



Antonio Mazzotti¹
Eugenio Chiarello² (foto)
Giuseppe Tedesco¹
Gladys Amada Vallejo Rojas¹
Andrea Miti²
Sandro Giannini¹

¹ I Clinica Ortopedica Istituto Ortopedico Rizzoli, Università di Bologna;
² ULSS12 Veneziana.
Ospedale dell'Angelo Venezia Mestre

Utilizzo del diclofenac idrossipropil- β -ciclodestrina nella gestione del dolore post-operatorio in pazienti trattati per chirurgia minore dell'arto inferiore

The use of diclofenac hydroxypropyl- β -cyclodextrin for the management of post-operative pain in patients treated for minor surgery of lower limb

Riassunto

Il Diclofenac 75 mg per via intramuscolare è largamente utilizzato come antidolorifico in chirurgia ortopedica; tuttavia a causa della scarsa solubilità, non può essere somministrato sottocute. Recentemente è stata introdotta in commercio una nuova formulazione di Diclofenac (IdrossiPropil- β -CicloDestrina (HPBCD)) che può essere somministrata anche sottocute e a dosaggi inferiori rispetto al tradizionale 75 mg.

Lo scopo di questo lavoro è di valutare la diminuzione del dolore post-operatorio in chirurgia ortopedica minore dell'arto inferiore e la tollerabilità locale nel sito di inoculo del D. HPBCD rispetto al D. tradizionale.

Nello studio sono stati arruolati 299 pazienti divisi in 3 gruppi: D. HPBCD somministrato sottocute, D. HPBCD somministrato intramuscolo e D. tradizionale somministrato intramuscolo.

I risultati di questo studio hanno dimostrato che la somministrazione sottocute e intramuscolo di D. HPBCD è risultata ben tollerata dai pazienti. Il D. HPBCD, anche a dosaggi più bassi, può rappresentare una valida alternativa alle formulazioni tradizionali disponibili nella gestione del dolore post-operatorio in chirurgia ortopedica minore.

Summary

Diclofenac (D) 75 mg intramuscularly is widely used as a painkiller in minor orthopaedic surgery; however, because of its poor solubility, it cannot be administered subcutaneously. Recently a new formulation of Diclofenac (hydroxypropyl-beta-cyclodextrin HPBCD) has been introduced on the market, that can also be administered subcutaneously and at lower doses than the traditional 75 mg. The purpose of this work is to evaluate the reduction of post-operative pain in minor orthopaedic surgery of the lower limb and the local tolerance at the injection site of D. HPBCD compared to traditional D.

299 patients were enrolled in the study and they were divided into three groups: D. HPBCD administered subcutaneously. D. HPBCD administered intramuscularly and traditional D. administered intramuscularly.

The results of this study demonstrated that administration of D. HPBCD either subcutaneous or intramuscular was well tolerated by patients. The D. HPBCD, even at lower doses, may be a viable solution to traditional formulations available in the management of post-operative pain in minor orthopaedic surgery.

Introduzione

Il Diclofenac sodico è da tempo utilizzato per la sua azione antiinfiammatoria e analgesica nel trattamento sintomatico del dolore acuto e cronico, dall'artrosi alle

Indirizzo per la corrispondenza:

Eugenio Chiarello
ULSS12 Veneziana
Via Paccagnella 11
30174 Mestre (VE)
E-mail: eugenio.chiarello@yahoo.it

spondiliti anchilosanti¹. Oltre a queste patologie trova impiego nella terapia del dolore acuto di spalla (borsiti, tendinopatie), negli stiramenti muscolari e nelle distorsioni, nella sciatalgia, nelle miositi e nel dolore postoperatorio (soprattutto ortopedico, ma anche ginecologico e odontoiatrico)^{2,3}.

Le formulazioni di Diclofenac ad uso parenterale attualmente disponibili sul mercato prevedono, nella maggior parte dei casi, una somministrazione intramuscolare (IM) o endovenosa (EV) e contengono solitamente 75 mg di Diclofenac sodico in un volume di 3 mL; il dosaggio giornaliero varia da 75 a 150 mg die.

Le formulazioni di Diclofenac sodico disponibili per la somministrazione IM contengono glicole propilenico e alcool benzilico (D. PG-BA) che tuttavia è relativamente insolubile. Per la somministrazione EV nel dolore post-operatorio, D. PG-BA richiede una diluizione ≥ 100 ml con infusione lenta in ≥ 30 minuti per minimizzare l'irritazione. Malgrado queste limitazioni, il D. PG-BA è largamente usato, anche in virtù della sua provata efficacia⁴.

Recentemente è stata proposta una nuova composizione di Diclofenac contenente IdrossiPropil-β-CicloDestrina (D. HPβCD); questo eccipiente è in grado di aumentare la solubilità del Diclofenac (fino a 75 mg di principio attivo in un volume di 1 ml) e di permetterne così la somministrazione sotto cute (SC) oltre che la tradizionale somministrazione IM⁵.

Lo scopo di questo lavoro è di descrivere la nostra esperienza nella valutazione del dolore post-operatorio in chirurgia ortopedica minore dell'arto inferiore con D. HPβCD rispetto al tradizionale D.PG-BA.

Materiali e metodi

Lo studio prospettico, randomizzato, a gruppi paralleli con controllo attivo è stato approvato dal nostro comitato etico. Sono stati inclusi ed operati 299 pazienti affetti da: alluce valgo⁶, dita a martello, dita in griffe, lesione meniscale e condropatia.

Sono stati esclusi dallo studio pazienti con patologie gastrointestinali, coagulative, epatiche, renali, cerebrali, cardiache, arteriose o psichiatriche, pazienti con storia di abuso di alcool o droga nei 12 mesi precedenti all'intervento; pazienti in stato di gravidanza o in allattamento al seno; pazienti in trattamento cronico con farmaci potenzialmente in grado di confondere l'interpretazione dei risultati dell'analgia, come aspirina, oppioidi, miorilassanti, inibitori della monoamino-ossidasi, antidepressivi e corticosteroidi. Sono stati inoltre esclusi pazienti con storia di ipersensibilità a Diclofenac o ad altri FANS.

I pazienti sono stati arruolati in caso di dolore post-operatorio da moderato a severo (≥ 4) entro 6 ore dall'intervento e randomizzati in tre gruppi: gruppo 1: D. HPβCD 75 mg

1 ml SC (97 pazienti), gruppo 2: D. HPβCD 75 mg 1 ml IM (102 pazienti) e gruppo 3: D.PG-BA 75 mg 3 ml IM (100 pazienti).

Il trattamento prevedeva per tutti i pazienti una singola somministrazione (SC o IM) nella parte supero-esterna del gluteo per permettere una corretta valutazione della tollerabilità locale.

I pazienti sono stati valutati a 15, 30, 60, 90 minuti e a 3, 6, 12 e 18 ore dalla somministrazione del farmaco, inoltre quando necessario, è stata effettuata una seconda iniezione. In tutti i casi la dimissione è avvenuta in seconda giornata.

L'endpoint primario dello studio è stato quello di valutare la diminuzione del dolore post-operatorio; endpoint secondario: valutare la tollerabilità locale nel sito di incolo. La presenza di arrossamento cutaneo e gonfiore è stata registrata tramite una scala a 4 punti (0 = assente, 1 = lieve, 2 = moderato e 3 = severo). Il punteggio complessivo medio è stato calcolato sommando ogni punteggio della scala per arrossamento e gonfiore nei diversi momenti di osservazione (15, 30, 60, 90 minuti e a 3, 6, 12 e 18 ore dopo la prima iniezione). Il punteggio complessivo variava quindi da 0 (nessuna reazione locale) a 9 (reazione locale severa).

È stato inoltre valutato il dolore nel sito d'incolo tramite Scala Analogica Visiva (VAS) al tempo 0, a 15, 30, 60, 90 minuti e a 3, 6, 12 e 18 ore dopo la prima iniezione. La tollerabilità locale è stata anche valutata in seconda giornata mediante una scala verbale a 5 punti (4 = eccellente; 3 = buona; 2 = sufficiente; 1 = scarsa; 0 = nessuna).

Al paziente è stato fornito un diario per registrare il dolore, tramite VAS da 0 a 100, prima della somministrazione e 15, 30, 60, 90 minuti e 3 e 6 ore dopo la prima iniezione.

Risultati

Sono stati arruolati 299 pazienti. 215 maschi e 84 femmine; l'età media era di 43,72 anni per il gruppo 1; di 45,09 per il gruppo 2 e di 43,98 per il gruppo 3 (Tab. I).

Il dolore post-operatorio medio prima dell'iniezione del farmaco era di $56,15 \pm 12,67$ ($p = 0,8$) ed è rapidamente diminuito, fino ad arrivare ad una VAS media a 6 ore dopo la somministrazione, di $10,74 \pm 15,74$ senza nessuna differenza significativa tra i gruppi ($p = 0,3$) (Fig. 1).

I pazienti che hanno avuto una seconda iniezione a causa della persistenza del dolore sono stati 10 (10,3%) per il gruppo 1; di 18 (17,6%) per il gruppo 2 e di 12 (12,0%) per il gruppo 3.

L'efficacia complessiva della terapia analgesica è stata valutata dai pazienti come buona o ottima nel 93,8% dei casi nel gruppo 1, 93,2% nel gruppo 2 e 90% nel gruppo 3 (Tab. II).

Tabella I. Anagrafica dei pazienti.

	Gruppo 1 D. HPBCD SC	Gruppo 2 D. HPBCD IM	Gruppo 3 D. PG-BA IM
N	97	102	100
Femmine	25 (25,8%)	29 (28,4%)	30 (30,0%)
Maschi	72 (74,2%)	73 (71,6%)	70 (70,0%)
Età (anni)			
Media \pm sd	43,72 \pm 11,08	45,09 \pm 11,13	43,98 \pm 11,12
Mediana	45	44	44
Range (min - max)	18-64	18-65	20-64

Tabella II. Valutazione dell'efficacia riferita dai pazienti.

	Gruppo 1 D. HPBCD SC (n = 97)	Gruppo 2 D. HPBCD IM (n = 102)	Gruppo 3 D. PG-BA IM (n = 100)
Nessuna	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Scarsa	1 (1,0%)	1 (1,0%)	3 (3,0%)
Sufficiente	5 (5,2%)	6 (5,9%)	5 (5,0%)
Buona	41 (42,3%)	52 (51,0%)	41 (41,0%)
Eccellente	50 (51,5%)	43 (42,2%)	49 (49,0%)

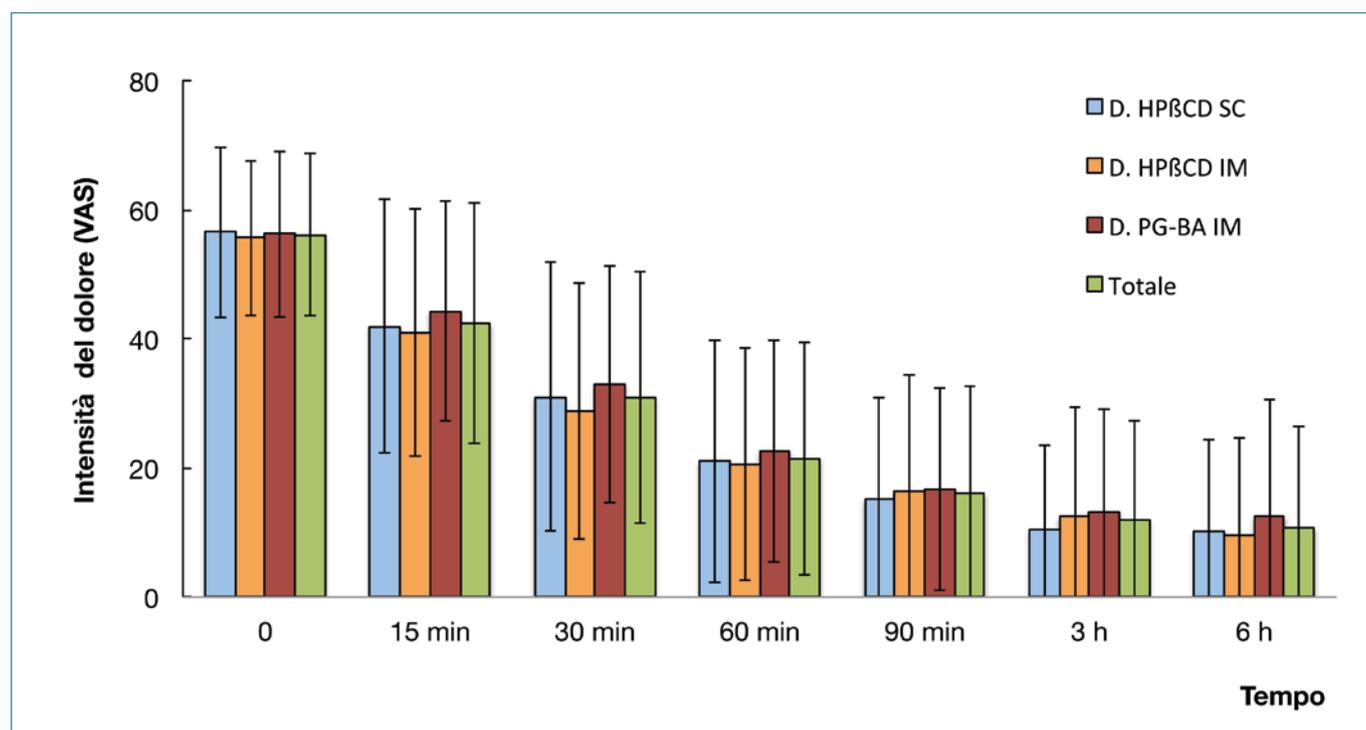
**Figura 1.** Intensità del dolore in funzione del tempo (prima dell'iniezione fino a 6 ore dopo).

Tabella III. Valutazione dell'efficacia riferita dagli sperimentatori.

	Gruppo 1 D. HPBCD SC (n = 97)	Gruppo 2 D. HPBCD IM (n = 102)	Gruppo 3 D. PG-BA IM (n = 100)
Nessuna	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)
Scarsa	1 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Sufficiente	1 (1,0%)	1 (1,0%)	6 (6,0%)
Buona	32 (33,0%)	47 (46,1%)	35 (35,0%)
Eccellente	63 (64,9%)	53 (52,0%)	57 (57,0%)

L'efficacia complessiva della terapia analgesica è stata valutata dagli sperimentatori come buona o ottima nel 97,9% dei casi nel gruppo 1, 98,1% nel gruppo 2 e 92% nel gruppo 3 (Tab. III).

Non si sono osservate differenze statisticamente significative tra i tre gruppi per quanto riguarda la tollerabilità locale (arrossamento e gonfiore), eccezion fatta per gonfiore persistente nel gruppo trattato con D. HPBCD SC. ($0,50 \pm 0,98$ per il gruppo 1; $0,32 \pm 0,67$ per il gruppo 2 e $0,27 \pm 0,52$ per il gruppo 3).

Il 56,7% dei pazienti del gruppo 1, il 65,7% dei pazienti del gruppo 2, e il 67,0% dei pazienti del gruppo 3 non ha riportato alcuna reazione locale dopo l'iniezione, con una differenza non statisticamente significativa tra i trattamenti. Il dolore nel sito d'iniezione nel corso del tempo ha mostrato alcune differenze statisticamente significative tra i gruppi: gruppo D. HPBCD SC vs. gruppo D. HPBCD IM: $p = 0,004$; gruppo D. HPBCD SC vs. gruppo D. PG-BA: $p = 0,037$. Il dolore nel sito di inoculo è in ogni caso diminuito rapidamente e quasi scomparso dopo 15 minuti e non sono state riscontrate altre differenze tra i diversi gruppi di trattamento (Fig. 2). La valutazione globale sulla tollerabilità locale è stata buona o eccellente in oltre il 90% dei pazienti. La percentuale di pazienti con eventi avversi e reazioni avverse da farmaci (ADR) è stata lievemente più alta nei pazienti del gruppo trattato con D. HPBCD SC rispetto a quelli trattati con D. HPBCD IM e D. PG-BA, ma senza differenze statisticamente significative.

Degli eventi avversi registrati, quasi tutti (dal 90% al 95%) erano rappresentati da reazioni locali nel sito di somministrazione: 37,1% per il gruppo 1; 24,5% per il gruppo 2 e 26% per il gruppo 3. Il dolore nel sito di iniezione è stato registrato nel 2% dei pazienti nel gruppo 1; nel 3,9% dei pazienti nel gruppo 2 e nel 1% dei pazienti per il gruppo 3.

Discussione

Il dolore post-operatorio acuto da moderato a severo in interventi di chirurgia ortopedica minore è normalmente

gestito con oppioidi, anestetici locali e FANS. I vecchi analgesici oppioidi sono stati per lungo tempo la terapia primaria per il dolore post-operatorio da moderato a severo, ma sono associati a ben noti effetti avversi, come la depressione respiratoria, la nausea e il vomito, il prurito e la ritenzione urinaria⁷. I FANS non selettivi sono efficaci analgesici e sono stati utilizzati come alternativa agli oppioidi o in aggiunta a questi ultimi per ridurre il consumo, con lo scopo di limitare gli effetti avversi. I FANS tradizionali possono essere somministrati per via orale e per via intramuscolare: la via orale è spesso preferita dai pazienti perché permette l'autosomministrazione ma presenta anche delle complicazioni come la gastrolesività da contatto, inoltre l'azione analgesica è più lenta rispetto alla somministrazione IM o EV; l'utilizzo di FANS per via intramuscolare è sicuramente poco pratica e se non somministrata da personale esperto c'è il rischio di provocare un ascesso, danni ai muscoli o lesionare dei vasi. Il Diclofenac è un FANS non selettivo molto efficace e ben tollerato, raccomandato per il trattamento del dolore acuto e cronico per le patologie infiammatorie⁸. Il complesso D. HPBCD è preparato utilizzando l'HydroxyPropyl-β-CycloDestrina che ne incrementa la solubilità in acqua rispetto alle β-ciclodestrine non modificate e consente di poter sciogliere fino a 75 mg di Diclofenac sodico in 1 ml di acqua. Uno studio di bioequivalenza ha paragonato la biodisponibilità di una singola somministrazione SC e IM di D. HPBCD da 75 mg/1 ml con il D. PG-BA 75 mg/3 ml somministrato per via IM in 24 volontari sani⁹. I risultati non hanno mostrato differenze significative nella tollerabilità locale tra D. HPBCD 75 mg/1 ml SC e IM e la formulazione D. PG-BA IM. È stata valutata inoltre la biodisponibilità e la linearità di dose di una singola somministrazione SC di D. HPBCD a tre differenti dosaggi (25, 50 e 75 mg/ml) in soggetti sani ed è stato dimostrato che il profilo della tollerabilità locale di D. HPBCD SC è sovrapponibile nei tre dosaggi.

Per questo motivo, la disponibilità di tre differenti dosaggi, consente la somministrazione della minima dose effi-

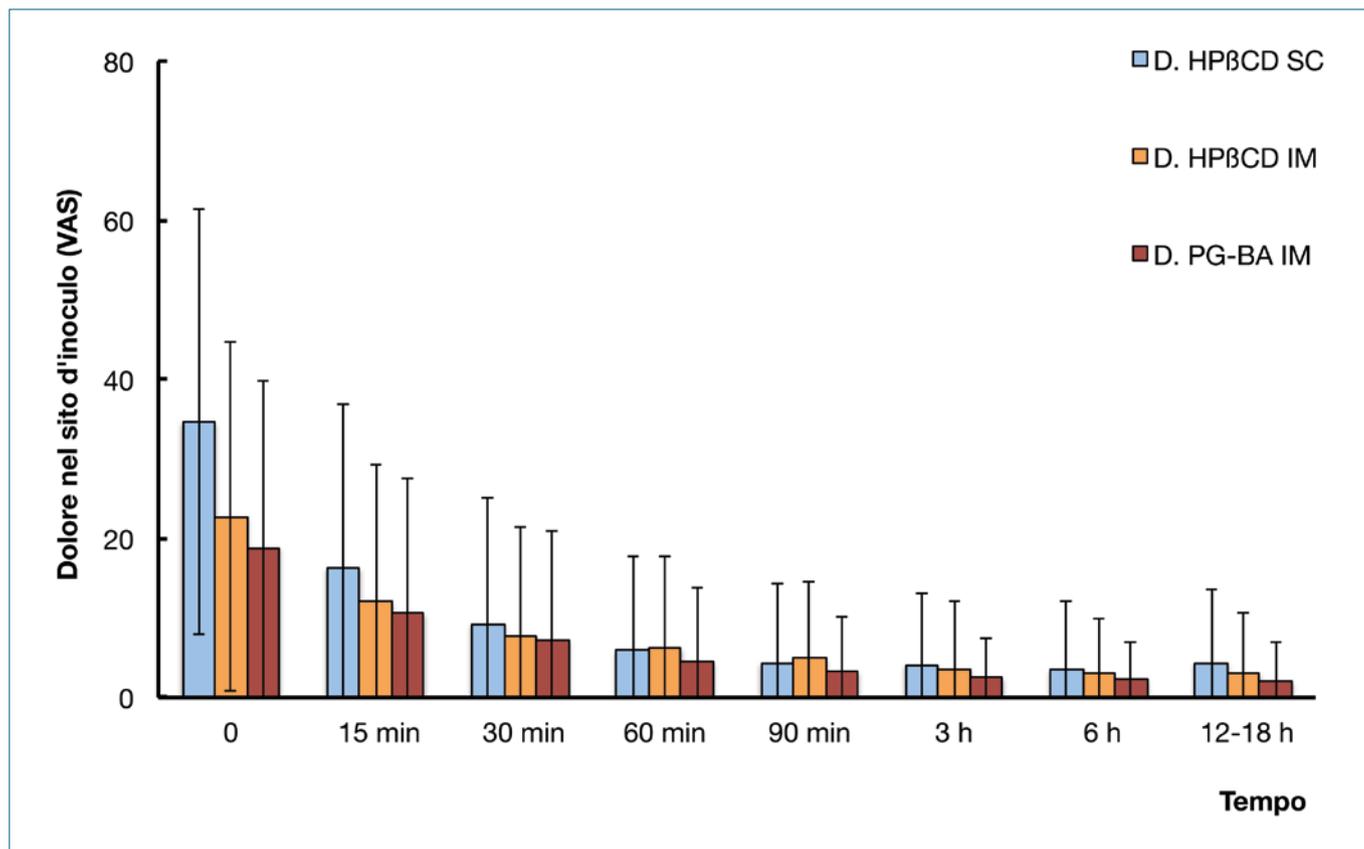


Figura 2. Variazione del dolore nel sito d'inoculo in funzione del tempo. Differenza statisticamente significativa tra il gruppo D. HPβCD SC vs gruppo D. HPβCD IM: $p = 0,004$ e tra gruppo D. HPβCD SC vs gruppo D. PG-BA: $p = 0,037$ al tempo 0 fino a 15 minuti.

cace riducendo il rischio di effetti collaterali e permette di attuare un trattamento personalizzato in base alla massa corporea: somministrazione di 25 mg/ml nel paziente fragile o sottopeso; 50 mg/ml nei pazienti normopeso o sovrappeso; 75 mg/ml nei pazienti obesi o in quelli non responders ai dosaggi inferiori.

Il D. HPβCD può essere iniettato sia IM sia SC grazie al volume ridotto, cosa che attualmente, con le formulazioni di D. PG-BA 75mg/3 ml, non è consentita.

Studi di farmacocinetica¹⁰ hanno valutato la biodisponibilità di D. HPβCD somministrato SC in tre diverse parti del corpo (quadricipite, gluteo e addome), evidenziando una biodisponibilità di D. HPβCD paragonabile per tutti e tre i siti di somministrazione.

Dietrich et al.⁵ hanno studiato l'efficacia di D. HPβCD 25 e 50 mg/ml somministrato come singola iniezione SC nel trattamento del dolore associato a chirurgia dentale estrattiva di grado da moderato a severo in 306 pazienti. La tollerabilità locale è stata giudicata eccellente o buona da oltre il 70% dei pazienti e da più dell'80% degli sperimentatori, non sono state registrate reazioni avverse serie

e una singola somministrazione di D. HPβCD SC 25 mg, 50 mg e 75 mg è risultata efficace e ben tollerata per il trattamento di dolore acuto di grado da moderato a severo. I risultati da noi ottenuti hanno mostrato una simile tolleranza locale del Diclofenac HPβCD 75 mg SC rispetto alla somministrazione IM.

Sulla base dei risultati osservati nello studio, le reazioni localizzate al sito d'inoculo, sono risultate lievemente più marcate nei pazienti trattati per via SC; tale tendenza è già stata osservata da altri studi condotti su farmaci a somministrazione SC (sia principi attivi che placebo)¹¹. Questo potrebbe dipendere dalla minor profondità delle iniezioni SC che rendono reazioni locali, come gonfiore e arrossamento, più evidenti rispetto alle iniezioni IM; un edema muscolare può essere infatti di più difficile palpazione e gli ematomi possono risultare meno evidenti. Per quanto più frequenti, le reazioni da noi osservate in tutti i tipi di trattamento sono risultate comunque trascurabili. L'ottima tollerabilità locale è confermata anche dal fatto che più del 60% dei pazienti in ogni gruppo di trattamento ha assegnato punteggio 0 alle reazioni locali. In più del 90% dei

casi inoltre, le valutazioni sulla tollerabilità globale, sono state ritenute buone o eccellenti. Il dolore nel sito d'iniezione, subito dopo la somministrazione del farmaco, è stato in genere moderato, ma diminuiva, fino a scomparire in soli 15 minuti.

La differenza significativa, in termini di dolore nei primi minuti dopo l'iniezione, tra Diclofenac 75 mg SC e la formulazione IM è da ricollegare alla differente distribuzione dei nocicettori nei tessuti sottocutaneo e intramuscolare¹². Il dolore post chirurgico è rapidamente diminuito in tutti e tre i gruppi di pazienti, senza differenze significative.

Oltre a permettere di intraprendere un trattamento antidolorifico efficace, già dosi estremamente basse (25mg/ml), la formulazione sottocutanea offre molteplici vantaggi: la somministrazione IM può non essere indicata in pazienti con inadeguata massa muscolare; la somministrazione SC è una via più semplice e consente al paziente di auto-somministrarsi il farmaco e ciò potrebbe anche rappresentare un'opzione più economica se comparata con le altre vie attualmente disponibili per l'iniezione di Diclofenac; infine la possibilità di iniettare il farmaco SC garantisce anche una maggior sicurezza nella procedura, riducendo la possibilità d'insulto a strutture nervose e vascolari grazie ad un ago di minori dimensioni¹³.

Uno studio sulla tollerabilità locale del D. HPβCD nei conigli dopo somministrazione IM e SC¹⁴ ha mostrato maggiori reazioni in termini di necrosi e risposta infiammatoria a carico dei tessuti muscolari rispetto a quelli sottocutanei.

Conclusioni

La letteratura e gli studi da noi condotti dimostrano che D. HPβCD SC, IM e D. PG-BA IM impiegati nel trattamento del dolore post-operatorio in chirurgia minore dell'arto inferiore risultano ugualmente ben tollerati dal paziente e non sono associati ad importanti reazioni avverse⁵. La somministrazione SC di D. HPβCD, anche a dosaggio molto basso, può rappresentare una valida alternativa alle tradizionali formulazioni di Diclofenac disponibili, soprattutto quando la somministrazione IM può essere difficoltosa o non percorribile.

Bibliografia

- Todd PA, Sorkin EM. Diclofenac sodium. *A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy*. Drugs 1988;35:244-85.
- McCormack PL, Scott LJ. *Diclofenac sodium injection (Dyloject): in postoperative pain*. Drugs 2008;68:123-30.
- Panariello L, Ayala F. *Nicolau syndrome following intramuscular diclofenac injection: a case report*. Dermatol Ther 2008;21(suppl 1):S10-S12.
- McCormack PL, Scott LJ. *Diclofenac sodium injection (Dyloject): in postoperative pain*. Drugs 2008;68:123-30.
- Dietrich T, Leeson R, Gugliotta B, et al. *Efficacy and safety of low dose subcutaneous diclofenac in the management of acute pain: a randomized double-blind trial*. Pain Pract 2014;14:315-23.
- Giannini S, Faldini C, Nanni M, et al. *A minimally invasive technique for surgical treatment of hallux valgus: simple, effective, rapid, inexpensive (SERI)*. Int Orthop 2013;37:1805-13.
- Wang J, Liu GT, Mayo HG, et al. *Pain management for elective foot and ankle surgery: a systematic review of randomized controlled trials*. J Foot Ankle Surg 2014 Jun 18. pii: S1067-2516(14)00218-X.
- Barden J, Edwards J, Moore RA, et al. *Single dose oral diclofenac for postoperative pain*. Cochrane Database Syst Rev 2004;(2):CD004768.
- Zeitlinger M, Rusca A, Oraha AZ, et al. *Pharmacokinetics of a new diclofenac sodium formulation developed for subcutaneous and intramuscular administration*. Int J Clin Pharmacol Ther. 2012;50:383-90.
- Salomone S, Piazza C, Vitale DC, et al. *Pharmacokinetics of a new subcutaneous diclofenac formulation administered to three body sites: quadriceps, gluteus, and abdomen*. Int J Clin Pharmacol Ther 2014;52:129-34.
- Ajana F, Sana C, Caulin E. *[Are there differences in immunogenicity and safety of vaccines according to the injection method?]* Med Mal Infect 2008;38:648-57.
- Arendt-Nielsen L, Yarnitsky D. *Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera*. J Pain 2009;10:556-72.
- Prettyman J. *Subcutaneous or intramuscular? Confronting a parenteral administration dilemma*. Medsurg Nurs 2005;14:93-8.
- Study for evaluation of local tolerance after repeated daily i.m. and s.c. injection during 2 or 7 days in the rabbit*. Centre de Recherches Biologiques (CERB, France) (Study n° 20040436TL). Baugy, October 5, 2004 (Module 4.2.3.6).