

IL FENTANYL TRANSDERMICO NEL DOLORE CRONICO BENIGNO

TRANSDERMAL FENTANYL IN CHRONIC NONMALIGNANT PAIN

Vittorio Iorno, Vincenzo Moschini, Elena Rota

*Centro di Terapia del Dolore "Mario Tiengo",
Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli
Regina Elena, Milano*

RIASSUNTO

Il dolore cronico benigno rappresenta da sempre una sfida terapeutica di grande rilevanza perché un suo trattamento inidoneo e insufficiente è in grado di ridurre la qualità della vita dei pazienti affetti.

Diverse strategie terapeutiche sono state messe in atto allo scopo di risolvere questa problematica, nessuna purtroppo esaustiva. Se nel trattamento del dolore da cancro l'utilizzo dell'oppiaceo è diventato di uso comune, ciò non è per il dolore cronico benigno. La paura dei possibili effetti collaterali (dipendenza, tolleranza, depressione respiratoria) frenano il terapeuta dal mettere in atto tale presidio.

Lo scopo del nostro studio è quello di dimostrare come un corretto utilizzo degli oppiacei nei pazienti affetti da dolore cronico benigno sia non solo possibile ma auspicabile, in quanto necessario ad alleviare la sofferenza e migliorare la qualità della vita.

Parole chiave

*Dolore cronico benigno,
oppiacei, fentanyl transdermico*

SUMMARY

Chronic non malignant pain is always a therapeutic challenge of great significance because a inappropriate and insufficient treatment is able to reduce the life's quality of the patients.

Many therapeutic strategies were used to solve these issues, no one exhaustive. In the treatment of cancer pain, opiates use is common, is not the same for the chronic non-malignant pain.

The fear of possible side effects (addiction, tolerance, respiratory depression) restrain the therapist to apply this remedy.

The aim of our work is to demonstrate how a correct application of the opiates in patients with chronic benign pain is not only possible but also desirable to relieving the pain and improving the quality of life.

Key words

*Chronic nonmalignant pain, opioids,
transdermal fentanyl*

INTRODUZIONE

Il dolore cronico benigno a tutt'oggi rappresenta il motivo più comune che spinge una persona a richiedere l'aiuto del medico.

Alla genesi del dolore cronico benigno contribuiscono diversi quadri eziopatologici quali malattie degenerative osteoarticolari primitive o secondarie, connettivopatie e sindromi autoimmuni che coinvolgono il sistema osteoarticolare e/o miofasciale, neuropatie centrali, periferiche o miste, sindromi infiammatorie croniche viscerali.

I fattori psicosociali, cognitivo-culturali e la dimensione affettiva (ansietà, depressione, esperienze passate, aspettative) solitamente influiscono in maniera variabile, ma importante, al mantenimento e alla cronicizzazione del dolore.¹ La sintomatologia algica passa da gradi di intensità lieve a molto severa e porta alla compromissione delle normali relazioni di vita: sociale, lavorativa e interpersonale. Il dolore viene frequentemente sottovalutato e mal trattato e ciò induce i pazienti a cambiare continuamente medico e terapia, passando in numero sempre maggiore a quella non convenzionale, nella speranza di ottenere sollievo.²

La terapia con oppioidi rappresenta una delle possibili soluzioni. Gli oppioidi sono potenti analgesici, ma quando si giunge alla prescrizione di una terapia a base di oppiacei per trattare un dolore non oncologico si incontrano ancora oggi notevoli resistenze. Pregiudizi culturali, politici, religiosi e purtroppo anche medici, impediscono tutt'ora l'ottimizzazione dei protocolli terapeutici. Un'analisi

retrospettiva di lavori scientifici conferma in realtà l'efficacia del trattamento con oppioidi nel dolore cronico benigno e l'infondatezza dei timori di dipendenza.³ Ulteriori studi hanno confermato che il dolore cronico intrattabile è esso stesso un fattore contrastante la dipendenza e la depressione respiratoria.⁴ Allo scopo

di facilitare l'approccio terapeutico abbiamo ritenuto pertanto di applicare anche al dolore cronico benigno la scala proposta dall'OMS per il trattamento del dolore da cancro. Abbiamo individuato nella modalità di somministrazione transdermica il mezzo meno invasivo, dotato di migliore compliance farmaco-paziente per

Tabella 1
Pazienti in oggetto nelle classi di patologia

<i>Tipo di colore</i>	<i>Diagnosi</i>	<i>N pazienti</i>	<i>Sesso</i>
Viscerale	Endometriosi ureterovesicale	1	F
	Rettocolite attinica	1	M
	Pancreatite cronica	3	F
Somatico osseo	Osteoporosi fratturativa	7	F
		5	M
Somatico osteoarticolare	Osteoartrosi inoperabile	3	F
		4	M
	Esiti di artroprotesi	6	F
		2	M
	Artrite reumatoide e connettivopatie	9	F
		3	M
Somatico miofasciale	Fibromialgia	1	F
Neuropatico periferico	Cervicobrachialgia postattinica	1	M
Neuropatico misto	Nevralgia post-herpetica	5	F
		2	M
	Avulsione traumatica del plesso brachiale	3	M
Neuropatico + somatico	Failed back surgery syndrome (FBSS)	8	F
		2	M
Vascolare	Fase intercritica	5	M
		1	F

verificare l'efficacia terapeutica di tale più incisiva modalità di approccio.

MATERIALI E METODI

Nel periodo compreso tra il 1998 e il 2002, presso il Centro di Terapia del Dolore degli Istituti Clinici di Perfezionamento (ICP) di Milano, sono stati arruolati 74 pazienti, dei quali 32 uomini e 42 donne, di età compresa tra i 30 e gli 82 anni (età media di 61±2 anni) con anzianità di patologia variabile da 3 mesi a più di 3 anni (*Tabella 1*).

Lo studio prospettico è stato condotto in cieco semplice; non è stato utilizzato, per ragioni etiche, un gruppo placebo. Principale criterio di inclusione: dolore cronico benigno irriducibile alle normali terapie, con VAS compreso tra 7 e 10.

Non sono stati evidenziati criteri di esclusione in quanto i pazienti portatori di dolore cronico benigno non presentavano patologie che controindicassero la somministrazione di oppioidi.

Non sono stati presi in considerazione pazienti che facevano già uso cronico di oppioidi maggiori al momento della prima visita. Ai pazienti è stato proposto un programma di wash-out farmacologico della durata di 15 giorni e successivamente, vista la totale inefficacia della terapia precedentemente somministrata, un programma terapeutico basato su fentanyl transdermico (25/50 µg) associato a FANS e a farmaci adiuvanti a bassi dosaggi per os (*Tabella 4*), nel rispetto delle regole OMS per il dolore irriducibile.

CASISTICA

Le *tabelle 1-6* illustrano la classi di pazienti, i farmaci precedentemente utilizzati, gli effetti collaterali registrati relativi alla precedente terapia, i far-

maci adiuvanti da noi aggiunti.

I pazienti sono stati trattati per un periodo minimo di 3 mesi e massimo di 3 anni, con un periodo di valutazione osservazionale di 6 mesi. Tutti i pazienti sono stati inizialmente trattati con fentanyl TTS da 25 mcg, con

Tabella 2
Principali classi farmacologiche utilizzate nei trattamenti precedenti

<i>Categoria</i>	<i>Farmaci</i>
FANS	Diversi e ad alto dosaggio
Cortisonici	Betametazone, desametazone, prednisolone
Antidepressivi triciclici	Amitriptilina
Anticox 1 e 2	Celecoxib, Rofecoxib
SSRI (Selective Serotonine Reuptake Inhibitor)	Fluoxetina, Paroxetina
Anticovulsivanti di 1 ^a generazione	Carbamazepina, Fenitoina
Anticovulsivanti di 2 ^a generazione	Gabapentina, Tiagabina, OHcarbamazepina
Opiacei minori	Codeina, Tramadolo
Adiuvanti	Tizanidina, Baclofene, Ticolcoside
Antispastici viscerali	Buscopan, Butirilsopolamina

Tabella 3
Effetti collaterali maggiormente registrati con i cocktail terapeutici somministrati

<i>Farmaco</i>	<i>Effetto collaterale</i>
FANS	epigastralgia, nausea, vomito, sanguinamento gastrico
Cortisonici	epigastralgia, ritenzione idrica, disturbi del ritmo sonno-veglia, osteoporosi, depressione immunitaria, diabete
Anticox 1 e 2	ritenzione idrica
Anticonvulsivanti	confusione mentale, vertigini, disorientamento spazio-temporale
Antidepressivi triciclici e SSRI	disturbi del tono dell'umore, ciclotimia
Opiacei minori	stipsi, nausea, vomito

Tabella 4
Farmaci adiuvanti con relativi dosaggi

<i>Farmaci</i>	<i>Dosaggi x os</i>
Paracetamolo	Da 500 a 1500 mg/die
Amitriptilina	Da 6 a 16 mg/die
Clonazepam	5 - 10 gocce, vedi dose
Gabapentina	Da 100 a 600 mg/die
Baclofene	10 - 25 mg

Tabella 5
Risultati della terapia con fentanyl transdermico

<i>Tipologia di dolore</i>	<i>Patologia</i>	<i>Vas iniziale medio</i>	<i>Vas medio a 6 mesi</i>	<i>Effetti collaterali</i>	<i>Drop-out</i>
Viscerale	Endometriosi ureterovesicale Rettocolite attinica, Pancreatite cronica	8,9	3,7	Nausea 40%, Stipsi 40% Vomito 10%, Prurito 40%	
Somatico osseo	Osteoporosi fratturativa	8,6	2	Nausea 8,3%	
Somatico osteoarticolare	Osteoartrosi inoperabile	7,8	4,1	Stipsi 14,2%	
	Esiti di artroprotesi	9,1	5,4	Nausea 25%	
	Artrite reumatoide e connettivopatie	9,3	5,1	Ipotensione 8,3% Bradycardia 8,3%, Nausea 16,6%	16,6%
Somatico miofasciale	Fibromialgia	7,8	5,4	Prurito da intolleranza cerotto	100%
Neuropatico centrale	Sindrome talamica Sclerosi multipla	9,3	6,5	Nessuno	100%
Neuropatico periferico	Cervicobrachialgia	8,8	4,9	Nessuno	
Neuropatico misto	Nevralgia post-herpetica	8,1	4	Nausea 20%, Stipsi 10%, Prurito 28,5%	
Neuropatico + somatico	FBSS	9,4	3,1	Nausea 20%	
Vascolare	Fase intercritica	7,3	3,2	Nessuno	

upgrading a 50 mcg nel caso in cui la sintomatologia non fosse sufficientemente controllata.

Come elementi di valutazione dell'efficacia terapeutica sono stati utilizzati la Scala Analogico-Visiva di Scott e Huskisson, il gradimento da parte dei pazienti, la presenza o l'assenza degli effetti collaterali.

RISULTATI

Il 93,3 per cento (pari a 69 pazienti) ha terminato il periodo osservazionale di terapia con fentanyl TTS senza interruzioni o sospensioni e con effetti collaterali ben controllati.

Il 6,7 per cento (pari a 5 pazienti) ha dovuto interrompere la terapia per l'insorgenza di gravi effetti collaterali in 2 casi (bradicardia, ipotensione), di insufficiente controllo del dolore in 2 casi, e per prurito e intolleranza cutanea assoluta al cerotto in 1 caso. Complessivamente si è registrato un VAS iniziale medio di 8,5 e dopo 6 mesi di terapia il VAS medio è sceso a 4,3 pari ad una riduzione del dolore del 49,4%.

Gli effetti collaterali si sono verificati nel 24,3 per cento dei casi (pari a 18 pazienti).

La *tabella 5* mostra i risultati per classi di patologia.

La *tabella 6* riporta gli effetti collaterali e la loro percentuale di insorgenza sul totale dei pazienti studiati.

I pazienti trattati con fentanyl TTS da 25 mcg sono stati 51 (69 per cento). Nel restante 31 per cento dei casi (pari a 23 pazienti) è stato necessario incrementare il dosaggio a 50 mcg.

Il cambio del cerotto è avvenuto

regolarmente ogni 72 ore come da linea guida farmaceutica nel 98 per cento dei casi, mentre ha richiesto un aggiustamento individuale nel 2 per cento dei casi, ovvero è avvenuto ogni 60 ore.

Il gradimento della terapia con fentanyl TTS è stato ottimo per tutti i pazienti, che hanno apprezzato la metodica di somministrazione, ritenuta semplice e percepita come

meno invasiva di quella per os e parenterale, meno impegnativa in termini di tempo.

DISCUSSIONE

Nella nostra casistica sono stati arruolati pazienti portatori di dolore cronico benigno, di diverso tipo (viscerale,

Tabella 6
Effetti collaterali della terapia

<i>Effetti collaterali</i>	<i>%</i>	<i>Numero pazienti</i>
Nausea	14,8	11
Stipsi	5,4	4
Vomito	1,3	1
Prurito	6,7	5
Bradicardia	1,3	1
Ipotensione	1,3	1

Tabella 7
Scala OMS per la terapia del dolore da cancro

<i>Dolore</i>	<i>Terapia</i>
Severo	Oppioidi maggiori da soli o in associazione a farmaci non-oppiacei. Es: FANS+oppioidi maggiore, FANS+oppioidi maggiore + a.l.r.
Moderato - severo	Associazione di farmaci non-oppiacei + oppioidi deboli. Es: paracetamolo+codeina, FANS+tramadolo, FANS+a.r.l.
Lieve - moderato	Farmaci non oppiacei. Es: paracetamolo, FANS, a.r.l.

± farmaci adiuvanti (benzodiazepine, clonidina, cortisonici, neurolettici, antidepressivi, antiepilettici)

somatico osseo, somatico articolare, somatico miofasciale, neuropatico centrale, periferico, misto, vascolare) irriducibile dalla terapia, basata su farmaci non oppiacei, assunta fino a quel momento.

Tali pazienti sono giunti al Centro di Terapia del Dolore per la parziale o totale inefficacia terapeutica e la rottura della compliance medico-farmaco-paziente nella gestione della loro sintomatologia.

Normalmente, accanto a una VAS di punteggio elevato, i pazienti presentavano numerosi effetti collaterali dovuti all'eccessivo consumo di farmaci presenti nei cocktail terapeutici precedentemente assunti.

Va comunque fatto notare che, sebbene espressi singolarmente, alcuni effetti collaterali venivano amplificati in quanto sommatoria dell'azione dei diversi farmaci sui pazienti.

Soprattutto le terapie con antidepressivi e anticonvulsivanti ad alto dosaggio causavano disturbi di tipo cognitivo, cenestesico e deambulatori con conseguente notevole riduzione della qualità della vita.

Attualmente sono numerose le strategie terapeutiche utilizzate per il trattamento del dolore cronico benigno: Si passa da cocktail farmacologici, a tecniche di somministrazione di principi attivi e/o di stimolazione del sistema nervoso centrale ai vari livelli, a trattamenti non farmacologici e/o non convenzionali.

La scala OMS per la terapia del dolore da cancro (*Tabella 7*) viene sempre più applicata anche al dolore di origine benigno, sia acuto sia cronico.

Il fentanyl è un oppiaceo di sintesi (composto 4-anilidoperidinico), agonista puro con alta affinità per i recet-

tori μ , a breve durata d'azione per via endovenosa o sottocutanea. Il basso peso molecolare e l'alta liposolubilità, a differenza della morfina, facilitano il rapido passaggio della barriera ematoencefalica e lo rendono adatto per la somministrazione transdermica.^{2,4} Le proprietà analgesiche e gli effetti collaterali del fentanyl per via endovenosa sono ben noti: è da 75 a 100 volte più potente della morfina e i più frequenti effetti collaterali sono depressione respiratoria, confusione mentale, nausea, vomito, costipazione, comuni a tutti gli oppiacei, sebbene la costipazione abbia una incidenza significativamente minore rispetto alla terapia con morfina.^{2,4-7} Il fentanyl a differenza della morfina non provoca liberazione di istamina e le alterazioni emodinamiche (vasodilatazione ed ipotensione) conseguenti^{4,6} e ha un minore effetto sedativo.^{5,7-9}

La formulazione TTS (transdermal therapeutic system) è stata progettata per il rilascio di fentanyl a velocità costante fino a 72 ore dall'applicazione sulla cute. La quantità di farmaco rilasciato è proporzionale alla superficie del cerotto del quale sono attualmente disponibili in commercio 4 differenti dimensioni per il rilascio programmato di 25, 50, 75 e 100 $\mu\text{g}/\text{h}$. Pur con variazioni interindividuali, l'assorbimento sembra essere poco influenzato da perfusione e temperatura cutanea (solo l'iperpiressia intorno ai 40° può aumentare l'assorbimento) e l'alta biodisponibilità del farmaco attivo indica che esso non viene degradato in maniera significativa dalla flora batterica o dal metabolismo cutaneo.^{4,6}

A differenza della somministrazione endovenosa, è necessario un conside-

revole intervallo di tempo per il raggiungimento dello steady state plasmatico (in media da 17 a 48 ore dall'applicazione del cerotto) e della minima concentrazione utile a produrre analgesia (da 12 a 16 ore circa). Altrettanto lenta è la clearance (epato-renale) dopo la sospensione del TTS, con un emivita di 17 ore in media. Entrambi questi lunghi tempi sono attribuibili alla formazione di depositi cutanei al di sotto del cerotto che ne rallentano sia la distribuzione sia l'eliminazione.^{4,6}

Il raggiungimento della dose ottimale viene di solito ottenuto, adattando il dosaggio al singolo paziente, cambiando regolarmente il cerotto e utilizzando incrementi di dosaggio 25 microgrammi per volta.^{2,4-6}

Gli effetti collaterali del fentanyl TTS sono quelli comuni ai farmaci oppiacei con la differenza che sono meno frequenti e meglio tollerati e con la peculiarità di prurito ed eruzioni cutanee nel sito di applicazione del cerotto, la cui incidenza e intensità sono relativamente ininfluenti sulla tollerabilità della terapia.^{2,4,5,7,8}

Gli studi eseguiti fin'ora su diverse categorie di pazienti controindicano l'uso del fentanyl TTS nel dolore acuto e post-operatorio^{4-6,11-13} e nei bambini non oncologici,^{6,10} e consigliano cautela nei pazienti anziani, gravide, portatori di patologie epatiche o renali, nei pazienti che assumono farmaci depressori del SNC, alcool o altre droghe e naturalmente in quelli con ipersensibilità accertata nei confronti degli oppiacei.

Il follow-up medio di 6 mesi adottato nel protocollo è stato ritenuto adeguato per la nostra indagine preliminare nel trattamento del dolore croni-

co benigno, mentre la ridotta incidenza di effetti collaterali ci induce a proseguire nell'impiego di fentanyl TTS su di un campione più esteso di pazienti.

Mentre esiste un'ampia e ben nota casistica in letteratura internazionale su validità, sicurezza e gradimento della terapia con fentanyl transdermico nel dolore cronico da cancro^{2,4-9,14,15} a tal punto che sono state sviluppate linee guida apposite per il suo utilizzo,⁵ è dibattuto a livello internazionale l'utilizzo di oppioidi nel trattamento del dolore cronico benigno.

In particolare i dati clinici sull'utilizzo del fentanyl transdermico nei pazienti con dolore cronico benigno sono scarsi. Tuttavia i limitati dati disponibili^{2,4,5} suggeriscono che il fentanyl transdermico può controllare efficacemente questo tipo di dolore.

CONCLUSIONI

Questo lavoro dimostra la possibile utilità del fentanyl TTS in termini sia di risultato terapeutico, sia di buona compliance paziente-farmaco, sia di contenimento degli effetti collaterali, attraverso una buona conduzione dei dosaggi, che tanto preoccupano quando si decide di intraprendere tale strada.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Loser JD, Melzack R. Pain: An Overview. *Lancet* 1999; 353:1607-1609.
- 2) Allan L et al. Randomized crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release morphine for treating chronic non cancer pain *BMJ* 2001; 322.
- 3) Portenoy RK. Opioid therapy for chronic non-malignant pain: a review of critical issues. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11:203-217.
- 4) Jeal W and Benfield P. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. *Drugs* 1997; 53 (1): 109-138.
- 5) Payne R et al. Guidelines for the clinical use of transdermal fentanyl. *Anti-Cancer Drugs* 1995; 6: Suppl.3.
- 6) Muijsers RB and Wagstaff AJ. Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control, *Drugs* 2001; 61(15): 2289-2307.
- 7) Ahmedzai S and Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy and quality of life. *Journal of Pain and Symptom Management* 1997; 13 No 5.
- 8) Mystakidou K et al. From codeine to transdermal fentanyl for cancer pain control. A safety and efficacy clinical trial. *Anticancer Research* 2001; 21: 2225-2230.
- 9) McNamara Paul. Opioid switching from morphine to transdermal fentanyl for toxicity reduction in palliative care. *Palliative Medicine* 2002; 16: 425-434.
- 10) Christensen ML et al. Transdermal fentanyl administration in children and adolescents with sickle cell pain crisis. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1996; 18(4): 372-376.
- 11) Sandler AN et al. A double blind, placebo-controlled trial of transdermal fentanyl after abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1994; 81: 1169-1180.
- 12) Miguel R et al. Postoperative pain control with new transdermal fentanyl delivery system: a multicenter trial. *Anesthesiology* 1995; 83(3): 470-477.
- 13) Broome IJ et al. Postoperative analgesia with transdermal fentanyl following lower abdominal surgery. *Anaesthesia* 1995; 50: 300-303.
- 14) Hunt A et al. Transdermal fentanyl for pain relief in paediatric palliative care population. *Palliative Medicine* 2001; 15(5):405-412.
- 15) Noyes M and Irving H. The use of transdermal fentanyl in pediatric oncology palliative care. *Am J Hosp Palliat Care* 2001; 18(6): 411-416.