

XII Corso di Alta Formazione
in Terapia del

DOLORE

“Dolore acuto e cronico: dalla ricerca alla clinica”

Pain...too much neglected issue


PARTENOS
PAIn control and suppoRTive carE of NOxious Stimuli

 ISTITUTO NAZIONALE TUMORI
IRCCS - Fondazione Pascale

NAPOLI
9-11 Marzo 2023
Centro Congressi Federico II

Neuromodulazione periferica nelle neuropatie farmaco indotte

Dott. Davide Nocerino

Anestesia e Rianimazione – Collaboratore presso IRCCS Fondazione Pascale

Epidemiologia e Clinica

- Il 4% circa di tutte le neuropatie
- Il 68% circa dei pz sottoposti a CT sviluppa dolore neuropatico a 6 mesi riducendosi al 33% circa ad 1 anno. I pz con CIPN hanno un \uparrow dell'80% del rischio di **cadere**
- Si caratterizzano principalmente per sintomi di tipo **sensitivo** ($A\beta$, $A\delta$, C) di **media entità** con distribuzione tipicamente a «**guanto**» e «**calza**». Il coinvolgimento motorio e autonomico è raro
- Il deficit sensitivo è predominante in quanto i **DRG** contengono epitelio fenestrato

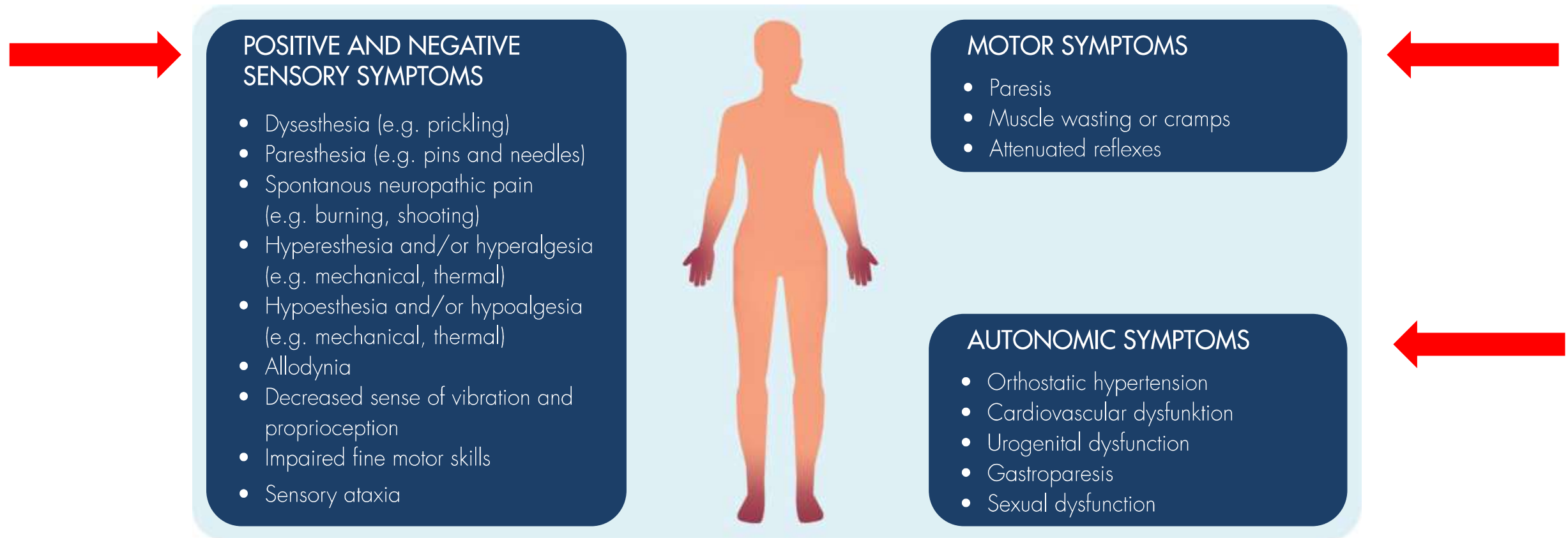


Fig. 2 Clinical features of CIPN depending on the type of affected peripheral nerves (sensory, motor, or autonomic). CIPN is predominantly a distal symmetrical sensory neuropathy with sensory abnormalities in lower arms and lower legs (stocking/glove

distribution). Motor symptoms with a similar peripheral distribution to sensory alterations are less common and usually milder. Autonomic impairment may occur but is considered to be rare

- L'insorgenza di solito impiega **da settimane a mesi**, quindi può presentarsi in forma acuta o svilupparsi nel tempo e persistere anche dopo l'interruzione del farmaco
- Dolore, non sempre presente. La **gravità** dei sintomi dipende dalla dose e dalla durata
- Il danno riguarda anche la **glia** (principalmente astrociti) e avviene tramite molteplici meccanismi ancora in via di definizione
- Degenerazione assonale, demielinizzazione, modifiche canalari, apoptosi

Farmaci responsabili

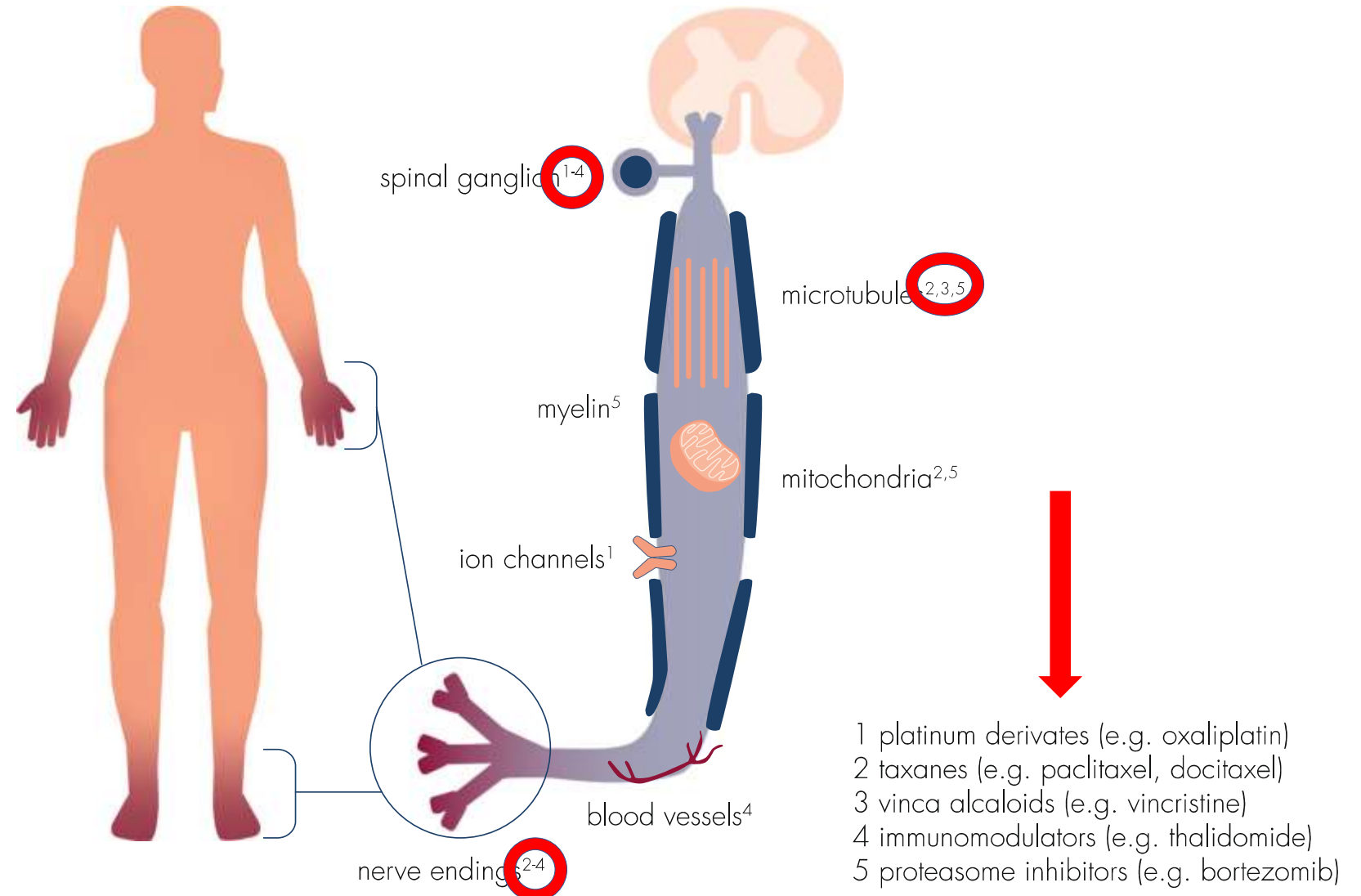
- **CARDIOVASCOLARE:** amiodarone, statine
- **ANTIBIOTICI:** antimicotici, fluorochinoloni
- **IMMUNOSOPPRESSORI:** adalimumab, infliximab, etanercept
- **NRTIs:** zalcitabina, didanosina, stavudina, lamivudina
- **ALTRI:** levodopa

Chemioterapici

Support Care Cancer (2021) 29:4223–4238

4225

Fig. 1 Putative targets of toxicity of chemotherapeutic agents. Neurotoxicity of different chemotherapeutic agents is mediated by interference with a variety of cellular structures and components of the peripheral nervous system, modified from [16, 17]



Fisiopatologia

- **MODIFICAZIONE COVALENTE:** Riguarda principalmente farmaci contenenti platino
- **DANNO ORGANELLARE:** principalmente mitocondriale e del reticolo endoplasmatico
- **SIGNALING INFIAMMATOARIO INTRACELLULARE:** provoca un danno organellare e l'innescò nel meccanismo apoptotico
- **DEFICIT DEL TRASPORTO ASSONALE:** risultato dall'interazione tra la depolarizzazione microtubulare e il danno organellare
- **CANALOPATIE:** disregolazione dei canali Ca^{++} , interferenza anche sui canali del Na^+ con aumento del firing e riduzione della soglia di attivazione

Diagnosi

- Di **esclusione**, principalmente basata sull'**anamnesi** e sulla **clinica**
- **Consapevolezza** del rischio, **monitorizzando** il pz
- Fattori di rischio: sesso, età, DMII, BMI, tabagismo, disfunzione renale, **neuropatia preesistente**
- «*Assessment tools*»: Il McGill Pain Questionnaire (MPQ) e il Brief Pain Inventory (BPI) per il **dolore da cancro**, il Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) e il Douleur Neuropathique 4 (DN4) per il **dolore neuropatico**
- Esami strumentali mininvasivi: **ENG-EMG, ENFD**; non invasivo: **QST**

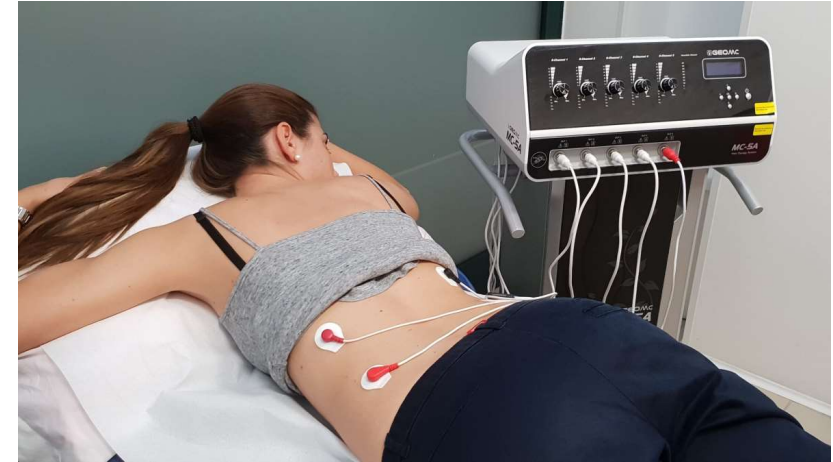
Terapia

- Usualmente **regredisce** con la **riduzione** della posologia o la **sospensione** del farmaco
- **Farmaci** (FANS, paracetamolo, TCA, SSRI, SNRI, NARI, gabapentinoidi, carbamazepina, oppiacei, cannabinoidi, capsaicina e lidocaina topici), **tecniche interventistiche** (**NEUROMODULAZIONE**, blocchi anestetici, pompa intratecale, interventi di nch), **nutraceutica** (ad es. acido alfa-lipoico)
- La **Duloxetina** è l'unico farmaco con chiare evidenze in letteratura (livello intermedio) con un grado moderato di efficacia, pertanto **l'unica terapia** realmente supportata
- Spesso i sintomi sono **refrattari** alle terapie farmacologiche, soltanto in tal caso è possibile ipotizzare l'uso di tecniche interventistiche viste le loro basse evidenze in letteratura



Neuromodulazione periferica

- TENS
- SCRAMBLER THERAPY
- BIOWAVE
- PNS



Pain... too much neglected issue



Systematic Review

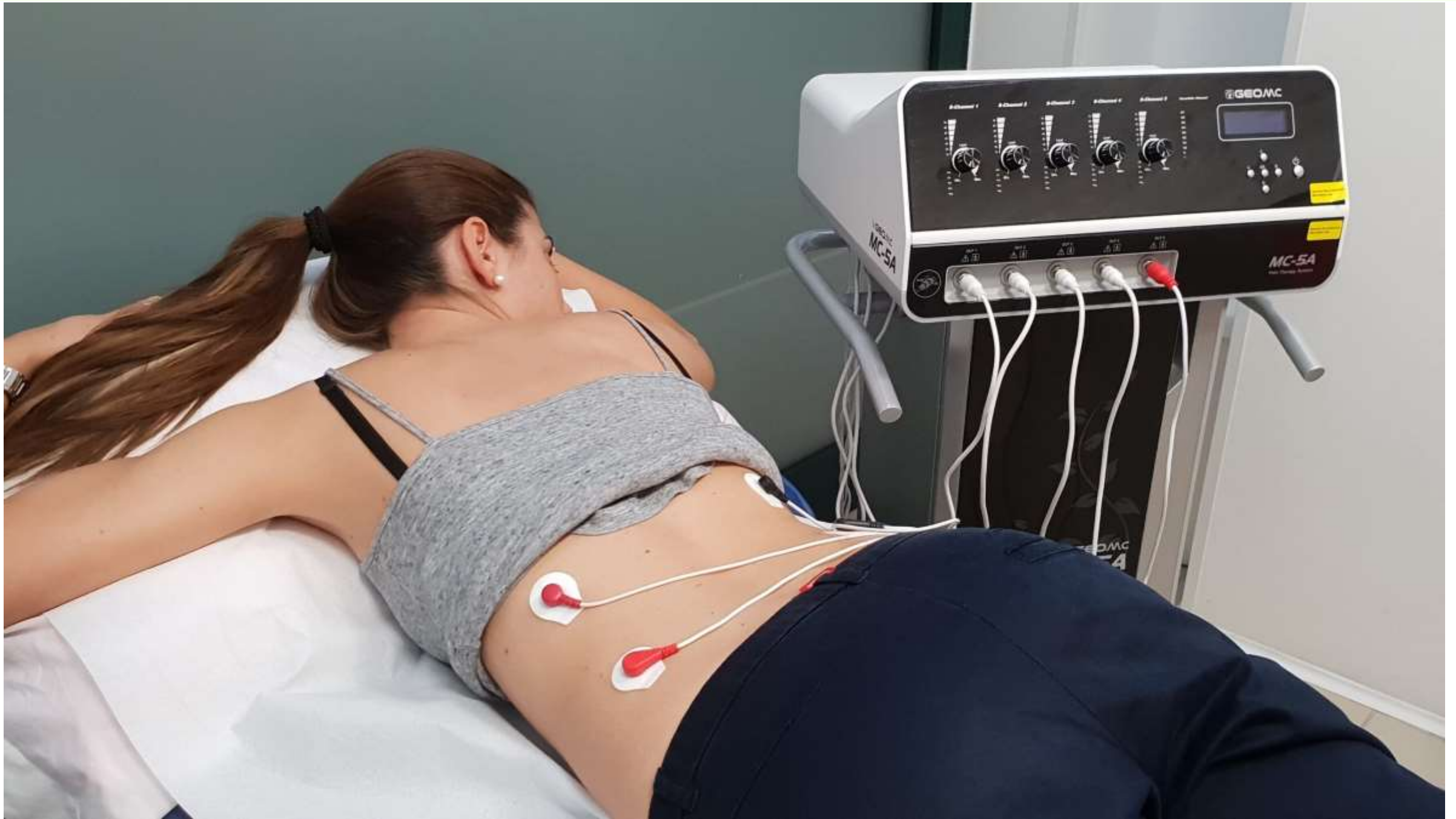
Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Pain and Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Cancer Patients: A Systematic Review

Medicina **2022**, *58*, 284

Mirosława Püsküllüoğlu ^{1,2,*}, Krzysztof A. Tomaszewski ^{3,4}, Aleksandra Grela-Wojewoda ¹,
Renata Pacholczak-Madej ^{1,5} and Florian Ebner ⁶


- **Prima SR specifica** sull'argomento, lo scopo è valutare l'efficacia della TENS sul dolore rispetto al cieco, al non trattato o alla t. convenzionale
- 7 RCT 2007-2020, 260pz. Outcomes secondari: recupero funzionale, QoL, riduzione farmaci, EA
- Tecnica solitamente riservata alle fasi terminali dei pz oncologici per il presunto (non dimostrato) aumentato rischio di disseminazione
- Nonostante tutti gli RCT ne dimostrino una certa **efficacia** (nessun RCT specifico sull'argomento CIPN), a causa dell'eterogeneità e del piccolo campione, la TENS **non può essere considerata uno standard per la CIPN**

Pain...too much neglected issue



A Pilot Randomized Sham-Controlled Trial of MC5-A Scrambler Therapy in the Treatment of Chronic Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN)

Journal of Palliative Care
2020, Vol. 35(1) 53-58
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0825859719827589
journals.sagepub.com/home/pal
SAGE

Thomas J. Smith, MD¹ , A. Rab Razzak, MD¹, Amanda L. Blackford, ScM¹, Jennifer Ensminger, BA¹, Catherine Saiki, BSN, MSN¹, Denise Longo-Schoberlein, BSN, MSN¹, and Charles L. Loprinzi, MD²

- 35pz divisi nei due gruppi
- NRS valutato a più riprese («*primary end point*»: NRS medio a 28gg) dopo 10 sedute da 30'
- Beneficio del gruppo ST nei primi 10gg (circa 1 punto) poi perso al 28° giorno
- Non è stata osservata **alcuna differenza** nel «*primary end point*» fra i due gruppi
- Probabilmente a causa di: inefficacia della terapia, effetto placebo, effetto terapeutico su entrambi i gruppi, campione piccolo ed eterogeneo, impulso non trasmesso dalle aree danneggiate
- **Nessun beneficio a lungo termine**

Randomized Trial of Scrambler Therapy for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Crossover Analysis

Daniel S. Childs, MD, Jennifer G. Le-Rademacher, PhD, Ryan McMurray, BS, Markus Bendel, MD,
Carrie O'Neill, RN, Thomas J. Smith, MD, and Charles L. Loprinzi, MD



• **TENS vs SCRAMBLER**

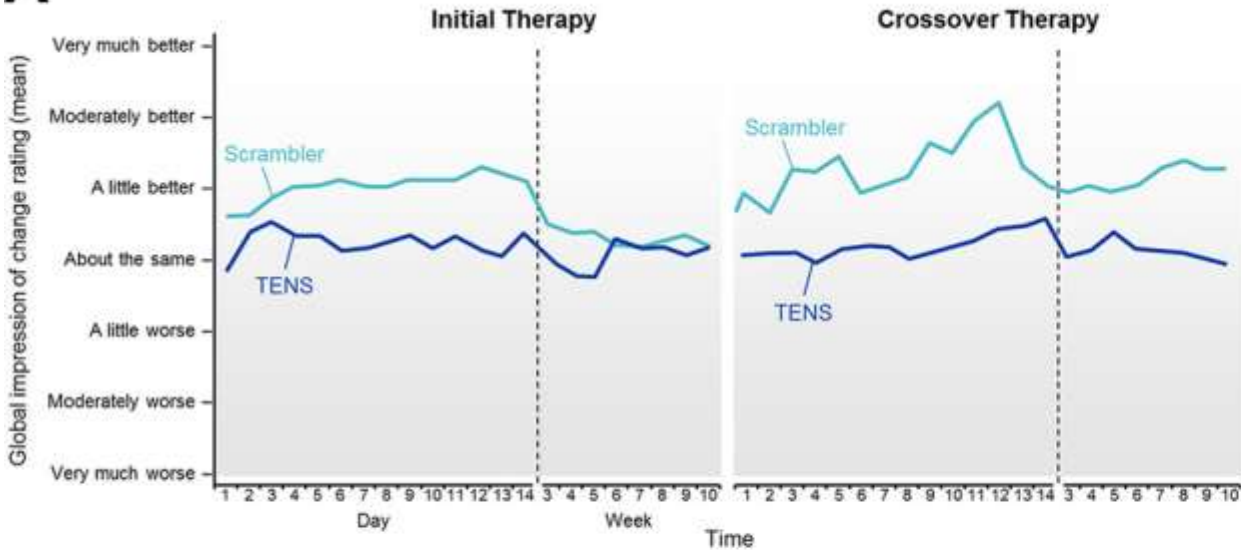
Journal of Pain and Symptom Management 1247

Vol. 61 No. 6 June 2021

- Studio pilota *open label* con 50 pz divisi in due gruppi
- I pz sono stati trattati per 14gg con follow-up di 2 mesi
- Outcome primario: riduzione del dolore $\geq 50\%$ (**ST 60%, TENS 25%**)
- Risultati confermati in entrambe le fasi. ST migliore anche nella PGIC

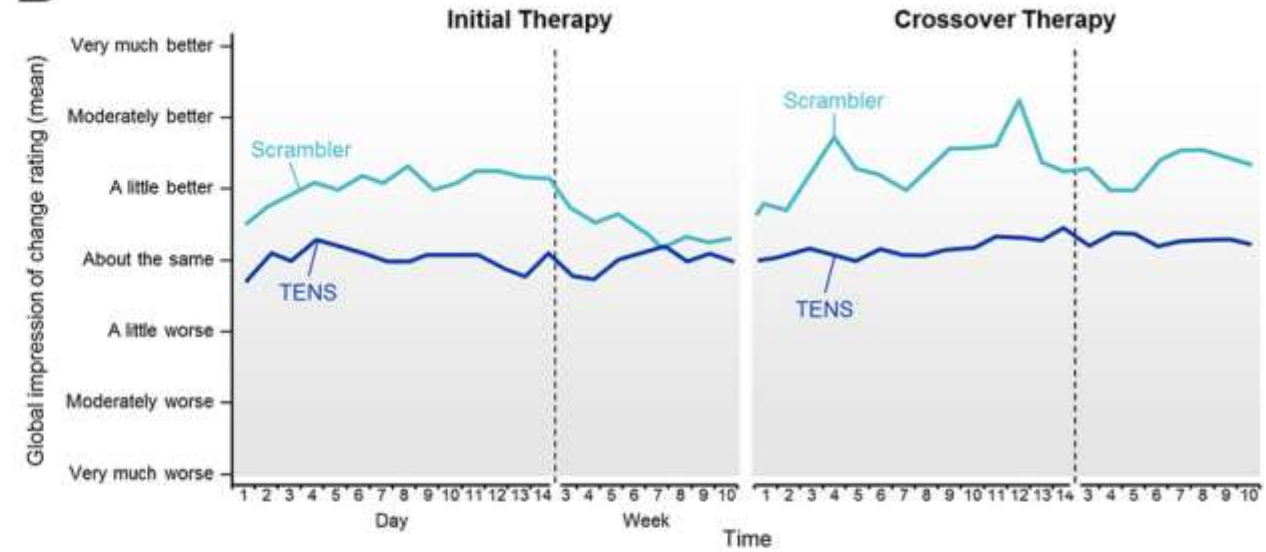
A

Global Impression of Change for Neuropathy



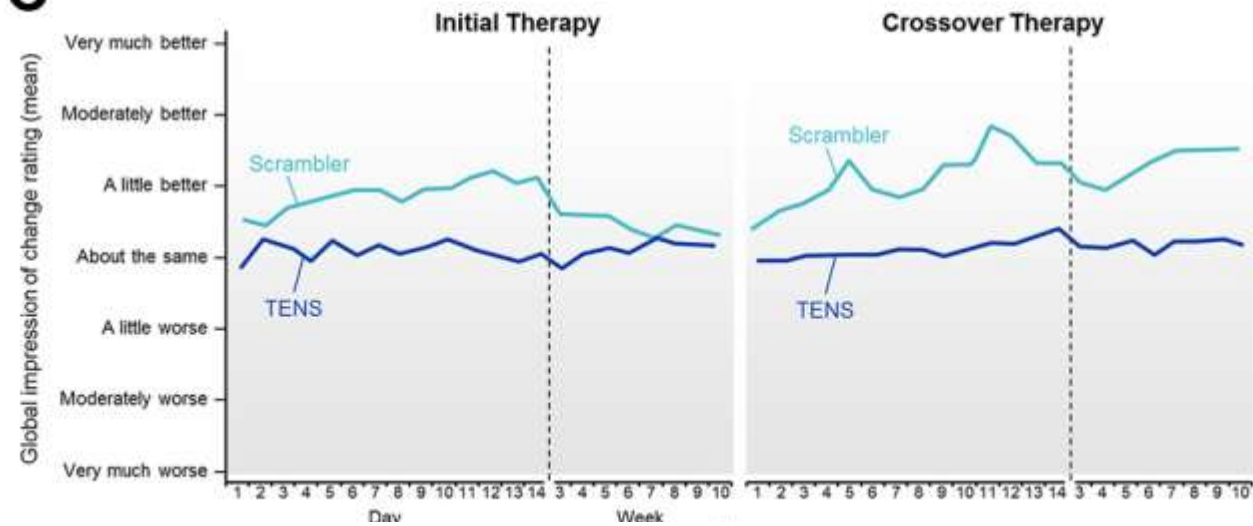
B

Global Impression of Change for Pain



C

Global Impression of Change for Quality of Life



Evaluating the safety, feasibility, and efficacy of non-invasive neuromodulation techniques in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review

- **TENS e SCRAMBLER**

European Journal of Oncology Nursing 58 (2022) 102124

Mian Wang^a, Yueheng Yin^a, Hualu Yang^{a,b}, Ziwen Pei^c, Alex Molassiotis^{a,*}

- 9 RCT + 9 studi quasi-sperimentali: la prima tipologia non supporta l'uso di queste tecniche a differenza della seconda
- Le tecniche periferiche nell'insieme **non sembrano dare vantaggi** in termini di dolore e recupero funzionale, probabilmente per il danno delle fibre nervose periferiche
- Il dato è inconcludente per la mancanza di studi di alta qualità
- Maggiori evidenze per le tecniche di neuromodulazione **centrale** (ad es. stimolazione magnetica trans-cranica) che risultano più promettenti

Pain...too much neglected issue



Reduced Pain and Improved Function Following Short-Term Use of Noninvasive BioWave High Frequency Peripheral Nerve Stimulation for Pain Management

Alaa Abd-Elsayed · Michael Gyorfi · Michael Fischman ·
Charles Odonkor · Bradford Siff · Kevin Cyr

Received: October 10, 2022 / Accepted: January 25, 2023
© The Author(s) 2023

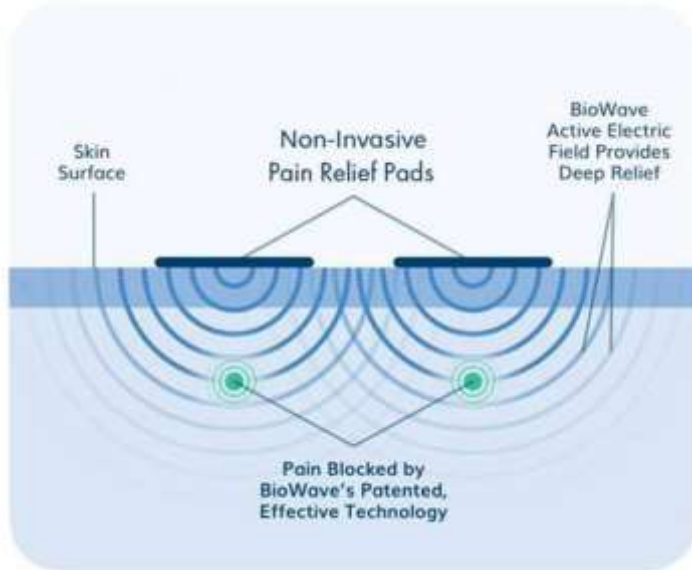


Fig. 1 Frequency conduction block theory

- «Open-label pilot study», una revisione retrospettiva delle *survey* di **1511 pz** volontari dopo 2 settimane di trattamento
- Outcomes: dolore, p. funzionali (es. mobilità, sonno, umore), grado di soddisfazione
- 1 o 2 fonti di onde ad alta frequenza che superano l'impedenza dell'epidermide
- L'interazione con le membrane polarizzate delle **fibre C** crea un campo elettrico a bassa frequenza che blocca la propagazione dei potenziali d'azione tramite **iperpolarizzazione**
- Si ipotizza un blocco delle **fibre C** a 4-6cm di profondità

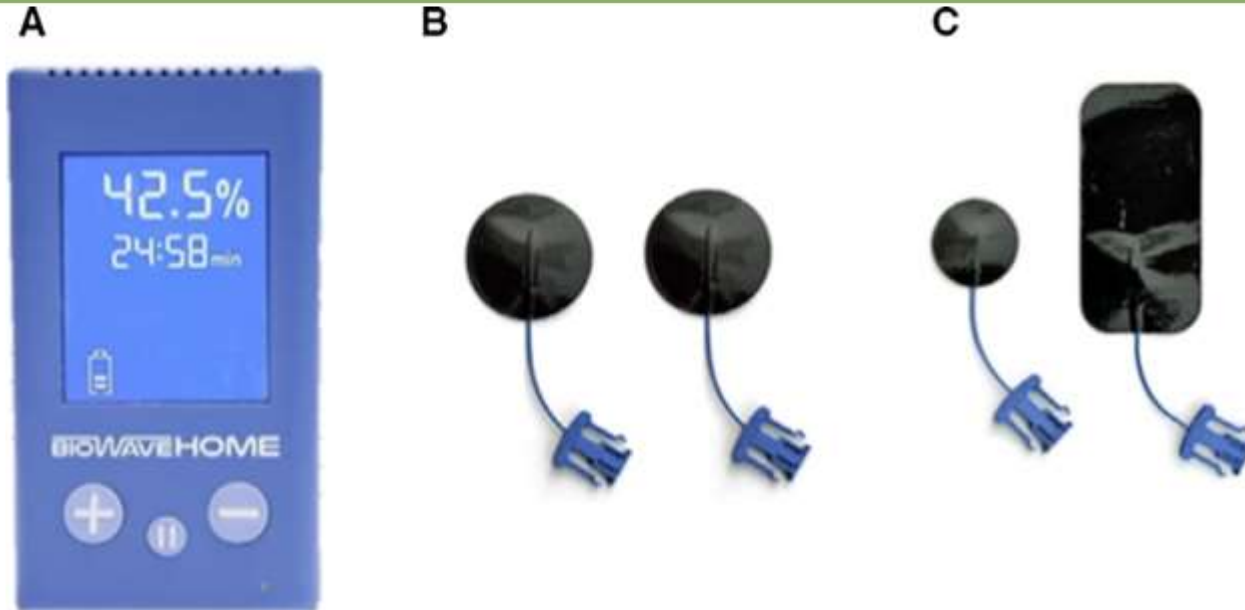


Fig. 3 BioWaveHOME control unit (a), B-set electrodes (b), and E-set electrodes (c)

RISULTATI:

- Dolore ↓ del 46% in media
- QoL ↑ nell'87,6% dei pz
- Sonno e umore ↑ in circa il 50% dei pz
- Uso dei farmaci ↓ in 1/3 dei pz con interruzione nel 6% dei casi
- Grado di soddisfazione medio di 8,35 in una scala da 1-10
- Il 97,2% dei pz ha manifestato volontà di proseguire il trattamento

- Limiti dello studio: tipologia, effetto placebo, campione di pz, breve periodo del trattamento e assenza di periodo di «wash-out»

Peripheral Nerve Stimulation (PNS)



Chronic Pain 3

Lancet 2021; 397: 2111-24

Neuromodulation for chronic pain

Helena Knotkova, Clement Hamani*, Eellan Sivanesan*, María Francisca Elgueta Le Beuffe, Jee Youn Moon, Steven P Cohen, Marc A Huntoon*

- Evidenza moderata-bassa per la ↓ del dolore e bassa evidenza per il miglioramento del QoL ad 1 anno
- La PNS è tipicamente presa in considerazione quando il dolore è localizzato in un area confinata alla distribuzione di 1 o 2 nervi



E la neuromodulazione
centrale?




**una sola slide e
me ne vado...**



Neuromodulation Therapy for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Systematic Review

Biomedicines 2022, 10, 1909. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081909>

Ryan S. D'Souza ¹, Yeng F. Her ¹, Max Y. Jin ², Mahmoud Morsi ³ and Alaa Abd-Elseyed ^{2,*}

- 22 case reports (SCS + DRG-S), 1 revisione retrospettiva (PNS)
- Grado di **beneficio** sul dolore **da moderato ad alto**, dato concordante con la restante letteratura ma livello di **evidenza molto bassa**
- **SCS o DRG-S** nei casi in cui c'è la classica distribuzione dei sintomi a «**guanto o calza**», PNS laddove la distribuzione dei sintomi riguardi il territorio di uno o due nervi
- Da proporre al fallimento della terapia medica convenzionale

Grazie per l'attenzione

