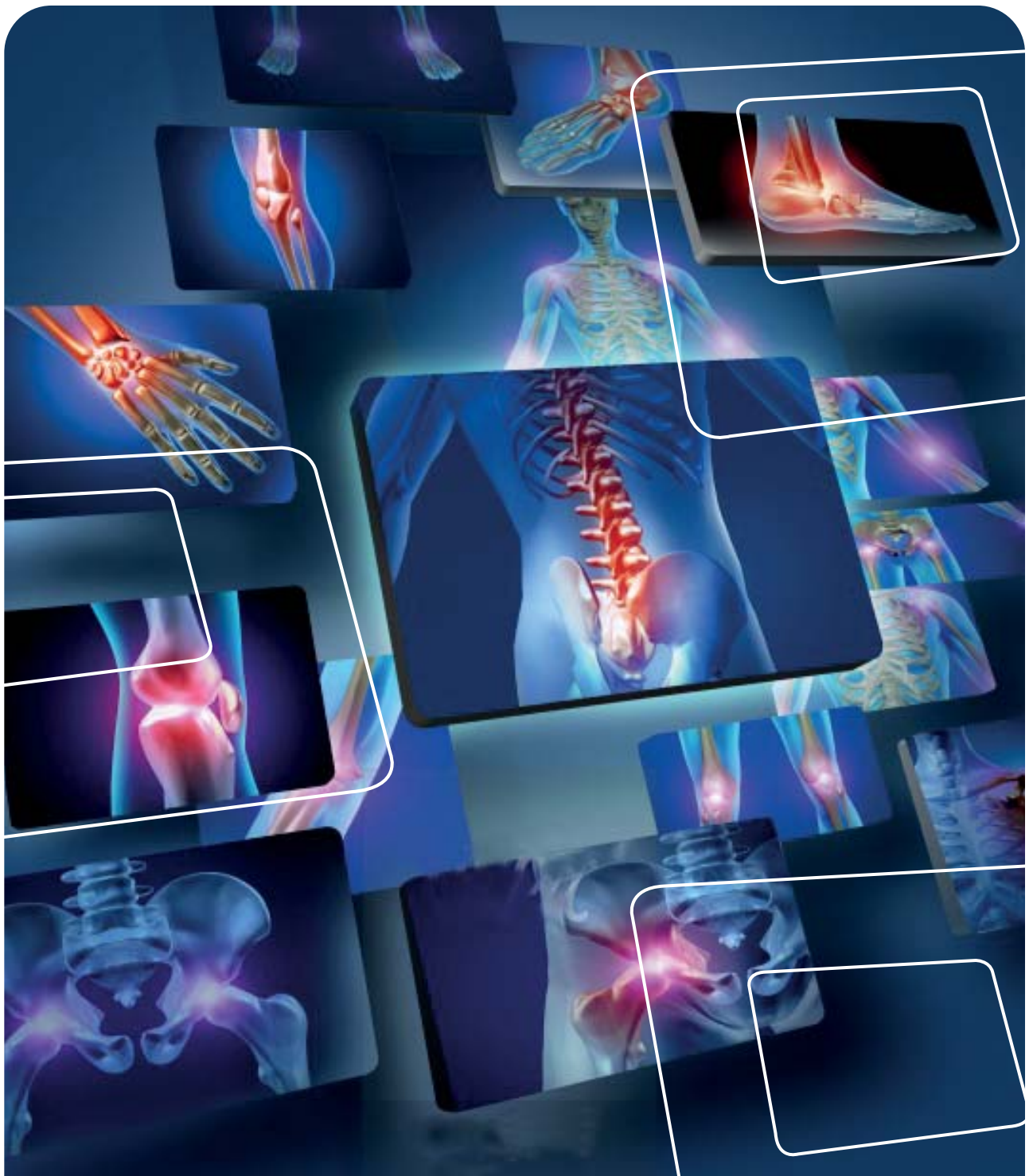


mediFORMAT

Casi clinici sul dolore cronico.
Esperienze con tapentadolo PR



Indice

Prefazione	2
Tapentadolo PR nel dolore centrale post-ictus <i>Maurizio Massetti</i>	3
Tapentadolo PR nella Sclerodermia <i>Cinzia Marrese, Paola Dell'Aia, Annamaria Izzo</i>	5
Tapentadolo PR nel dolore da arto fantasma in paziente con amputazione bilaterale di gamba <i>Antonello Nocella</i>	7
Tapentadolo PR nel dolore neuropatico da arto fantasma <i>Laura Rigotti</i>	9
Tapentadolo PR nella neuropatia diabetica <i>Paola Nosella, Valentina Bernardis, Gabriella Nadalin</i>	11
Tapentadolo PR nella poliartralgia artrosica <i>Alessandro De Ponti</i>	13
Tapentadolo PR nel dolore da cancro in fase metastatica <i>Vincenzo Pota, Maria Caterina Pace, Maria Beatrice Passavanti, Pasquale Sansone, Caterina Aurilio, Manlio Barbarisi</i>	15
Tapentadolo PR nel dolore da sclerosi multipla <i>Andrea Ciarini, Giada del Cucina</i>	17
Tapentadolo PR nella brucellosi <i>Maurizio Massetti</i>	19

Recenti dati indicano che oltre il 25% degli italiani soffre di dolore cronico: si tratta di circa 15 milioni di persone, di cui 7 milioni riferiscono un'intensità moderata e 8,2 milioni un'intensità severa. La lombalgia e il dolore muscoloscheletrico sono tra le forme più diffuse. Le fasce d'età più colpite sono comprese tra i 45 e i 54 anni (27%) e gli over 65 (25%); inoltre, più del 30% delle persone colpite da dolore ha difficoltà a svolgere le normali attività quotidiane.

Il dolore cronico non oncologico rappresenta, da un punto di vista epidemiologico, il tipo di dolore più frequente, responsabile non solo di grande sofferenza per il paziente, ma anche di gravi conseguenze familiari e sociali.

La gestione del malato con dolore cronico è a tutt'oggi difficile e impegnativa sia per il medico curante sia per lo specialista, perché spesso il quadro clinico è complesso, sono presenti comorbidità e malattie cronic-degenerative e la terapia analgesica può risultare di difficile attuazione anche per la necessità di dover ricorrere a più molecole o perché mal tollerata.

In questo scenario, da circa 2 anni è diventata disponibile in Italia una nuova molecola, tapentadolo, che ha rappresentato una reale innovazione sia sul piano farmacologico per il meccanismo d'azione MOR-NRI, sia sul piano clinico per la duttilità d'impiego caratterizzata da elevata efficacia nel dolore sia nocicettivo sia neuropatico e misto e la buona tollerabilità, soprattutto rispetto agli oppioidi tradizionali.

Tapentadolo possiede sia un'azione oppioide mediata dall'agonismo sul recettore μ , sia un'azione noradrenergica, dovuta all'inibizione della ricaptazione della noradrenalina. Tali azioni vengono operate dalla molecola madre senza necessità di attivazione, risultando quindi contemporanee e sinergiche. Il peculiare meccanismo d'azione di tapentadolo rende questa molecola particolarmente efficace nel dolore cronico e nel dolore misto, caratterizzato cioè dalla contemporanea presenza di una componente sia nocicettiva sia neuropatica, come dimostrato negli studi clinici pubblicati a livello internazionale su ampie casistiche di pazienti affetti da artrosi, lombosciatalgia e neuropatia diabetica.

Al contrario, gli effetti collaterali sono minori rispetto agli oppioidi tradizionali, perché le due componenti prese singolarmente hanno un'attività moderata con conseguente riduzione degli effetti collaterali μ -dipendenti. La tollerabilità di tapentadolo risulta decisamente migliore anche rispetto ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), con i quali non condivide né i rischi organo-specifici né le interazioni farmacologiche.

Tapentadolo PR si somministra per os (cpr PR 50-250 mg per 2 volte/die), non deve essere attivato, ha un basso legame con le proteine plasmatiche e il suo metabolismo avviene per glucuronazione, dando luogo a metaboliti inattivi. Queste caratteristiche rendono tapentadolo un farmaco più semplice da gestire, soprattutto per la mancanza di variazioni interindividuali secondarie ad attivazione metabolica e per un basso rischio di interazioni farmacologiche dovute allo spiazzamento dell'albumina o all'interferenza sul sistema dei citocromi epatici.

Di seguito vengono presentati alcuni casi clinici particolarmente interessanti per le caratteristiche di fragilità del paziente e di complessità della condizione clinica, nei quali tapentadolo PR ha permesso una gestione efficace, sicura e relativamente semplice del dolore cronico non oncologico, consentendo una gestione relativamente semplice con buon recupero funzionale e di qualità di vita.

Tapentadolo PR nel dolore centrale post-ictus

Maurizio Massetti

Dipartimento di Emergenza, UO Anestesia, Rianimazione e Terapia del Dolore,
Struttura Semplice di Terapia del Dolore, Area Vasta 5, Ospedale Civile Madonna del Soccorso,
San Benedetto del Tronto (AP)

Introduzione

Si descrive il caso di un paziente di sesso maschile di 53 anni (statura 184 cm, peso 72 kg) affetto da ipercoagulopatia genetica e dolore cronico centrale post-ictale.

Anamnesi

Da un punto di vista anamnestico si rileva quanto segue:

- anamnesi sociale: medico-chirurgica;
- anamnesi familiare: nato a termine, allattamento materno, comuni esantemi;
- anamnesi fisiologica: positiva per vasculopatie;
- anamnesi patologica remota: nel 1999 infarto miocardico, trattato con posizionamento di stent. In seguito, con frequenza media annuale, il paziente si sottopone a coronarografie cui segue, invariabilmente, un posizionamento di stent coronarico (in totale ne sono stati impiantati 13). Ricerche ematologiche e genetiche evidenziano una mutazione per il gene *MTHFR*, da cui deriva un elevato valore ematico di omocisteina (successivamente trattato con acido folico).

Nel 2011 il paziente è vittima di un grave ictus del talamo, che lo lascia emiplegico a sinistra. Il paziente fa ritorno al suo domicilio dopo 3 mesi di riabilitazione.

Dopo l'evento acuto, il percorso riabilitativo garantisce un discreto controllo del dolore; tuttavia, dopo il ritorno a casa, il paziente non ha più modo di proseguire tale trattamento e conseguentemente il dolore ricompare all'emisoma sinistro. Tale dolore risulta ingravescente e poco o nulla responsivo ai diversi trattamenti proposti dal medico curante e da diversi specialisti. Inizialmente viene prescritto tramadolo gocce (fino a 120 gtt in 3 somministrazioni quotidiane); a tramadolo si aggiunge poi pregabalin (150 mg ogni 12 ore); in seguito vengono utilizzati ossicodone (60 mg al giorno in 2 somministrazioni da 30 mg) e diclofenac al bisogno. Amitriptilina è stata utilizzata all'inizio della sintomatologia, ma subito sospesa, poiché non tollerata.

Diagnosi

Viene posta diagnosi di dolore centrale post-ictus, o sindrome talamica; tale condizione è stata descritta più di un secolo fa^[1].

Il paziente, affetto da patologia ipercoagulativa su base genetica, presenta diversi fattori di rischio (oltre alla patologia stessa): sesso maschile ed età (dalla quinta alla sesta decade). La letteratura dimostra che il dolore non è in relazione alle dimensioni della lesione ischemica, che possono anche essere molto limitate, e che esso viene riferito generalmente dopo 3-6 mesi dalla lesione e spesso è descritto come lacerante e di intensità elevata. La sindrome talamica non è ancora stata chiarita dal punto di vista fisiopatologico, ma esistono numerose teorie (sensibilizzazione centrale, disinibizione, lesione del tratto spino-talamico, disadattamento talamico, riverberazione dinamica). Fino al 2009^[2], le linee guida per la farmacoterapia hanno considerato farmaci di prima scelta amitriptilina e pregabalin e di seconda scelta gli oppioidi e lamotrigina.

Trattamento

Il paziente viene visitato a domicilio per l'estrema difficoltà nel trasferimento in Ambulatorio. Appare depresso e sfiduciato; si procede ad anamnesi e visita.

L'emisoma sinistro è paretico: l'arto superiore è sostenuto da reggibraccio in poliestere, l'arto inferiore viene trascinato per la deambulazione (il paziente utilizza un bastone). Il dolore viene descritto di tipo profondo, sordo, con caratteristiche sgradevoli, di intensità severa [*Numeric Rating Scale* (NRS) 9-10] ed è concentrato all'emisoma sinistro, in particolare alla gamba, che il paziente posiziona in vari modi con la mano destra per mitigare il fastidio. Tale sintomatologia algica è particolarmente insopportabile durante la notte, pertanto il riposo fisiologico risulta notevolmente compromesso. È presente deficit sensitivo nell'emisoma interessato. Lo stato generale del paziente è discreto, notevole l'ipotrofia degli arti.

Il paziente è disposto a un ennesimo cambiamento terapeutico, purché il suo dolore venga alleviato. Si propone tapentadolo PR 50 mg ogni 12 ore, con raddoppio del dosaggio dopo 72 ore (in assenza di eventi avversi). Si consiglia la contemporanea assunzione di paracetamolo 1000 mg ogni 8 ore per almeno 2 settimane.

Risultati del trattamento e follow-up

Dopo una settimana si esegue controllo a domicilio. Il paziente aumenta spontaneamente e gradualmente il dosaggio di tapentadolo PR, stimolato da un lieve miglioramento della sintomatologia, e assume 150 mg ogni 12 ore (300 mg/die). Descrive il dolore come più sopportabile con NRS 4 durante il giorno e NRS 8 durante la notte, tuttavia le ore di sonno ristoratore sono raddoppiate (da 2 a 4). Viene riferita una fastidiosa cefalea persistente; il paziente sospende comunque l'assunzione di paracetamolo. Sfruttando l'assenza di eventi avversi importanti e considerando la cefalea come verosimilmente transitoria, si aumenta ulteriormente il dosaggio del farmaco fino a 400 mg/die.

Dopo 2 mesi, il paziente aumenta spontaneamente il dosaggio del farmaco a 300 mg al mattino e 200 mg la sera (500 mg/die) senza effetti collaterali. Riferisce un NRS medio di 6, con circa 5-6 ore di sonno ristoratore.

Attualmente il paziente assume 300 mg di tapentadolo PR ogni 12 ore (600 mg/die) da quasi un anno; l'NRS è in media pari a 4-5, che corrisponde a un dolore moderato: il paziente lo riferisce come molto più sopportabile se confrontato al dolore severo (NRS 9-10) di un anno prima.

Discussione

È stato trattato un dolore severo di tipo centrale, notoriamente difficile, con un solo farmaco, tapentadolo. Il paziente ha aggiustato la terapia anche in virtù della sua cultura medica dopo aver letto le pubblicazioni disponibili su tapentadolo, che ne dimostrano l'efficacia sul dolore neuropatico e l'ottima tollerabilità^[3,4]. Dopo un anno di terapia continuativa con dosi elevate (500-600 mg/die), il paziente non accusa a tutt'oggi eventi avversi degni di nota. Inoltre, la qualità di vita è diventata accettabile se confrontata con quella precedente, infatti ora non è il dolore a impedire al paziente una vita perfettamente normale, ma la sua menomazione post-ictus.

Bibliografia

1. Déjerine J, Roussy G. Le syndrome thalamique. *Rev Neurol (Paris)* 1906; 14: 521-32
2. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol* 2009; 8: 857-68
3. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DJ, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 151-62
4. Afilalo M, Morlion B. Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain. *Pain Physician* 2013; 16: 27-40

Tapentadolo PR nella Sclerodermia

Cinzia Marrese, Paola Dell'Aia, Annamaria Izzo
 Presidio Nuovo Regina Margherita, Roma

Introduzione

Si descrive il caso di una paziente di sesso femminile di 70 anni affetta da oltre 25 anni da Sclerodermia e dolore cronico articolare.

Anamnesi

Da un punto di vista anamnestico si rileva quanto segue:

- anamnesi sociale: pensionata;
- anamnesi patologica remota: Sclerodermia *long standing* da 25 anni, *non responder* ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e con controindicazione a terapia infusionale con iloprost.

Indagini richieste e risultati

Valutazione radiologica delle articolazioni interfalangea prossimale e distale delle mani (**Figura 1**).



Figura 1. Mano sinistra. Radiologicamente: marcata alterazione morfostrutturale delle ossa carpali e in sede carpo metacarpale con pressoché totale riduzione dell'ampiezza delle emirime articolari; marcata riduzione in ampiezza delle emirime articolari si documenta anche in sede interfalangea prossimale e distale. Si associa la presenza di grossolane calcificazioni dei tessuti molli periarticolari. Obiettivamente: atteggiamento in iperflessione con anchilosi delle articolazioni interfalangee prossimali del II e V raggio.

Diagnosi

Paziente affetta da Sclerodermia, con diffuse e marcate calcificazioni a livello dei tessuti molli sottocutanei come per calcinosi ectopica (vedi Figura 1).

I malati di sclerosi sistemica presentano un coinvolgimento articolare a livello delle mani e dei piedi, con artralgie, artriti e tenosinoviti, fino alla contrattura in flessione e rigidità articolare. Alcune forme di sclerosi sistemica, come la CREST (*calcinosis, Raynaud phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, and telangiectasia*), possono essere complicate da calcificazioni ectopiche, dette calcinosi, costituite da noduli sottocutanei di fosfato e carbonato di calcio, a livello delle dita delle mani, che possono ulcerare e provocare infezioni secondarie.

Trattamento

La paziente inizia trattamento farmacologico per controllo del dolore con tapentadolo PR 50 mg per 2 volte/die per 2 settimane e successivamente 3 volte/die per 2 mesi e poi 4 volte/die per altri 3 mesi pari a 200 mg/die.

Contemporaneamente viene iniziato un programma riabilitativo delle mani (un'ora di trattamento 2 volte la settimana per 4 settimane, con 2 cicli a distanza di 2 mesi).

La scelta di tapentadolo PR è stata fatta in considerazione della buona efficacia sul dolore articolare e sull'ottimale profilo di tollerabilità di questo analgesico, già dimostrati in altre più comuni artropatie quali l'artrosi^[1-3].

Risultati del trattamento e follow-up

La paziente presenta inizialmente dolore articolare intenso con ulteriore limitazione della mobilità e difficoltà a eseguire un programma riabilitativo^[4].

Il trattamento con tapentadolo PR ha notevolmente contenuto il dolore, consentendo un miglioramento complessivo del quadro clinico (Tabella 1).

Scala	T0	T1 45 giorni	T2 3° mese
HAMIS mano dx (<i>Hand Mobility in Scleroderma</i>)	10,2 ± 3,8	9,7 ± 2,1	7,9 ± 2,1
HAMIS mano sn	9,8 ± 1,6	9,2 ± 1,4	7,6 ± 1,8
FTP mano dx (<i>fingertip to palm distance in flexion; cm</i>)	3,60 ± 0,58	2,16 ± 0,74	1,96 ± 0,9
FTP (cm) mano sn	3,43 ± 0,66	1,98 ± 0,58	1,75 ± 0,6
HAQ DI (<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>)	1,35 ± 1,2	0,85 ± 0,92	0,65 ± 0,9
SHAQ (<i>Scleroderma Health Assessment Questionnaire</i>)	1,45 ± 0,25	1,25 ± 0,20	1,09 ± 0,3
VAS Patient	80	40	50
VAS Physician	70	45	30

Tabella 1. Intensità del dolore, stato di salute e funzionalità articolare durante trattamento con tapentadolo PR associato al programma riabilitativo

Discussione

Il trattamento farmacologico continuativo con tapentadolo PR risulta in grado di modulare la sintomatologia dolorosa articolare senza effetti collaterali e, supportato dal programma riabilitativo, ottiene risultati efficaci che si mantengono nel corso del follow-up a 6 mesi.

Bibliografia

1. Afilalo M, Etropolis MS, Kuperwasser B, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 489-505
2. Steigerwald I, Müller M, Kujawa J, et al. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release with tapentadol immediate release on-demand for management of severe, chronic osteoarthritis-related knee pain: results from an open-label, phase 3b study. *J Pain Res* 2012; 5: 121-38
3. Steigerwald I, Schenk M, Lahne U, et al. Effectiveness and tolerability of tapentadol prolonged release compared with prior opioid therapy for the management of severe, chronic osteoarthritis pain. *Clin Drug Investig* 2013; 13: 607-19
4. Rannou F, Poiraudou S, Berezné A, et al. Assessing disability and quality of life in systemic sclerosis: construct validities of the Cochin Hand Function Scale, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Systemic Sclerosis HAQ, and Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 94-102

Tapentadolo PR nel dolore da arto fantasma in paziente con amputazione bilaterale di gamba

Antonello Nocella

Medicina fisica e riabilitativa, Ospedale di Passignano sul Trasimeno (PG)

Introduzione

Si descrive il caso di un paziente di sesso maschile di 72 anni, affetto da dolore da arto fantasma conseguente ad amputazione bilaterale di gamba per ischemia critica.

Anamnesi

Da un punto di vista anamnestico si rileva quanto segue:

- anamnesi sociale: pensionato;
- anamnesi patologica remota: nel 1987 il paziente subisce un politrauma secondario a incidente sul lavoro e si sottopone a interventi chirurgici di riduzione delle fratture e osteosintesi agli arti inferiori e all'arto superiore sinistro. Nel 1991 si sottopone a colecistectomia per calcolosi biliare. Nel 2002 subisce l'amputazione della gamba sinistra, sottoposta successivamente nel 2007 a revisione del moncone con prossimalizzazione dello stesso. Nel gennaio 2011 il paziente presenta un'emorragia diverticolare con successivo intervento chirurgico d'urgenza di sigmoidectomia e confezionamento di colostomia, mentre a febbraio si esegue un secondo intervento di amputazione alla gamba destra per ischemia critica. Fino all'amputazione del febbraio 2011 il paziente risulta in grado di deambulare con ausilio di un bastone singolo per tragitti medi, utilizzando una carrozzina ad autospinta per i lunghi spostamenti, che è in grado di gestire autonomamente.

Nel dicembre 2011 il paziente giunge all'attenzione dell'autore per valutare l'opportunità di applicare una nuova protesi alla gamba destra. È già portatore di protesi di gamba a sinistra con bloccaggio distale mediante perno, che appare scarsamente funzionale per insufficiente aderenza dell'invaso al moncone. Il moncone appare inoltre caratterizzato dalla paucità di tessuti molli e dalla prominenza dell'osso. Dal gennaio 2011 il paziente non risulta più in grado di deambulare e viene verticalizzato a domicilio poche volte con appoggio anteriore e con aiuto per breve tempo data la notevole faticabilità.

Il paziente lamenta dolore al moncone sinistro dopo aver indossato la protesi e sindrome da arto fantasma bilateralmente [Visual Analogue Scale (VAS) 5], che gestisce in maniera non pienamente efficace con assunzione di codeina/paracetamolo (1 o 2 cpr/die).

La condizione clinica generale risulta ulteriormente complessa per le numerose comorbidità.

Nel gennaio 2012 il paziente viene ricoverato presso il nostro Centro di Riabilitazione Intensiva; a livello segmentario presenta retrazione in flessione del ginocchio bilateralmente di 15° circa, parzialmente riducibile, e deficit di estensione dell'anca [scala secondo il Medical Research Council (MRC) 2/5]. Il ricovero è finalizzato alla valutazione e al confezionamento di una protesi di gamba a destra, ipotizzata con fissaggio mediante tenuta pneumatica in considerazione anche della conformazione dei monconi, e alla revisione della protesi di gamba a sinistra, ormai non più funzionale, anch'essa ipotizzata con fissaggio mediante tenuta pneumatica.

Per la persistenza del dolore da arto fantasma il paziente inizia terapia con palmitoiletanolamide 600 mg/die, con iniziale discreta risposta terapeutica (VAS ridotta durante la degenza da 5 a 3 bilateralmente) e dopo circa 20 giorni viene dimesso con programma di confezionamento di protesi bilaterale di gamba e successiva rivalutazione.

Nel maggio 2012 il paziente ritorna per una rivalutazione dopo confezionamento di protesi bilaterale di gamba. Durante il periodo intercorso si sottopone, inoltre, a intervento di rivascularizzazione dell'arto inferiore destro per occlusione del bypass femoro-popliteo precedentemente impiantato, con successiva fase di temporaneo allenamento e conseguente ipomobilità.

Dopo circa 30 giorni dalla precedente dimissione il paziente sospende la terapia con palmitoiletanolamide per accentuazione del dolore da arto fantasma e ripristina la terapia con codeina/paracetamolo 30 mg/500 mg con insufficiente controllo della sintomatologia (VAS nuovamente 5 bilateralmente all'ingresso), pertanto assume saltuariamente anche farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) al bisogno.

Da un punto di vista neuromotorio è ancora presente retrazione in flessione dei monconi bilateralmente, parzialmente riducibile, con forza residua pari a 3-4/5 MRC a carico dei muscoli flessori dell'anca, 2/5 MRC a carico degli estensori e 3-4/5 MRC a carico dei flessori ed estensori del ginocchio.

Per scarsa *compliance* delle protesi con tenuta pneumatica, la degenza viene interrotta per il confezionamento di due protesi di gamba con fissaggio mediante perno, già sperimentato in passato dal paziente a sinistra, anche se a livello funzionale raggiunge comunque la possibilità di camminare per brevi tratti indossando le protesi con ausilio di un deambulatore ad appoggio avambrachiale e aiuto di una persona.

Diagnosi

Dolore da arto fantasma ed esiti di amputazione bilaterale di gamba.

Comorbidità: broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO); insufficienza renale cronica; pregressa ulcera duodenale in trattamento farmacologico; ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico; policitemia vera in follow-up, con periodici salassi; aneurisma dell'aorta addominale in follow-up strumentale.

Trattamento

Nell'ottobre 2012 il paziente viene nuovamente ricoverato per il perdurare della sintomatologia dolorosa da arto fantasma a entrambi i monconi, accentuata prevalentemente a sinistra (VAS 5 a destra e 6 a sinistra) e parzialmente attenuata dall'assunzione di codeina/paracetamolo 2 cpr/die.

Da un punto di vista neuromotorio non sono presenti importanti variazioni del quadro clinico-funzionale rispetto alla precedente valutazione. La degenza viene complicata da episodio di sanguinamento dalla colostomia, pertanto il paziente esegue una tomografia computerizzata (TC) dell'addome e colonscopia, con sospensione della terapia antiaggregante e temporanea interruzione del trattamento per trasferimento nel Reparto di Medicina per gli approfondimenti necessari alla complicità intercorrente.

Per quanto riguarda la sintomatologia dolorosa da arto fantasma, si inizia, in considerazione dell'insufficiente risposta terapeutica alla precedente terapia, trattamento con tapentadolo PR 50 mg per 2 volte/die, con rapida e netta riduzione della sintomatologia, pertanto non è necessario incrementare la posologia (VAS 1 a destra e 2 a sinistra). Da un punto di vista funzionale, il paziente è in grado di camminare per tragitti medio-lunghi con ausilio di deambulatore due ruote due puntali, con necessità di minimo contatto fisico e atteggiamento in flessione anteriore del tronco e flessione di anca e ginocchio bilateralmente di circa 10°.

Risultati del trattamento e follow-up

Rientrato al domicilio e ricontattato per follow-up telefonico dopo 1 e 3 mesi, il paziente mantiene le performance motorie acquisite e prosegue la terapia con tapentadolo PR 50 mg per 2 volte/die, ben tollerata e con buon controllo del dolore da arto fantasma (VAS 1-2, sovrapponibile quindi a quella della dimissione).

Nei mesi successivi, per caduta accidentale durante un trasferimento dalla carrozzina al letto con successiva frattura del femore, il paziente viene sottoposto a intervento di protesi di anca, con successiva riduzione dello stato funzionale precedentemente raggiunto, ostacolato anche da un ricovero intercorrente a causa della malattia ematologica da cui è affetto.

Discussione

Tapentadolo PR può trovare indicazione nella riduzione del dolore da arto fantasma in un paziente amputato con numerose e importanti comorbidità. Peraltro, dalla letteratura si evince che tapentadolo PR risulta efficace nel dolore neuropatico, in particolare nella neuropatia diabetica, data la sua doppia azione di elevata sensibilità nei confronti del recettore μ e di inibizione del *reuptake* della noradrenalina^[1-3].

Bibliografia

1. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 151-62
2. Vinik A, Shapiro DY, Rauschkolb C, et al. Efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic, painful diabetic neuropathy; results of a phase III, randomized-withdrawal, placebo-controlled study. 31th Annual Congress of ASP, Honolulu 16-19 maggio 2012. *Reg Anesth Pain Med* Fall 2012: abstract A114
3. Palomba R, Graffi M, Melillo R, et al. Efficacy and safety of tapentadol, compared with oxycodone associated with duloxetine, in painful diabetic neuropathy. *Translational Medicine* 2012; 1: 7-9

Tapentadolo PR nel dolore neuropatico da arto fantasma

Laura Rigotti

UO Cure Palliative Distretto Centro-Sud, APSS Trento

Introduzione

Si descrive il caso di un paziente di sesso maschile di 56 anni, con dolore da arto fantasma per amputazione dell'arto inferiore destro.

Anamnesi

Da un punto di vista anamnestico si rileva quanto segue:

- anamnesi patologica remota: nel maggio 2009 il paziente viene sottoposto ad amputazione inter-ileo-addominale per condrosarcoma acetabolare.

Il dolore di tipo neuropatico inizia nel 2010 con un'intensità moderata-severa [Numeric Rating Scale (NRS) 5-8] e in media 3-4 episodi settimanali spontanei di *breakthrough pain* (BTP), trattato senza beneficio con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e associazione di codeina/paracetamolo ai dosaggi massimi.

Il curante invia quindi il paziente all'Ambulatorio di Terapia antalgica, dove viene impostata una terapia con anticonvulsivanti, oppioidi a basso dosaggio e antidepressivo (pregabalin, ossicodone e duloxetina) con parziale beneficio: rimangono frequenti le crisi di dolore neuropatico con scariche di intensità severa (NRS 9-10), soprattutto in concomitanza delle variazioni meteorologiche, come gli accessi di dolore somatico dopo carico prolungato con la protesi. Nel tempo il dosaggio dei vari farmaci viene aumentato, raggiungendo la dose massima sia di pregabalin sia di duloxetina e con continui aggiustamenti dell'oppioide, che viene ruotato da ossicodone a idromorfone. Il dolore risulta però di difficile controllo, come documentato sul diario clinico da parte del curante e, a peggiorare la situazione, iniziano a presentarsi effetti collaterali ingravescenti quali astenia, tendenza al sopore, nausea con iporessia, stipsi ostinata, flessione reattiva del tono dell'umore, deficit di concentrazione, impotenza sessuale.

Nel dicembre 2012, su richiesta del curante, il paziente giunge alla nostra osservazione per revisione della terapia antalgica, che nelle 24 ore comprende idromorfone 40 mg, pregabalin 200 mg, carbamazepina 400 mg, duloxetina 60 mg, al bisogno ossicodone 10 mg associato a paracetamolo o morfina rapida 10 mg. Il dolore viene confermato di tipo neuropatico con spiccata allodinia e iperalgesia a livello del moncone e copresenza di una componente nocicettiva somatica da carico. Inoltre sono presenti evidenti segni e sintomi di tolleranza da oppioidi e sospetta dipendenza.

Si decide lenta disassuefazione dall'oppioide con riduzione settimanale di idromorfone di 4 mg (un tentativo più rapido aveva scatenato una crisi di astinenza), mantenimento di un solo anticonvulsivante con sospensione di carbamazepina, aumento di pregabalin a 300 mg, introduzione di lassativo, clonazepam 8 gtt prima di coricarsi, morfina rapida 10 mg al bisogno. Il dolore non risulta mai ben controllato (NRS 4-6), ma si assiste a una progressiva scomparsa della disabilità oppioide-indotta.

Diagnosi

Sindrome dolorosa da arto fantasma (inferiore destro) in esiti di amputazione inter-ileo-addominale per condrosarcoma acetabolare.

Trattamento

Dopo 3 mesi (marzo 2013) si sospende totalmente idromorfone iniziando tapentadolo PR 100 mg ogni 12 ore, con aumenti nel tempo fino a 500 mg al giorno dopo 1 mese di terapia e fentanil sb 100 µg al bisogno, mantenendo pregabalin, antidepressivo e clonazepam. La scelta di tapentadolo PR si è basata, oltre che sull'efficacia sul dolore cronico neuropatico^[1-3], anche sul basso rischio di tolleranza^[4].

Risultati del trattamento e follow-up

L'introduzione di tapentadolo migliora sia la componente dolorosa di base (con un NRS quasi mai superiore a 2 e riduzione del numero di scariche neuropatiche a 1-2/mese) sia la componente depressiva.

Il paziente riferisce a tutt'oggi buon controllo del dolore e, soprattutto, un deciso miglioramento della qualità di vita

con miglioramento dello stato di vigilanza, della reattività e della capacità di concentrazione, scomparsa totale della nausea, ripresa dell'attività fisica-sportiva (partecipa persino a gare di *handybike*), possibilità di mantenere la protesì per lunghi periodi nella giornata, recupero del tono dell'umore, alvo regolare senza lassativi, graduale miglioramento della sfera sessuale da verosimile liberazione del blocco ipotalamico da oppioidi.

A tutt'oggi (fine novembre 2013) persiste un buon controllo della sintomatologia dolorosa con un'ottima tollerabilità farmacologica senza significativi effetti collaterali.

Discussione

Tapentadolo possiede un meccanismo d'azione che sinergizza l'azione oppioide e quella noradrenergica, risultando particolarmente efficace nel dolore misto e neuropatico. In casi come quello descritto si dimostra più efficace e meglio tollerato di un oppioide tradizionale ad alto dosaggio, permettendo conseguentemente anche un miglioramento funzionale e di qualità di vita.

Da sottolineare il risultato analgesico mantenuto nel tempo (oltre 6 mesi) con dosaggio stabile (500 mg/die) senza comparsa di tolleranza.

Bibliografia

1. Christoph T, De Vry J, Tzschentke TM. Tapentadol, but not morphine, selectively inhibits disease-related thermal hyperalgesia in a mouse model of diabetic neuropathic pain. *Neurosci Lett* 2010; 470: 91-4
2. Gálvez R, Schäfer M, Hans G, et al. Tapentadol prolonged release versus strong opioids for severe, chronic low back pain: results of an open-label, phase 3b study. *Adv Ther* 2013; 30: 229-59
3. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 151-62
4. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract* 2010; 10: 416-27

Tapentadolo PR nella neuropatia diabetica

Paola Nosella¹, Valentina Bernardis², Gabriella Nadalin¹

¹SOC Anestesia, Rianimazione e Terapia del Dolore, AOSMA PO, San Vito al Tagliamento (PN)

²SOC Medicina, AOSMA PO, San Vito al Tagliamento (PN)

Introduzione

Si descrive il caso di una paziente di sesso femminile di 81 anni affetta da diabete mellito da oltre 30 anni e neuropatia diabetica.

Anamnesi

Da un punto di vista anamnestico si rileva quanto segue:

- anamnesi sociale: pensionata;
- anamnesi patologica remota: la paziente è affetta da diabete mellito da oltre 30 anni, complicato da neuropatia diabetica.

Da anni la paziente è in polifarmacoterapia con: perindopril 100 mg/die, rosuvastatina 10 mg/die, torasemide 20 mg/die, terazosina 2 mg/die, acido acetilsalicilico 100 mg/die, levotiroxina sodica 75-100 µg/die a giorni alterni, atenololo 100 mg/die, nitroglicerina TTS da 10 mg/die. Per la terapia antalgica assume: pregabalin, gabapentin, amitriptilina, duloxetina, tramadolo, fentanil transdermico, buprenorfina transdermica, ossicodone e idromorfone con scarsi benefici e molteplici effetti collaterali soprattutto da oppiacei.

Diagnosi

Diabete mellito complicato da neuropatia diabetica.

La polineuropatia diabetica si presenta clinicamente con ipoestesie, parestesie persistenti e fastidiose confinate ai piedi e/o gambe, che si manifestano soprattutto durante la notte. I riflessi achillei sono assenti. Nei casi più gravi i disturbi possono interessare le mani e/o le porzioni anteriori del tronco.

Il trattamento della neuropatia diabetica è spesso insoddisfacente e causa scarsa aderenza da parte del paziente all'assunzione cronica di terapie complesse.

Comorbidità: retinopatia diabetica, cardiopatia ischemica-ipertensiva, aterosclerosi non critica dei tronchi sovra-aortici, ipotiroidismo, obesità, storia di grave rizo-artrosi lombo-sacrale con stenosi del canale lombo-sacrale e storia di intolleranza ai farmaci, motivo per cui esegue test e visite allergologiche.

La paziente riferisce pregressa orticaria dopo assunzione di tachipirina, eruzione cutanea di microvescicole pruriginose al cuoio capelluto dopo assunzione di cortisonico e importante crisi ipertensiva dopo un'infiltrazione intrarticolare.

Trattamento

Nell'ottobre 2012, per il disagio conseguente alla disabilità la paziente inizia terapia con tapentadolo PR alla dose di 100 mg per 2 volte/die e duloxetina 60 mg/die (30 mg per 1 settimana). Successivamente il dosaggio di tapentadolo PR viene aumentato fino a 400 mg/die, suddivisi in 150 mg la mattina e 250 mg la sera, mentre duloxetina viene mantenuta a 60 mg/die.

La scelta di tapentadolo PR si è basata sui dati di efficacia e tollerabilità noti per l'anziano e per pazienti con patologie cardiovascolari compensate, oltre che sul basso rischio di interazioni farmacologiche^[1-4].

Risultati del trattamento e follow-up

La paziente viene seguita ambulatorialmente mensilmente per i primi 3 mesi (novembre, dicembre 2012 e gennaio 2013) e poi trimestralmente (aprile, maggio, agosto 2013).

A ogni visita, oltre all'obiettività clinica, vengono monitorati l'intensità del dolore tramite NRS (*Numeric Rating Scale*) e il tono dell'umore mediante HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*). La tollerabilità è risultata buona e non sono stati segnalati eventi avversi.

La terapia con tapentadolo PR rende la paziente autonoma, riducendone la disabilità causata dalla sintomatologia algica e aumentando contemporaneamente il tono dell'umore (**Tabella 1**). Tutto ciò facilita la programmazione di un percorso di fisiochinesiterapia riabilitativa, al quale la paziente aderisce in maniera ottimale ottenendo una buona autonomia nella quotidianità.

Discussione

Tapentadolo PR, oltre a dimostrarsi un'ottima scelta terapeutica nel paziente anziano, si è rivelato scevro di interazioni farmacologiche: lo si può quindi ritenere un analgesico efficace e sicuro anche nel paziente anziano fragile in polifarmacoterapia.

Bibliografia

1. Biondi DM, Xiang J, Lange R, et al. Tolerability of tapentadol extended release versus oxycodone controlled released in elderly patients with chronic low back or osteoarthritis pain in a 1-year safety study. 64th Annual Meeting of the Postgraduate Assembly in Anesthesiology (PGA), New York 10-14 dicembre 2010
2. Kneip C, Terlinden R, Beier H, Chen G. Investigations into the drug-drug interaction potential of tapentadol in human liver microsomes and fresh human hepatocytes. *Drug Metab Lett* 2008; 2: 67-75
3. Smit JW, Oh C, Rengelshausen J, et al. Effects of acetaminophen, naproxen, and acetylsalicylic acid on tapentadol pharmacokinetics: results of two randomized, open-label, crossover, drug-drug interaction studies. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 25-34
4. Etropolsky M, Shapiro D, Okamoto A, et al. An analysis of changes in vital signs and electrocardiogram measurements with tapentadol prolonged release (PR) treatment. 7th Congress of the European Federation of the International Association for the Study of Pain (IASP) Chapter (EFIC), Amburgo 21-24 settembre 2011

	2012			2013		
	Inizio terapia	Novembre settimane 4	Dicembre settimane 8	Gennaio settimane 12	Aprile settimane 24	Agosto settimane 40
NRS movimento	8	5	4	2	1	1
NRS riposo	4	2	0	0	0	0
HADS totale	13	8	5	3	3	3
HADS-depressione	7	4	3	2	2	2
HADS-ansia	6	4	2	0	0	0

Tabella 1. Intensità del dolore al movimento e a riposo, ansia e depressione durante il trattamento con tapentadolo PR

Tapentadolo PR nella poliartralgia artrosica

Alessandro De Ponti

Divisione Ortopedia, Ospedale San Raffaele IRCCS, Milano

Introduzione

Si descrive il caso di una paziente di sesso femminile di 75 anni affetta da spalla dolorosa bilaterale, spondiloartrosi ed ernie discali multiple.

Anamnesi

Da un punto di vista anamnestico si rileva quanto segue:

- anamnesi sociale: sposata, un figlio, casalinga;
- anamnesi familiare: positiva per malattie cardiovascolari;
- anamnesi patologica remota: la paziente presenta una poliartralgia artrosica e lamenta dolore subcontinuo alle spalle e al rachide cervicale e lombare con saltuarie irradiazioni agli arti superiori e inferiori. Il quadro è presente da almeno 10 anni, ma è peggiorato nell'ultimo anno. Il dolore ha caratteristiche miste di tipo somatico e neuropatico. È riferito al tratto cervicale e lombare, esacerbato dai movimenti; nei periodi di acuzie il dolore assume anche caratteristiche marcatamente neuropatiche con disestesia dolorosa agli arti descritta come formicolio e sensazione di bruciore associato a diminuzione della sensibilità. Il quadro è complicato dalla coesistenza di una tendinopatia calcifica bilaterale della cuffia dei rotatori, che determina disabilità dolorosa nei movimenti degli arti superiori rendendo pressoché impossibili le attività "overhead". Nel recente passato il quadro è stato trattato con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) tradizionali (diclofenac 150 mg/die) e COX2 inibitori (etoricoxib 60 mg/die) con controllo parziale e non duraturo del dolore.

La prima visita viene richiesta per peggioramento acuto del quadro clinico in seguito a caduta accidentale a terra con trauma contusivo della regione lombare e trauma indiretto alla spalla sinistra [Visual Analogue Scale (VAS) 8], difficoltà alla deambulazione che avviene con aiuto e con un bastone, artroclasticità della spalla sinistra estremamente dolorosa (la paziente accompagna il movimento del braccio sinistro con l'arto controlaterale). Le radiografie standard escludono fratture. Nella fase acuta la paziente viene trattata con riposo relativo, braccio al collo, terapia con FANS tradizionali (diclofenac 150 mg/die), infiltrazione con steroide depot e lidocaina con beneficio soggettivo. Viene richiesto un approfondimento diagnostico con risonanza magnetica (RM).

Indagini richieste e risultati

Valutazione radiologica standard e RM spalla, colonna cervicale e lombare.

Diagnosi

Spalla dolorosa bilaterale in tendinopatia calcifica della cuffia dei rotatori e tendinite del capo lungo del bicipite omerale, rachialgia in spondiloartrosi con plurime protrusioni/ernie discali cervicali e lombari.

Comorbidità: ipertensione arteriosa in terapia medica, diabete di tipo 2 in terapia con ipoglicemizzanti orali (metformina), iperuricemia in terapia con allopurinolo.

Trattamento

Alla successiva visita dopo 2 settimane si riscontra un miglioramento della sintomatologia dolorosa (VAS 6). Il quadro clinico tende a riportarsi alla situazione pre-trauma, che viene comunque descritta come invalidante. La RM del tratto cervicale indica una rettilineizzazione del rachide, indice di una contrattura muscolare reattiva, diffuse alterazioni degenerative da spondiloartrosi con listesi, osteofitosi, restrizione del canale spinale, protrusioni discali multiple specie nel tratto compreso tra C4 e C7 associate a osteofitosi posteriore (Figura 1). Analogamente, a livello lombare presenta spondiloartrosi e listesi



Figura 1. Risonanza magnetica della colonna cervicale: rettilineizzazione del rachide, diffuse alterazioni degenerative da spondiloartrosi con listesi, osteofitosi, restrizione del canale spinale, protrusioni discali multiple specie tra C4 e C7 associate a osteofitosi posteriore.

degenerativa artrosica, canale stretto per ipertrofia degenerativa dei massicci articolari, protrusioni discali multiple con formazioni erniarie in L3-L4 destra, L4-L5 sinistra, L5-S1 destra (**Figura 2**). La RM della spalla sinistra mostra un quadro di lesione subtotale del sovraspinato e sottospinato con iniziale retrazione muscolare, artrosi acromion-claveare, borsite sub-acromiale con versamento e distensione fluida della borsa sierosa, tendinosi del sottoscapolare senza lesioni a tutto spessore. Il tendine del capo lungo del bicipite appare in sede. Non sono evidenti lesioni del cercine glenoideo (**Figura 3**). La paziente inizia trattamento con tapentadolo PR 50 mg per 2 volte/die e si associa un ciclo di terapia con onde d'urto focali a entrambe le spalle. La scelta di tapentadolo PR è stata guidata dall'efficacia analgesica dimostrata nei pazienti artrosici e con *low back pain*, oltre alla buona tollerabilità nell'anziano.



Figura 2. Risonanza magnetica della colonna lombare: spondiloartrosi e listesi degenerativa artrosica, canale stretto per ipertrofia degenerativa dei massicci articolari, protrusioni discali multiple con formazioni erniarie in L3-L4 destra, L4-L5 sinistra, L5-S1 destra.

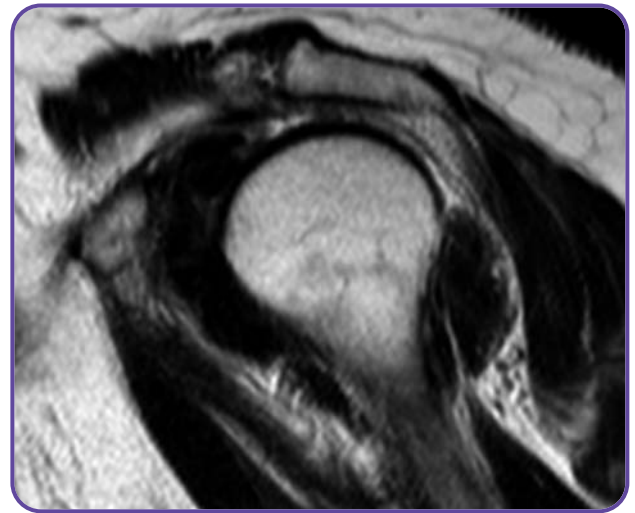


Figura 3. Risonanza magnetica della spalla sinistra: lesione subtotale del sovraspinato e del sottospinato con iniziale retrazione muscolare, artrosi acromion-claveare, borsite sub-acromiale con versamento e distensione fluida della borsa sierosa, tendinosi del sottoscapolare senza lesioni a tutto spessore; tendine del capo lungo del bicipite in sede; non evidenti lesioni del cercine glenoideo.

Risultati del trattamento e follow-up

Alla visita dopo 3 mesi il controllo del dolore appare buono (VAS 3). La paziente riprende le attività quotidiane senza particolari limitazioni. L'articolarietà delle spalle è sufficiente allo svolgimento delle normali attività. La paziente rifiuta un trattamento chirurgico in artroscopia della spalla sinistra mirato a ripristinare la continuità della cuffia dei rotatori e a ridurre il conflitto sub-acromiale. Il quadro doloroso riferibile alla spondiloartrosi risulta ben controllato.

Discussione

Tapentadolo PR risulta particolarmente efficace nel controllo del dolore di tipo misto, somatico e neuropatico. Il caso in esame è caratterizzato dalla coesistenza di due condizioni cliniche, la rachialgia in spondiloartrosi con protrusioni discali multiple e la spalla dolorosa in tendinopatia cronica, dove il quadro sintomatico è tipicamente caratterizzato da una sovrapposizione di dolore di carattere somatico e di dolore di carattere neuropatico. L'età avanzata, il coinvolgimento di plurimi distretti al rachide e la coesistenza di altre patologie consigliano prudenza nell'approccio chirurgico. Il controllo del dolore con tapentadolo PR permette un miglioramento consistente dell'abilità nello svolgimento delle attività quotidiane con un conseguente miglioramento della qualità di vita, come riportato anche in letteratura^[1-4]. La terapia del dolore intrapresa consente un concomitante trattamento causale che al momento è di tipo farmacologico, ma permette di monitorare l'evoluzione del quadro clinico nel tempo non escludendo un approccio chirurgico nei mesi a venire.

Bibliografia

1. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract* 2010; 10: 416-27
2. Steigerwald I, Müller M, Kujawa J, et al. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release with tapentadol immediate release on-demand for the management of severe, chronic osteoarthritis-related knee pain: results of an open-label, phase 3b study. *J Pain Res* 2012; 5: 121-38
3. Steigerwald I, Schenk M, Lahne U, et al. Effectiveness and tolerability of tapentadol prolonged release compared with prior opioid therapy for the management of severe, chronic osteoarthritis pain. *Clin Drug Investig* 2013; 13: 607-19
4. Cuomo A, Esposito G, Russo G, et al. Dolore cronico non oncologico: un'esperienza italiana sull'impiego di tapentadolo PR. *Algos-Flogos* 2013; 1: 1-7

Tapentadolo PR nel dolore da cancro in fase metastatica

Vincenzo Pota¹, Maria Caterina Pace¹, Maria Beatrice Passavanti¹, Pasquale Sansone¹, Caterina Aurilio¹, Manlio Barbarisi²

¹Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Chirurgiche e dell'Emergenza, Seconda Università degli Studi di Napoli;

²Unità Operativa di Neurochirurgia, Seconda Università degli Studi di Napoli

Introduzione

Si descrive il caso di un paziente di sesso maschile di 54 anni.

Anamnesi

Da un punto di vista anamnestico si rileva quanto segue:

- anamnesi patologica remota: 3 anni fa viene diagnosticato un adenocarcinoma del pancreas e il paziente si sottopone a intervento di cefalopancreasectomia con successivo trattamento chemioterapico adiuvante. Dopo 2 anni vengono diagnosticati processi ripetitivi polmonari e sottocutanei, di cui alcuni ulcerati e molto dolenti, a livello degli arti superiori e del cuoio capelluto. Per il dolore da processi ripetitivi, il paziente viene trattato con differenti farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), oppioidi deboli e forti, oppioidi transdermici e fentanil transmucoale per il *breakthrough cancer pain*, raggiungendo alti dosaggi degli stessi fino alla comparsa di effetti collaterali gravi. L'ultima terapia effettuata è ossicodone 80 mg/naloxone 40 mg più ossicodone 40 mg/die.

Diagnosi

Dolore da cancro secondario a carcinoma pancreatico metastatizzato.

Trattamento

All'ammissione il dolore viene valutato di intensità severa e con presenza di componente neuropatica [*Numeric Rating Scale* (NRS) = 9/10, *Douleur Neuropathique 4* (DN4) = 8].

Gli oppioidi rappresentano la principale terapia nel trattamento del dolore da cancro; sono infatti farmaci di sicura efficacia analgesica. Tuttavia, possono essere gravati da eventi avversi che ne possono limitare l'uso (stipsi, nausea/vomito, prurito, sonnolenza, tolleranza).

In quest'ottica rientra la strategia dello *switch* degli oppioidi. La rotazione da un oppioide a un altro è utile per garantire un migliore bilancio tra analgesia e tossicità. Tapentadolo è un nuovo analgesico ad azione centrale, che agisce per agonismo sui recettori MOR e per inibizione del *reuptake* della noradrenalina (MOR-NRI). Si è scelto tapentadolo PR in base alla sua efficacia nel dolore da cancro anche in presenza di componente neuropatica^[1-3].

Viene quindi iniziata la terapia con pregabalin 150 mg/die per 7 giorni, eseguendo contemporaneamente uno *switch* dagli oppioidi ad alto dosaggio, che il paziente stava assumendo, a tapentadolo PR al dosaggio di 400 mg/die.

Comorbidità: diabete mellito di tipo 2 (dieta ipoglicemica, metformina 1000 mg ai pasti e 10 UI di insulina glargine la sera).

Risultati del trattamento e follow-up

Tapentadolo PR è risultato rapidamente e marcatamente efficace in un paziente con dolore da cancro molto intenso e con componente neuropatica. Infatti, dopo una settimana sono stati aggiustati i dosaggi di entrambi i farmaci: pregabalin 300 mg/die e tapentadolo PR 500 mg/die. Al termine dello *switch* il paziente mostra una notevole diminuzione dell'intensità del dolore, divenuto lieve con regressione della sintomatologia di tipo neuropatico (NRS = 2/10, DN4 = 3). Tale miglioramento si mantiene costante per oltre 3 mesi, senza fenomeni di tolleranza o effetti collaterali significativi.

Discussione

In questo paziente è stato ottenuto un buon controllo della sintomatologia dolorosa sin dall'inizio dello *switch*, con mantenimento del risultato a lungo termine in un soggetto che già assumeva oppioidi ad alto dosaggio. Un altro aspetto interessante di questo caso è lo *switch* effettuato in un paziente con comorbidità

e, pertanto, sottoposto a polifarmacoterapia. Tapentadolo è metabolizzato per il 97% tramite glucuronazione nel fegato e, per meno del 3%, dagli isoenzimi CYP450, pertanto la sua somministrazione in soggetti politrattati è da ritenersi sicura.

Tapentadolo PR potrebbe quindi essere un'opzione terapeutica nei pazienti con dolore cronico oncologico anche in fase avanzata di malattia e già pretrattati con oppioidi.

Bibliografia

1. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Tapentadol in cancer pain management: a prospective open-label study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1775-9
2. Mercadante S, Porzio G, Aielli F, et al. Opioid switching from and to tapentadol extended release in cancer patients: conversion ratio with other opioids. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 661-6
3. Kress HG, Koch ED, Hosturski H, et al. Efficacy and safety of oral tapentadol extended release (ER) for the management of moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. 11th Annual Pain Medicine Meeting ASRA, Miami 15-18 novembre 2012: abstract A20

Tapentadolo PR nel dolore da sclerosi multipla

Andrea Ciarini, Giada del Cucina

UO Anestesia-Rianimazione e Terapia del dolore, ASL8 Arezzo

Introduzione

Si descrive il caso di una paziente di sesso femminile di 47 anni affetta da sclerosi multipla e dolore cronico, che nel giugno 2012 si presenta presso l'Ambulatorio di Terapia del dolore dell'ospedale di Arezzo.

Anamnesi

Da un punto di vista anamnestico si rileva quanto segue:

- anamnesi patologica remota: nel 2004, dopo la seconda gravidanza, la paziente accusa disturbi all'occhio sinistro, con visione offuscata e perdita dei colori. Viene diagnosticata una neurite ottica acuta; gli esami ematici (VES, proteina C reattiva, Reuma Test, IgA, IgG, IgM, prolattina, ACTH, omocisteina, Ab anti-tireoperossidasi, Ab anti-tireoglobulina, ANA, ENA, ANCA, Ab anti-endomisio, Ab anti-herpes 1-2, Ab anti-citomegalovirus, Ab anti-borrelia, Ab anti-adenovirus) e la risonanza magnetica (RM) orbitale danno esito negativo.

A seguito di terapia cortisonica (deflazacort, 30 mg per os, e betametasona, 4 mg 3 iniezioni in loco) il quadro regredisce lentamente fino al recupero completo del visus dopo circa 6 settimane.

Tuttavia, a fasi alterne e con durata variabile, la paziente accusa formicolii ai polpastrelli delle mani, parestesie, crampi, dolori agli arti inferiori, in particolare ai piedi, oltre a urgenza minzionale.

Nel giugno 2010, a carico dell'occhio destro si ripresentano gli stessi sintomi sofferti nel 2004, pertanto la paziente si sottopone a visita oculistica, perimetria computerizzata, esami ematochimici, RM all'encefalo con contrasto e visita neurologica.

Nel dicembre 2010 la paziente inizia terapia con interferone- β -1b (250 mg/die a giorni alterni).

Gli effetti collaterali dovuti all'interferone peggiorano alcuni sintomi già presenti, come dolore e formicolii ai polpastrelli delle mani, parestesie, crampi, dolori alle gambe e in particolare ai piedi, urgenza minzionale; la sintomatologia, sempre presente, ha esacerbazioni notturne. Viene quindi prescritto paracetamolo ad alti dosaggi (3000 mg/die), che tuttavia risulta insufficiente, e la paziente accusa difficoltà a deambulare, con successivo peggioramento della qualità della vita.

Indagini richieste e risultati

Nell'ottobre 2010, in regime di ricovero, viene effettuato un esame del liquor che dimostra un indice di link pari a 1,02, numerose bande oligoclonali IgG liquorali, anticorpi anti-borrelia IgG 7,8 UI/ml e IgM 3,8 UI/ml.

Diagnosi

Nel dicembre 2010 viene posta diagnosi di sclerosi multipla.

Trattamento

Alla presa in carico nel giugno 2012, la terapia analgesica viene modificata, sospendendo il paracetamolo e prescrivendo tapentadolo PR 50 mg per 2 volte/die, vitamina B₁₂ intramuscolo 5000 UI/die per 10 giorni, acido α -lipoico 600 mg/die per os per 20 giorni.

La scelta di tapentadolo PR si è basata sui dati di elevata efficacia nel dolore misto e neuropatico, sulla buona tollerabilità e sulla sicurezza d'impiego^[1-3].

Risultati del trattamento e follow-up

La buona efficacia di tapentadolo PR ha permesso un ottimo controllo del dolore localizzato agli arti inferiori e in particolare ai piedi, consentendo alla paziente la ripresa della deambulazione.

Anche dopo la sospensione della vitamina B₁₂, la paziente continua ad assumere tapentadolo PR (50 mg uid), prima solo la sera, poi a giorni alterni fino alla sospensione.

A fine agosto 2012, la paziente inizia ad accusare nuovamente dolore (con le medesime caratteristiche prima descritte) e pertanto assume nuovamente tapentadolo PR (50 mg per 2 volte/die) per circa 20 giorni con lo stesso schema posologico. Attualmente la paziente non assume altri farmaci oltre all'interferone.

Discussione

Tapentadolo è stato proposto in questo caso di dolore secondario a sclerosi multipla per lo specifico meccanismo d'azione (oppioidi e noradrenergico, MOR-NRI⁽¹⁾) che lo rende particolarmente interessante in caso di dolore neuropatico, per la buona tollerabilità anche nel lungo termine e lo scarso rischio di interazioni farmacologiche^(2,3). A nostra conoscenza questa è la prima segnalazione di utilizzo di tapentadolo PR in un soggetto affetto da sclerosi multipla.

Bibliografia

1. Tzschentke TM, Jahnel U, Kogel B, et al. Tapentadol hydrochloride: a next generation, centrally acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. *Drugs Today (Barc)* 2009; 45: 483-96
2. Pergolizzi J, Alegre C, Blake D, et al. Current considerations for the treatment of severe chronic pain: the potential for tapentadol. *Pain Practice* 2012; 12: 290-306
3. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Practice* 2010; 10: 416-27

Tapentadolo PR nella brucellosi

Maurizio Massetti

*Dipartimento di Emergenza, UO Anestesia, Rianimazione e Terapia del Dolore,
Struttura Semplice di Terapia del Dolore, Area Vasta 5, Ospedale Civile Madonna del Soccorso,
San Benedetto del Tronto (AP)*

19

Introduzione

Si descrive il caso di una paziente di sesso femminile di 57 anni (statura 162 cm, peso 53,5 kg) affetta da brucellosi cronica e da lombalgia.

Anamnesi

Da un punto di vista anamnestico si rileva quanto segue:

- anamnesi sociale: insegnante;
- anamnesi familiare: familiarità per vasculopatie;
- anamnesi fisiologica: nata a termine, allattamento materno, comuni esantemi, nullipara;
- anamnesi patologica remota: fin dai primi anni Ottanta la paziente soffre di lombalgia severa in assenza di traumatismi o di patologia professionale (dolore riferito severo, localizzato in regione lombare, spesso irradiato agli arti inferiori, in terapia con busto di gesso molto stretto e diclofenac al bisogno, anche 3-4 volte al giorno) e qualità di vita scadente. Viene diagnosticata spondilodiscite cronica con radicolopatia cronica (confermata da EMG) e vengono eseguite numerose infiltrazioni epidurali con steroidi senza successo.

Nel 1991 si sottopone a intervento di artrodesi L4-L5+L5-S1.

Dopo 5 anni, nel 1996, si esegue una seconda artrodesi con lieve miglioramento della sintomatologia. Tuttavia la qualità della vita non migliora: la paziente trascorre gran parte della giornata a letto per mitigare il dolore e la sua autonomia in posizione eretta è al massimo di 5 ore. La sintomatologia dolorosa, presente durante tutta la giornata, nelle ore mattutine risulta insopportabile per la notevole rigidità.

Nel 2006 viene diagnosticato un adenocarcinoma di classe C4 alla mammella sinistra, pertanto si sottopone a intervento di mastectomia radicale. Segue terapia antitumorale con attuale negatività di tutti gli indici neoplastici, anche se permane un'alterazione della funzionalità epatica (aumento di gamma-GT, transaminasi, colesterolo) e neutropenia (già presente da diversi anni).

La sintomatologia algica lombare rimane invariata [*Numeric Rating Scale (NRS)* medio 9]; a essa si sovrappone una chiara componente ansioso-depressiva e la permanenza prolungata in stazione eretta esige sempre un analgesico (ketorolac im con discreto beneficio).

La paziente riferisce anche vertigini (in media 1 episodio/mese).

Alla prima visita presso il nostro Ambulatorio la paziente appare depressa, sfiduciata e si muove con fatica nonostante la giovane età. All'esame obiettivo nulla di rilevante: i riflessi osteo-tendinei sono nella norma, l'esame neurologico non evidenzia deficit, ma vengono riferite frequenti parestesie agli arti superiori e inferiori. Negativi i punti-trigger della fibromialgia. Dolenti alla palpazione le regioni sacro-iliache e le apofisi vertebrali lombari. Presenza di cicatrice chirurgica in regione lombare.

Si ritiene opportuno ricostruire con più accuratezza l'anamnesi patologica remota. Nel 1982 la paziente si ammala di brucellosi, che esordisce con febbre elevata, astenia e dolori osteoarticolari intensi e diffusi. La diagnosi iniziale è anemia mediterranea con sideropenia. Il dolore, costante e di intensità elevata tale da non permettere la postura eretta, viene trattato con diclofenac al bisogno.

Nel 1984 ricompare un quadro di febbre elevata, vomito e tosse associati a splenomegalia. In isolamento viene posta diagnosi di brucellosi, subito trattata con streptomina e steroidi. La lombalgia è sempre presente, associata a difficoltà nel mantenere la posizione eretta e notevole rigidità al mattino.

In base alla storia positiva per brucellosi, ai risultati dell'esame obiettivo e alla presenza di un dolore di tipo terebrante intenso (NRS medio 9) con valori di NRS 6-7 soltanto durante il riposo a letto, si conclude la prima visita con la prescrizione di pregabalin 25 mg/die da aumentare fino a 75 mg/die associato a ossicodone 5 mg/paracetamolo 325 mg ogni 12 ore.

Al primo controllo, dopo 15 giorni, la paziente riferisce limitatissimo beneficio (persistenza delle parestesie, NRS 7-8) e importanti effetti collaterali (vomito incoercibile e sonnolenza). Si decide quindi la sospensione di pregabalin e l'incremento dell'analgesico (ossicodone 10 mg/paracetamolo 325 mg ogni 12 ore).

Al secondo controllo dopo 30 giorni, la paziente riferisce limitato beneficio, continuando a lamentare vomito incoercibile, parestesie e sonnolenza, dolore soprattutto al mattino e impossibilità a svolgere le normali faccende domestiche (NRS medio 7). Si prescrive quindi duloxetina 30 mg/die per 1 settimana, poi 60 mg/die associata a ossicodone 10 mg/paracetamolo 325 mg ogni 12 ore (o 5 mg/325 mg ogni 8 ore).

Diagnosi

La brucellosi può manifestarsi in varie forme, sia generalizzate sia localizzate. Conosciuta anche come "febbre miltense", è curabile con una tempestiva terapia antibiotica.

In caso di cronicizzazione può persistere un quadro di osteoartrosi grave diffusa, neuropatia polidistrettuale e miocardiopatia. I pazienti riferiscono, nella maggior parte dei casi, dolori articolari diffusi, depressione e astenia intensa.

Trattamento

Al terzo controllo dopo 40 giorni, non si registra alcun chiaro miglioramento della sintomatologia algica; persistono anche parestesie, vomito e sonnolenza (NRS medio 7). Si decide pertanto un cambio di terapia: tapentadolo PR 50 mg ogni 12 ore. La scelta di tapentadolo PR è dettata dall'elevata efficacia dimostrata da questo analgesico in pazienti con dolore misto (nocicettivo e neuropatico) anche rispetto agli oppioidi forti tradizionali^[1-4].

Risultati del trattamento e follow-up

Attualmente, dopo 2 mesi di aggiustamenti terapeutici (dovuti alla comparsa di astenia e sudorazioni con un episodio sincopale), la paziente è in terapia con: tapentadolo PR 50 mg alle ore 6.30, 13.30 e 18.30. La paziente può svolgere una normale attività quotidiana con autonomia di 5-6 ore consecutive e piccoli riposi di 1-2 ore; il dolore è lieve (NRS medio 3 con picco massimo di 5), senza tuttavia una situazione di assoluto benessere.

La paziente riferisce la completa scomparsa delle vertigini e la qualità della vita è decisamente migliorata.

Discussione

È stato trattato un dolore cronico nocicettivo-neuropatico di grado severo con un solo farmaco, tapentadolo, attivo su entrambe le componenti, riuscendo a ottenere un controllo del dolore non raggiunto con un oppiaceo tradizionale. Inoltre è stata recuperata una qualità di vita assolutamente accettabile, soprattutto se confrontata con le condizioni precedenti. I dati di letteratura confermano tali osservazioni^[1-4].

La posologia è stata "aggiustata" dalla stessa paziente non appena si è accorta del beneficio e a oggi la paziente non segnala alcun evento avverso.

Bibliografia

1. Steigerwald I, Müller M, Davies A, et al. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release for severe, chronic low back pain with or without a neuropathic component: results from an open-label, phase 3b study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 911-36
2. Steigerwald I, Kern KU, Buunen M, et al. Effectiveness of tapentadol prolonged release (PR) versus a combination of tapentadol PR and pregabalin for managing severe, chronic low back pain with a neuropathic component. 11th Annual Pain Medicine Meeting ASRA, Miami 15-18 novembre 2012: abstract A59
3. Baron R, Kern KU, Buunen M, et al. Impact of tapentadol prolonged release (PR) versus a combination of tapentadol PR and pregabalin on the neuropathic component of severe, chronic low back pain. 11th Annual Pain Medicine Meeting ASRA, Miami 15-18 novembre 2012: abstract A138
4. Gálvez R, Schäfer M, Hans G, et al. Tapentadol prolonged release versus strong opioids for severe, chronic low back pain: results of an open-label, phase 3b study. *Adv Ther* 2013; 30: 229-59

MEDIFORMAT
Anno XVIII, N. 29, dicembre 2013
Reg. Trib di Milano n° 475 del 22/6/1996

Editore: Springer-Verlag Italia Srl - Via P.C. Decembrio 28 - 20137 Milano

Direttore Responsabile: Antonella Cerri
Produzione: Laura Mantovani
Stampa: Geca - San Giuliano Milanese (MI)

Cod. 66112266