- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.222.115.120 Fri, 26 Apr 2024, 01:53:35

Il secondo gradino nella terapia del dolore da cancro: dalla ricerca alla pratica clinica

Carla Ida Ripamonti
Elena Bandieri*

Struttura Semplice Dipartimentale Cure di Supporto al Paziente Oncologico Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

**Unità di Cure Palliative, Azienda USL Modena*

Nel 1986 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato le linee guida di trattamento del dolore da cancro[1] basate su una scala farmacologica a tre gradini sequenziali costituiti da non-oppioidi (I° gradino), oppioidi "deboli" (II° gradino) e oppioidi "forti" (III° gradino). Nella seconda edizione del 1996[2] la terminologia è stata cambiata sostituendo la parola "gradino" al tipo di farmaco in relazione alla intensità del dolore: gli oppioidi deboli sono indicati per il trattamento del dolore lieve-moderato e gli oppioidi forti per il trattamento del dolore moderato-severo. Mentre l'uso dei farmaci non oppioidi e degli oppioidi forti è ampiamente accettato, l'utilità clinica degli oppioidi deboli (codeina+paracetamolo, diidrocodeina, idrocodone, tramadolo ± associato al paracetamolo e propossifene) continua ad essere in discussione.

La prima criticità riguarda la loro efficacia clinica che non è stata dimostrata in maniera definitiva attraverso evidenze inconfutabili[3].

Dalla metanalisi condotta da Grond et al.[4] sul confronto tra efficacia analgesica di oppioidi deboli e placebo emerge che 10/16 studi clinici randomizzati (RCTs) mostrano la superiorità degli oppioidi. Tuttavia 14/16 sono studi a dose singola e non ci sono conferme sulla loro efficacia rispetto al placebo in studi a lungo termine. Recentemente il tramadolo, alle dosi di 1 ed 1,5 mg/Kg ogni 6 ore, è stato confrontato al placebo in 36 pazienti con dolore neuropatico[5]. Nei 18 pazienti trattati con tramadolo vi erano significativi miglioramenti della intensità del dolore, del Karnofsky, del sonno e significativi più frequenti effetti collaterali come nausea, vomito e stipsi.

In una metanalisi su 13 RCTs che confrontavano FANS o paracetamolo con gli oppioidi deboli, è emerso che non esiste una chiara differenza nell'efficacia dei farmaci del II° gradino rispetto a quelli del I° somministrati da soli[6]. Il report sul trattamento del dolore da cancro della Agency of Health – Care Research and Quality (AHRQ) riporta la stessa conclusione negativa[7]. In una più recente revisione sistematica[8] sono stati selezionati 23 studi di comparazione tra FANS in monoterapia e in associazione con oppioidi. Tra gli studi in cui il II° gradino era coinvolto, solo in due vi è un marginale beneficio antalgico con l'aggiunta dell'oppioide debole. In uno studio effettuato su 75 pazienti[9] è stata confrontata l'efficacia e la tollerabilità di 10 mg di ketorolac per os vs 600 mg di paracetamolo + 60 mg di codeina per 7 giorni. Entrambi i trattamenti sono stati efficaci; paracetamolo + codeina hanno dato un sollievo del dolore superiore (25-50%) nei giorni 2-4.

In uno studio condotto su 164 pazienti[10] sono stati confrontati 50 mg di diclofenac per os vs 50 mg di diclofenac + 40 mg di codeina ogni 8 ore. L'aggiunta della codeina riduceva l'intensità del dolore rispetto al solo diclofenac, con una differenza <25%, e una sovrapponibile tollerabilità. Gli autori sottolineano le limitazioni metodologiche relative agli studi selezionati per eterogeneità di casistiche, di outcome e per la durata.

L'analisi degli studi di confronto tra farmaci del II° gradino mostra la paucità di studi in generale ed in particolare di RCTs che sono di basso livello qualitativo. In un RCT viene confrontata la efficacia analgesica e gli effetti collaterali del tramadolo orale vs idrocodone e vs codeina in 177 pazienti[11]. Nessuna differenza statisticamente significativa nella efficacia analgesica dei 3 farmaci in studio si è evidenziata; tuttavia l'uso del tramadolo produceva una significativa più alta percentuale di vomito, vertigini, perdita di appetito e astenia. In un successivo RCT[12] in 118 pazienti sono state confrontate l'analgesia e la tollerabilità di 2 dosi di idrocodone/paracetamolo (25 o 50/2500 mg/die) e di 2 dosi di tramadolo (200 o 400 mg/die). La riduzione del dolore era evidente dopo assunzione della doppia dose di oppioide, ma non una differenza significativa nell'analgesia. I pazienti trattati con tramadolo presentavano una significativa maggiore incidenza di nausea, vomito, vertigini, mancanza di appetito ed astenia.

Il tramadolo per via rettale è stato confrontato con il tramadolo per via orale in 60 pazienti oppioide-naïve, non più responsivi ai non oppioidi in un RCT[13]. Non si sono riscontrate differenze significative di efficacia analgesica e tollerabilità tra le due vie di somministrazione.

Gli studi condotti relativi al "salto" del II° gradino (cioè al passaggio dai non oppioidi agli oppioidi forti) presentano molte limitazioni metodologiche. Si segnalano gli unici due RCTs[14,15] condotti su pazienti terminali naïve agli oppioidi, anche se i risultati non sono conclusivi sia per la scarsa numerosità e rappresentatività del campione sia per la relativa bassa potenza statistica.

Marinangeli et al.[14], su una casistica di 100 pazienti con dolore di intensità moderata (VAS < 6), hanno documentano che nei pazienti trattati direttamente con oppioidi forti rispetto a quelli trattati secondo la scala OMS si ottiene una significativamente

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.222.115.120 Fri, 26 Apr 2024, 01:53:35

maggiore riduzione dell'intensità del dolore, un miglioramento delle condizioni generali, un maggior grado di soddisfazione per il trattamento ricevuto ed una maggiore stabilità del fabbisogno analgesico. Il profilo di tossicità è risultato comparabile tra i due gruppi, eccetto che per l'incidenza della nausea significativamente più frequente nel gruppo trattato con oppioidi forti (315 vs. 437 episodi). Maltoni et al.[15] su 54 pazienti con dolore di intensità lieve-moderata hanno mostrato che il salto del II° gradino consente una riduzione significativa del numero dei giorni con un'intensità del dolore ≥ 5 (22,8 vs. 28,6%) o con un'intensità ≥ 7 (8,6 vs. 11,2%) ma un incremento dell'incidenza di anoressia e stipsi di grado III/IV. Va sottolineato che la profilassi lassativa era usata meno in questo gruppo.

In uno studio prospettico e multicentrico su 110 pazienti consecutivi oppioide-naïve con dolore moderato-severo, Mercadante et al.[16] hanno valutato la efficacia e la tollerabilità della somministrazione di morfina orale a rilascio normale alla dose di 15 mg al dì (10 mg die nei pazienti > 70 anni) e titolata secondo il bisogno per 4 settimane. Il trattamento è risultato efficace e ben tollerato dalla maggior parte dei pazienti che hanno raggiunto una dose media di morfina di 45 mg alla quarta settimana. Solo 12 pazienti sono usciti dallo studio a causa di una scarsa risposta analgesica o altre cause.

Questi studi suggeriscono che il salto del II° gradino e l'uso di basse dosi di morfina a normale rilascio possono essere considerate strategie terapeutiche emergenti e di facile applicabilità con risultati validi quando si faccia una titolazione accurata della dose necessaria, si monitorizzi e si prevengano i possibili effetti avversi. Inoltre tale strategia deve essere considerata di prima scelta quando il dolore e/o le condizioni cliniche del paziente peggiorano rapidamente rendendo necessario un pronto intervento analgesico con oppioidi forti somministrati attraverso vie personalizzate[17].

A conclusione ci sentiamo di affermare che la discussione circa il ruolo del II° gradino deve rimanere aperta per varie ragioni, essendo esso ampiamente utilizzato nella pratica clinica[18] nonostante:

1. l'evidenza della letteratura circa il trattamento del dolore da cancro con il II° gradino sia limitata e basata principalmente su studi a dose singola e pochi RCTs di scarsa qualità metodologica,
2. la durata temporale limitata (30-40 giorni) dell'efficacia analgesica[19],
3. l'effetto tetto, in cui la curva dose-risposta non è lineare ma a campana,
4. la disponibilità sul mercato nazionale di preparati a base di codeina solo in associazione a dosaggio fisso con paracetamolo per cui non è possibile raggiungere la dose massima efficace di codeina senza somministrare dosaggi tossici di paracetamolo (3-4 gr/die),
5. la massima dose efficace non è stata dimostrata in tutti gli oppioidi del II° gradino.

Proponiamo di fare luce su questo tema pianificando RCTs indipendenti, su casistica ampia e rappresentativa di pazienti oncologici, che consentano di acquisire evidenze scientifiche trasferibili alla pratica clinica accompagnati ad una formazione del personale sanitario ancora purtroppo legato a timori e falsi miti circa il tempestivo utilizzo degli oppioidi forti, come emerge essere necessario nella pratica clinica. •

Bibliografia

1. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneve, Switzerland, World Health Organization, 1986.
2. World Health Organization. Cancer pain relief. 2nd edition. Geneve, Switzerland, World Health Organization, 1996.
3. Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2011; 22 (suppl 6): vi69-vi77.
4. Grond S, Radbruch L. Weak opioids. Meta-analysis for the therapy of chronic pain. Der Schmerz 1998; 12: 142-55.
5. Arbaiza D, Vidal O. Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: a double-blind, placebo-controlled study. Clin Drug Investig 2007; 27: 75-83.
6. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, et al. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. J Clin Oncol 1994; 12: 2756-65.
7. Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence Report/Technology Assessment: Number 35, 2001.
8. McNicol E, Strasses S, Goudas L, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. J Clin Oncol 2004; 22: 1975-92.
9. Carlson RW, Borrison RA, Sher HB, et al. A multiinstitutional evaluation of the analgesic efficacy and safety of ketorolac, tromethamine, acetaminophen plus codeine, and placebo in cancer pain. Pharmacotherapy 1990; 10: 211-6.
10. Strobel E. Drug therapy in severe tumor pain: comparative study of a new combination preparation versus diclofenac-Na. Fortsch Med 1992; 110: 411-4.
11. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. J Palliat Med 2007; 10: 56-60.
12. Rodriguez RF, Castillo JM, Castillo MP, et al. Hydrocodone/acetaminophen and tramadol chloridrate combination tablets for the management of chronic cancer pain: a double-blind comparative trial. Clin J Pain 2008; 24: 1-4.
13. Mercadante S, Arcuri E, Fusco F, et al. Randomized double-blind, double-dummy crossover clinical trial of oral tramadol versus rectal tramadol administration in opioid-naive cancer patients with pain. Support Care Cancer 2005; 13: 702-7.
14. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. J Pain Symptom Manage 2004; 27: 409-16.
15. Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. Support Care Cancer 2005; 13: 888-94.
16. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Low morphine doses in opioid-naive cancer patients with pain. J Pain Symptom Manage 2006; 31: 242-7.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guideline in Oncology. Adult Cancer Pain V.I. 2009.
18. Sichetti D, Bandieri E, Romero M, et al. Impact of setting of care on pain management in patients with cancer: a multicenter cross-sectional study. Ann Oncol 2010; 21: 2088-93.
19. De Conno F, Ripamonti C, Sbanotto A, et al. A clinical study on the use of codeine, oxycodone, dextropropoxyphene, buprenorphine, and pentazocine in cancer pain. J Pain Symptom Manage 1991; 6: 423-7.