

Implicazioni cliniche ed economiche di tramadolo SR

Lorenzo Pradelli*, Mario Eandi*



ABSTRACT

Tramadol is one of the preferred weak opioid agonists in the management of chronic pain, due to a good efficacy and safety profile, to a particularly low interference with cardiovascular and respiratory functions and a low dependence and abuse potential. The successful use of tramadol, nevertheless, is often limited by low patient compliance, a consequence of gastrointestinal side effects (mainly nausea and vomiting) and frequent dosing regimens, among other reasons.

In this paper, clinical studies conducted on slow-release formulations of tramadol and other strategies for compliance improvement in various pain conditions are reviewed.

From the examined literature, it appears that the strategy with the best compliance is the use of slow release (SR) formulations, which simplify dosing regimens and tend to have a somewhat better tolerability, and a slow dose escalation, which improves tolerability. The advantages of SR formulations have to be weighed against the superior acquisition cost and the slower onset of analgesia. A frame for the evaluation of the clinical and economical advantages and disadvantages of SR versus immediate release formulations of tramadol is also proposed.

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2004; 5 (4): 243-250

INTRODUZIONE

Il controllo del dolore, indipendentemente dalla sede e dalla causa che lo ha originato, è una delle principali prestazioni richieste al medico. La farmacopea mette oggi a disposizione una grande varietà di principi attivi e di formulazioni per la terapia antalgica, e non sempre la scelta del prodotto e dello schema terapeutico è semplice. Per quanto le strategie di terapia del dolore siano codificate e l'approccio sequenziale a tre gradini proposto dall'OMS ormai 15 anni or sono sia entrato nella prassi clinica di molti medici, non tutte le situazioni permettono di effettuare scelte "automatiche" e la decisione sul trattamento da riservare al singolo paziente rimane complessa.

Mentre nel trattamento del dolore acuto i soli requisiti fondamentali sono efficacia, rapidità d'azione e sicurezza, rispetto ai quali le altre caratteristiche passano in secondo piano, nelle decisioni riguardanti la gestione di affezioni caratterizzate da dolore cronico devono necessariamente entrare anche valutazioni di altri fattori. In pazienti obbligati ad as-

sumere quotidianamente un farmaco per lunghi periodi di tempo, diventa molto importante la comodità dello schema posologico, inteso sia come via che come frequenza di somministrazione. L'assunzione cronica, inoltre, deve essere ben tollerata e avere un basso potenziale di induzione di fenomeni di dipendenza e abuso.

L'OMS raccomanda di somministrare un oppioide debole, in combinazione agli analgesici non oppioidi, in tutti i pazienti il cui dolore non risulti adeguatamente controllato da questi ultimi farmaci da soli e nei soggetti che non tollerano i farmaci di primo livello. Gli oppioidi deboli disponibili nel nostro Paese sono diversi, e diverse sono le formulazioni in cui vengono commercializzati. Tramadolo, un oppioide sintetico che agisce anche sui sistemi monoaminergici, è una delle molecole più interessanti in questo gruppo, e anche tra le più prescritte. Oltre al basso potenziale di abuso e dipendenza, tra i maggiori vantaggi di tramadolo, rispetto alle altre molecole attive sui recettori oppioidi, è da segnalare anche la minima interferenza con il sistema

**Farmacologia Clinica,
Università di Torino*

cardiovascolare e con la funzionalità respiratoria. L'utilizzo di tramadolo è però spesso limitato dalla scarsa compliance, determinata anche da posologia complicata e comparsa di eventi avversi, prevalentemente a carico del sistema gastrointestinale, come nausea, eventualmente accompagnata da vomito.

In questo lavoro presentiamo una breve rassegna di studi clinici che hanno valutato le formulazioni a lento rilascio di tramadolo e l'utilità di altre strategie per il miglioramento della compliance e della tollerabilità di questa molecola, alla luce delle note ricadute cliniche ed economiche positive che la migliorata aderenza al trattamento può indurre.

FARMACOLOGIA

Tramadolo è un analgesico sintetico ad azione centrale dal duplice meccanismo d'azione:

- a) attività di agonista puro sui recettori per gli oppioidi con selettività specifica sui recettori μ ;
- b) inibizione della ricaptazione di noradrenalina e serotonina.

Queste azioni farmacologiche si esplicano entrambe nello stesso intervallo di concentrazioni plasmatiche (da 0.5 a 50 micromol/L) [1], concorrendo così all'effetto analgesico.

L'affinità di tramadolo per i recettori oppioidi μ è circa 6000 volte inferiore a quella della morfina e circa 10 volte inferiore a quella della codeina, ancora minore è quella per gli altri sottotipi recettoriali [2].

Per via orale, tramadolo è rapidamente assorbito, con una biodisponibilità del 75% alla prima somministrazione, che poi aumenta con la prosecuzione del trattamento. Tramadolo si distribuisce rapidamente, con un volume apparente pari a 2.7-3.1 l/kg, e mediamente raggiunge il picco di concentrazione plasmatica dopo circa due ore. Tramadolo ha un'emivita di 6.3 ore, il suo metabolismo è ridotto nei pazienti epatopatici, in cui l'emivita aumenta fino a 13 ore.

Tramadolo è disponibile anche in formulazioni a rilascio controllato, che ovvia-

mente presentano parametri farmacocinetici diversi rispetto a quelli a rilascio immediato: disponibilità leggermente inferiore (circa il 90% di quella delle compresse a rilascio immediato)[3], assorbimento e raggiungimento lento del picco plasmatico, picco plasmatico relativamente inferiore (a parità di dose), emivita notevolmente allungata, tanto da permettere la semplificazione dello schema posologico fino a una o due somministrazioni al giorno. L'effetto analgesico di una compressa a rilascio immediato ha una durata compresa tra le 5 e le 7 ore, rendendo necessarie tre-quattro somministrazioni giornaliere. La tabella 1 mette a confronto alcuni parametri cinetici delle differenti preparazioni farmaceutiche.

STUDI CLINICI

Nel 1996, Hummel et al. [4] hanno confrontato l'effetto analgesico di 100 mg di tramadolo a rilascio immediato (IR) con quello determinato da formulazioni a rilascio ritardato (SR), a due livelli dose (100 e 150 mg), in un gruppo di 20 volontari sani. Lo studio era caratterizzato da un disegno randomizzato in doppio cieco, cross-over a tre vie e wash-out di almeno 6 giorni tra un trattamento e il successivo; il parametro primario di valutazione dell'analgesia consisteva nella misurazione di potenziali chemosensoriali evocati dall'applicazione di stimoli chimici dolorosi alla mucosa nasale. I ricercatori hanno applicato due tipi di stimolazione: un getto di aria secca per creare uno stimolo doloroso tonico e brevi esposizioni della mucosa nasale a CO₂ ad alta concentrazione per la stimolazione di tipo fasico. Altri criteri di valutazione comprendevano il giudizio soggettivo sull'intensità del dolore (sia fasico, sia tonico), il tracciato EEG, la comparsa di eventi avversi e un test per la determinazione della performance psico-motoria (*tracking test*). La compressa da 150 mg SR è risultata la più efficace nella riduzione del dolore, a parità di effetti avversi con 100 mg IR; la compressa a da 100 mg SR è risultata la meglio tollerata e, inoltre, più efficace della medesima dose in formulazione IR dopo 6 e 12 ore dalla somministrazione. Gli autori dello studio concludono che tramadolo in formulazioni SR può contribuire a migliorare la gestione clinica dei

Tabella 1
Parametri farmacocinetici in seguito a somministrazione orale di diverse formulazioni di tramadolo [3]

SR rilascio prolungato; t_{max} tempo per il raggiungimento della massima concentrazione plasmatica; C_{max} concentrazione plasmatica massima; C_{min} concentrazione plasmatica minima; AUC₂₄ area sotto la curva concentrazione-tempo 24 ore; Frel biodisponibilità relativa.

Formulazioni	t _{max}	C _{max}	C _{min}	AUC ₂₄	Frel
50 mg tre volte/die	2 h	283.6 ng/ml	102.3 ng/ml	4282.1 ng x h/ml	99.90%
150 mg/die SR	5 h	244.5 ng/ml	83.6 ng/ml	3841.9 ng x h/ml	89.60%
200 mg/die SR	4 h	323.4 ng/ml	126.1 ng/ml	5172.2 ng x h/ml	90.50%

pazienti con dolore, in particolare cronico, in quanto, oltre a garantire almeno la medesima efficacia, rende possibile la semplificazione dello schema posologico, annullando la necessità di assunzione notturna di farmaci per il controllo sintomatologico. Questa considerazione nasce anche dall'osservazione, riportata da altri autori, che i livelli plasmatici di tramadolo necessari al controllo del dolore sono minori nelle ore notturne che nel resto delle ventiquattro ore [4].

L'utilità di tramadolo in formulazione a rilascio controllato nella pratica clinica quotidiana viene messo in evidenza da uno studio di farmacovigilanza condotto in Germania su 3153 pazienti con dolore da moderato a grave: la qualità dell'analgesia ottenuta con tramadolo SR (100, 150 o 200 mg) viene giudicata buona o ottima dal 82% dei pazienti. Si tratta nella maggior parte dei casi di pazienti affetti da dolore cronico: osteoarticolare nella metà dei casi, oncologico nel 25% dei pazienti, neuropatico in un caso su dieci. La dose giornaliera media assunta in questa casistica è stata di 235 mg, un dosaggio piuttosto basso in considerazione dell'intensità del dolore. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati sono stati nausea (3,4%), vertigini (1,5%) e vomito (1,1%) e hanno interessato complessivamente il 6,5% del campione [5].

Tramadolo SR nel trattamento del dolore oncologico è stato valutato da Petzke et al [6] in uno studio multicentrico condotto in aperto su 146 pazienti con dolore di intensità moderata o grave non adeguatamente controllato dagli analgesici non oppioidi. In seguito all'arruolamento, i pazienti hanno interrotto la terapia analgesica in atto e hanno ricevuto 500 mg di naprossene e 100 mg di tramadolo a rilascio controllato come trattamento iniziale, con la possibilità di assumere tramadolo a rilascio immediato (in gocce) come unica *rescue medication*. Gli aggiustamenti posologici, previsti una volta a settimana, ma permessi già due giorni dopo l'ultimo aumento di dosaggio, sono stati calcolati in base alla quantità di tramadolo a rilascio immediato consumato nel corso della settimana precedente, a condizione che tale quantità non eccedesse i 50 mg giornalieri, considerati il valore soglia per la definizione di insuccesso terapeutico con conseguente drop-out. La definizione di insuccesso adottata in questo studio comprendeva, inoltre, il giudizio di dolore grave o di controllo insufficiente dello stesso da parte del paziente, il raggiungimento della dose massima di 650 mg (600 SR + 100 IR) senza analgesia soddisfacente, la comparsa di effetti collaterali che inducessero all'interruzione del farmaco, una

compliance inadeguata e la morte nel corso delle 6 settimane del periodo di studio. I dati dei soggetti rimanenti sono stati considerati ai fini della valutazione d'efficacia, che comprendeva il giudizio sull'intensità del dolore e sul grado dell'analgesia e la valutazione della qualità e quantità del sonno.

Dei 146 pazienti arruolati, 90 (62%) hanno completato con successo le sei settimane di studio. L'intensità del dolore è diminuita nel corso dei primi quattro giorni di terapia e si è mantenuta costantemente a livello lieve o minore per tutta la durata dello studio (Fig. 1); l'andamento della durata del sonno ininterrotto dal dolore è stato simile, con un aumento delle ore di riposo notturno nella prima settimana e successiva stabilizzazione (Fig. 2).

L'86% dei 146 pazienti arruolati è stato interessato da almeno un evento avverso, che nel 20% di essi ha portato alla sospensione del trattamento. Dei 433 eventi avversi riportati, circa un quarto è stato giudicato possibilmen-

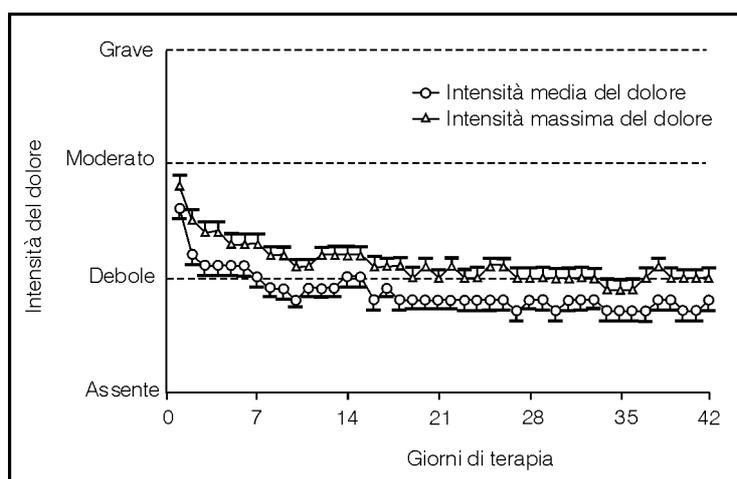


Figura 1
Intensità media e massima del dolore sull'osservazione di pazienti (n=90) dal giorno 0 al 42 (media \pm SEM)

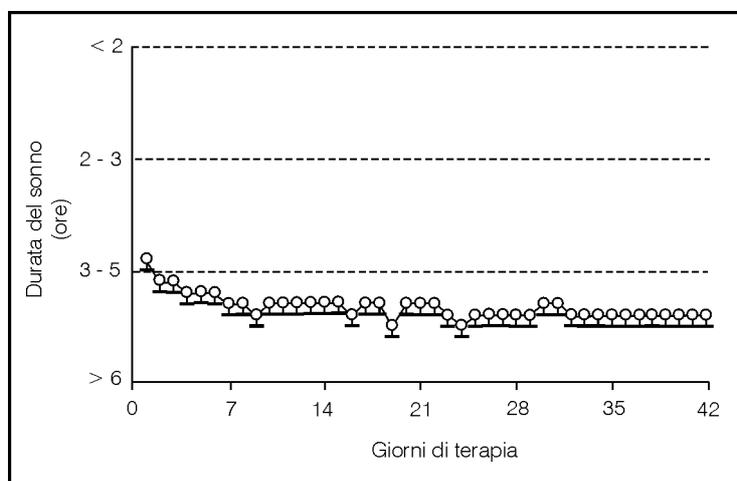


Figura 2
Durata del sonno non interrotto da dolore in uno studio su pazienti (n=90) dal giorno 0 al 42 (media \pm SEM)

te o probabilmente correlato a tramadolo SR da parte dei ricercatori.

Nel discutere i risultati, gli autori sottolineano che nei pazienti oncologici il passaggio da un gradino al successivo nella scala analgesica dell'OMS è normalmente secondario a inadeguatezza dell'analgesia per la progressione della malattia e che altri studi di validazione dell'approccio raccomandato indicavano che con il secondo scalino era possibile controllare adeguatamente il dolore nel 58% dei pazienti, per un periodo medio di 36 +/- 74 giorni. Tramadolo SR è dunque un'ottima opzione per questi pazienti, in quanto ha consentito il controllo del dolore (giudicato almeno adeguato dal 92% dei pazienti che hanno completato lo studio) per 6 settimane in una buona percentuale (60%) di pazienti con dolore oncologico da moderato a grave.

Wilder-Smith e coll. [7] hanno confrontato tramadolo e diidrocodina, entrambi in formulazione SR, nel trattamento del dolore osteoartrosico grave inadeguatamente controllato dai FANS, in uno studio randomizzato a gruppi paralleli, in aperto e controllato vs un gruppo di pazienti con dolore controllato dai soli FANS. Entrambi gli oppioidi sono stati in grado di controllare efficacemente il dolore già dal secondo giorno della fase di aggiustamento del dosaggio, avvenuto sulla base delle dosi di farmaco a rilascio immediato consumate nella giornata iniziale, in cui hanno ricevuto o 100 mg di tramadolo o 60 mg di diidrocodina SR. In termini di efficacia, l'unica differenza statisticamente significativa ha riguardato l'intensità del dolore a riposo, inferiore nei pazienti che assumevano tramadolo. La mediana del giudizio sulla qualità del controllo analgesico è stata eccellente in entrambi i gruppi. La qualità del sonno è migliorata in maniera significativa con entrambi i trattamenti, ma è risultata significativamente migliore nei pazienti trattati con tramadolo in molte notti. L'incidenza complessiva di effetti collaterali è stata superiore nei pazienti assegnati a tramadolo, per quanto nessuno di essi sia stato considerato grave né abbia indotto l'interruzione del trattamento: nella maggioranza dei casi si tratta di sonnolenza e vomito occorsi in seconda e terza giornata. Gli autori suggeriscono che la loro incidenza avrebbe probabilmente potuto essere ridotta con una fase più graduale di titolazione del dosaggio. Tramadolo ha interferito meno della diidrocodina con la motilità intestinale per quanto anche con diidrocodina l'influenza sia stata minima. Complessivamente, dunque, entrambi i trattamenti hanno consentito una buona analgesia in pazienti con dolore grave da osteoartrosi, con minima tossicità e scarsa necessità di aggiustamenti posologici.

L'analgesia a riposo e gli effetti antinocicettivi sono stati maggiori con tramadolo SR, così come la frequenza di effetti collaterali minori, mentre è risultata inferiore l'interferenza con la funzione intestinale.

Uno studio di efficacia e tollerabilità di tramadolo SR, a dosaggio fisso di 100 mg bid, è stato condotto da Curkovic e Bernik [8] su 299 pazienti con dolore di varia origine. Il valore mediano dell'intensità del dolore, misurata su scala VAS graduata da 0 a 100 mm, è passato da 80 mm registrati all'arruolamento a 46,5 mm dopo una settimana e a 20 mm al termine delle tre settimane di osservazione. L'effetto analgesico, giudicato buono od ottimo dal 76,4% dei pazienti, è insorto dopo 45 minuti ed è perdurato per 9 ore (valori mediani). La percentuale di pazienti con riposo notturno ininterrotto di 3 ore o più è passata dal 34% (102/299) basale al 70% (208/299) dopo una settimana di trattamento e si è mantenuta nel corso delle ulteriori due settimane di studio. La percentuale di pazienti con un significativo aumento della qualità di vita, definito come presenza contemporanea di una riduzione superiore al 50% del dolore misurato sulla scala VAS, un giudizio buono od ottimo sulla qualità dell'analgesia e un miglioramento nell'esecuzione delle attività quotidiane, è stata del 49,1%. Effetti collaterali si sono osservati nel 29,8% dei pazienti, inducendo il 6,7% di essi a interrompere l'assunzione del farmaco.

Bodalia et al. [3] hanno valutato una differente formulazione di tramadolo (a due livelli dose, 150 e 200 mg), studiata per la monosomministrazione giornaliera, confrontandola con tramadolo a rilascio normale in uno studio farmacocinetico su volontari ed in uno clinico su 134 pazienti con dolore osteoartrosico di grado moderato. I tre trattamenti sono risultati efficaci e ben tollerati, senza differenze statisticamente o clinicamente significative, a parte la posologia.

Una formulazione di tramadolo per la somministrazione monogiornaliera è stata valutata anche in un recente studio di Babul et al [9], condotto su 246 pazienti con dolore osteoartrosico da moderato a grave e controllato vs placebo. Al termine delle 12 settimane di osservazione nei pazienti trattati con tramadolo, iniziato a 100 mg/die e aumentato fino a un massimo di 400 mg/die, tutti i valori di efficacia valutati (misure di intensità del dolore, di funzionalità, di qualità del sonno e un giudizio complessivo sulla bontà del trattamento ricevuto) sono risultati significativamente superiori rispetto al gruppo di controllo. Il 79% dei pazienti trattati con tramadolo ha manife-

stato almeno un evento avverso, contro il 63,9% dei pazienti che ricevevano placebo; nel 27% dei pazienti in trattamento attivo l'evento avverso ha causato l'interruzione della terapia.

Dal complesso delle evidenze sopra riportate, risulta evidente che le formulazioni di tramadolo a rilascio lento hanno il potenziale di migliorare la qualità del trattamento del dolore, in particolare cronico, grazie all'efficacia almeno sovrapponibile e alla maggiore comodità dello schema posologico.

L'influenza della frequenza di somministrazione sull'aderenza del paziente al trattamento prescritto, già descritta in numerosi studi, è stata analizzata in una recente review [10] che ha preso in considerazione solo gli studi condotti utilizzando il monitoraggio elettronico dell'assunzione dei farmaci, la tecnica considerata più rigorosa. I risultati della meta-analisi condotta su 76 studi pubblicati nella letteratura internazionale evidenziano l'esistenza di una forte relazione inversa tra frequenza del dosaggio e compliance, intesa sia come permanenza in terapia, sia come aderenza stretta alla posologia prescritta.

Il maggiore limite dell'impiego di tramadolo rimane l'insorgenza di effetti collaterali precoci, che per quanto normalmente siano transitori e di modesta entità, sono comunque responsabili dell'interruzione del trattamento in una percentuale non trascurabile di pazienti.

Al fine di valutare se la tollerabilità di tramadolo potesse essere migliorata adottando uno schema posologico che preveda un incremento graduale del dosaggio, è stato progettato uno studio multicentrico internazionale randomizzato in doppio cieco, denominato TASTE [11]. Sono già disponibili i risultati del ramo spagnolo di questo studio, presentati in un poster al recente congresso mondiale del World Institute of Pain, tenutosi a Barcellona lo scorso mese di settembre.

I ricercatori spagnoli hanno riportato i risultati ottenuti su 1925 pazienti con dolore da moderato a grave di origine non oncologica, suddivisi in due gruppi di trattamento: al primo (50mg) sono stati somministrati 50 mg di tramadolo SR due volte al giorno per 5-7 giorni, dopo di che la dose è stata incrementata a 100 mg due volte al giorno e mantenuta per il resto delle due settimane di durata dello studio; il secondo gruppo ha ricevuto fin dall'inizio la dose definitiva (100 mg bid). I parametri di valutazione adottati comprendono misure di efficacia (intensità del dolore su scala di autovalutazione) e, soprattutto, di tollerabilità: percentuale di pazienti con eventi avversi e quota di soggetti che hanno abbandonato lo studio a causa di effetti collaterali. I risultati

hanno confermato l'efficacia analgesica dei due gruppi, risultata soddisfacente senza differenze significative con entrambi gli approcci, ma hanno evidenziato differenze clinicamente e statisticamente significative nel profilo di tollerabilità. I soggetti trattati a dosi fisse hanno manifestato eventi avversi con una frequenza circa doppia di quella dei soggetti 50 mg, con differenze statisticamente significative sia del numero complessivo di eventi avversi (30,4% vs 18,4%), sia nei singoli eventi avversi più frequenti (nausea, vertigini, vomito) (Tab 2).

La migliore tollerabilità si è riflessa nella compliance al trattamento: mentre nel gruppo trattato a dosi fisse la quota di abbandono per effetti collaterali è stata del 12,6%, tale valore è risultato ridotto al 5,6% con lo schema a dosi scalari crescenti (Fig. 3), dimostrando la fondatezza del rationale dello studio.

Appare dunque che la migliore strategia per ottimizzare la tollerabilità di tramadolo sia quella di utilizzare una formulazione a rilascio controllato, iniziando con un dosaggio basso per arri-

Sintomo	50mg	100mg
Nausea	80 (7,5%)	115 (13,5%)*
Vertigini	52 (4,9%)	84 (9,8%)*
Stipsi	34 (3,2%)	40 (4,7%)*
Vomito	19 (1,8%)	41 (4,8%)*
Sonnolenza	32 (3,0%)	30 (3,5%)*
Cefalea	12 (1,1%)	16 (1,9%)*
Dolore addominale	10 (0,9%)	20 (2,3%)*
Bocca secca	12 (1,1%)	10 (1,2%)*
Dispepsia	6 (0,6%)	10 (1,2%)*

* reazioni avverse con un'incidenza significativamente superiore nel gruppo 100 mg ($\text{Chi}^2 p < 0,05$)

Tabella 2
Incidenza delle reazioni avverse più frequenti

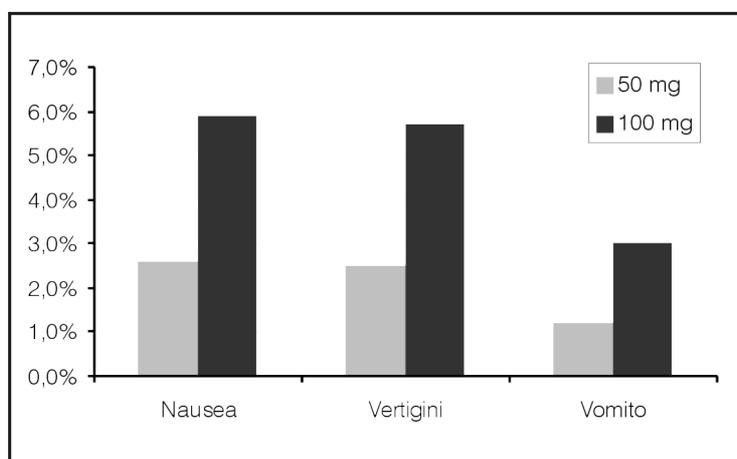


Figura 3
Le reazioni avverse più frequenti che possono causare interruzione della terapia

vare gradualmente alla dose necessaria al singolo paziente. Con questo approccio, dovrebbero essere ridotti al minimo i due principali fattori limitanti l'aderenza al trattamento con tramadolo: posologia troppo frequente e alta incidenza di effetti collaterali in fase iniziale.

Il punto di vista del SSN è stato trascurato, in quanto nel caso specifico l'analisi dei valori non presenta caratteristiche differenti dall'ospedale e dalla società nel complesso.

FARMACOECONOMIA

Ad oggi tramadolo è collocato in fascia C, quindi il suo costo d'acquisto è totalmente a carico del cittadino nella grande maggioranza dei casi. A tal proposito è bene ricordare che i vari prodotti a base di tramadolo SR disponibili in Italia differiscono sia nel prezzo per confezione sia nel costo per mg, come evidenziato in Tabella 3. Le formulazioni di tramadolo a rilascio controllato hanno comunque un costo medio superiore a quelle a rilascio normale, per cui nella scelta del prodotto il paziente e il medico devono valutare la convenienza bilanciando benefici clinici e costi maggiori associati alle forme SR. Le differenze cliniche tra tramadolo SR e tramadolo a rilascio immediato possono determinare una differente formazione dei costi sanitari anche per l'ospedale, nei casi di utilizzo ospedaliero, per il SSN e la società nel complesso. Poiché le differenze tra due trattamenti possono avere ricadute diverse per i vari attori coinvolti nelle decisioni sanitarie, sia a livello di utilità che a livello di costi, un approccio farmacoeconomico preliminare deve valutare gli aspetti positivi e negativi delle due strategie alternative nelle varie prospettive. A tal fine è utile costruire la cosiddetta "matrice dei valori", una serie di tabelle 2 x 2 che esplicita conseguenze positive e negative di un'alternativa nei due livelli di valutazione, clinico ed economico, per ogni punto di vista rilevante. La tabella 4 presenta un'analisi dei valori delle formulazioni di tramadolo SR rispetto a quelle tradizionali, condotta in base alle informazioni cliniche disponibili, descritte precedente-

CONCLUSIONI

I dati scientifici disponibili indicano che tramadolo SR è un trattamento efficace e ben tollerato, che trova il suo campo di applicazione nell'ambito del secondo gradino della scala di gestione del dolore proposta dall'OMS. In particolare, la forma SR permette di ovviare ad alcuni limiti di tramadolo, dovuti alla farmacocinetica, come la necessità di somministrazioni frequenti, che portano a oscillazioni dei livelli plasmatici. La riduzione del valore di picco della concentrazione plasmatica è probabilmente anche il motivo principale per cui le formulazioni SR tendano a possedere un profilo di tollerabilità migliore, con minor induzione di nausea, vomito e sedazione nei primi giorni di trattamento. Questi effetti collaterali, per quanto normalmente modesti, di natura benigna e transitoria, sono tutt'altro che trascurabili, poiché causano l'interruzione della terapia da parte di una discreta quota di soggetti. Tale interruzione non rappresenta solamente un fallimento clinico, ma è anche un insuccesso economico. A parte la perdita di efficienza dell'investimento in costo farmaceutico, il paziente con scarsa compliance necessita di ulteriori visite per l'impostazione della terapia alternativa, facendo aumentare i costi sanitari.

Tramadolo SR ha dimostrato di possedere i requisiti adatti a gestire il dolore cronico, migliorando la qualità di vita del paziente e la durata e la qualità del sonno, riducendo anche l'incapacità fisica in patologie debilitanti come quelle osteoartrosiche. È il paziente stesso a dover far fronte al costo del farmaco, ma la riduzione dei costi intangibili e indiretti (soffe-

Marchio	Confezione	Prezzo (euro)	Costo/unità (euro)	Costo/mg (euro)	Costo mensile di 2 unità/ die (euro)
Tradonal SR 50	30 cps 50 mg	12,39	0,413	0,0083	24,78
Tradonal SR 100	30 cps 100 mg	20,66	0,689	0,0069	41,32
Contramal SR 100	20 cpr 100 mg	16,30	0,815	0,0082	48,90
Fortradol SR 100	20 cpr 100 mg	16,30	0,815	0,0082	48,90
Tradonal SR 150	30 cps 150 mg	30,99	1,03	0,0069	61,98
Fortradol SR 150	10 cpr 150 mg	12,20	1,22	0,0081	73,20
Contramal SR 150	10 cpr 150 mg	12,20	1,22	0,0081	73,20
Tradonal SR 200	30 cps 200 mg	41,32	1,38	0,0069	82,64
Fortradol SR 200	10 cpr 200 mg	16,30	1,63	0,0081	97,80
Contramal SR 200	10 cpr 200 mg	16,30	1,63	0,0081	97,80

Tabella 3
Confezioni e prezzi dei prodotti a base di tramadolo SR disponibili in Italia

renza e perdita di produttività) dovrebbe ampiamente compensare il lieve eccesso di spesa. Per quanto riguarda gli altri attori coinvolti nelle decisioni sanitarie, l'adozione di tramadolo SR, rispetto alle formulazioni a rilascio tradizionale, consente di aumentare il numero di

pazienti trattati, l'efficienza della prescrizione e di garantire un superiore livello di qualità di vita, riducendo al contempo la sofferenza e la perdita di produttività dei pazienti con dolore cronico non adeguatamente controllato dagli analgesici non oppioidi da soli.

Prospettiva del paziente		
Valore	Positivo	Negativo
Clinico	Miglioramento della qualità di vita: migliore tollerabilità, maggiore riposo notturno, minor frequenza di somministrazione	Minor rapidità d'azione alle prime somministrazioni
Economico	Riduzione della perdita di produttività e aumento della qualità di vita	Maggior costo del farmaco

Tabella 4a
Analisi dei valori:
prospettiva del paziente

Prospettiva del medico		
Valore	Positivo	Negativo
Clinico	Soddisfazione del paziente, migliore tollerabilità e compliance anche a lungo termine	Indifferente
Economico	Minori visite per eventi avversi e/o interruzioni del trattamento	Indifferente

Tabella 4b
Analisi dei valori:
prospettiva del medico

Prospettiva dell'ospedale		
Valore	Positivo	Negativo
Clinico	Vedi paziente e medico	Indifferente
Economico	Minori costi per gestione eventi avversi e/o interruzioni del trattamento	Costo del farmaco

Tabella 4c
Analisi dei valori:
prospettiva dell'ospedale

Prospettiva della società		
Valore	Positivo	Negativo
Clinico	Miglioramento della salute e della qualità di vita dei cittadini	Indifferente
Economico	Aumento della produttività lavorativa dei pazienti Riduzione della spesa per la gestione degli effetti collaterali	Costo del farmaco (vedi paziente)

Tabella 3d
Analisi dei valori:
prospettiva della società

BIBLIOGRAFIA

1. Shipton EA. *Tramadol-present and future*. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28:363-74
2. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W et al. *Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic*. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992 Jan;260(1):275-85.
3. Bodalia B, McDonald CJ, Smith KJ, O'Brien C, Cousins L. *A comparison of the pharmacokinetics, clinical efficacy, and tolerability of once-daily tramadol tablets with normal release tramadol capsules*. *J Pain Symptom Manage*.

2003 Feb;25(2):142-9

4. Hummel T, Roscher S, Pauli E, Frank M, Liefhold J, Fleischer W, Kobal G. *Assessment of analgesia in man: tramadol controlled release formula vs. tramadol standard formulation.* Eur J Clin Pharmacol. 1996;51(1):31-8.
5. 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 Mar;52(2):115-21.
6. Petzke F, Radbruch L, Sabatowski R et al. *Slow-release tramadol for treatment of chronic malignant pain—an open multicenter trial.* Support Care Cancer. 2001 Jan;9(1):48-54.
7. Wilder-Smith CH, Hill L, Spargo K, Kalla A *Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects.* Pain. 2001 Mar;91(1-2):23-31
8. Curkovic B, Bernik N. *Three-week open multi-centre study of sustained-release tramadol in various pain conditions.* Arzneimittelforschung. 2003;53(7):503-6.
9. Babul N, Noveck R, Chipman H, Roth SH, Gana T, Albert K. *Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee.* J Pain Symptom Manage. 2004 Jul;28(1):59-71
10. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. *A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance.* Clin Ther. 2001 Aug;23(8):1296-310
11. Tagarro I, Rodriguez MJ. *Impact of Dose Escalation on Tramadol Tolerability.* Poster presented at 3rd World Congress of the World Institute of Pain, Barcelona, 2004, September 21st-25th