

USO DEGLI OPPIACEI NEL DOLORE CRONICO DEL PAZIENTE NON ONCOLOGICO: RAZIONALE E CRITERI DI SCELTA

OPIOIDS IN CHRONIC NON CANCER PAIN: RATIONAL AND SELECTION CRITERIA

Sergio Mameli, Angela Pili, Giovanni Maria Pisanu, Maura Carboni

SC Medicina del Dolore, PO Oncologico A. Businco, Cagliari

Elisa Marchi

*Scuola Specializzazione Anestesia, Rianimazione e Ter. Antalgica
Università di Cagliari*

RIASSUNTO

L'efficacia terapeutica e la comparsa di effetti collaterali dei farmaci oppiacei è fortemente condizionata dalle caratteristiche individuali del paziente, del quale è impossibile conoscere le peculiari connotazioni farmacogenomiche che determinano quelle espressioni fenotipiche che renderanno più o meno sensibile il paziente al farmaco somministrato e ne determineranno anche la presenza e l'importanza degli effetti collaterali. La conoscenza del metabolismo degli oppiacei a livello epatico può contribuire a guidare le scelte terapeutiche verso una maggior personalizzazione delle stesse. Sono da preferire, per ridurre al minimo l'imprevedibilità sia degli effetti favorevoli che di quelli collaterali, i farmaci che risentono meno delle interazioni con altri farmaci e che, a loro volta, possano compromettere l'efficacia delle molteplici associazioni farmacologiche cui sono sottoposti soprattutto i pazienti più anziani, spesso afflitti da gravi compromissioni d'organo.

Parole chiave

Dolore cronico non oncologico, metabolizzazione epatica degli oppioidi, interazioni farmacologiche

SUMMARY

The therapeutic efficacy and appearance of side effects of opioid drugs is strongly conditioned by the patient's individual characteristics. It is impossible to know the patient's particular pharmacogenomic connotations which determine those phenotypic expressions that make the patient more or less sensitive to the administered drug, and that also determine the presence and significance of side effects. Knowledge of the patient's hepatic opioid metabolism can aid in the choice of a more personalised therapy. To reduce the unpredictability of favourable effects and side effects, it is preferable to choose drugs that are less affected by pharmacological interactions, and that can also compromise the efficacy of the many pharmacological associations that patients undergo, especially elderly patients, who often suffer from serious organ impairments.

Key words

Chronic nonmalignant pain, hepatic opioid metabolism, pharmacological interactions

INTRODUZIONE

Il dolore è un'esperienza complessa e soggettiva con dimensioni multiple, che comporta un enorme impatto sulla qualità di vita, con gravi ripercussioni economiche per il sistema sanitario e sociale.

In Italia l'incidenza del dolore cronico riguarda il 23 per cento della popolazione con una prevalenza del dolore non oncologico (80 per cento circa): le artropatie degenerative e infiammatorie hanno un'incidenza del 30 per cento, il dolore neuropatico del 28 per cento, la lombosciatalgia del 27 per cento e il dolore ischemico dell'11 per cento.

Circa 5 milioni di pazienti sono affetti da patologie muscolo-scheletriche associate a dolore cronico e, tra queste, le patologie osteoarticolari sono la causa più frequente di dolore cronico e disabilità fisica.

Obiettivi della terapia antalgica in

questi pazienti sono il recupero funzionale, il ritorno al lavoro, il miglioramento dei rapporti familiari e sociali, l'uscita dal tunnel della depressione, in altre parole il miglioramento della loro qualità di vita.

Il dolore provoca infatti alterazioni funzionali, situazioni di stress e depressione responsabili dell'abbassamento della soglia al dolore.

Le scelte terapeutiche di prima linea includono spesso i FANS.

La letteratura è concorde nell'affermare il fallimento della terapia analgesica con i FANS, per caduta dell'efficacia o per gli effetti collaterali.

La dose analgesica dei FANS è inferiore alla dose antinfiammatoria per cui, aumentando il dosaggio, aumenta il rischio di eventi avversi a carico dell'apparato gastrointestinale, cardiovascolare e renale.

I fenomeni di cronicizzazione per alterata soglia e per alterata elaborazione del segnale mettono in gioco modifiche tali per cui il substrato bio-

chimico strutturale su cui avvengono non lascia ai FANS alcuna possibilità di intervento.

Il dolore cronico mal trattato è responsabile dell'assenteismo sul posto di lavoro, della disoccupazione e dell'alterata qualità di vita.

Negli anni si è consolidata la consuetudine di utilizzare gli oppioidi per trattare il dolore da moderato a severo che non ha risposto ai farmaci non oppioidi.

Nonostante gli oppioidi abbiano una maggiore potenza analgesica e una vasta gamma di indicazioni rispetto a tutti gli altri farmaci per il controllo del dolore, rimangono poco usati.

Ci sono ancora molti fattori che costituiscono barriere alla prescrizione degli oppioidi: preoccupazione e scarsa conoscenza della dipendenza, pseudo-dipendenza, tolleranza, rischi di abuso, timore di ripercussioni di tipo legale, possibilità di effetti collaterali.

L'attuale legislazione (Legge 38 del 15 Marzo 2010) facilita la prescrizione e

Tabella 1
Consumo di farmaci nei Paesi europei

| | <i>Totale pesato</i> | <i>Regno Unito (n=300)</i> | <i>Francia (n=300)</i> | <i>Germania (n=302)</i> | <i>Italia (n=300)</i> | <i>Spagna (n=301)</i> | <i>Polonia (n=300)</i> | <i>Svezia (n=300)</i> | <i>Norvegia (n=304)</i> | <i>Danimarca (n=303)</i> |
|------------------------|----------------------|----------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|--------------------------|
| <i>FANS</i> | 44% | 23% | 25% | 54% | 68% | 49% | 71% | 27% | 24% | 38% |
| <i>Oppiacei deboli</i> | 23% | 50% | 19% | 20% | 9% | 13% | 28% | 36% | 50% | 8% |
| <i>Paracetamolo</i> | 18% | 38% | 38% | 2% | 6% | 8% | 8% | 26% | 45% | 0% |
| <i>Inibitori COX-2</i> | 6% | 3% | 6% | 8% | 7% | 2% | 1% | 7% | 11% | 8% |
| <i>Oppiacei forti</i> | 5% | 12% | 4% | 4% | 0% | 1% | 4% | 3% | 6% | 11% |

l'utilizzo degli oppiacei, rende obbligatoria la monitorizzazione del dolore nei reparti ospedalieri e la sua registrazione in cartella; impone l'obbligo di mettere in atto tutte le misure necessarie per controllare il dolore.

Una corretta diagnosi patogenetica guiderà la scelta terapeutica e quindi la possibilità di avere il massimo della risposta attesa dall'utilizzo di questi farmaci. Diversi studi randomizzati e controllati dimostrano l'efficacia, la tollerabilità degli oppioidi nei dolori artrosici e in alcuni tipi di dolore neuropatico conseguente a patologie del sistema nervoso periferico.

Questi dati sono estremamente interessanti, ma sono qualitativamente e quantitativamente insufficienti di fronte a una pratica clinica che sta assumendo in alcuni Paesi europei e americani dimensioni enormi (*Tabella 1*). Molte questioni rimangono aperte sulle indicazioni alla prescrizione di una terapia con oppioidi in pazienti con malattie croniche degenerative a lunga sopravvivenza.

Sono insufficienti i dati sulla qualità dell'analgesia e delle attività della vita quotidiana, sul recupero psicologico e funzionale di questi ammalati, sui rischi di abuso.

Vanno indicati gli effetti sedativi e quelli sulle funzioni cognitive, sul sistema immunitario, di cui sono note le conseguenze cliniche immediate e a distanza. Gli studi clinici e l'esperienza clinica hanno evidenziato come gli oppiacei non si differenziano molto né per l'efficacia né per l'incidenza di effetti collaterali, criteri che hanno sempre fatto la differenza in farmacologia clinica, ma che per la terapia con oppiacei non rappresentano un criterio di scelta.

Nella terapia con farmaci oppiacei, invece, rivestono un ruolo determinante la variabilità genetica e le interazioni farmacologiche nel condizionare la risposta attesa, gli eventi avversi e l'interferenza con altri farmaci (*Tabella 2*).

La variabilità genetica e le interazioni possono avvenire in una qualsiasi delle tappe che caratterizzano il destino di un farmaco dall'assorbimento all'eliminazione ed essere responsabili della risposta individuale agli analgesici oppiacei.

METABOLISMO EPATICO DEGLI OPIACEI

L'eliminazione di un farmaco dall'organismo dipende dalla biotrasformazione e dall'escrezione.

Ad eccezione del remifentanil, tutti

gli oppioidi sono metabolizzati a livello epatico in composti maggiormente idrosolubili poi escreti per via renale e, in misura minore, per via biliare e intestinale. Il metabolismo epatico prevede le classiche reazioni di fase I (ossidazione, riduzione e idrolisi, catalizzate dal sistema del citocromo P-450) e/o di fase II (coniugazione del farmaco o di un suo metabolita con un substrato endogeno come l'acido glicuronic).¹

La farmacocinetica analizza la relazione tra dose e concentrazione al sito/i effetto ed è essenzialmente correlata alle proprietà fisico-chimiche della molecola ed ai processi di assorbimento, redistribuzione, biotrasformazione ed eliminazione del farmaco. La variabilità interindividuale di tali processi rende imprevedibile la cinetica di un dato farmaco in un dato soggetto.

Figura 1
Incidenza (%) delle vie di eliminazione dei farmaci

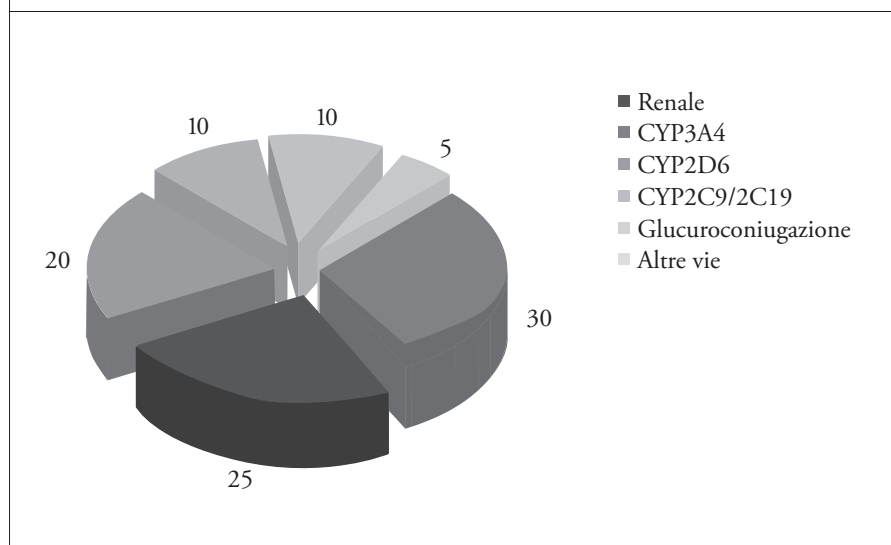


Tabella 2
 Interazioni dei principali farmaci utilizzati in medicina interna e/o oncologia
 con gli analgesici oppiacei orali (da: D. Fornasari, Università di Milano, mod)

| Terapia | CYP2D6 | CYP3A4 | Somministrato contemporaneamente a | | | |
|--------------------------------|--------|--------|------------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | | | Codeina ^{1,3,8} | Tramadolo ^{2,3} | Ossicodone ^{1,3} | Idromorfone ³ |
| Cardiovascolare | | | | | | |
| Amiodarone ⁴ | | • | • | • | • | • |
| Amlodipina ⁵ | | • | • | • | • | • |
| Atorvastatina ^{4,6} | | • | • | • | • | • |
| Carvedilolo ⁷ | • | | • | • | • | • |
| Diltiazem ⁴ | | • | • | • | • | • |
| Losartan ⁴ | | • | • | • | • | • |
| Lovastatina ^{4,6} | | • | • | • | • | • |
| Metoprololo ⁷ | • | | • | • | • | • |
| Nicardipina ⁹ | | • | ○ | ○ | ○ | • |
| Nifedipina ^{4,6} | | • | • | • | • | • |
| Nimodipina ¹⁰ | | • | • | • | • | • |
| Propranololo ^{4,7} | • | | • | • | • | • |
| Simvastatina ^{4,6} | | • | • | • | • | • |
| Timololo ⁷ | • | | • | • | • | • |
| Verapamil ⁴ | | • | • | • | • | • |
| Warfarin ⁴ | | • | • | • | • | • |
| Antinfiammatoria | | | | | | |
| Celecoxib ⁴ | • | | • | • | • | • |
| Antipiretica/Analgesica | | | | | | |
| Paracetamolo ^{11,12} | • | • | • | • | • | • |
| Gastroenterologica | | | | | | |
| Cimetidina ^{4,13} | • | | ○ | ○ | ○ | • |
| Esomeprazolo ⁴ | | • | • | • | • | • |
| Granisetrone ¹⁴ | | • | • | • | • | • |
| Ondansetrone ¹⁵ | • | • | • | • | • | • |
| Omeprazolo ¹⁶ | | • | • | • | • | • |

Tabella 2
 Interazioni dei principali farmaci utilizzati in medicina interna e/o oncologia
 con gli analgesici oppiacei orali (da: D. Fornasari, Università di Milano, mod)

| Terapia | CYP2D6 | CYP3A4 | Somministrato contemporaneamente a | | | |
|------------------------------|--------|--------|------------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | | | Codeina ^{1,3,8} | Tramadolo ^{2,3} | Ossicodone ^{1,3} | Idromorfone ³ |
| Patologie del SNC | | | | | | |
| Aloperidolo ¹⁷ | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Alprazolam ^{4,6} | | ● | ● | ● | ● | ● |
| Carbamazepina ⁴ | | ● | ● | ● | ● | ● |
| Diazepam ⁴ | | ● | ● | ● | ● | ● |
| Donepezil ¹⁷ | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Fluoxetina ^{17,18} | ● | ● | ○ | ○ | ○ | ● |
| Imipramina ¹⁷ | | ● | ● | ● | ● | ● |
| Mirtazapina ^{4,17} | ● | | ● | ● | ● | ● |
| Paroxetina ^{17,18} | ● | | ○ | ○ | ○ | ● |
| Sertralina ¹⁸ | ● | | ○ | ○ | ○ | ● |
| Triazolam ^{4,6} | | ● | ● | ● | ● | ● |
| Venlafaxina ¹⁷ | ● | | ● | ● | ● | ● |
| Zolpidem ⁶ | | ● | ● | ● | ● | ● |
| Antinfettiva | | | | | | |
| Claritromicina ⁴ | | ● | ○ | ○ | ○ | ● |
| Eritromicina ⁴ | | ● | ○ | ○ | ○ | ● |
| Itraconazolo ⁴ | | ● | ○ | ○ | ○ | ● |
| Ketoconazolo ⁴ | | ● | ○ | ○ | ○ | ● |
| Antineoplastica | | | | | | |
| Anastrozolo ²⁰ | | ● | ○ | ○ | ○ | ● |
| Busulfan ⁴ | | ● | ● | ● | ● | ● |
| Ciclofosfamide ²¹ | | ● | ● | ● | ● | ● |
| Docetaxel ⁴ | | ● | ● | ● | ● | ● |
| Doxorubicina ²¹ | | ● | ● | ● | ● | ● |
| Erlotinib ⁴ | | ● | ● | ● | ● | ● |
| Etoposide ²² | | ● | ● | ● | ● | ● |
| Gefitinib ⁴ | | ● | ● | ● | ● | ● |
| Imatinib ²³ | | ● | ● | ● | ● | ● |

Tabella 2
Interazioni dei principali farmaci utilizzati in medicina interna e/o oncologia
con gli analgesici oppiacei orali (da: D. Fornasari, Università di Milano, mod)

| Terapia | CYP2D6 | CYP3A4 | Somministrato contemporaneamente a | | | |
|-----------------------------------|--------|--------|------------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | | | Codeina ^{1,3,8} | Tramadolo ^{2,3} | Ossicodone ^{1,3} | Idromorfone ³ |
| Antineoplastica | | | | | | |
| Irinotecan ⁴ | | ● | ● | ● | ● | ● |
| Lapatinib ¹⁹ | | ● | ● | ● | ● | ● |
| Sorafenib ²⁴ | | ● | ● | ● | ● | ● |
| Sunitinib ²⁵ | | ● | ● | ● | ● | ● |
| Paclitaxe ^{14,21} | | ● | ● | ● | ● | ● |
| Tamoxifene ^{21,23,26,27} | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Vinblastina ²¹ | | ● | ● | ● | ● | ● |
| Vinorelbina ²⁸ | | ● | ● | ● | ● | ● |

● Inibitore isoenzima ● Substrato isoenzima ● Nessuna interazione ● Possibile interazione ○ Interazione altamente probabile

- 1) Coller JK et al. Role of active metabolites in the use of opioids. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65: 121-139.
- 2) Paar WD et al. Polymorphic CYP2D6 mediates O-demethylation of the opioid analgesic tramadol. Eur J Clin Pharmacol 1997; 53: 235-239.
- 3) Smith H. Opioid Metabolism. Mayo Clin Proc. July 2009(07);84:613-624.
- 4) Goodman&Gilman Le basi farmacologiche della terapia. McGraw-Hill Ed. 2006.
- 5) Nishio S et al. Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. Hypertens Res 2005; 28: 223-227.
- 6) Ohno Y et al. General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs. Clin Pharmacokinet 2007; 46: 681-696.
- 7) Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance. Part I. Clin Pharmacokinet 2009;48: 689-723.
- 8) Abdo H et al. The pharmacological importance of cytochrome CYP3A4 in the palliation of symptoms: review and recommendations for avoiding adverse drug interactions. Support Care Cancer (2007) 15: 251-257 DOI. 10.1007/s00520-006-0127-5.
- 9) Katoh M et al. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by 1,4-duhydropyridine calcium antagonists: prediction of in vivo drug-drug interactions. Eur J Clin Pharmacol 2000; 55: 843-852.
- 10) Liu XQ et al. Enzyme kinetics and inhibition of nimodipine metabolism in human liver microsomes. Acta Pharmacol Sin 2000; 21: 690-694.
- 11) Dong H et al. Involvement of human cytochrome P450 2D6 in the bioavailability of acetaminophen. Drug Metab Disp 2000; 28: 1396-1400.
- 12) Laine JE et al. Acetaminophen bioactivation by human cytochrome P450 enzymes and animal microsomes. Xenobiotica 2009; 39: 11-21.
- 13) Ishii Y et al. Drugs interaction between cimetidine and timolol ophthalmic solution: effect on heart rate and intraocular pressure in healthy Japanese volunteers. J Clin Pharmacol.
- 14) Janicki PK Cytochrome P450 2D6 metabolism and 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists for postoperative nausea and vomiting. Med Sci Monit 2005; 11: RA322-328.
- 15) Cytochrome P450 2D6 metabolism and 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists for postoperative nausea and vomiting. Med Sci Monit, 2005; 11(10): RA322-328.
- 16) Blume H et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. Drug Safety 2006; 29: 769-784.
- 17) Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance. Part II. Clin Pharmacokinet 2009;48: 761-804.
- 18) Liston HL et al. Differential time course of cytochrome P450 2D6 enzyme inhibition by fluoxetine, sertraline, and paroxetine in healthy volunteer J Clin Psychopharmacol. 2002 Apr; 22(2):169-173.
- 19) Tyverb. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- 20) Grimm SW et al. Inhibition of human drug metabolizing cytochromes P450 by anastrozole, a potent and selective inhibitor of aromatase. Drug Metab Disposition 1997; 25: 598-602.
- 21) Kivisto KT et al. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for drug interactions. Br J Clin Pharmacol 1995; 40: 523-530.
- 22) Kawashiro T et al. A study of the metabolism of etoposide and possible interactions with antitumor or supporting agents by human liver microsomes. J Pharmacol Exp Ther 1998; 286: 1294-1300.
- 23) Rochat B. Role of cytochrome P450 activity in the fate of anticancer agents and in drug resistance. Focus on tamoxifen, paclitaxel and imatinib metabolism. Clin Pharmacokinet 2006; 44: 349-366.
- 24) Lathia C et al. Lack of effect of ketoconazole-mediated CYP3A inhibition on sorafenib clinical pharmacokinetics. Cancer Chemother Pharmacol 2006; 57: 685-692.
- 25) Adams VR et al. Sunitinib malate for the treatment of metastatic renal cell carcinoma and gastrointestinal stromal tumors. Clin Ther 2007; 29: 1338-1353.
- 26) Chu W et al. Association between CYP3A4 genotype and risk of endometrial cancer following tamoxifen use. Carcinogenesis 2007; 28: 2139-2142.
- 27) Goetz MP et al. Tamoxifen Pharmacogenomics: The Role of CYP2D6 as a Predictor of Drug Response. Volume 83 Number 1 January 2008 Wwww.Nature.Com/Cpt. Published online 19 September 2007. http://dx.doi.org/10.1038/sj.clpt.6100367.
- 28) Beulz-Riché D et al. Characterization of human cytochrome P450 isoenzymes involved in the metabolism of vinorelbine. Fund Clin Pharmacol 2005; 19: 545-553.

Ciò può spiegare in parte le differenze soggettive osservate nella pratica clinica in termini di efficacia ed effetti avversi.

Le reazioni di fase I, in particolare modo, assumono notevole rilevanza in tale contesto. I citocromi P450 sono i principali enzimi catalizzatori delle reazioni di fase I, essi procedono all'ossidazione di sostanze endogene ed esogene in composti maggiormente idrosolubili.²

Si tratta di una superfamiglia di enzimi con almeno 57 geni funzionali noti nella specie umana.³ Al di là del numero elevato di citocromi noti, circa l'80% dei farmaci sono ossidati dagli enzimi 2D6 (30%) e 3A4 (50%). Tali enzimi sono espressi principalmente nel fegato, ma si ritrovano anche nell'intestino tenue (dove possono contribuire a ridurre la biodisponibilità dei farmaci somministrati per os), nei polmoni, nei reni e nella placenta.⁴

La variabilità nell'attività dei citocromi può influenzare profondamente la risposta ai farmaci in vivo, ciò può tradursi clinicamente in variazioni dell'efficacia (in eccesso o in difetto) o nello sviluppo di reazioni avverse in seguito a somministrazione della medesima dose standard in soggetti differenti.^{5,6}

Un individuo su quindici può presentare una risposta esagerata o nulla al dosaggio standard di un farmaco. L'attività dei citocromi è in prima istanza geneticamente determinata. Un gene specifico codifica per ogni enzima del CYP450 e ogni soggetto eredita un allele paterno e un allele materno.

Gli alleli sono distinti in "tipo selvaggio" (wild type) o "variante", con

il tipo selvaggio identificato nell'allele che si presenta più comunemente nella popolazione generale.

Un "metabolizzatore estensivo" (ovvero, il soggetto con attività enzimatica rientrante nella norma) presenta due coppie di alleli wild type. Il polimorfismo si verifica quando un allele variante sostituisce uno o entrambi gli alleli wild type.

Gli alleli varianti codificano solitamente per un enzima CYP450 che presenta attività ridotta o assente.⁷ I soggetti con due coppie di alleli varianti sono "poveri metabolizzatori" mentre quelli con un allele "wild type" e uno variante sono classificati come "metabolizzatori intermedi".

Infine, alcune persone ereditano coppie multiple di alleli "wild type", il che risulta in una attività superiore dell'enzima, tale genotipo è definito "metabolizzatore ultrarapido".⁸

Bisogna tuttavia tener conto della possibile non corrispondenza tra genotipo e fenotipo, dal momento che tali enzimi possono essere indotti o inibiti nella loro attività da svariati composti.

I fenotipi del CYP2D6 metabolizzatori ultrarapidi (UMs), estensivi (EMs), intermedi (IMs) e poveri (PMs), cui corrisponde un decrescendo di attività enzimatica, rappresentano il 3-5 per cento, 70-80 per cento, 10-17 per cento e 5-10 per cento, rispettivamente, della popolazione caucasica.⁹ Tali percentuali variano tuttavia a seconda della etnia considerata, sicché i PMs corrispondono all'1 per cento dei cinesi e al 19 per cento degli afro-americani,¹⁰⁻¹² mentre gli UMs rappresentano il 2 per cento dei caucasici svedesi¹³ e il 16 per cento dei neri etiopi.¹⁴

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Oltre alla variabile genetica, si deve tener presente che la co-somministrazione di farmaci che seguono la stessa via metabolica conduce inevitabilmente a interazioni tra gli stessi, con possibili effetti deleteri.

Molte interazioni farmacologiche registrate nella pratica clinica sono infatti il risultato di un'alterazione del metabolismo del CYP450.¹⁵

I farmaci interagiscono con il sistema CYP450 con modalità differenti.

I farmaci possono essere metabolizzati soltanto da un enzima CYP450 o da più enzimi CYP450 contemporaneamente. I farmaci causa di interazioni correlate al metabolismo del CYP450 possono essere distinti in inibitori o induttori. Gli inibitori bloccano l'attività metabolica di uno o più enzimi del CYP450; l'entità con cui un inibitore interessa il metabolismo di un farmaco dipende da fattori quali la dose e la capacità dell'inibitore di legarsi all'enzima. Un farmaco può essere metabolizzato da un enzima e inibirlo allo stesso tempo, o può essere metabolizzato da un enzima e inibirne un altro.

Gli induttori incrementano l'attività dell'enzima CYP450 aumentando la sintesi enzimatica. Differentemente dall'inibizione metabolica, che risulta essere spesso immediata, vi è solitamente un ritardo prima dell'aumento dell'attività dell'enzima, che dipende dall'emivita del farmaco induttore.

Un farmaco può inoltre essere metabolizzato dallo stesso enzima CYP450 che induce.

La scoperta di queste interazioni tra

geni, ambiente e attività dei citocromi ha portato la FDA ad esigere che il produttore riporti sul foglietto illustrativo informazioni sul metabolismo del farmaco da parte dei CYP450 e sulla sua potenziale capacità di inibizione o induzione degli stessi, per ogni farmaco approvato a partire dal 1997.

Nella pratica clinica è frequente imbattersi in pazienti con dolore cronico affetti da più patologie e sottoposti pertanto a un regime politerapeutico; molti farmaci comunemente prescritti quali antipertensivi, antiaritmici, antidepressivi e gastroprotettori seguono la via del metabolismo epatico attraverso i citocromi, prevalentemente gli isoenzimi 3A4 e 2D6.

La scelta dell'oppiode non può esentarsi in questi casi dalle valutazioni sopra riportate, se si considera in particolar modo che la maggior parte di essi è O-demetilata dagli isoenzimi CYP 2D6 e N-demetilata dai CYP 3A4.

Una rapida panoramica sul metabolismo degli analgesici oppioidi più frequentemente utilizzati, evidenzia come siano poche le molecole disponibili che possano considerarsi esenti dai menzionati fenomeni di variabilità farmacocinetica correlati alla genetica e alle interazioni farmacologiche.

Codeina

La codeina è un analgesico utilizzato in associazione al paracetamolo nel trattamento del dolore lieve, con debole azione agonista sui recettori mu. L'effetto antinocicettivo della codeina è tuttavia principalmente legato alla sua trasformazione in morfina CYP 2D6-mediata.¹⁶

Come dimostrato da diversi studi, i

PM per il CYP 2D6 sperimentano un effetto analgesico ridotto¹⁷ o assente^{18,19} in seguito ad assunzione di codeina.

Di recente, un case report²⁰ e uno studio caso-controllo²¹ hanno evidenziato il rischio di depressione neonatale, con conseguenze potenzialmente letali, in caso di assunzione di codeina durante l'allattamento da parte di puerpere con fenotipo UM per il CYP 2D6, per un aumento della concentrazione di morfina nel latte materno.

Ossicodone

L'ossicodone è un oppioide forte semisintetico con metabolismo simile a quello della codeina, che prevede reazioni di O-demetilazione catalizzate principalmente dal CYP 2D6 e di N-demetilazione a opera dei CYP 3A4 e 3A5. I suoi livelli ematici possono essere incrementati dagli antimicotici (voriconazolo, miconazolo) per inibizione dei citocromi 2D6 e 3A4^{22,23} e ridotti dall'assunzione contemporanea dell'erba di San Giovanni per induzione del CYP 3A4, con riportata riduzione dell'efficacia analgesica riferita dai pazienti.²⁴ Anche la rifampicina riduce la concentrazione plasmatica dell'ossicodone orale ed endovenoso, attraverso l'induzione degli enzimi CYP 2D6 e 3A4.²⁵

Metadone

Il metadone è metabolizzato principalmente dal CYP3A4 e in minor misura dal CYP2D6 con produzione di un metabolita inattivo, ed è noto ormai da tempo come le interazioni farmacologiche possano alterarne i livelli in maniera significativa. In generale, i farmaci che inibiscono o inducono

il 3A4 (es: rifamicina, carbamazepina, pentobarbital, fenitoina e l'erba di San Giovanni) alterano i livelli sierici di metadone.²⁶ Se da una parte l'induzione del metabolismo può perfino portare allo sviluppo dei sintomi di una sindrome d'astinenza,²⁷ dall'altra l'inibizione del 3A4 da parte di farmaci (es: ciprofloxacina, claritromicina, diltiazem, eritromicina, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone e ritonavir) può condurre rapidamente a tossicità.²⁶ Recentemente, l'uso del metadone è stato associato ad un incremento dell'intervallo Qtc ed al rischio di torsioni di punta.²⁸⁻³⁰

Tale rischio può aumentare con l'uso concomitante di farmaci che ne inibiscono il metabolismo.

Alla luce di tali eventi, nei pazienti complessi dal punto di vista medico, è consigliato attualmente il monitoraggio dei livelli ematici di metadone nella terapia di mantenimento.²⁹

Fentanyl

Il fentanyl è un analgesico popolare ampiamente utilizzato nella sua formulazione transdermica nel trattamento di svariate sindromi dolorose croniche. Anche il fentanyl è principalmente metabolizzato dal 3A4. Il foglietto illustrativo della formulazione transdermica riporta, in neretto, l'avvertenza sul possibile incremento dei livelli ematici in caso di co-somministrazione con inibitori del 3A4 (quali ritonavir, ketoconazolo, itraconazolo, troleandomicina, claritromicina, nelfinavir e nefazodone).³¹

Il foglietto illustrativo dell'alfentanyl menziona la capacità dell'eritromicina di ridurre significativamente il metabolismo con eventuale sviluppo di depressione respiratoria, ciò è

probabilmente dovuto all'inibizione del 3A4 da parte dell'eritromicina.³² È sottolineato inoltre che la cimetidina riduce la clearance dell'alfentanil; il meccanismo è probabilmente simile a quello dell'interazione farmacologica con l'eritromicina, dato che la cimetidina è un inibitore di molti degli enzimi del P450.³³ Anche il sufentanyl segue la via metabolica del 3A4.³⁴ Nel più recente foglietto illustrativo non compare alcun riferimento alla farmacocinetica e al metabolismo,³⁵ sebbene siano riportate genericamente le più comuni interazioni farmacologiche. Ad ogni modo è ragionevole considerare che gli inibitori e gli induttori del 3A4 possano alterarne i livelli ematici. È necessaria dunque prudenza qualora tali farmaci vengano somministrati contemporaneamente al sufentanyl.

Tramadolo

Il tramadolo è un composto sintetico simile alla codeina che presenta proprietà analgesiche uniche. Sembra essere un profarmaco ed è attivato a livello analgesico dal CYP 450 2D6. L'inibizione del 2D6 da parte di altri farmaci o il deficit genetico del 2D6 possono condurre ad una risposta analgesica effettiva minore. Il tramadolo stesso esercita alcuni effetti analgesici, ma si tratta fondamentalmente di un parziale profarmaco che richiede l'attività del 2D6 (con produzione del metabolita attivo) per un adeguato effetto analgesico. Il 2D6 demetila il tramadolo a un composto chiamato M1, l'isomero destrogiro dell'M1 è associato a una migliore analgesia.³⁶ Poulsen et al³⁷ hanno trovato una risposta analgesica più debole in pazienti PMs per il 2D6.

I livelli ematici del M1(+) sono stati dimostrati essere bassi o inesistenti nei poveri metabolizzatori del 2D6, e questi bassi livelli correlano con una peggiore analgesia.³⁸ Inoltre, un disegno di studio a quattro vie sovrapposte placebo-controllato ha dimostrato che l'uso di 20mg di paroxetina (un potente inibitore del 2D6) per 3 giorni riduce in maniera significativa l'efficacia analgesica di 150mg di tramadolo.³⁹ I livelli di M1(+) sono più bassi quando la paroxetina è usata in combinazione con il tramadolo. Comunque, la risposta analgesica non è interamente eliminata. Questo può essere dovuto al fatto che il tramadolo stesso ha un debole effetto analgesico. Il tramadolo sembra inoltre essere metabolizzato dal 3 A4 e dal 2D6 attraverso N-demetilazione.⁴⁰ Approssimativamente il 7%-10% della popolazione caucasica è rappresentata da PMs del 2D6.⁴¹ Pertanto, un deficit di efficacia analgesica di tramadolo in alcuni individui può essere causato dal fallimento nell'attivazione del farmaco. Inoltre, l'assunzione contemporanea di un potente inibitore del 2D6 può indurre un fenotipo di povero metabolizzatore del 2D6 e può quindi verificarsi se il paziente assume in concomitanza farmaci che inibiscono il 2D6 (bupropione, cimetidina, fluoxetina, metoclopramide, paroxetina, quinidina e ritonavir). In alcuni casi, il deficit di efficacia analgesica da genotipo o fenotipo PMs può essere impropriamente attribuito a un comportamento di craving per il farmaco da parte dei pazienti. Pertanto, la conoscenza del metabolismo del tramadolo e del profilo farmacocinetico è imperativa prima della prescrizione di questo farmaco.

Meperidina e piperidina

La meperidina e altre piperidine sono metabolizzate dal 3A4. Il metabolismo della meperidina da parte del 3A4 conduce alla formazione di un metabolita tossico, la normeperidina, con una lunga emivita.

L'induzione del 3A4 può spingere il sistema a produrre ancora più normeperidina. La meperidina può anche essere associata a un prolungamento dell'intervallo Qtc, proprio come per il metadone. Queste preoccupazioni hanno condotto alcuni autori a proporre che la meperidina non venga usata ordinariamente, ma all'occorrenza, dato che esistono analgesici più sicuri, specialmente per l'uso a lungo termine.

Pentazocina e remifentanyl

La pentazocina sembra essere metabolizzata dai CYP 1A2 e dal 3A4.^{42,43}

L'induzione del CYP 1A2 nei fumatori cronici riduce le concentrazioni ematiche di questo farmaco e può condurre ad una riduzione dell'efficacia analgesica. Il remifentanyl non è metabolizzato dal sistema del P450,⁴⁴ ma si avvale al contrario di un singolare metabolismo organo-indipendente a opera di esterasi tissutali aspecifiche, che rende la sua cinetica prevedibile a prescindere dalla funzionalità epato-renale e dalla assunzione concomitante di altri farmaci.

Tuttavia presenta una biotrasformazione estremamente rapida che rende necessaria un'infusione endovenosa continua per il mantenimento dell'analgesia, caratteristica che lo rende l'analgesico maggiormente utilizzato in anestesia ma che ne limita allo stesso tempo l'applicazione nell'ambito della algologia.

Morfina

Anche la morfina è metabolizzata attraverso vie alternative a quelle dei citocromi, essendo per lo più glucuronidata in posizione 3 e 6, con formazione di metaboliti attivi ma idrosolubili, successivamente eliminati per via urinaria.

Idromorfone

L'idromorfone è un analgesico oppiaceo semisintetico che differisce strutturalmente dalla morfina per la sostituzione di un ossigeno al posto del gruppo ossidrilico in posizione 6 e per l'idrogenazione del doppio legame 7-8.⁴⁵

Benché le stime varino (da 2 a 10 volte), sembra che l'idromorfone assunto per via orale sia circa 5 volte più potente della morfina e abbia una durata d'azione inferiore; è circa 10 volte più liposolubile della morfina.⁴⁵

A differenza della maggior parte delle molecole oppioidi, è metabolizzato esclusivamente mediante reazioni di fase II, con glucuronidazione a livello epatico e formazione di un metabolita principale privo di attività analgesica, l'idromorfone-3-glucuronide, e di quantità marginali di metaboliti 6-idrossilati.

L'idromorfone, a differenza della morfina, non ha come metabolita il 6-glucuronide (M6G), che presenta attività analgesica e depressiva sul SNC.⁴⁶

Questo farmaco quindi, non passando attraverso la via dei citocromi per la propria inattivazione ed eliminazione, presenta il grosso vantaggio di eludere l'ampia porzione di variabilità farmacocinetica legata alla genetica ed alle possibili interazioni farmacologiche dei citocromi. Rispetto alla morfina si distingue per l'assenza di metaboliti attivi, e del potenziale ri-

schio di accumulo degli stessi. Presenta una maggior potenza ed una superiore biodisponibilità nella somministrazione orale rispetto alla morfina.

CONCLUSIONI

La conoscenza del metabolismo degli oppiacei è di enorme importanza clinica per il medico.

Il trattamento individualizzato del dolore comincia con la selezione di un farmaco appropriato.

La scelta può essere complessa quando si è di fronte a pazienti spesso anziani, affetti da altre patologie in terapia polifarmacologica, che può indurre o inibire il sistema del citocromo P 450, sottoponendo i metabolizzatori lenti o intermedi a un maggiore rischio. Nei pazienti sottoposti a trattamenti complessi può essere opportuno iniziare la terapia antalgica con un oppiaceo che non venga metabolizzato dal sistema dei citocromi.

Pur non esistendo l'analgesico ideale, occorrerebbe scegliere tra gli oppiacei quello che più si avvicina ai caratteri di quest'ultimo:

- Essere un agonista completo
- Non produrre tolleranza
- Non indurre effetti avversi
- Non avere potenziale di abuso
- Non facilitare iperalgesia
- Avere lunga durata d'azione
- Avere un'alta biodisponibilità orale
- Non essere gravato da importanti interazioni farmacologiche
- Non legarsi in maniera significativa alle proteine plasmatiche
- Non avere metaboliti attivi

- Avere una cinetica lineare
- Essere eliminato per idrolisi in un metabolita non attivo.

Questo sarebbe l'analgesico ideale teorico, non ancora realizzato farmacologicamente, ma se su questi parametri confrontiamo gli oppiacei a disposizione, qualcuno si avvicina più di altri a questo profilo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bovril JG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid agonist. *Anaesh Pharmacol Rev* 1: 122, 1993.
- 2) Nebert DW, Russel DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet* 2002; 360: 1155-62.
- 3) Nelson D. Cytochrome P450 homepage (online). Available from URL: <http://dmelson.utm.edu/CytochromeP450.html>.
- 4) Slaughter RL, Edwards DJ. Recent advances: the cytochrome P450 enzymes. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 619-624.
- 5) Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A et al. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetics, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007; 116: 496-526.
- 6) Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact *Drug Metab Rev* 2009; 41: 89-295.
- 7) Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005; 352: 2211-2221.
- 8) Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001; 286: 2270-2279.
- 9) Sachse C, Brockmoller J, Bauer S et al. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 284-295.
- 10) Bradford LD. CYP 2D6 allele frequency in European Caucasian, Asians, African and their descendants. *Pharmacogenomics* 2002; 3: 229-243.
- 11) Wang SL, Huang JD, Lai MD et al. Molecular basis of genetic variation in debrisoquin hydroxylation in Chinese subjects: polymorphic in RFLP and DNA sequence of CYP 2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 410-418.
- 12) Johansson I, Yue QY, Dahl ML et al. Genetic analysis of the interethnic difference between Chinese and Caucasian in the polymorphic metabolism of debrisoquine and codeine. *Eur J Clin*

Pharmacol 1991; 40: 553-556.

- 13) Dahl ML, Johansson I, Bertilsson L et al. Ultrarapid Hydroxylation of debrisoquine in Swedish population: analysis of the molecular genetic basis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 516-520.
- 14) Akilillu E, Persson I, Bertilsson I et al. Frequent distribution of ultrarapid metabolizer of debrisoquine in an Ethiopian population carrying duplicated and multiduplicated functional CYP 2D6 alleles. *J pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 441-446.
- 15) Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 84-112.
- 16) Dayer P, Desmeules J, Leeman T et al. Bioactivation of the narcotic drug codeine in human liver is mediated by the polymorphic monooxygenase catalyzing debrisoquine 4-hydroxylation (cytochrome P-450 db1/buff). *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 152: 411-416.
- 17) Lotsch J, Skarke C, Leifhold J et al. Genetic predictors of the clinical response to opioid analgesics: clinical utility and future perspectives. *Clin Pharmacokinetic* 2004; 43: 983-1013.
- 18) Eckhardt K, Li S, Ammon S et al. Same incidence of adverse drug events after codeine administration irrespective of the genetically determined differences in morphine formation. *Pain* 1998; 76: 27-33.
- 19) Poulsen I, Brosen K, Ardent-Nielsen L et al. Codeine and morphine in extensive and poor metabolizer of sparteine: pharmacokinetics, analgesic effect and side effects. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 289-295.
- 20) Koren G, Cairns J, Chitayat D et al. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006; 368: 704.
- 21) Madadi P, Ross CJ, Hayden MR et al. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: a case-control study. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 31-35.
- 22) Hagelberg NM, Nieminen TH, Saari TI et

al. Interaction of oxycodone and voriconazole-a case series of patients with cancer pain supports the findings of randomised controlled studies with healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Jan 11.

- 23) Grönlund J, Saari TI, Hagelberg N et al. Miconazole oral gel increases the exposure to oral oxycodone by inhibition of CYP2D6 and CYP3A4. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Dec 20.
- 24) Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, et al. St John's wort greatly reduces the concentrations of oral oxycodone. *Eur J Pain*. 2010 Sep; 14 (8): 854-859.
- 25) Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, et al. Rifampin greatly reduces the plasma concentrations of intravenous and oral oxycodone. *Anesthesiology* 2009 Jun; 110(6): 1371-1378.
- 26) Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JH. *Drug Interaction Principles for Medical Practice: 3A4*. Washington, DC, American Psychiatric Publishing Inc., 2003, chap. 6, pp 105-107.
- 27) Lotsch J, Skarke C, Tegeder I et al. Drug interactions with patient-controlled analgesia. *Clin Pharmacokinetic* 2002; 41 :31-57.
- 28) (No authors listed): Torsades de pointes with methadone. *Prescrire Int* 2005; 14(76):61-62.
- 29) Justo D, Gal-Oz A, Paran Y et al. Methadone-associated torsades de pointes (polymorphic ventricular tachycardia) in opioid-dependent patients. *Addiction* 2006, 101:1333-1338.
- 30) Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M et al. Drug-induced long-QT syndrome in injection drug users receiving methadone: high frequency in hospitalized patients and risk factors. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1280-1287.
- 31) Duragesic package insert, Janssen Pharmaceutica Products, LP, Titusville, NJ, 2003.
- 32) Alfenta package insert, Taylor Pharmaceuticals, Decatur, IL, July, 1998.
- 33) Rendic S. Drug interactions of H2-receptor antagonists involving cytochrome P450 (CYPs) enzymes: from the laboratory to the clinic. *Croat Med J* 1999; 40:357-367.

- 34) Tateishi T, Krivomk Y, Ueng Y et al. Identification of human liver cytochrome P450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation. *Anesth Analg* 1996; 82:167-172.
- 35) Sufenta* package insert, Taylor Pharmaceuticals, Decatur, IL, April, 2006.
- 36) Sindmp SH, Madsen C, Brosen K et al. The effect of tramadol in painful polyneuropathy in relation to serum drug and metabolite levels. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 636-641.
- 37) Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K et al. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 634-644.
- 38) Enggaard TP, Poulsen L, Arendt-Nielsen L et al. The analgesic effect of tramadol after intravenous injection in healthy volunteers in relation to CYP2D6. *Anesth Analg* 2006; 102: 146-150.
- 39) Laugesen S, Enggaard TP, Pedersen RS et al. Paroxetine, a cytochrome P450 2D6 inhibitor, diminishes the stereoselective O - demethylation and reduces the hypoalgesic effect of tramadol. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 312-323.
- 40) Ultram ER* package insert, Biovail Corporation, Mississauga, ON L5N 8M5, Canada, December, 2006.
- 41) Kroemer HK, Eichelbaum M. "It's the genes, Stupid!" molecular basis and clinical consequences of genetic cytochrome P450 2D6 polymorphism. *Life Sci* 1995; 56:2285-2298.
- 42) Miller LG. Cigarettes and drug therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharm* 1990; 9: 125-135.
- 43) Zevin S, Benowitz NL. Drug considerations with tobacco smoking: an update. *Clin Pharmacokinetic* 1999; 36:425-438.
- 44) Ultriva package insert, Glaxo Wellcome, Kalamazoo, MI, October, 1999.
- 45) Sarhill N et al. Hydromorphone: pharmacology and clinical applications in cancer patients. *Support Care Cancer* 2001 Mar; 9 (2): 84-96.
- 46) Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 497-504.

5° CORSO REGIONALE DI MEDICINA DEL DOLORE

Corso di aggiornamento
dedicato a medici e infermieri

Presidente: Sergio Mameli

Cagliari, Thotel, 2-4 Giugno 2011

Segreteria organizzativa:

*segreteria@aservicestudio.com - aaroi.sardegna@tiscali.it
tell/fax 070/42939*

LEZIONI DI FISIOPATOLOGIA DEL DOLORE

*Docenti: Giancarlo Carli (Università di Siena)
E.L. Santarcangelo (Università di Pisa)*

18 marzo: Generalità sulla nocicezione

25 marzo: Nocicezione e infiammazione

1 aprile: Lesioni del sistema nervoso e glia

8 aprile: Dimensioni del dolore

15 aprile: Meccanismi di modulazione del dolore

*Sede: Università di Pisa, Dipartimento di Scienze Fisiologiche
Via san Zeno 31, ore 14.30-16.30*

Per informazioni e iscrizioni: enrivals@dfb.unipi.it