonia. I sintomi e i segni possono essere fluttuanti. Può presentarsi un dolore mantenuto dal sistema simpatico.

CRPS Tipo II

TRATTAMENTI STANDARD

Nei casi in cui il dolore è mantenuto dal sistema simpatico, un miglioramento temporaneo o definitivo si può raggiungere con interventi simpaticolitici.

Riassumendo sulla CRPS.....

Si tratta, in pratica, di una patologia dolorosa complessa che colpisce generalmente dei singoli distretti del corpo (in particolare gli arti) che insorge in genere dopo traumi (fisici e / o psicologici) caratterizzata dalla comparsa di dolore spontaneo e dolore evocato (iperalgesia e allodinia).

Sono presenti, inoltre, alterazioni vasomotorie e sudomotorie con alterazione del flusso ematico cutaneo, edema, iper o ipotermia.

Se il danno scatenante è a carico di un tronco nervoso si parla di CRPS tipo II. In fase avanzata si può arrivare a degenerazione tissutale superficiale (cute, peli, ecc....) e profonda (ossa, muscolo).

N.B. La diagnosi della CRPS può risultare spesso difficoltosa !!

TERAPIA PER LA CRPS

Sono descritti diversi tipi di riabilitazione fisica e psicologica

Vengono descritte inoltre terapie farmacologiche sistemiche (FANS, oppioidi, antidepressivi triciclici, stabilizzatori di membrana, miorilassanti, corticosteroidi, calcitonina, capsaicina, alfabloccanti)

Blocchi regionali periferici (blocco secondo Hannington - Kiff con guanetidina e lidocaina, reserpina, ketanserina)

Blocchi dei gangli simpatici paravertebrali

SCS

Failed Back Surgery Syndrome

DEFINIZIONE

**Dolore lombare con o senza irradiazione
agli arti inferiori senza documentabile
recidiva erniaria**

Failed Back Surgery Syndrome

- 1) Anamnesi di 1 o più interventi chirurgici per ernia del disco
- 2) Presenza di dolore assiale e / o radicolare
- 3) Intervallo di almeno 1 anno dall'ultimo intervento chirurgico
- 4) Dimostrazione mediante esami strumentali della presenza di: lesione radicolare o aracnoidite spinale o fibrosi epidurale

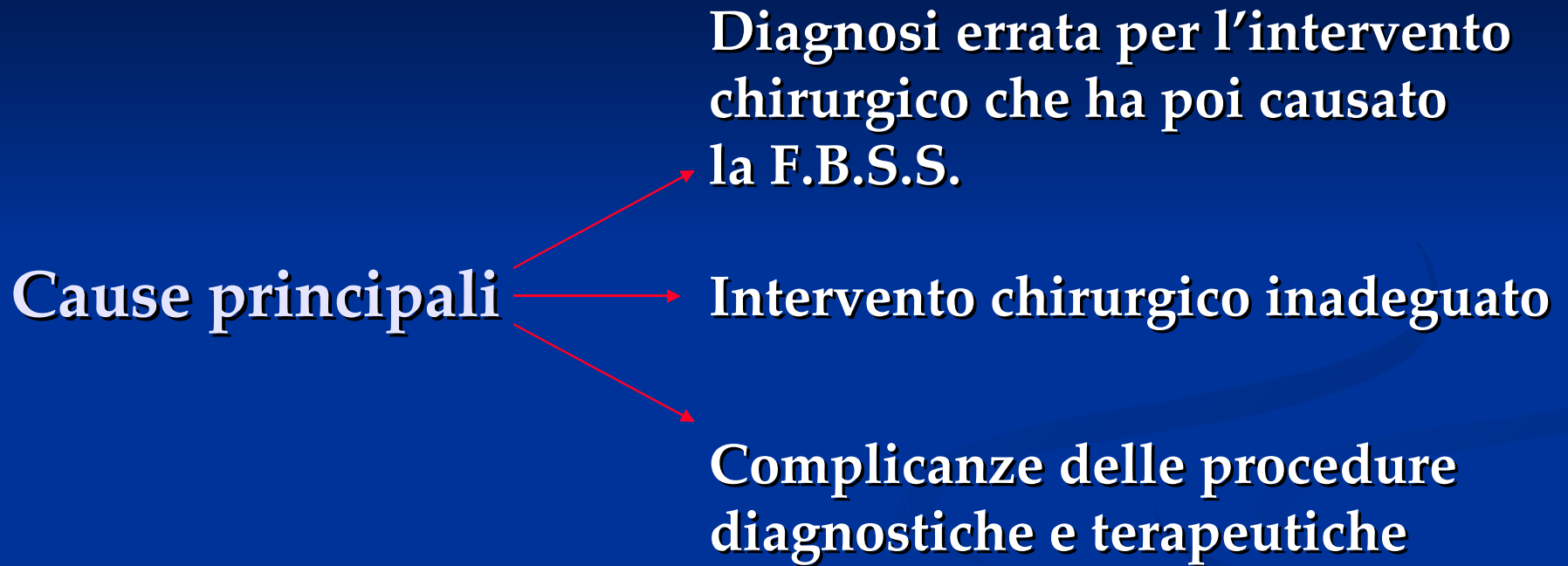
FAILED BACK SURGERY SYNDROME



DEFINIZIONE

Sindrome dolorosa cronica cui può andare incontro il paziente operato una o più volte per ernia discale

**Compare nel 5 - 20 %
dei pazienti operati**



SEGNI E SINTOMI

- **Dolore lombare con o senza irradiazione radicolare (irradiazione agli arti inferiori)**
- **Sindrome della cauda equina**
- **Segni neurologici positivi e negativi (ipo e iper)**
- **Dolore incident**
- **Ipoareflessia (rotuleo, achilleo, ecc...)**
- **Instabilità della colonna**

TERAPIA

Riposo a letto

Terapia farmacologica sistemica (FANS, oppiacei, antiepilettici, miorilassanti, antidepressivi, altro)

Iniezione peridurale di anestetico locale e steroidi

Lisi delle aderenze per via percutanea (diverse tecniche)

Blocco del simpatico lombare

SCS (per dolore neurogenico / neuropatico)

Somministrazione di morfina intratecale

CONSIDERAZIONI FONDAMENTALI

Il raggiungimento di elevate percentuali
di successo prevede come

TAPPE OBBLIGATE

i seguenti punti:

1) Selezionare pazienti agli stadi **II-B, III o IV-A** per attendersi percentuali di successo ! 50 - 70% dei casi trattati

2) Impiantare correttamente l'elettrocattetero (parestesie nella zona algica)

3) Accertarsi che il paziente abbia lo stimolatore esterno di prova sempre acceso

4) Monitorare costantemente il paziente durante il periodo di prova (circa un mese)

5) In caso di persistenza del dolore :

- in presenza di ulcere trofiche utilizzare analgesici o un eventuale catetere peridurale (**la SCS non ha effetto sul dolore nocicettivo da lesione trofica**) fino al raggiungimento di un considerevole miglioramento del quadro vascolare con conseguente riduzione del dolore

- in presenza di lesioni acrali gangrenose, eliminarle chirurgicamente attendendo, se il dolore lo consente, la loro demarcazione

6) Dopo l'impianto definitivo, ai follow up, verificare, mediante il programmatore telemetrico,

LA PERCENTUALE DI TEMPO DI STIMOLAZIONE

Alcuni pazienti, infatti, spengono inavvertitamente lo stimolatore con conseguente ritorno dei sintomi algici

**7) Se il quadro vascolare lo consente
commutare la modalità di stimolazione
da CONTINUA a CICLICA ottenendo
così un aumento della durata della batteria**

CENNI DI IMPIANTO

L'IMPIANTO DI NEUROSTIMOLATORE

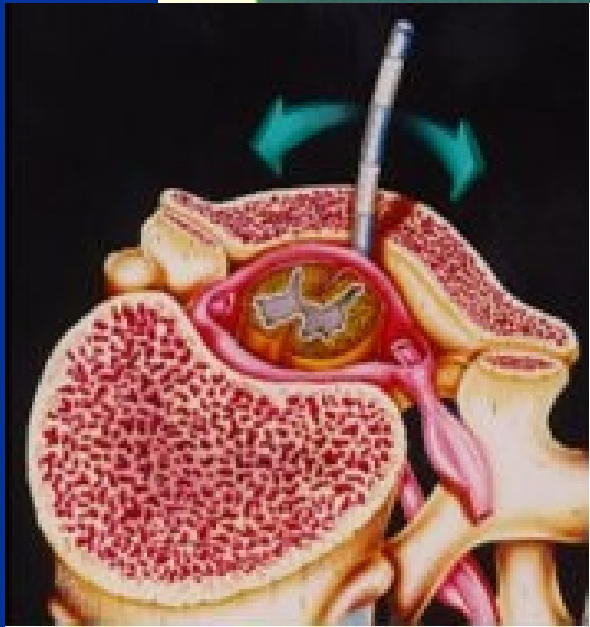
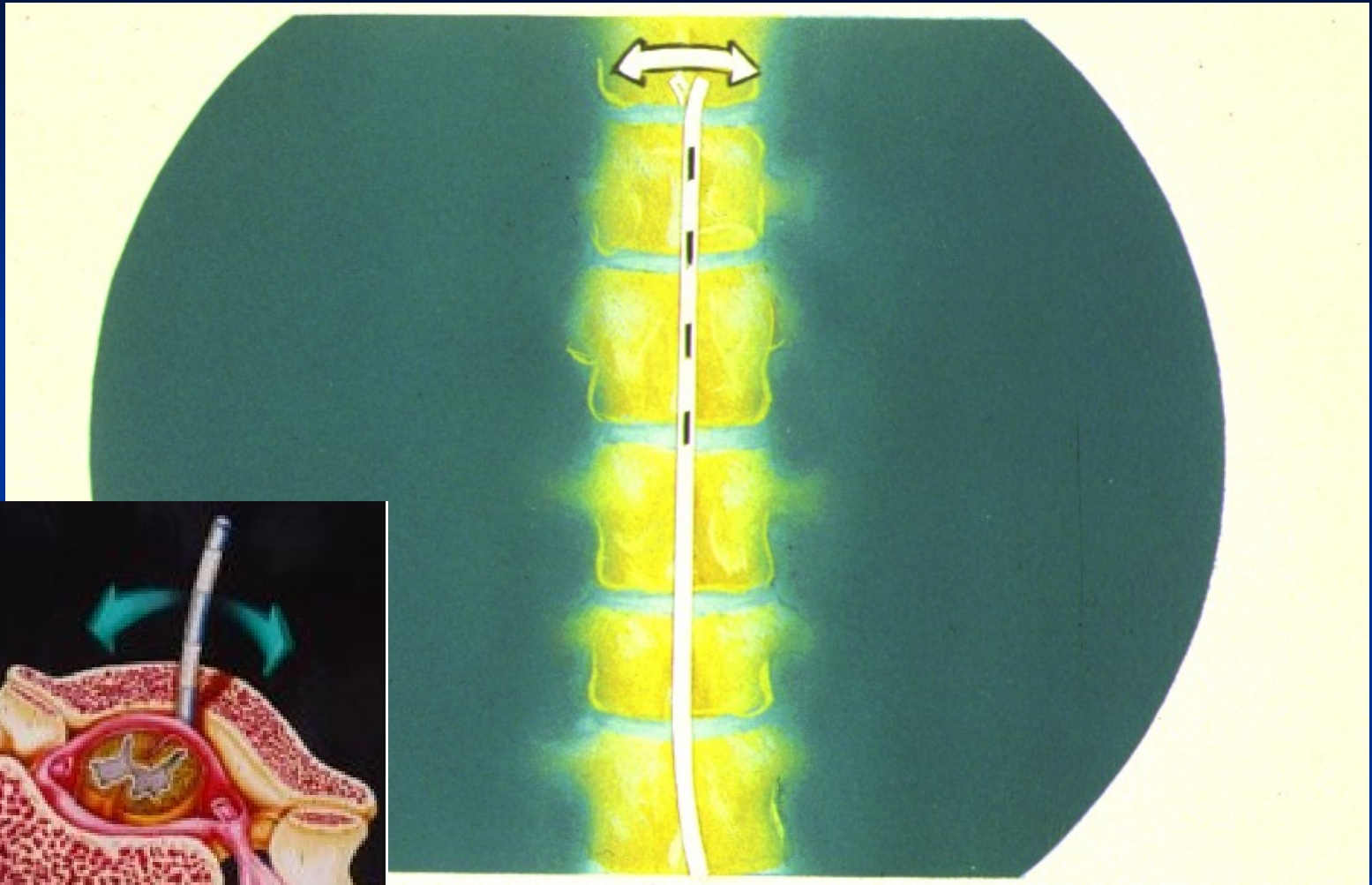
PREVEDE

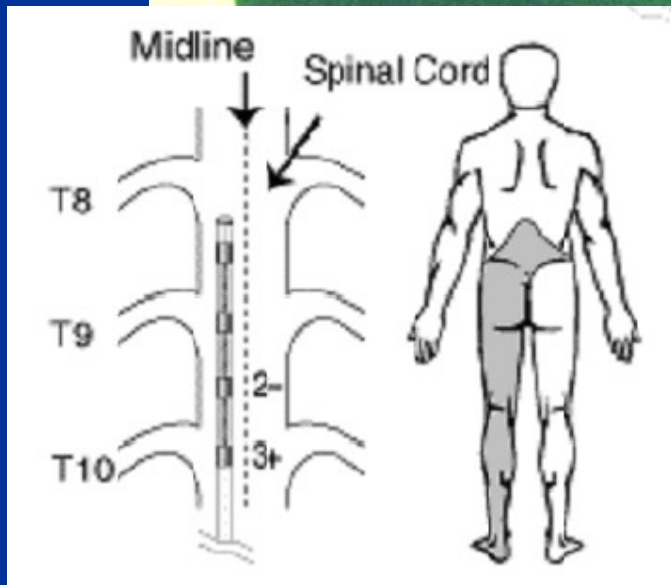
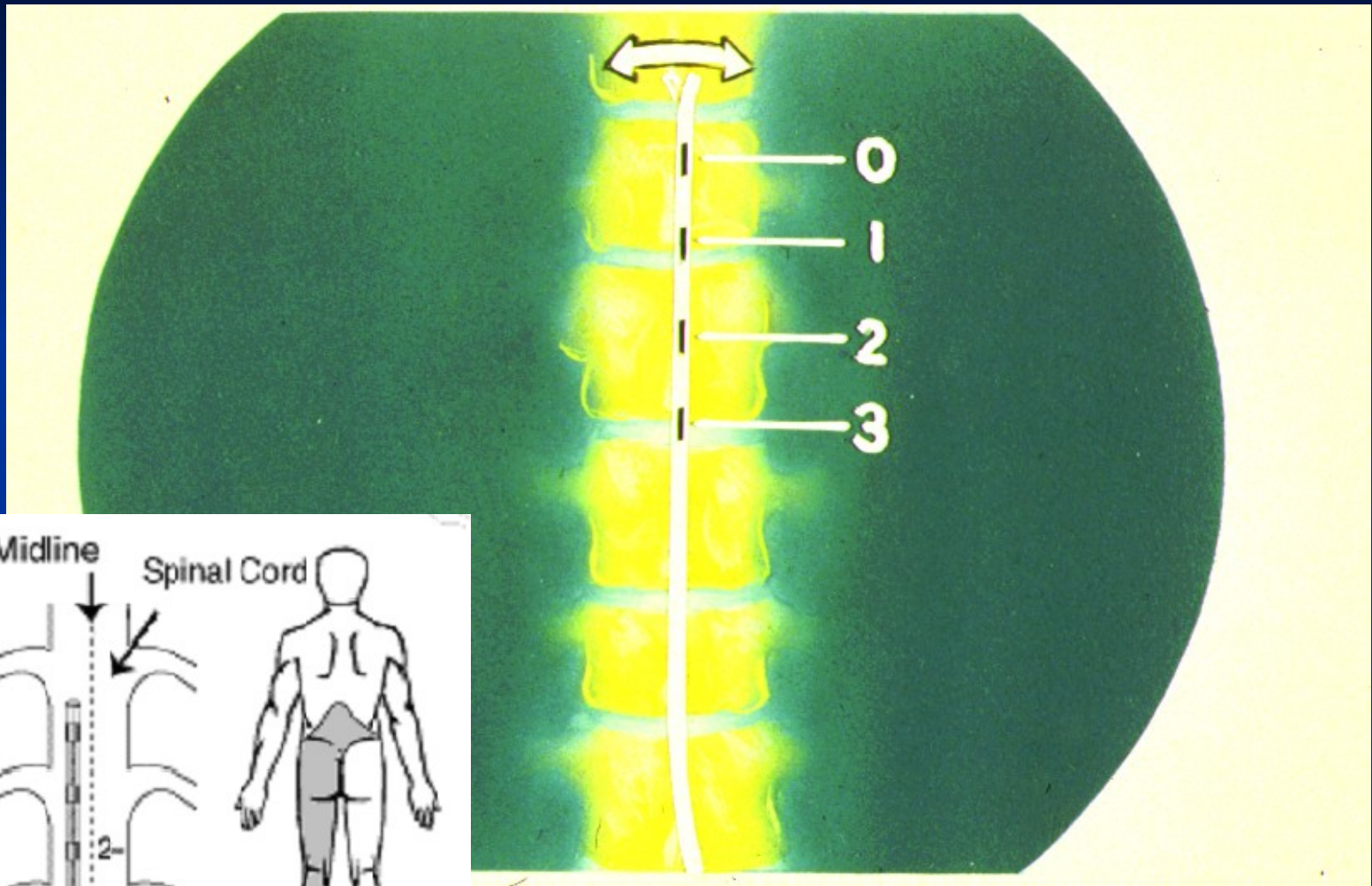
2

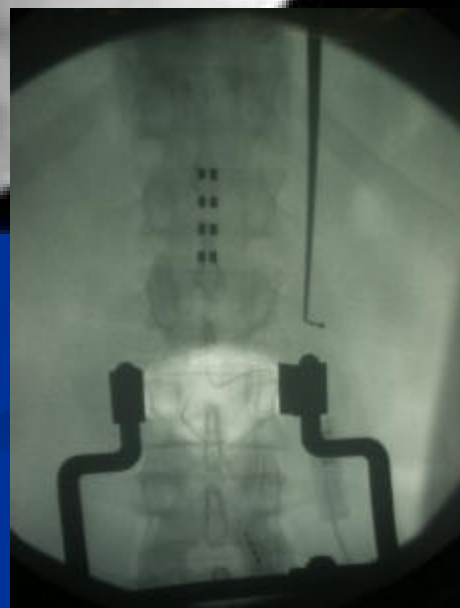
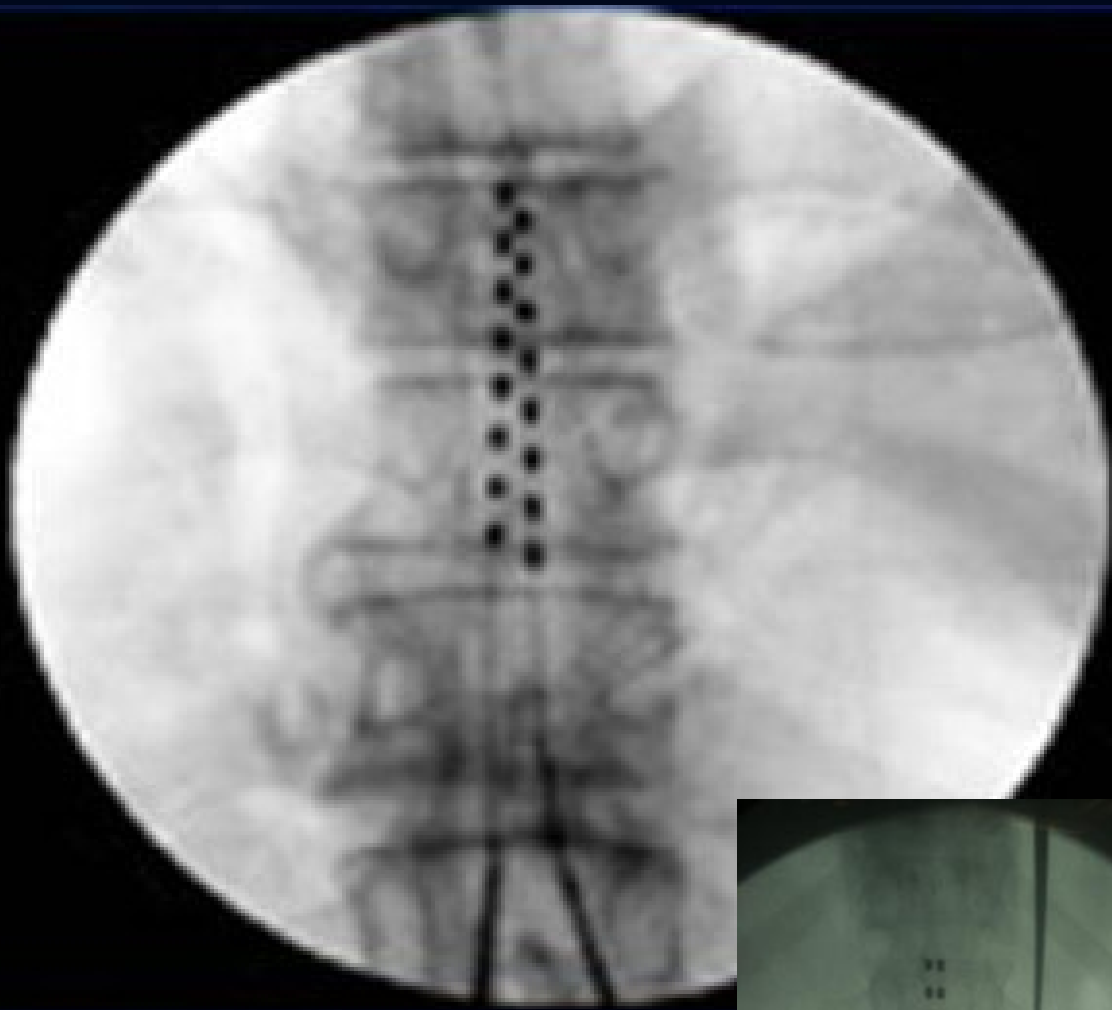
FASI

PRIMA FASE: impianto temporaneo

**INSERIMENTO DELL'ELETTROCATETERE
NELLO SPAZIO PERIDURALE
COLLEGATO A
STIMOLATORE ESTERNO PORTATILE
MEDIANTE CAVO DI ESTENSIONE
TEMPORANEO**



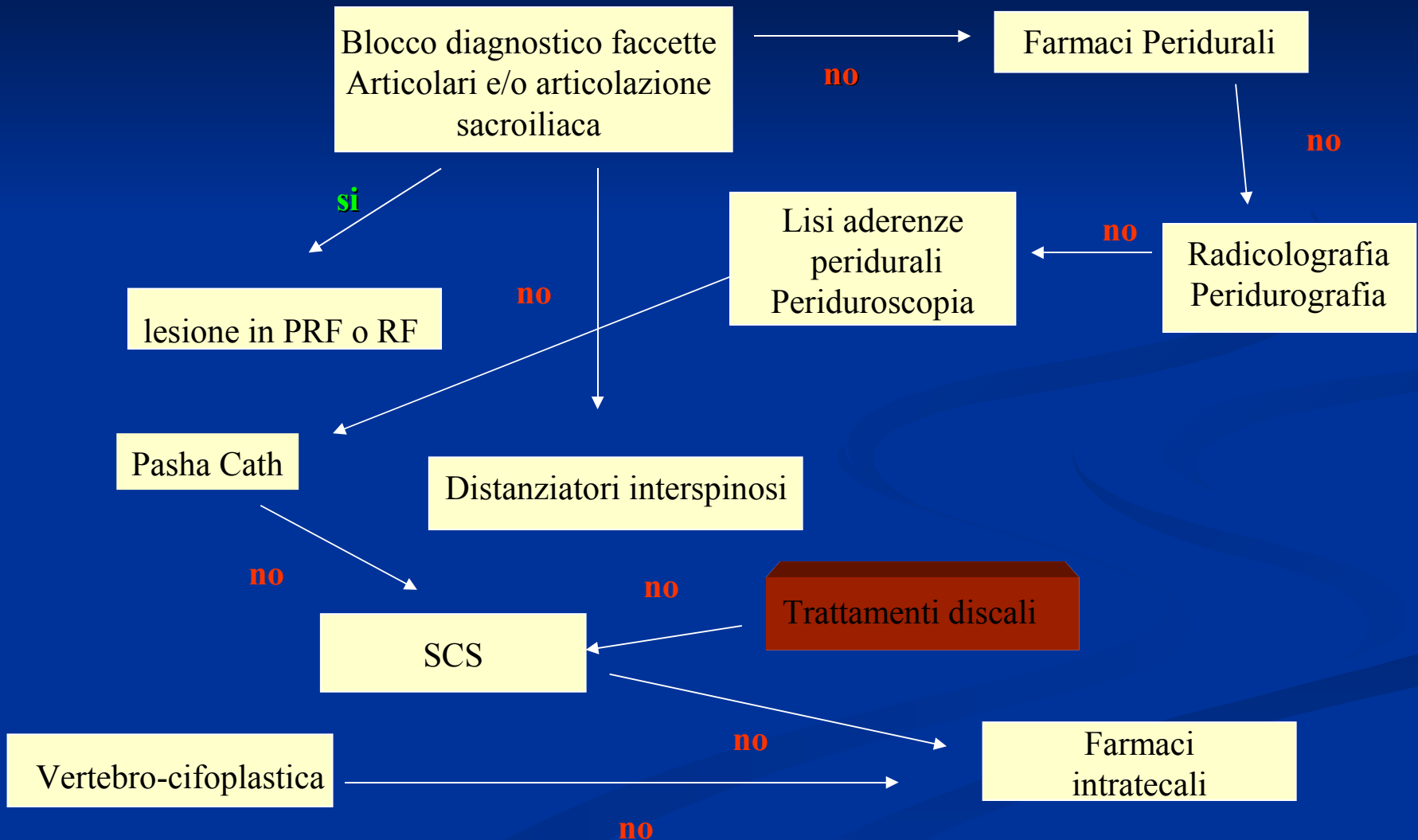




SECONDA FASE: impianto definitivo

**INTASCAMENTO SOTTOCUTANEO IN
ZONA ADDOMINALE O SOTTOCLAVEARE
DEL GENERATORE DI IMPULSI.
COLLEGAMENTO DI QUEST'ULTIMO
ALL'ELETTROCATETERE MEDIANTE
NUOVO CAVO DI ESTENSIONE
DEFINITIVO**

FLOW CHART



IL DOLORE DISCOGENICO

Generatori potenziali di dolore

Anello fibroso : Bogduk 1983, Bogduk e Twomey 1991, Hirsch 1963, Kuslich 1991, Schwarzer 1994

Nucleo polposo : Coppes 1997

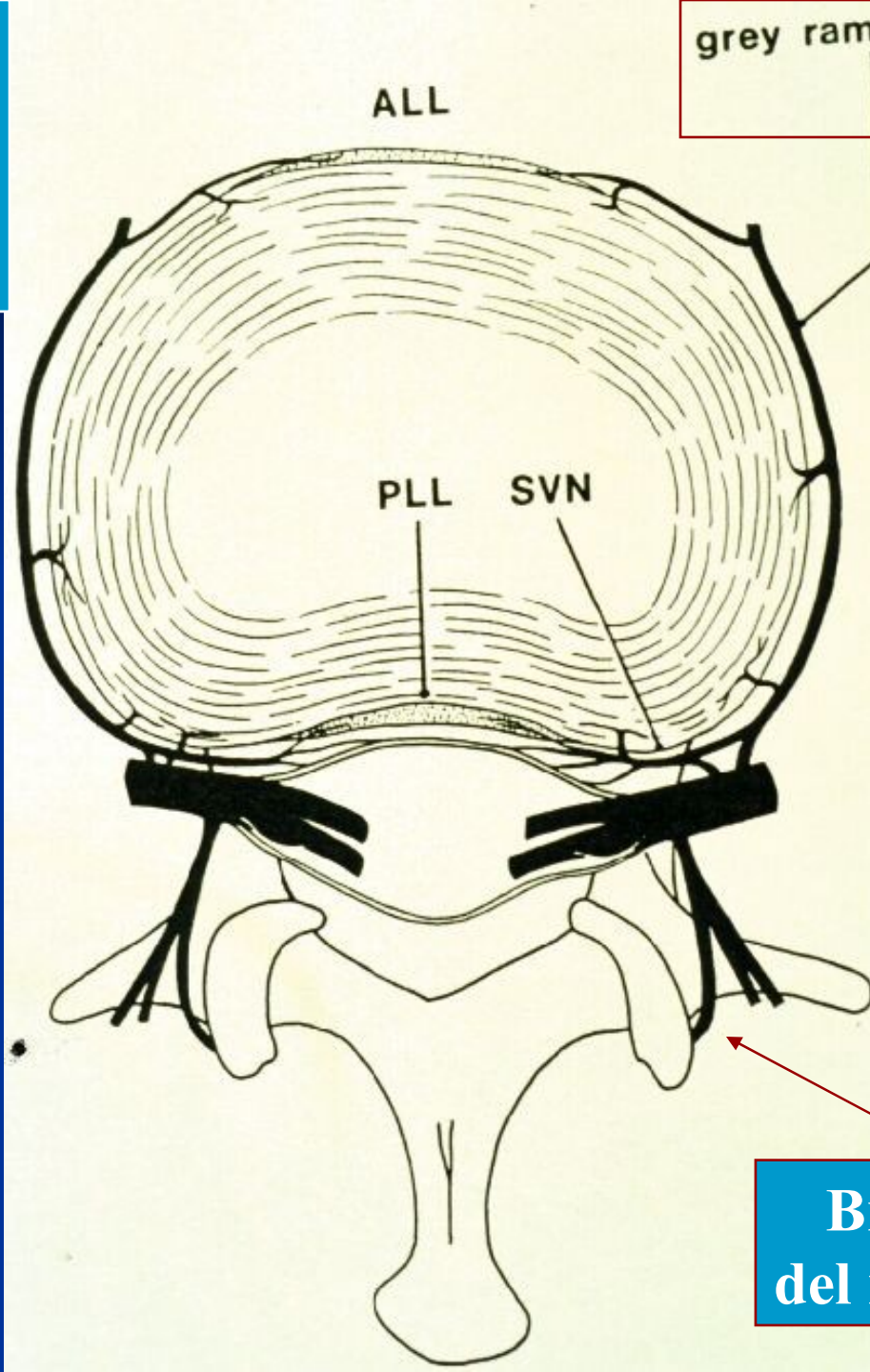
Nervi spinali : Giles/Singer 1997

Gangli delle radici dorsali : Yabuki 1998, Howe 1977, Taylor 1998, Kikuchi 1994

Legamenti spinali

ALL:
legamento
longitudinale
anteriore

PLL:
legamento
longitudinale
posteriore



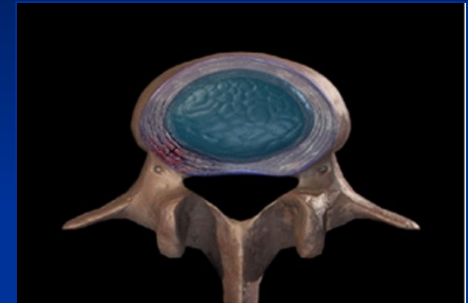
grey ramus *alla catena
del simpatico*

**SVN: nervo
Senovertebrale**

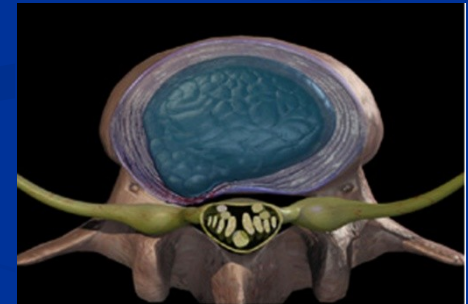
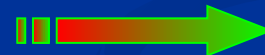
**Branca mediale
del ramo posteriore**

Fisiopatologia: gli scenari possibili

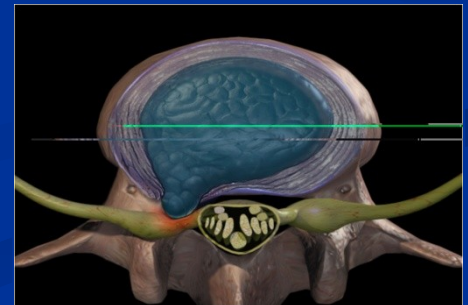
Degenerazione discale



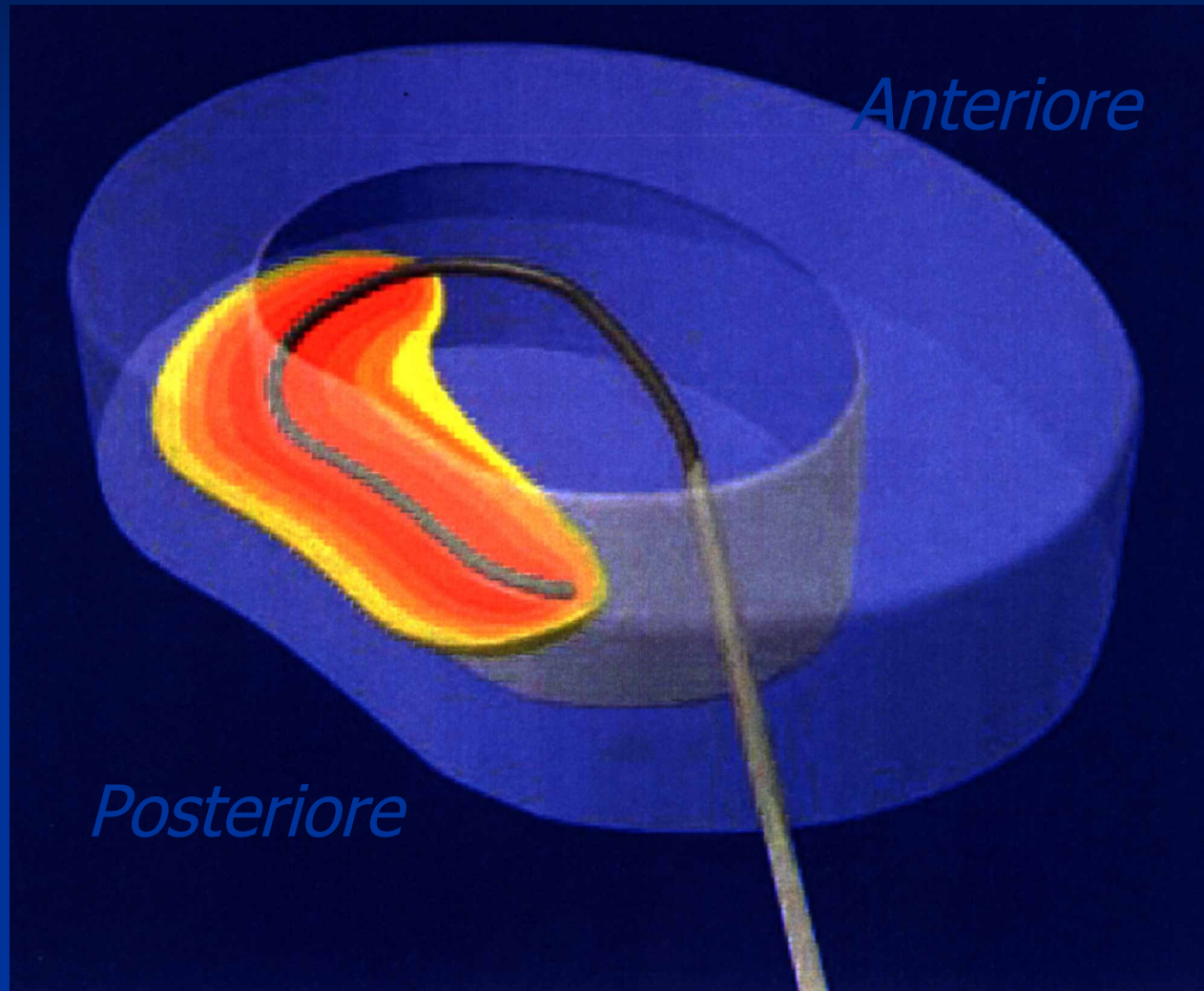
Disco protruso



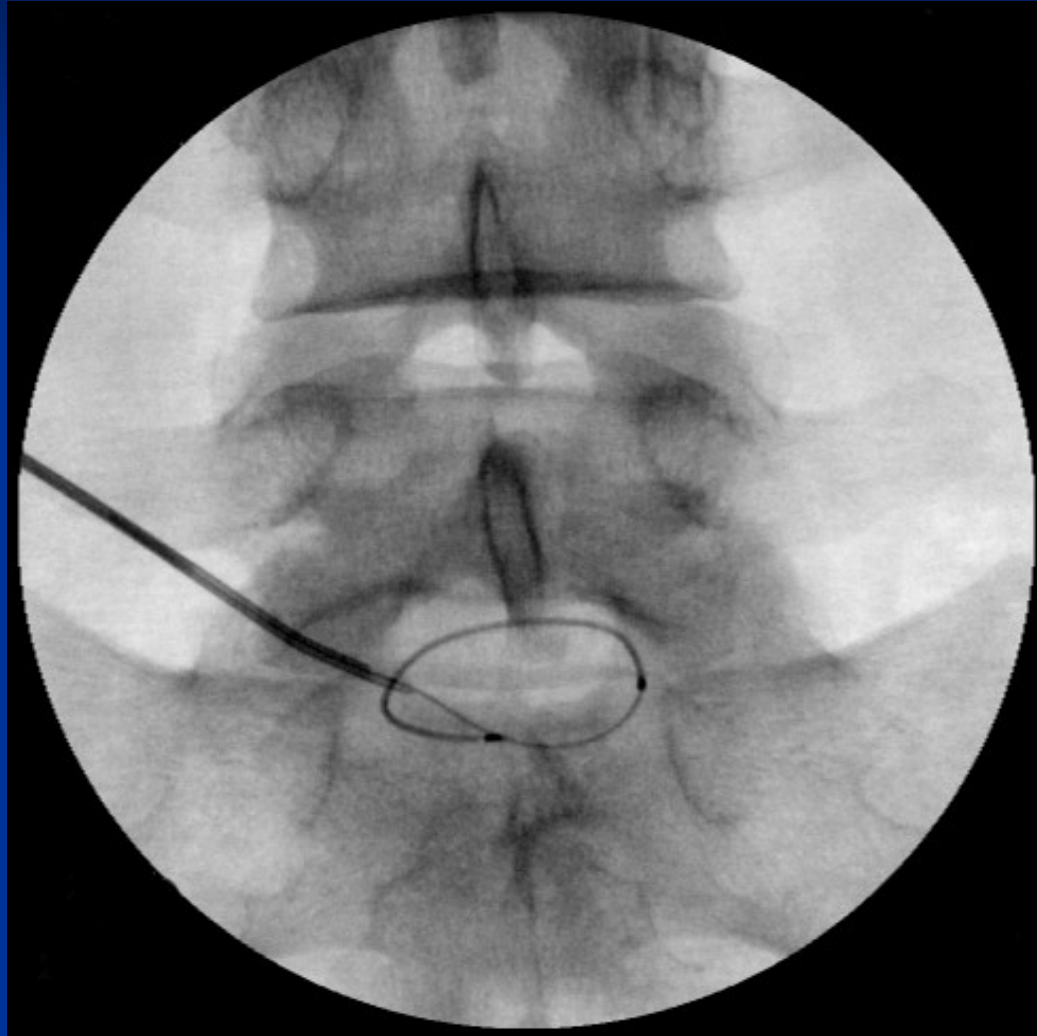
Disco estruso



Oratech-Spinecath



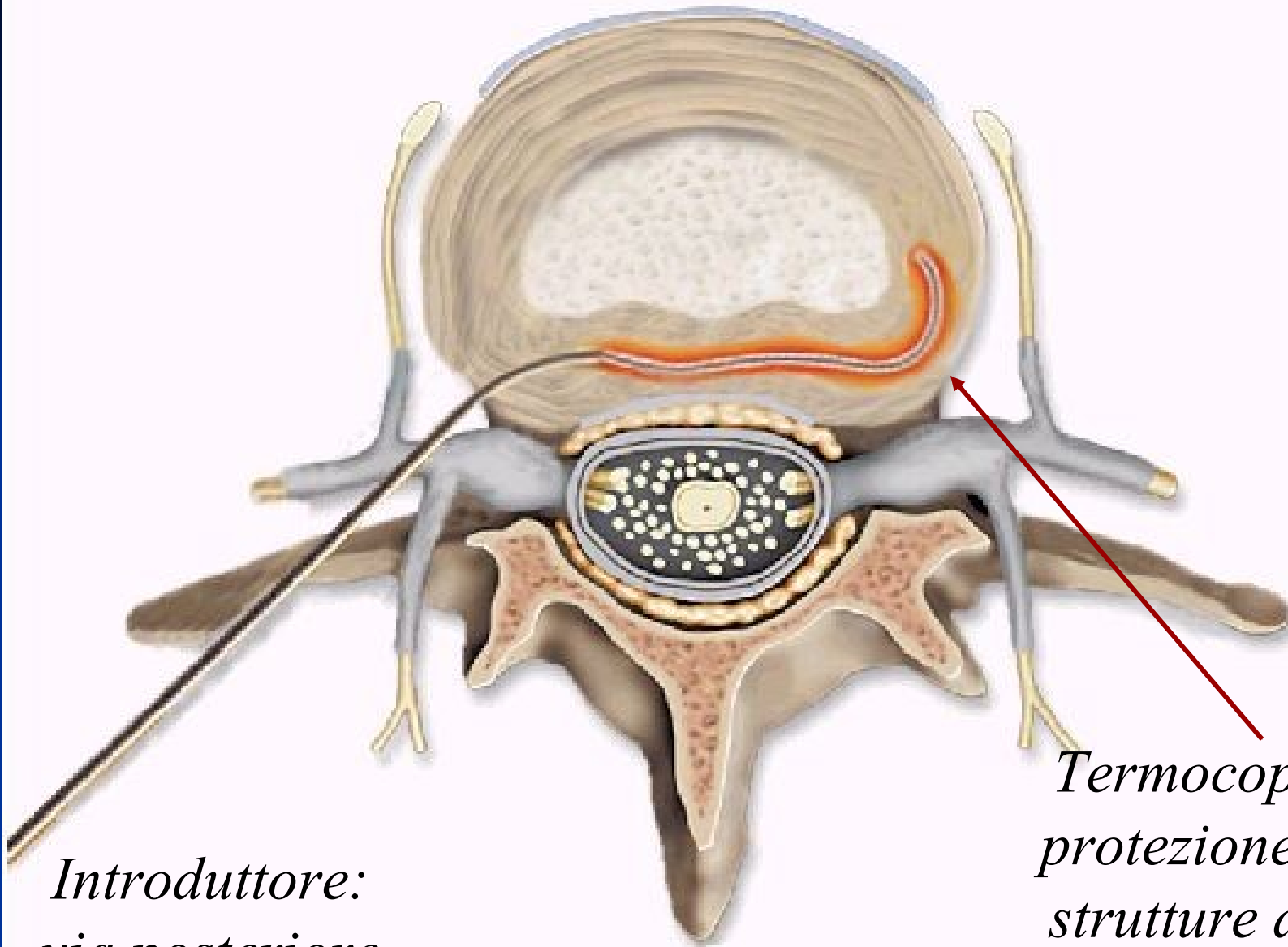
IDET



UN NUOVO ELETTRODO DISCALE : IL *discTRODE*

- L'introduttore curvo facilita l'inserimento
- La profondità è controllata con le misure dell'impedenza
- Posizionamento diretto attraverso l'anulus posteriore
- Misura della temperatura all'anulus posteriore, misura di sicurezza
- Termocoagulazione mediante radiofrequenza stesso generatore a RF delle faccette.

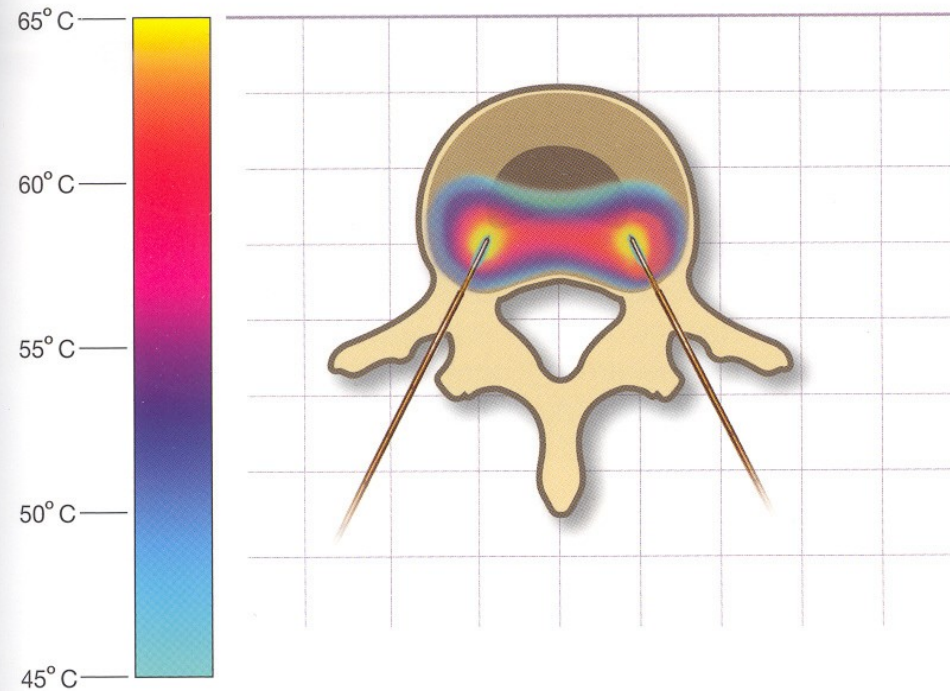
discTrode – *L'elettrodo intradiscale di II^a generazione*



*Introduttore:
via posteriore*

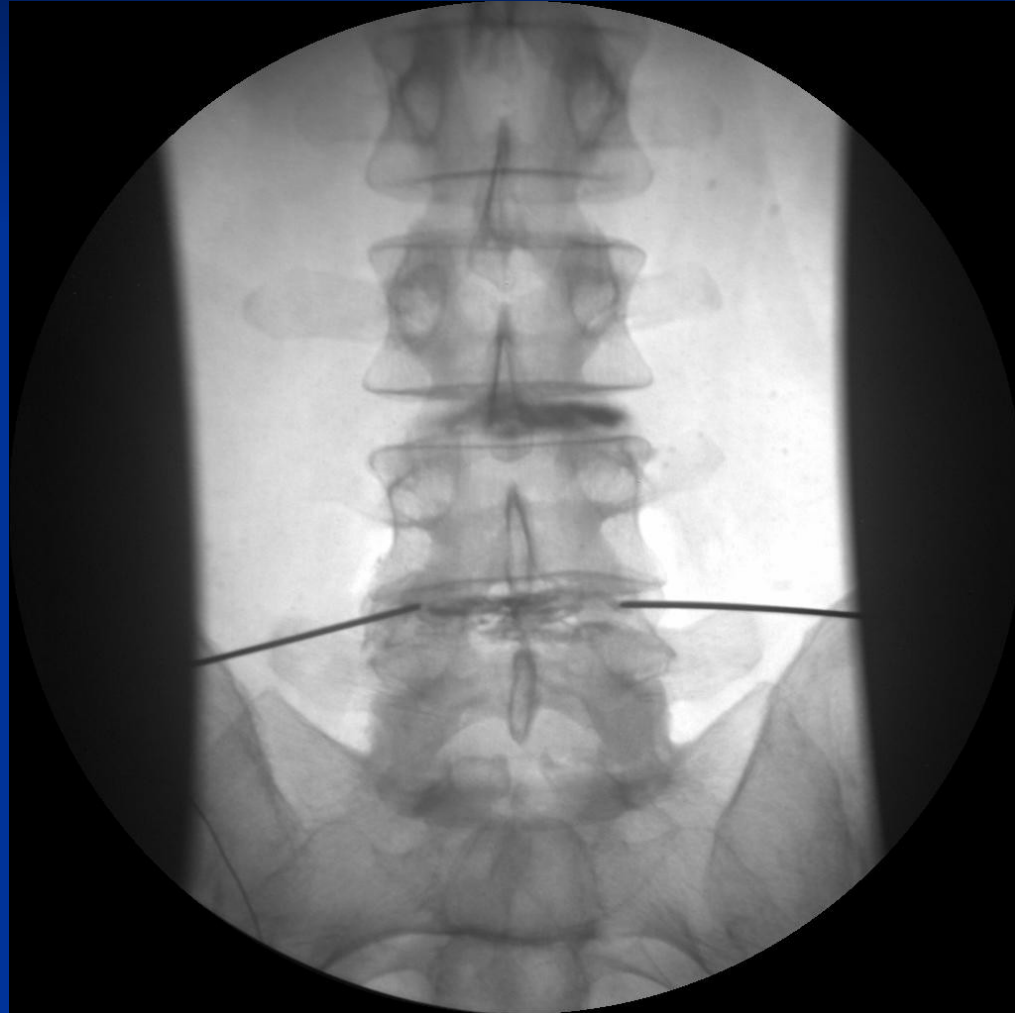
*Termocoppia,
protezione alle
strutture dello
spazio peridurale*

BIACUPLASTICA



The temperature distribution can be altered by changing the applied parameters which include: set temperature, ramp rate, and procedure time.

BIACUPLASTICA



IDD (Internal Disc Disruption)

Discografia



La discografia provocativa è un importante mezzo diagnostico

NUCLEOPLASTICA

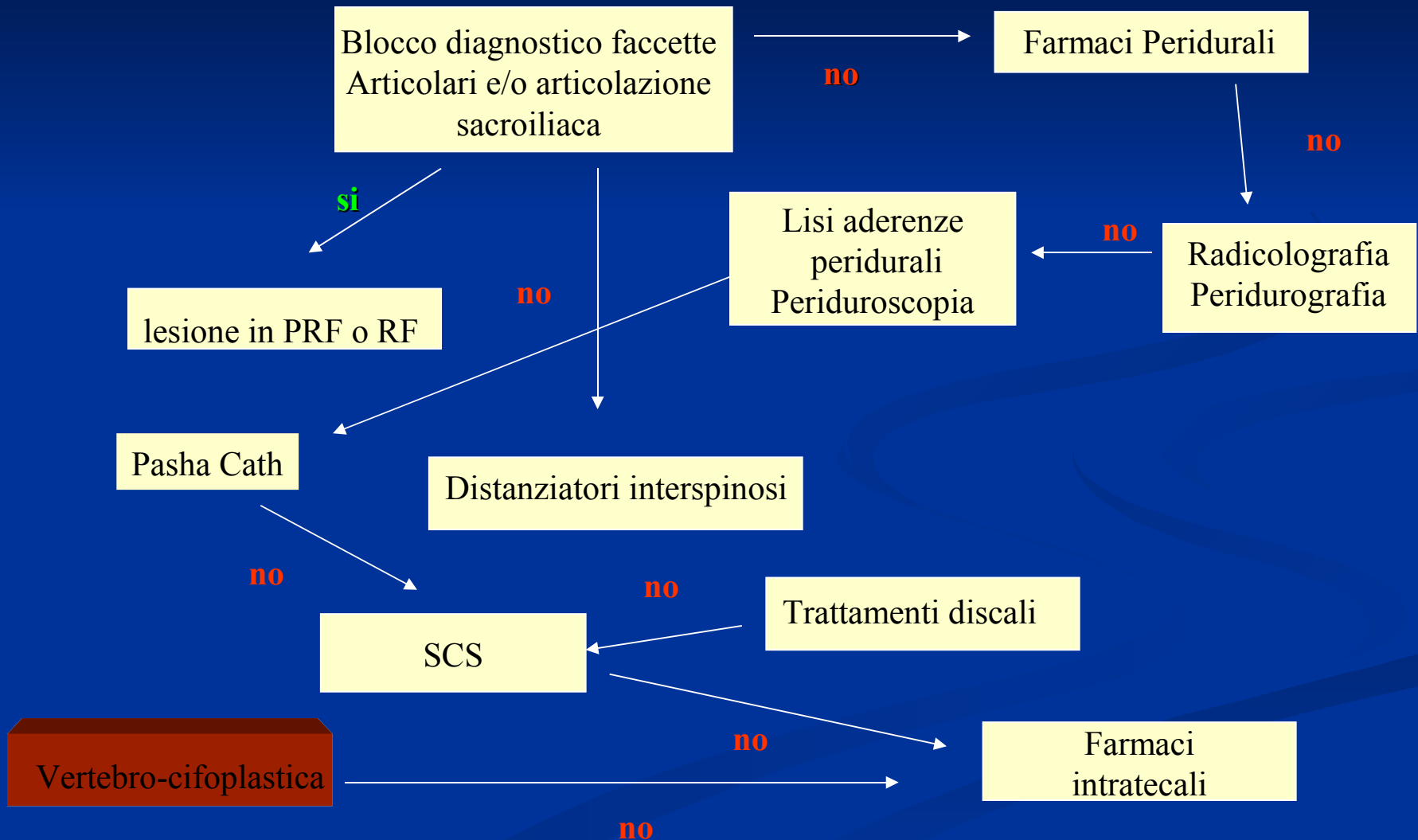




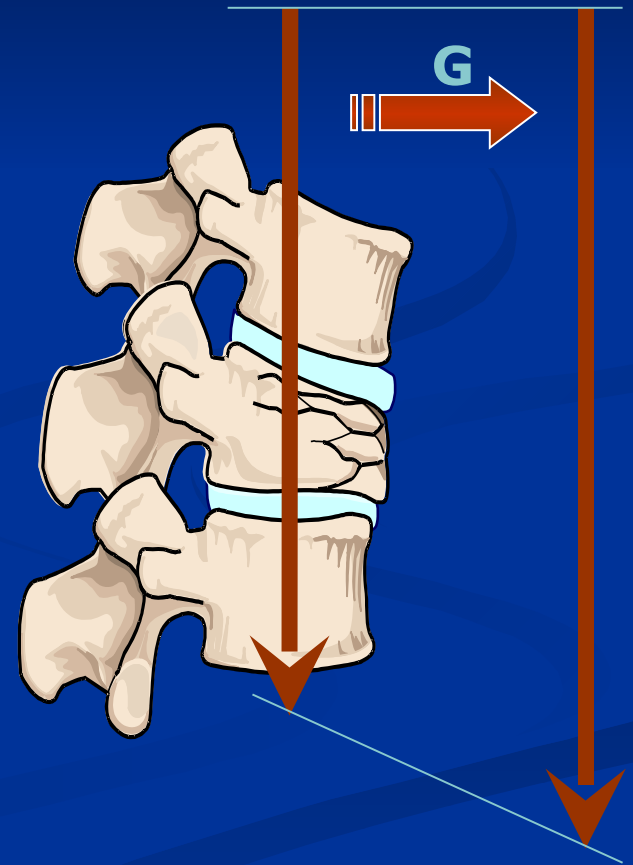
NUCLEOPLASTICA



FLOW CHART

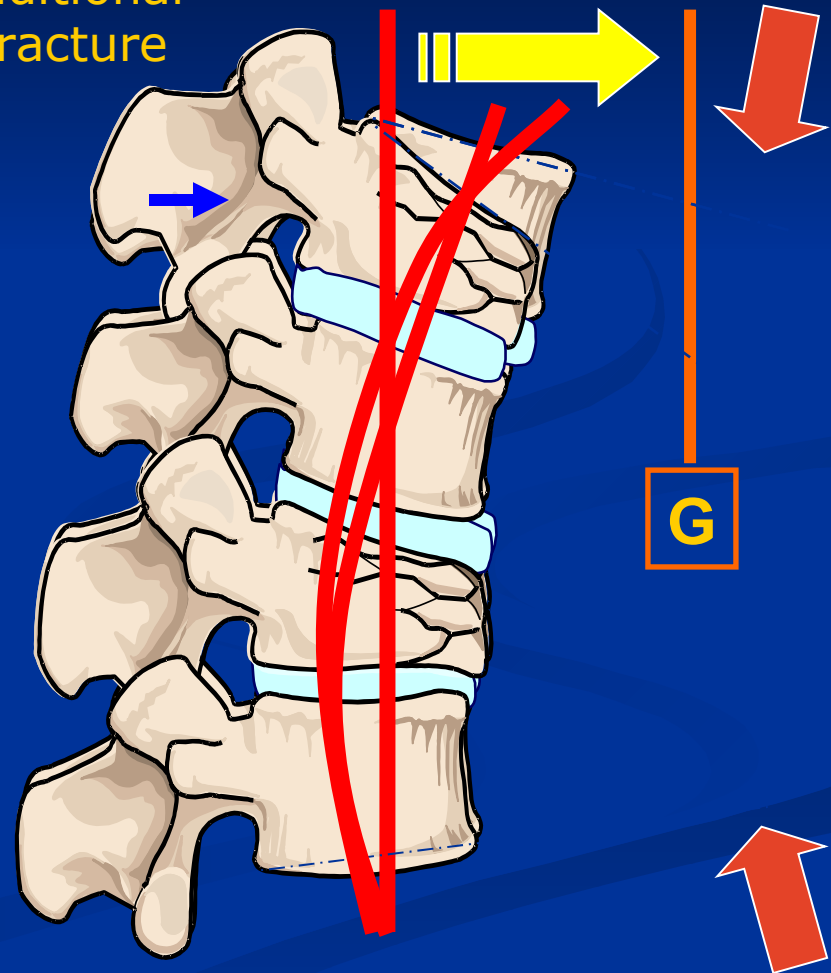


- Center of gravity (G) moves forward
- Large bending moment created
- Posterior muscles and ligaments must counterbalance increased bending
- Osteoporotic anterior spine must resist larger compressive stresses
- The risk of additional fractures increases

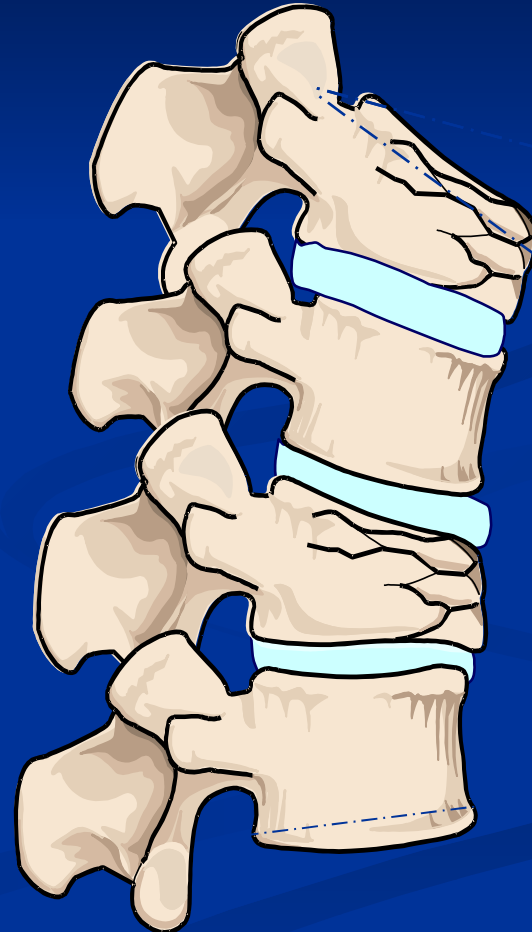


An existing vertebral fracture in an osteoporotic spine increases the risk for further fractures, because it alters the weight-bearing forces.

Additional fracture



- **Strain is concentrated at apex of thoracic curve**
- **Superior adjacent vertebra is at higher risk of subsequent fracture**
- **Cement augmentation normalizes load transfer, protects upper levels**
- **Increased centrum load transfer from augmentation reduces stiffness while increases strenght**





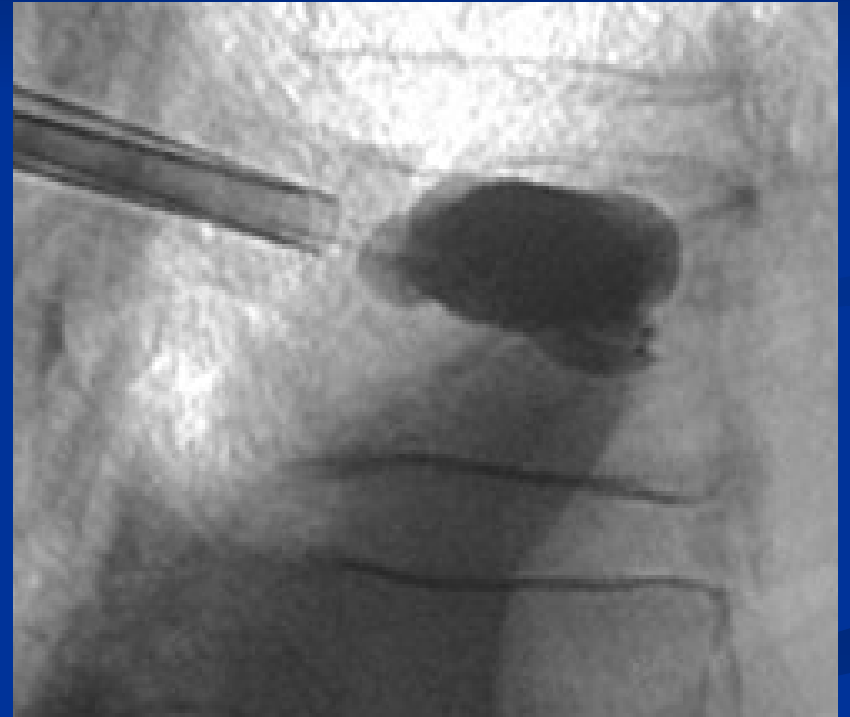
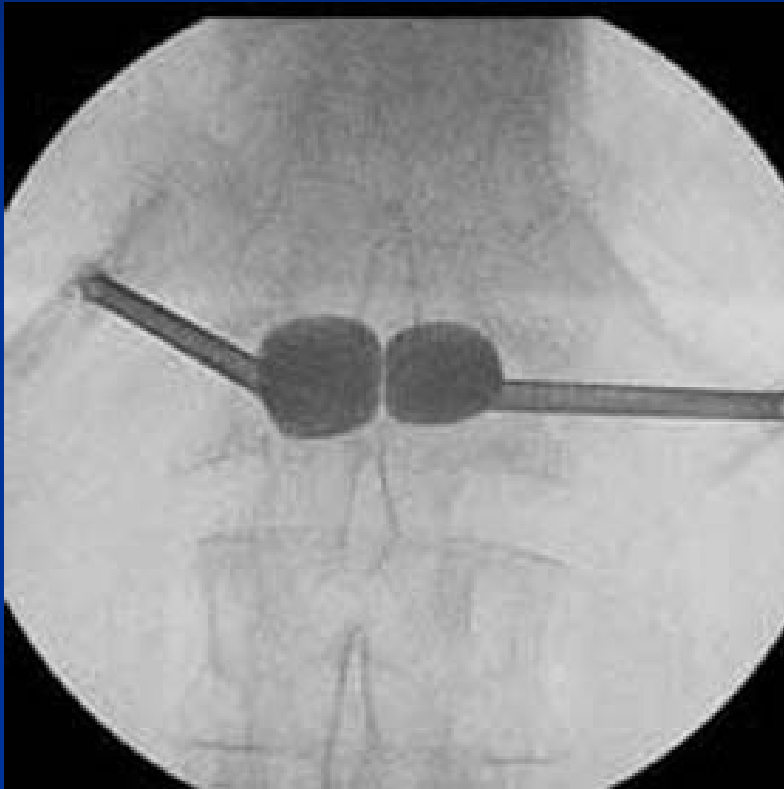
PRE

POST

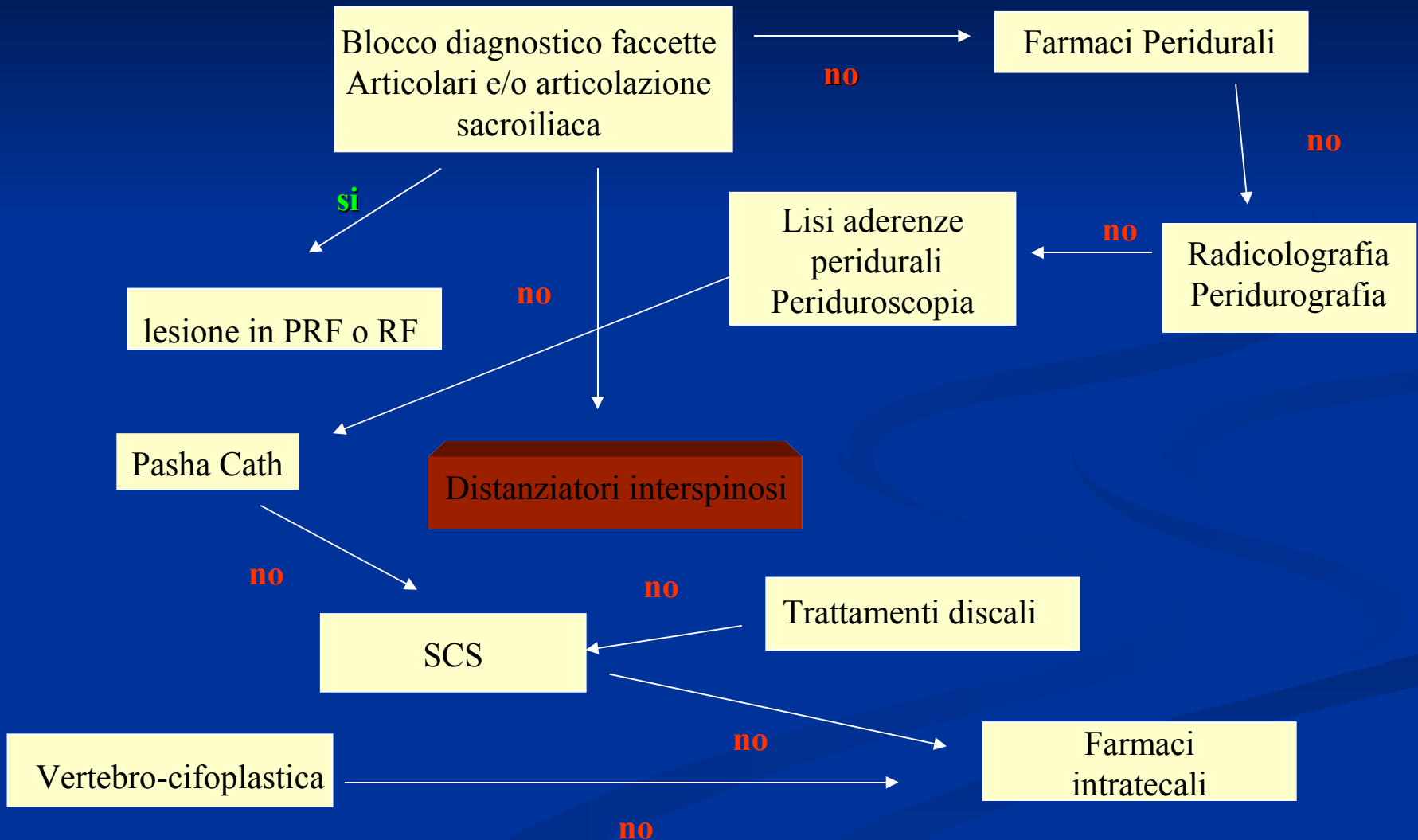




CIFOPLASTICA



FLOW CHART



Microinstabilità

L'instabilità metamerica rende la colonna più vulnerabile ai traumi; una eccessiva sollecitazione funzionale, concentrandosi sul metamero instabile, provoca una distrazione delle articolazioni posteriori e una possibile sublussazione. Traumi ripetuti determinano fenomeni degenerativi secondari a carico della capsula e delle superfici cartilaginee delle faccette articolari e legamenti gialli.

Microinstabilità

Con Claudicatio neurogena

(stenosi centrale)

e/o

Radicolopatia

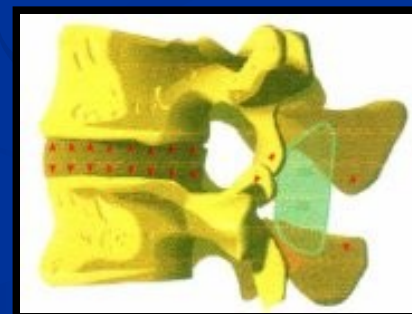
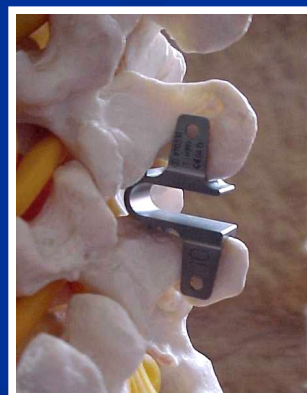
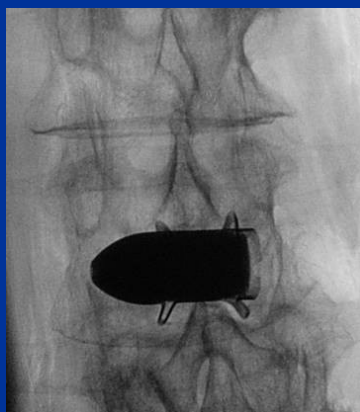
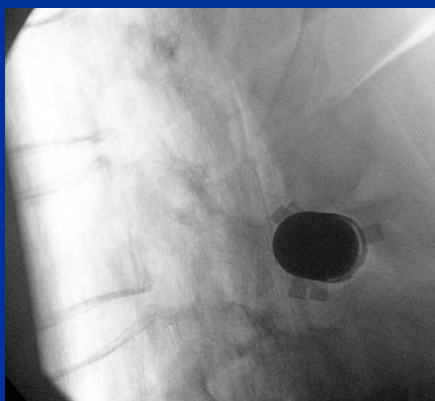
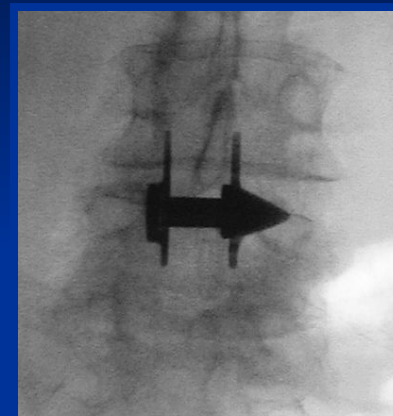
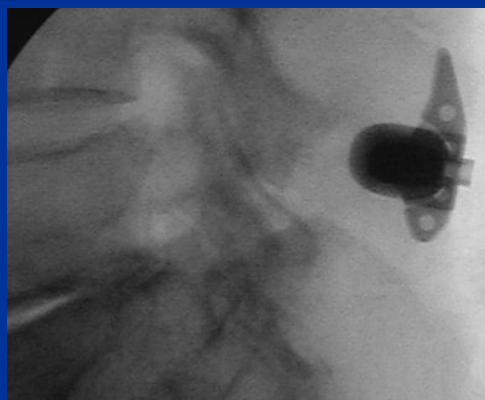
(stenosi dei recessi o foraminale)

LBP in + del 70%

DIAGNOSI

- Difficoltà nel camminare/stare fermo in piedi
- Flessione migliora i sintomi
- Dolore lombare spesso presente
- Nel 50% presenti disturbi vescicali, intestinali o sessuali

DISTANZIATORI INTERSPINOSI



C.R.O.B.RIONERO

31/01/08

15:18:40

ε

DENEGRI

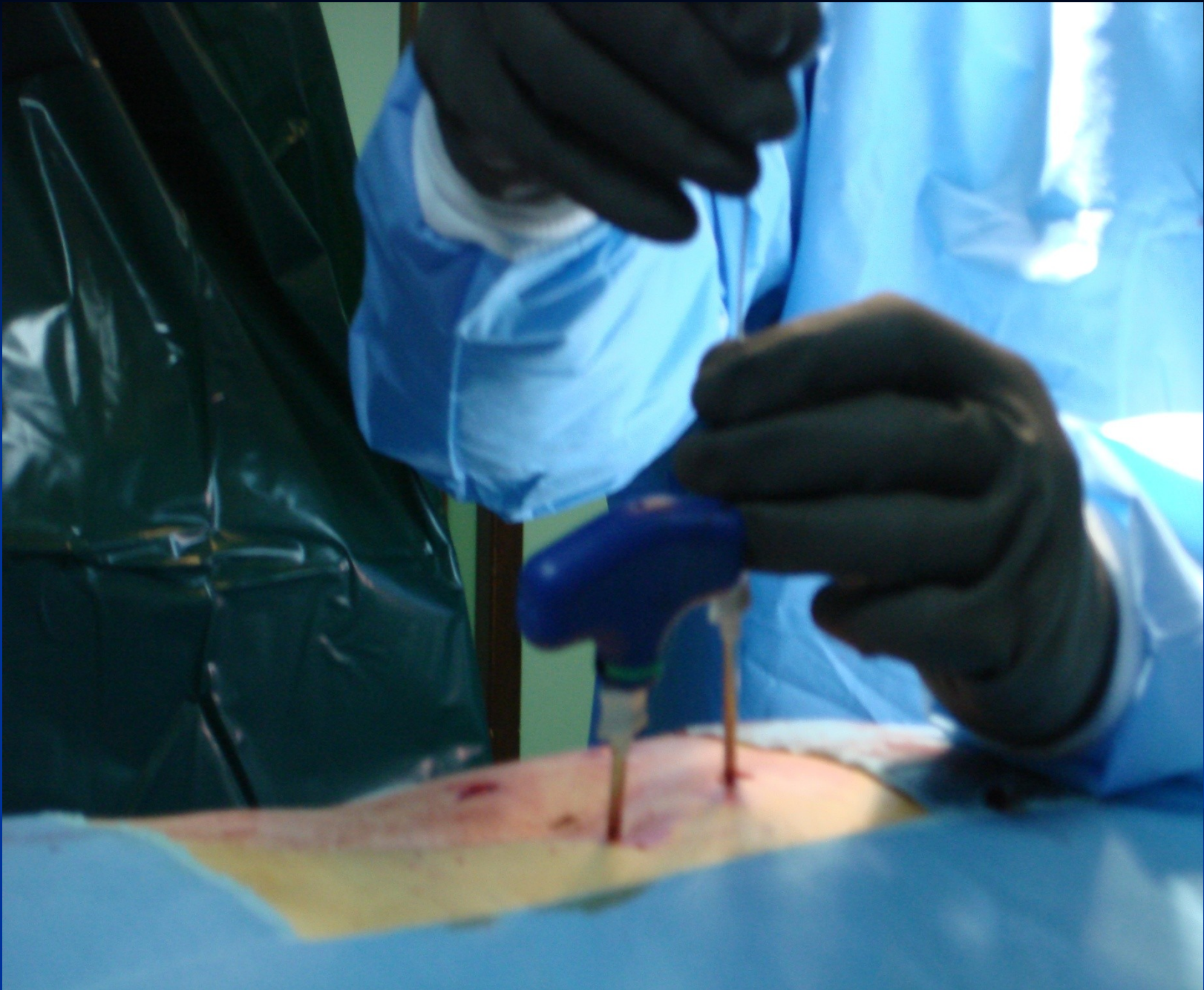
NPL L4-L5

41

2.50mA

120kV

OEC



C.R.O.B.RIONERO

31/01/08

15:20:32

DENEGRI

42

2.50mA
120kV

OEC



C.R.O.B.RIONERO

31/01/08

15:26:19

DENEGRI

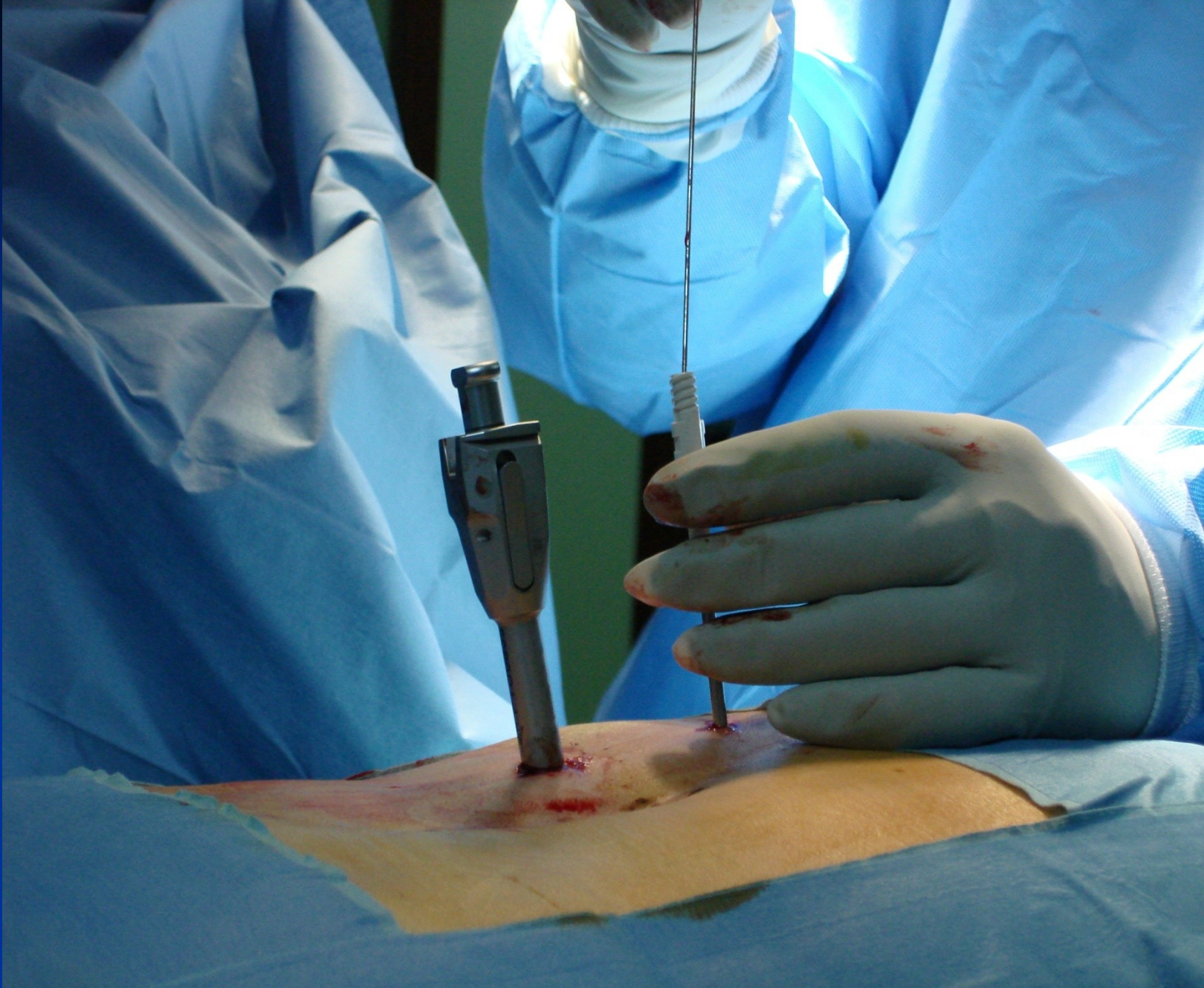
NPL L4-L5

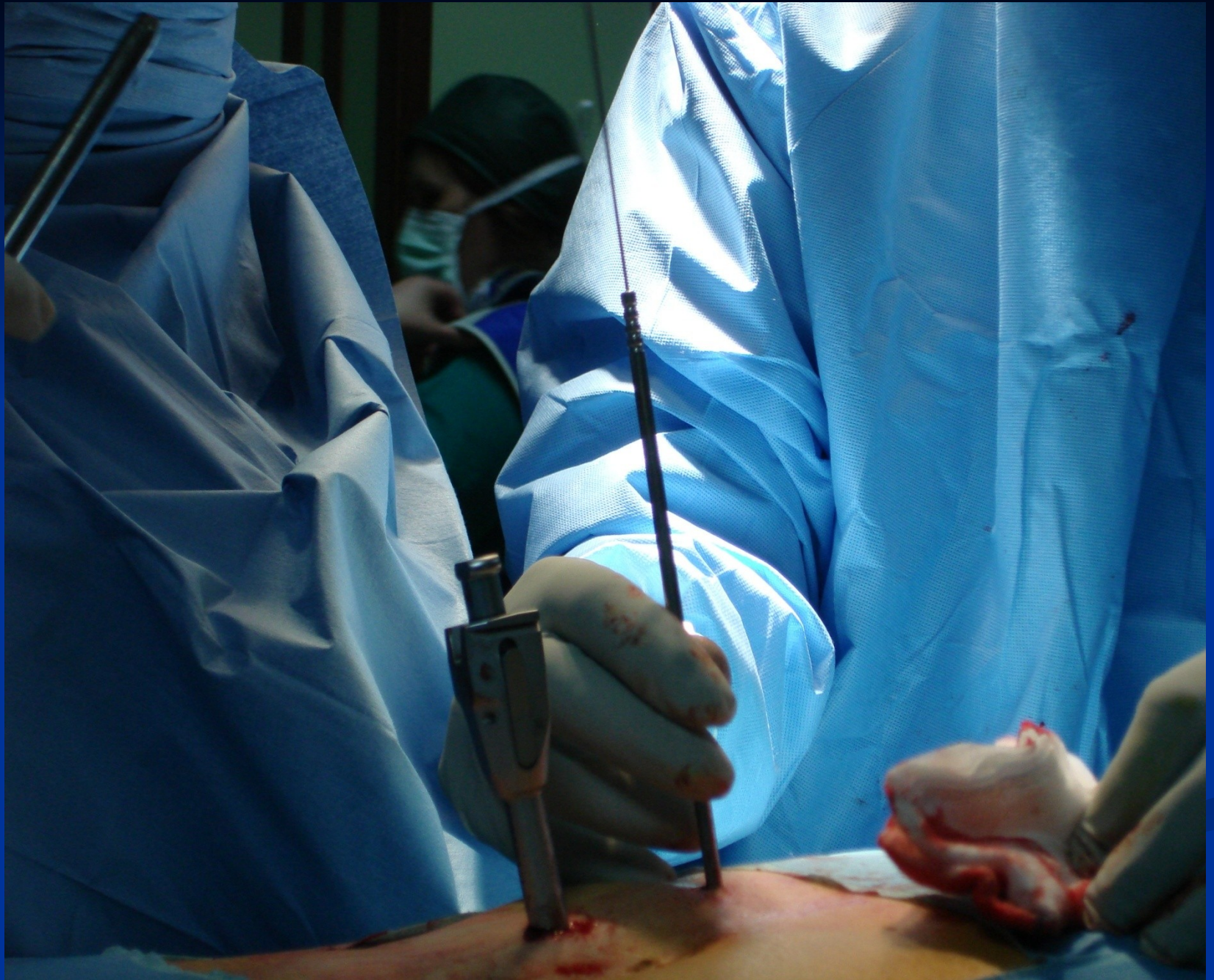
43

2.50mA
120kV

OEC







C.R.O.B.RIONERO

31/01/08

15:28:35

ε

DENEGRI

NPL L4-L5

44

2.50mA
120kV

OEC

C.R.O.B.RIONERO

31/01/08

15:30:15

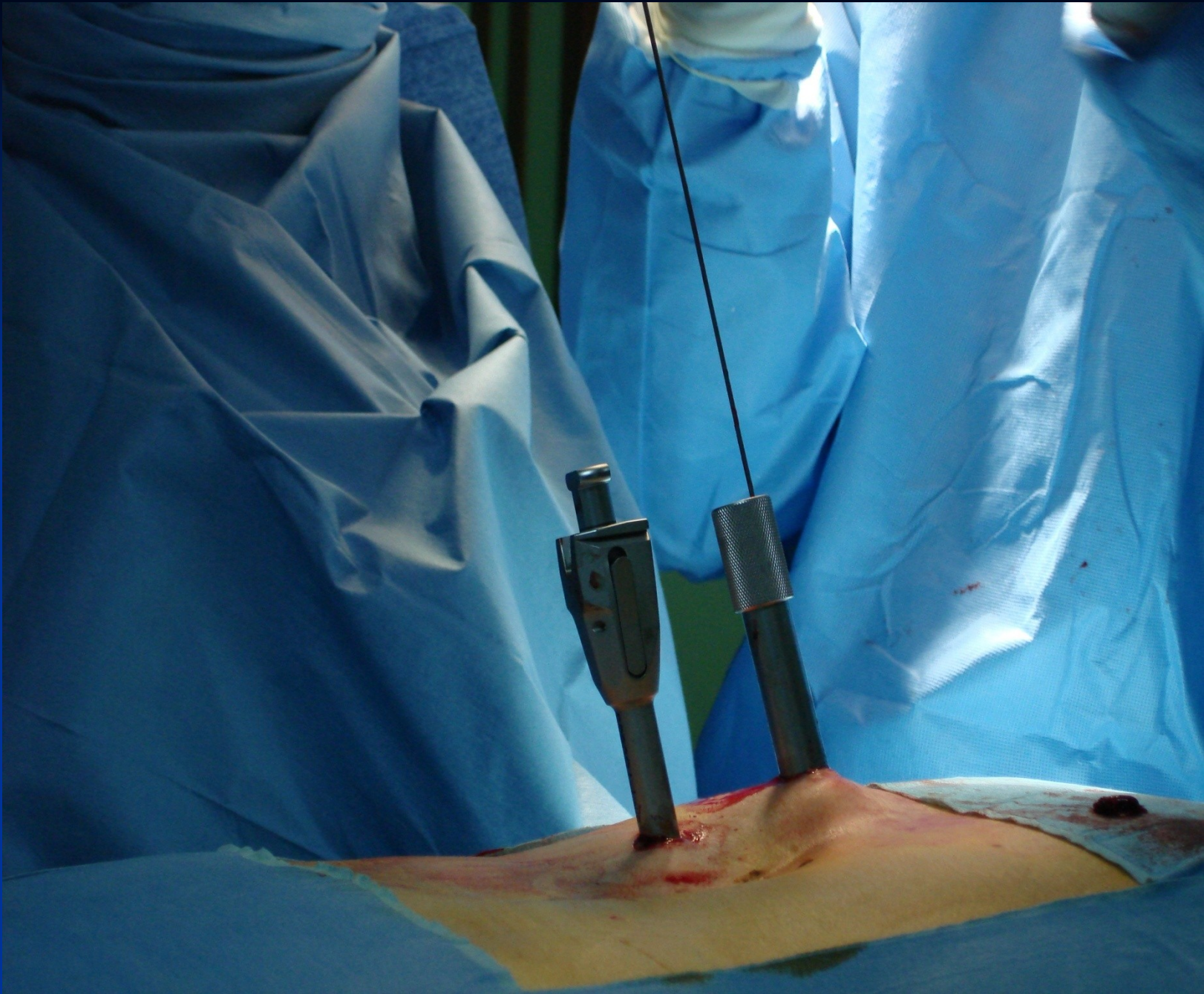
DENEGR I

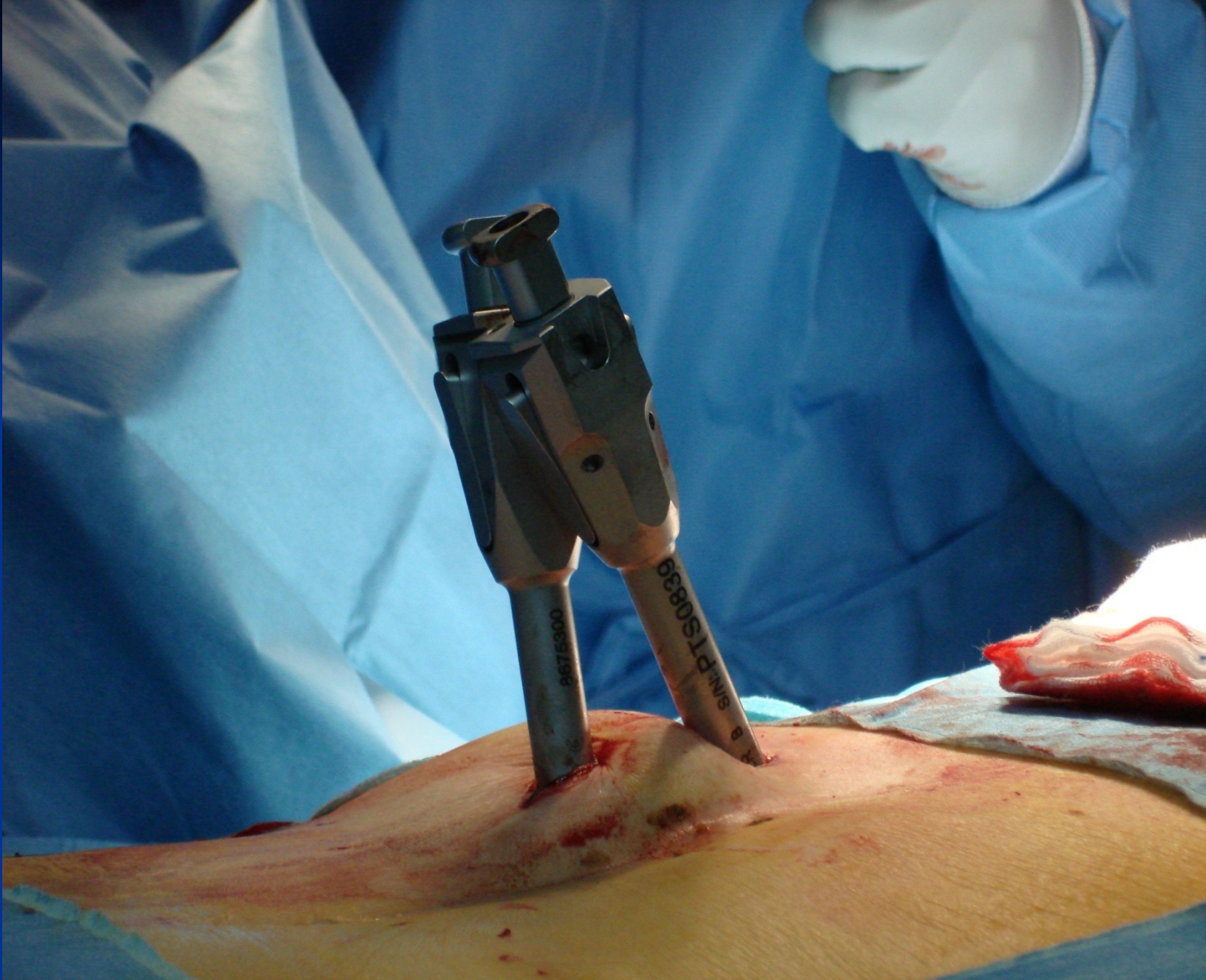
NPL L4-L5

45

2.50mA
120kV

OEC









C.R.O.B.RIONERO

31/01/08

15:38:06

DENEGR I



NPL L4-L5

49

2.50mA
120kV

OEC

C.R.O.B.RIONERO

31/01/08

15:38:35

8

DENEGRI

NPL L4-L5

50

2.50mA
120kV

OEC

C.R.O.B.RIONERO

31/01/08

15:43:01

DENEGR I

NPL L4-L5

52

2.50mA
120kV

OEC



C.R.O.B.RIONERO

31/01/08

15:47:43

DENEGRI



NPL L4-L5

53

2.50mA
120kV

OEC

C.R.O.B.RIONERO

31/01/08

15:59:59

ε

DENEGRI

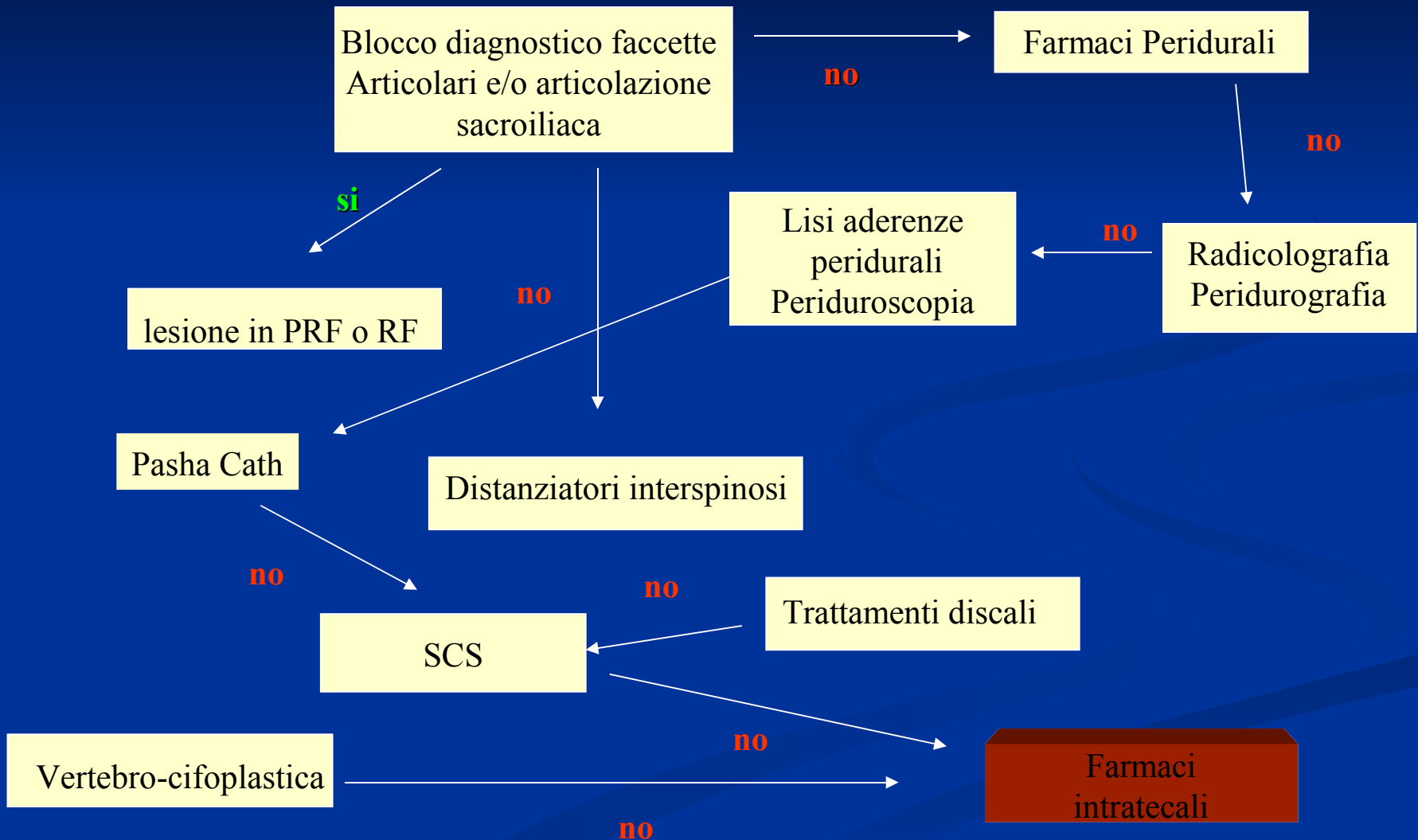
NPL L4-L5

57

2.50mA
120kV

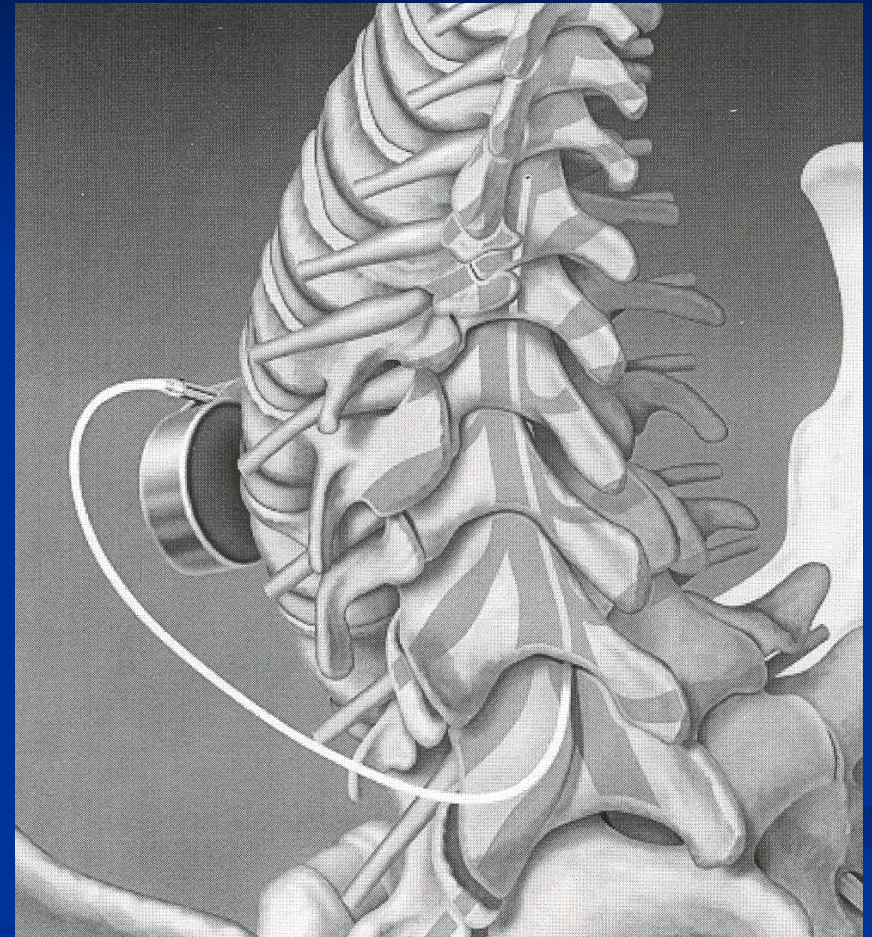
OEC

FLOW CHART

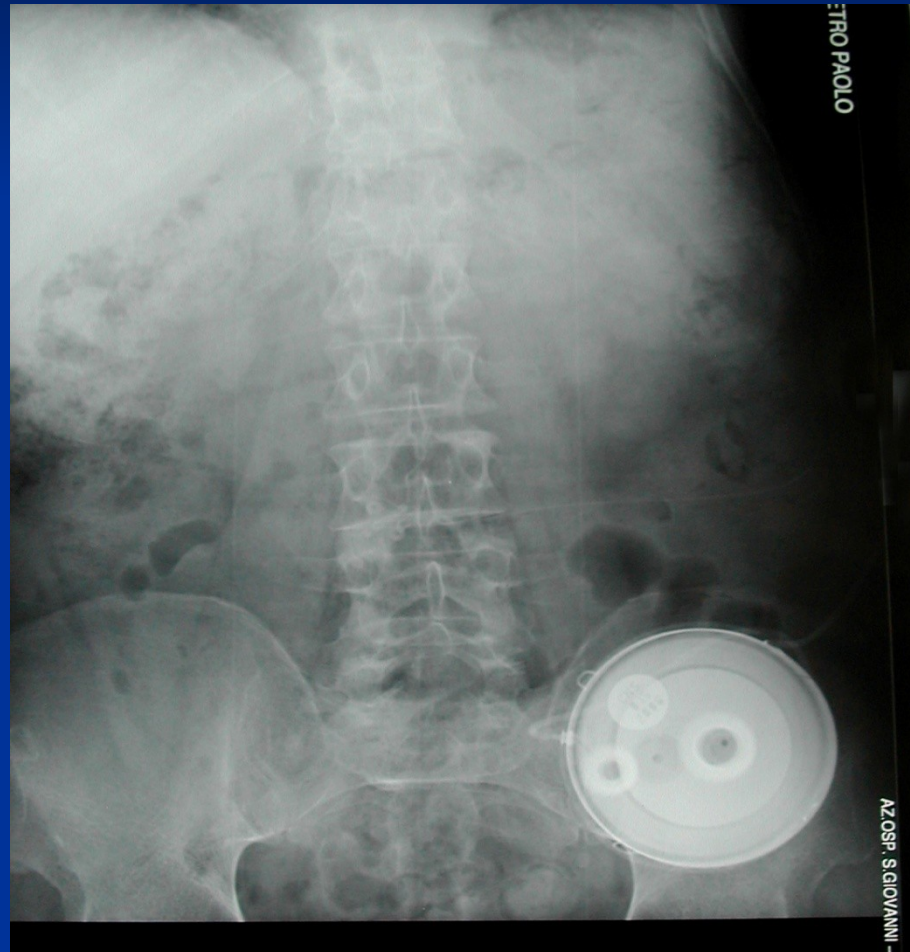


POMPA INTRATECALE

- **Infusione continua di farmaco per mezzo di una pompa alloggiata in una tasca cutanea addominale ed un sondino con decorso sottocutaneo la cui estremità prossimale è introdotta ed ancorata in sede sottodurale**



POMPA INTRATECALE



Ziconotide: dalla scoperta alla commercializzazione

- 1980s scoperta da Michael McIntosh
- 1993 provata sull'uomo per la prima volta
- 1998 studi clinici di fase III
- 2004 approvazione della FDA
- **2005 approvazione dell'EMA**
- **2005-2007: commercializzazione in UK, Germania, Spagna, Austria, Svizzera, Italia.**



Un nuovo analgesico non-oppioide

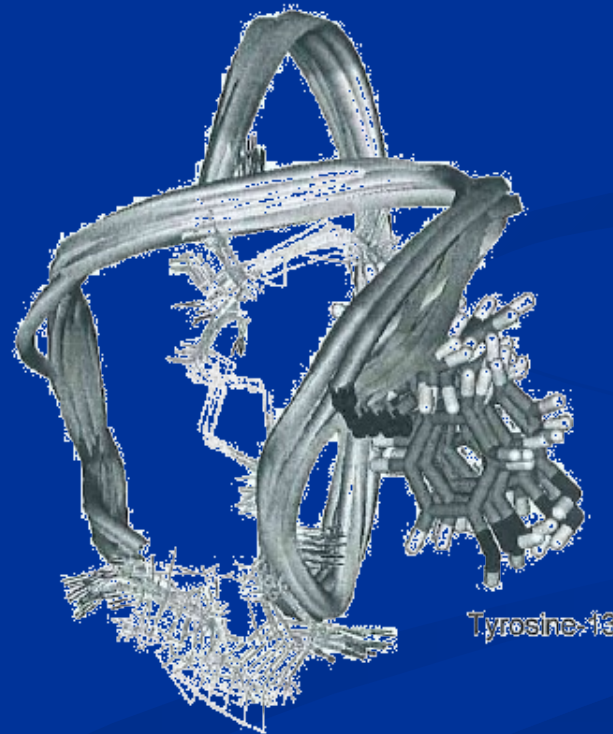
- Nuovo analgesico ad uso IT approvato per la gestione del dolore cronico severo
- Ziconotide è l'analogo sintetico dell' ω -conopeptide MVIIA scoperto nel veleno del gastropode marino Conus Magus



Ziconotide: struttura chimica

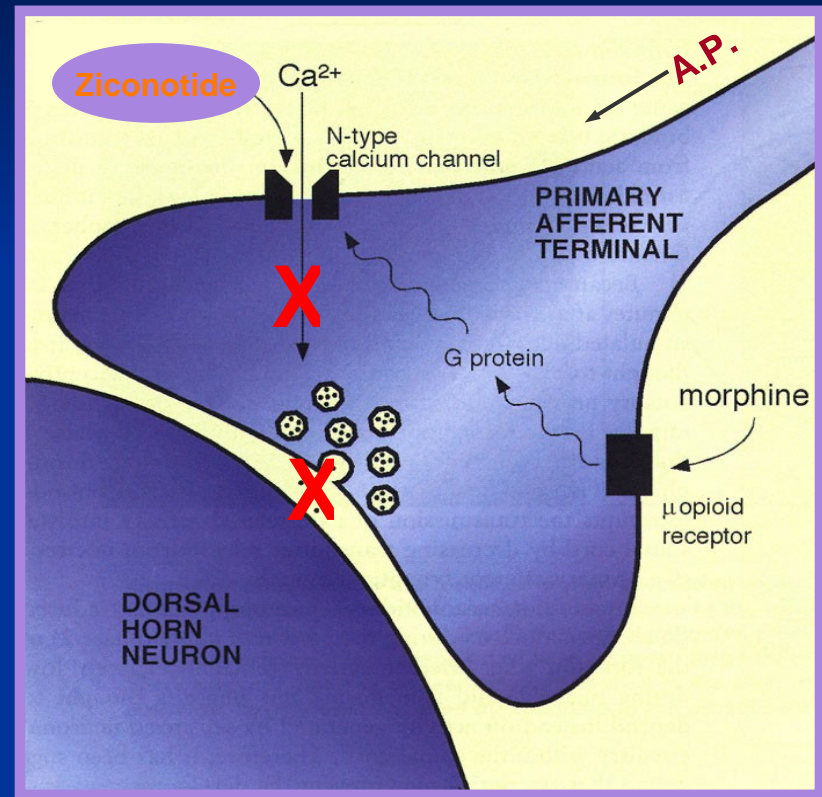
Sequenza di 25 residui aminoacidici

Cys-Lys-Gly-Lys-Gly-Ala-Lys-Cys-Ser-Arg-Leu-Mel-Tyr-Asp-Cys-Cys-Thr-Gly-Ser-Cys-Arg-Ser-Gly-Lys-Cys-amide



Ziconotide blocca i canali del calcio voltage-dipendenti di tipo N

- I canali del calcio presinaptici innescano il rilascio calcio-dipendente dei neurotrasmettitori
- Ziconotide blocca direttamente, selettivamente e reversibilmente i canali del calcio di tipo N presinaptici
- La distribuzione dei NCCs nel SN determina l'utilità terapeutica, il profilo di AEs, la via di somministrazione di ziconotide

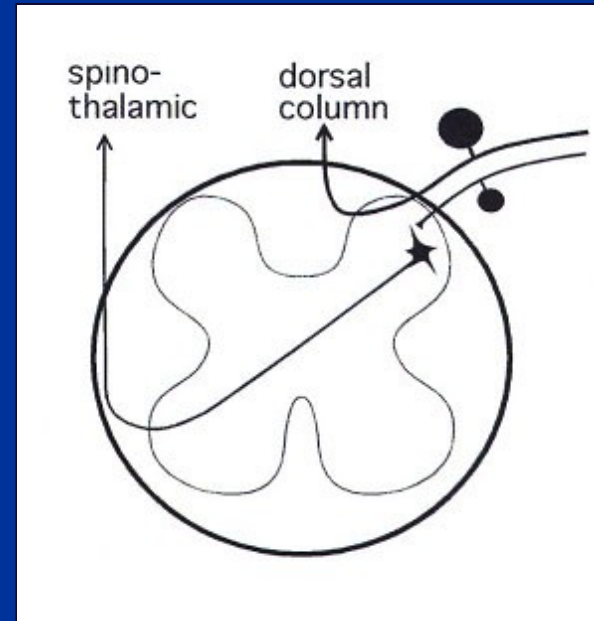
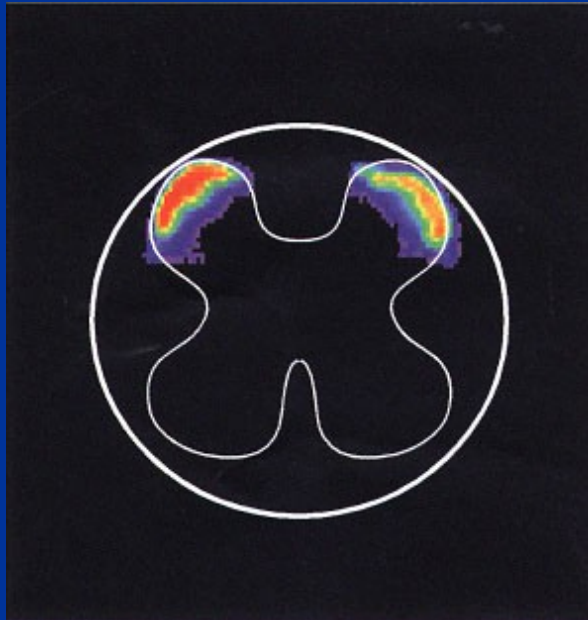


Mathur V et al. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 2000; 19(2):67-75.

Meccanismo d'azione

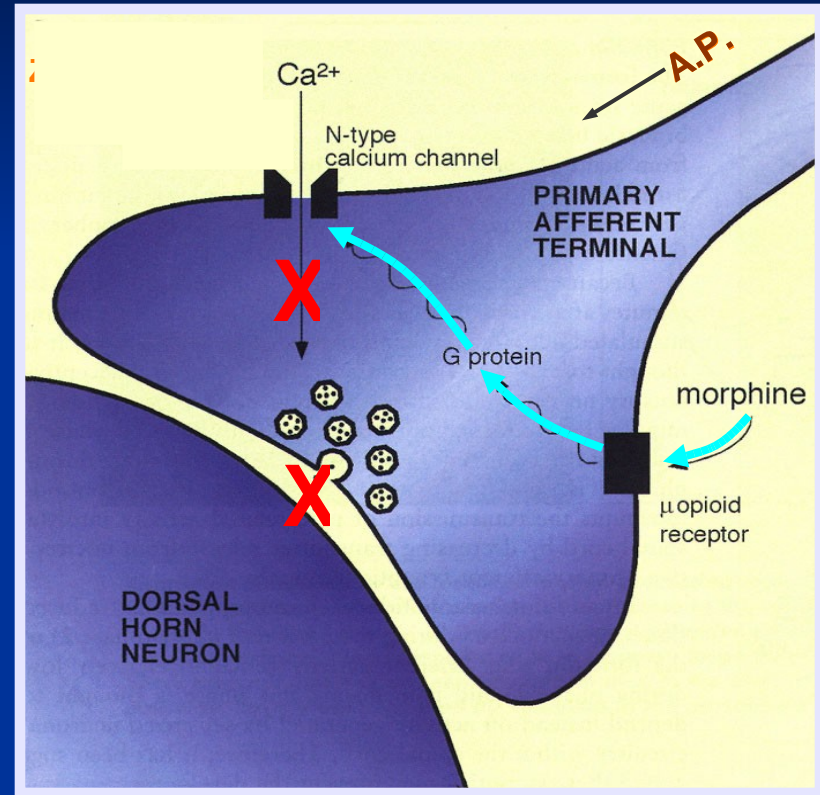
Ziconotide Blocca la Trasmissione Sinaptica dei Neuroni Nocicettivi Primari

- I NCCs sono espressi ad alta densità nei terminali nervosi sensitivi a livello delle lamine I e II



Anche gli oppioidi inibiscono la trasmissione sinaptica

- Anche gli oppioidi come la morfina inibiscono i NCCs, ma indirettamente e parzialmente
- Una prolungata esposizione agli oppioidi può causare una diminuzione nella capacità di attivare la proteina G
- Non sembra svilupparsi tolleranza all'effetto analgesico di ziconotide



Farmacocinetica

Dati da infusione IT di 1-10 µg ziconotide per un'ora
(media ± DS)

Substrato liquido	N pazienti	CL (ml/min)	Vd (ml)	t _{1/2}
CSF	23	0.38 ± 0.56	155 ± 263	4.6 ± 0.9

La CL di ziconotide si avvicina ai valori del turnover per il CSF (0.3-0.4 ml/min).

Farmacocinetica

- La somministrazione IT continua (≥ 48 h; ≤ 21.6 mcg/die) di ziconotide risulta in una minima esposizione sistemica, con concentrazioni plasmatiche minime
- Una volta nel plasma, ziconotide viene degradato dalle peptidasi in peptidi ed aminoacidi liberi. Sono quindi improbabili interazioni metaboliche con altri farmaci

Studi clinici

Studi randomizzati, in doppio cieco, controllati
versus placebo:

- Studio 95-001 – dolore cronico severo maligno (cancro o AIDS)
- Studio 96-002 – dolore cronico severo benigno
- Studio 301 – dolore cronico severo
- Studio 96-003 – dolore postoperatorio

Studi clinici

Studi in aperto:

- Studio condotto con pompe esterne: 302
- Studi di estensione: 95-002, 351, 352
- Studi a lungo termine: 501, 98-022
- Studi di combinazione: 201, 202

Studi clinici - risultati

- Più di 1400 pazienti trattati con ziconotide, 353 nell'ambito di studi controllati
- ziconotide è più efficace del placebo nel ridurre il dolore (diminuzione % VAS 14.7-51.4%), anche in pazienti considerati refrattari ai trattamenti disponibili, compresa la morfina IT
- Profilo di sicurezza migliore con una bassa dose iniziale ed una lenta titolazione

Profilo di sicurezza

	ZICONOTIDE	PLACEBO
Qualsiasi AE	92.9%	82.4%
Capogiri	47.3%	13%
Nausea	41.1%	30.6%
Astenia	22.3%	12.0%
Sonnolenza	22.3%	14.8%
Diarrea	18.8%	16.7%
Confusione	17.9%	4.6%
Atassia	16.1%	1.9%
Cefalea	15.2%	12.0%
Vomito	15.2%	13.0%
Andatura anomala	15.2%	1.9%
Disturbi della memoria	11.6%	0.9%
Dolore	10.7%	7.4%
Aumento CK	10.7%	3.7%
Prurito	8.0%	10.2%
Insonnia	6.3%	12.0%

Sicurezza

- Efficacia ed AEs iniziano a manifestarsi a dosi simili e sono dovuti entrambi all'inibizione dei canali del calcio di tipo N nel sistema nervoso
- Ad esempio, nistagmo, andatura anomala e vertigini sono probabilmente causati dall'interazione di ziconotide con i recettori del calcio di tipo N cerebellari

Margini di sicurezza in caso di overdose

- Casi di overdose accidentali, nessuno fatale
- Errori di programmazione o di diluizione
- Un paziente affetto da cancro ha ricevuto una dose accidentale pari a 744 mcg/die. Ha ripreso poi il trattamento
- I pazienti sono in stato stuporoso o semi-comatoso, vi è un potenziamento degli effetti indesiderati, ma non si verifica depressione respiratoria
- I pazienti si sono ripresi nella maggior parte dei casi entro 24 h dalla sospensione di Prialt

Ziconotide in combinazione

- Nessuno studio controllato su ziconotide in combinazione con altri farmaci
- Solo due studi clinici in aperto con morfina

Studio 201

Morfina aggiunta a dosi stabili di ziconotide

Studio 202

Ziconotide aggiunta a dosi stabili di morfina

Admixture Study Results: Recent Studies

ADMIXTURE	PRIALT		
	90%	80%	70%
Ziconotide (25 µg/mL) & Morphine (35 mg/mL)	8 Days	15 Days	N/A
Ziconotide (25 µg/mL) & Hydromorphone (35 mg/mL)	19 Days	> 25 Days	N/A
Ziconotide (25 µg/mL) & Bupivacaine (5 mg/mL)	22 Days	> 30 Days	N/A
Ziconotide (25 µg/mL) & Baclofen (1.5 mg/mL)	12 Days	29 Days	N/A
Ziconotide (25 µg/mL) & Clonidine (2 mg/mL)	> 28 Days	> 28 Days	N/A

Shields D. *Neuromodulation* 2005; 8(4): 257-263.

Shields D. *Neuromodulation* 2007; 10(S1): 6-11.

Shields D. *Neuromodulation* 2007; 10(S1): 12-17.

Shields D. *Neuromodulation* 2007; 10(S1): 1-5.

Indicazioni EU

- Ziconotide è indicato per il trattamento del dolore severo, cronico, in pazienti che richiedono analgesia intratecale
- USA: PRIALT® (ziconotide intrathecal infusion) is indicated for the management of severe chronic pain in patients for whom intrathecal (IT) therapy is warranted, and who are intolerant of or refractory to other treatment, such as systemic analgesics, adjunctive therapies or IT morphine.

Somministrazione

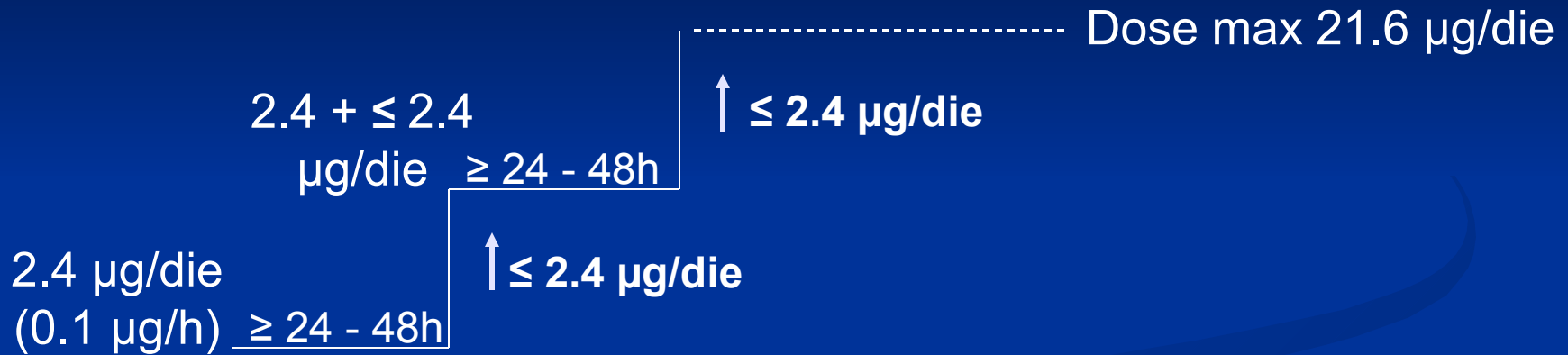


PRIALT è destinato esclusivamente ad un uso per via IT.
Ziconotide va somministrato soltanto da medici esperti nella terapia IT.

Ziconotide: perchè va somministrato per via IT

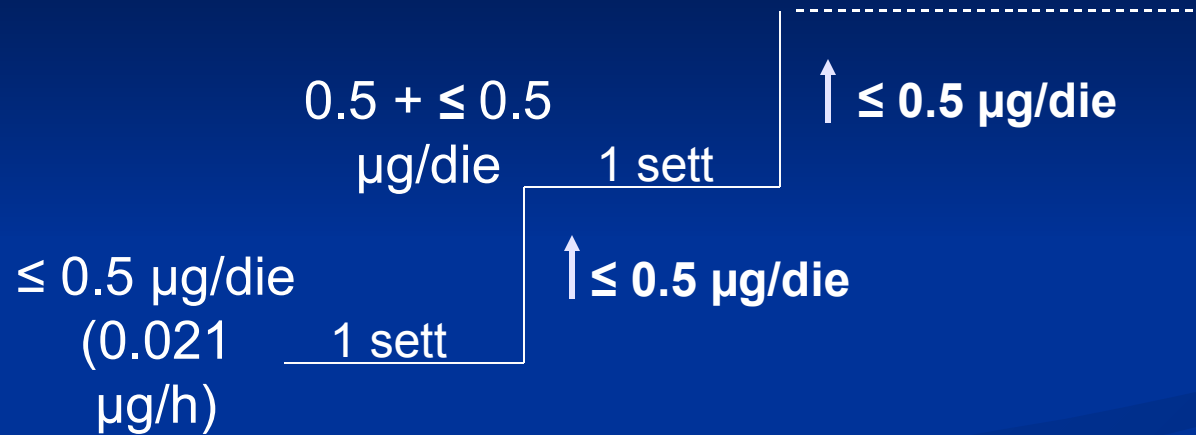
- La permeabilità della BEE a ziconotide è bassa, perciò per via ev sarebbero necessarie dosi migliaia di volte maggiori per ottenere la stessa concentrazione nel CSF
- Inoltre, a dosi di mg/Kg, i NCCs delle terminazioni periferiche dei neuroni simpatici verrebbero bloccate (inibizione del rilascio di NA), causando ipotensione ortostatica (come osservato negli studi di fase I con ziconotide ev)

Dose e Titolazione



- La somministrazione va adattata a ciascun paziente in base alla risposta analgesica ed alle reazioni avverse riportate.
- La dose può essere diminuita in qualsiasi misura, compresa la sospensione.
- Il 75% dei pazienti che rispondono alla terapia richiede una dose **≤ 9.6 µg/die**

Titolazione proposta da alcuni sperimentatori



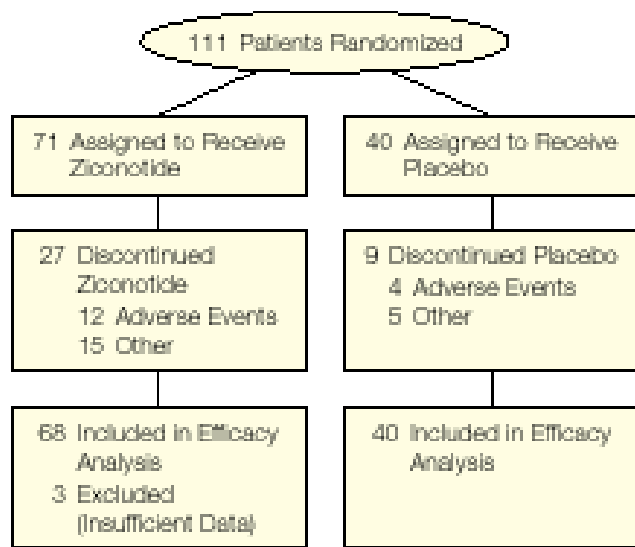
Questo schema di titolazione, sebbene non formalmente studiato, sembra limitare significativamente incidenza, gravità e durata delle reazioni avverse associate a Prialt

Sindrome di astinenza da oppioidi

- PRIALT non è un oppioide e non può prevenire o alleviare i sintomi associati all'astinenza da oppioidi
- Per evitare crisi di astinenza, non si deve interrompere bruscamente la somministrazione IT di oppioidi
- E' consigliabile diminuire gradualmente l'infusione di oppioidi IT e sostituirli con una dose equivalente di oppioidi sistemici
- E' probabile che i clinici utilizzino dei metodi di conversione diversi, sia per il tipo di farmaci utilizzati che per la durata



Figure 1. Study Flow



More than 25 types of cancer were represented in the patient population, and more than half of the patients had widespread metastatic disease. Many of the nonmetastatic cancers directly infiltrated neural structures, including the spinal cord. The most frequently mentioned cancer complications causing pain were neuropathy, postherpetic neuralgia, pathologic fractures, and complications of cancer radiotherapy. Among the

Table 1. Demographic and Baseline Characteristics of the Evaluable Sample

Characteristic	Initial Treatment Assignment, No (%)		P Value
	Ziconotide (n = 68)	Placebo (n = 40)	
Age, y			
Mean (SE)	55.3 (1.72)	56.6 (2.07)	.78
Median (range)	57.5 (24.0-81.0)	56.0 (33.0-85.0)	
Sex			
Women	34	20	.97
Men	34	20	
Race			
White	57 (83.8)	38 (95.0)	.09*
Black	8 (11.8)	1 (2.5)	
Hispanic	3 (4.4)	0	
Asian	0	1 (2.5)	
Diagnosis			
Cancer	59 (86.8)	36 (90.0)	.62
Breast	11	12	
Lung	13	5	
Colorectal	10	5	
Prostate	5	2	
Myelogenous/lymphatic	7	3	
Skin	3	2	
Other	10	7	
AIDS	9 (13.2)	4 (10.0)	
Currently receiving systemic analgesics	64 (94.1)	38 (95.0)	.85
Oral morphine equivalent, mg/d†			
Mean (SE)	6200 (3310)	4200 (1200)	.63
Median (range)	300 (0-201 800)	600 (0-30 000)	
Prior intrathecal morphine	22 (32.4)	14 (35.0)	.78
Pain responsive to intrathecal morphine‡	9 (40.9)	6 (42.9)	.91
KPSS§			
Mean (SE)	64.4 (1.92)	60.5 (2.41)	.33
Median (range)	70.0 (30.0-90.0)	60.0 (30.0-90.0)	

Abbreviation: KPSS, Karnofsky Performance Status Score.

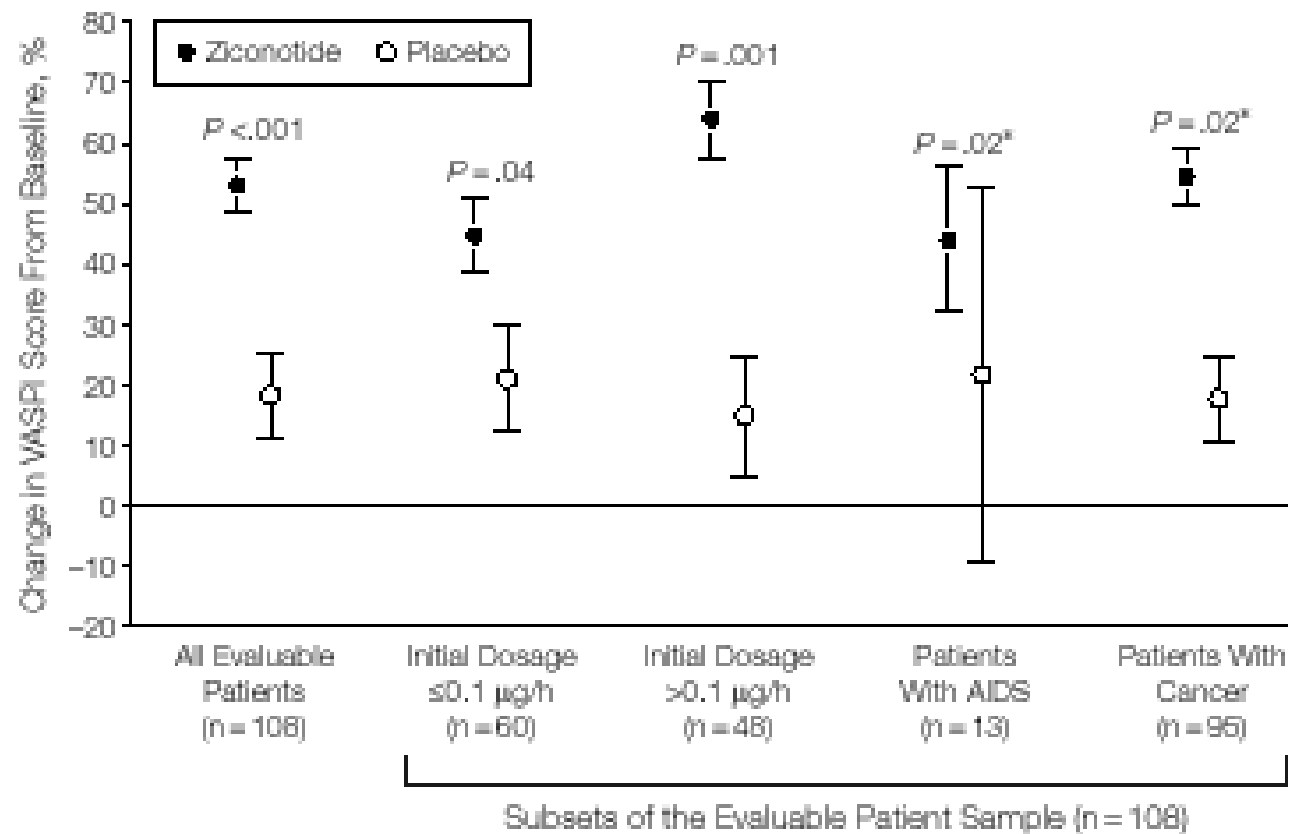
*For white vs black, Hispanic, and Asian combined.

†Compared using analysis of variance; P value is based on mean values.

‡Percentages based on number of patients who received previous intrathecal morphine therapy (n = 22 for ziconotide; n = 14 for placebo).

§Scores on the KPSS range from 0 (dead) to 100 (normal, with no evidence of disease). Values reported are based on n = 62 for ziconotide and n = 38 for placebo.

Figure 2. Reduction in Pain Intensity by Dosage and Diagnosis



VASPI indicates Visual Analog Scale of Pain Intensity. Error bars indicate SEM. *After adjustment for diagnosis.

RAPID TITRATION OF ZICONOTIDE FOR THE TREATMENT OF SEVERE INTRACTABLE BACK PAIN FROM METASTATIC SPINAL ANAPLASTIC EPENDYMOMA

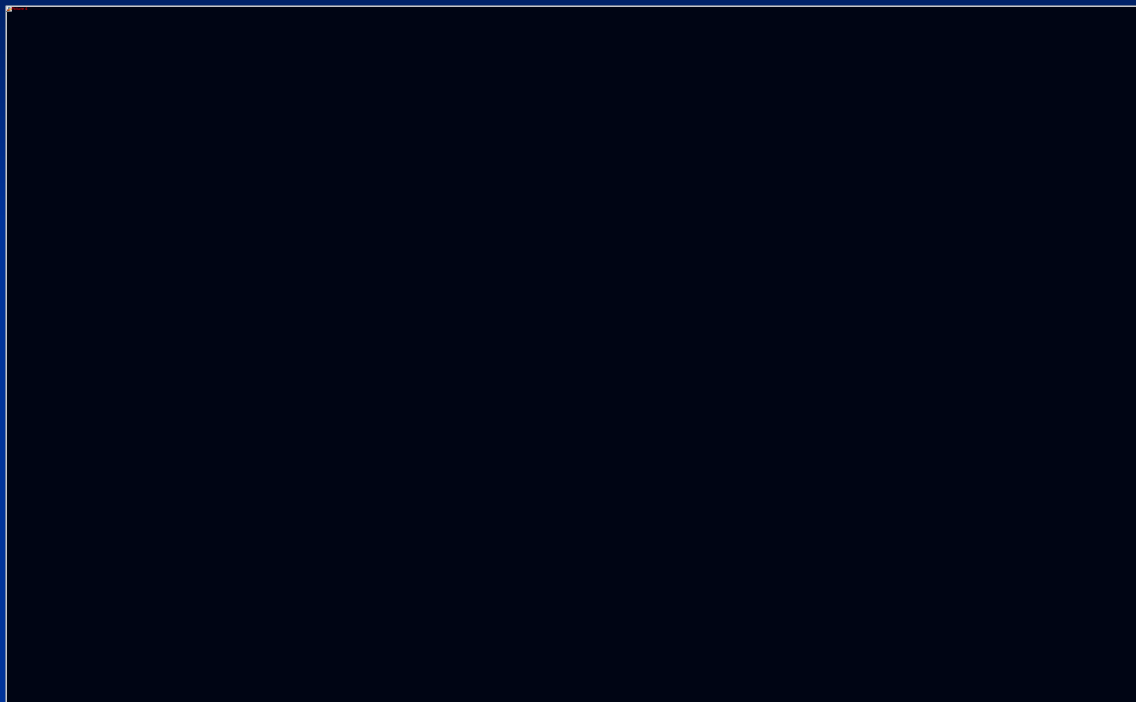
B.M. Bruel *, A.W. Burton, J. Ting, M. Mosura

Anesthesiology and Pain Medicine, University of Texas MD anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Background. Ziconotide (Prialt) is an N-type calcium channel antagonist used as an intrathecally delivered analgesic for the treatment of malignant and non-malignant pain. Initial trials indicate that slow titration of Ziconotide decrease the incidence of neurotoxic side effects. This report describes the successful treatment of an acute pain crisis in a patient with chronic intractable malignant pain using rapid titration of Ziconotide.

Case report. A 36 year-old male with a history of anaplastic epyndymoma and chronic back and bilateral lower extremity neuropathic pain was admitted for resection of an S1 nerve root metastasis. He was previously maintained on intrathecal infusions of morphine, bupivacaine and clonidine, which suboptimally controlled his pain. Post-operatively, the patient experienced an acute pain crisis refractory to escalation of intrathecal and intravenous opiate medications. A midazolam intravenous infusion was subsequently started for pain control. While in the ICU setting, intrathecal medications were replaced with Ziconotide at an 8 mcg/day infusion, which resulted in moderate pain relief within hours of initiation. Within 72 h the infusion was rapidly titrated to 25 mcg/day. With each adjustment, significant incremental pain relief was achieved allowing for the discontinuation of the midazolam infusion and intravenous opiates. Intrathecal monotherapy with Ziconotide continued during the entire hospital admission without evidence of neurotoxicity.

Conclusions. Rapid titration of Ziconotide was beneficial for the treatment of intractable acute pain in a patient with preexisting chronic neuropathic malignant pain. This case demonstrates safe rapid titration of Ziconotide to control acute pain when standard post-operative pain treatments failed.

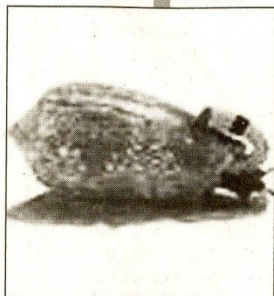


ANESTESIA E RIANIMAZIONE

Un veleno marino contro il dolore

Terapia del dolore da cancro terminale: utilizzato al Monaldi, per la prima volta in Italia l'infusione di un nuovo farmaco antalgico derivato dalla tossina di una lumaca predatrice che vive negli abissi degli oceani, la *Conus Magus*. La sostanza ha una potenza antidolorifica uguale se non superiore alla morfina senza dare gli effetti collaterali tipici degli oppioidi. Il veleno che serve alla lumaca per stroncare le sue prede, agisce sul sistema nervoso e per avere effetto nell'uomo deve essere infusa direttamente all'interno del liquido cefalo rachidiano che permea il midollo spinale e le cavità craniche. L'intervento di infusione a livello spinale è stato eseguito con pieno successo da Alfonso Papa medico anestesista dell'equipe di Chirurgia generale diretta da Franco Corcione grazie all'inserimento di un microcatetere direttamente nella colonna vertebrale. L'intervento ha permesso di ridurre notevolmente il dolore in un paziente affetto da tumore per il quale i farmaci oppiacei risultavano inefficaci.

Finalmente, da poche settimane, anche in Italia, è a disposizione di ospedali altamente specializzati la ziconotide, versione sintetica del *Conus Magus* ovvero di un predatrice che abita nei mari delle Filippine e stronca le sue vittime sistema che le paralizza. Questo nuovo farmaco, che viene utilizzato con successo già da alcuni anni in altri Paesi, si è dimostrato un potentissimo farmaco antidolore senza portare con sé gli effetti indesiderati della morfina o degli altri farmaci oppioidi (sonnolenza, nausea).

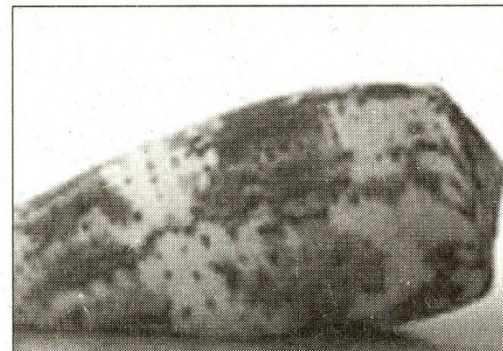


MONALDI. ALFONSO PAPA HA EFFETTUATO IL PRIMO INTERVENTO IN ITALIA CON LA NUOVA TECNICA

Cancro, ecco il veleno della lumaca che toglie il dolore

Finalmente da poche settimane anche in Italia è a disposizione di ospedali altamente specializzati la Ziconotide, versione sintetica del veleno di *Conus Magus* ovvero di una lumaca predatrice (nella foto) che abita nei mari delle Filippine e stronca le sue vittime con un sistema che le paralizza. Questo nuovo farmaco, che viene utilizzato con successo già da alcuni anni in Usa ed altri Paesi, si è dimostrato un potentissimo farmaco antidolore senza portare agli effetti indesiderati della morfina o degli altri farmaci oppioidi (sonnolenza, nausea). La ziconotide, non viene assunta via di somministrazione ma attraverso una piccola pompa nel fluido spinale del collo, quindi, che il paziente ad un intervento chirurgico

serito un microcatetere nella colonna vertebrale direttamente sui nervi che controllano il dolore. Il primo intervento in Italia su un paziente affetto da tumore è stato effettuato con successo presso il Monaldi di Napoli. Infatti, presso l'Azienda ospedaliera diretta da Tullio Cusano esiste un Centro di terapia del dolore all'avanguardia nelle metodiche medico chirurgiche dove da anni si eseguono interventi di chirurgia antalgica. L'intervento eseguito da Alfonso Papa, medico dell'equipe diretta da Antonio Corcione, ha permesso di ridurre note-



IL MATTINO

www.ilmattino.it

LA NOVITÀ

Veleno di lumaca per combattere il dolore

DA POCHE settimane è a disposizione delle aziende ospedaliere la ziconotide, versione sintetica del veleno di *Conus magnus*, lumaca predatrice che abita nei mari delle Filippine e stronca le sue vittime con un sistema che le paralizza. La ziconotide negli Stati Uniti e in altri Paesi si è dimostrata negli anni un

farmaco antidolore che non porta gli effetti indesiderati della morfina o di altri farmaci oppioidi. Il primo intervento in Italia, su un paziente affetto da tumore, è stato effettuato con successo nel Monaldi. La ziconotide viene iniettata attraverso una piccola pompa direttamente nel fluido spinale del paziente al

quale si inserisce, con un intervento chirurgico, un microcatetere nella colonna vertebrale. L'intervento è stato eseguito dal dottore Alfonso Papa, rianimatore dell'equipe diretta da Antonio Corcione, e ha ridotto il dolore in un paziente affetto da tumore per il quale gli oppiacei non risultavano efficaci.

Ciro, 57 anni

- Adenocarcinoma lobo sup dx infiltrante la pleura e la parete toracica.
Linfonodi controlaterali positivi
- Stadiazione 3A T1-3 N1 M0
- Chemioterapia neoadiuvante
- Dolore a riposo che aumenta notevolmente col movimento all'emitorace ed alla spalla dx
- Il dolore si irradia al braccio e al collo

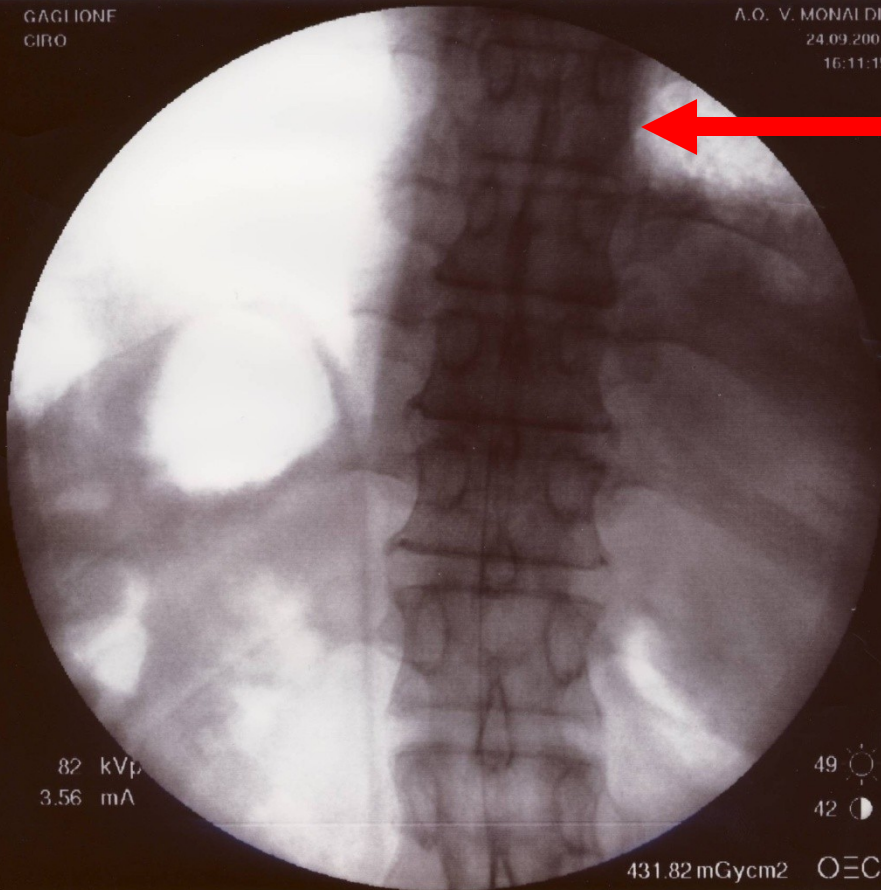
In Terapia con:

- Ossicodone RM 80 mg due volte al giorno
- Fentanil transmucosale 400 mcg 4/5 volte al giorno
- Tramadolo gtt 50 mg 2/3 volte al giorno

- Sonnolenza
- Stipsi severa
- Scarso controllo del dolore

GAGLIONE
CIRO

A.O. V. MONALI DI
24.09.2007
16:11:15



T8

Il catetere è stato tunnelizzato e collegato ad un port sottocutaneo

Ziconotide 2,4 mcg/die

Soluzione 0,2 mcg/ml

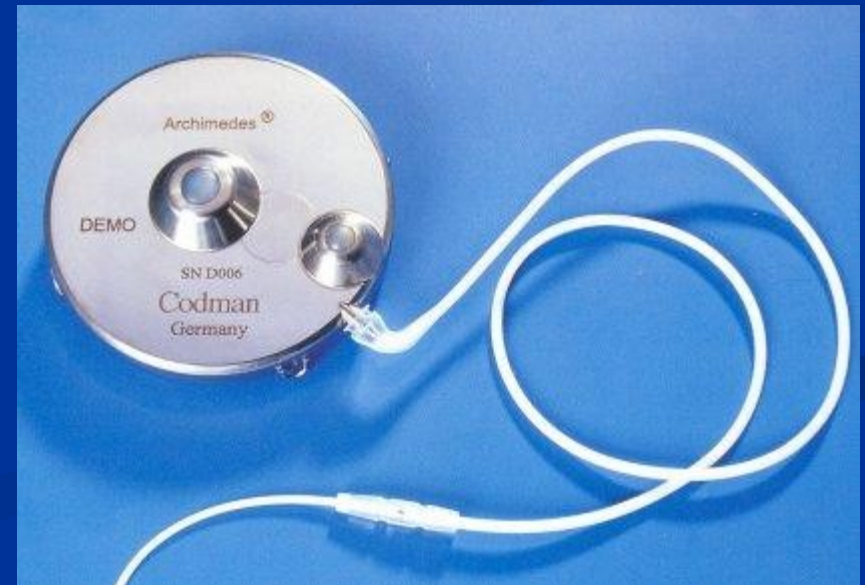
Velocità 0,5 ml/h (12 ml/die)



Ziconotide 2,4 mcg/die

Soluzione 2,4 mcg/ml

Velocità 1 ml/die



Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Prialt è una soluzione limpida e incolore in flaconcini ad uso singolo. Prima della somministrazione, essa deve essere ispezionata visivamente per particelle sospese e alterazione del colore. La soluzione non deve essere usata in caso di alterazione del colore o se risulta opaca o nel caso che siano visibili particelle sospese.

Soltanto per uso singolo. Eventuale prodotto non utilizzato deve essere smaltito secondo le disposizioni locali.

In caso di necessità di diluizione, prima dell'uso Prialt deve essere diluito asetticamente con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per uso iniettabile priva di conservanti. La concentrazione della soluzione utilizzata nella pompa per infusione non deve essere inferiore a 5 µg/ml di ziconotide per una pompa esterna ed a 25 µg/ml per una pompa interna.

Shields D, Gunning K, Montenegro R, Ragusa M, Aclan J
Chemical Stability of Ziconotide During Simulated
Intrathecal Administration

Neuromodulation 2006, 9; [1]: 13-14

Abstract Presented at the Annual meeting of the
North American Neuromodulation Society, 10-12
November, 2005, Washington

Shields D, Gunning K, Montenegro R, Ragusa M, Aclan J
Chemical Stability of Ziconotide During Simulated
Intrathecal Administration Utilizing a Diluted
Formulation

Neuromodulation 2006, 9; [1]: 14

Abstract presented at the Annual meeting of the North
American Neuromodulation Society, 10-12 November,
2005, Washington

Original Article

Stability of Admixture Containing Morphine Sulfate, Bupivacaine Hydrochloride, and Clonidine Hydrochloride in an Implantable Infusion System

Ashley M. Classen, DO, FAOCA, Gary H. Wimbish, PhD, DABFT,
and Thomas C. Kupiec, PhD

*Trinity Pain Medicine Associates, PA (A.M.C.), Fort Worth, Texas; Forensic Toxicology
Consultants, Inc. (G.H.W.), Milford, Texas; and Analytical Research Laboratories (T.C.K.),
Oklahoma City, Oklahoma, USA*

Journal of Pain and Symptom Management

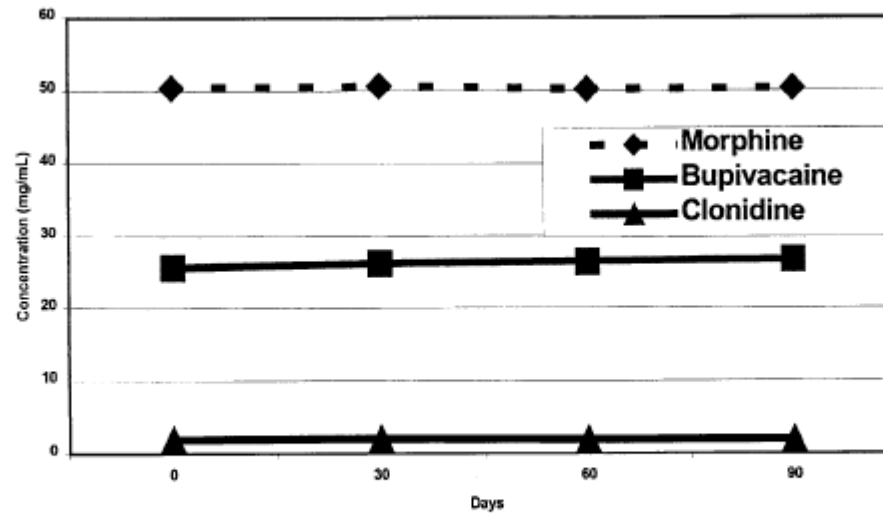


Fig. 1. Morphine sulfate, bupivacaine hydrochloride, and clonidine hydrochloride concentrations in the samples stored at 4°C over a 90-day period.

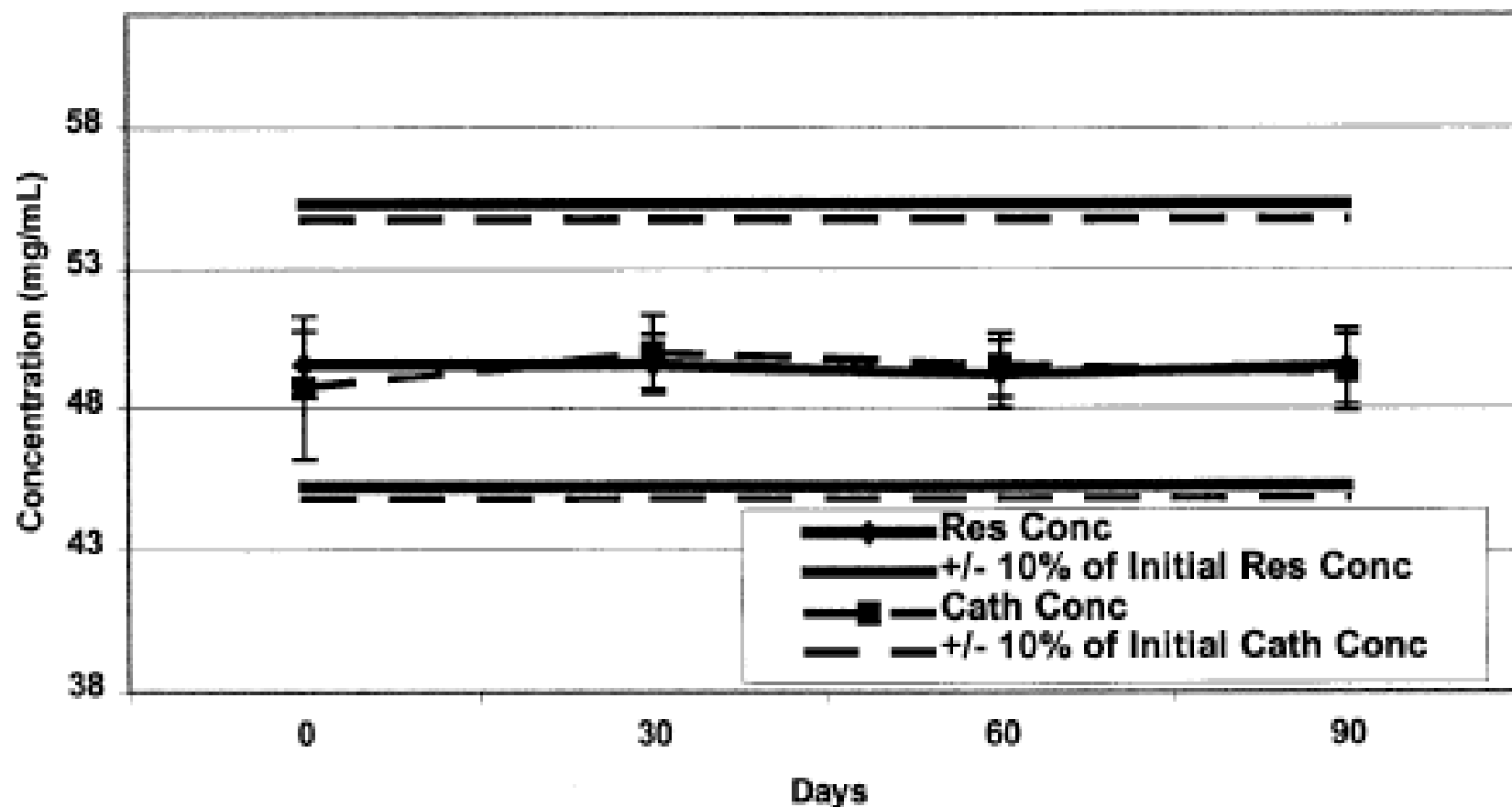


Fig. 3. Morphine sulfate reservoir and catheter concentrations vs. time. Reservoir concentrations are indicated by the bold black line for 0, 30, 60, and 90-day time intervals. Catheter concentrations are indicated by the black dotted line for the same time points. Bold black lines indicate $\pm 10\%$ of the initial reservoir concentration. Black dotted lines indicate $\pm 10\%$ of the initial catheter concentration.

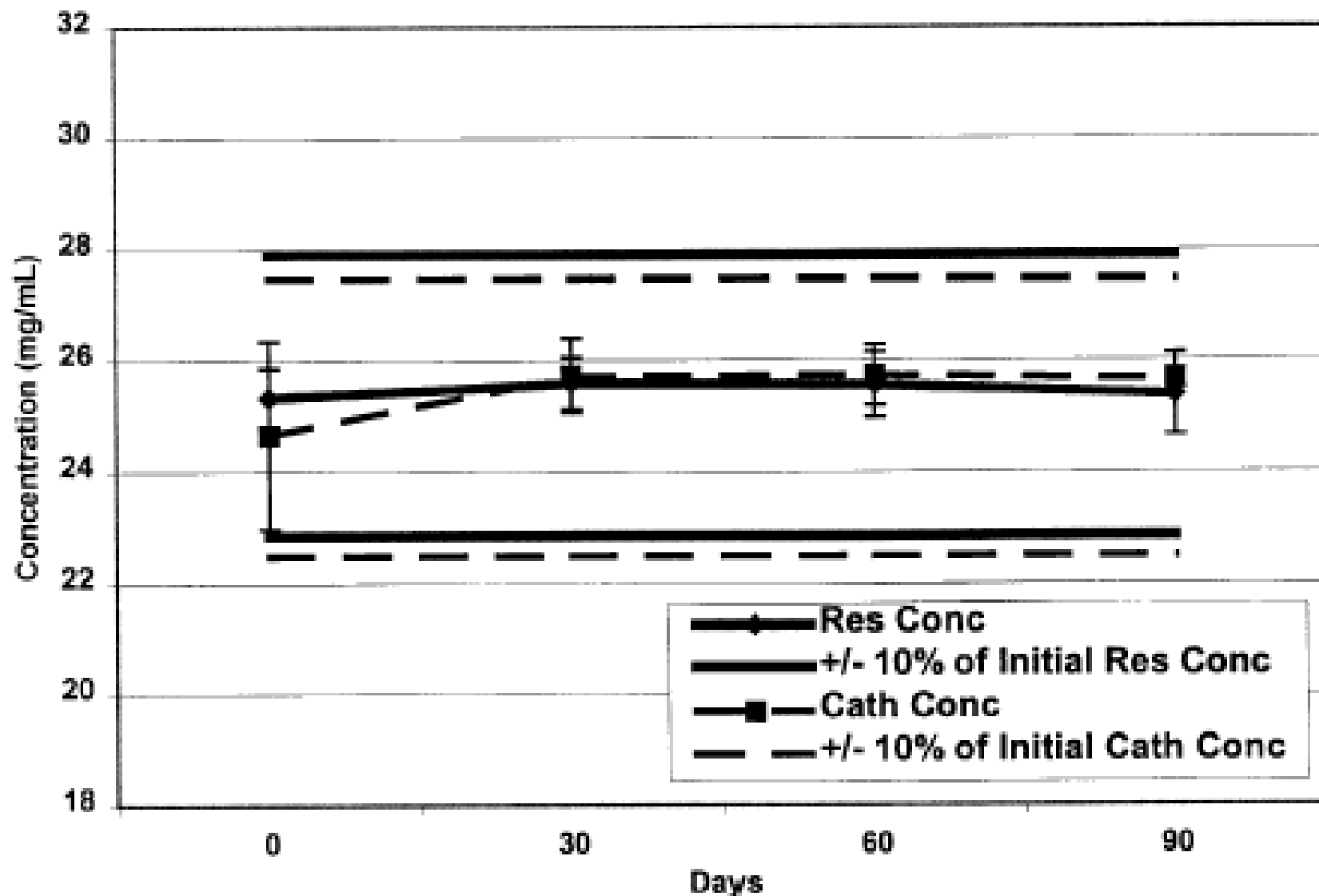


Fig. 4. Bupivacaine hydrochloride reservoir and catheter concentrations vs. time. Reservoir concentrations are indicated by the bold black line for 0, 30, 60, and 90-day time intervals. Catheter concentrations are indicated by the black dotted line for the same time points. Bold black lines indicate $\pm 10\%$ of the initial reservoir concentration. Black dotted lines indicate $\pm 10\%$ of the initial catheter concentration.

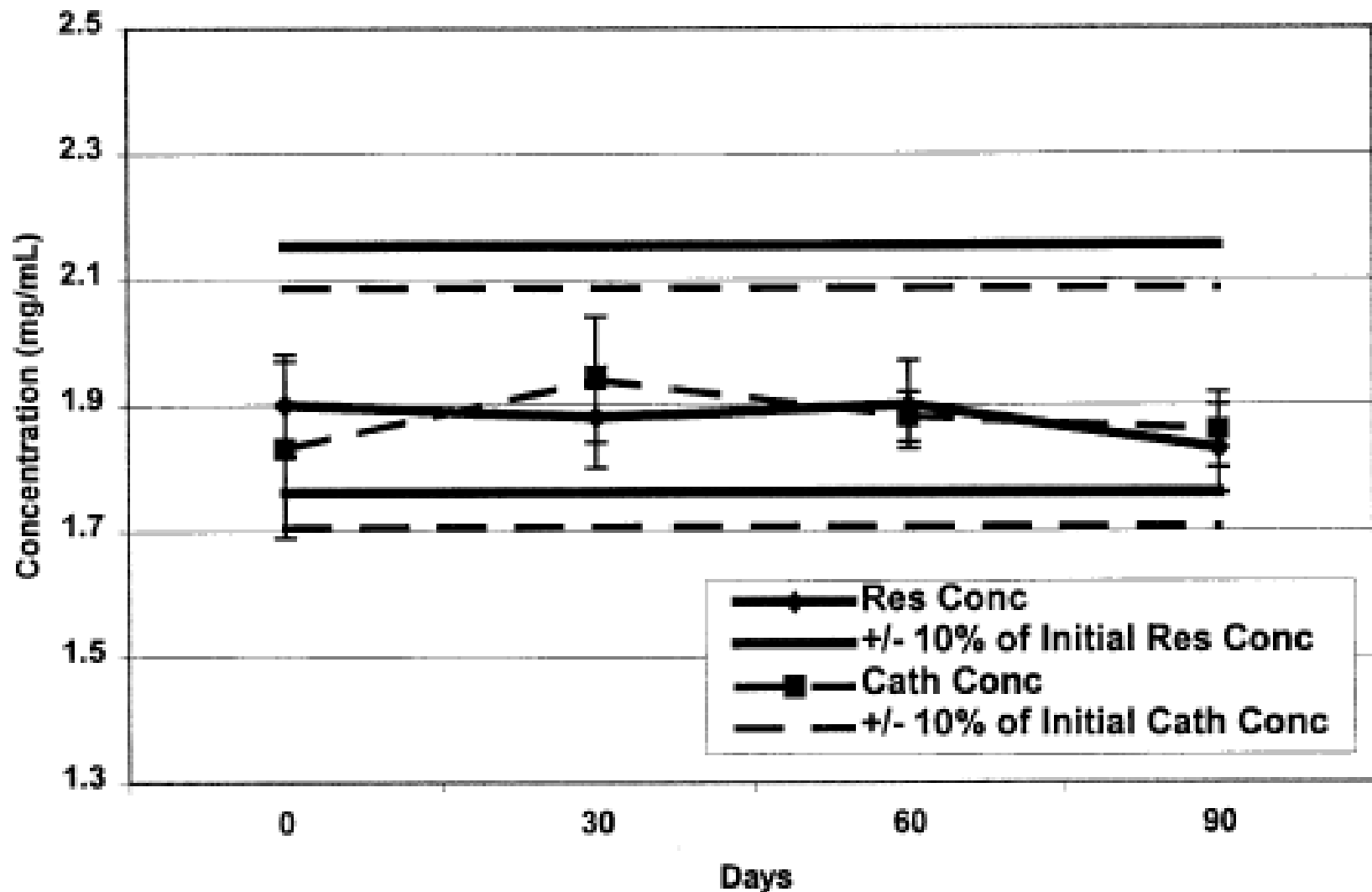


Fig. 5. Clonidine hydrochloride reservoir and catheter concentrations vs. time. Reservoir concentrations are indicated by the bold black line for 0, 30, 60, and 90-day time intervals. Catheter concentrations are indicated by the black dotted line for the same time points. Bold black lines indicate $\pm 10\%$ of the initial reservoir concentration. Black dotted lines indicate $\pm 10\%$ of the initial catheter concentration.

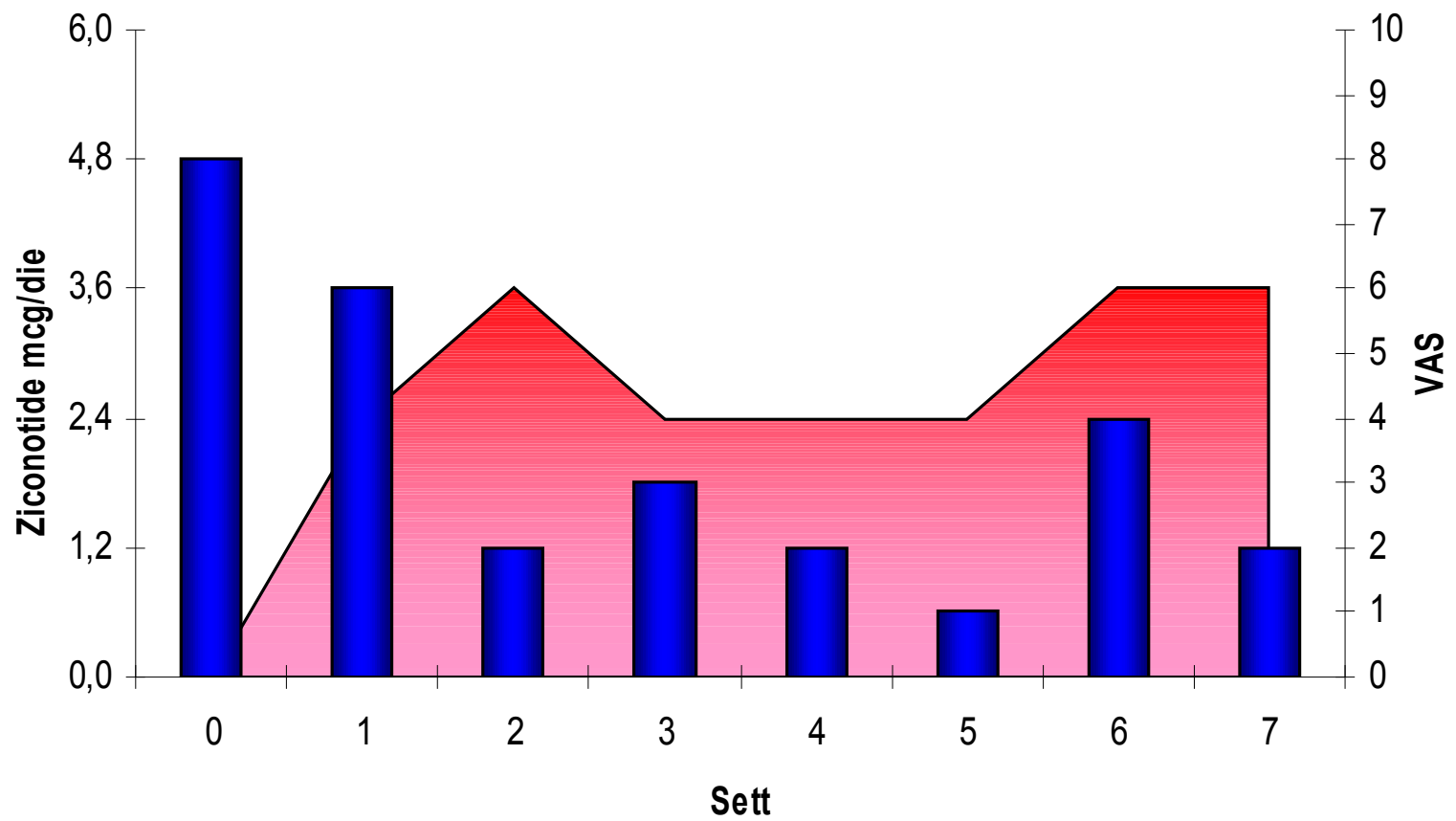
Table 1
Results of Catheter and Reservoir Concentrations for Morphine Sulfate, Bupivacaine HCl, Clonidine HCl, and 37°C Control Samples at 0, 30, 60, and 90-Day Intervals

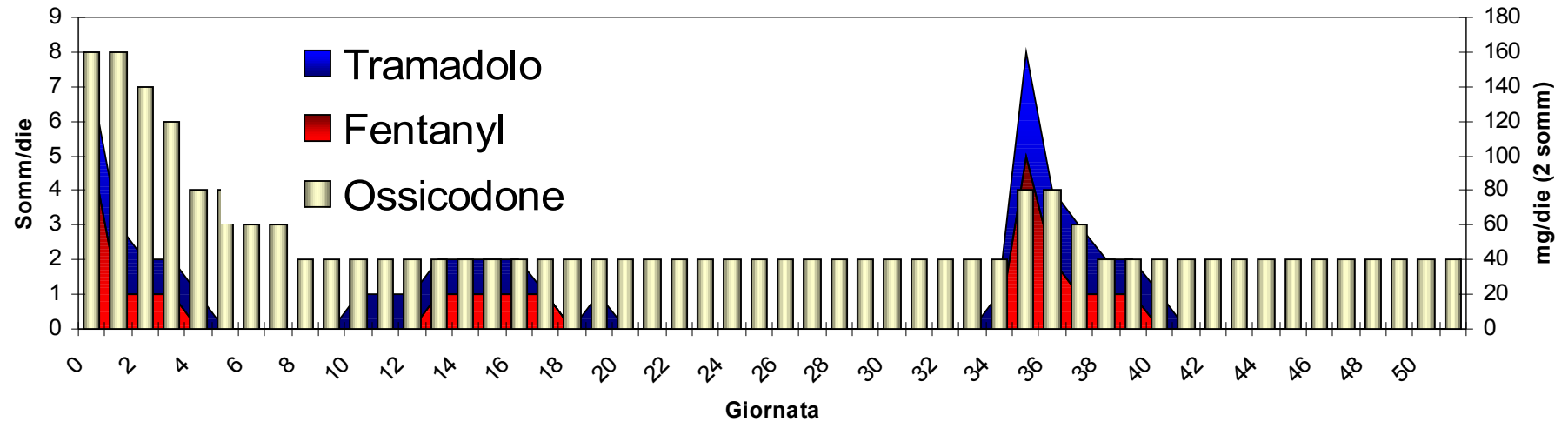
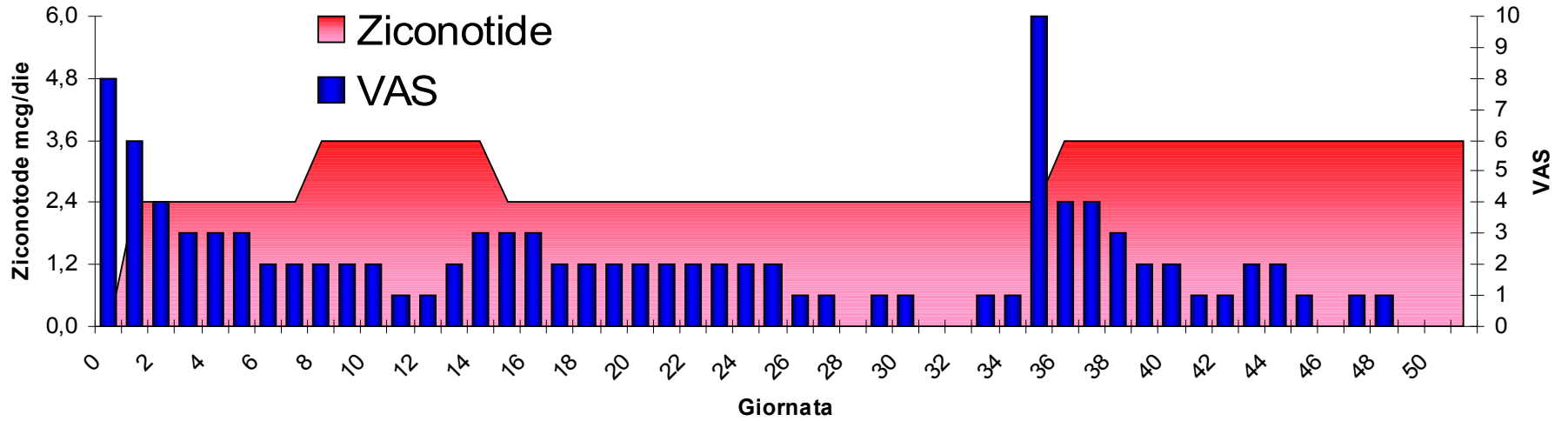
Day	Bupivacaine HCl				Clonidine HCl				Morphine Sulfate			
	Reservoir	Catheter	37°C	S.D.	Reservoir	Catheter	37°C	S.D.	Reservoir	Catheter	37°C	S.D.
0	25.33	24.65	25.64	0.51	1.90	1.83	1.97	0.07	49.60	48.76	50.30	0.77
30	25.59	25.72	26.16	0.30	1.88	1.94	2.01	0.07	49.60	50.04	50.59	0.50
60	25.56	25.73	26.46	0.48	1.90	1.88	1.93	0.03	49.21	49.57	50.14	0.47
90	25.39	25.68	26.71	0.69	1.83	1.86	1.95	0.06	49.53	49.31	50.31	0.53

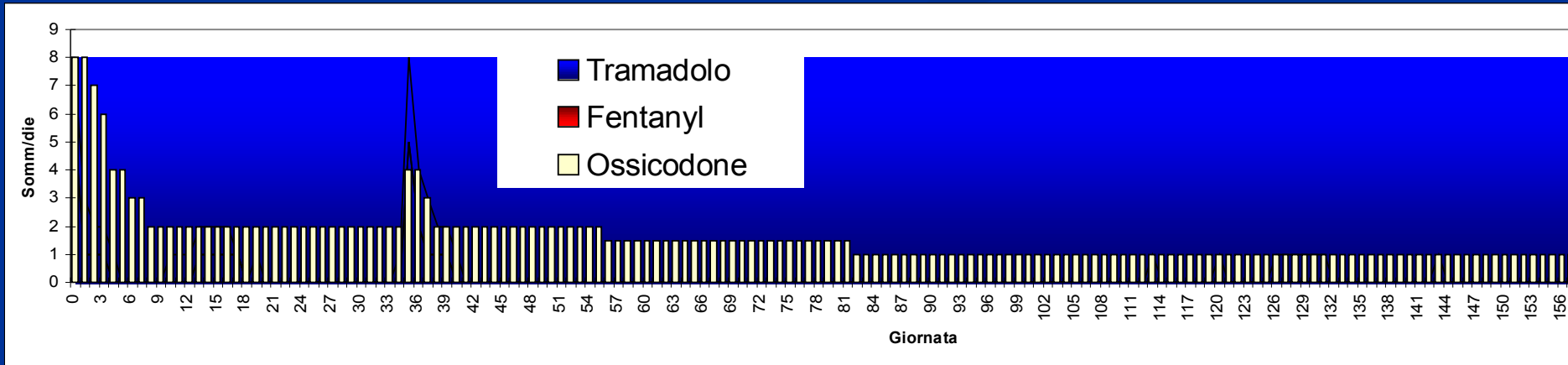
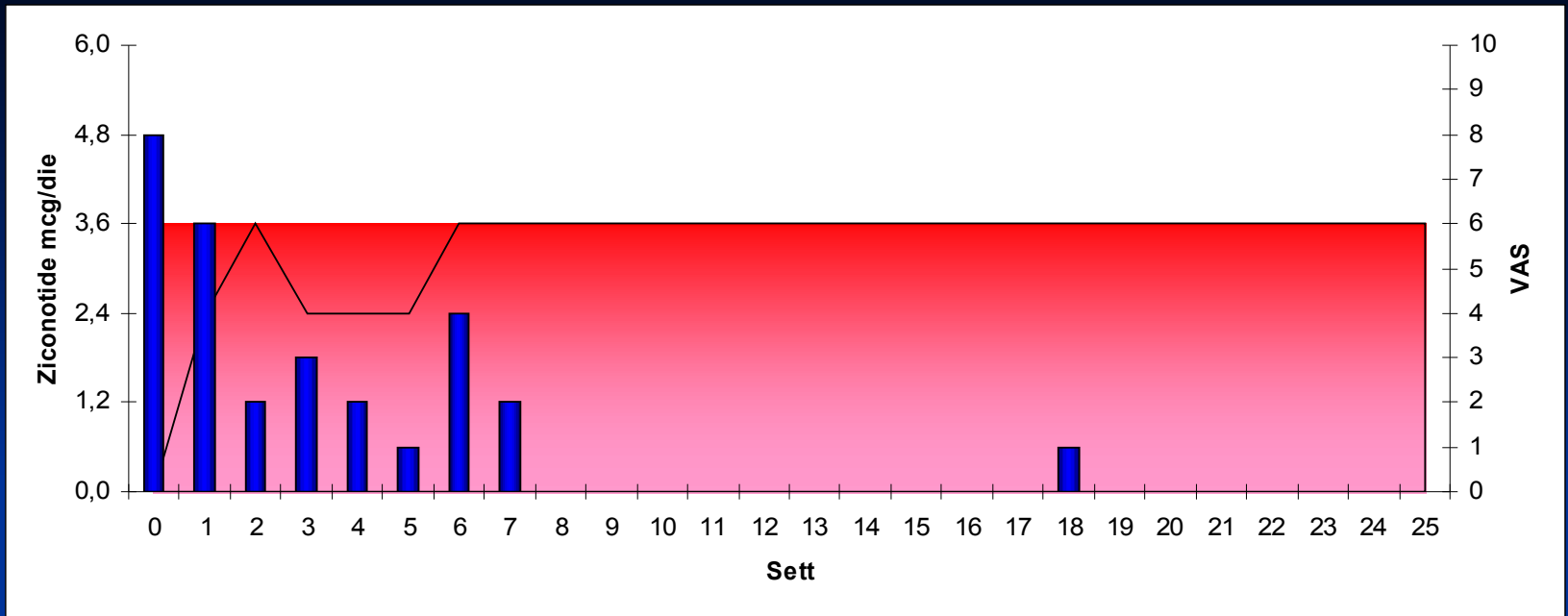
Table 2
Results of pH Determinations for Different Sample Groups 4°C, 37°C, 37°C Reservoir, and 37°C Catheter, at 0, 30, 60 and 90 Days

Time Period	pH Sample Groups			
	4°C Control	37°C Control	37°C Reservoir	37°C Catheter
0	4.6	4.6	4.8	3.8
30	5.0	5.2	5.2	5.1
60	3.9	5.1	4.7	4.8
90	3.6	4.7	4.5	4.6

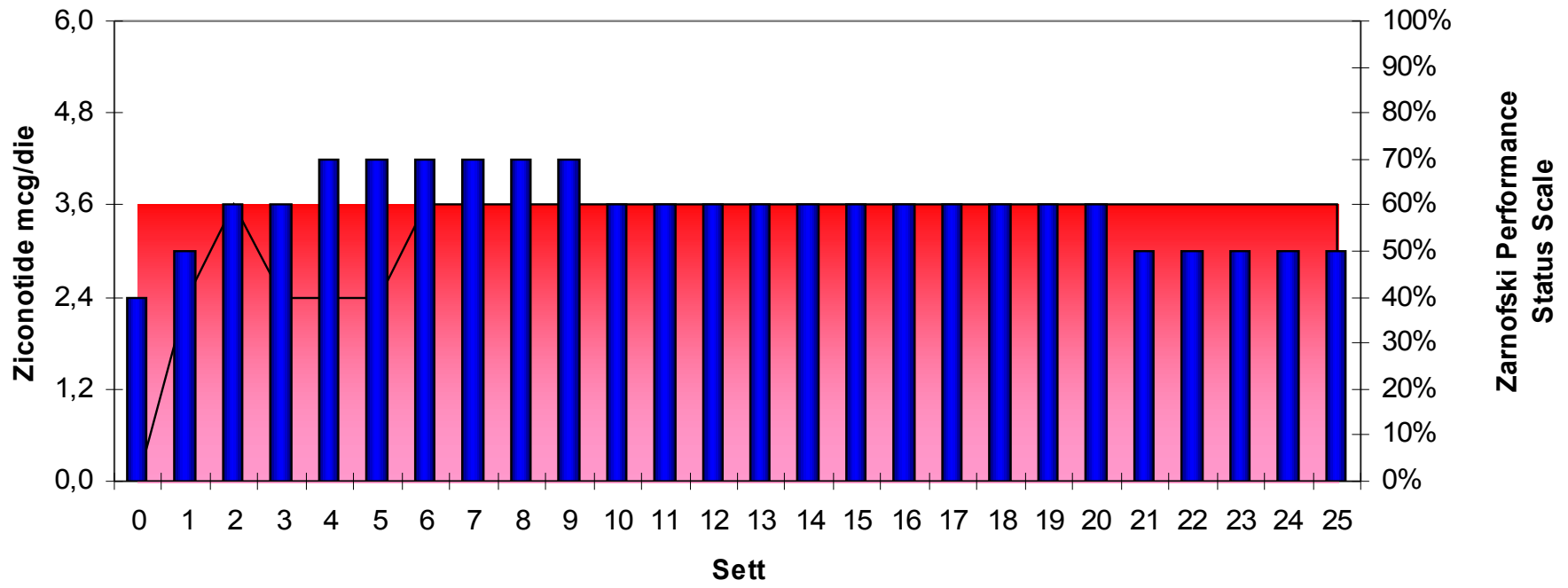
Each result is the mean of 3 pH determinations.











Terapia a 7 settimane

	Sex	patologia	Terapia di partenza	VAS	Intratecale	Sistemica	VAS
G.C.	M	K apice polmonare	Ossicodone RM 80 mg x 2 Tramadolo gtt 500 mg x 3 Fentanyl TMS 400mcg x 5	8	Ziconotide 3,6 mcg/die	ossicodone RM 20 mg x 2	2
DM.N	M	K apice polmonare	Ossicodone RM 100 mg x 2 Fentanyl TMS 800mcg x 8	8	Ziconotide 5 mcg/die	ossicodone RM 100 mg x 2;	2
B. A.	M	Lesione vertebrale da NDD	Morfina IT 625 mcg die	6	Ziconotide 2,5 mcg/die	---	1
C. G.	M	K apice polmonare	Ossicodone RM 80 mg x 2 Fentanyl TMS 400mcg x 3	7	Ziconotide 2,4 mcg/die	---	1
DA.L.	M	K polmonare mediastinico infiltrante l'esofago	Fentanyl TD 150 mcg; Morfina SC 240 die; Fentanyl TMS 800 x 6	10	Ziconotide 5 mcg/die Morfina 8 mg/die	Fentanyl TMS 800 x 2	4

DA.L tre settimane di osservazione

11 Pazienti

- 9 Pz Dolore cronico Oncologico
- 2 Pz Dolore cronico Non Oncologico





GRAZIE