

# Somministrazione di fentanyl transdermico: caratteristiche dell'analgesia

## Esperienza personale e revisione della letteratura

Augusto Caraceni, Cinzia Martini, Ernesto Zecca, Cinzia Brunelli,  
Giovanna Gorni, Anna Galbiati, Franco De Conno

Unità Complessa di Riabilitazione e Cure Palliative, Istituto Nazionale Tumori di Milano  
Via Venezian 1, 20133 Milano

Corrispondenza a:  
Augusto Caraceni  
augusto.caraceni@istitutotumori.mi.it

### Riassunto

Il fentanyl transdermico (f-TTS) viene utilizzato ampiamente nella gestione del dolore da cancro. Le proprietà farmacocinetiche dell'f-TTS fanno sì che la stabilità delle concentrazioni plasmatiche si raggiunga dopo almeno 72 ore. In questo lavoro 44 pazienti consecutivi trattati con f-TTS sono stati classificati come stabili se avevano la stessa dose di f-TTS da più di 72 ore o instabili quando la dose era stata cambiata da meno di 72 ore. Il dolore è stato valutato con scale numeriche da 0 a 10 per un periodo di 8 ore, con valutazione oraria (8 punteggi) e con una valutazione media del dolore delle 8 ore. Valori di dolore orari superiori di 2 punti alla media di 8 valutazioni sono stati definiti picchi di dolore. Confrontando i pazienti con f-TTS stabile con quelli con f-TTS instabile (26) si osservava che, mentre la valutazione del dolore medio non mostrava differenze tra i due gruppi, i pazienti con f-TTS instabile facevano più spesso ricorso a dosi supplementari di analgesico ( $p = 0,036$ ) e riportavano più picchi di dolore ( $p = 0,048$ ). I pazienti per i quali la valutazione del dolore è stata condotta nelle ultime 24 ore della somministrazione avevano più spesso picchi che nelle restanti 48 ore. Questa valutazione conferma le caratteristiche cliniche, associate alla cinetica dell'f-TTS. Nella discussione vengono revisionati i fattori di variabilità individuale che concorrono a modificare la cinetica del fentanyl somministrato come f-TTS.

**Parole chiave:** dolore, cancro, oppioidi.

### Summary

Transdermal fentanyl (f-TTS) is widely used in the management of cancer pain. Due to f-TTS pharmacokinetic characteristics, steady state plasma concentrations are expected not before 72 hours of stable dosing. We describe 44 consecutive patients with cancer pain treated with f-TTS. Patients were classified as stable if they had the same dose of f-TTS for more than 72 hours or unstable, if their f-TTS dose had been changed within the last 72 hours. Pain was assessed on 0 to 10 numerical scales for 8 hours. Hourly pain intensity was assessed at each hour interval (8 pain scores) and average pain score over the last 8 hour was also evaluated. If one of the hourly pain scores differed of 2 or more points from the average of the 8 pain scores this change was classified as a "pain peak". Comparing patients with stable f-TTS and those with unstable f-TTS<sup>26</sup> no difference was seen on average pain score but patients with unstable f-TTS had more pain peaks ( $p = 0.048$ ) and used more analgesic p.r.n. doses ( $p = 0.036$ ) than stable f-TTS patients. Patients for whom pain was assessed in the last 24 hours of f-TTS administration had more often pain peaks than patients evaluated during first or intermediate 24-hour periods. This study confirms the clinical impact of f-TTS pharmacokinetic characteristics. In the discussion individual factors that can modify fentanyl kinetics after transdermal administration are reviewed.

**Key words:** pain, cancer, opioid.

**INTRODUZIONE**

La somministrazione di fentanyl per via transdermica (f-TTS) ha costituito una novità importata nella farmacologia clinica dell'analgia per il controllo del dolore cronico, per due motivi: per aver offerto un metodo di somministrazione non invasivo alternativo all'assunzione orale e per aver introdotto una preparazione farmacologica con durata plurigiornaliera, che rende meno dipendente il paziente da assunzioni frequenti del farmaco. Nella strategia del trattamento del dolore oncologico il fentanyl si colloca allo stesso livello degli altri farmaci agonisti puri dei recettori oppioidi al terzo gradino della scala analgesica dell'OMS<sup>(1-3)</sup>.

I lavori che hanno comparato l'uso transdermico di fentanyl con la morfina per via orale nel trattamento del dolore oncologico hanno dimostrato un'eguale efficacia analgesica con minore stipsi e un maggior gradimento per il sistema transdermico (Gourlay<sup>(4)</sup>, e Grond et al.<sup>(5)</sup> per una revisione). La sicurezza dell'f-TTS nel trattamento del dolore oncologico è buona con un numero limitato di casi di sovradosaggio e depressione respiratoria, stimabili, a seconda delle casistiche tra meno dell'1% e il 2%, tenendo conto solo dell'uso nel dolore oncologico<sup>(6-8)</sup>.

Attualmente, a livello internazionale, l'impiego dell'f-TTS nel controllo del dolore da cancro è pari o supera quello di altre preparazioni di oppioidi a lento rilascio<sup>(9-11)</sup>.

Anche se l'indicazione all'uso dell'f-TTS rimane secondo noi alternativa alla morfina per os come raccomandato dalle linee guida della Società europea di cure palliative<sup>(3)</sup>, il dibattito è tuttora aperto e comprende le opinioni contrapposte di coloro che ritengono che l'f-TTS debba essere usato solo successivamente ad altri oppioidi a lento rilascio per via orale, che lo considerano un'alternativa alla morfina per os, ovvero un'indicazione valida solo per indicazioni specifiche (esempio vomito o disfagia)<sup>(3)</sup> o che invece lo propongono anche per il paziente *opioid naive*<sup>(12)</sup>.

Le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'f-TTS però sono molto specifiche e devono essere accuratamente prese in considerazione per evitare al paziente fasi di analgesia insufficiente o, al contrario, di eccessiva tossicità. L'f-TTS deve essere considerato un farmaco a elevata potenza, somministrato con un sistema di cessione continua e con una lunga emivita, che richiede

un'attenta stabilizzazione della terapia e comporta maggiori difficoltà nelle fasi di adattamento del dosaggio.

Scopo di questo lavoro è stato di valutare la stabilità dell'analgia e l'uso di dosi aggiuntive di oppioidi (dosi al bisogno = p.r.n.) in pazienti che hanno già in uso un dosaggio stabile di fentanyl TTS rispetto a pazienti che non hanno ancora raggiunto la stabilità e discutere le implicazioni cliniche delle caratteristiche farmacocinetiche del sistema.

**MATERIALI E METODI**

Tutti i pazienti consecutivi seguiti dal servizio di consulenza di cure palliative dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano, nell'arco di 2 mesi, che facevano uso di f-TTS, dopo aver ottenuto un consenso informato orale, sono stati valutati per essere arruolati nello studio.

Sono stati inclusi solo pazienti maggiorenni, con funzioni cognitive conservate che facevano uso di f-TTS per dolore oncologico. Tutti i pazienti potevano fare ricorso a dosi supplementari di oppioidi o altro analgesico disponibili al bisogno.

L'infermiere del servizio di consulenza consegnava, al mattino del giorno dello studio, una scheda per la valutazione del dolore e spiegava la procedura al paziente. Il paziente doveva valutare l'intensità media oraria del proprio dolore, con una scala numerica da 0 a 10<sup>(13)</sup>, per 8 valutazioni orarie consecutive. Al termine delle 8 ore l'infermiere ritirava la scheda e chiedeva al paziente di valutare in quel momento l'intensità media del suo dolore nelle 8 ore precedenti.

La scheda in uso presso il servizio di consulenze rileva inoltre in modo sistematico le informazioni demografiche e relative alla malattia oncologica, sede e tipo del dolore per mezzo di una classificazione codificata delle sindromi dolorose<sup>(14)</sup>, e la terapia analgesica somministrata.

In base ai dati cinetici a disposizione<sup>(15)</sup>, la terapia con l'f-TTS è stata classificata come "stabile" se il dosaggio del sistema transdermico era rimasto invariato per più di 72 ore e "instabile" se la dose era invece stata modificata o la terapia iniziata *ex novo* da meno di 72 ore.

Inoltre veniva specificato se la valutazione del dolore era stata effettuata nelle prime 24 ore dopo inizio o sostituzione di f-TTS, nelle ultime 24 ore o nelle 24 ore intermedie, tenendo conto del fatto che tutti i pazienti mante-

**Tabella 1.** Caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti in studio (44)

<b>Sesso</b>		
Maschi	24	(55%)
Femmine	20	(45%)
<b>Età (anni)</b>		
Media	51,4	
DS	14,0	
<b>Patologia primaria</b>		
Mammella	8	(18%)
Polmone	4	(9%)
Gastroenterico	12	(27%)
Sarcoma	8	(18%)
Altri	8	(18%)
<b>Tipo di dolore *</b>		
Dolore legato a interessamento osseo	18	(41%)
Dolore da interessamento viscerale	11	(25%)
Dolore da interessamento del tessuto nervoso	13	(29%)
Dolore da interessamento dei tessuti molli e miscelaneo	18	(41%)
<b>Dose di fentanyl TTS in uso al momento dello studio</b>		
25 µg/h	20	(45%)
50 µg/h	15	(34%)
75 µg/h	6	(13%)
100 µg/h	2	(5%)
150 µg/h	1	(2%)

\* Tutti i pazienti avevano dolore dovuto direttamente alla progressione della neoplasia ogni paziente può avere più di una sindrome dolorosa

nevano un intervallo di 72 ore tra un'applicazione di f-TTS e la successiva. Le valutazioni orarie, venivano utilizzate per definire un episodio di dolore più intenso rispetto alla media quando veniva registrato un punteggio che differiva di almeno 2 punti rispetto alla media delle 8 valutazioni orarie<sup>(16)</sup> questa variazione veniva definita "picco di dolore". Il numero di picchi di dolore, l'uso di dosi di analgesico al

bisogno nelle 8 ore dello studio, la media delle 8 valutazioni orarie del dolore e il dolore medio delle 8 ore valutato dal paziente venivano confrontate tra i pazienti con f-TTS stabile e quelli con f-TTS instabile e rispetto al periodo delle 72 ore di terapia con ogni f-TTS, mediante il test esatto di Fisher. L'accordo tra la media delle 8 valutazioni giornaliere e la valutazione del paziente del dolore medio di 8 ore veniva indagato mediante il coefficiente di correlazione intraclasse e i suoi intervalli di confidenza (95%).

**RISULTATI**

Sono stati valutati 44 pazienti consecutivi, (tabella 1) per 18 di essi la terapia con f-TTS era in fase stabile e per 26 era instabile. Confrontando l'intensità media del dolore tra i pazienti con f-TTS stabile e f-TTS instabile non si osservavano differenze significative (tabella 2) mentre il numero di picchi di dolore e l'uso di dosi di analgesico al bisogno, nelle 8 ore, erano più frequenti nel gruppo di pazienti in terapia con f-TTS instabile (tabella 2). Valutando il periodo durante il quale veniva fatta la valutazione (prime 24 ore per 20 pazienti, ultime per 5 pazienti o intermedie per 14) non si osservavano differenze nell'uso delle dosi di analgesico a richiesta mentre si osservava che 4 sui 5 casi valutati nelle ultime 24 ore dopo il posizionamento dell'f-TTS avevano picchi (80%) rispetto a 5 casi su 14 nelle 24 ore intermedie (35%) e 4 casi su 20 (20%) nelle 24 ore iniziali (p = 0,045).

L'andamento individuale del dolore per i pazienti con le due diverse situazioni della terapia con f-TTS è meglio dimostrata dai grafici di ogni paziente nella figura 1.

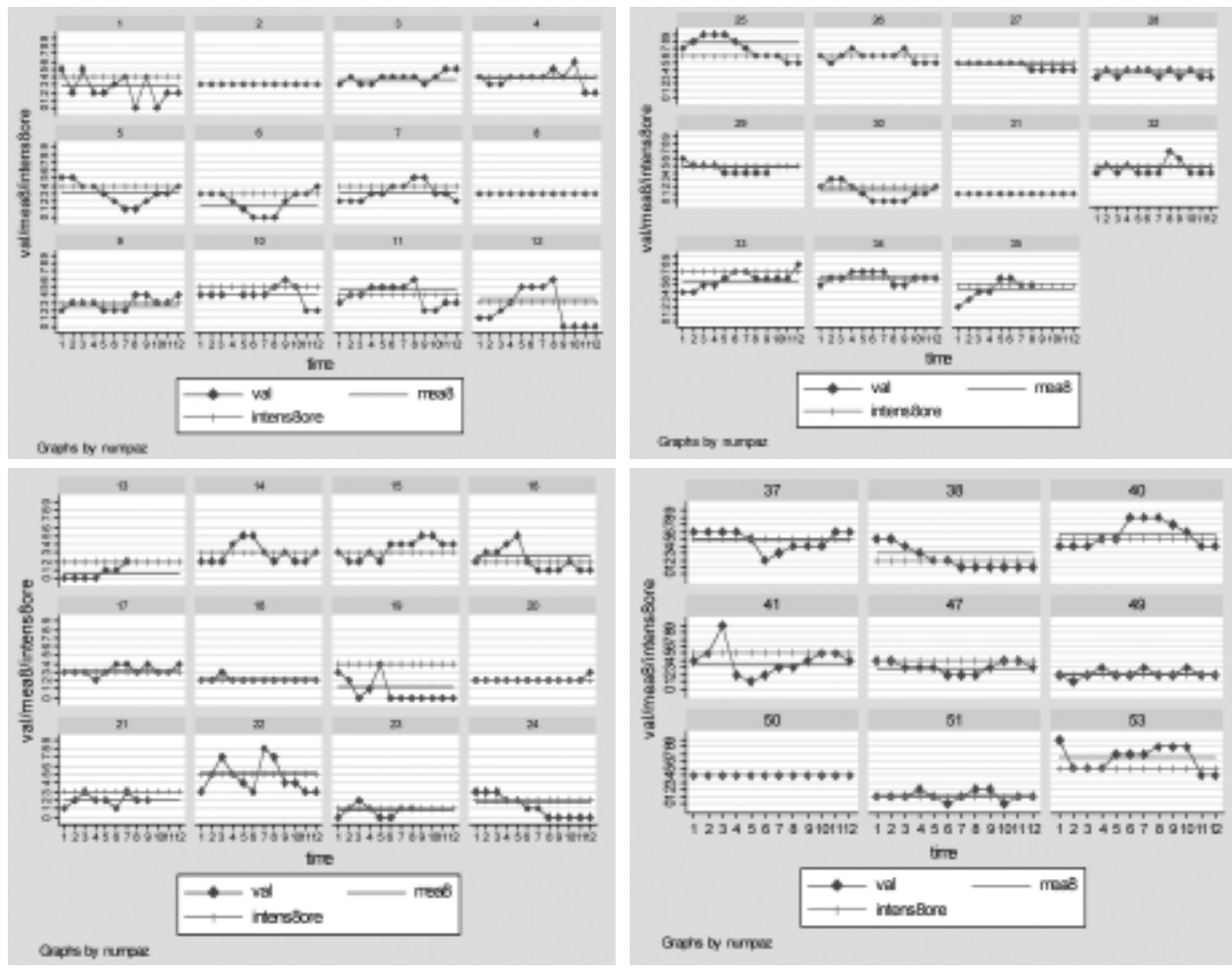
Infine la correlazione intraclasse tra le due misurazioni del dolore ottenute dalla media di 8 misurazioni e dalla singola stima del dolore medio durante 8 ore fornita dal paziente

**Tabella 2.** Associazione delle variabili in studio con la stabilità della terapia con fentanyl TTS

Variabile	Pazienti in terapia con f-TTS stabile (18)	Pazienti in terapia f-TTS instabile (26)	P
Valutazione del paziente del dolore medio delle 8 ore (scala da 0 a 10)	3,3 (15)	3,9 (1,4)	ns
Media delle 8 autovalutazioni orarie (scala da 0 a 10)	3,2 (1,8)	3,6 (1,5)	ns
Presenza di picchi di dolore	2 (11,1%)	10 (38,5%)	0,083*
Uso di dosi di analgesico al bisogno	5 (27,8%)	16 (61,5%)	0,036*

\* Test esatto di Fisher a due code, il test a una coda per la presenza di picchi dà 0,048

**Figura 1.** I grafici mostrano per tutti i pazienti in studio le valutazioni del dolore di ogni ora (linea spezzata con rombi), la valutazione del dolore medio del periodo di 8 ore effettuata dal paziente (linea retta con tratteggio verticale) e la media matematica delle 8 valutazioni (linea continua senza tratteggio). I pazienti con picchi di dolore sono i numeri: 1, 10, 12, 13, 16, 19, 22, 32, 38, 40, 41, 53



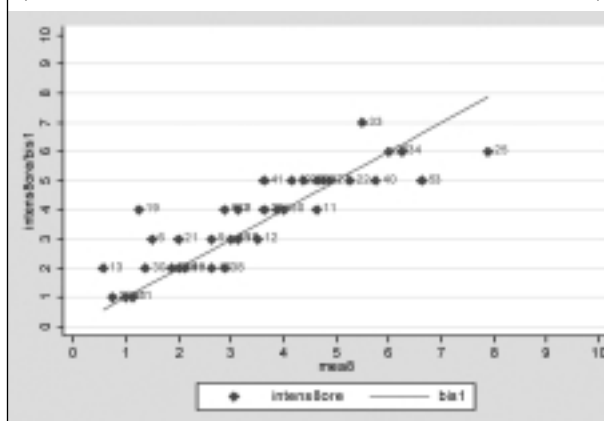
mostrava una forte associazione (coefficiente di correlazione intraclassi = 0,85, 95% CI = 0,77-0,93) (figura 2).

**DISCUSSIONE**

**Analgesia e misurazione dell'effetto terapeutico**

L'analgesia ottenuta con fentanyl-TTS in questi 44 pazienti consecutivi con dolore da cancro era buona. Se si considerano in terapia stabile i pazienti che avevano la somministrazione transdermica in corso da più di tre giorni alla stessa dose e si comparano con quelli che avevano iniziato la terapia o incrementato il dosaggio da meno di tre giorni, si osserva che l'intensità del dolore medio delle 8 ore, valutato dal paziente sia come media soggettiva sia come media matematica delle 8 valutazioni orarie, non

**Figura 2.** Accordo tra intensità media del dolore valutata dal paziente sul periodo di 8 ore (ordinata) e media delle 8 valutazioni orarie corrispondenti allo stesso periodo; l'accordo è molto buono (Coefficiente di correlazione intraclassi= 0,85, 95% CI = 0,77-0,93)



differisce tra i due gruppi (tabella 2). I pazienti con f-TTS non stabile però avevano più frequentemente picchi di dolore (figura 1) e facevano più spesso uso di analgesici al bisogno nelle 8 ore di studio (tabella 2). I pazienti valutati nelle ultime 24 ore della somministrazione del singolo f-TTS sostituito ogni 72 ore facevano registrare più spesso picchi di dolore degli altri pazienti. L'uso della valutazione del dolore medio sulle 8 ore permette quindi di osservare che il controllo complessivo del dolore è sovrapponibile tra i due gruppi e mostra un forte accordo con la media di 8 valutazioni orarie puntuali ottenute durante lo stesso periodo di tempo (figura 2) confermando la validità della misurazione soggettiva del dolore medio su 8 ore con scale numeriche da 0 a 10. D'altra parte, la valutazione della presenza dei picchi che si associa a un maggior uso di analgesici al bisogno in fasi della terapia che richiedono un adattamento del dosaggio, dimostra che se si vogliono osservare modificazioni temporanee di intensità di breve durata, probabilmente ben controllate con l'analgesico al bisogno, la valutazione media delle 8 ore può non essere sufficientemente sensibile.

**Considerazioni sulla farmacologia clinica del fentanyl transdermico**

Questa semplice esperienza clinica conferma una parte delle nozioni di farmacologia che si applicano all'uso dell'f-TTS, che fanno sì che l'inizio della terapia e l'adattamento del dosaggio richiedano nelle prime giornate di terapia l'uso combinato di un analgesico a rapido effetto e a breve durata in aggiunta a f-TTS e che in alcuni casi l'effetto analgesico si riduce nel periodo che va da 48 a 72 ore dall'applicazione dell'f-TTS.

Il sistema attualmente disponibile è costituito da un cerotto-deposito contenente fentanyl in alcool etilico che, quando applicato sulla cute, ne rimane separato da una membrana porosa che limita il contatto del farmaco con la cute per quantità note. Per le caratteristiche di liposolubilità del fentanyl il farmaco transita e, in parte, viene depositato nello strato corneo della cute da cui viene ceduto al derma dove viene assorbito. Una volta passato in circolo, si distribuisce a tutti i tessuti dell'organismo, con un elevato volume di distribuzione, per la sua alta lipofilità. Viene metabolizzato dal sistema ossidativo epatico del citocromo P450 (isoenzima CYP3A4)

e i metaboliti (ritenuti non attivi) sono eliminati dal rene. Solo il 10% del farmaco è escreto immodificato per via renale. L'assorbimento del fentanyl attraverso la cute è regolato dalla membrana porosa che ne influenza il 50% della velocità di assorbimento e dalla permeabilità cutanea che varia tra individui diversi in modo marcato e può variare, anche se meno sensibilmente, anche nello stesso individuo<sup>(17)</sup>.

Questa circolazione del fentanyl raggiunge un livello farmacologico stabile *steady state* quando la quantità rilevabile nel plasma fluttua tra incrementi (picchi plasmatici) e diminuzioni di concentrazione (concentrazioni minime) di una quantità stabile o comunque non più incrementabile. In altre parole, quando i picchi attesi non possono più essere di concentrazione maggiore a quelli verificatisi in precedenza. Lo *steady state* è caratterizzato dal fatto che la quantità di farmaco che entra nell'organismo è pari a quella escretata<sup>(18)</sup>.

Questo meccanismo, comune a tutte le somministrazioni farmacologiche ripetute, fa sì che lo *steady state*, come è stato definito, venga raggiunto dopo che un farmaco, somministrato in modo continuativo e a intervalli non superiori alla sua emivita, è stato assunto per un tempo pari a 4 emivite; lo stesso avviene quando la somministrazione è continua per esempio per infusione endovenosa<sup>(18)</sup>. Nel caso della cessione transdermica di fentanyl, va distinta la fase di inizio della terapia in paziente che non ha mai usato il sistema, la fase di stabilità del dosaggio, quella di incremento della dose e quella di diminuzione o di sospensione. Le fasi di inizio e di aumento della terapia sono del tutto sovrapponibili da un punto di vista farmacocinetico in quanto portano alla formazione di un nuovo *steady state* intorno a concentrazioni nuove. Nella fase di riduzione o sospensione operano gli stessi meccanismi ma le concentrazioni scendono. Nella fase iniziale o di aumento della dose il nuovo farmaco deve depositarsi nel reservoir o depot cutaneo, essere assorbito nel circolo ed entrare in equilibrio con la quantità eliminata per via epato-renale. Quindi il formarsi del deposito cutaneo e il suo equilibrio con il farmaco in circolo costituiscono un elemento di variabilità in più per l'ottenimento dello *steady state* rispetto per esempio a una infusione endovenosa.

**Farmacocinetica e variabilità individuale**

Per le caratteristiche del sistema di cessione e del metabolismo del fentanyl la fase iniziale vede un lento aumento della concentrazione plasmatica. Il periodo di latenza per ottenere livelli plasmatici minimi efficaci per il trattamento del dolore postoperatorio (0,65 ng/ml) può variare da 1 ora a più di 30 ore con una media di 13 ore<sup>(4)</sup>. La concentrazione massima si raggiunge spesso entro le prime 24 ore<sup>(15)</sup> ma altri autori hanno segnalato tempi più lunghi sino a 35 ore di media<sup>(5,19)</sup>.

La stabilità farmacocinetica (steady state) si ottiene invece dopo più sostituzioni di un cerotto di dosaggio stabile, anche se dopo le prime 72 ore gli aggiustamenti successivi sono poco importanti e si può ritenere che la concentrazione si approssimi allo steady state farmacologico<sup>(15)</sup>. Anche se alcuni autori hanno descritto lo steady state dopo le prime 12 ore di somministrazione<sup>(19)</sup>, c'è accordo

sul fatto che le concentrazioni massime si riscontrano non prima delle 24-48 ore dall'inizio della terapia<sup>(5)</sup>.

Le concentrazioni plasmatiche massime alla stabilità farmacocinetica, per lo stesso dosaggio di f-TTS, possono variare di 5 volte tra individui diversi (per esempio da 0,9 ng/ml a 4,6 ng/ml). La differenza tra le concentrazioni di picco e minime può essere pari a tre volte nello stesso individuo<sup>(15)</sup>. Nello studio di Portenoy si osserva inoltre che in alcuni pazienti la concentrazione plasmatica può aumentare ancora anche dopo diverse somministrazioni ripetute di dosaggio identico a intervalli regolari di 72 ore<sup>(15)</sup>. L'emivita apparente alla sospensione è in media 21 ore ma può variare da 9 a 38 ore<sup>(5,15)</sup>.

L'80% del dosaggio che viene rilasciato in 72 ore viene assorbito nelle prime 48 ore creando quindi una fase di lenta riduzione della concentrazione plasmatica dalle 48 alle 72 ore che può comportare una riduzione dell'eff-

to antalgico, come sembra confermato nei pazienti del nostro studio che effettuavano la valutazione del dolore tra 48 e 72 dall'inizio dell'f-TTS<sup>(4,5)</sup>.

**Altri fattori di variabilità**

Fattori individuali possono portare a modificazioni importanti di questi parametri cinetici come: l'età<sup>(20)</sup> e altri fattori che modificano il volume di distribuzione e la clearance plasmatica, alterazioni di assorbimento collegate alla temperatura<sup>(21,22)</sup> o a variazioni della circolazione cutanea<sup>(23)</sup>, e l'interazione a livello del metabolismo epatico con altri farmaci inibitori o induttori dell'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450<sup>(24-26)</sup> (tabella 3).

La conseguenza clinica è la necessità di un'attenta individualizzazione del dosaggio per le fasi di inizio e di titolazione della terapia, e di un accurato monitoraggio continuo, soprattutto quando il paziente va incontro a condizioni critiche o a trattamenti farmacologici concomitanti di rilievo. I tempi lunghi, necessari a verificare il nuovo steady state, ottenuto dalla modificazione della dose precedente, impediscono di rispondere in un tempo adeguato alle necessità di analgesia di pazienti con dolore severo, poco controllato o con improvvise esacerbazioni di dolore, che richiedono un intervento antalgico rapido e di breve durata. È sempre necessario quindi associare un farmaco oppioide, o eventualmente non oppioide, a rapida azione e a breve emivita.

La dose dell'f-TTS dovrebbe essere aumentata in caso di effetto insufficiente non prima di 48 ore, preferibilmente dopo 72<sup>(4,5)</sup>.

Si è anche osservato che il passaggio dalla dose di 25 µg/h a quella di 50 µg/h può risultare di scarsa maneggevolezza e portare a effetti collaterali significativi in taluni pazienti<sup>(27)</sup>. In accordo con quanto detto della variabilità dei livelli plasmatici ottenibili, è possibile che pazienti che hanno analgesia insufficiente con il dosaggio minimo (25 µg/h) raggiungano invece con l'f-TTS che rilascia la dose aumentata del 100% (50 µg/h), livelli plasmatici eccessivi. In un numero variabile di pazienti (dal 14 al 23% a seconda delle casistiche)<sup>(8,28)</sup> si viene incontro alla riduzione dell'effetto nelle ore finali di dosaggio riducendo l'intervallo di sostituzione da 48 a 60 ore. Le considerazioni svolte dimostrano però che aumenti di concentrazione

plasmatica possono avvenire oltre le 24 ore e anche dopo somministrazione di più di un cerotto a intervalli di 72 ore, e che l'emivita di eliminazione è molto lunga (fino a 38 ore) per via del deposito cutaneo. Si sono verificati aumenti di concentrazione plasmatica anche dopo la sospensione della terapia con f-TTS<sup>(5)</sup>. Questo suggerisce che aumentare la dose o sostituire il cerotto a intervalli più brevi di 72 comporta sempre un certo rischio di accumulo, come dimostrato da Gourlay et al.<sup>(29)</sup> nella sostituzione dopo 24 ore. Il rischio diviene secondo noi inaccettabile quando, come suggerito da alcuni, si considerino intervalli di aumento del dosaggio di 24 ore<sup>(30)</sup>. L'intervallo minimo per la sostituzione deve essere di 48 ore<sup>(5)</sup>.

**CONCLUSIONI**

Tenendo conto delle caratteristiche discusse e, come dimostrato in parte dai dati presentati in questo studio, l'f-TTS costituisce un'alternativa valida all'uso della morfina per via orale nel trattamento del dolore severo da cancro, in accordo con le linee guida dell'OMS e dell'EAPC, e come dimostrato da un'ampia esperienza clinica, soprattutto nei pazienti con dolore stabile e in condizioni non critiche<sup>(8,28,31,32)</sup>. Si può invece suggerire che il tipo di somministrazione e le caratteristiche metaboliche del farmaco espongano a maggiori difficoltà quando si debba adattare rapidamente il dosaggio e nei pazienti con condizioni metaboliche e di interferenza farmacologica più complesse (per esempio in corso di chemioterapia ad alte dosi e nel dolore postoperatorio, dove f-TTS non trova indicazione), in questi casi vanno privilegiati farmaci con minori possibilità di interazione metabolica e vie di somministrazione che permettano un controllo tempestivo dei livelli plasmatici disponibili, come per esempio l'infusione venosa di morfina.

**Tabella 3.** Fattori che influenzano la cinetica del fentanyl somministrato per via transdermica a livello individuale

Fattore	Effetto
<b>Permeabilità cutanea</b>	Importante variabilità interindividuale della dose assorbita. Può variare del 70% <sup>(17)</sup>
	Minor variabilità a livello intraindividuale, la dose assorbita può variare di un fattore del 20% <sup>(17)</sup>
<b>Temperatura cutanea</b>	Riscaldamento locale aumenta l'assorbimento <sup>(21)</sup> ; si sono avuti casi di tossicità con l'uso di coperte termiche <sup>(22)</sup> . Non è noto l'effetto dell'innalzamento della temperatura corporea in corso di febbre con temperature superiori ai 38° <sup>(4)</sup>
<b>Variabilità della perfusione cutanea in stati di ipotensione</b>	Non è noto un minore grado di assorbimento. In pazienti terminali non si è osservata una riduzione dell'effetto analgesico collegata allo stato finale del circolo periferico <sup>(32)</sup> . Nel postoperatorio la labilità della circolazione periferica è stata invocata a spiegazione di casi di sovradosaggio e sottodosaggio <sup>(23)</sup>
<b>Volume di distribuzione e/o clearance plasmatica</b>	Nell'anziano, nel paziente in fase avanzata, il volume di distribuzione è ridotto, la clearance è ridotta. Nell'anziano si osserva un'area sotto la curva della concentrazione maggiore con concentrazioni plasmatiche ed effetti collaterali maggiori <sup>(20)</sup>
<b>Metabolismo epatico - farmaci induttori del sistema CYP3A4: fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, rifampicina</b>	Sconosciuto, non sono noti casi clinici di interazioni significative con fentanyl mentre è noto che l'interferenza della fenitoina e della rifampicina con il metadone può produrre riduzione dei livelli plasmatici con crisi di astinenza in pazienti dipendenti
<b>Metabolismo epatico - farmaci inibitori del sistema CYP3A4: ketoconazolo e altri antibiotici imidazolici, nefazodone, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, ciprofloxacina, eritromicina e macrolidi, succo di pompelmo, inibitori delle proteasi (ritonavir, amprenavir etc)</b>	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanyl. È stato riportato un caso di interazione tra fentanyl e itroconazolo <sup>(24)</sup>

**Bibliografia**

1. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, *et al.* A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59: 851-56.
2. World Health Organization. *Cancer Pain Relief and Palliative Care*. Geneva: World Health Organization, 1990.
3. Hanks G, De Conno F, Cherny N, *et al.* Morphine and alternative opioids in cancer pain the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84(5): 587-93.
4. Gourlay G. Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *Lancet Oncol* 2001; 2(2): 165-72.
5. Grond S, Radbruch L, Lehman KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38(1): 59-89.
6. Nightingale S. From the dood and drug administration. *JAMA* 1990; 264: 1802.
7. Nugent M, Davis C, Brooks D, *et al.* Long-term observations of patients receiving transdermal fentanyl after a randomized trial. *J Pain Sympt Manage* 2001; 21(5): 385-91.
8. Radbruch L, Sabatowski R, Petzke F, *et al.* Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 1005 patients. *Palliat Med* 2001; 15: 309-21.
9. Hall S, Gallagher RM, Gracely E, *et al.* The terminal cancer patient: effects of age, gender and primary tumor site on opioid dose. *Pain Med* 2003; 4(2): 125-34.
10. Radbruch L, Elsner F. Clinical experience with transdermal fentanyl for the treatment of cancer pain in Germany. *Keio J Med* 2004; 53(1): 23-9.
11. Chinellato A, Terrazzani G, Walley T, *et al.* Opioids in Italy: is marketing more powerful than the law? *Lancet* 2003; 362(5): 78.
12. Vielvoye-Kerkmeier A, Mattern C, Uitendaal MP. Transdermal fentanyl in opioid naive cancer pain patients: an open trial using transdermal fentanyl for the treatment of chronic cancer pain in opioid naive patients and a group using codeine. *J Pain Sympt Manage* 2000; 19(3): 185-92.
13. De Conno F, Caraceni A, Gamba A, *et al.* Pain measurement in cancer patients: a comparison of six methods. *Pain* 1994; 57: 161-66.
14. Caraceni A, Portenoy RK, a working group of the IASP task force on cancer pain. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. *Pain* 1999; 82: 263-74.
15. Portenoy PK, Southam M, Gupta SK, *et al.* Transdermal fentanyl for cancer pain repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1993; 78: 36-43.
16. Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, *et al.* Defining the clinically important difference in pain outcome measure. *Pain* 2000; 88: 287-94.
17. Larsen RH, Nielsen F, Sorensen JA, *et al.* Dermal penetration of fentanyl: inter- and intraindividual variations. *Pharmacol Toxicol* 2003; 93: 244-48.
18. Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB. *Farmacocinetica*. In: Hardman J, Limbird L, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, eds. *Le basi farmacologiche della terapia*. Milano: McGraw-Hill, 1997: 3-27.
19. Durcan T, Sockalingham M, Hanna MH, *et al.* Pharmacokinetic study of repeated 72 hour application of TTS-fentanyl. *Br J Anaesth* 1995; 74 (Suppl I): 139.
20. Holdsworth M, Forman W, Killea T, *et al.* Transdermal fentanyl disposition in elderly subjects. *Gerontology* 1994; 40: 32-7.
21. Shoemaker TS, Zhang J, Ashburn MA. Assessing the impact of heat on the systemic delivery of fentanyl through the transdermal fentanyl delivery system. *Pain Med* 2000; 1(3): 225-30.
22. Frolich M, Gianotti A. Opioid overdose in a patient using fentanyl patch during treatment with a warming blanket. *Anesth Analg* 2001; 93: 747-48.
23. Thomson JP, Rowbotham DJ. Pharmacokinetics of transdermal fentanyl (letter). *Anesth Analg* 2002; 95: 781.
24. Mercadante S, Villari P, Ferrera P. Itraconazole-fentanyl interaction in a cancer patient. *J Pain Sympt Manage* 2002; 24(3): 284-86.
25. Bernard SA, Bruera E. Drug interactions in palliative care. *J Clin Oncol* 2000; 18(8): 1780-99.
26. Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administrations. *Supp Care Cancer* 2001; 9: 73-83.
27. Mercadante S, Villari P, Ferrera P. Clinical problems with transdermal fentanyl titration from 25 to 50 50 µg/h. *J Pain Sympt Manage* 2001; 21(6): 448-49.
28. Donner B, Zenz M, Strumpf M, *et al.* Long-term treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *J Pain Sympt Manage* 1998; 15(3): 168-75.
29. Gourlay G, Kowalski S, Plummer JL, *et al.* The transdermal administration of fentanyl in the treatment of postoperative pain: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. *Pain* 1989; 37: 193-202.
30. Korte W, de Stoutz N, Morant R. Day-to-day titration to initiate transdermal fentanyl in patients with cancer pain: short- and long-term experiences in a prospective study of 39 patients. *J Pain Sympt Manage* 1996; 11(3): 139-46.
31. Grond S, Zech D, Lehman KA, *et al.* Transdermal fentanyl in the long-term treatment of cancer pain: a prospective study of 50 patients with advanced cancer of the gastrointestinal tract and the head and neck region. *Pain* 1997; 69: 191-98.
32. Ellershaw J, Kinder C, Aldridge J, *et al.* Care of the dying: is pain control compromised or enhanced by continuation of the fentanyl transdermal patch in the dying phase. *J Pain Sympt Manage* 2002; 24(4): 398-403.