

Gestione ottimale del dolore in reumatologia

Il dolore continua ad essere uno dei sintomi più frequenti in reumatologia. Gli antinfiammatori non steroidei (FANS) sono i farmaci di prima linea. Gli inibitori selettivi della COX-2 (COXIBs), sono stati recentemente introdotti con l'obiettivo di ridurre il rischio ulcerogeno dei FANS ed hanno fornito in tal senso risultati eccellenti. Nei pazienti con dolore moderato-severo può risultare utile l'impiego del tramadolo, molecola con doppio meccanismo di azione ed utile sia in monoterapia sia in terapia combinata con FANS. Nel dolore di grado moderato-severo non responder risulta necessaria la somministrazione degli oppioidi forti: innovativa si presenta in questi casi la via transcutanea.

Optimal pain management in rheumatology

Summary

Pain continues to be one of the most frequent symptoms in rheumatology. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the first-line treatment. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors (COXIBs) have recently been introduced with the aim of reducing the ulcerogenic risk of NSAIDs and have given excellent results along these lines. The administration of tramadol to patients with moderate-severe pain may be useful. Tramadol has a dual mechanism of action and is useful both alone and together with NSAIDs. In the case of moderate-severe pain unresponsive to previous treatment, administration of strong opioids is necessary: in these cases transcutaneous administration is innovative.

Santalena G. Management of pain in rheumatology. *Trends Med* 2003; 3(1):37-47.

© 2003 Pharma Project Group srl

Key words
osteoarthritis
pain
elderly
analgesics

Il dolore è elemento di comune riscontro in ambito reumatologico e, ancor oggi, rappresenta uno dei sintomi più difficili da trattare. Benché negli ultimi anni siano stati compiuti importanti progressi, il controllo della sintomatologia algica nel paziente reumatico è ancora un traguardo difficile da raggiungere. Poiché tra le malattie reumatiche l'artrosi è di gran lunga la più frequente, coprendo da sola oltre il 70% di tutte le affezioni di pertinenza reumatologica, verrà privilegiata in questa rassegna la trattazione di tale patologia, analizzandone i principali aspetti clinici e terapeutici. La sua elevata diffusione, la cronicità e l'entità del danno invalidante che ne consegue, rendono l'artrosi una malattia gravata da elevati costi socio-economi-

ci, sia indiretti (assenza dal lavoro), sia diretti (spesa farmaceutica ed assistenziale).

Il dolore artrosico

L'artrosi è una delle malattie più antiche e reperti suggestivi sono stati rinvenuti in tutte le civiltà classiche e nella civiltà egizia. La principale manifestazione clinica, indipendentemente dal distretto articolare colpito, è rappresentata dal dolore: questo è spesso associato a limitazione funzionale e rappresenta il sintomo più precoce e caratteristico¹. Nelle fasi iniziali della malattia, la sintomatologia algica può essere lieve e presentare, per quasi tutte le sedi, le caratteristiche di un dolore "meccanico", cioè in rapporto al carico articolare ed alleviato dal riposo.

 **Gabriella Santalena**
 U.O. Reumatologia
 Polo Universitario "L. Sacco"
 Via G.B. Grassi, 74
 20157 Milano

Con la progressione della malattia, anche il dolore può modificarsi, diventare sub-continuo, quindi continuo e persistere nonostante il riposo. Poiché la sintomatologia dolorosa può essere secondaria anche a contratture muscolari riflesse, è facile spiegare come l'articolazione interessata dal processo artrosico possa talvolta perdere gradatamente, spesso anche per meccanismi antalgici, l'escursione che le è propria.

Molti pazienti hanno difficoltà a descrivere con precisione la sede e le caratteristiche del dolore; ecco perché la prima e più importante tappa nella gestione di tali soggetti è rappresentata dalla accurata valutazione clinica ed anamnestica con:

- domande appropriate
- un approfondito esame obiettivo e discutendo il problema con il paziente.

Sapere quali sono le condizioni che peggiorano la sintomatologia algica, la sua esatta localizzazione, la durata e l'intensità, quali attività quotidiane vengono influenzate da quest'ultima, come il dolore sia stato trattato in passato e quali trattamenti siano stati efficaci, sono domande cruciali per un corretto programma terapeutico^{2,3}.

L'impostazione del programma terapeutico deve pertanto essere indirizzata, oltre che all'educazione del paziente a rispettare le principali norme di economia articolare (tabella 1), al controllo dell'evoluitività del processo degenerativo articolare ed al controllo della sintomatologia dolorosa e degli accessi flogistici della malattia.

Gli stessi pazienti ed i loro familiari devono essere informati sulle caratteristiche della malattia e sull'importanza di rispettare alcune regole comportamentali ed alcune terapie non farma-

Tabella 1. Principali norme di economia articolare.

Breve termine	Lungo termine
Controllare la postura	Correggere il sovrappeso
Evitare sovraccarico articolare	Rispettare il riposo articolare nelle fasi acute
Appropriati esercizi fisici	Evitare microtraumi ripetuti

cologiche. Il risparmio articolare, il controllo del peso corporeo, un appropriato esercizio fisico, un atteggiamento ottimistico nei confronti della malattia e l'eventuale supporto psicologico sono fondamentali per la buona riuscita del programma terapeutico^{4,5}.

Il paziente artrosico che si rivolge al medico di medicina generale o al reumatologo è, nella maggior parte dei casi dolente, e la prima richiesta è quindi la riduzione del dolore; pertanto, oltre le già citate norme comportamentali, può essere necessario iniziare un adeguato trattamento farmacologico. Questo deve tenere conto non solo della sintomatologia clinica ma anche dell'età del paziente, dell'eventuale presenza di patologie associate o concomitanti e della contemporanea assunzione di altri farmaci.

Gli analgesici e gli antiinfiammatori risultano i farmaci maggiormente impiegati per il controllo del dolore lieve (step 1 WHO). La selezione del farmaco deve tuttavia essere personalizzata, valutando i possibili effetti collaterali, l'efficacia, le modalità di assunzione ed i costi^{6,7}; infine, non deve essere dimenticato il ruolo svolto dal sintomo "dolore", un importante campanello d'allarme nell'evoluzione e nella gestione della malattia: l'induzione di una completa analgesia può infatti risultare dannosa, in quanto consente il perdurare del sovraccarico articolare che, a sua volta, conduce a peg-

gioramento del quadro clinico. In questa ottica, il dolore assume un ruolo positivo, suggerendo l'impiego dei trattamenti sintomatici con criterio e secondo assoluta necessità. Nel 1996 la World Health Organization (WHO) ha pubblicato le nuove Linee Guida per un corretto approccio antidolorifico⁸ sulla base dell'entità del dolore (lieve→moderato→severo). Queste indicazioni sono state successivamente fatte proprie ed implementate dall'America College of Rheumatology (ACR) e, con specifico riferimento al dolore cronico nell'anziano, dall'American Geriatric Society (AGS).

Valutazione

La valutazione del dolore nel paziente reumatico, che nella maggior parte dei casi è anziano (>65 anni), impone un esame dettagliato sia dei sintomi soggettivi sia del reale stato funzionale. La corretta valutazione della gravità del sintomo è molto più importante in questo gruppo di pazienti rispetto alla controparte più giovane: la sovrastima del dolore comporterà infatti la somministrazione di analgesici a dosaggi non necessari, con incremento degli effetti collaterali e possibile limitazione della durata del trattamento; viceversa, la sottostima determinerà l'insufficiente palliazione del sintomo, con possibilità di autosomministrazione non controllata ed iperdosaggio e, quin-

di, incremento degli effetti collaterali.

Nei pazienti molto anziani (>75 anni) inoltre, analogamente a quanto si osserva in pediatria, è più difficile ricevere informazioni esatte sulla reale gravità del dolore; ciò è dovuto alla difficoltà a verbalizzare/quantificare la severità del sintomo in assenza di un "metro di misura"⁹. In tal senso, risultano particolarmente utili opportune scale visive che mettano il soggetto in grado di individuare con una certa precisione la gravità della sintomatologia (figura 1).

Opzioni terapeutiche

La gestione del dolore artrosico, e più in generale reumatico, deve essere guidata da due parametri:

- età
 - natura cronica del trattamento.
- Nei Paesi occidentali la maggior parte dei pazienti artrosici è an-

ziana (>65 anni) o molto anziana (>75 anni); inoltre, pur trattandosi di malattia cronica, essa si caratterizza per la presenza di fasi di riacutizzazione più o meno frequenti intercalate a fasi di remissione. Sulla base di queste osservazioni, consegue la necessità di un utilizzo prudente dei presidi disponibili, sia per l'elevato rischio di interferenze farmacologiche in pazienti già sottoposti ad altri trattamenti, sia per le caratteristiche funzionali e metaboliche del paziente anziano. I farmaci attualmente in uso sono:

- analgesici puri (paracetamolo)
- antinfiammatori non steroidei (FANS)
- inibitori selettivi della COX-2 (COXIBs)
- oppioidi deboli
- oppioidi forti.

In casi selezionati possono essere impiegati i corticosteroidi per via intra-articolare.

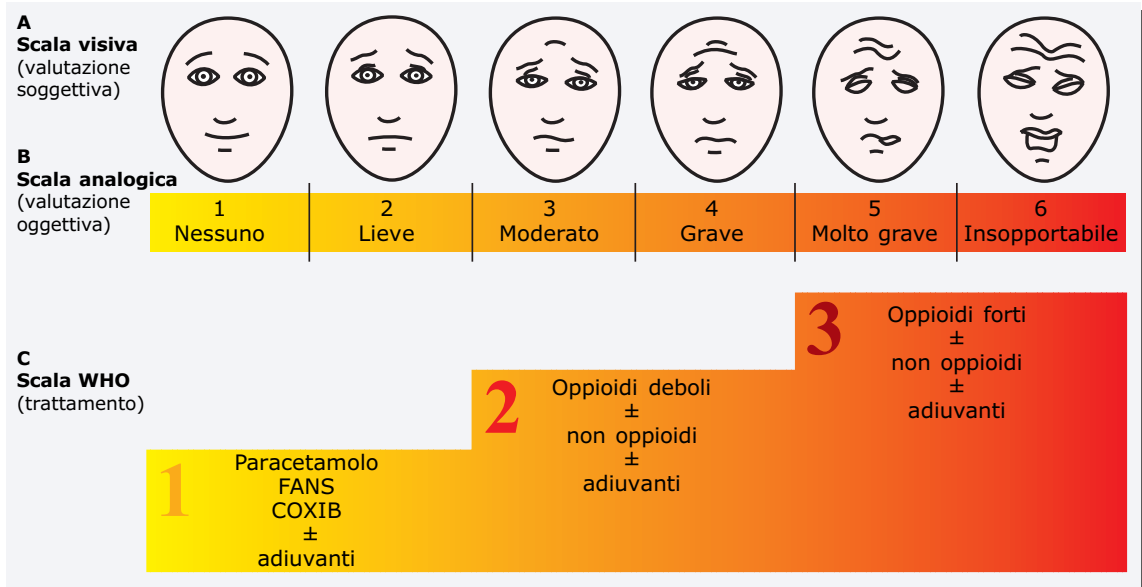
Paracetamolo

Sia le Linee Guida dell'ACR sia quelle dell'AGS indicano il paracetamolo come farmaco di scelta nel trattamento del dolore reumatologico lieve, per l'efficacia terapeutica dimostrata, la bassa tossicità ed i costi contenuti. Pur non avendo una vera e propria attività antiinfiammatoria, la sua azione antidolorifica è comparabile a quella dell'ibuprofene e del naprossene, con una minore incidenza di effetti collaterali^{10,11}. Il rischio di epatotossicità e nefrotossicità aumenta per dosi >3-4 g/die. A dosaggi inferiori si può considerare uno dei trattamenti più sicuri per la riduzione del dolore artrosico di grado lieve.

Antiinfiammatori non steroidei (FANS)

I FANS sono ampiamente usati nel trattamento del dolore artrosico, con particolare efficacia sul dolore a riposo, sul dolore not-

Figura 1. Esempio di differenti scale di classificazione del dolore: in (A) è possibile indicare l'intensità del sintomo scegliendo l'espressione facciale più vicina alla percezione individuale; pur trattandosi di una scala di valutazione grossolana, consente misurazioni appropriate. La scala a facce è stata impiegata per la prima volta per la concettualizzazione del dolore in pediatria. In (B) la stessa scala viene formalizzata in modo analogico. Rispetto alla scala WHO (C) ciascuna coppia di facce rappresenta un gradino: ne consegue la rapida associazione della percezione soggettiva con il corrispettivo gradino WHO.



Nel paziente anziano particolare prudenza deve essere posta nella prevenzione delle interferenze farmacologiche e degli effetti collaterali da FANS.

turno e qualora sia prevalente la componente infiammatoria. In quest'ambito continuano ad essere ancora oggi lo standard di riferimento. L'introduzione dell'acido acetil-salicilico (ASA) alla fine del XIX secolo ha rappresentato un importante progresso nella gestione del dolore e tuttavia apparve chiaro fin da subito che gli antiinfiammatori non steroidei potevano determinare importanti effetti collaterali a carico della mucosa gastrica, sull'emuntorio renale e talvolta a livello cardiovascolare ed ematologico. Il rischio di eventi avversi è modesto nei soggetti giovani, ma aumenta progressivamente con l'età ed in presenza di alcune terapie. Poiché le malattie reumatiche diventano frequenti dopo la VI decade, il

paziente tipico è generalmente un soggetto >65 anni, frequentemente sovrappeso e con terapie croniche in atto.

Nei Paesi occidentali il 25-35% della popolazione >65 anni è in trattamento con antiipertensivi, il 10-15% presenta patologie esofagee o gastroduodenali da ipersecrezione ed il 5-7% assume già corticosteroidi inalatori per il trattamento di patologie respiratorie su base asmatica o allergica. Questi soggetti, indipendentemente da disfunzioni metaboliche e/o dell'emuntorio renale, sono ad elevato rischio di interferenze farmacologiche o gastropatia da FANS^{12,13}. Inoltre, nei pazienti anziani la minor capacità di metabolizzazione, di trasporto e di eliminazione induce più rapidamente fenomeni di accumulo, con amplificazione del potenziale epato- e nefrotossico. E' inoltre necessario porre molta attenzione all'osservanza della posologia prescritta ed al rischio di autosomministrazione, con frequente sovradosaggio¹⁴.

Negli ultimi 30 anni numerosi sforzi sono stati diretti a migliorare il profilo tossicologico dei FANS, con l'intento di ridurre

il potenziale ulcerogeno e migliorare l'indice terapeutico. Sono quindi state progressivamente studiate nuove sottoclassi di molecole, tutte volte a migliorarne la maneggevolezza. La gastropatia da FANS è evento frequente nel soggetto anziano e particolare prudenza deve essere adottata nella selezione della molecola, nel dosaggio e nel monitoraggio iniziale. Il rischio di gastropatia da FANS può essere ridimensionato facendo attenzione alla posologia prescritta ed eventualmente aggiungendo, se necessario, un gastroprotettore.

La contemporanea somministrazione di un anti H2 (ranitidina) o di un inibitore della pompa protonica riduce il rischio ulcerogeno. Nei Paesi anglosassoni e negli USA, molto impiegate sono le combinazioni di un FANS con misoprostolo. L'efficacia di misoprostolo nella prevenzione della gastropatia da FANS è stata accertata in numerosi studi clinici controllati sia verso placebo^{15,16} che verso sucralfato¹⁷ o antisecretori^{18,19}. In figura 2 sono sintetizzati i risultati dei principali studi clinici con misoprostolo.

Figura 2. Prevenzione delle ulcere da FANS con misoprostolo: studi controllati verso placebo.

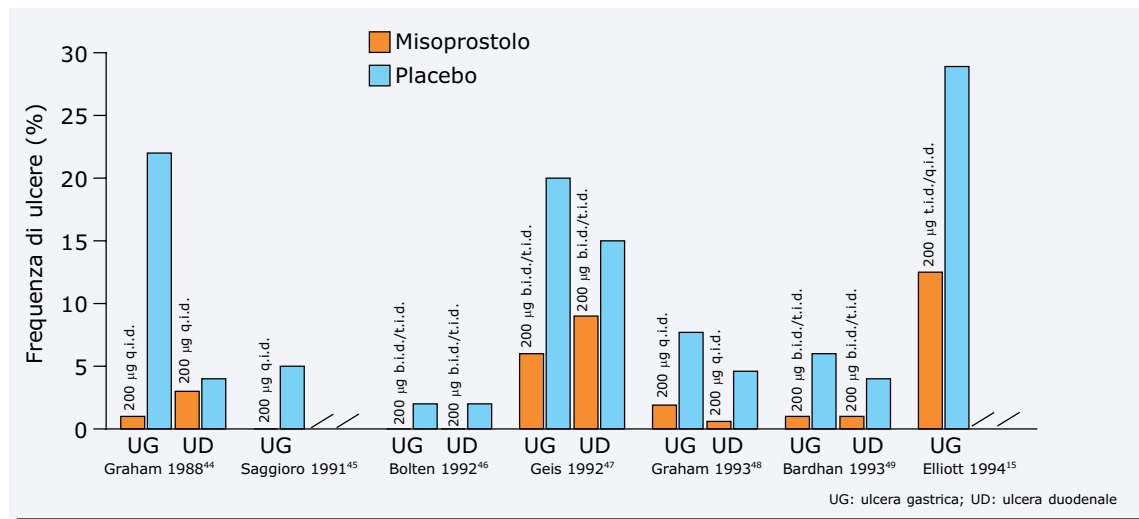
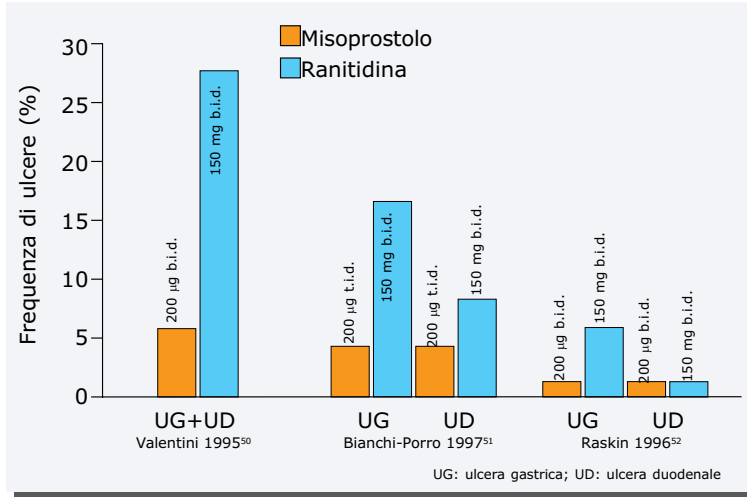


Figura 3. Prevenzione delle ulcere da FANS con misoprostolo: studi controllati verso ranitidina.



Con riferimento al confronto contro ranitidina, la maggior parte degli studi clinici ha confermato la superiorità della profilassi con misoprostolo (figura 3).

Inibitori selettivi della COX-2

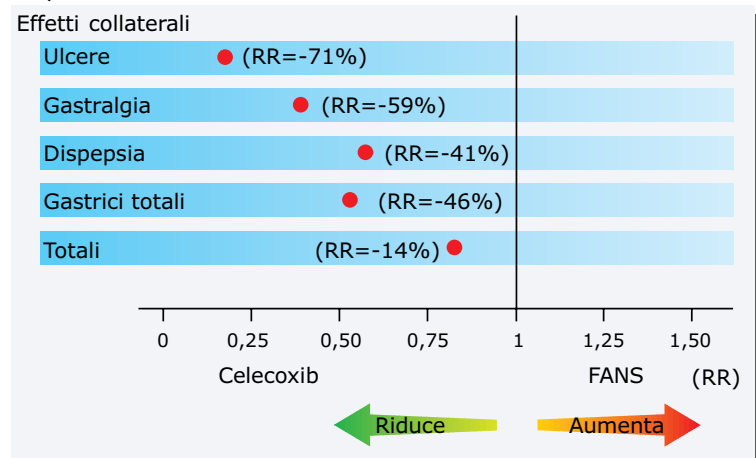
Alla fine degli anni '70, Vane e collaboratori osservarono per primi l'esistenza di due isoforme della ciclossigenasi (COX): una isoforma-1 costitutiva (COX-1), ed una indotta localmente dai processi infiammatori (COX-2). Questa osservazione ha portato allo studio ed alla scoperta di inibitori selettivi della COX-2, caratterizzati potenzialmente da minore tossicità renale e gastroduodenale²⁰. Già prima dell'introduzione dei nuovi inibitori selettivi della COX-2, si era osservato che alcuni FANS avevano maggiore affini-

tà per questo isoenzima rispetto ad altri. L'impiego dei COXIBs (celecoxib e rofecoxib), nel trattamento del dolore reumatico ha dato fino ad oggi ottimi risultati sul piano clinico e della tollerabilità; tuttavia, vista la relativa recente commercializzazione di tali molecole, resta ancora da approfondire la loro sicurezza a lungo termine. Nella recente metanalisi di Deeks sono stati esaminati 9 studi clinici randomizzati che hanno valutato l'efficacia e la sicu-

rezza di impiego di celecoxib²¹. In questa rassegna celecoxib, a dosi comprese fra 100 e 400 mg b.i.d. è stato comparato a naproxen (500 mg b.i.d), diclofenac (75 mg b.i.d) o ibuprofene (800 mg t.i.d) in pazienti con osteoartrite o artrite reumatoide. Complessivamente, questa metanalisi ha incluso 15.187 pazienti trattati per almeno 12 settimane. Rispetto ai pazienti che assumevano FANS tradizionali, nei pazienti in trattamento con celecoxib si è registrato un tasso di sospensioni molto minore (-46%); analogamente, l'incidenza di ulcere individuate all'endoscopia è risultato pari al 29% rispetto alla controparte (-71%). Le gastralgie, le perforazioni e gli episodi di sanguinamento sono stati ridotti del 39% (figura 4).

Questi risultati non sono andati a discapito dell'efficacia, che è apparsa paragonabile a quella dei FANS sia nei pazienti con osteoartrite sia in quelli con artrite reumatoide. Complessivamente gli effetti collaterali a carico dell'apparato digerente sono stati ridotti del 46% rispetto alla controparte (RR= 0,54).

Figura 4. Valutazione degli effetti collaterali obiettivi (ulcere) e soggettivi (dispepsia e gastralgia) in pazienti trattati per almeno 12 settimane. Il rischio relativo si è ridotto in misura importante per le ulcere (RR=-71%) e le gastralgie (RR=-59%). (Dati da Deeks JJ et al²¹).



L'impiego degli inibitori selettivi della COX-2 permette una riduzione sensibile delle gastropatie da FANS, sia in termini di ulcere sia in termini di sanguinamento e perforazioni.

Risultati analoghi sono stati ottenuti da altri Autori con l'impiego di rofecoxib. In uno studio clinico condotto su 382 pazienti con osteoartrosi del ginocchio, rofecoxib, alla dose di 12,5 mg/die, è risultato più efficace del paracetamolo (4 g/die) e sovrapponibile a celecoxib (200 mg/die). Tali effetti si sono evidenziati a partire dalla seconda settimana di trattamento e sono rimasti inalterati fino al termine del follow-up (6 settimane). Gli eventi avversi sull'apparato digerente sono risultati modesti per entrambi i farmaci ed ipertensione è comparsa solo nel 2% dei trattati²².

Trattamento del dolore di grado moderato-severo

Nei pazienti che non abbiano risposto al trattamento con FANS o COXIBs, in quelli nei quali è prudente ridurre il dosaggio di questi farmaci ed in quelli con dolore di grado moderato-severo, è utile l'impiego di terapie combinate. La somministrazione di due o più farmaci, possibilmente con differente meccanismo d'azione, consente di ridurre il dosaggio della singola molecola, con minor rischio di effetti collaterali. Combinazioni utili ed ampiamente sperimentate sono:

- paracetamolo+codeina
- tramadolo±FANS
- oppioidi forti.

Paracetamolo/codeina

L'associazione paracetamolo/codeina è ampiamente utilizzata nel trattamento del dolore cronico di grado medio-severo (II gradino WHO), con risultati positivi in numerosi ambiti clinici ed in tutte le fasce di età. Le percentuali di risposta nel dolore cronico della combinazione

paracetamolo (500 mg x 6) più codeina (30 mg x 6) risulta sovrapponibile alla combinazione paracetamolo (2 g/die) più destropropossifene (180 mg/die)²³. Nell'anziano tuttavia, quest'associazione è gravata dagli stessi effetti collaterali tipici della morfina, il metabolita attivo della codeina: soprattutto stipsi severa e sedazione. Inoltre, la biotrasformazione da codeina a morfina è mediata nell'epatocita dall'isoenzima CYP2D6, presente solo nell'85-90% della popolazione caucasica; ne consegue che il 10-15% dei trattati non è responsivo per deficit metabolico nell'attivazione del farmaco²⁴. Nel paziente anziano la somministrazione di paracetamolo più codeina deve essere preceduta ed accompagnata da adeguata idratazione e tutte le misure atte a mantenere la corretta motilità intestinale per prevenire la sepsi.

Tramadolo±FANS

Negli ultimi anni si è ampiamente affermato l'impiego del tramadolo, da solo o in combinazione con altri analgesici. Si tratta di un analgesico ad azione centrale, con affinità debole per il recettore oppioide μ ed attività inibitoria sul reuptake della serotonina, della norepinefrina e blocco degli impulsi nocicettivi a livello spinale²⁵.

Il tramadolo non inibisce la sintesi delle prostaglandine e pertanto non è gravato dagli effetti collaterali correlati all'assunzione di FANS. Numerosi studi ne hanno dimostrato l'efficacia, comparabile a quella di alcuni anti-infiammatori, suggerendo la possibilità di impiegare il tramadolo in associazione o in sostituzione dei FANS nei pazienti artrosici non responder al paracetamolo o non tolleranti i FANS^{26,27}.

L'azione del tramadolo si esplica in parte mediante il debole legame al recettore oppioide μ a livello del sistema nervoso centrale: la sua affinità di legame è 6.000 volte inferiore rispetto alla morfina. La presenza anche di un meccanismo d'azione non oppioide del tramadolo è stata scoperta solo in un secondo tempo, quando alcuni studi hanno mostrato che il naloxone, antagonista oppioide, era in grado di bloccare solo il 45% dell'effetto analgesico del tramadolo²⁵. Si è ipotizzato pertanto che a contribuire all'effetto analgesico provvedeva anche un secondo meccanismo, rappresentato dall'inibizione del reuptake della norepinefrina e da aumentato rilascio della serotonina. Il tramadolo è un composto racemico costituito da due enantiomeri: 1) un enantiomero (+) con effetto preferenziale sui recettori oppioidi μ e sull'inibizione del reuptake della serotonina; 2) un enantiomero (-) con azione prevalente sull'inibizione del reuptake della noradrenalina. Il risultato della loro azione complementare si traduce in una potente azione antalgica, sia nei confronti del dolore centrale sia del dolore neuropatico^{28,29}.

Somministrato per os a dose singola, il tramadolo presenta una biodisponibilità pari a circa il 75%, senza subire interferenze dalla concomitante assunzione di cibo³⁰. La molecola è metabolizzata a livello epatico ed eliminata prevalentemente per via renale. Dopo un rapido assorbimento, svolge la sua azione entro un'ora dalla somministrazione per os, con un effetto perdurante circa 6 ore^{31,34}.

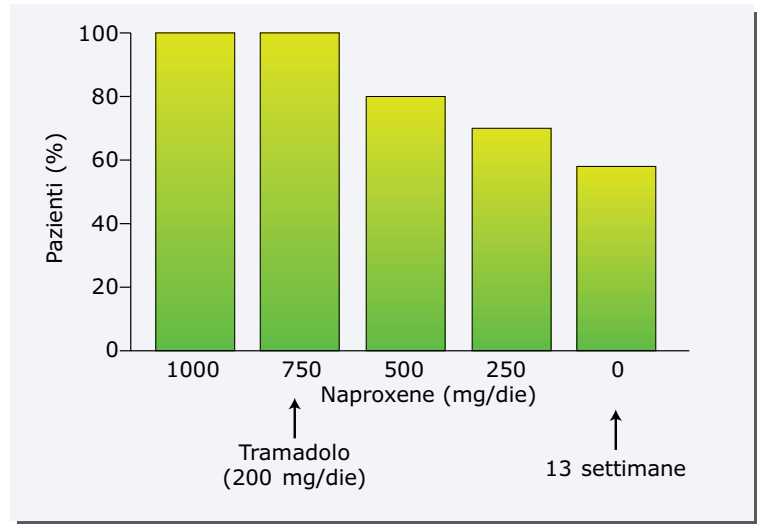
Il dosaggio raccomandato di tramadolo è di 50-100 mg ogni 4-6-ore, fino ad una dose massima di 400 mg/die^{32,33}. Nei pazienti con età >60 anni e nei

soggetti con insufficienza renale lieve o moderata è consigliabile mantenere dosaggi non superiori ai 300 mg/die e 100-200 mg/die rispettivamente. Poiché il farmaco è legato alle proteine plasmatiche solo per il 20%, può essere somministrato senza problemi di interferenza con farmaci tipo gli ipoglicemizzanti e gli anticoagulanti, strettamente legati alle proteine stesse. Attenzione invece va posta nei pazienti in trattamento con cimetidina che ne può aumentare l'emivita e nei pazienti in terapia con inibitori delle MAO, in relazione all'inibizione della noradrenalina e della serotonina^{34,35}. L'associazione del tramadolo con i FANS consente di migliorare l'effetto analgesico con risparmio dell'antinfiammatorio^{27,36}.

Nel recente studio di Schnitzer, è stato possibile rilevare che l'aggiunta di tramadolo (200 mg/die) consentiva un risparmio di naproxene pari al 78% in pazienti con osteoartrosi senza peggioramento del controllo algico e con riduzione degli effetti collaterali. In questo studio, i 331 pazienti inclusi assumevano una dose iniziale di naproxene pari ad 1 g/die (figura 5): dopo l'aggiunta di tramadolo, si è registrata la progressiva riduzione del fabbisogno di naproxene e dopo 13 settimane dall'inizio dello studio il 58% dei pazienti ha abbandonato l'assunzione di naproxene a parità di analgesia.

La somministrazione di tramadolo consente nei pazienti con osteoartrosi un risparmio considerevole di FANS (70-80%) con vantaggi sul profilo della sicurezza e della tollerabilità.

Figura 5. Riduzione del dosaggio di naproxene necessario al controllo del dolore in pazienti che assumevano contemporaneamente 200 mg/die di tramadolo: nel 58% dei casi è stato possibile sospendere il FANS ed in tutti è stato possibile passare da una dose di 1000 mg/die ad una di 750 mg/die, una riduzione pari al 25%. (Dati da Schnitzer³⁶).



Con riferimento alla sicurezza d'impiego ed alla tollerabilità il tramadolo è gravato da una bassa incidenza di effetti collaterali: la depressione respiratoria è rara e può presentarsi solo in caso di assunzione di dosi eccedenti o in caso di contemporanea somministrazione di altri farmaci depressivi i centri del respiro. Gli effetti cardiovascolari sono anch'essi abbastanza rari, soprattutto alterazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa; più frequenti possono essere le vertigini, la nausea, la stipsi e la sonnolenza (tabella 2).

Numerosi studi di sorveglianza epidemiologica hanno rilevato in Europa e negli USA una bassa incidenza di abuso e dipendenza dopo sospensione del trattamento^{37,38}.

Oppioidi forti

Nel trattamento del dolore moderato-severo, o comunque resistente alle misure terapeutiche in precedenza adottate, devono

essere presi in considerazione gli oppioidi forti. L'uso di tali farmaci è sovente limitato da pregiudizi basati sulla scarsa conoscenza delle vie di somministrazione e delle loro proprietà farmacologiche³⁹. A queste limitazioni culturali si devono aggiungere quelle di natura formale, legate alla loro difficoltà prescrittiva. In Italia, queste sono state in parte superate con la recente introduzione del Decreto Legge dell'8 Febbraio 2001 e del successivo Decreto attuativo del 24 Maggio 2001 volti ad agevolare la prescrizione degli oppioidi. Se correttamente gestita, la terapia con oppioidi non dovrebbe quindi essere preclusa ai pazienti con artrosi ed artrite reumatoide con dolore moderato-severo.

La somministrazione degli oppioidi forti deve essere accurata, con periodico controllo dei livelli di analgesia e degli effetti collaterali⁶⁻⁸. Questi ultimi, seppur rari, sono rappresentati principalmente dalla depres-

Tabella 2. Effetti collaterali riportati in pazienti di entrambi i sessi e con età media >60 anni trattati con tramadolo 200 mg/die più naproxene a dosi necessarie al controllo del dolore.

Effetto	Frequenza (%)	
	Schitzer 1999 ³⁶	Cossmann 1995 ³³
Cefalea	12,9	5,3
Costipazione	16,7	nv
Nausea	27,3	21,4
Sonnolenza	15,1	5,3
Vertigine	20,6	18,7
Vomito	11,9	9,6

La somministrazione di fentanyl per via transcutanea fornisce efficacia superiore a quella delle morfina a rilascio prolungato con minore incidenza di costipazione; negli studi clinici di confronto è preferita dal 65% dei pazienti trattati con entrambi i farmaci per la migliore qualità di vita.

sione respiratoria, dalla bradicardia e dall'euforia (soprattutto per gli oppioidi che agiscono attivando i recettori μ); da disorientamento e disturbi della personalità (soprattutto per la morfina e gli oppioidi che agiscono sui recettori κ). La stipsi è l'effetto collaterale più comune; meno frequenti sono la nausea, il vomito e la ritenzione urinaria: quest'ultima deve essere tenuta in considerazione soprattutto nei maschi anziani affetti da ipertrofia prostatica benigna. Gli oppioidi

orali devono essere somministrati ogni 4 ore se a breve emivita o ogni 12-24 ore per la morfina e l'ossicodone a rilascio prolungato.

Fentanyl TTS

All'inizio degli anni '90 è stata introdotta una formulazione transcutanea (TTS) di un oppioide ben noto in anestesia generale, il fentanyl. Si tratta di un agonista molto potente dei recettori μ (75 volte la morfina), altamente liposolubile che, nella formulazione in cerotto per-

mette il rilascio controllato del principio attivo fino a 72 ore⁴⁰. Nel dolore neoplastico la somministrazione di fentanyl TTS costituisce un importante presidio, sia per l'elevata efficacia che per la minor incidenza di effetti collaterali rispetto alla morfina⁴¹. In alcuni studi inoltre fentanyl si è dimostrato efficace anche nel dolore neuropatico, notoriamente non responsivo agli oppioidi⁴². In virtù dei positivi risultati conseguiti nel trattamento del dolore neoplastico, negli ultimi anni sono

Figura 6. Controllo della sintomatologia algica in pazienti con dolore cronico già trattato con oppioidi (sezione chiara). I pazienti sono stati assegnati a due bracci (fentanyl dose iniziale 39,7 $\mu\text{g/hr}$) o morfina solfato a rilascio prolungato (dose iniziale 123 mg/die). Al termine dello studio il dosaggio medio di fentanyl è risultato essere pari a 57,3 $\mu\text{g/hr}$, mentre per la morfina sono state somministrate dosi medie di 133,1 mg/die. A margine della valutazione del profilo di efficacia, è stato riportata l'azione del farmaco sulla progressione della malattia (sezione scura).

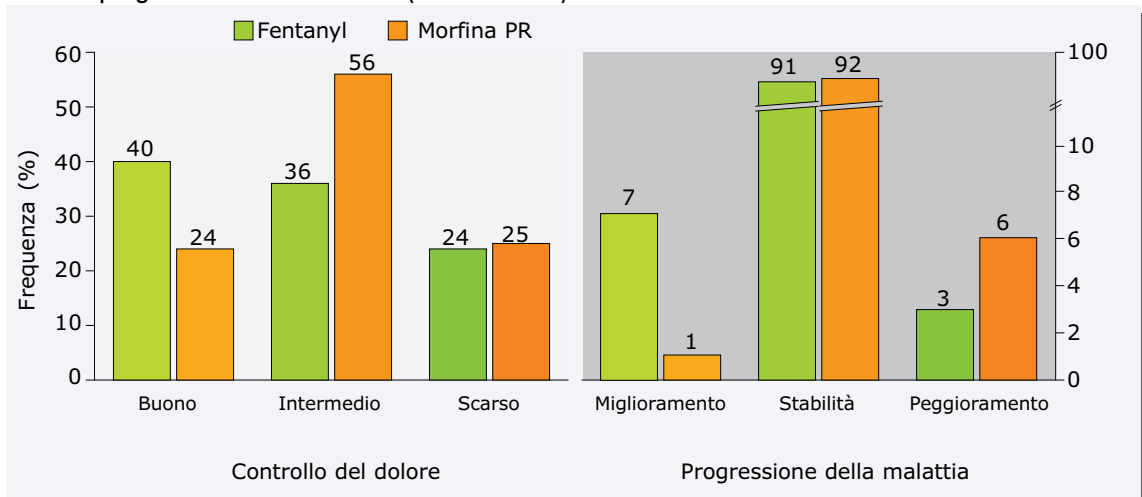


Tabella 3. Reazioni avverse nei pazienti trattati con fentanyl TTS o morfina a rilascio prolungato: la costipazione è risultata ridotta di oltre il 90% nei trattati con fentanyl.

Effetto	Frequenza (%)	
	Fentanyl TTS	Morfina PR
Fatica	6	3
Dolori addominali	4	3
Costipazione*	29	48
Diarrea	7	7
Vomito	10	10

*p <0,001

stati allestiti numerosi studi clinici che ne hanno verificato l'efficacia anche nel dolore cronico non maligno, prevalentemente nel dolore di pertinenza reumatologica. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio multicentrico condotto

su 256 pazienti di età compresa fra 26 ed 82 anni con dolore cronico non oncologico a varia etiologia, compresa quella da osteoartrosi ed artrite reumatoide trattati con fentanyl TTS o morfina solfato a rilascio prolungato⁴³. Obiettivi dello studio

erano comparare l'efficacia clinica e l'accettabilità da parte dei pazienti dei due trattamenti. Con riferimento all'efficacia clinica sono stati stratificati tre gradi di risposta (figura 6).

Alla maggior efficacia clinica si è accompagnato una minore incidenza di effetti collaterali a carico dell'apparato digerente: costipazione è stata osservata nel 29% dei trattati con fentanyl e nel 48% dei trattati con morfina (tabella 3).

Questo studio dimostra che, nei pazienti con dolore cronico non maligno, l'impiego di fentanyl per via transdermica conferisce una analgesia superiore a quella ottenuta con morfina solfato a rilascio prolungato (PR) con miglioramento significativo della qualità di vita. **TUM**

Key Message

Il trattamento del dolore in reumatologia deve essere commisurato alla reale gravità del sintomo dopo adeguata valutazione diagnostica.

Nei pazienti intolleranti ai FANS, gli inibitori selettivi della COX-2 si sono dimostrati una valida alternativa. Nei pazienti non responsivi può essere impiegata la combinazione di un FANS con il tramadolo: questa combinazione consente di ridurre il dosaggio del FANS e, quindi, degli effetti collaterali.

Nel dolore moderato-severo non deve essere preclusa la somministrazione di oppioidi. In questi casi, il fentanyl per via transdermica può essere preso in considerazioni grazie alla dimostrata efficacia e buona tollerabilità a carico dell'apparato digerente.

Bibliografia

1. **Bálint G, Szebenyi B.** Diagnosis of osteoarthritis. *Drugs* 1996; 52:1-13.
2. **Jakobsson U, Hallberg IR.** Pain and quality of life among older people with rheumatoid arthritis and/or osteoarthritis: a literature review. *J Clin Nurs.* 2002; 11(4):430-443.
3. **Hinton R, Moody RL, Davis AW, Thomas SF.** Osteoarthritis: diagnosis and therapeutic considerations. *Am Fam Physician* 2002; 65:841-848.
4. **Barlow J.** How to use education as an intervention in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15:545-558.
5. **O'Reilly S, Doherty M.** Lifestyle changes in the management of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15:559-568.
6. **McCull GJ.** Pharmacological therapies for the treatment of osteoarthritis. *Med J Aust* 2001; 175 (Suppl):S108-S111.
7. **McCarberg BH, Herr KA.** Osteoarthritis. How to manage pain and improve patient function. *Geriatrics* 2001; 56:14-17, 20-22, 24.
8. **World Health Organization.** Cancer pain relief. 2nd ed. Geneva: WHO, 1996.
9. **Peat G, Croft P, Hay E.** Clinical assessment of the osteoarthritis patient. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15:527-544.
10. **Williams HF, Ward JR, Egger**

- MJ, *et al.* Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 1993; 36:1196-1206.
11. **Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, *et al.*** Comparison of an anti-inflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 1991; 325: 87-91.
 12. **Moore RA, Phillips CJ.** Cost of NSAID adverse effects to the UK National Health Service. *J Med Econ* 1999; 2:45-55.
 13. **Zeidler H.** Epidemiology and economics of NSAID-induced gastropathy. *Scand J Rheumatol* 1992; 92 (Suppl):3-8.
 14. **G.Chérié Lignière, U. Tamborini.** *L'Artrosi* 1994, Ed Masson; pp 47-50.
 15. **Elliott SL, Yeomans ND, Buchanan RRC, *et al.*** Efficacy of 12 months misoprostol as prophylaxis against NSAID-induced gastric ulcers. *Scand J Rheumatol* 1994; 23:171-176.
 16. **Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, *et al.*** Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123:241-249.
 17. **Agrawal NM, Roth S, *et al.*** Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer. *Ann Intern Med* 1991; 115:195-200.
 18. **Jensen DM, Cheng S, Kovacs TOG, *et al.*** A controlled study of ranitidine for the prevention of recurrent hemorrhage from duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1994; 330:382-386.
 19. **Jones DB, Howden CW, Burget DW, *et al.*** Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs. *Gut* 1987; 28:1120-1127.
 20. **Laine L, Harper S, Simon T, *et al.*** A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999; 117:776-783.
 21. **Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD.** Efficacy, tolerability and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 325:619-627.
 22. **Geba GP, Weaver AL, Polis AB, *et al.*** Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee. A randomized trial. *JAMA* 2002; 287:64-71.
 23. **Boissier C, Perpoint B.** Acceptability and efficacy of two associations of paracetamol with a central analgesic (dextropropoxyphene or codeine): comparison in osteoarthritis. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 990-995.
 24. **Desmeules J, Gascon MP, Dayer P *et al.*** Impact of environmental and genetic factor on codeine analgesia. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41:23-26.
 25. **Collart L, Luthy C, Dayer P.** Multimodal analgesic effect of tramadol. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 223-228.
 26. **Roth SA.** Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough osteoarthritis pain. *J Rheumatol* 1998; 25:1358-1363.
 27. **Dalgin P and the TPS-OA Study Group.** Comparison of tramadol and ibuprofen for the chronic pain of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (suppl 9): 86.
 28. **Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, *et al.*** Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260:275-285.
 29. **Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, *et al.*** Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267:331-340.
 30. **Liao S, Hill JF, Stubbs RJ.** The effect of food on the bioavailability of tramadol. *Pharm Res* 1992; Suppl. 9/19:S308.
 31. **Raffa RB, Nayak RK, Liao S, *et al.*** The mechanisms of action and pharmacokinetics of tramadol hydrochloride. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6:485-497.
 32. **Budd K.** The efficacy of tramadol hydrochloride in the treatment of acute and chronic pain. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6: 507-512.
 33. **Cossmann M, Kohnen C.** General tolerability and adverse event profile of tramadol hydrochloride. *Rev Contemp Pharmacother* 1995; 6:513-531.
 34. **Lee CR, McTavish D, Sorkin FM.** Tramadol - a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993; 46:113-140.
 35. **Driessen B, Reimann W.** Interaction of the central analgesic tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain *in vitro*. *Br J Pharmacol* 1992; 105:147-151
 36. **Schnitzer JT, Kamin M, Olson WH.** Tramadol allows reduction of naproxen dose among patient with naproxen responsive osteoarthritis pain. *Arthr Reumat* 1999; 42: 1370-1377.
 37. **Cicero TJ, Adams EH, Geller A, *et al.*** A postmarketing surveillance program to monitor Ultram (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug Alcohol Depend* 1999; 57:7-22.
 38. **Bamigbade TA, Langford RM.** The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Rev* 1998; 5:155-182.
 39. **McQuay H.** Opioids in pain management. *Lancet* 1999; 353:2229-2232.
 40. **Jeal W, Benfield P.** Transdermal Fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. *Drugs* 1997; 53:109-138.
 41. **Ahmedzai S, Brooks D.** Transdermal Fentanyl versus sustained release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy and quality of life. *J Pain Syntom Manage* 1997; 13:254-261.
 42. **Dellemijn PLI, van Duijn H, Vanneste JAL.** Prolonged treatment with transdermal fentanyl in

- neuropatic pain. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16:220-229.
43. **Allan L, Hays H, Jensen NH, et al.** Randomized crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non cancer pain. *BMJ* 2001; 322:1-7.
 44. **Graham DY, Agrawal NM, Roth SH.** Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol. *Lancet* 1988; 2:1277-1280.
 45. **Saggiaro A, Alvisi V, Blasi A, et al.** Misoprostol prevents NSAID-induced gastroduodenal lesions in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23:273.
 46. **Bolten W, Gomes JA, Stead H, et al.** The gastroduodenal safety and efficacy of the fixed combination of diclofenac and misoprostol in the treatment of osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1992; 31:753-758.
 47. **Geis GS.** Overall safety of Arthrotec. *Scand J Rheumatol* 1992; 96:33-36.
 48. **Graham DY, White RH, Moreland LW, et al.** Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. *Ann Intern Med* 1993; 119:257-262.
 49. **Bardhan KD, Bjarnason I, Scott DL, et al.** The prevention and healing of acute non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal mucosal damage by misoprostol. *Br J Rheumatol* 1993; 32:990-995.
 50. **Valentini M, Cannizzaro R, Poletti M, et al.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for cancer pain: comparison between misoprostol and ranitidine in prevention of upper gastrointestinal damage. *J clin Oncol* 1995; 13:2637-2642.
 51. **Bianchi-Porro G, Lazzaroni M, Petrillo M.** Double-blind double-dummy endoscopic comparison of the mucosal protective effects of misoprostol vs. ranitidine on naproxen-induced mucosal injury to the stomach and duodenum in rheumatic patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:663-667.
 52. **Raskin JB, White RH, Jaszewski R, et al.** Misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced ulcers: a prospective, double-blind, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:223-227.

Pubblicità PPG