

Farmaci adiuvanti nella terapia del dolore da cancro*

Marco Maltoni

Istituto Scientifico Romagnolo
per lo Studio e la Cura dei Tumori
Meldola, Forlì-Cesena

Introduzione

Esistono in letteratura diverse classificazioni dello straordinariamente eterogeneo gruppo dei “farmaci adiuvanti”. Una definizione ampia di “farmaci adiuvanti” indica tutti quei farmaci che, pur non essendo antidolorifici in senso stretto, contribuiscono all’efficacia globale del trattamento analgesico, e possono esserne individuate tre categorie maggiori² (tabella I).

I farmaci del secondo gruppo esplicano la propria azione controllando al meglio possibile gli effetti collaterali degli oppioidi e consentono, quindi, l’utilizzo di dosi più elevate degli oppioidi stessi; sono quindi considerati “adiuvanti”, ma non “adiuvanti analgesici”. I farmaci del terzo gruppo, invece, incidono indirettamente sul dolore, impattando sulla condizione che quel dolore provoca o sulla soglia del dolore. Come esempio paradigmatico, un dolore da frattura patologica costale scatenato da colpi di tosse vede ridotta la propria frequenza e intensità grazie ad una ben condotta terapia sedativa della tosse. In realtà per certi farmaci adiuvanti una suddivisione netta non è applicabile, e per un determinato impatto analgesico può non essere semplice individuare le componenti “diretta” e “indiretta” di azione.

Per l’ultimo motivo suddetto, recentemente è stata suggerita un’ulteriore categorizzazione, proprio sulle base del fatto che alcuni farmaci presentano più di un’area di azione, mentre per altri l’utilizzo è confinato ad una specifica sindrome³ (tabella II).

Molti degli “adiuvanti analgesici” multiuso hanno come utilizzo prevalente il dolore neuropatico, ma ciò che li distingue dai farmaci specifici per quel tipo di dolore è la possibile efficacia anche in altre tipologie algiche.

Adiuvanti analgesici

La definizione di “adiuvanti analgesici” trae spunto dalla collocazione all’interno della scala analgesica a tre gradini dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che vede come farmaci specificamente antalgici al primo gradino i Farmaci Antinfiammatori Non-Steroidei (FANS) e il paracetamolo, al secondo gradino gli oppioidi per il dolore lieve-moderato (in passato definiti “oppioidi deboli”) e al terzo gradino gli oppioidi per il dolore moderato-severo (in passato definiti “oppioidi forti”)⁴.

Un utilizzo corretto della Scala dell’OMS classicamente in-

* Nel numero scorso di questa rivista è stata pubblicata una revisione sulla gestione del dolore neuropatico e sugli “adiuvanti analgesici” utilizzati in quell’ambito: il presente articolo si propone a completamento di quello già pubblicato, con un particolare riferimento a quanto è stato di recente riportato nelle Linee Guida dell’Associazione Italiana di Oncologia Medica (LG-AIOM), dell’European Society for Medical Oncology (ESMO) e dell’European Association for Palliative Care (EAPC).

Tabella I. Farmaci “adiuvanti” classificati in base al meccanismo d’azione.

Effetto analgesico diretto	Azione contrastante gli effetti collaterali degli oppioidi	Effetto analgesico indiretto
Antidepressivi	Antiemetici	Antinfiammatori
Anticonvulsivanti	Lassativi	Antiedemigeni
Anestetici locali	Stimolanti la minzione	Antispastici
Corticosteroidi	Psicostimolanti	Antisecretori
Bisfosfonati		Antitussigeni
Inibitori dei recettori NMDA		Miorilassanti
Baclofen		Ansiolitici
Clonidina		Antidepressivi
Antistaminici		Antibiotici
Neurolettici		Antiacidi
Progestinici		

Tabella II. Farmaci “adiuvanti analgesici” in base ad ampiezza o specificità del loro utilizzo.

Adiuvanti analgesici multiuso	Adiuvanti analgesici per il dolore neuropatico	Analgesici topici	Adiuvanti analgesici per il dolore osseo	Adiuvanti analgesici per l'occlusione intestinale	Adiuvanti analgesici per il dolore muscoloscheletrico
Antidepressivi (triciclici: amitriptilina, imipramina; duali: duloxetina, venlafaxina)	Anticonvulsivanti (gabapentin, pregabalin)	Capsaicina	Bisfosfonati	Anticolinergici	Miorilassanti
Corticosteroidi	Bloccanti i canali del sodio: anestetici locali, antiaritmici, alcuni altri anticonvulsivanti (lidocaina, flecainamide; mexiletina; carbamazepina, lamotrigina, valproato)	Anestetici locali	Radionuclidi	Octreotide	
Neurolettici	NMDA inibitori (ketamina)	Antidepressivi triciclici	Corticosteroidi	Corticosteroidi	
Agonisti alfa2.adrenergici (clonidina)	Miscellanea (cannabinoidi, baclofene, calcitonina, farmaci usati nel dolore mantenuto dal simpatico, anticolinesterasici)	FANS			

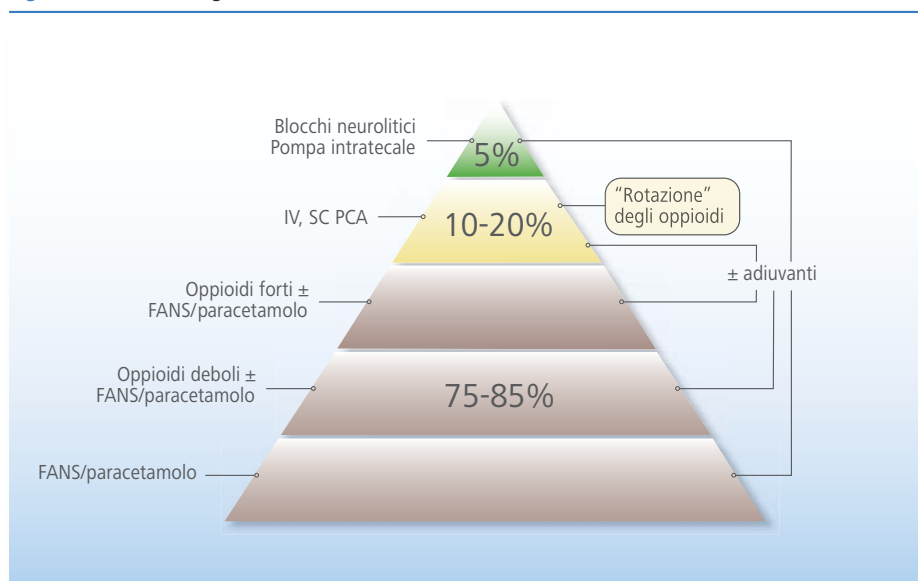
tesa consente una gestione efficace del dolore da cancro in circa il 90% dei pazienti⁵.

Elaborazioni successive della Scala antalgica OMS hanno inserito due ulteriori gradini (rotazione dell'oppioide e cambio della via, tecniche invasive in casi selezionati)⁶ (figura 1), ma l'utilizzo concomitante di “adiuvanti analgesici” in ciascuno dei gradini resta un punto fermo della Scala stessa. Fra l'altro, l'uso degli “adiuvanti analgesici” concorre a difendere la Scala da una delle accuse maggiori che le viene portata, che è quella di essere una risposta al dolore basata su un solo parametro, rappresentato dall'intensità dello

stesso, senza tenere conto di altri aspetti, quale, ad esempio, il meccanismo etiopatogenetico del dolore. Gli “adiuvanti analgesici”, invece, vengono utilizzati proprio in base al meccanismo etiopatogenetico del dolore, e in un certo senso rappresentano la componente più “raffinata” della Scala stessa nella gestione dei “dolori” o delle “componenti dolorose” del dolore oncologico.

Considerando gli “oppioidi” i farmaci principali del trattamento contro il dolore da cancro, alcuni autori hanno considerato “adiuvanti analgesici” anche i farmaci del primo gradino (FANS e paracetamolo). Pur ritenendo plausibile an-

Figura 1. La Scala analgesica OMS nel XXI secolo.



che tale approccio, in questo articolo ci si attiene alla visione consolidata, che considera i FANS e il paracetamolo alla stessa stregua degli oppioidi, facenti cioè parte dell'approccio analgesico primario, e non quindi come "adiuvanti analgesici"⁶.

Nell'affronto del dolore oncologico, va considerato che gli "adiuvanti analgesici", come gruppo, sono certamente analgesici meno affidabili degli oppioidi: più bassa percentuale di pazienti responsivi, NNT e NNH significativamente più ravvicinati, inizio dell'effetto antalgico più lento^{1,3}. Molti dei dati raccolti sull'utilizzo degli "adiuvanti analgesici" sono da studi aneddotici o di ridotta qualità o su popolazioni non oncologiche.

Linee guida AIOM

Le raccomandazioni prodotte su questi temi nelle LG-AIOM⁷ sul dolore da cancro riguardano tre delle tipologie di farmaci "adiuvanti analgesici" in diverse situazioni cliniche.

Il primo quesito al quale le LG-AIOM⁷ hanno cercato di dare risposta è stato se in un paziente con dolore da cancro e componente neuropatica fosse raccomandato un trattamento con soli farmaci adiuvanti. Meccanismi neuropatici di dolore sono stati riportati presenti in circa il 40%⁸ dei pazienti con dolore da cancro. Il gruppo estensore delle LG-AIOM ha concluso che non vi sono evidenze tali da suggerire un trattamento con soli adiuvanti analgesici, e che anzi la raccomandazione negativa debole è quella di non effettuare tale trattamento. Senza entrare nel dettaglio della metodologia GRADE, la raccomandazione negativa debole non esclude che, in alcuni casi particolari, l'approccio in questione, se pure di norma sconsigliato, possa essere utilizzato, per esempio in presenza di un dolore specificamente neuropatico, con caratteristiche, per così dire, analoghe a quelle di un dolore neuropatico non oncologico.

Sullo stesso argomento, specularmente alla prima raccomandazione riportata, un secondo quesito riportato nelle LG-AIOM pone il problema se sia raccomandabile, in caso di scarsa risposta antalgica ad un trattamento con oppioidi, la combinazione con un adiuvante, scelto fra quelli che abbiano dimostrato efficacia nel trattamento del dolore neuropatico da cancro (gabapentin) o non da cancro (oltre al gabapentin, anche pregabalin, antidepressivi triciclici [amitriptilina, imipramina] e duali [duloxetina, venlafaxina]).

La raccomandazione del gruppo, sulla base di un'evidenza moderata, è positiva debole sul fatto che si debba prendere in considerazione, di norma, l'aggiunta dell'adiuvante. Secondo il gruppo, l'evidenza moderata nel dolore da cancro riguarda solo il gabapentin, mentre per tutti gli altri farmaci le evidenze sono di qualità inferiore. Pertanto, la strategia suggerita è quella di ottimizzare una terapia con oppioidi fino all'ottenimento del miglior risultato, e solo in presenza di analgesia insoddisfacente nonostante un aumento della dose di oppioidi fino a presenza effetti collaterali dose-limitante, aggiungere l'adiuvante analgesico. Tale strategia pare utilizzata nella pratica clinica (forse anche con un eccesso di prudenza) poiché è stato riportato che antidepressivi e anticonvulsivanti siano utilizzati, rispettiva-

mente, solo nel 14% e 17% dei pazienti con cancro e dolore con componente neuropatica⁹.

Linee guida EAPC e ESMO

Analogo atteggiamento è quello suggerito dalle recenti LG-EAPC, in cui si raccomanda che gli adiuvanti analgesici per il dolore neuropatico da cancro vadano utilizzati in aggiunta agli oppioidi¹⁰.

Entrambe le linee guida si basano principalmente sulla recente revisione sistematica di letteratura¹¹ che indagava l'efficacia di antidepressivi ed antiepilettici aggiunti agli oppioidi in comparazione agli oppioidi da soli, per la gestione del dolore causato direttamente dal tumore. Erano identificati 8 studi, 5 dei quali randomizzati, per un totale di 465 pazienti. L'inserimento degli adiuvanti migliorava il controllo del dolore entro 4-8 giorni dall'aggiunta agli oppioidi; fra tutti i farmaci, l'evidenza maggiore era a carico del gabapentin. Comunque, era improbabile una riduzione del dolore maggiore di 1 in una scala numerica da 0 a 10, mentre era probabile un incremento significativo in effetti collaterali. L'efficacia dei farmaci indagati era valutata come notevolmente inferiore rispetto a quella degli stessi farmaci quando utilizzati nel dolore neuropatico non oncologico. Questo riscontro pare confermare la posizione di coloro che ritengono inadeguato il "trasferimento" di efficacia dei farmaci da un setting di pazienti in cui essa è stata dimostrata (pazienti non oncologici) ad un altro setting.

La LG-EAPC raccomanda in modo forte l'inizio di terapia con un oppioide e l'aggiunta prudente e titolata di un adiuvante (gabapentin o, in alternativa, amitriptilina) in caso di risposta insoddisfacente al solo oppioide. La combinazione dei due farmaci è a rischio di maggiore frequenza di effetti collaterali centrali, per cui potrebbe essere appropriata la riduzione del dosaggio di oppioide, e comunque è necessario un attento monitoraggio dell'indice terapeutico. Un effetto positivo dovrebbe essere atteso entro una settimana, trascorsa la quale andrebbe valutato un incremento del dosaggio dell'adiuvante o, se in presenza di effetti collaterali, uno switch dello stesso.

Le LG-ESMO¹² in questo ambito sono contestualizzate in un paragrafo intitolato "Trattamento del dolore resistente e neuropatico", esplicitando in questo modo che il dolore con componente neuropatica fa parte dei dolori oncologici più difficili da trattare. Anche in queste linee guida viene sottolineata la scarsità di dati nel dolore neuropatico del paziente oncologico. La raccomandazione finale stressa la opportunità di prescrivere un antidepressivo triciclico o un anticonvulsivante, che dal testo del paragrafo discorsivo si evince in associazione all'oppioide. Peculiarità della raccomandazione ESMO è che con la stessa forza (IA) si raccomanda il monitoraggio degli effetti collaterali.

Corticosteroidi

Un quesito delle LG-AIOM riguardava l'utilizzo dei corticosteroidi, in particolare se fosse raccomandabile il loro utilizzo per ottenere un maggiore controllo del dolore. Il loro meccanismo d'azione, in teoria, ne giustificerebbe l'utilizzo

in molteplici situazioni: riduzione della massa tumorale (nelle neoplasie steroideo-responsive) o dell'edema peritumorale con riduzione della compressione delle strutture sensibili, riduzione della concentrazione tissutale e perirecettoriale di sostanze infiammatorie algogene, riduzione di attività elettriche aberranti. La conoscenza dei meccanismi d'azione è opportuna in quanto la raccomandazione delle LG-AIOM è quella di non utilizzare i corticosteroidi a scopo antalgico di routine, ma solo in quelle situazioni in cui ci si attenda un effetto antalgico secondario proprio per l'azione antiflogistica e antiedemigena⁷.

Bisfosfonati

Nel trattamento del dolore osseo indotto dal cancro (il Cancer Induced Bone Pain degli autori anglosassoni) per i Bone-Modifying Agents, in particolare i bisfosfonati, le evidenze di letteratura, sintetizzate anche nelle recenti LG-ASCO¹³ mostrano un basso rapporto fra azione analgesica (1 su 6 trattati) ed effetti collaterali (1 su 11), tale da non consentire la raccomandazione come utilizzo in terapia analgesica di prima linea. Le LG-AIOM, pertanto, ne raccomandano l'utilizzo a scopo antalgico non quali unici farmaci antidolorifici, ma come farmaci "adiuvanti antalgici", all'interno della strategia terapeutica antalgica della Scala analgesica OMS⁷.

Anche nelle LG-ESMO¹² si suggerisce (IIB) che i bisfosfonati non devono essere considerati come alternativi al trattamento antalgico primario, ma fare parte di un approccio terapeutico complessivo al paziente con metastasi ossee, con la sistematica messa in atto delle opportune misure preventive dentali.

Conclusioni

In sintesi si può affermare che negli ultimi anni si sta crescendo il corpo di evidenze scientifiche concernenti gli adiuvanti analgesici nel dolore cronico oncologico, e l'utilizzo sintetico di tali evidenze con linee guida e raccomandazioni ad opera delle diverse società scientifiche. Compiti ineludibili del clinico restano: la formazione e la conoscenza di tali evidenze e delle linee guida, la valutazione dell'appropriatezza della loro applicabilità o non applicabilità nel singolo paziente, un atteggiamento di disponibilità e di faticosa apertura ad un approccio multiprofessionale e multidisciplinare spesso indispensabile per la gestione ottimale dei pazienti oncologici in fase avanzata di malattia^{14,15}. •

Bibliografia

1. Fumi G. *Diagnosi e trattamento del dolore neuropatico nel malato oncologico*. CASCO 2012; 2: 24-7.
2. Trentin L. *Adiuvanti*. In: Amadori D, Corli O, De Conno F, Maltoni M, Zucco F (eds). *Libro Italiano Cure Palliative*. Seconda edizione. Milano: Poletto Editore, 2007; 136-43.
3. Lussier D, Portenoy R. *Adjuvant analgesics in pain management*. In: Hanks G, Cherny N, Christakis N, Fallon M, Kaasa S, Portenoy R (eds). *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Fourth edition. Oxford: Oxford University Press, 2010; 706-34.
4. Maltoni M. *Opioids, pain, and fear*. *Ann Oncol* 2008; 19: 5-7.
5. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, et al. *Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology*. *Pain* 2001; 93: 247-57.
6. Riley J, Ross J, Gretton S, et al. *Proposed 5 step World Health Organization analgesic and side effect ladder*. *Eur J Pain Suppl* 2007; 1 (S1): 23-30.
7. Maltoni M, Caraceni A, Pigni A, Tamburini E, Tassinari D, Trentin L, Zagonel V. *Linee Guida AIOM 2012. Terapia del dolore*. www.aiom.it/UrlRewriting/RewritingEngine.asp?RWdescrizione=Attivit%c3%ao+Scientifica/Linee+guida/Archivio+2010/Terapia+del+dolore&RWid=4769&RWpage=0&RWtype=1&RWURL=1
8. Caraceni A, Portenoy R. *An International survey of cancer pain characteristics and syndromes*. *IASP Task Force on Cancer Pain*. *Pain* 1999; 82: 263-74.
9. Berger A, Dukes E, Mercadante S, Oster G. *Use of antiepileptics and tricyclic antidepressants in cancer patients with neuropathic pain*. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006; 15: 138-45.
10. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al G; *European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC)*. *Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC*. *Lancet Oncol* 2012; 13: 658-68.
11. Bennett MI. *Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review*. *Palliat Med* 2011; 25: 553-9.
12. Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F; *ESMO Guidelines Working Group*. *Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines*. *Ann Oncol* 2011; 22 Suppl 6: vi 69-77.
13. Van Posnak CH, Temin S, Yee GC, et al. *American Society of Clinical Oncology Executive Summary of the Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer*. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1221-8.
14. El-Jawahri A, Greer JA, Temel JS. *Does palliative care improve outcomes for patients with incurable illness? A review of the evidence*. *J Support Oncol* 2011; 9: 87-94.
15. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al. *American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care*. *J Clin Oncol* 2012; 30: 880-7.