

# LA GESTIONE DEL DOLORE MODERATO-GRAVE IN MEDICINA GENERALE CON TRAMADOLO SR

**Esperienze  
e ricerche  
in Medicina  
Generale**

PIERANGELO LORA APRILE,  
GERMANO BETTONCELLI, OVIDIO BRIGNOLI,  
MAURIZIO CANCIAN, AURELIO SESSA  
SIMG, Società Italiana di Medicina Generale

Il dolore costituisce uno dei sintomi più frequenti che motivano un intervento mirato del Medico di Medicina Generale (MMG): i dati raccolti con la collaborazione della SIMG hanno rilevato che un terzo degli assistiti che accede all'ambulatorio del MMG riferisce dolore. Peraltro occorre ricordare come nella definizione del dolore della stessa Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) sia evidenziata una forte connotazione soggettiva, determinata da una componente culturale ed emozionale che a sua volta può determinare o peggiorare l'ansia e la depressione che accompagnano l'esperienza di dolore<sup>1</sup>.

L'intensità e la durata del dolore possono essere tali da connotare il dolore non più come sintomo, finalizzato a mantenere l'integrità dell'organismo (segnale di allarme), ma come malattia "di per sé", per cui si rende necessario un trattamento per lunghi periodi utilizzando in modo appropriato tutti i farmaci antalgici (oltre a quelli causali) raccomandati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ed in particolare i farmaci oppioidi<sup>2-4</sup>.

Vi sono molti dati in letteratura riguardo alla gestione del dolore oncologico e del dolore nelle cure palliative, mentre pochi dati sono disponibili nel trattamento del dolore non oncologico moderato e grave con farmaci oppioidi in Italia. Nell'ambito della Medicina Generale, dove di fatto è trattata la maggior parte dei pazienti, non vi sono dati specifici e dettagliati riguardo all'utilizzo di oppioidi, pur essendo prescritti quelli del secondo gradino OMS.

Nel nostro paese si assiste da un lato a giustificate campagne di sensibilizzazione per un maggior utilizzo degli oppioidi del terzo gradino nella malattia oncologica e dall'altro a campagne sensibilizzanti per un corretto approccio al problema dolore nel suo complesso, soprattutto quello non oncologico, con un utilizzo appropriato dei farmaci antalgici. Fra questi farmaci, il tramadolo è un analgesico oppioide ad azione centrale da tempo utilizzato nella terapia del dolore da moderato a grave (secondo gradino della scala OMS), disponibile in Germania dal 1977 ed in Italia dal 1995. La disponibilità del tramadolo sia in formulazioni pronte (fiale, capsule, gocce), sia in formulazioni ritardo (comprese SR) ne favorisce l'utilizzo da parte del MMG in varie manifestazioni dolorose. Tuttavia la classe di apparte-

nenza, il costo e la poca familiarità nella gestione delle possibili reazioni avverse, tipiche degli oppioidi, ne limitano ancora l'impiego<sup>5-7</sup>.

Si è reso pertanto necessario raccogliere informazioni dettagliate su come il tramadolo si inserisce nella gestione del dolore da parte del MMG, valutandone efficacia e tollerabilità nella pratica clinica quotidiana.

## OBIETTIVI DELLA RICERCA

Scopo dello studio è stato quello di rilevare l'efficacia del farmaco nella pratica quotidiana del MMG e monitorarne la sicurezza d'uso in pazienti con dolore moderato-grave che hanno richiesto una visita ambulatoriale per dolore.

In particolare la ricerca si è proposta di:

- definire le caratteristiche ed identificare i malati che richiedono l'uso di oppioidi;
- descrivere le più frequenti sindromi algiche (classificazione etiologica, sede, intensità);
- identificare la presenza di sindrome ansiosa e/o depressiva associata;
- valutare i trattamenti pregressi più frequenti e quelli associati;
- conoscere le modalità di utilizzo del tramadolo (dose, posologia, durata).

## MATERIALI E METODI

Nell'anno 2002 i MMG partecipanti allo studio ed operanti in diverse regioni italiane hanno registrato, durante la normale attività ambulatoriale, i dati che riguardavano pazienti con dolore acuto o cronico di intensità moderata o grave di origine maligna o non maligna a cui veniva prescritto il tramadolo nelle formulazioni farmaceutiche SR (*Slow Release*) da 100/150/200 mg.

Non venivano ammessi pazienti con un Indice di *Performances Status* di Karnofsky < 40 oppure in presenza di controindicazioni all'uso di tramadolo.

Nella scheda di rilevazione venivano riportati i seguenti dati: diagnosi, caratteristiche del dolore (momento dell'esordio, modalità di comparsa, tipo di dolore, localizzazione, durata), sintomi associati. È stata registrata la posologia di tramadolo utilizzata ed ogni eventuale variazione.

La valutazione di efficacia è stata effettuata con strumenti validati: *Brief Pain Inventory* (BPI), Scala Analogica Visiva (VAS) per misurare il grado di sollievo dal dolore (VRS) unitamente ad una scala a 6 item (VRS: nessuno, molto lieve, lieve, modesto, soddisfacente, completo), Scale di Zung per l'ansia e la depressione, dolore al movimento misurato con una scala a 5 item (assente, presente ai gradi estremi di movimento, limita la mobilità dell'articolazione, limita il minimo movimento articolare, impedisce ogni movimento). A completamento della valutazione di efficacia è stato chiesto un giudizio globale al medico con scala di 5 item (nullo, scarso, lieve, soddisfacente, completo). La tollerabilità veniva indagata registrando nel corso dello studio tutte le reazioni avverse comparse<sup>8-10</sup>.

Lo studio prevedeva un periodo di trattamento consecutivo di 28 giorni non vincolante, mentre andava documentata un'eventuale sospensione anticipata del trattamento.

## RISULTATI

Sono stati ammessi 361 pazienti (33% maschi e 67% femmine), di età media 64,9 anni (mediana di 66) per i quali è stata giudicata necessaria una terapia con tramadolo per la presenza di dolore da moderato a grave (Tab. I). Il trattamento ha avuto una durata compresa tra 1 a 63 giorni; complessivamente il 68% dei pazienti è rimasto in terapia per un periodo compreso tra 15 e 34 giorni (Tab. II). In circa il 60% dei pazienti erano presenti patologie/trattamenti concomitanti. La maggior parte dei pazienti aveva un dolore non da cancro (93%), mentre nel restante 7% il dolore era dovuto ad una patologia neoplastica (Fig. 1). Il dolore all'inizio del periodo di studio aveva un'intensità moderata-grave nel 95,9% dei casi e l'eziologia è risultata degenerativa a carico del sistema muscoloscheletrico nel 78,4%, neuropatica nel 30,5% ed infiammatoria solo nel 15,8% (Tab. III). Nella maggior parte dei pazienti (83,4%) erano presenti sintomi associati, rappresentati soprattutto da parestesia nel 61,5%, debolezza nel 50,1% e torpore nel 18,8%. Il precedente trattamento antalgico è risultato diverso nelle due tipologie di pazienti: nel dolore non da cancro 62% FANS, 15% oppioidi deboli, 18% nessun trattamento, rispetto a 30% FANS, 54% oppioidi, 8% nessun trattamento nel dolore da cancro.

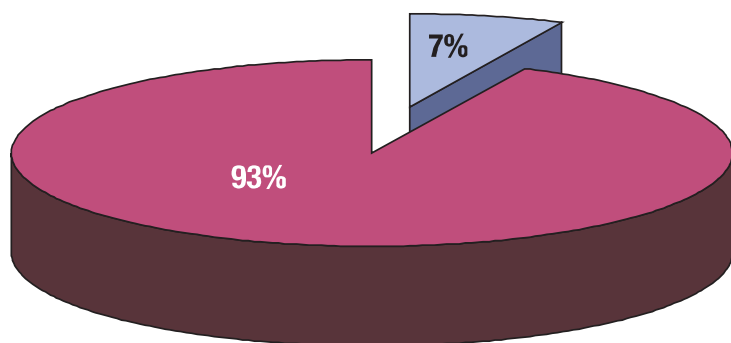
La formulazione di tramadolo maggiormente utilizzata è stata quella in compresse da 100 mg SR e la posologia

**TABELLA I**  
**Caratteristiche anamnestiche.**

	TRAMADOLO SR
N. pazienti	361
Sesso (N.)	
maschi	118
femmine	243
Età (anni)	
media $\pm$ DS	64,9 $\pm$ 14,8
min-max	26-95
BMI (punteggio)	
media $\pm$ DS	26,1 $\pm$ 4,6
min-max	16-49,9
Fumatore (N.)	
no	273
sì (< 10 sigarette/die)	32
sì ( $\geq$ 10 sigarette/die)	56
Indice di Karnofsky (punteggio)	
media $\pm$ DS	64,9 $\pm$ 10,8
min-max	50-100

Pazienti totali: 361

Dolore da cancro (n = 26)



Dolore non da cancro (n = 335)

	PAZIENTI	%
Reumatologico (es: artrosi, <i>low back pain</i> , periartrite)	292	87,4%
Ortopedico (es.: post-traumatico)	20	5,9%
Neurologico (es.: neurop. postherpetica e diabetica, cefalea)	18	5,3%
Angiologico (es.: ulcere varicose, morbo di Burger)	5	1,4%

**Figura 1**  
Caratteristiche del dolore.

**TABELLA II**  
**Durata del trattamento.****PERIODO DI TRATTAMENTO COMPLESSIVO: 7.694 GIORNI**  
(MIN 1 - MAX 63)

DURATA TRATTAMENTO	N. PAZIENTI
≤ 14 giorni	117
15-21 giorni	58
22-28 giorni	49
29-33 giorni	101
≥ 34 giorni	36
Totale	361

} N = 244  
68%

**TABELLA III**  
**Sintomatologia dolorosa.**

	TRAMADOLO SR
N. pazienti	361
Intensità dolore iniziale (N. paz.)	
lieve	14
moderata	127
severa	219
non indicato	1
Prima comparsa del dolore (N. mesi da inizio terapia)	
media ± DS	16,8 ± 27,1
min-max	1-168
Modalità di inizio del dolore (N. paz.)	
improvviso	109
dopo sforzo	54
lentamente	198
Distribuzione del dolore (N. paz.)	
monolaterale	188
bilaterale	99
irradiato	59
non indicato	15
Durata del dolore (N. paz.)	
acuto (< 3 mesi)	161
prolungato (3-6 mesi)	59
cronico (> 6 mesi)	131
non indicato	10
Localizzazioni (presenza %)	
rachide	54,2
arto inferiore e cingolo	37,4
arto superiore e cingolo	23,8
Tipo di dolore (presenza %)	
muscoloscheletrico	78,4
neuropatico	30,5
infiammatorio	15,8
viscerale	2,2
ischemico	1,7
oncologico	9,4

impostata inizialmente non è stata modificata nel corso del periodo di osservazione nel 72,9% dei casi (Tab. IV). Solamente in 39 pazienti il medico aveva opportunamente effettuato una titolazione con tramadolo gocce/cps.

A fine studio il 71,4% dei pazienti aveva un pieno controllo del dolore al movimento (assente-presente ai gradi estremi di movimento). Il sollievo dal dolore risultava completo o soddisfacente nel 74,8% dei soggetti, più evidente nelle patologie degenerative (76,2%) che in quelle neoplastiche (56%) (Fig. 2). Analoghi risultati per il sollievo dal dolore sono stati ottenuti con la scala VAS: il 69,5% dei pazienti ha evidenziato un punteggio oltre i 60 mm e anche in questo caso il sollievo è stato rilevato maggiore per le patologie degenerative (71,7%) rispetto a quelle oncologiche (41,7%).

La stratificazione per età ha evidenziato nei pazienti con età ≥ 75 anni (n = 110) un controllo del dolore al movimento nel 77,7% dei casi a fine trattamento (assente-presente ai gradi estremi di movimento) ed un sollievo dal dolore completo o soddisfacente nel 72,7%.

Il *Brief Pain Inventory* è stato compilato dall'80% dei pazienti. La media dell'intensità del dolore riferita al momento della prima visita è stata di 7 (*range* 5,4-7,9), mentre al termine del trattamento il valore era di 2,9 (*range* 2-3,6). L'impatto del dolore sulla qualità di vita (interferenza media > 6 al basale), faceva registrare a termine terapia un miglioramento del punteggio complessivo compreso tra -3 e -4,1 (p < 0,001).

Per la valutazione dell'ansia e della depressione (Zung) è stato compilato l'80% delle schede. Al basale il punteggio medio per l'ansia è risultato di 59,7 (ansia grave) nel dolore da cancro e di 52 nel dolore non da cancro; al termine del trattamento non si è rilevata una differenza significativa nel paziente oncologico, a differenza di quanto evidenziato nel gruppo con patologie ad etiologia non oncologica (-5,3) corrispondente ad ansia moderata (p < 0,001). Un analogo comportamento è stato osservato per la depressione, il cui punteggio medio non si modificava nel primo gruppo (da 65,6 a 65,4), mentre scendeva in modo significativo nel secondo gruppo (da 55 a 49,5) (p < 0,001).

Sono state segnalate complessivamente 95 reazioni avverse nel 13% dei pazienti (47/361) in prevalenza rappresentate da vertigini, vomito e nausea (Tab. V).

In 70 pazienti (19,4%), per la risoluzione della sintomatologia dolorosa, il trattamento è stato interrotto anticipatamente, mentre nel 16,6% dei casi è stato necessario sospendere il trattamento: in 42 casi per la comparsa di reazioni avverse (11,6%), in 15 casi per inefficacia (4,2%), in 2 casi per scarsa collaborazione ed in 1 caso per il decesso del paziente dovuto alla patologia neoplastica di base.

Il giudizio globale espresso dal medico sul trattamento è stato soddisfacente o completo nel 78,1% dei casi (78,9% nei pazienti non oncologici, 68% nei pazienti oncologici) (Fig. 3).

**TABELLA IV**  
**Posologia utilizzata.**
**DOLORE NON DA CANCRO**

DOSAGGIO	PAZIENTI	POSOLOGIA		VARIAZIONE DELLA POSOLOGIA	
		1 CPR/DIE	2 CPR/DIE	sì	NO
Tramadolo SR 100	309 (92,4%)	133 (43%)	176 (57%)	86 (28%)	223 (72%)
Tramadolo SR 150	22 (6,5%)	10 (45,5%)	12 (54,5%)	1 (4,5%)	21 (95,5%)
Tramadolo SR 200	4 (1,1%)	3 (75%)	1 (25%)	0	4 (100%)
Totale	335	146	189	87	248

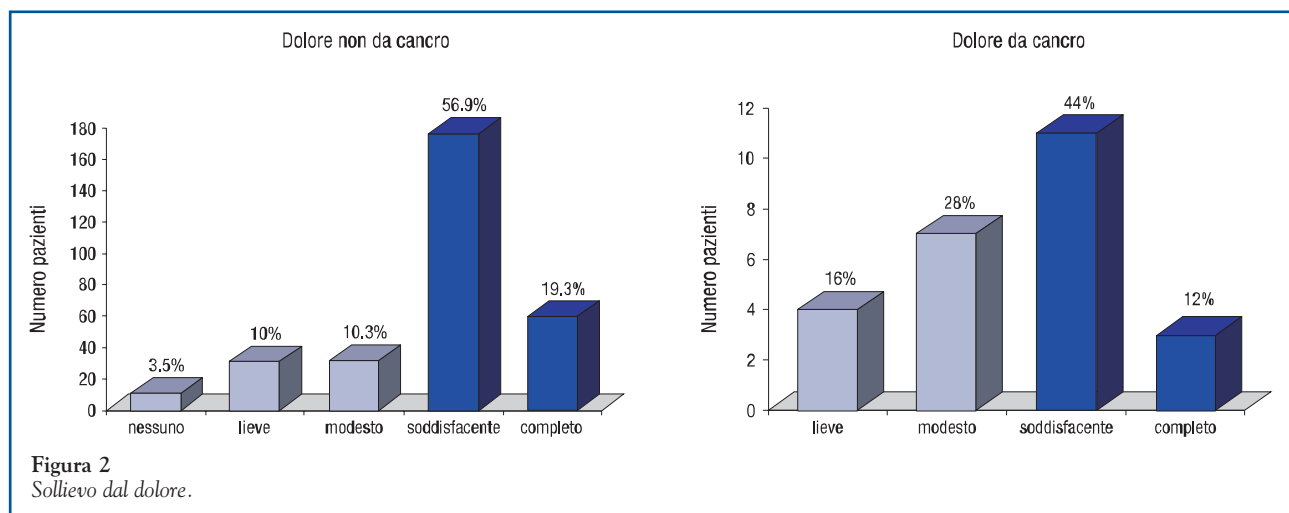
**DOLORE DA CANCRO**

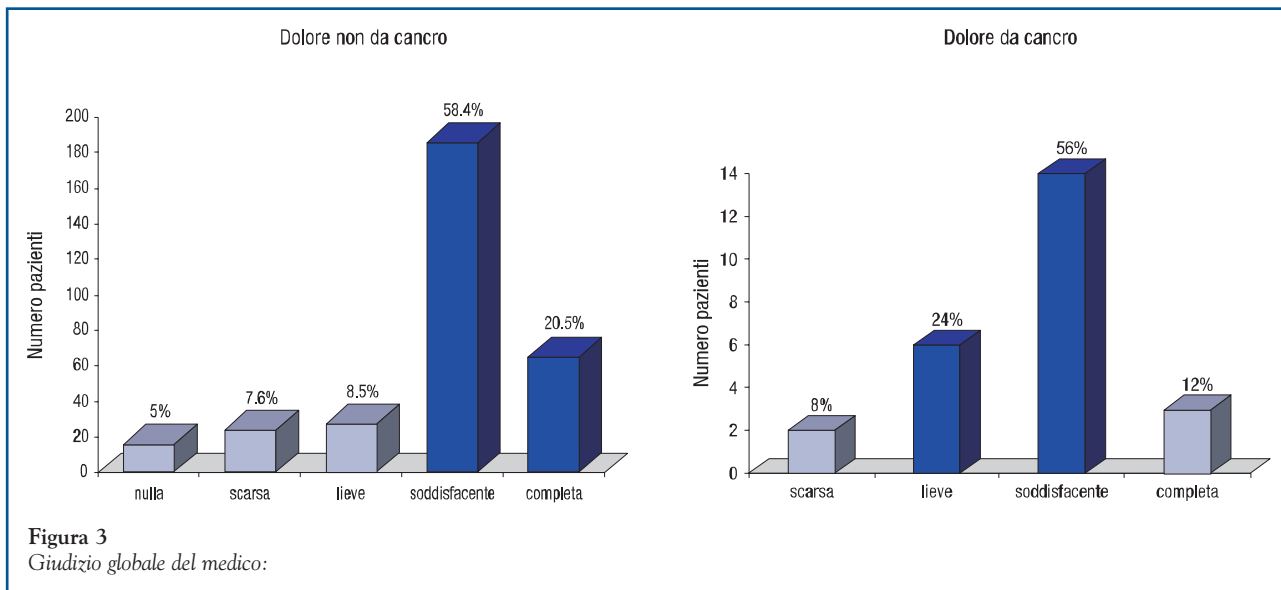
DOSAGGIO	PAZIENTI	POSOLOGIA		VARIAZIONE DELLA POSOLOGIA	
		1 CPR/DIE	2 CPR/DIE	sì	NO
Tramadolo SR 100	21 (80,7%)	9 (43%)	12 (57%)	10 (47,6%)	11 (52,4%)
Tramadolo SR 150	4 (15,5%)	0	4 (100%)	1 (25%)	3 (75%)
Tramadolo SR 200	1 (3,8%)	0	1 (100%)	0	1 (100%)
Totale	26	9	17	11	15

**DISCUSSIONE**

I risultati di questo studio osservazionale permettono alcune riflessioni sia sulla casistica trattata sia sul farmaco. La tipologia di paziente con dolore moderato-grave che richiede un trattamento analgesico del secondo gradino OMS è risultata essere in prevalenza di sesso femminile, di età media di 65 anni e già in terapia per patologie concomitanti nel 60% dei casi.

Si tratta quasi esclusivamente di pazienti con dolore non oncologico (93%), per lo più ad etiologia degenerativa con una rilevante componente neuropatica rilevata anche dalla presenza di sintomi associati (parestesia). Come noto dalla letteratura, la localizzazione lombare (*low back pain*) rappresenta la sede più frequente, e ciò spiega il notevole impatto del dolore sulla qualità di vita del paziente (attività, lavoro, movimento) che risulta





**TABELLA V**  
**Incidenza delle reazioni avverse rilevate.**

	N	%
Vertigini	19	5,2
Vomito	17	4,7
Nausea	14	3,9
Confusione mentale	9	2,5
Sonnolenza	6	1,6
Stipsi	3	0,8
Secchezza delle fauci	3	0,8
Sudorazione	3	0,8
Epigastralgia	2	0,6
Cefalea	2	0,6
Stordimento	2	0,6
Prurito	2	0,6
Altri (singole segnalazioni)	13	3,6
<b>Totale</b>	<b>95</b>	<b>26,3</b>

compromessa in circa il 60% dei pazienti in modo grave. In oltre la metà dei casi il dolore è cronico, insorge lentamente ed interessa pazienti anziani (30% ≥ 75 anni) configurando il quadro di dolore-malattia che necessita di essere trattato di per sé, indipendentemente dalla causa che lo ha provocato.

Dall'esame dei trattamenti precedenti risulta che i FANS sono i farmaci più prescritti (62% nel dolore non oncologico), nonostante la presenza di un dolore di intensità moderata-grave, a prevalente componente degenerativa in un paziente anziano in politerapia.

La terapia con tramadolo è stata condotta in circa il 70% dei pazienti per oltre 15 giorni, pertanto questo si

conferma essere il periodo minimo di trattamento per raggiungere risultati significativi in termini di riduzione del dolore.

La formulazione in cpr da 100 mg SR di tramadolo è stata utilizzata inizialmente nel 91,4% dei pazienti (330/361). Va considerato che, mentre l'uso corretto di tramadolo, basato su un razionale farmacocinetico e farmacodinamico, prevede una posologia di 2 cpr. 100 mg SR/die preceduta da una adeguata titolazione con la formulazione in gocce, nella casistica osservata è stato rilevato che una consistente percentuale di pazienti, anche oncologici, ha iniziato la terapia con la monosomministrazione e che la titolazione è stata effettuata solo nel 10,8% dei casi<sup>11 12</sup>.

Nel complesso della casistica trattata il dosaggio pieno del farmaco è stato raggiunto solo in un limitato numero di casi, e ciò sembra riflettere il difficile approccio a una gestione corretta di un analgesico ad azione centrale da parte del MMG.

L'efficacia del farmaco appare fuori discussione; tutti gli strumenti utilizzati hanno dimostrato un'efficacia analgesica completa o soddisfacente nel 70% dei pazienti. Il giudizio globale del medico è ampiamente positivo nell'80% dei pazienti. Si dimostra altresì una riduzione significativa di ansia e depressione, se pur non tale da modificare il quadro di base.

Le reazioni avverse, nessuna delle quali ritenuta grave dal medico, si sono verificate in misura minore rispetto ai dati della letteratura ed hanno determinato l'interruzione del trattamento solamente nell'11% dei pazienti.

**CONCLUSIONI**

Tramadolo, da questo studio, si conferma farmaco efficace nella terapia del dolore soprattutto non oncologico e ben tollerato, mentre l'esiguità della casistica oncolo-



gica osservata non permette di trarre informazioni conclusive sullo specifico argomento.

Dai dati raccolti risulta che il suo utilizzo presso il MMG non segue le indicazioni raccomandate: titolazione, posologia, adeguamento della dose fino a raggiungere quella massima efficace (300-400 mg/die), terapia a lungo termine. La frequenza e la tipologia delle reazioni avverse osservate sono invece in linea con i dati conosciuti sul prodotto e potrebbero essere efficacemente controllate con una adeguata terapia preventiva specifica<sup>13</sup>.

Tali risultati concordano con l'esperienza internazionale dimostrando che la disponibilità di oppioidi con diverse caratteristiche farmacologiche e cinetiche è una concreta possibilità per una vera lotta contro il dolore, e che un corretto utilizzo del tramadolo nelle sue formulazioni SR può supportare il medico nella sua pratica quotidiana<sup>14</sup>. Un dato farmacologico molto interessante, che può spiegare i buoni risultati ottenuti in questo studio in termini di analgesia nel dolore non oncologico, è rappresentato dal doppio meccanismo d'azione oppioide e non oppioide che permette un trattamento combinato (analgesico/adiuvante) con un solo farmaco<sup>15,16</sup>. Infatti il tramadolo è riconosciuto come farmaco di prima scelta nel dolore neuropatico ed è posizionato al secondo gradino nell'adattamento della scala OMS per il dolore non da cancro proposta da diversi autori<sup>17-19</sup>.

I risultati di questa ricerca, con la precisione ed attendibilità dei dati raccolti e l'alta percentuale di questionari compilati, evidenziano l'importanza dell'intervento del MMG nella ricerca clinica. Solo con un'attiva partecipazione del MMG coinvolto in studi osservazionali è possibile avere quadri precisi ed aggiornati sulla pratica clinica, sul profilo di sicurezza terapeutica dei farmaci e sulla tipologia dei pazienti che richiedono assistenza. In conclusione, si può affermare che l'attenzione e la sensibilità da parte del MMG per il trattamento di una sindrome algica che per intensità, etiologia e caratteristiche necessita di una terapia con farmaci antalgici del secondo gradino OMS, devono appartenere alla quotidianità dei suoi interventi professionali nei confronti del paziente con dolore in accordo con le raccomandazioni nazionali ed internazionali.

*Si ringrazia Grunenthal-Formenti per la collaborazione alla pubblicazione della presente ricerca.*

## Bibliografia

- 1 Camaioni D, Evangelista M, Meglio M. *Il dolore lombare come paradigma di patologia ad impatto socio-economico: status quo, prospettive della ricerca e strategie terapeutiche*. CE.DI.S. Ed. 1998.
- 2 Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC. *Bonica's Management of Pain*. 3rd Ed. Lippincott Williams & Wilkins 2001.
- 3 WHO export committee. *Cancer pain relief and palliative care*. WHO Tech Rep Ser 1990;804:1.
- 4 Panerai AE, Tiengo MA. *Le Basi Farmacologiche della Terapia del Dolore*. Edi-Ermes ed. 2003.
- 5 Raffa RB, Najak RK, LIAO S, Minn FL. *The mechanism(s) of action and pharmacokinetics of tramadol hydrochloride*. Rev Contemp Pharmacother 1995;6:485-97.
- 6 Raffa RB, Friderichs E. *The basic science aspects of tramadol hydrochloride*. Pain Reviews 1996;3:249-71.
- 7 Bamigbade TA, Langford RM. *The clinical use of tramadol hydrochloride*. Pain Reviews 1998;5:155-82.
- 8 Caraceni A, Mendoza TR, Mencaglia E, Baratelli C, Edwards K, Forjaz MJ, et al. *A validation study of italian version of the Brief Pain Inventory*. Pain 1996;65:87-92.
- 9 Scott J, Huskisson EC. *Graphic representation of pain*. Pain 1976;2:175-84.
- 10 Zung WWK. *A self rating Depression Scale*. Arch Gen Psychiatry 1965; 12:63-70.
- 11 Petrone D, Kamin M, Olson W. *Slowing the titration rate of tramadol HCl reduces the incidence of discontinuation due to nausea and/or vomiting: a double-blind randomized trial*. J Clin Pharm Ther 1999;24:115-23.
- 12 Ruoff GE. *Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability*. Pharmacotherapy 1999;19:88-93.
- 13 Cossmann M, Kohnen C. *General tolerability and adverse event profile of tramadol hydrochloride*. Rev Contemp Pharmacother 1995;6:513-31.
- 14 Nossol S, Schwarzbald M, Stadler T. *Treatment of pain with sustained-release tramadol 100, 150, 200 mg: results of a post-marketing surveillance study*. Int J Clin Pract 1998;52:115-21.
- 15 Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. *Opioid and non opioid components independently contribute to the mechanism of action tramadol, an "atypical" opioid analgesic*. J Pharm Exp Ther 1992;260:275-85.
- 16 Driessen B, Schultz H, Reimann W. *Evidence for a non opioid component in the analgesic action of tramadol*. Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol 1990;341:R104.
- 17 Klotz U. *Tramadol - the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain*. Arzneim Forsch Drug Res 2003;53:681-7.
- 18 Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. *Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations*. Arch Neurol 2003;60:1524-34.
- 19 Reig E. *Tramadol in musculoskeletal pain. A survey*. Clin Rheumatol 2002;21(Suppl 1):S9-12.