

I FARMACI E IL DOLORE



dr. Stefano Palcic
Struttura Assistenza Farmaceutica
Servizio Farmaceutico

Il **dolore oncologico** rappresenta un serio problema di salute pubblica a livello mondiale:

- 10 milioni di nuove diagnosi di cancro
- 6 milioni di decessi

Fondamentale è il controllo del dolore e degli altri sintomi nelle componenti fisiche, sociali e spirituali; ciò comporta un **approccio multidisciplinare** al trattamento.

40% dei pazienti affetti da tumore presenta una gestione inadeguata del dolore¹

L'uso corretto degli **oppioidi analgesici** consente di controllare il sintomo in circa il 90% dei casi



Dolore oncologico cronico

Al momento della diagnosi è presente in circa il 30% dei pazienti oncologici
Nelle fasi avanzate è presente a seconda delle casistiche dal **64 al 80%** dei pazienti¹

Le cause:

- 77% Infiltrazione tessutale, ulcerazione, infezione, metastasi ossee, interessamento viscerale
- 19% interventi chirurgici, chemioterapici, radioterapici
- 3% altre cause non collegate al tumore o a terapie

Dolore episodico intenso

Nella pratica corrente una frequenza superiore a **2 episodi al giorno** potrebbe indicare la necessità di **modificare la terapia analgesica di base**

Scale di misurazione

La conoscenza dell'intensità del dolore fornisce una guida nella scelta farmacologica più appropriata. **Non esistono prove sulla superiorità di una scala rispetto ad un'altra²** è **fondamentale** sceglierne una che risulti **comprensibile** al paziente

¹ Cherny et al. Churchill Livingstone 2003

Strategia terapeutica a tre gradini

L'OMS fornisce indicazioni per la scelta della terapia antidolorifica che non va somministrata al bisogno ma ad **orari fissi**.



Tale approccio andrebbe inserito in strategia complessiva che comprenda **anche terapie non farmacologiche** (anestesiologiche, radioterapiche, fisiatriche, psicosociali e spirituali)

E' efficace?

Periodo 10 anni - 2118 pazienti ospedalizzati con dolore oncologico

Il trattamento prevalente è rappresentato da oppioidi maggiori

Gradini scala OMS	1°	2°	3°
% giornate di terapia in ciascun "gradino"*	11%	31%	49%
Controllo del dolore	88% dei pazienti		
Dosaggio medio di morfina orale	86 mg/giorno (range: 49-135)		
Vie di somministrazione (% giorni di trattamento)	Orale: 82% Parenterale: 9% Spinale: 2%		

* alcuni pazienti non sono stati valutati.

Zech et al. Validation of WHO Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. Pain 1995

Numerosi studi sono stati condotti (oltre 8000 pazienti in ambienti clinici differenziati (ospedale e territorio).

Le varie casistiche riportano un **efficace controllo del dolore nel 71%-100% dei pazienti trattati.**

Perché si cambia gradino?

1229 pazienti seguiti per 2 anni.

Gradino	Inefficacia	Effetti indesiderati
dal 1° al 2° gradino	52%	48%
dal 2° al 3° gradino	92%	8%

Ventafriidda et al. A validation study of the WHO method for cancer pain relief Cancer 1987

I gradini possono essere saltati?

La scelta del gradino dipende dalla tollerabilità e dall'intensità del dolore nel singolo paziente. Nell'utilizzo degli **oppioidi minori** per il dolore lieve-moderato vanno considerati:

- **“effetto tetto”**
- **efficacia paragonabile ai farmaci del primo gradino**

Se si salta il 2° gradino:

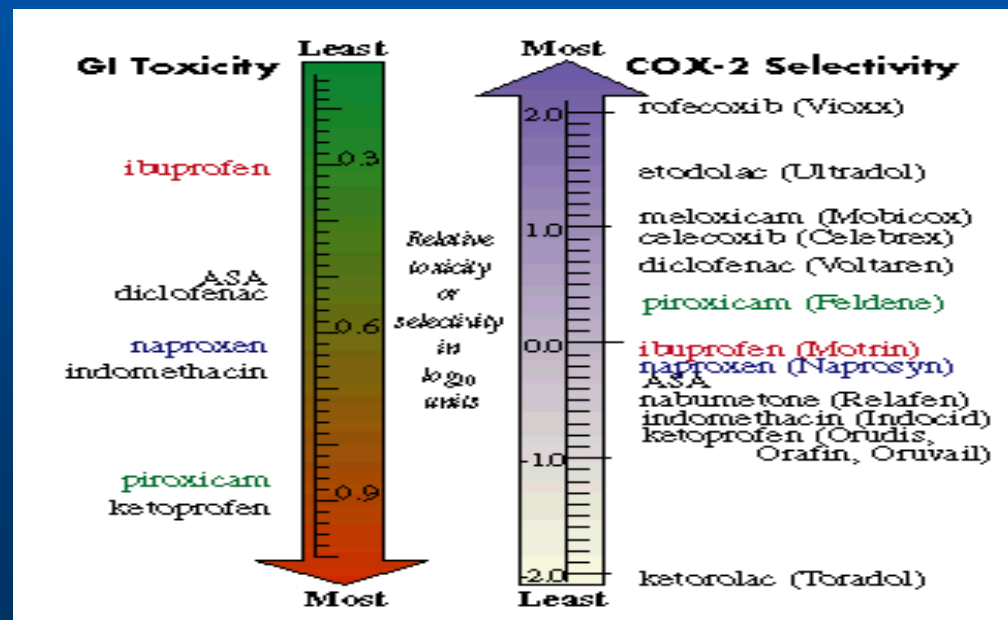
- **riduzione** delle giornate con dolore più intenso >5 (22,8% vs 28,6%) e >7 (8,6% vs 11,2%)
- **aumento** incidenza di effetti collaterali (anoressia e costipazione) ⁶

Fans/paracetamolo

Prima linea: paracetamolo, ibuprofene, diclofenac, naprossene.

L'utilizzo prolungato di FANS negli studi randomizzati e controllati (RCT) su pazienti oncologici è associato a disturbi gastrici (15%) sanguinamenti (9%) perforazioni (3%).

L'**ibuprofene** è il principio attivo *meglio tollerato* seguito da diclofenac e naprossene, mentre **indometacina, ketoprofene, piroxicam e ketorolac** hanno un *rischio intermedio*.



Tramadolo

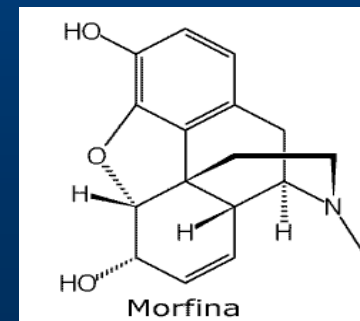
- Nella maggior parte degli studi non sono stati trattati pazienti oncologici. Risulta difficile valutare i benefici del tramadolo: la linea guida SIGN conclude che il tramadolo **non ha sostanziali vantaggi clinici** rispetto ad altri oppioidi del 2° gradino.
 - Inoltre sono stati segnalati **effetti indesiderati gravi** (iponatriemia, convulsioni, reazioni psichiatriche gravi, a dosi appena superiori a quelle terapeutiche). E' consigliabile evitarne l'uso in pazienti con epilessia o metastasi cerebrali.
- Attenzione alle **dosi massime** consigliate per il tramadolo orale:
- Adulti 50-100 mg ogni 4-6 ore. Non superare 400 mg/die
 - Pazienti > 75 anni: 300 mg/die
 - Insufficienza renale: 100mg/die ogni 12 ore

Codeina

Dosaggi sub-ottimali nelle formulazioni in commercio

Morfina

- E' un **agonista puro** su tutti i sottotipi di recettore degli oppioidi (δ, μ, κ). Permette un **efficace controllo del dolore**
- Per via orale ha **biodisponibilità relativamente bassa** con un'ampia variabilità interindividuale (20-65%) a causa dell'effetto di primo passaggio epatico.
- **Non esistono dosi standard predefinite**. Si rende necessario effettuare una **titolazione** preferibilmente utilizzando la morfina a rilascio normale
- La presenza di metaboliti attivi escreti per via renale richiede precauzioni per l'utilizzo in pazienti con **insufficienza renale** e non adeguatamente idratati.
- Non mostra **"effetto tetto"**
E' disponibile in **molte formulazioni e dosaggi** con costi **relativamente contenuti**



Cosa dicono gli studi?

- I risultati di una revisione Cochrane (2007) confermano che **nessuno degli oppioidi (ossicodone, fentanil TTS, idromorfone e metadone) si è dimostrato complessivamente più efficace della morfina nella gestione del dolore oncologico cronico moderato-severo.**
- La morfina orale è il farmaco maggiormente testato ed è **l'analgesico oppioide di prima scelta nel controllo del dolore oncologico di intensità moderata-severa.**
- 2/3 dei pazienti oncologici hanno un buon controllo del dolore con dosi fino a **200 mg/die** di morfina orale.
- Il **4%** dei pazienti trattati con morfina ha presentato effetti collaterali che hanno portato alla **sospensione del trattamento.**

Miti da sfatare

- Dipendenza psicologica: ha una frequenza **bassa**
- Dipendenza fisica: si può evitare attuando una **riduzione scalare** del dosaggio del 50% per 2-3 giorni fino a sospensione definitiva.
- Tolleranza all'effetto farmacologico: è limitata e lenta a verificarsi (nella maggior parte dei casi è la conseguenza della progressione della malattia)
- Tolleranza agli effetti indesiderati: si instaura **rapidamente** (5-10 giorni) ad eccezione della stipsi che non si riduce nel tempo.
- Depressione respiratoria: nell'uso terapeutico è sostanzialmente **assente**; può essere usata in modo continuativo per lunghi periodi

Via orale, indicata come prima scelta

La **via orale** andrebbe privilegiata secondo le principali linee guida, ma la somministrazione parenterale è più efficace nel dolore episodico (rapida insorgenza dell'effetto)

In alcune situazioni cliniche caratterizzate da vomito, disfagia grave, malassorbimento la via orale è controindicata.

Dati di letteratura mostrano che il 50% dei pazienti con dolore oncologico necessita di combinare più di una via nelle ultime 4 settimane di vita.

Rilascio immediato o controllato?

- Le forme farmaceutiche **orali** sono due:
- rilascio immediato (ogni 4 ore)
- rilascio controllato (ogni 12 ore)



Per una gestione ottimale della morfina secondo le linee guida OMS sono utili entrambe le formulazioni, in quanto studi RCT dimostrano che **rilascio immediato e controllato sono sovrapponibili** in termini di efficacia e tollerabilità.

Vie di somministrazione alternative, quando preferirle?

Via sottocutanea: efficace alternativa alla via orale ed è preferibile a quella intramuscolare (più semplice, meno dolorosa, assorbimento più regolare). Aumenta la biodisponibilità (80%), evitando il metabolismo epatico di primo passaggio.

La via **SC continua** è preferibile: bassa incidenza tossicità acuta evita iniezioni ripetute, possibilità di somministrare diversi farmaci adiuvanti insieme agli oppioidi (compatibilità). Ha dimostrato la sua efficacia in uno studio (sia in regime ospedaliero che domiciliare).

Via endovenosa: da tenere in considerazione in presenza di complicanze della somministrazione SC (eritema, irritazioni cutanee, edema...)

Via spinale: uso limitato ai pazienti che manifestano analgesia inadeguata o che sviluppano effetti indesiderati intollerabili.

Da un ampio studio su 1205 pazienti oncologici è stato necessario ricorrere alla via spinale **nell'1,3%** dei casi¹

In uno studio² emerge che la via epidurale (106 mg morfina) comporta maggiori problemi tecnici e gestionali, dimostrandosi sovrapponibile alla via SC (375 mg morfina).

¹ Hogan Q et al. Epidural opiates and local anesthetics for the management of cancer pain Pain 1991

Kalso E et al. Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double blind cross-over study Pain 1996

Fentanil

- E' un **agonista puro** dei recettori μ .
- Può essere utilizzato anche per via transdermica (elevata liposolubità)
- Nell'uso prolungato **tende ad accumularsi**
- **Non presenta "effetto tetto"**
- Può essere **utilizzato in presenza di insufficienza renale**

- In una revisione Cochrane¹ il confronto diretto tra morfina orale e fentanil transdermico mostra lo **stesso profilo di efficacia** ma una minor incidenza di stipsi per fentanil in un solo RCT.
- Sono presenti segnalazioni di **eventi avversi potenzialmente letali** legati a sovradosaggio di fentanil.

- L'FDA e le principali linee guida evidenziano che **la via transdermica non rappresenta la prima scelta** ma una possibile alternativa in pazienti impossibilitati ad assumere una terapia orale.

LO STUDIO⁴⁶ SUL FENTANIL TTS CON IL MAGGIOR NUMERO DI PAZIENTI

POPOLAZIONE E METODI

Obiettivo	Confrontare fentanil TTS con morfina a rilascio ritardato per os su efficacia, tollerabilità, preferenze dei pazienti e qualità di vita
Popolazione (202 pazienti)	Pazienti oncologici adulti in terapia stabile con oppioidi maggiori e che avevano ricevuto una dose stabile di morfina per almeno 48 ore
Trattamento*	Fentanil TTS (25, 50, 75, 100 µg/h)
Confronto*	Morfina a rilascio prolungato (90-360 mg)
* La dose equianalgescica utilizzata nello studio è stata di 1:150, ovvero 1 mg fentanil = 150 mg morfina.	
Durata	15 giorni, seguiti da altri 15 giorni con l'altro farmaco in studio (disegno crossover)

RISULTATI

	Fentanil	Morfina	Diff.
Controllo del dolore	77%	81%	-4%
% pazienti con necessità di terapia analgesica aggiuntiva	54%	42%	+12%
% pazienti con necessità di aumento dei dosaggi	47%	27%	+20%
Preferenza dei pazienti	54%	36%	+18%

In rosso le differenze statisticamente significative

QUALCHE COMMENTO

- Solo 110 pazienti su 202 hanno completato le 2 fasi di studio
- **Non ci sono state differenze** statisticamente significative tra i 2 trattamenti nel **controllo del dolore** e nei valori di **qualità di vita**.
- Una maggiore percentuale dei pazienti trattati con **fentanil** ha richiesto **terapia analgesica aggiuntiva** e un aumento del dosaggio (**+12%** e **+20%** rispettivamente).
- Il fentanil TSS è stato preferito dal 18% in più dei pazienti.
- Tranne che per la stipsi, gli **effetti collaterali** sono stati più frequenti fra i pazienti in terapia con **fentanil** (in particolare dispnea, dolori addominali, diarrea e nausea).

ALERT FDA: il fentanil dovrebbe essere prescritto alla **più bassa dose necessaria**, in pazienti che tollerano gli oppioidi, prestando attenzione ad aumento della temperatura corporea o a fonti di calore esterno, interazioni con altri farmaci (es. inibitori del citocromo P450 3A4).

Buprenorfina

E' un **agonista parziale** dei recettori μ .

Uso transdermico e transmucosa

Tende ad accumularsi (elevata liposolubilità)

Non presenta “effetto tetto”

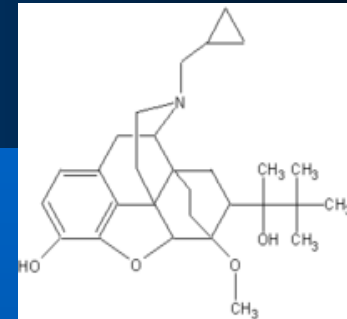
Non sono ad oggi disponibili RCT di numerosità adeguata e metodologicamente corretti che confrontino la buprenorfina con altri oppioidi.

Via transdermica, cosa raccomandano le linee guida?

La via orale è quella da preferire

Non raccomandano l'impiego della via transdermica come prima scelta.

Il fentanil TTS viene definito una efficace alternativa alla morfina orale o all'infusione sottocute.



Ossicodone

E' un **oppioide semisintetico agonista puro** dei recettori μ e K

Biodisponibilità (60%), non produce metaboliti attivi, viene eliminato per via renale.

Non presenta “effetto tetto”

In commercio in Italia dal 2005.

Cosa dicono gli studi?

Una metanalisi¹ **non rileva** differente efficacia e tollerabilità **dell'ossicodone rispetto alla morfina**. Tuttavia sia dimensioni e durata limitate degli studi non consentono di trarre conclusioni definitive.

L'ossicodone è raccomandato dall'associazione Europea per le Cure Palliative come un **alternativa efficace alla morfina per os**.

Resta da chiarire il ruolo in terapia dell'associazione ossicodone-paracetamolo: potrebbe rappresentare una opzione terapeutica da collocare nel 2° gradino.

1 Reid CM et al. Oxycodone for cancer-related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006

Metadone

E' un oppioide sintetico agonista puro.

Biodisponibilità del 85%, non produce metaboliti attivi, viene eliminato per via fecale (può essere somministrato in caso di insufficienza renale)

Dosi ripetute portano ad accumulo del farmaco.

Idromorfone

E' un oppioide semisintetico agonista puro.

Biodisponibilità del 50%, non produce metaboliti attivi.

Eliminazione per via renale. Formulazione *once a day* (involucro indissolubile)

E' circa 5 volte più potente della morfina.

Una revisione Cochrane (12 RCT) non ha evidenziato differenze di efficacia e sicurezza: idromorfone può essere una **alternativa alla morfina** orale che rimane secondo la revisione l'opzione di prima scelta.

Ziconotide

E' un farmaco analgesico **non oppioide**

Somministrabile per **via intratecale** (OSP1) dopo il fallimento della morfina per la stessa via.

È in commercio in Italia dal luglio 2007.

Gli **scarsi dati di letteratura** disponibili non consentono di stabilire il ruolo di questo farmaco (effetti a lungo termine sulla sicurezza?)

Farmaci adiuvanti

Pur avendo indicazioni differenti hanno effetto analgesico in alcune situazioni cliniche specifiche (dolore neuropatico, dolore resistente agli oppioidi)

Cortisonici, antiepilettici, anestetici locali, antidepressivi

Gestione effetti collaterali

Tutti gli effetti collaterali degli oppioidi, tranne la **stipsi**, si riducono dopo alcuni giorni di trattamento.

Sintomi	Frequenza
Stipsi	40-70%
Sedazione	20-60%
Nausea, vomito	15-30%
Prurito	2-10%

Altri: mioclono, compromissione cognitiva, xerostomia

Frequenza dei principali effetti collaterali degli oppioidi

In caso di effetti collaterali inaccettabili Il gruppo europeo cure palliative (EAPC):

- 1) riduzione graduale della dose di morfina
- 2) cambiamenti via di somministrazione
- 3) rotazione degli oppioidi
- 4) **terapia specifica degli effetti collaterali.**

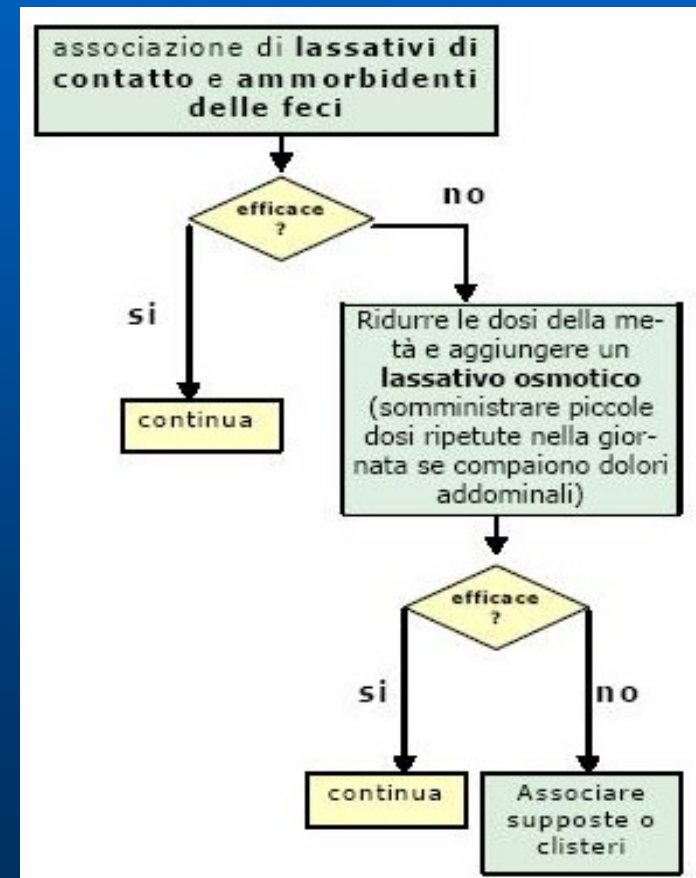
Gestione effetti collaterali

Stipsi: assunzione di liquidi, sospendere farmaci che la favoriscono (antidepressivi triciclici, alcaloidi della vinca, antiemetici)

Iniziare **precocemente** trattamento farmacologico con lassativi (senna, lattulosio, macrogol, bisacodile)

Sedazione: va incontro a tolleranza nel giro di pochi giorni. L'eccesso di sonnolenza può essere motivo di preoccupazione per i familiari.

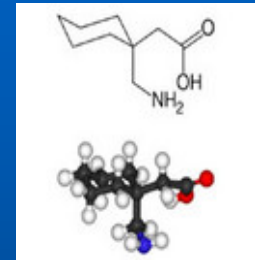
Nausea e vomito: metoclopramide (20 mg X 3/die) secondo il gruppo europeo cure palliative (EAPC)



Dolore neuropatico e farmaci

Rappresenta un'entità complessa nella quale rientrano forme di dolore con caratteristiche distinte, come la nevralgia postoperatoria, la neuropatia diabetica e la nevralgia trigeminale.

Gabapentin: vertigini e sonnolenza sono effetti collaterali presenti in circa $\frac{1}{4}$ dei pazienti. L'edema periferico si è verificato nel 10% dei pazienti.



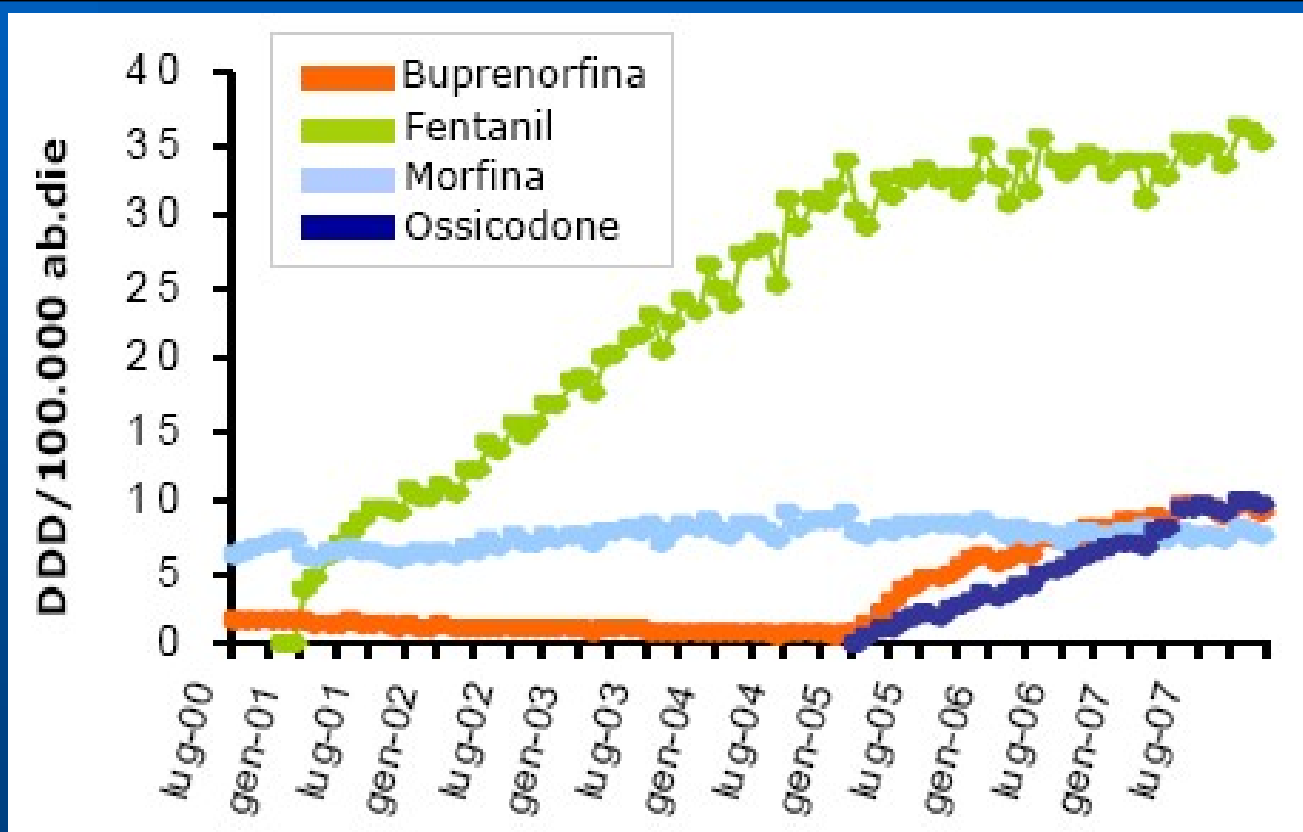
Pregabalin: tipo e frequenza di effetti collaterali sono paragonabili a quelli riscontrati con il gabapentin: vertigini (fino al 36% dei pazienti) sonnolenza (25%) ed edema periferico (fino al 19%)

Carbamazepina : nel trattamento della nevralgia trigeminale è il farmaco più studiato e più efficace. Sonnolenza (50% dei pazienti), vertigini (40%)

Consumi di farmaci oppioidi maggiori in Italia

L'OMS considera la *morfina, farmaco essenziale* ed indicatore di efficacia dei programmi di controllo del dolore oncologico.

Prescrizioni di oppioidi maggiori in Italia dal 2000 al 2007



Consumi di farmaci oppioidi maggiori a Trieste

