

Trattamento di una sindrome da astinenza da fentanile TTS mediante rotazione degli oppioidi

R. Bortolussi¹, F. Martellotta², F. Fabiani³, M. Matovic³, U. Tirelli², M. De Cicco³

¹ S.O.S. Terapia del Dolore e Cure Palliative

² S.O.C. Oncologia Medica A

³ S.O.C. Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva
Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Pordenone

Corrispondenza a:
Roberto Bortolussi

Terapia del Dolore e Cure Palliative
Centro di Riferimento Oncologico,
Via F. Gallini 2, 33081 Aviano (PN)
e-mail: rbortolussi@cro.it

Riassunto

La sindrome da astinenza da oppioidi è un evento infrequente durante somministrazione del trattamento per il dolore da cancro. La causa è solitamente la mancata assunzione del farmaco. Viene qui presentato un caso clinico di sindrome da astinenza da oppioidi in corso di terapia con fentanile TTS, in assenza di interruzione della somministrazione.

Parole chiave: sindrome da astinenza da oppioidi, fentanile TTS.

Summary

Opioid withdrawal syndrome is uncommon during cancer pain treatment. It is normally due to undelivered opioid dose. We present a case report of opioid withdrawal syndrome during cancer pain therapy with transdermal fentanyl that was administered continuously.

Key words: opioid withdrawal syndrome, transdermal fentanyl.

INTRODUZIONE

L'insorgenza della sindrome da astinenza da oppioidi, che si manifesta nella forma classica con agitazione, nervosismo, sudorazione, insonnia, crampi addominali e diarrea, è possibile in corso di trattamento cronico del dolore con farmaci di questa classe, per brusca interruzione del trattamento. Questo evento è reso di norma improbabile dalla emergenza precoce del sintomo dolore e dalla conseguente necessità di assumere il farmaco prima che si verificano i segni della sindrome.

La mancata assunzione dell'oppioide può essere causata da indisponibilità del farmaco o da grossolani errori nel piano terapeutico. Il nostro è un caso di sindrome da asti-

nenza in corso di terapia prolungata e normalmente somministrata con fentanile TTS in un paziente anziano affetto da Sarcoma di Kaposi (KS) classico.

CASO CLINICO

Paziente di 82 anni, maschio, con pregressa TBC polmonare (1984), ipertensione arteriosa (dal 1996) e ipertrofia prostatica (dal 1993). Prima diagnosi di KS nel 1991: 2 lesioni maculari a livello della cute del gomito sx (stadio Ia)⁽¹⁾. Stabilità di malattia per circa 6 anni e successiva progressione tra il 1997-2000, con comparsa di nuove lesioni a livello della palpebra inferiore dx, degli arti, del tronco, dell'addome, della radice del pene e dei

linfonodi inguinali bilaterali con linfedema a carico degli arti inferiori.

Trattamenti eseguiti: IFNa-ricombinante (1997); PEG-IFN (1998); chemioterapia con doxorubicina-vinblastina (1999); radioterapia palliativa a livello della gamba sinistra e dei piedi (2000-2002).

Nel **novembre 2003** il paziente viene arruolato nel protocollo CKS/IND/OS ISS "A Phase II multi-centric, open-label, non randomized, non-comparative trial with HIV protease inhibitor (PI) Indinavir for the treatment of classical Kaposi's sarcoma" (al momento in atto presso il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano). Allo screening (stadio IVa) il paziente presenta oltre 34 lesioni localizzate a livello della coscia sx (nodulo 8x4 cm); della gamba sx e dx (placche); del ginocchio dx (nodulo 4x2 cm); del polso sx (nodulo 6x5 cm); del polso dx (macula 3x3 cm) e del gluteo sx (macula 4x2 cm).

L'esame cardiologico conferma l'ipertensione arteriosa in controllo farmacologico. I test di laboratorio (biochimica, urine, sierologia per HIV, HCV, HBV, funzionalità tiroidea) sono nella norma. CD4+535 cell/UL (34,3%) e CD8+234 cell/UL (15%). L'esame Rx del torace documenta esiti di pregresso processo tubercolare con ispessimento della pleura parietale; l'ecografia addominale mostra la presenza di una cisti corticale al rene sx (9 cm), di iperplasia prostatica di tipo adenomatoso e di linfadenopatia inguinale sx (13 mm).

La biopsia cutanea (lesione gluteo dx) conferma la diagnosi di KS in fase di placca.

Il **24 novembre 2003** il paziente, come da protocollo, inizia terapia con Indinavir 800 mg per 2/die.

Dopo 4 settimane (**dicembre 2003**), il paziente presenta nuove lesioni nodulari a livello della palpebra inferiore sx e del giugulo, desquamazione furfuracea generalizzata, disturbi gastrointestinali. Riferisce la comparsa di dolore di tipo trafittivo (NRS 5), scarsamente responsivo ai FANS e al tramadolo cloridrato, e di parestesie agli arti inferiori.

Dopo 6 settimane (**gennaio 2004**), l'aumento dell'intensità del dolore agli arti inferiori (NRS 7-8 nell'ultima settimana) giustifica l'inizio di una terapia con oppioidi (fentanile TTS al dosaggio di 25 e, successivamente, di 50 mcg/ora, con sostituzione del cerotto ogni 72 ore). Le

lesioni sono stazionarie e si registra persistenza di nausea, inappetenza e diarrea. Gli indici biumorali sono nella norma; l'ecografia addominale è immutata.

Dopo 12 settimane (**febbraio 2004**), si osserva una progressione delle lesioni degli arti inferiori, con comparsa di *claudicatio* e impotenza funzionale, e un incremento della lesione nodulare a livello della palpebra inferiore dx. Alla luce del quadro clinico, si decide di sospendere il trattamento con Indinavir e di eseguire radioterapia antalgica a livello degli arti inferiori (tre sedute con 1200 cGy + otto sedute con 2000 cGy dopo tre settimane). La terapia con fentanile TTS viene mantenuta al dosaggio di 50 mcg/ora ma, a partire dalla fine del mese, il cerotto viene sostituito ogni 48 ore per l'evidenza di una intensificazione della sintomatologia dolorosa (NRS 6) nel terzo giorno dal posizionamento.

Dopo 3 mesi (**maggio 2004**), le lesioni kaposiche degli arti superiori e del tronco appaiono stabili. Si assiste a una marcata riduzione del dolore (NRS 2) e delle parestesie agli arti inferiori con risoluzione completa della *claudicatio*. Anche la sintomatologia gastrointestinale va incontro a risoluzione. La lesione nodulare della palpebra viene trattata chirurgicamente. Il dosaggio del fentanile TTS viene ridotto a 25 mcg/ora/48 ore.

Dopo 12 mesi (**marzo 2005**), l'intensità del dolore aumenta (NRS 6) e c'è la ricomparsa delle parestesie agli arti inferiori. Il fentanile TTS viene nuovamente incrementato a 50 mcg/ora/48 ore.

Dopo 16 mesi (**giugno 2005**), il paziente riferisce la scomparsa del dolore (NRS 0-1) e delle parestesie agli arti inferiori e la comparsa di disturbi neuropsichici (ansia, nervosismo, irritabilità, insonnia, inappetenza, nausea, perdita di equilibrio) dopo 48 ore dall'applicazione del cerotto di fentanile (nel frattempo incrementato a 75 mcg/ora/48 ore su consiglio del curante, con temporaneo beneficio).

Nel **gennaio 2006**, il paziente viene preso in carico dall'Unità di Terapia del Dolore e Cure Palliative del nostro Istituto.

All'esame clinico del **9 gennaio** il paziente non ha edemi né dolore spontaneo o alla digitopressione degli arti inferiori. È in terapia con captopril 25 mg/die; ticlopidina cloridrato 250 mg/die; ciproterone acetato 50 mg/die; tamsulosin cloridrato 0,4 mg/die.

Data l'assenza di sintomatologia dolorosa, sulla scorta della tipologia dei disturbi riferiti (ansia, nervosismo, irritabilità, insonnia, inappetenza, nausea, perdita di equilibrio), che compaiono da mesi verso le 48 ore dal posizionamento del cerotto di fentanile TTS, si sospetta una sindrome da astinenza da oppioidi. Per confermare la diagnosi e accertare l'assenza di sintomatologia dolorosa, si programma la riduzione progressiva del dosaggio che, al momento, è di 75 mcg/ora/48 ore.

Al controllo del **12 gennaio** il paziente riferisce di essere passato direttamente al dosaggio di 25 mcg per indisponibilità del cerotto da 50 mcg. I sintomi da astinenza, del tutto simili ai precedenti, si sono presentati a 48 ore dalla sostituzione del cerotto e non si è verificata alcuna ripresa della sintomatologia dolorosa (NRS 0), confermando il sospetto di sindrome da astinenza e di dipendenza fisica da fentanile. Si prescrive la continuazione del fentanile al dosaggio in corso (25 mcg/ora/72 ore), in associazione con morfina solfato a rilascio prolungato alla dose di 10 mg per 2/die.

Nella visita del **19 gennaio** si registra la totale scomparsa dei sintomi riferibili ad astinenza, che il paziente fa risalire all'inizio dell'assunzione di morfina solfato. Si decide di interrompere l'impiego del fentanile transdermico e di continuare la terapia di mantenimento con morfina solfato a rilascio prolungato alla dose di 10 mg per 2/die. Il paziente è invitato, in assenza di sintomi da astinenza, a ridurre la dose di morfina a rilascio prolungato a 10 mg/die.

Visita del **27 gennaio**. Il paziente ha talvolta ritardato l'assunzione di morfina fino al limite delle 18-24 ore, quando per l'insorgenza dei sintomi da astinenza ha dovuto assumere la dose consueta, cui è conseguito il totale controllo dei sintomi.

Visita del **31 gennaio**. Il paziente non assume morfina solfato a rilascio prolungato da 24 ore, ma è presente spossatezza continua e nervosismo. Dall'inizio del programma di svezzamento non si è più presentata sintomatologia dolorosa. Si decide l'interruzione del trattamento con morfina solfato a rilascio prolungato e si prescrive morfina solfato a rapido rilascio 4 gtt = 5 mg, da assumere in presenza di segni riferibili ad astinenza.

Visita del **3 febbraio**. Negli ultimi giorni il paziente ha

assunto morfina solfato a rapido rilascio solo la sera del 2 febbraio per insonnia e agitazione. Avverte ancora spossatezza. Proseguirà con l'uso di morfina a rapido rilascio (5 mg) al bisogno per continuare il programma di svezzamento.

Visita dell'**8 febbraio**. Il paziente, per l'assenza di crisi di agitazione, non ha più assunto morfina. Denuncia, tuttavia, insonnia e spossatezza. Si prescrive un ipnotico (zolpidem) per regolarizzare il ritmo sonno-veglia.

Controllo del **28 febbraio**. Dall'ultima visita, il paziente non ha più assunto morfina e ha interrotto l'impiego dell'ipnotico. Permane una sensazione di spossatezza attribuibile alla patologia di base e non associabile ad esiti di pregresso trattamento con oppioidi.

DISCUSSIONE

La presentazione e l'evoluzione della sindrome da astinenza da oppioidi, osservate nel nostro caso, suggerirebbero come possibile causa un accelerato consumo o eliminazione del farmaco, con conseguente precoce (prima della dose pianificata) scopertura recettoriale da parte dell'agonista puro. Il fentanile ha una eliminazione per il 50% assicurata dall'emuntorio renale e per il 50% dal metabolismo epatico con produzione di metaboliti inattivi. Nel caso in questione, data l'età avanzata del paziente, è difficile pensare ad un'accelerazione del metabolismo dell'oppioide. D'altro canto, un'accelerata estrazione del farmaco dal sistema transdermico è possibile per aumenti del flusso ematico cutaneo associato a febbre, eritema o processi flogistici distrettuali. Queste ultime condizioni, che controindicano l'applicazione locale del cerotto, non erano presenti nella storia clinica del paziente né risulta iperpiressia persistente nell'anamnesi. Con i "vecchi" sistemi transdermici a serbatoio di fentanile (recentemente sostituiti dai più moderni e maneggevoli sistemi a matrice) è stata riportata, talvolta, una durata dell'effetto analgesico di circa 48 invece che 72 ore, anche dopo aumento del dosaggio unitario⁽²⁾. È stata anche riportata un'ampia variabilità da paziente a paziente dei parametri di farmacocinetica del fentanile TTS⁽³⁾. Nel nostro paziente, la brusca diminuzione del dosaggio da 75 a 25 mcg/ora (dovuta all'indisponibilità del cerotto da 50 mcg) non ha modificato il tempo di insorgenza dei sintomi da astinenza, che si sono pre-

sentati invariabilmente dopo 48 ore dalla sostituzione del cerotto, come nelle settimane precedenti. È opportuno ricordare che il paziente non presentava più dolore tra i controlli di marzo e aprile 2005, durante i quali diminuzione e scomparsa del dolore si sono intersecati con l'inizio dei segni e sintomi da astinenza. A giugno 2005, l'aumento del dosaggio unitario ha procurato solo un lieve miglioramento dei sintomi astinenziali, confermando il sospetto di un più rapido esaurimento del cerotto. Posta la diagnosi, si è scelta l'opzione terapeutica della rotazione per l'impossibilità di scendere sotto i 25 mcg/ora con l'utilizzo del fentanile TTS e per la necessità di interrompere rapidamente la "dipendenza fisica" dalla molecola agonista in corso. Per eseguire la rotazione in maniera più prudente, si è deciso di associare per qualche giorno i due oppioidi, invece di passare direttamente da fentanile a morfina.

Sebbene i fenomeni descritti in questo "case report" non siano molto frequenti, devono essere tenuti in seria considerazione perché possibili e molto disturbanti, in particolare nel corso di trattamenti prolungati. In uno studio su 532 pazienti trattati con fentanile TTS per il controllo di dolore non oncologico, con follow-up fino a 12 mesi, la sindrome da astinenza si è osservata nel 3% dei casi; in

nessuno di questi si sono evidenziati, tuttavia, fenomeni riferibili ad abuso o dipendenza psicologica⁽⁴⁾.

Il trattamento del dolore cronico oncologico e non oncologico con oppioidi è una pratica sempre più diffusa e scarsamente gravata da effetti collaterali riferibili a dipendenza psicologica o sindrome da astinenza. Tuttavia, per essere anche sicuri, i trattamenti con oppioidi richiedono un attento monitoraggio non solo dei segni e dei sintomi di possibile overdose, ma anche dei segnali di fenomeni astinenziali. La procedura di rotazione degli oppioidi, da fentanile TTS a morfina solfato, si è mostrata efficace nel controllare la sindrome da astinenza da fentanile.

Bibliografia

1. Brambilla L, Labianca R, Boneschi V et al. *Mediterranean Kaposi's sarcoma in the elderly: A randomized study of oral etoposide versus vinblastine*. *Cancer* 1994; 74(10): 2873-8.
2. *Oxford Textbook of Palliative Medicine. Second Edition*. 340 Oxford: University Press, 2001.
3. Solassol I, Bressolle F, Caumette L et al. *Inter and intraindividual variabilities in pharmacokinetics of fentanyl after repeated 72 hours transdermal applications in cancer patients*. *Ther Drug Monit* 2005; 27(4): 491-8.
4. Milligan K, Lanteri-Minet M, Borchert K et al; *Evaluation of long term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of chronic non cancer pain*. *Pain* 2001; 2(4): 197-204.

