Metilnaltrexone nella costipazione da oppioidi

Data 11 febbraio 2009
Categoria oncologia

Il metilnaltrexone per via sottocutanea induce rapidamente defecazione in pazienti con patologie in stadio avanzato e costipazione indotta da oppioidi senza interferire con l'analgesia.

L'uso degli oppioidi nel trattamento del dolore moderato-severo è limitato dall'insorgenza di costipazione, mediata principalmente dai recettori ???gastroinestinali. Diversi lassativi (osmotici, lubrificanti, da contatto e procinetici) sono stati utilizzati nel trattamento della costipazione da oppioidi ma i loro effetti non sono specifici e molti pazienti non rispondono a tali terapie; inoltre, possono causare diarrea o crampi.

Il metilnaltrexone (*) è un antagonista dei recettori ? degli oppioidi che, per la sua struttura ammonica quaternaria e la sua bassa liposolubilità, ha scarse capacità di oltrepassare la barriera ematoencefalica, limitando i suoi effetti alla periferia. La sua co-somministrazione con analgesici oppioidi ne potrebbe prevenire l'effetto costipante, senza interferire con l'azione analgesica e senza scatenare sindrome da astinenza.

Questo studio, di fase III, randomizzato, multicentrico (27 centri in America e Canada), contro placebo, ha valutato la sicurezza e l'efficacia del metilnaltrexone per via sottocutanea nel trattamento della costipazione da oppioidi in pazienti con patologie terminali (cancro incurabile o altre patologie allo stadio terminale) con un'aspettativa di vita =1 mese.
Tra il 28 Febbraio 2004 e il 16 Ottobre 2005, sono stati arruolati 133 pazienti di età >18 anni (range 34-98, 71 anni in media) che avevano ricevuto analgesici oppioidi per almeno 2 settimane ed un regime stabile di oppioidi e lassativi per almeno 3 giorni prima dell'ingresso nello studio, che presentavano costipazione da oppioidi con meno di 3 evacuazioni durante la settimana precedente e nessuna evacuazione clinicamente significativa nelle 24 h o nelle 48 h precedenti la prima dose.
Criteri di esclusione sono stati: costipazione non dovuta agli oppioidi; ostruzione gastrointestinale meccanica; posizionamento di catetere peritoneale; malattia diverticolare attiva; impaccamento fecale; addome acuto chirurgico e stomia fecale.

Lo studio ha previsto due fasi: la prima, in doppio cieco, in cui i pazienti sono stati randomizzati a metilnaltrexone sc 0,15 mg/kg (n=62) o placebo (n=71) a giorni alterni per 2 settimane. Durante lo studio i pazienti hanno potuto continuare ad assumere lassativi purché a distanza di almeno 4 h dal farmaco. A partire dal giorno 8, nei pazienti che avevano avuto meno di 3 evacuazioni (n=41, 20 nel gruppo metilnaltrexone e 21 in quello placebo) il dosaggio del farmaco poteva essere raddoppiato a 0,30 mg/kg. I due gruppi di trattamento presentavano caratteristiche demografiche ed anamnestiche simili, ma la dose media equivalente di morfina orale era 150 mg/die per il gruppo metilnaltrexone e 100 mg/die per quello placebo; il numero medio di classi di lassativi usate era 2 per entrambi i gruppi.
La seconda fase, della durata di 3 mesi (82 pazienti: 42 trattati con il farmaco e 40 con il placebo), è stata condotta in aperto: i pazienti hanno ricevuto metilnaltrexone sc al bisogno fino ad una somministrazione ogni 24 h; il dosaggio iniziale è stato di 0,15 mg/kg aumentato a 0,30 mg/kg in assenza di evacuazione entro 4 h dall'assunzione o ridotto a 0,075 mg/kg in caso di effetti collaterali.
La sicurezza è stata valutata in un follow-up di 30 giorni dall'ultima dose dello studio.
Gli outcome primari della fase in cieco sono stati: la percentuale di pazienti con evacuazione entro 4 h dalla prima dose del farmaco e entro 4 h dopo almeno 2 delle prime 4 somministrazioni; la fase in aperto non ha previsto altri outcome.

Nel gruppo dei pazienti trattati con metilnaltrexone il 48% vs il 15% nel gruppo placebo, ha avuto evacuazioni entro 4 h dopo la prima dose. Il 52% e l'8% dei trattati rispettivamente con metilnaltrexone e placebo ha evacuato senza l'uso di lassativi entro 4 h dopo almeno 2 delle prime 4 dosi ($p<0.001$).
La percentuale di risposta è rimasta costante durante la fase in aperto dello studio. Il tempo medio di evacuazione è stato significativamente più breve nel gruppo metilnaltrexone rispetto a quello placebo (6,3 h vs >48 h; $p<0.001$). Non sono stati osservati segni di astinenza secondo il punteggio della Modified Himmelsbach Withdrawal scale, né variazioni dell'analgesia. Un numero maggiore di pazienti trattati con metilnaltrexone ha avuto minore difficoltà nell'evacuazione.

Gli eventi avversi hanno interessato il 5% circa dei pazienti di ogni gruppo: dolore addominale, flatulenza, nausea, aumento della temperatura corporea e vertigini sono risultati più frequenti nel gruppo metilnaltrexone; in quello placebo, sono stati riscontrati maggiormante cadute e ipotensione. Sulla base dei National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria (CTC; versione 2.0), gli eventi avversi gravi, il più comune dei quali è stato la progressione di neoplasie maligne, si sono manifestati più frequentemente nel gruppo placebo che in quello metilnaltrexone (28% vs 17%). Questi eventi non sono stati correlati, dagli investigatori, al farmaco in studio.

Il metilnaltrexone per via sottocutanea induce rapidamente defecazione in pazienti con patologie in stadio avanzato e costipazione indotta da oppioidi: l'effetto insorge entro 30 min nella metà dei pazienti ed entro 1 h nella maggior parte di questi. Il trattamento non sembra influire sull'analgesia centrale né precipitare l'astinenza da oppioidi.

(*) Il metilnaltrexone non è in commercio in Italia; è stato approvato dall'FDA il 27 maggio 2008, mentre l'EMEA ha espresso parere positivo per la sua autorizzazione in commercio il 24 aprile 2008.

Conflitto d'interesse: lo studio è stato sponsorizzato dalla Progenics Pharmaceuticals che ha partecipato alla stesura del protocollo, alla raccolta ed analisi dei dati ed ha delegato un consulente per la stesura del manoscritto. Gli autori dichiarano, però, di aver avuto un accesso indipendente ai dati e garantiscono per la loro integrità e completezza; inoltre, hanno avuto piena autonomia nella decisione di pubblicare i risultati dello studio.

Commento

L'editoriale di accompagnamento di C Berde e S Nurko, mette in evidenza che, sebbene il metilnaltrexone sia risultato significativamente più attivo del placebo, solo la metà dei pazienti ha avuto evacuazione senza il ricorso a lassativi in entrambe le fasi dello studio. Infatti, sebbene tutti i pazienti hanno ricevuto oppioidi, la principale causa di costipazione nei pazienti che non hanno risposto al farmaco potrebbe essere l'uso di altri farmaci o processi della malattia non dipendenti dai recettori degli oppioidi; inoltre, gli effetti costipanti degli oppioidi possono essere dovuti, non solo ad una azione periferica, ma anche centrale.

Studi condotti su un più ampio campione di popolazione possono essere utili per predirre il successo e/o del fallimento del metilnaltrexone in specifici sottogruppi di pazienti, e possono guidare la scelta ad un aggiustamento posologico del farmaco per il singolo paziente.

Dottoresse Elisa Benetti e Arianna Carolina Rosa

Riferimentibibliografici

Thomas J et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. N Engl J Med 2008; 358: 2332-43.
Berde C, Nurko S. Opioid side effects – mechanism-based therapy. N Engl J Med 2008; 358: 2400-02.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]