

ALSAL^{SA}



Volume n° 2
2015

INTERNATIONAL JOURNAL OF

EXPERIMENTAL

& CLINICAL

RESEARCH

**Risoluzione del dolore a lungo termine
con una formulazione a rilascio
prolungato di ossicodone/naloxone
ad alte dosi**

V.A. Guardamagna

EDIZIONE ITALIANA

Editor in Chief

Giorgio Lambertenghi Deliliers (Italy)

Editorial Board

J. Almeda (Portugal)
A. Arun (Ireland)
M. Basaronoglu (Turkey)
P. Bucher (Switzerland)
F. Cardia Salman (Brazil)
A. Ceriello (Spain)
J. Freire de Carvalho (Brazil)
J.C. Kasky (Uk)
M. Kubal (India)
J. Reyes Llorena (Cuba)
M. Miravittles (Spain)
R. Mendez (Puerto Rico)
D. Mona (Switzerland)
G. Popovic (Serbia)
F. Polverino (Usa)
M. Scarpellini (Italia)
T. Sapundzhieva (Bulgaria)
P. Tonino (Usa)
E. Volpi (Brazil)

Editorial Office

Alberto Salini (Production Manager)
Stefano Salini (Peer Review Manager)

Editore

Aisal SA (Ch)

Norme redazionali per gli Autori

Gli Autori dei contributi sono gli unici responsabili del loro contenuto e della riproduzione nelle immagini allegate.

L'accettazione dei contributi è comunque subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere del direttore responsabile. Il testo dovrà essere editato utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. Gli Autori dovranno effettuare le correzioni ed il riinvio (entro e non oltre 7 giorni dal ricevimento) della prima bozza del lavoro. Gli Autori dovranno ottenere l'autorizzazione di "Copyright" nel caso in cui nel testo sono riportate fotografie, figure, grafici, tabelle od altro materiale iconografico già pubblicato altrove. tale materiale dovrà essere corredato dalla dicitura "per concessione di ..." accompagnato dalla citazione fedele della provenienza. Il manoscritto dovrebbe essere così composto:

Titolo

- Conciso e informativo;
- Nome, Cognome degli Autori, istituzione di appartenenza senza abbreviazioni;
- Nome, Cognome, Foto, Indirizzo, Telefono, Fax, E-mail del 1° Autore al quale sarà indirizzata la corrispondenza.

Introduzione

- Sintetica ed esauriente per far comprendere lo scopo del manoscritto.

Parola Chiave

- È auspicabile indicare un minimo di 3 parole.

Corpo dell'articolo

- Il contenuto non può essere inferiore alle

20 cartelle dattiloscritte (2.000 battute cad.) compresa la bibliografia. L'articolo può essere corredato da iconografie in file ad alta risoluzione (formati: jpg, eps, tif). Le citazioni bibliografiche dovranno essere essenziali ma numerate con il numero arabo (1) secondo ordine di comparsa nel testo.

Bibliografia

- Si richiede di consultare e aderire alle indicazioni riportate nel sito *International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References.*

Avvertenze ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio ed impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Indirizzo per la corrispondenza

Il materiale da pubblicare va indirizzato a:
IJE&CR c/o AISAL SA
Via Pian Scairolo 11
6915 Pambio Noranco
Lugano (Switzerland)

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.

Risoluzione del dolore a lungo termine con una formulazione a rilascio prolungato di ossicodone/naloxone ad alte dosi

V. A. GUARDAMAGNA

Introduzione

L'ossicodone è l'oppiaceo del III° gradino della scalaOMS più utilizzato nel trattamento del dolore di grado moderato/severo ma, come con gli altri analgesici oppioidi, il suo uso può comportare effetti collaterali fastidiosi, in particolare quelli a carico dell'apparato gastrointestinale, quali nausea, vomito e, soprattutto, costipazione.

È ampiamente dimostrato come il naloxone per via orale sia in grado di ridurre gli effetti collaterali gastrointestinali correlati all'uso degli oppioidi.¹ In particolare, il naloxone a rilascio prolungato, se assunto per via orale, esercita la propria azione antagonista quasi esclusivamente a livello dei recettori intestinali, a causa del suo massivo metabolismo epatico di primo passaggio (biodisponibilità <3%).

Al contrario, a causa della spiccata affinità sul recettore oppioide del tratto intestinale, il naloxone esercita un antagonismo competitivo locale nei confronti di altri oppiacei, riducendo così la disfunzione intestinale senza interferire assolutamente sull'azione antalgica dell'agonista, assicurandone la piena efficacia terapeutica senza gli sfavorevoli effetti collaterali gastrointestinali.

Numerosi studi clinici hanno dimostrato come ossicodone/naloxone (OXN PR) a rilascio prolungato ed in rapporto agonista:antagonista 2:1 possenga un'efficacia analgesica so-

*Direttore U.O. Cure Palliative e Terapia del Dolore
IRCCS Istituto Europeo di Oncologia IEO*

Corresponding Author

*IEO Via Ripamonti, 435 - 20141 Milano (MI) - Italy
Tel. +39 294372297 / 0103
vittorio.guardamagna@ieo.it <http://www.ieo.it>*

Key words: *dolore cronico degenerativo, ossicodone/naloxone ad alte dosi, tollerabilità, funzionalità intestinale, somministrazione a lungo termine*

vrapponibile, se non superiore a quella di ossicodone o morfina in monoterapia.²⁻⁴

Il dosaggio massimo die di OXN PR approvato in Europa nel Luglio del 2015 è stato innalzato a 160/80 mg al giorno; anche a questi dosaggi, è stato dimostrato che OXN PR è efficace e sicuro nella gestione del dolore.

Viene qui illustrato e discusso lo studio OXN3505 ed i suoi principali risultati, disegnato per confermare l'efficacia analgesica ed il favorevole profilo di tollerabilità di OXN PR a dosaggi elevati, e somministrato a lungo termine ed i cui principali riscontri sono stati presentati al recente congresso internazionale dell'*European Pain Federation* (EFIC) nel settembre scorso.

Materiali e metodi

Lo studio ha arruolato pazienti, di età ≥ 18 anni, già in trattamento con un analgesico oppiaceo maggiore ad alti dosaggi (equivalenti a 100–160 mg di ossicodone al giorno) da almeno 5 settimane, a causa di dolore correlato a patologia oncologica o affetti da dolore cronico degenerativo. Lo studio, randomizzato in doppio cieco con una fase di estensione in aperto, dopo un periodo di run-in di 4 settimane, prevedeva la randomizzazione dei pazienti (1:1) a 5 settimane di trattamento con OXN PR (OXN 100/50 mg – 160/80 mg PR al giorno) o Ossicodone PR (Oxy PR, 100 – 160 mg die) (figura 1). Durante la fase di run-in era permessa una *dose escalation* di oppiaceo, per raggiungere una dose stabile ed efficace, e che era anche la dose-equivalente iniziale di OXY o OXN-PR somministrate alla randomizzazione. È importante sottolineare che il passaggio a OXN PR è stato graduale, in doppio cieco e riguardava la dose giornaliera di naloxone nei 4 giorni della prima settimana dopo la randomizzazione. Nella successiva fase di estensione di 24 settimane “open label”, tutti i pazienti sono stati trattati con dosi giornaliere di OXN PR fino a 180/90 mg. Nei pazienti in precedenza randomizzati a OXY-PR, il passaggio a OXN-PR è stato eseguito durante la prima settimana in una maniera simile a quella della fase ran-

domizzata. La titolazione alla massima dose giornaliera di OXN PR 180/90 mg era permessa a partire dalla prima settimana. Erano permessi i seguenti trattamenti aggiuntivi: Oxy IR (rilascio immediato) come analgesico rescue (15–25 mg, per un massimo di 6 dosi/die) e bisacodile come lassativo rescue (10 mg/die per via orale). L'obiettivo primario dello studio era la dimostrazione della non-inferiorità di OXN-PR rispetto a OXY-PR nel controllo del dolore per 24 ore basato sui valori della Pain Intensity Scale (Numerical Rating Scale, NRS: scala a 11 punti, dove 0 significa nessun dolore e 10 il massimo dolore immaginabile) riportati nei diari dei pazienti a ciascuna visita in doppio cieco. Gli obiettivi secondari erano: punteggio medio del dolore nelle 24 ore, uso di farmaci analgesici rescue, tollerabilità (eventi avversi [AE] monitorati a ciascuna visita), efficacia e tollerabilità durante la fase di estensione a 24 settimane. Questo studio è stato approvato dai Comitati Etici locali e tutti i pazienti hanno dato il proprio consenso informato scritto. La non-inferiorità di OXN PR rispetto a Oxy PR è stata valutata statisticamente mediante l'ipotesi nulla che il rapporto del dolore medio nelle ultime 24 ore tra i due trattamenti fosse $\geq 120\%$. Le analisi sono state eseguite sulla popolazione valutabile secondo protocollo. Il test di Wilcoxon Ranks sum è stato usato per valutare la differenza nell'uso dei farmaci rescue tra i due gruppi di trattamento.

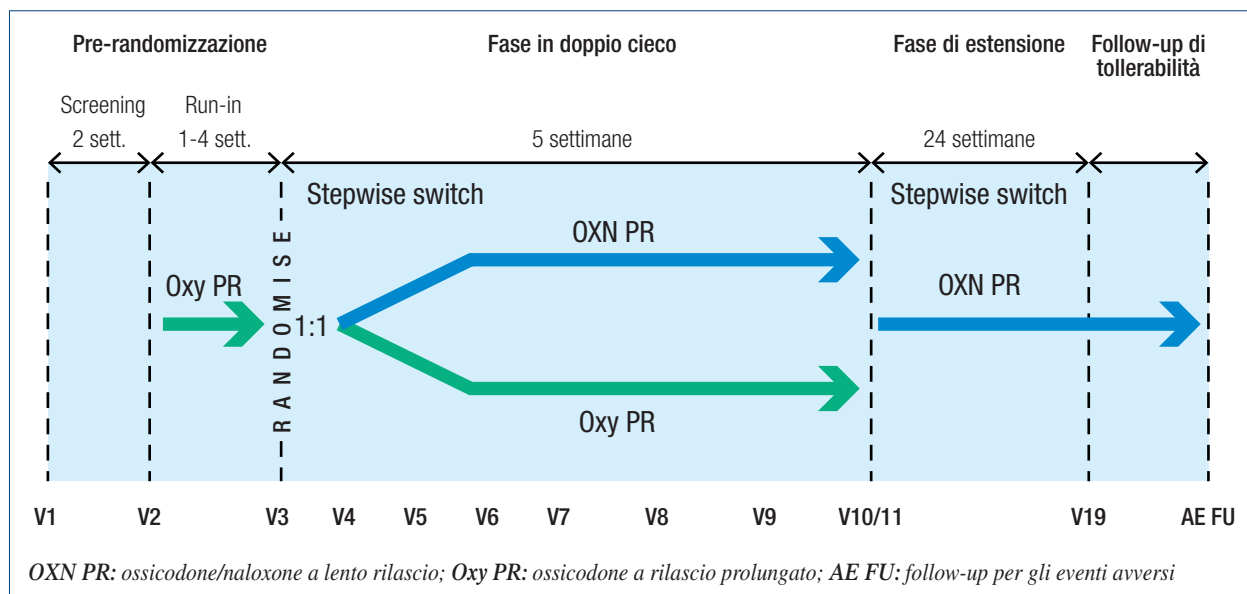


Fig. 1 – Disegno dello studio

Risultati

Popolazione in studio

Sono stati randomizzati complessivamente 243 pazienti (OXN PR, n = 123; Oxy PR, n = 120). La full analysis population era composta da 225 pazienti (OXN PR, n = 112; Oxy PR, n = 113), la popolazione valutabile secondo protocollo da 192 pazienti (OXN PR, n = 93; Oxy PR, n = 99) e quella valutabile per la tollerabilità da 243 pazienti (OXN PR, n = 123; Oxy PR, n = 120). 189 hanno partecipato alla fase di estensione "open-label". La tabella 1 mostra il numero di pazienti trattati con ciascun dosaggio (full analysis population).

Efficacia

La figura 2 mostra i punteggi medi del dolore nelle 24 ore durante la fase in doppio cieco. La non-inferiorità di OXN PR rispetto a Oxy PR è risultata statisticamente significativa ($p < 0.001$).

I punteggi medi del dolore nelle 24 ore nel gruppo trattato con OXN PR sono stati mantenuti allo stesso livello durante la fase di estensione (figura 3).

Il punteggio mediano del dolore era 4,0 sia nei pazienti trattati con Oxy PR nella fase in doppio cieco che in quelli rimasti in

Tabella 1 – Numero di pazienti per ciascun dosaggio (full analysis population)

Dosaggio ossicodone (mg)	Fase in doppio cieco		Fase di estensione
	OXN PR (n = 112)	Oxy PR (n = 113)	OXN PR (n = 189)
100	40 (35,71%)	42 (37,17%)	50 (26,46%)
120	26 (23,21%)	30 (26,55%)	47 (24,87%)
140	15 (13,39%)	13 (11,50%)	22 (11,64%)
160	31 (27,68%)	28 (24,78%)	46 (24,34%)
180	-	-	24 (12,70%)

Il dosaggio è stato definito come la dose più elevata assunta per più di 7 giorni consecutivi

terapia con OXN PR. In tutti i sottogruppi suddivisi per tipo di dosaggio (da 100/50 mg a 180/90 mg di OXN PR) la risposta analgesica è stata simile.

I pazienti hanno assunto <1 dose media di farmaco rescue di Oxy IR 10 - 15 mg per tutta la durata della fase randomizzata dello studio. Alla settimana 5 nella popolazione valutabile secondo protocollo non sono state osservate differenze significative tra i gruppi di trattamento in termini di frequenza ($p = 0.5$) o di dose ($p = 0.4$) di farmaco rescue.

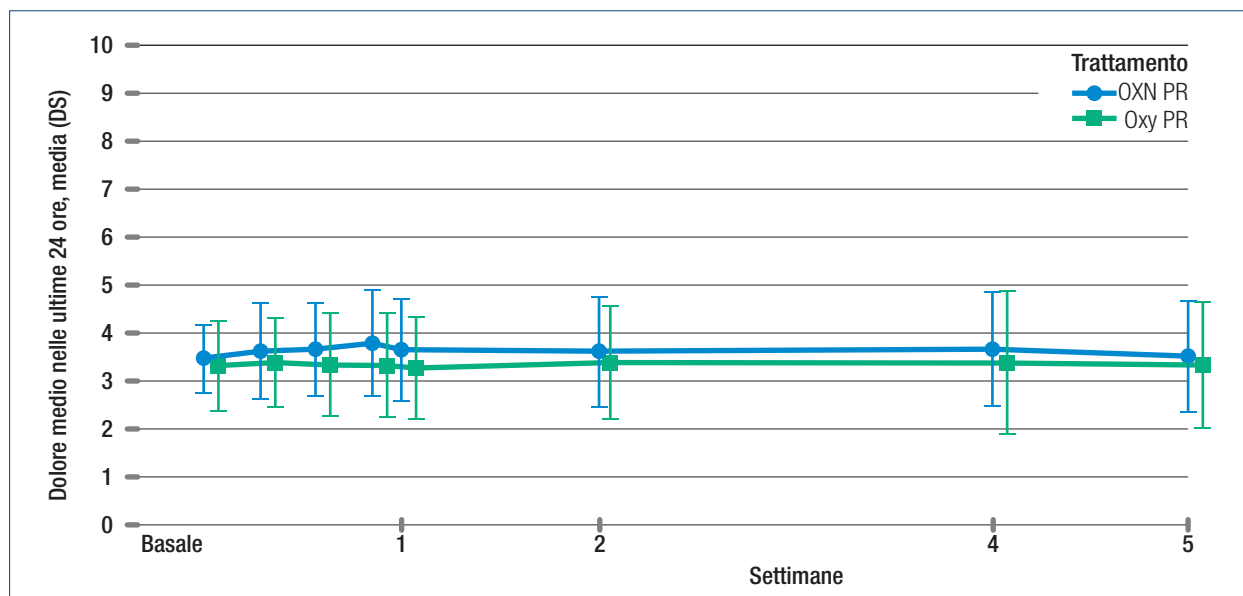


Fig. 2 – Punteggi medi del dolore nelle 24 ore durante la fase di trattamento in doppio cieco (popolazione valutabile secondo protocollo)

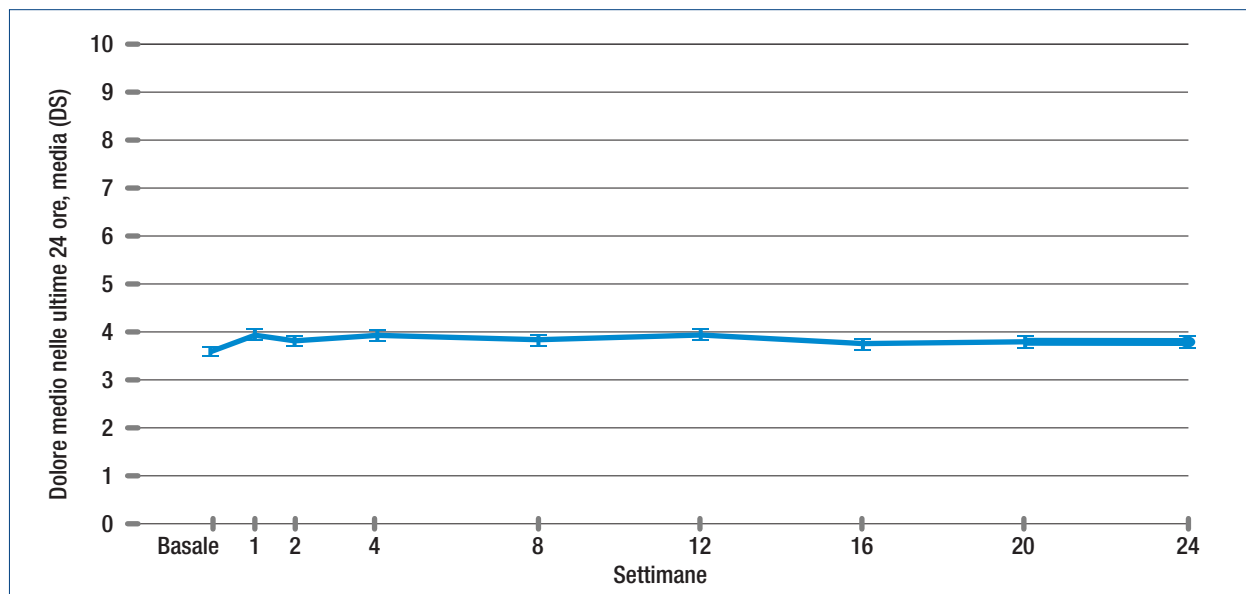


Fig. 3 – Punteggi medi del dolore nelle 24 ore durante la fase di estensione (popolazione valutabile per la tollerabilità)

Tollerabilità

Durante la fase in doppio cieco, gli AE sono risultati sovrapponibili nei due gruppi di trattamento (tabella 2). La maggior parte degli AE che avevano una frequenza > 1% erano reazioni avverse note degli oppioidi. Molti degli AE correlati nel gruppo trattato con OXN PR avevano un basso livello di

causalità (cioè erano solo possibilmente correlati al trattamento) mentre il numero di pazienti con AE probabilmente o certamente correlati al trattamento era sovrapponibile tra i due gruppi. Nella fase open-label, 128 pazienti (65,6%) hanno riportato 452 AE. Gli AE più frequenti ($\geq 5\%$) erano: dolore (16 [8,2%]), diarrea (17 [7,7%]), cefalea (13 [6,7%]),

Tabella 2 – Sintesi degli AE più comuni osservati nella fase di trattamento in doppio cieco (popolazione valutabile per la tollerabilità)

Eventi avversi	OXN PR (n = 123) N (%)	Oxy PR (n = 120) N (%)
Pazienti con ≥ 1 AE	67 (54,5)	57 (47,5)
Pazienti con ≥ 1 AE correlato ^a	47 (38,2)	29 (24,2)
Pazienti con ≥ 1 SAE	10 (8,1)	9 (7,5)
Pazienti con ≥ 1 SAE correlato ^a	8 (6,5)	5 (4,2)
Pazienti deceduti	1 (0,8)	3 (2,5)
AE correlati ^a più frequenti		
Nausea	10 (8,1)	5 (4,2)
Iperidrosi	7 (5,7)	3 (2,5)
Diarrea	5 (4,1)	4 (3,3)
Dolore addominale	4 (3,3)	4 (3,3)
Sindrome da sospensione del farmaco	4 (3,3)	1 (0,8)
Irrequietezza	4 (3,3)	1 (0,8)
Vertigini	4 (3,3)	0

Legenda: ^a Lo Sperimentatore ha considerato l'AE come "improbabilmente", "possibilmente", "probabilmente" o "certamente" correlato al farmaco in studio

stipsi (12 [6,2%]), nausea (12 [6,2%]) e iperidrosi (11 [5,6%]). In 57 pazienti (29,2%) è stata stabilita una correlazione causale dei 162 AE con il farmaco in studio. La maggior parte degli AE era di grado lieve/moderato; nel 14,4% dei pazienti gli AE erano gravi.

Discussione

Anche ai dosaggi giornalieri più alti, OXN-PR ha dimostrato un'efficacia sovrapponibile a quella di Oxy-PR; alti dosaggi di naloxone per os in formulazione PR non sembrano quindi avere un impatto sull'efficacia analgesica dell'agonista. Non è stata osservata alcuna differenza significativa sull'uso di farmaci analgesici rescue nei due gruppi di trattamento. Considerando il generale miglioramento della funzionalità intestinale, valutata nello studio per mezzo di scale specifiche come il BFI (Bowel Function Index) e gli eventi avversi riportati, il profilo globale di tollerabilità delle dosi giornaliere più elevate di OXN PR, comprese tra 100/50 mg e 180/90 mg, è risultato simile a quello osservato in studi eseguiti con dosaggi giornalieri più bassi di OXN PR (tra 20/10 mg e 80/40 mg di OXN PR).

Globalmente, questo studio dimostra che il trattamento con OXN PR a dosi giornaliere fino a 180/90 mg è ben tollerato ed efficace nel lungo termine.

Al fini di una corretta interpretazione dei risultati dello studio OXN3505, è bene sottolineare il contesto clinico in cui i dati sono stati raccolti, e cioè pazienti già in trattamento con alti dosaggi di oppiaceo e con dolore ben controllato da quest'ultimo. In pazienti con dolore moderato-severo non controllato dai farmaci del I° e II° gradino OMS e naive agli oppiacei forti, un recente studio⁴ ha invece dimostrato un risultato analgesico maggiore per OXN-PR, sensibilmente più efficace e meglio tollerato rispetto a morfina o OXY-PR.

Secondo studi recenti, dosi minime di antagonista oppioide possono migliorare l'efficacia analgesica di un agonista riducendone, al tempo stesso, le dosi necessarie. Il meccanismo sarebbe connesso a una diversa regolazione della Proteina-G comunemente legata al recettore degli oppiacei. Nello studio OXN3505, alti dosaggi di OXN-PR sono risultati equianalgesici di OXY-PR, a testimonianza di come l'effetto sistemi-

co del naloxone -incrementato posologicamente in modo graduale- risulti clinicamente irrilevante.

La grande rilevanza di questo studio sta nella dimostrazione, in particolare, del possibile utilizzo della innovativa associazione ossicodone-naloxone per il trattamento di forme dolorose anche di grado severo, siano esse correlate a patologia oncologica o degenerativa, sfruttando il beneficio di tale associazione sulla diminuzione della costipazione indotta da oppioidi, che sappiamo essere una problematica di notevole impatto clinico e caratterizzante la scarsa aderenza alla terapia da parte del paziente, spesso politrattato e affetto da comorbilità che concorrono al quadro di stipsi.

Il dover effettuare uno shift ad altro analgesico oppioide per il raggiungimento della dose massima, in particolare ad alto dosaggio, nella pratica clinica si manifesta infatti con un peggioramento, spesso drammatico, del problema della stipsi da oppioide, effetto peraltro non sempre dose-dipendente.

Inoltre, la possibilità di assunzione dell'associazione ossicodone-naloxone anche ad alti dosaggi consente trattamenti a lungo termine nonostante gli inevitabili adeguamenti posologici imposti dalla problematica della tolleranza. Tutto ciò ha un risvolto positivo clinico in particolare nel trattamento del dolore nel paziente anziano.

In pochi anni, il consumo degli oppiacei negli USA è aumentato circa del 500% determinando una netta divaricazione tra pazienti recuperati sotto il profilo clinico, e situazioni invece evolute in comportamenti *devianti* (abuso, addiction, effetti collaterali cronici, overdose, morti accidentali).

Ben diversa è la situazione europea, ed in particolare quella italiana, caratterizzata da percentuali purtroppo ancora elevate di under-treatment del dolore cronico e, in particolare, di un persistente sotto-utilizzo dei farmaci oppiacei.

Fino ad oggi le ragioni del "*under-treatment*", oltre a dipendere dall'abitudine di molti clinici di ricorrere agli oppiacei solo nella fase terminale di malattia, risiedevano anche nella scarsa conoscenza delle varie opzioni terapeutiche disponibili, e soprattutto dei criteri di appropriatezza prescrittiva, e gli effetti collaterali sgradevoli di questa classe di farmaci, in particolare quelli gastrointestinali. Stante le controindicazioni ed i limiti sia dei farmaci del 1° gradino WHO (FANS, paracetamolo), che del 2° gradino WHO (codeina, tramadolo), un rapido impiego degli oppiacei forti a basso dosaggio, "sal-

tando” di fatto il 2° gradino, è ora incoraggiato dalle Linee Guida nazionali ed internazionali (ESMO 2012, EAPC 2012, AIOM 2012) anche per il trattamento del dolore moderato (NRS 4-6). La possibilità di disporre oggi della combinazione agonista-antagonista oppiaceo, presidio terapeutico subito efficace e in larga parte “sgravato” dall’oneroso effetto collaterale gastrointestinale, ha modificato sostanzialmente lo scenario clinico.

Le società scientifiche internazionali sottolineano altresì l’importanza di prescrivere i farmaci oppiacei in pazienti ben selezionati e che mostrano sin dall’inizio una risposta favorevole al trattamento, verificando attentamente nel tempo sia l’evoluzione della sindrome dolorosa che la necessità di continuare il trattamento, al fine di contenere quanto più possibile il rischio di effetti collaterali, abuso ed altre finalità non terapeutiche.

Bibliografia

1. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, Nadstawek J, Hopp M, Ruckes C, Wirz S, Fleischer W, Reimer K. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain*. 2009 Jan;13(1):56-64.
2. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Müller-Lissner S, Löwenstein O, De Andrés J, Troy Ferrarons J, Bosse B, Krain B, Nichols T, Kremers W, Reimer K. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin*. 2008 Dec;24(12):3503-12
3. Mercadante S, Giarratano A: Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in chronic pain management. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22:161-166.
4. Ueberall MA, Mueller-Schwefe GH. Safety and efficacy of oxycodone/naloxone vs. oxycodone vs. morphine for the treatment of chronic low back pain: results of a 12-week prospective, randomized, open-label blinded endpoint streamlined study with prolonged-release preparations. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 1413-1429.
5. Caraceni et al: Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-e68
6. Ripamonti et al: Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii139–vii154, 2012
7. AIOM: Linee guida Terapia del Dolore in Oncologia 2014

