

ASSOCIAZIONE OSSICODONE/NALOXONE PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO SEVERO

COMBINATION OF OXYCODONE/NALOXONE FOR SEVERE ONCOLOGIC PAIN TREATMENT

Paolo Desio

*Responsabile Ambulatorio di Terapia del Dolore
Azienda Ospedaliera di Busto Arsizio, Presidio Ospedaliero di Saronno*

RIASSUNTO

Da febbraio ad aprile 2011, 46 pazienti (27 maschi e 19 femmine), affetti da patologie tumorali differenti, sono stati trattati con una associazione di ossicodone/naloxone.

Per ogni paziente si è valutata l'intensità del dolore con la scala dell'analogico visivo (VAS).

I rilevamenti sono avvenuti prima di iniziare il trattamento (T0) e successivamente a 15, 30, 45, 60 e 75 giorni. Abbiamo valutato l'efficacia della terapia, gli effetti collaterali e alla fine della terapia gli effetti sull'interferenza del dolore sulla qualità del sonno. Il risultato ottenuto è stato un miglior controllo del dolore che consente al paziente un self-care più rapido, quindi un reinserimento nella vita di tutti i giorni più veloce ed efficace, ed effetti collaterali (soprattutto per quanto riguarda la costipazione) tendenti allo zero.

Parole chiave

*Ossicodone, naloxone,
dolore oncologico, costipazione*

SUMMARY

From February to April 2011, 46 patients (27 male and 19 female) suffering from different cancer pain were treated with an association of oxycodone/naloxone.

The pain intensity of each patient was assessed by the visual analogue scale (VAS). The measurements were taken at T0 - T15 - T30 - T45 - T60 and T75.

The therapy's efficacy, the side effects and the sleep's quality were evaluated. The results observed were: a better control of pain which allows patients to achieve effective self-care with a sooner return to everyday life and a tendency to zero of the side effects (especially the constipation).

Key words

*Oxycodone, naloxone,
cancer pain, constipation*

INTRODUZIONE

Gli oppiacei sono tra gli analgesici più usati per il trattamento dei pazienti con dolore cronico severo; tuttavia, benché siano molto efficaci, l'uso di questi trattamenti a lungo termine è associato allo sviluppo di disturbi intestinali¹⁻⁵. Le disfunzioni intestinali indotte da oppiacei includono una serie di sintomi; tra questi, la costipazione è l'effetto collaterale più frequentemente riportato dai pazienti che ricevono una terapia cronica con oppioidi. In alcuni casi, la costipazione indotta dagli oppiacei può essere così marcata da indurre i pazienti a optare per l'interruzione della terapia. L'ossicodone è un analgesico oppiaceo forte, usato per il trattamento del dolore cronico severo. La sua efficacia è stata dimostrata su un'ampia tipologia di dolori, quali il dolore somatico e quello neuropatico⁶⁻⁹. Il naloxone è un antagonista dei recettori per gli oppioidi, che viene usato per via endovenosa per contrastare l'overdose da oppiacei. Il naloxone somministrato per via orale ha una biodisponibilità sistemica minima: ciò significa che fornisce un pieno effetto inibitorio locale sui recettori degli oppiacei a livello dell'intestino, riducendo l'impatto della costipazione da oppiacei senza avere effetti sull'efficacia analgesica dell'ossicodone e con effetti minimi a livello centrale; impedisce all'oppioide di legarsi, eliminando quindi la causa scatenante¹⁰.

Grazie al miglior funzionamento intestinale, si riducono anche gli effetti collaterali correlati come la nausea e il vomito¹⁰⁻¹². Lo scopo di questo studio è stato quello di confermare e ca-

ratterizzare l'efficacia e la tollerabilità dell'associazione ossicodone/naloxone in pazienti neoplastici affetti da dolore oncologico severo.

MATERIALI E METODI

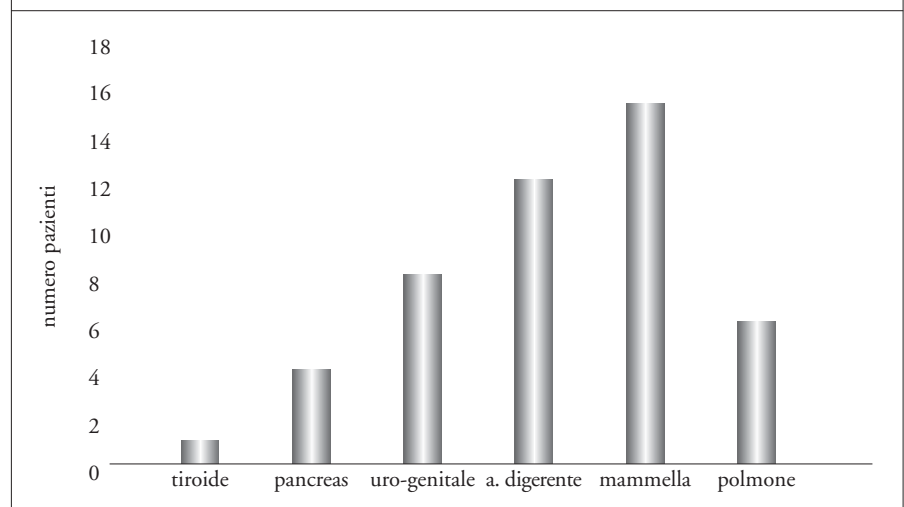
In questo studio abbiamo esaminato 46 pazienti (27 maschi e 19 femmine), con età media di 74,6 anni affetti da differenti patologie tumorali (*Figura 1*), presi in carico dal nostro ambu-

latorio di terapia del dolore da febbraio ad aprile 2011. I pazienti sono stati sottoposti al trattamento con ossicodone/naloxone complessivamente per 75 giorni, utilizzando una posologia differente nelle varie fasi dello studio. Nella prima parte dello studio (durato 45 giorni) tutti i pazienti sono stati sottoposti allo schema terapeutico riportato di seguito (*Tabella 1*; schema A). A partire dal 46mo giorno i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: 32 hanno continuato la tera-

Tabella 1
Schema di trattamento
adottato dal giorno 1 al giorno 45

Giorni	1-5	6-16	17-45
Trattamento	ossicodone/naloxone	ossicodone/naloxone	ossicodone/naloxone
Posologia mg	5/2,5 1/die sera	5/2,5 2/die mattino/sera	10/5 2/die mattino/sera

Figura 1
Numero di pazienti per le varie neoplasie
esaminate nello studio



pia con ossicodone/naloxone 10/5 mg 2/die, (mattino/sera) sino al 75mo giorno (schema B). I rimanenti 14 pazienti hanno ricevuto ossicodone/naloxone 20/10 mg 2/die, (mattino/sera) dal 45mo al 60mo giorno (schema C), e successivamente sono stati divisi in due gruppi: 9 hanno continuato lo stesso dosaggio sino al giorno 75 (schema C1); mentre 5 pazienti hanno ricevuto ossicodone/naloxone o 40/20 mg 2/die, (mattino/sera) dal giorno 60 al 75 (schema C2). Per ogni paziente è stata valutata l'intensità del dolore con la scala dell'analogico visivo (VAS); la scala è rappresentata da una linea lunga 10 cm in cui un'estremità indica l'assenza del dolore e l'altra il massimo dolore immaginabile. Al paziente veniva richiesto di tracciare un segno in corrispondenza del livello di dolore provato. La distanza, misurata in millimetri, partendo dall'estremità che indica l'assenza di dolore, rappresenta la misura dell'intensità del dolore. I rilevamenti sono avvenuti prima di iniziare il trattamento (T0) e a 15, 30, 45, 60 e 75 giorni dall'inizio del trattamento. L'analisi statistica dei risultati è stata effettuata mediante il test di ANOVA; la differenza tra i gruppi di trattamento è stata determinata con test multipli basati sul t test. Tutte le rilevazioni sono state effettuate sempre dallo stesso sperimentatore. Al termine dello studio si è valutata la soddisfazione dei pazienti nei confronti della terapia, ponendo una semplice domanda: "l'efficacia della terapia per lei è stata: per nulla - poco - abbastanza - molto soddisfacente"? E' stata inoltre valutata la qualità del sonno migliorata, invariata o peggiorata dalla terapia e monitorati gli effetti collaterali.

RISULTATI

In tutti i pazienti trattati con ossicodone/naloxone si è osservata una remissione del dolore, l'effetto era indipendente dalla condizione patologica cui il dolore oncologico era associato

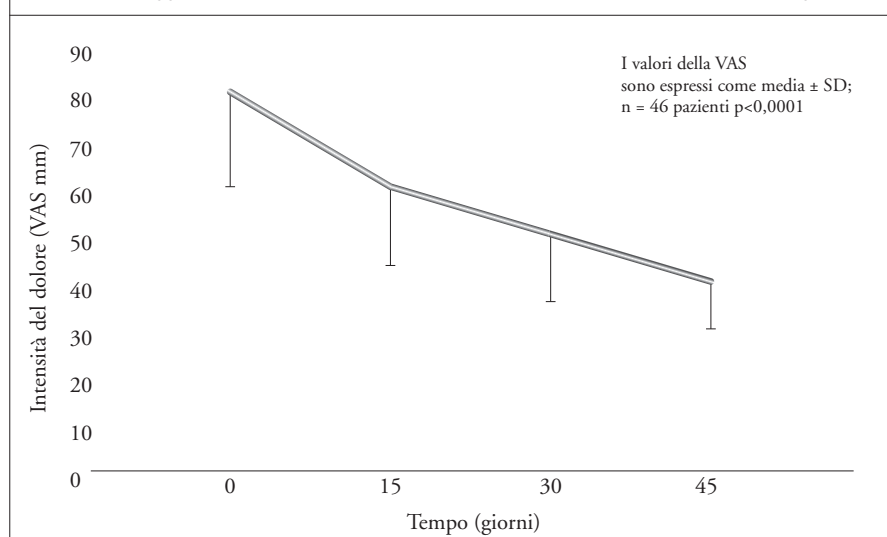
e dipendente dal tempo di trattamento. Una lieve riduzione dell'intensità del dolore era già presente al primo controllo effettuato 15 giorni dopo l'inizio della terapia; successivamente (a 30 e 45 giorni) la riduzione dello score medio della VAS era incrementata con la durata del trattamento e

Tabella 2
Intensità del dolore a 60 e 70 tempi dal trattamento con dosaggi crescenti di ossicodone/naloxone in pazienti con dolore oncologico

Tempo dall'inizio del trattamento (giorni)	60	75
Trattamento		
B	30±12.6	20±7.8
C	30±9.6	
C1		30±4.6
C2		20±3.7

I valori della VAS sono espressi come media ± SD; n = 32 pazienti schema B, 14 schema C, 9 schema C1 e 5 schema C2.

Figura 2
Diminuzione dell'intensità del dolore a diversi tempi dal trattamento con dosaggi crescenti di ossicodone/naloxone in pazienti con dolore oncologico



a fine trattamento (60 e 75 giorni) il dolore era clinicamente meno rilevante (*Figura 2*). L'analisi statistica, effettuata con il test ANOVA, dimostra che la riduzione della VAS in funzione del tempo è statisticamente significativa $p < 0,0001$. I risultati ottenuti utilizzando diversi schemi di trattamento dal 46mo al 75mo giorno sono riportati nella *Tabella 2*. La valutazione dei risultati nei diversi gruppi di trattamento evidenzia una differenza statisticamente significativa tra lo schema B e gli schemi C1 e C2 ($p < 0,0004$ e $p < 0,0011$ rispettivamente), mentre non risultano statisticamente diversi i risultati ottenuti dagli schemi B vs C e C1 vs C2. Per quanto riguarda la soddisfazione dei pazienti nei confronti dell'efficacia della terapia, i risultati ottenuti rivelano che il 2 per cento dei pazienti non è "per nulla" soddisfatto della terapia, il 9 per cento è poco soddisfatto, il 48 per cento abbastanza soddisfatto e il 41 per cento molto soddisfatto (*Figura 3*). Gli effetti collaterali ascrivibili alla terapia sono riportati in *Tabella 3*. La maggior parte degli effetti indesiderati, inclusa la stipsi, sono più marcati dopo 15 giorni dall'inizio della terapia. In concomitanza con la diminuzione della stipsi, i pazienti hanno ridotto notevolmente l'uso di farmaci lassativi; pertanto hanno mostrato un elevato livello di adesione allo schema terapeutico proposto. L'efficacia del trattamento e i limitati effetti indesiderati hanno permesso ai pazienti di avere una migliore qualità del sonno, infatti 37 pazienti dichiarano che la terapia ha indotto un miglioramento della qualità del sonno, 9 pazienti non hanno osservato variazioni e nessun paziente ha notato peggioramenti.

CONCLUSIONI

Le sindromi dolorose oncologiche sono evolutive e presentano nel tem-

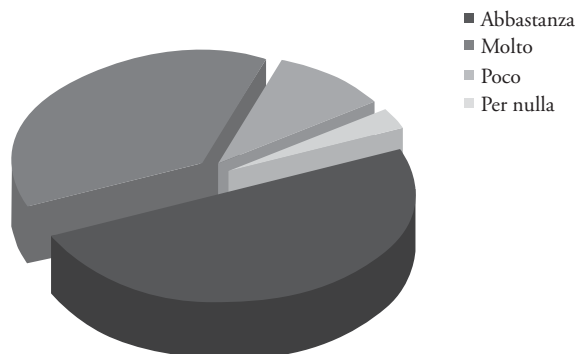
po differenti tipologie di dolore e di diversa intensità in relazione alla progressione della malattia neoplastica. I risultati ottenuti nel presente studio hanno dimostrato che il trattamento

Tabella 3
Effetti collaterali monitorati

<i>Tempo dall'inizio del trattamento (giorni)</i>	15	30	60
Effetti collaterali			
Nausea e vomito	4	0	0
Stipsi	2	0	0
Sedazione	3	0	0
Mioclonie	0	0	0
Prurito	5	2	0
Depressione respiratoria	0	0	0

I risultati sono espressi in numero di episodi ai vari tempi considerati

Figura 3
Soddisfazione dei pazienti nei confronti dell'efficacia della terapia



I valori sono espressi in percentuale rispetto al totale dei pazienti

orale basato sull'associazione di ossicodone a rilascio prolungato e naloxone può permettere ai pazienti affetti da dolore cronico severo di ricevere un effettivo sollievo dal dolore, riducendo al tempo stesso il rischio di disfunzioni intestinali indotte da oppioidi. I risultati rivelano anche che l'efficacia osservata è correlata sia alla durata della terapia che al dosaggio utilizzato. Tutti gli schemi temporali adottati nel presente studio sono risultati efficaci nel ridurre il dolore; l'effetto osservato è stato marcato già con il dosaggio più basso (schema A) e un'ulteriore, minima ma significativa, riduzione è stata osservata aumentando i dosaggi del farmaco. I risultati ottenuti, pertanto, confermano l'efficacia, la dose dipendenza e la buona tollerabilità dell'associazione tra ossicodone e naloxone.⁹⁻¹³ Lo studio conferma che l'associazione di ossicodone a rilascio controllato e naloxone, somministrata per via orale, è in grado di ridurre le disfunzioni intestinali nei pazienti con dolore cronico severo.⁹⁻¹⁴ Infatti, anche nel presente studio la combinazione dell'antagonista del recettore oppioide naloxone con l'analgésico oppiaceo ossicodone è associata a una bassa incidenza dei disturbi intestinali indotti dagli oppioidi - un effetto collaterale comune a tutta la classe degli oppiacei - rispetto al trattamento con il solo ossicodone o con placebo, permettendo una riduzione dell'uso di lassativi e una migliore qualità del sonno. Lo studio non ha evidenziato una differente risposta in relazione alle diverse neoplasie investigate, suggerendo l'esistenza di meccanismi patogenetici comuni di dolore nelle diverse forme tumorali e confermando l'ampio range di impiego per il

trattamento del dolore cronico con l'ossicodone.^{14,15}

In conclusione, il presente studio conferma che l'associazione di ossicodone e naloxone è in grado di ostacolare l'insorgenza di costipazione da oppiacei preservando l'analgésia dell'ossicodone in sindromi dolorose oncologiche di varia origine.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Holoch KJ, Lessey BA. Endometriosis and infl. Riley J, Eisemberg E, Müller-Schwefe G. et al. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin.* 2008; (241): 175-192.
- 2) Yuan CS, Pappagallo M. 2005. Opioid bowel dysfunction. In: *Handbook of Opioid Bowel Syndrome* (Yuan, CS eds.) Haworth Medical Press: New York.
- 3) Panchal SJ, Müller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract.* 2007; (617): 1181-1187.
- 4) Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C et al. The prevalence, severity and impact of opioid-induced bowel dysfunction: Results of a US and European patient survey (PROBE 1). *Pain Med.* 2009;(101):35-42.
- 5) Rosti G, Gatti A, Costantini A, Sabato AF, Zucco F. Opioid-related bowel dysfunction: prevalence and identification of predictive factors in a large sample of Italian patients on chronic treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010

;(1412):1045-50.

6) Olkkola KT, Hagelberg NM. Oxycodone: new 'old' drug. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;(224):459-62.

7) Desio P. Efficacia dell'ossicodone cloridrato nel dolore neuropatico periferico. *Pathos* 2007; (Vol. 14) 2.

8) Desio P. Preanestesia con ossicodone cloridrato per un miglior controllo del dolore postoperatorio negli interventi di protesi d'anca. *Farmaci* 2007; (Vol.31) 5.

9) Desio P. Controllo del dolore postoperatorio tramite ossicodone CR negli interventi di protesi di ginocchio. <http://www.doloredoc.it/scientifico/editoriali/Doloredoc> - 16 febbraio 2009

10) Meissner W, Leyendecker P, Müller-Lissner S et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain.* 2008; doi: 10.1016/j.ejpain.2008.06.012.

11) Ahmed Khan MI, Walsh D, Brito-Dellan N. Opioid and Adjuvant Analgesics: Compared and Contrasted. *Am J Hosp Palliat Care.* 2011; In Press.

12) Holzer P. Opioid antagonist for prevention and treatment of opioid - induced gastrointestinal effects. *Curr Opin Anaesthetol.* 2010; (235): 616-622.

13) Simpson K, Leyendecker P, Hopp M et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe non-cancer pain. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24 (12): 3503-3512.

14) Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain.* 2008; (912): 1144-1154.

15) Leppert W. Role of oxycodone and oxycodone/naloxone in cancer pain management. *Pharmacol Rep.* 2010; (624):578-591.

X CONGRESSO NAZIONALE ACD SIAARTI AREA CULTURALE DOLORE

Perugia, 23-25 Novembre 2011

Presidente del Congresso: Francesco Paoletti

Segreteria Scientifica: SC Anestesia e Rianimazione 1 e Medicina del Dolore

Segreteria Organizzativa: CSC Congressi Perugia - www.csccongressi.it