

Forme galeniche e qualità di vita: il caso di tramadolo

Orietta Zaniolo*



ABSTRACT

Tramadol is a weak opioid analgesic used for moderate to severe pain control in acute and chronic diseases. Two new formulations of tramadol are recently admitted for marketing: once-daily (OD) controlled-release and fast-release orodispersible tablets.

OD tramadol with its special lipophilic matrix permits to prolong drug effect up to 24 hours with a steady-state bioavailability comparable to that of immediate-release formulations.

The efficacy and safety of this formulation of tramadol was evaluated in several trials on patients with moderate to severe chronic pain from osteoarthritis. These studies show similar effect of OD tramadol compared to standard formulation in pain control, quality of sleep, physical and mental functions, dropouts due to insufficient therapeutic effect and adverse events.

Specially in the elderly and in chronic pain patients, frequency and complexity of dosing regimen remarkably affects quality of life. Furthermore, several studies show that a high number of daily administrations is one of the main factors that reduce patient compliance. For these reasons, OD tablets of tramadol seem to improve quality of life and acceptability of the therapy.

Tramadol orodispersible tablets are useful for acute pain control, in the titration phase and for breakthrough pain control in chronic diseases.

The manufacturing process of this formulation allows for rapid disintegration (20-30 seconds), once placed into the mouth, secondary to contact with salivary enzymes.

This property facilitates its administration (in every place, without need of water), primarily for people with difficulty in swallowing tablets. Furthermore, respect to drops, it decreases the risk of misdosage.

A open, randomized crossover study shows that, even although the galenics of tramadol in orodispersible and conventional fast-release capsules are different, they are bioequivalent and have similar pharmacokinetic parameters.

Keywords: tramadol, galenics, quality of life

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2005; 6 (3): 197-206

INTRODUZIONE

Mentre in passato gli eccipienti sono stati considerati di importanza secondaria in quanto farmacologicamente inattivi, oggi viene loro riconosciuto un importante ruolo, sia per migliorare e mantenere inalterate le proprietà fisico-chimiche, microbiologiche e tossicologiche, sia per modificare la cinetica del farmaco incrementando così la compliance del paziente.

Nel trattamento del dolore, oltre alla scelta del principio attivo, la scelta della forma farmaceutica è particolarmente importante per ottimizzare efficacia, tollerabilità e aderenza alla terapia; ciò è particolarmente vero nel caso del dolore cronico, in cui la comodità dello schema posologico risulta fondamentale.

Il paziente che soffre di dolore cronico necessita, in genere, di una terapia antalgica che

comprenda due tipi di formulazione. Una a lunga durata d'azione per la copertura analgesica di base e una ad azione immediata indicata nella fase di adattamento farmacologico, per agguistare in tal modo la dose terapeutica per ogni singolo paziente, e per controllare le esacerbazioni acute di dolore (breakthrough pain). Le principali linee guida internazionali raccomandano che queste due azioni siano svolte dalla stessa molecola [1].

Negli ultimi anni le aziende hanno ideato nuove formulazioni per ottimizzare il rilascio e facilitare la somministrazione del farmaco in modo da interferire il meno possibile con la quotidianità del paziente e venire maggiormente incontro alle sue esigenze.

Per quanto riguarda tramadolo, uno degli analgesici oppioidi minori più utilizzato, la formulazione più indicata nel trattamento del do-

**Centro di ricerche
farmacoeconomiche -
Advanced Research Srl*

lore cronico è quella a rilascio controllato (SR). Come già accennato, accanto ad una terapia analgesica ad orari fissi, è necessario avere a disposizione lo stesso principio attivo in formulazione ad azione immediata per controllare il breakthrough pain.

Le forme galeniche di tramadolo in compresse a rilascio prolungato in monosomministrazione giornaliera (ADAMON®, VIATRIS) e in compresse orodispersibili (TRAFFLASH®, VIATRIS) sono state recentemente approvate per l'introduzione in commercio in Italia, per rispondere in modo più efficiente alle esigenze terapeutiche del dolore cronico ed acuto.

Scopo di questo lavoro è quello di esaminare più dettagliatamente queste due forme galeniche, la loro efficacia e le eventuali ricadute sulla qualità di vita correlate al loro utilizzo.

TRAMADOLO CLORIDRATO A RILASCIO PROLUNGATO (ADAMON®)

Particolarità della forma galenica

Fino a qualche mese fa, tramadolo a rilascio controllato (SR) era disponibile in commercio soltanto in formulazioni (capsule e compresse a diversi dosaggi) la cui durata d'azione richiedeva almeno due somministrazioni al giorno.

Ogni capsula di tramadolo SR contiene da 90 a 370 microgranuli (a seconda dei diversi dosaggi) con un diametro di 1 mm. Ogni microgranulo è un'unità funzionale: costituito da un cuore neutro di amido, attorno al quale vi è uno strato intermedio di tramadolo solido

rivestito da una membrana polimerica esterna che controlla il rilascio del principio attivo. I succhi gastrointestinali attraversano la membrana, dissolvono tramadolo e la risultante soluzione diffonde verso il liquido circostante con una cinetica controllata dalla membrana esterna. Le compresse SR usano invece un altro sistema di rilascio graduale: in questo caso il farmaco viene disperso nella matrice polimerica.

I polimeri (per il momento ci limitiamo a considerare quelli idrofili), a differenza di una qualsiasi sostanza solubile in acqua, quando entrano in contatto con le molecole di H₂O non si sciolgono in maniera immediata, bensì in tre fasi di dissoluzione: prima si rigonfiano a causa della penetrazione delle molecole di acqua fra le maglie polimeriche, poi assumono la consistenza di gel e infine formano uno strato saturo di diffusione. Questo meccanismo di dissoluzione rallenta la diffusione del farmaco.

Essendo tramadolo altamente solubile in acqua, il suo passaggio attraverso il gel idrofilo risulta però abbastanza rapido, in modo da non permettere di ottenere una durata d'azione più lunga di 14 ore.

È stato dunque studiato un tipo di matrice lipofila (idrofobica) in cui disperdere il farmaco, per rallentare maggiormente il suo rilascio ed estendere il più possibile la sua durata d'azione.

Semplificando, il procedimento avviene in questo modo: tramadolo, olio vegetale idrogenato (solitamente olio di ricino) e gli altri eccipienti vengono miscelati fino ad ottenere un composto omogeneo; la miscela viene scaldata in bagnomaria (85-90 °C) con continua agitazione e lasciata raffreddare a temperatura ambiente. La massa solidificata viene setacciata, lubrificata e compressa. Il rivestimento, invece, è a base di lattosio, ipromellosa e macrogol 4000 (polietilenglicole).

Questo tipo di tecnica farmaceutica ha dimostrato di ritardare la dismissione del principio attivo; i motivi di questo fenomeno sono stati chiariti da uno studio svolto da Tiwari et al., in cui è stata testata la dissoluzione in vitro di compresse di tramadolo a rilascio controllato preparate secondo diverse formulazioni [2].

Tramadolo è stato disperso in una matrice idrofila a base di ipromellosa (idrossi-propilmetilcellulosa) a diverse concentrazioni, nella stessa matrice addizionata di etilcellulosa (polimero idrofobico), in matrice lipofila a base di olio di ricino idrogenato e in matrici miste.

Per ognuna di queste formulazioni è stata calcolata la percentuale di farmaco rilasciata nel tempo, con i seguenti risultati:

- l'aumento della concentrazione di ipromellosa non rallenta in maniera significativa il rilascio di tramadolo;

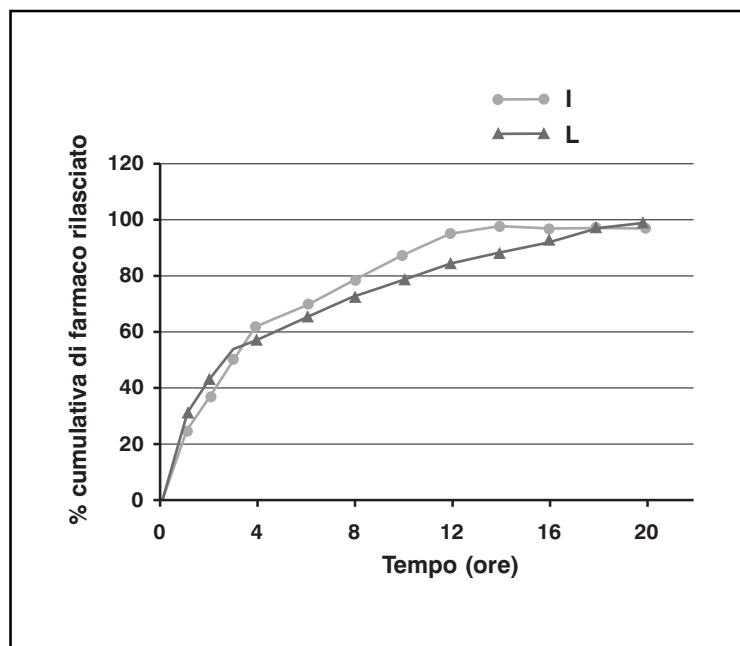


Figura 1
Rilascio di tramadolo da matrice idrofila e da matrice lipofila. I: idrofila, L: lipofila (modificata da Tiwari et al. [2])

- l'aggiunta di etilcellulosa alla matrice idrofila permette di prolungare il rilascio del farmaco fino a 14 ore (probabilmente rendendo più difficile la penetrazione delle molecole di solvente);
- la matrice lipofila con olio vegetale idrogenato permette di prolungare il rilascio in vitro del farmaco oltre le 20 ore (Figura 1).

Come si evince dalla Figura 1, la matrice idrofila rilascia pressoché il 100% del farmaco durante le prime 12 ore: da questo punto in poi infatti la curva mostra un plateau che identifica una fase stabile in cui non sono passate in soluzione ulteriori particelle di farmaco. La curva rilascio/tempo relativa alla matrice lipofila invece, ha un andamento più graduale e mostra come solo dopo circa 20 ore il farmaco è stato completamente dissolto.

Tale ritardo è dovuto alla tecnica farmaceutica: durante la compressione, l'olio vegetale forma un sottilissimo strato che avvolge uniformemente ogni singola particella di farmaco ritardando il contatto fra molecole di solvente e tramadolo.

Il rapido rilascio osservabile nelle primissime fasi di dissoluzione (circa il 30% nella prima ora) è probabilmente dovuto alla dissoluzione del farmaco presente sulla superficie della compressa.

Profilo farmacocinetico

Per questa nuova formulazione di tramadolo è indicata una posologia di 1 compressa ogni 24 ore [3].

Uno studio farmacocinetico ha confrontato tramadolo a rilascio immediato (capsule da 50 mg assunte ogni 6 ore) con le compresse OD (Once-Daily) da 200 mg.

Dai risultati riportati in questo studio è emerso che l'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo per le compresse OD è simile sia allo steady-state che dopo somministrazione singola, mentre il rapido assorbimento del farmaco in capsule a rilascio immediato (IR) comporta un accumulo non-lineare del farmaco, probabilmente dovuto alla saturazione degli enzimi epatici deputati al suo metabolismo [4].

Uno studio successivo ha confrontato le compresse OD da 200 mg e da 150 mg con le capsule a rilascio immediato da 50 mg assunte, a differenza dello studio precedente, ogni 8 ore (schema posologico utilizzato nella pratica clinica più frequentemente rispetto al precedente) [5]. Lo studio svolto su 22 volontari sani è stato condotto in aperto e utilizzando la tecnica del cross-over che prevede da parte di ogni soggetto reclutato di entrambe le forme farmaceutiche intervallate da un periodo di wash-out.

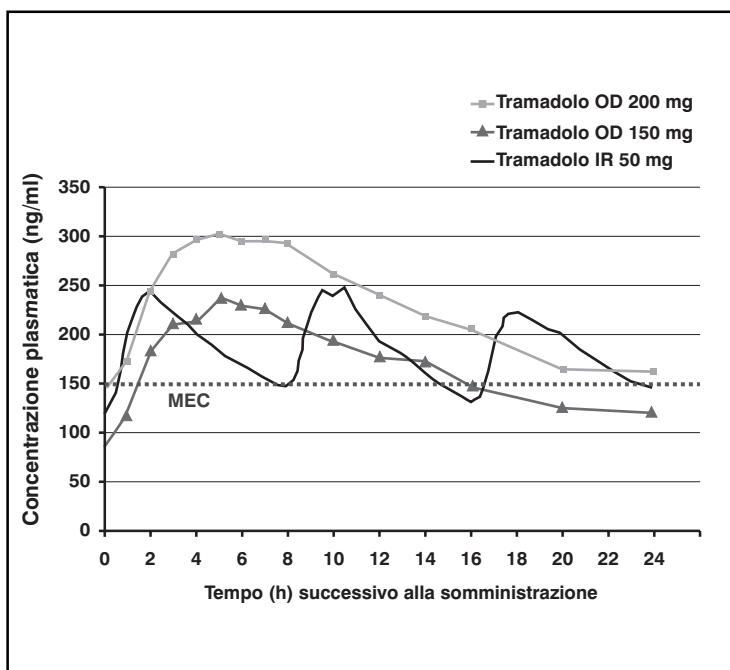


Figura 2
Concentrazione plasmatica di tramadolo allo steady-state in relazione al tempo per le tre formulazioni studiate (Modificata da Bodalia et al. [5])

I risultati di questo trial, in accordo con il precedente, rilevano che l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica nell'arco delle 24 ore è maggiore per la formulazione IR rispetto alle compresse OD; mentre l'intervallo di confidenza relativo alla biodisponibilità rientra nel range (80-125%) entro il quale due farmaci sono considerati convenzionalmente bioequivalenti.

Il profilo farmacocinetico delle diverse formulazioni di tramadolo è descritto dalla curva della concentrazione plasmatica/tempo riportata in Figura 2.

Efficacia clinica

Tramadolo a rilascio prolungato è indicato nel trattamento del dolore cronico da moderato a grave, non maligno e maligno.

Riassumiamo in Tabella I i risultati dei più recenti trial che hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità di tramadolo OD in pazienti con dolore cronico di natura non maligna e, in particolare, di tipo muscolo-scheletrico.

Dall'analisi dello studio condotto da Babul et al. emerge che tramadolo OD, alla dose giornaliera di 200-400 mg, induce un significativo effetto analgesico già rilevabile durante la prima settimana di trattamento e mantenuto per tutta la durata dello studio [6].

I partecipanti hanno ricevuto una dose iniziale giornaliera di 100 mg, dal quarto all'ottavo giorno sono passati a una dose pari a 200 mg OD che è stata ulteriormente aumentata a 300 mg OD o a 400 mg OD nei casi di insufficiente efficacia della dose inferiore.

Forme galeniche e qualità di vita: il caso di tramadolo

| Studio | Disegno | Pazienti ITT | Durata e dose media | Parametri di efficacia | Tasso di abbandono | Principali risultati |
|--------------|---|--|--|---|--|--|
| Babul 2004 | Tramadolo OD vs. placebo. Studio randomizzato, in doppio cieco, placebo-controlato | 246 pz con osteoartrosi del ginocchio e Pain Intensity VAS > 40 mm (0-100 mm) | 12 sett 276 mg/die* tramadolo OD | - Arthritis Pain Intensity VAS (0-100 mm) - WOMAC OA Index Pain subscale (0-500 mm) - WOMAC physical function subscale (0-1.700 mm) | Gruppo trattato: 50,8% Gruppo placebo: 48,4% | Differenza# media rispetto al baseline: - Arthritis Pain Intensity VAS OD: 30,4 mmP: 17,7 mm - WOMAC OA Index pain OD: 120,1 mmP: 69,0 mm - WOMAC Physical function OD: 407,0 mmP: 208,5 mm |
| Bodalia 2003 | Tramadolo OD 200 mg vs. tramadolo OD 150 mg vs. tramadolo IR Studio crossover, randomizzato, in doppio cieco. | 134 pz con dolore osteoartrosico (colonna vertebrale, anca e/o ginocchio) moderato | 3 periodi di trattamento della durata di 5-8 giorni l'uno | - Pain VAS (0-100 mm) - uso medio di paracetamolo in caso di necessità - frequenza disturbi del sonno causati da dolore | 19,4% senza differenze statisticamente significative tra i tre schemi di trattamento | - Riduzione# di pain score in tutti i casi senza differenze# tra i trattamenti nei diversi momenti della misurazione (prima e dopo la dose del mattino, prima della dose del pomeriggio e della sera) - No differenze# uso di paracetamolo - No differenze# disturbi del sonno |
| Adler, 2002 | Tramadolo OD vs. tramadolo IR Studio randomizzato, in doppio cieco, in parallelo | 279 pz con dolore osteoartrosico (colonna vertebrale, anca e/o ginocchio) da moderato a grave | 7-10 gg di titration 4 sett di osservazione No differenze# tra la dose media assunta nei due gruppi* | - Pain VAS (0-100 mm) - uso di paracetamolo in caso di necessità - frequenza disturbi del sonno causati da dolore - valutazione globale del trattamento (da 1 a 5) | OD: 48% IR: 52% | - Riduzione di pain score in entrambi i gruppi. No differenze# tra i trattamenti nei diversi momenti della misurazione (prima della dose del mattino e dopo dose della sera) - No differenze# uso di paracetamolo - No differenze# disturbi del sonno-65% hanno valutato buono o eccellente (4-5) il trattamento (no differenze# fra i due gruppi) |
| Casals, 2004 | Efficacia di Tramadolo OD Studio prospettico, osservazionale | 907 pz con dolore cronico non oncologico da moderato a grave (principalmente lombalgia e osteoartrosi) | 1 mese 150 mg/die o 200 mg/die | - Pain VAS (0-10 cm) - Lattinen test (5 campi: intensità, frequenza dolore, consumo analgesici, attività e riposo notturno: punteggio 0-20) - qualità di vita questionario SF 12 (punteggio: Pcs da 10,5 a 69,7; Mcs da 7,4 a 72,1) | 33,1% | - VAS#: valori basali: 7,31 1 mese OD: 3,91 - Lattinen test#: valori basali: 12,03 1 mese OD: 7,7 - Differenze# SF 12 Pcs: +5,62 Mcs: +3,12 |

Tabella I

Efficacia di tramadolo OD secondo i diversi studi revisionati

*dose massima somministrabile 400 mg/die; # statisticamente significative; ITT: Intent-to-treat; VAS: visual analogic scale; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities; OA: Osteoartrosi; OD: tramadolo once-daily; P: placebo; IR: tramadolo a rilascio immediato; Pcs: Physical Component Summary; Mcs: Mental Component Summary

Questo approccio, a differenza dei trial che utilizzano schemi posologici fissi, permette di svolgere una valutazione clinica più realistica, dal momento che nella pratica clinica corrente la dose viene "aggiustata" in base a variabili come la gravità del dolore, la risposta del paziente, la tollerabilità, l'assunzione di farmaci concomitanti, ecc.

Il numero di dropout è risultato simile nei due gruppi; le cause sono state però di natura diversa: come facilmente intuibile, nel gruppo placebo la maggior parte degli abbandoni sono stati conseguenti ad insufficiente effetto terapeutico, mentre nel gruppo trattato con tramadolo OD la causa più frequente di abbandono è stata la comparsa di effetti collaterali [6].

Due studi hanno posto a confronto la formulazione di tramadolo once-day con quella a rilascio immediato [5,7]. Nello studio condotto da Bodalia et al. [5], gli schemi posologici previsti comprendevano 150 mg di tramadolo OD e 200 mg di tramadolo OD somministrato in entrambi i casi al mattino e 50 mg di tramadolo a rilascio immediato somministrato mattino, pomeriggio e sera. Nello studio di Adler et al. invece, [7] i pazienti, durante un periodo di titration di 10 giorni, potevano aumentare la dose di tramadolo assunto (150 mg/die, 200 mg/die, 300 mg/die, 400 mg/die) fino al raggiungimento della dose minima sufficiente al controllo del dolore (non più di due assunzioni giornaliere di escape medication).

In entrambi i trial, infatti, i partecipanti potevano assumere paracetamolo in caso di bisogno segnalando la frequenza e il dosaggio utilizzati. Non era, invece, ammesso l'uso di FANS o di altri analgesici.

Gli outcome misurati comprendevano, oltre alla variazione del pain score e al grado di disturbo del sonno causato dal dolore, anche la misura con cui i pazienti richiedevano un effetto analgesico aggiuntivo.

Nello studio svolto da Adler et al., la dose media di tramadolo assunta è stata simile nei due gruppi.

Dai risultati di questi due trial non sono emerse differenze di efficacia statisticamente significative fra la formulazione OD e quella standard e gli score pain sono risultati simili in ognuno dei diversi momenti della giornata in cui avveniva la valutazione. Anche il consumo di paracetamolo è risultato simile.

Il tasso di abbandono della terapia non ha mostrato differenze significative fra i gruppi trattati, né in termini numerici né in relazione alle cause. L'unica differenza statisticamente significativa è stata riportata dal gruppo trattato con 150 mg/die di tramadolo OD rispetto al gruppo ricevente tramadolo IR, in cui il numero dei pazienti che hanno abbandonato lo studio per comparsa di ef-

fetti collaterali o per mancanza di efficacia è stato maggiore.

In entrambi gli studi, gli eventi avversi più comuni sono stati nausea, stipsi, vomito, capogiri, cefalea e sonnolenza; non ci sono state differenze statisticamente significative fra i gruppi trattati. Adler e colleghi hanno evidenziato inoltre una miglior compliance dei pazienti trattati con tramadolo OD.

In uno studio osservazionale svolto da Casals et al., tramadolo OD ha dimostrato di avere un'influenza positiva sulla qualità di vita, sia per quanto riguarda l'attività fisica che le funzioni mentali. Il 16,8% dei partecipanti ha riportato effetti collaterali; di questi il 72,3% sono stati considerati lievi. Nausea e vomito sono state le reazioni avverse più comuni.

Il 29,9% dei pazienti ha modificato il trattamento dopo una prima visita di valutazione (dopo una settimana di trattamento); di questi circa il 30% ha cambiato il farmaco, il 26% le dosi e il 12% ha associato un altro farmaco alla terapia con tramadolo.

Nella visita seguente (dopo un mese di terapia) il 21% dei pazienti ha modificato il trattamento; circa il 24% di questi pazienti ha interrotto il trattamento con tramadolo. Le cause per cui si è reso necessario modificare la strategia terapeutica sono da ricercare perlopiù nella mancanza di sufficiente efficacia.

Fra i pazienti che hanno terminato il mese di trattamento con tramadolo, il 93% ha mostrato una buona compliance alla terapia [8].

TRAMADOLO CLORIDRATO ORODISPERSIBILE (TRAF[®]LASH[®])

Particolarità della forma galenica

La formulazione di tramadolo orodispersibile a rilascio immediato, grazie a una particolare tecnica di preparazione, si dissolve rapidamente a contatto con la saliva (in circa 20-30 secondi) permettendo la sua assunzione anche senz'acqua o altri liquidi.

La produzione di questa forma galenica implica l'utilizzo di due differenti procedimenti tecnologici. Il T-Mask[®] è un processo che permette di ricoprire granuli di tramadolo di circa 50 mm di diametro con un rivestimento polimerico in grado di mascherare completamente il naturale gusto amaro del principio attivo.

Per una rapida dispersione è necessario che la compressa sia altamente porosa, caratteristica che però la rende particolarmente fragile. Per mantenere elevate sia porosità che resistenza viene utilizzata la tecnologia Flashtab, mediante la quale i granuli rivestiti vengono compressi con specifici eccipienti in grado di tenere uniti i granuli (aumentando la resistenza) permettendo però la loro dispersione entro 30 secondi dal momento

in cui essa entra in contatto con gli enzimi salivari; sempre in questa fase del processo vengono aggiunte particolari sostanze aromatiche (nel caso di tramadolo per esempio aroma di menta) che rendono gradevole il gusto della compressa durante la sua dissoluzione [9].

Al termine della preparazione le compresse si presentano come tavolette rotonde con un diametro di circa 12 mm, bianche, con entrambe le superfici convesse.

Proprietà farmacocinetiche

La dose giornaliera di tramadolo orodispersibile deve essere adattata in base all'intensità del dolore e alla risposta clinica del singolo paziente. Nel dolore acuto la dose iniziale raccomandata è di 50-100 mg; essa può essere seguita da dosi di 50 o 100 mg con frequenza non superiore a una dose ogni quattro ore e la durata della terapia deve essere stabilita secondo l'esigenza terapeutica del singolo paziente. Non si deve comunque superare la dose complessiva di 400 mg/die. In caso di dolore cronico, questa formulazione di tramadolo può essere assunta al bisogno per il trattamento del "breakthrough pain".

Le caratteristiche farmacocinetiche di tramadolo in compresse orodispersibili a rilascio immediato sono state studiate in un trial di confronto con tramadolo standard in capsule.

Il trial è stato condotto in aperto e con cross-over, su 20 volontari sani di età compresa tra i 18 e i 40 anni e con un peso prossimo a quello ideale (scarto non superiore al 15%).

Ai partecipanti, assegnati ad una delle due sequenze in modo casuale, è stato chiesto di non assumere altri medicinali nei 14 giorni antecedenti lo studio e per tutta la sua durata.

I pazienti hanno assunto il farmaco fra le 8.00 e le 9.00 del mattino, a digiuno e in ortostatismo. Per l'assunzione di tramadolo orodispersibile è stato chiesto ai partecipanti di tenere la compressa in bocca fino alla sua completa dissoluzione.

Riportiamo in Tabella II i parametri farmacocinetici medi di tramadolo e del suo metabolita attivo ottenuti dall'analisi dei campioni di sangue prelevati ai partecipanti al trial ad orari determinati durante le 24 ore successive alla somministrazione.

La massima concentrazione plasmatica di tramadolo e il tempo in cui essa viene raggiunta sono risultati molto simili dopo assunzione del farmaco orodispersibile e standard. L'area sotto la curva concentrazione/tempo è risultata leggermente superiore per le compresse orodispersibili, ma questa differenza rientra nel range convenzionalmente assunto come limite di bioequivalenza (80-125%).

Valori simili di $T_{1/2}$ nei due gruppi indicano che le due formulazioni non presentano marcate differenze in termini di distribuzione, metabolismo o escrezione.

I dati relativi all'O-desmetil tramadolo sono più limitati (riferiti solo a 14 soggetti) a causa del fatto che in alcuni casi la sua concentrazione plasmatica era inferiore al limite di quantificazione. Tuttavia le analisi statistiche dei dati disponibili rivelano che le due formulazioni possono considerarsi bioequivalenti anche in relazione alla disponibilità del metabolita di tramadolo.

Ulteriori analisi hanno permesso di dimostrare che dopo circa 40 minuti dall'assunzione la concentrazione di principio attivo e del suo metabolita era più elevata con la compressa orodispersibile che con la capsula. Ciò permette di ipotizzare che un assorbimento pregastrico parziale, per esempio attraverso la mucosa orale, potrebbe determinare un più rapido instaurarsi dell'attività antalgica [9].

FORME GALENICHE E QUALITÀ DI VITA

Il dolore cronico presente nelle malattie degenerative, neurologiche, oncologiche, specialmente nelle fasi avanzate di malattia, assume le caratteristiche di una sofferenza globale in cui i sintomi fisici si uniscono a disagi psi-

| | t_{max} (h) | | C_{max} (ng/ml) | | $T_{1/2}$ (h) | | $AUC_{0-\infty}$ (ng X h/ml) | |
|----------------------|---------------|----------|-------------------|----------|---------------|----------|------------------------------|----------|
| | test | standard | test | standard | test | standard | test | standard |
| Tramadolo | 1,50 | 1,50 | 141,10 | 138,51 | 4,99 | 4,70 | 1.102,20 | 1.008,10 |
| O-desmetil tramadolo | 1,75 | 2,00 | 39,46 | 39,31 | -- | -- | 301,01 | 308,20 |

Tabella II
Parametri farmacocinetici medi di tramadolo e di O-desmetil tramadolo
Test: tramadolo orodispersibile. Standard: capsule standard tramadolo

cologici e sociali che danneggiano notevolmente la qualità di vita.

Dati di prevalenza forniti dall'OMS indicano che, nel mondo, circa 17 milioni di persone sono affette da tumore [10], e di queste circa il 30% è portatore di dolore cronico; fra i pazienti in stadio avanzato la percentuale di quelli che soffrono di dolore cronico aumenta fino al 70%.

Mentre il dolore cronico di origine oncologica è largamente studiato, quello di origine non maligna viene tipicamente sottovalutato sia dalla classe medica che dalla comunità in generale, nonostante la sua elevata prevalenza.

Secondo il National Center for Health Statistic (NCHS) statunitense, nei paesi industrializzati circa il 23-25% della popolazione di età superiore ai 15 anni è affetta da osteoartrosi [11]; altre stime indicano che almeno il 15% della popolazione mondiale soffre di lombalgia [12].

Sempre secondo i dati riportati dal NCHS, il 30,6% dei soggetti in età lavorativa affetti da osteoartrosi è limitato da un punto di vista professionale a causa della patologia e del dolore ad essa associato [13].

La relazione tra dolore cronico, non maligno e qualità di vita è stata indagata in numerosi studi e mediante strumenti diversi: interviste, questionari con specifiche scale di valutazione (Pain Scale, la Pain Self-Efficacy Questionnaire, Back Performance Scale, ecc.) e registrazioni giornaliere (diari); in tutti i casi è stato dimostrato che il dolore cronico favorisce la perdita di giornate lavorative, induce una diminuzione della produttività, intacca drasticamente vita sociale e familiare [14-16]. La produttività del paziente è ulteriormente influenzata dal disturbo del sonno indotto dal dolore stesso.

Per ridurre al minimo l'impatto negativo del dolore sulla qualità di vita non è sufficiente scegliere il principio attivo più adatto dal punto di vista dell'effetto analgesico, occorre impiegare un farmaco che sia ben tollerato e verso il quale il paziente abbia una buona compliance; è importante cioè che si renda massima "l'efficienza della prescrizione" [17].

L'aderenza alla terapia può essere influenzata, oltre che dall'inefficacia, da effetti collaterali particolarmente sgraditi al paziente o dal fatto che egli non percepisca la gravità della sua patologia, anche da un ritardato effetto del farmaco o da un regime posologico complicato.

La relazione fra compliance e numero di somministrazioni giornaliere è stato studiato in diversi trial; nella maggior parte di essi la misura della compliance era basata sulle

| N di somministrazioni/die | Farmaco prescritto realmente assunto |
|---------------------------|--------------------------------------|
| 1 | 79% ± 14% |
| 2 | 69% ± 15% |
| 3 | 65% ± 16% |
| 4 | 51% ± 20% |

Tabella III

Relazione fra numero di somministrazioni/die e aderenza alla terapia misurata come percentuale del farmaco prescritto realmente assunto

dichiarazioni del paziente, sul monitoraggio ematico, sul numero di prescrizioni o sul numero di pillole rimaste all'interno della confezione. Spesso questi metodi non sono sufficientemente accurati e alcune indagini hanno dimostrato che, frequentemente, gli stessi pazienti sovrastimano la loro compliance [18]. Una review pubblicata nel 2001 ha analizzato 76 studi in cui è stata misurata l'aderenza a terapia orale mediante monitoraggio elettronico (metodo mediante il quale viene rilevato il numero di volte in cui viene aperta la confezione di un determinato farmaco) [19].

Riportiamo in Tabella III i risultati riportati dagli autori.

Come si può osservare in Tabella III vi è una correlazione inversamente proporzionale fra numero di somministrazioni giornaliere e aderenza del paziente alla terapia prescritta.

Tramadolo OD, grazie alla possibilità di somministrazione unica nelle 24 ore, permette di avvicinarsi maggiormente, rispetto alle formulazioni standard o alle capsule somministrate ogni 12 ore, alle esigenze del paziente; ciò è particolarmente auspicabile in caso di patologie, come quelle croniche non maligne e maligne, in cui generalmente la terapia prevede l'assunzione di più farmaci con schemi posologici non sempre sovrapponibili.

Questo effetto positivo sulla qualità di vita, come dimostrato dai trial riportati in Tabella I, è ottenibile senza dover rinunciare all'efficacia analgesica: i pazienti trattati con tramadolo OD infatti hanno riportato punteggi nelle scale analogiche di intensità del dolore, grado di disturbo del sonno e richiesta di effetto analgesico aggiuntivo (paracetamolo) del tutto simili a quelli riportati dai pazienti trattati con formulazioni a rilascio normale.

L'insuccesso terapeutico di un farmaco dovuto alla mancata compliance è anche un insuccesso socio-economico: il farmaco viene sprecato, sostituito, dimenticato; inoltre il mancato controllo del dolore disturba notevolmente il riposo notturno e in alcuni casi è causa di disturbi depressivi che, a loro volta, richiedono consumo di risorse aggiuntive, oltre ad intaccare ulteriormente la vita professionale del paziente e, aspetto non trascurabile, del caregiver.

L'effetto sulla qualità di vita ottenibile mediante l'impiego di compresse di tramadolo orodispersibili è invece riconducibile alla sua maneggevolezza.

Questa nuova formulazione nasce con l'obiettivo di essere impiegata sia nel trattamento del dolore acuto sia nel "breakthrough pain"; quest'ultimo come già accennato è un dolore improvviso e transitorio che emerge, in assenza di fattori scatenanti, dalla copertura analgesica di base in pazienti affetti da dolore cronico. Esso va distinto dal dolore acuto incidente, che è scatenato da particolari situazioni (es. tosse, cambi di postura, movimenti vari) [20].

Tali episodi dolorosi hanno frequenza variabile (da 1 a 6 al giorno) e durano 20-30 minuti. Secondo l'OMS, una frequenza superiore ai due episodi al giorno in molti casi indica la necessità di modificare la terapia di fondo [21].

Dal punto di vista epidemiologico, è stata registrata una notevole eterogeneità di risultati, come testimoniano numerosi studi condotti tra il 1990 e il 2003, nei quali la prevalenza di dolore episodico intenso in pazienti oncologici risultava compresa tra il 19% e il 95%, un range molto ampio che verosimilmente riflette differenti criteri d'inclusione ed esclusione adottati [22]. Due recenti studi multicentrici italiani hanno riportato una prevalenza di dolore episodico intenso, in malati oncologici, rispettivamente del 29,6% e del 32,4% [23,24].

In questi casi è necessario avere a disposizione un farmaco il cui effetto si espliciti velocemente e la cui dose possa essere variata senza difficoltà a seconda dell'intensità del dolore. Tramadolo in compresse orodispersibili da 50 mg può essere assunto ogni 4 ore per un massimo di 400 mg/die.

Una peculiarità della terapia analgesica, specialmente nel trattamento di dolore acuto e improvviso, è rappresentata dal fatto che talvolta l'assunzione del farmaco si rende necessaria in luoghi e tempi difficilmente prevedibili. In tale contesto, la maneggevolezza di un farmaco diventa una caratteristica in grado di influenzare, in modo spesso sottovalutato, le abitudini e la quotidianità del paziente.

Tramadolo a rilascio immediato è, infatti, disponibile anche in gocce, la cui assun-

zione però comporta alcuni problemi. Tale formulazione richiede che il paziente abbia sempre a disposizione acqua, o altri liquidi, e un contenitore pulito in cui introdurre il farmaco.

Inoltre, il conteggio del numero di gocce, che per molti può sembrare un atto banale, per alcuni pazienti, specialmente se anziani, può essere fonte di preoccupazione e di errori che conducono all'assunzione di dosi imprecise.

Un altro problema spesso sottovalutato è quello della difficoltà che alcuni pazienti hanno ad inghiottire le compresse.

In Norvegia è stata svolta un'indagine su 6.158 pazienti dalla quale è emerso, mediante la compilazione di un questionario, che circa il 26% degli intervistati ha problemi ad inghiottire le compresse [25].

Uno studio del 2004 ha stimato che circa il 40% della popolazione americana adulta ha, o ha avuto, problemi ad inghiottire capsule e compresse [26].

Considerato che una significativa percentuale di questi soggetti non ha seguito correttamente lo schema posologico prescritto a causa di questo problema, appare evidente che problemi di deglutizione influenzano negativamente la compliance e il conseguente effetto terapeutico.

Anche nel trattamento analgesico post-operatorio in caso, ad esempio, di chirurgia oro-faringea, compresse o capsule standard possono risultare particolarmente difficili da deglutire.

In questi casi avere a disposizione un farmaco completamente orodispersibile può facilitarne l'assunzione e migliorare notevolmente l'aderenza alla terapia.

CONCLUSIONI

Quando la condizione patologica che provoca il dolore è cronica e in parte non aggredibile, il dolore diviene una vera e propria sindrome con un pesante impatto sulla vita di relazione e sugli aspetti psicologici e il suo trattamento esige un approccio completo: fisico, mentale e culturale.

Lo scopo di approntare due forme galeniche innovative ad elevata tecnologia per una molecola collaudata da oltre 30 anni di utilizzo a livello mondiale come tramadolo è quello di ottimizzare ulteriormente la veicolazione del farmaco e facilitarne l'assunzione per ottenere sempre il massimo beneficio terapeutico. [9].

Tramadolo con la formulazione OD contribuisce ad aumentare la gamma delle possibilità terapeutiche antidolorifiche, in quanto permette di controllare il dolore da moderato a grave mediante un'unica somministrazione giornaliera mantenendo l'efficacia analgesica

della formulazione SR, somministrabile ogni 12 ore.

La formulazione orodispersibile può essere utile, invece, nel controllo di esacerbazioni di dolore che emergono dalla copertura

di base del dolore cronico. Insieme, queste due formulazioni possono trattare in modo completo il dolore, acuto e cronico, non sufficientemente controllato da analgesici non oppioidi.

BIBLIOGRAFIA

1. *Control of pain in patients with cancer. A national clinical guideline.* Scottish Intercollegiate Guidelines Network - National Government Agency [Non-U.S.], 2000 Jun.
2. Tiwari SB et al. *Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydrophilic and hydrophobic matrix system* AAPS Pharm Sci Tech 2003. 4(3).
3. Adamon® - Riassunto caratteristiche del prodotto.
4. Roth SH. *Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis.* J Rheumatol. 1998 Jul;25(7):1358-63.
5. Bodalia B. *A comparison of the pharmacokinetics, clinical efficacy, and tolerability of once-daily tramadol tablets with normal release tramadol capsules.* J Pain Symptom Manage. 2003 Feb;25(2):142-9.
6. Babul N et al. *Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee.* J Pain Symptom Manage. 2004 Jul;28(1):59-71.
7. Adler et al. *A comparison of once-daily tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis.* J Rheumatol. 2002 Oct;29(10):2196-9.
8. Casals M, Samper D. *Efectividad, tolerabilidad y calidad de vida en el tratamiento del dolor crónico no oncológico, con tramadol de liberación controlada en dosis Única diaria.* Rev. Soc. Esp. Dolor 11: 129-140, 2004.
9. Tagarro I, Vauzelle-Kervroedan F, Díez MC. *Pharmacokinetic assessment of a fast-release orodispersible tramadol tablet compared to a conventional tramadol capsule.* Arzneim. Forsch./Drug Res. 54, No. 5. 293-297 (2004).
10. www.ministerosalute.it/dettaglio/pdPrimoPiano.jsp?id=44&sub=6&lang=it
11. US National Health Interview Survey. National Center for Health Statistic, 2002.
12. Volinn E et al. *Back pain claim rates in Japan and the United States: framing the puzzle.* Spine. 2005 Mar 15;30(6):697-704.
13. www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5405a3.htm.
14. Boyle M et al. *The effect of chronic pain on health related quality of life amongst intensive care survivors.* Aust Crit Care. 2004 Aug;17(3):104-6, 108-13.
15. Magnussen L, Strand LI, Lygren H. *Reliability and validity of the back performance scale: observing activity limitation in patients with back pain.* Spine. 2004 Apr 14;29(8):903-7.
16. Lerner D et al. *The Work Limitations Questionnaire.* Med Care. 2001 Jan;39(1):72-85.
17. Evangelista M. *Implicazioni socio-economiche delle tecnologie farmaceutiche sul trattamento del dolore.* 27° congresso AISD (Associazione Italiana Studio del Dolore). 27 maggio 2005.
18. Marder SR *Overview of partial compliance* J Clin Psychiatry 2003; 64 [suppl 16]: 3-9.
19. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. *A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance.* Clin Ther. 2001 Aug;23(8):1296-310.

Forme galeniche e qualità di vita: il caso di tramadolo

20. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. *Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain*. Pain 1999; 81: 129-134.
21. Mercadante S et al. *Episodic (breakthrough pain) Consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care*. Cancer 2001.
22. Oscar Corli, Massimo Pizzuto *Breakthrough pain (dolore episodico intenso)*. La Rivista Italiana di Cure Palliative Numero 3/4 inverno 2004 - www.sicp.it.
23. Corli O, Pizzuto M. *Il trattamento del dolore nei malati oncologici in carico alle cure palliative*. Centro Studi e Ricerche – Osservatorio Italiano cure palliative. Milano: GPAnet Editore, 2002.
24. Corli O, Pizzuto M. *Il trattamento del dolore nei malati oncologici seguiti in setting di cure non specificamente palliative*. Centro Studi e Ricerche – Osservatorio Italiano cure palliative. Milano: GPAnet Editore, 1031-36.
25. Andersen O et al. *Problems when swallowing tablets. A questionnaire study from general practice*. Tidsskr Nor Laegeforen. 1995 Mar 20;115(8):947-9.
26. www.mosbysdrugconsult.com/DrugConsult/newind2005.html#FDAapprovesTramadolODT