

TERAPIA DEL DOLORE IN ONCOLOGIA



DR. ROBERTO MAGAROTTO
DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA
S.CUORE –NEGRAR /VR

10 Aprile 2019



OSPEDALE SENZA DOLORE (2001)

OSPEDALE-TERRITORIO SENZA DOLORE(2010)

- Oggi, anche nelle istituzioni più avanzate, il dolore continua ad essere **una dimensione cui non viene riservata adeguata attenzione**, nonostante sia stato scientificamente dimostrato quanto la sua presenza sia invalidante dal punto di vista fisico, sociale ed emozionale
- Il medico ancora oggi é portato a considerare il dolore un **fatto secondario rispetto alla patologia di base** cui rivolge la maggior parte dell'attenzione e questo atteggiamento può estendersi anche ad altre figure coinvolte nel processo assistenziale.





Dolore difficile – quando il dolore da cancro non viene abolito:

- 1. esiste un livello soglia del dolore non controllato nelle scale di misurazione?**
- 2. vi sono variazioni individuali del grado di sopportazione !!
(componente emotiva nell'elaborazione cerebrale / fattori culturali)**

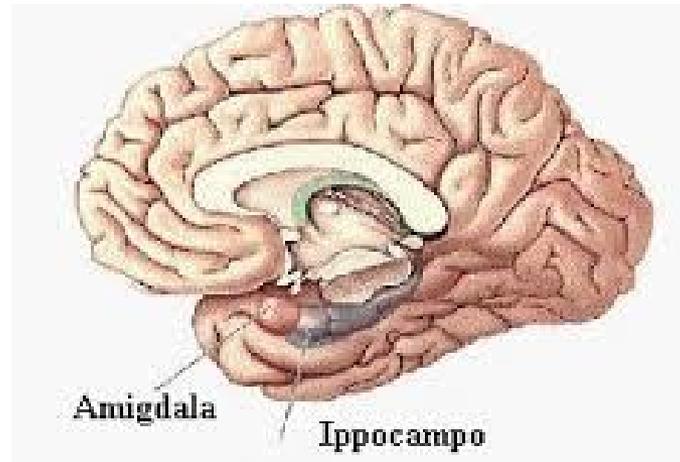
RILEGGENDO LA LETTERATURA... COME VALUTARE SE LA TERAPIA ANALGESICA È STATA EFFICACE?

Una riduzione del 30% rispetto al dolore di partenza viene considerata una buona risposta alla terapia		
Baseline	Pain reduction	Pain outcome
10-7	3	7-4
6-4	2	4-2
3-1	1	2-0

Kaasa S, International Consensus EAPC



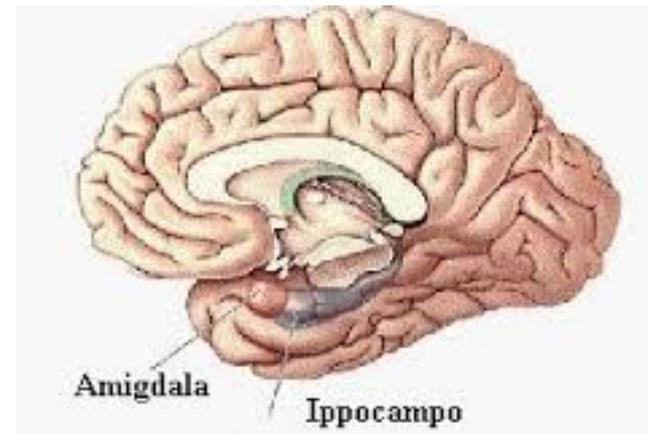
LA MEMORIA DEL DOLORE



**Il giro dentato dell'ippocampo sembra essere una delle due aree del cervello dove si generano nuovi neuroni!!!
nelle reti ippocampali si elaborano i ricordi**

EFFETTO PLACEBO

- Gli studi di *neuroimaging* del cervello umano hanno indicato che alcune strutture, come **lo striato** e **l'amigdala**, possono elaborare stimoli in ingresso – in particolare di ricompensa o di minaccia - prima che questi raggiungano la coscienza, e quindi possono mediare effetti cognitivi e comportamentali di cui non si è consapevoli.



TIPI DI DOLORE ONCOLOGICO

Dolore somatico

Dolore viscerale

Dolore Neuropatico

Dolore Osseo

Dolore misto



Caratteristiche del dolore

intensità, diffusione anatomica, andamento temporale

Caratteristiche del Paziente

Attesa di vita, qualità di vita residua, diagnosi eziopatogenetica accurata, efficacia di precedenti terapie

Analgesico adeguato

rispetto della quantità del dolore, rispetto della qualità del dolore

Profilassi degli effetti avversi

prescrivendo una terapia cronica se ne devono prevedere anche gli effetti indesiderati (ad esempio la stipsi causata dall'uso di oppiacei)

Criteri di orientamento terapeutico

Dosi adeguate

Posologia corretta ed effetto tetto

Orari fissi di somministrazione

il dolore cronico, per definizione, persiste: va prevenuto, non inseguito al momento della sua ricomparsa per questo è necessario conoscere la farmacocinetica e la farmacodinamica del farmaco impiegato

Via di somministrazione razionale

privilegiare la via orale o comunque la meno invasiva, in considerazione della cronicità della terapia e della compliance del paziente



OPPIOIDI (OPION /SUCCO)



Lattice dalle capsule immature del papaverum somniferum



Somministrare o far assumere i farmaci antalgici ad orari fissi in modo da **coprire le 24 h** (around the clock: ogni 4-6h, 8 , 12 h , 24 h) ☺

Prevedere terapia al bisogno di facile gestione
(oggi : os , ev, transmucoso orale, spray nasale)

Dose **1/6 della dose di fondo** : se 60 mg ev =10 mg morfina
Se 120 mg ev = 20 mg morfina

☺1° edizione 1986 WHO cancer pain guidelines



Oppioidi – durata di azione

Azione Rapida

Morfina Cl e.v.

Buprenorfina e.v.

Fentanyl e derivati per uso anestesiológico

Fentanyl transmucosale (buccale e nasale)

Indicati per il
controllo del
BTcP

Azione Pronta

Morfina Solfato Solfato sol. (orale)

Ossicodone(+paracetamolo)

Tramadoló

Codeina (+ paracetamolo)

Azione Prolungata

Morfina Solfato S.R. (orale)

Buprenorfina Transdermica

Fentanyl TTS (transdermica)

Ossicodone S.R. (orale)

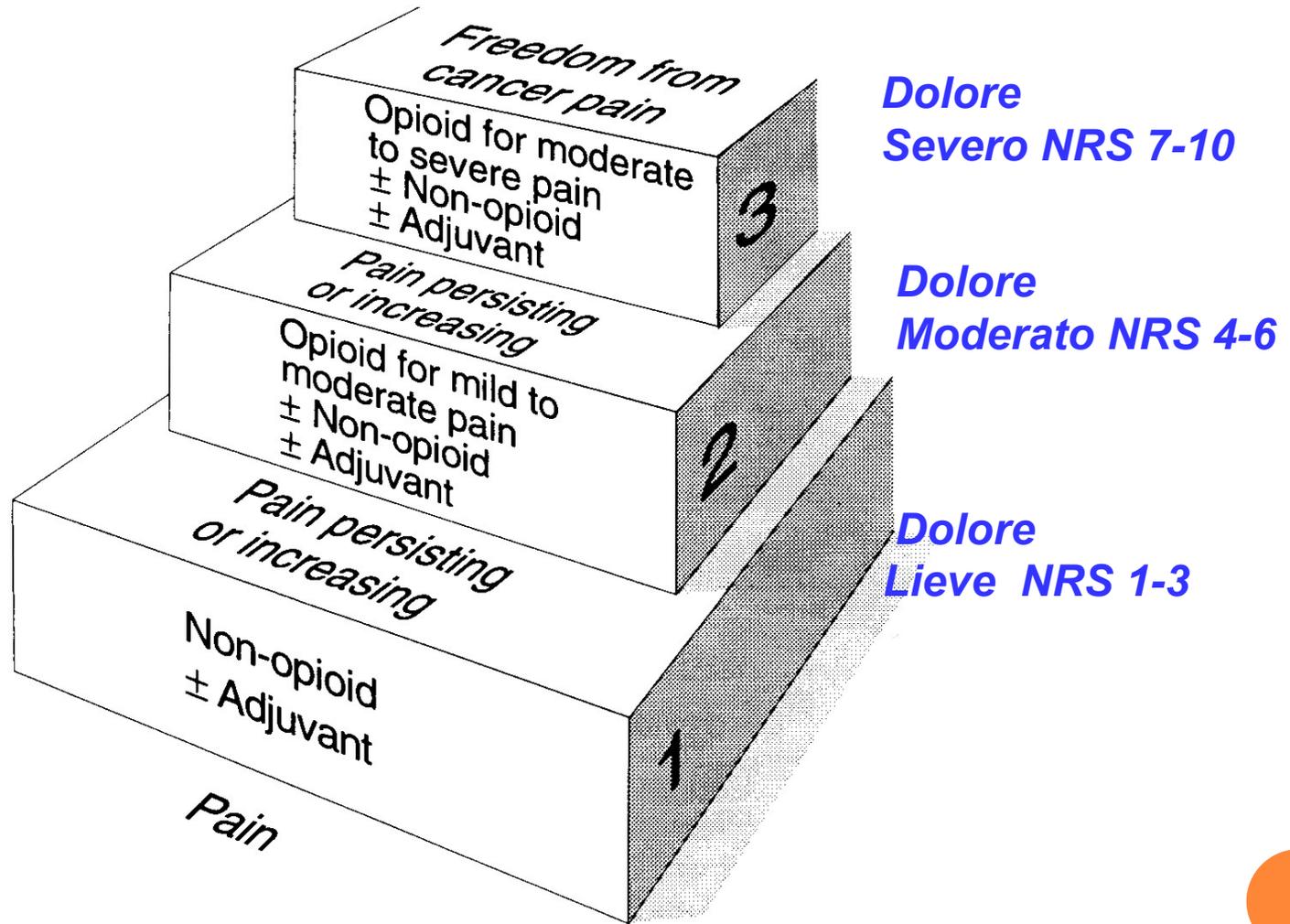
Metadone soluzione (orale)

Idromorfone (orale)

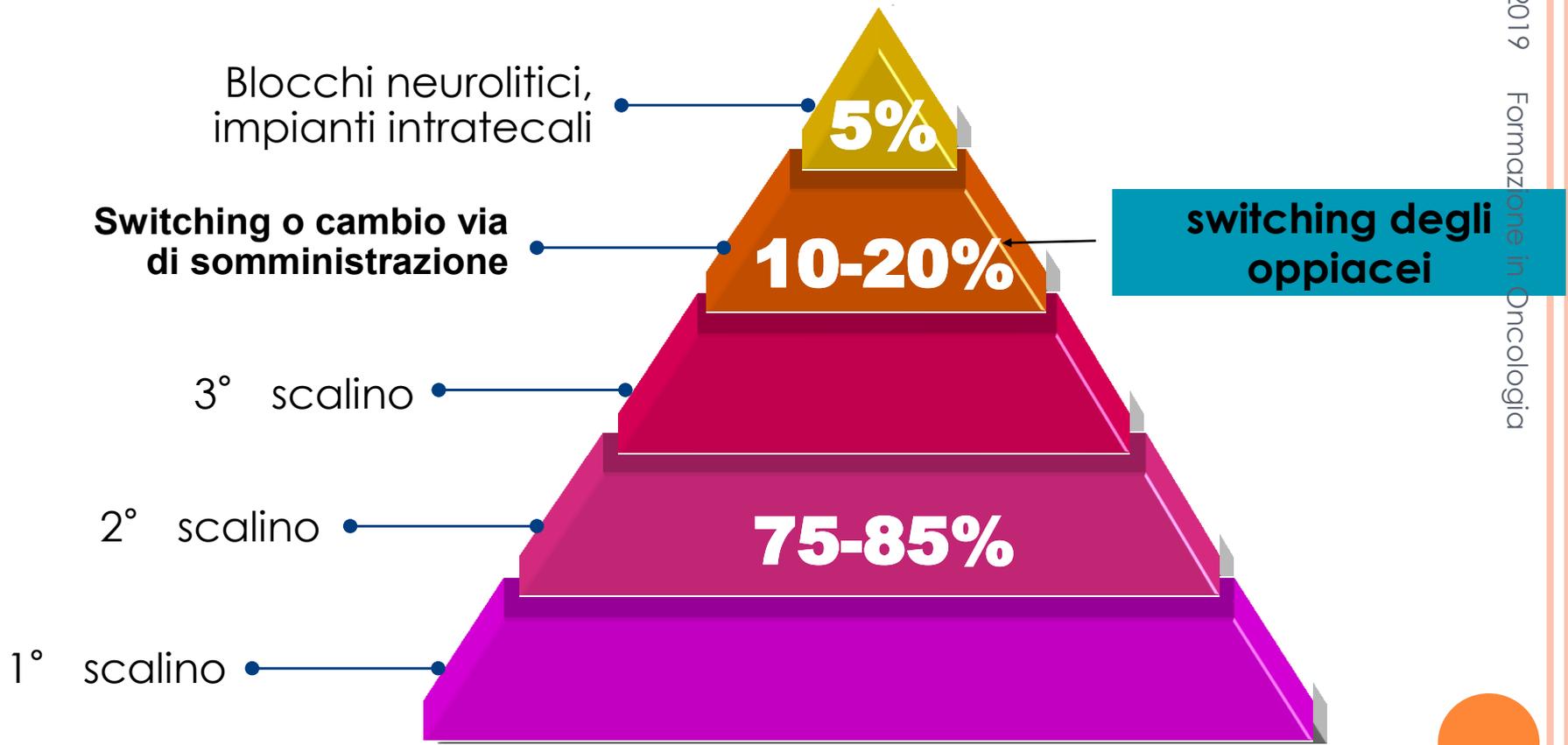
Tramadoló SR



SCHEMA WHO 1996



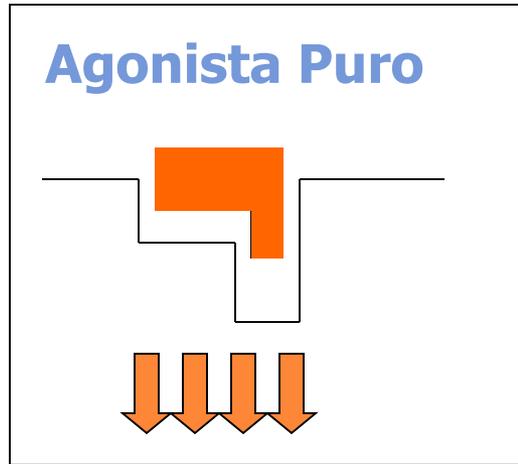
TERAPIA DEL DOLORE PIRAMIDE (SCALA A 5 GRADINI)



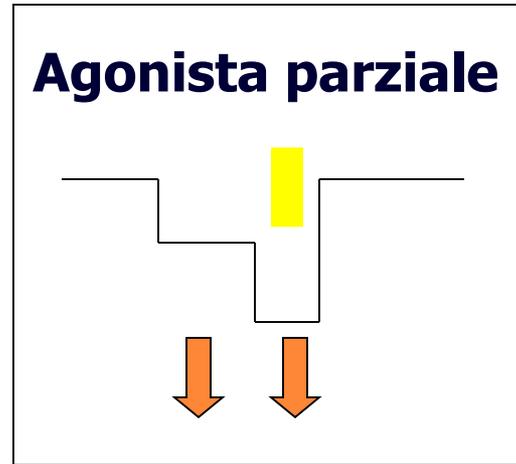
OPIOID RECEPTORS

Function	Opioid Receptor	Action
Analgesia	μ , κ , σ	Pain Relief
Respiratory	μ , κ , σ	Depression of function
Cough	μ	Depression
Immune function	μ	Inhibition
Skin	μ	Itch
Gastrointestinal Tract	μ , κ , σ	Dysfunction
Urinary Tract	μ	Dysfunction
Sedation	μ , κ	Increased
Pupil Effects	μ , κ	Miosis

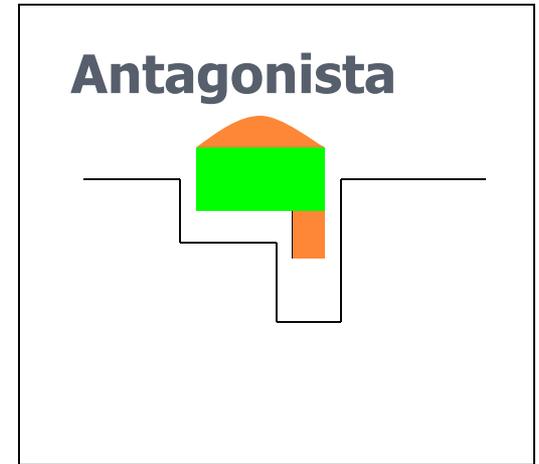
UN OPPIACEO PUO' COMPORTARSI COME:



Morfina
Fentanyl



Buprenorfina
Tramadolo
Codeina



Naloxone



EFFETTO TETTO

- Tramadolo : 400 mg
- Tapentadolo : 500 mg
- Paracetamolo = 4000 mg (tossicità epatica)
- FANS : oltre i dosaggi consigliati l'efficacia non aumenta (attenzione a gastrolesività e nefrotossicità)
- Morfina, ossicodone , idromorfone , fentanyl : **non c'è effetto tetto (compatibilmente con gli effetti collaterali)**



Nei pazienti con terapia oppioide continuativa:

E' sempre necessario mantenere una buona idratazione!

Contro la nausea-intensa/ vomito :

Profilassi con metoclopramide per 3-5 gg poi l'effetto tende a scomparire

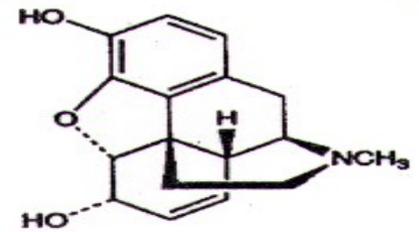
Usare lassativi con regolarita' per gestire la stipsi

Se stipsi severa precedente: usare l'associazione ossicodone+naloxone (max 160 mg al di)

In alternativa : naloxegol 1 cpr al di' (farmaco anti-mu intestinali)



MORFINA



La morfina è una molecola idrofila , per cui il passaggio attraverso la BEE , è abbastanza lento.

Il metabolismo della morfina è epatico , e da luogo a 2 metaboliti attivi , la morfina 3 glicuronide , e la morfina 6 glicuronide.

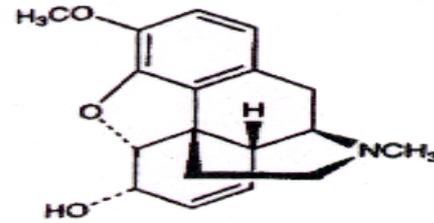
M3G(57-74%)= non ha azione analgesica , ma è responsabile di effetti centrali come Mioclono, convulsioni ed allucinazioni, Su questi effetti il NALOXONE E' INEFFICACE.

M6G(5-12%)= proprietà analgesiche analoghe ed effetti collaterali , pari a 4 volte superiore a quella della morfina stessa quando somministrata sottocute.

I loro effetti tendono quindi a sommarsi soprattutto nei pazienti con ridotta funzionalità renale, poiché l'escrezione degli stessi avviene per via renale.



CODEINA



E' caratterizzata da

- Presenza di metaboliti **ATTIVI** (derivati della **MORFINA**) prodotti a livello epatico ed eliminati per via renale
- Picco plasmatico raggiunto dopo 30-60 minuti.
- L'emivita plasmatica è pari a 2-3 ore.
- La dissociazione dai recettori mu per la forma orale porta a una
- **somministrazione ogni 4-6 ore.**

Metabolismo attraverso CYP2D6: attenzione all'intossicazione nei pazienti con varianti geniche comportanti metabolismo ultrarapido (5,5% degli europei , 20-25% razza nera)

Divieto di somministrazione sotto i 12 anni

Nel Tachidol /Coefferalgan : paracetamolo 500 mg (tetto 4 gr) + 30 mg codeina =3 mg morfina

(4 cpr di tachidol =120 mg codeina=12 mg morfina orale)



Ossicodone

La disponibilità per via orale è notevolmente superiore della morfina (superiore al 60%). E' metabolizzato dal citocromo CYP2D6 ad ossimorfone ed un metabolita predominante inattivo, il nor-oxycodone.

Non ci sono i rischi legati ai metaboliti neuro-eccitatori della morfina

Per ridurre l'impatto della stipsi puo' venire associato a dosi medio-basse al **naloxone** che contrasta l'effetto oppioide sulla peristalsi intestinale : Targin 5-10-20-40 mg di ossicodone (max consentito 80 mg x 2)



Ossicodone ev

E' disponibile da poco anche la formulazione ev – da 10 e 50 mg

— non avendo metaboliti tossici e' dimostrato aver efficacia con minor effetti collaterali nei paziente con delirio da morfina (puo' essere utile nelle fasi terminali)

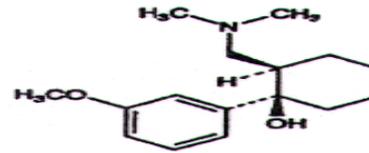
Stabile per > 24h ; compatibile con scopolamina, desametasone, aloperidolo, midazolam, clorpromazina, metoclopramide

Ossicodone os-ev : 2:1

Morfina ev-ossicodone ev 3:2



TRAMADOLO



cpr 50—200 mg

Agisce sul reuptake della serotonina (maggiormente) e della noradrenalina ne incrementa i livelli , con riduzione dell'eccitabilità nocicettiva dei recettori spinali.

- Somministrato per via orale presenta una biodisponibilità pari al 70-100%, raggiunge la max concentrazione entro 2 ore,e presenta un'emivita di 5-6 ore. Molecola Idrofila.

- Metabolizzato nel fegato , dove il principale metabolita(85%), attivo

2 -4 volte più del tramadolo stesso, viene eliminato per **via renale**.

- La dissociazione dai recettori m per la **forma IR** porta a una somministrazione ogni 6 ore, mentre la forma SR con più lunga durata d'azione richiede una somministrazione ogni **8-12 ore**



TAPENTADOLO

50- 250 mg (dose tetto 500 mg) ; ogni 12 h

○ Tapentadolo rappresenta il capostipite di una nuova proposta classe farmacologica denominata **MOR-NRI** (agonista dei recettori mu-oppioidi e inibitore della ricaptazione della noradrenalina), Entrambi i meccanismi d'azione MOR e NRI, contribuiscono in modo complementare all'efficacia di tapentadolo nel dolore neuropatico e nocicettivo.

A livello spinale tapentadolo riduce i messaggi ascendenti del dolore attivando i recettori degli oppioidi e quindi inibendo la trasmissione dei segnali dolorosi. Inoltre tapentadolo inibisce il reuptake della noradrenalina; come conseguenza si ha un aumento dei livelli di noradrenalina nella giunzione sinaptica e l'attivazione dei recettori alfa2 a livello della membrana post-sinaptica. Ciò determina **l'inibizione della trasmissione del dolore al talamo, struttura coinvolta nell'elaborazione cosciente del dolore. La combinazione di questi due meccanismi d'azione in un'unica molecola può rappresentare un vantaggio in condizioni che spesso coinvolgono una componente del dolore sia nocicettiva, sia neuropatica**

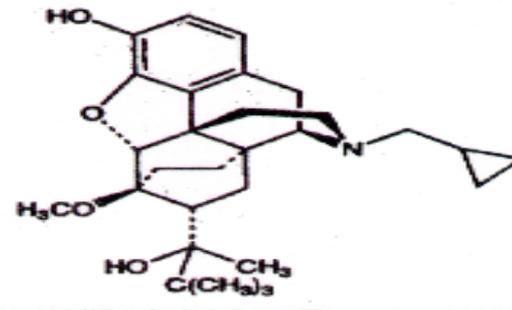


TAPENTADOLO VS TRAMADOLO

- Tramadolo e' metabolizzato dal sistema del citocromo P450, che e' polimorfico negli esseri umani (poor metabolizers); il tapentadolo no
- L' Analgesia del tramadolo segue prevalentemente la via dell'inibizione del re-uptake della serotonina - nel caso del tapentadolo prevalentemente della noradrenalina
- Il tapentadolo piu' efficace nel dolore cronico (ruolo delle vie discendenti, elaborazione cosciente) che in quello acuto; sembra dare meno nausea e vomito



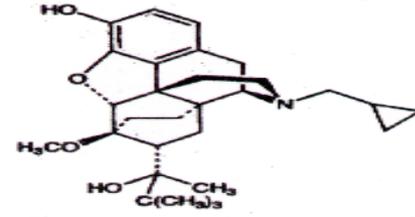
BUPRENORFINA



- Se somministrato contemporaneamente ad altro oppioide mu agonista, _ funge da ANTAGONISTA (in modo simile al NALOXONE), spiazzando l'agonista del recettore.
- Dopo somministrazione sublinguale , la biodisponibilità e' = al 50-60%.
- La molecola è lipofila e si lega al 90% alle proteine plasmatiche.
- La dissociazione dai recettori mu per la forma IM o SL porta a una somministrazione ogni 4-6 ore
- La formulazione transdermica e' efficace per 72 h



BUPRENORFINA



- La lunga emivita (6-9 ORE) di BUPRENORFINA e la produzione di un metabolita attivo (anche se poco efficace) può comportare il rischio di accumulo.
- Quando BUPRENORFINA , viene somministrata ad alte dosi (di solito ev) il naloxone non è in grado di antagonizzare completamente i suoi effetti.



IDROMORFONE

L'idromorfone è un oppioide semisintetico, **agonista puro dei recettori mu**, dotato di proprietà farmacologiche e farmacocinetiche molto simili a quelle della morfina e **una potenza 5-7,5 volte superiore**. **8mg JURNISTA = 40 mg morfina orale**

Somministrato per via orale, viene assorbito rapidamente, ma in modo incompleto dal tratto gastrointestinale, con una biodisponibilità media del 50%. Presenta un elevato volume di distribuzione tessutale **L'emivita plasmatica** dell'idromorfone in compresse a rilascio modificato è di circa **16 ore**.

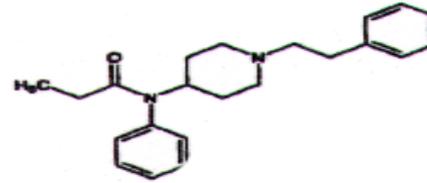
Il farmaco viene metabolizzato a livello epatico ed eliminato con le urine sotto forma di idromorfone coniugato, diidroisomorfina e diidromorfina.

Nei pazienti con clearance della creatinina di 40-60 ml/min, i livelli ematici di idromorfone risultano 2 volte più elevati rispetto alla norma, anche se l'emivita di eliminazione rimane invariata³; **nei pazienti con insufficienza renale grave, l'emivita viene, invece, triplicata ed è necessario prevedere un maggiore intervallo tra le dosi.**

cpr da : 4- 8-16-32-64 mg ogni 24 h



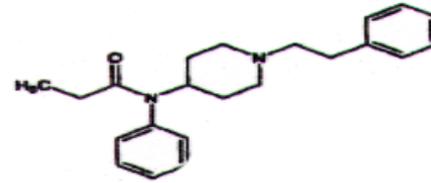
FENTANYL



- **Agonista puro (NO EFFETTO TETTO) e selettivo dei recettori m.**
- **Elevata LIPOFILIA (SNC)**
- **Elevato effetto analgesico.**
- **Metabolismo epatico con produzione di metaboliti INATTIVI**
- **La dissociazione dai recettori m per la forma IM porta a una somministrazione ogni 1-2 ore, mentre la forma transdermica con più lunga durata d'azione sino 72 ore(talora occorre sostituirlo dopo 60 h)**



FENTANYL



- Nella forma TTS per particolare la cessione del farmaco si raggiunge il livello plasmatico utile per l'analgesia **nelle 18-24 ore** , ma solo per la prima applicazione.
- Con la forma TTS non si ha passaggio gastroenterico.
- Comporta **una minore incidenza di stipsi** rispetto alla morfina
- Escrezione epato-biliare



SWITCHING DEGLI OPPIOIDI

- *Tramadol* **5 /1** *morfina* per os (300 mg= 60 mg)
- *Tapentadol* **2,5:1** *morfina* per os (250 mg=50 mg)
- *Idromorfone* **1/5** *morfina* per os (8 mg = 40 mg)
- *Ossicodone* **1.5/2** *morfina* per os (40 mg = 60-80 mg)
- *Fentanyl* 25 = 60 mg *morfina* per os (75= 180 mg per os , 100= 240 mg)



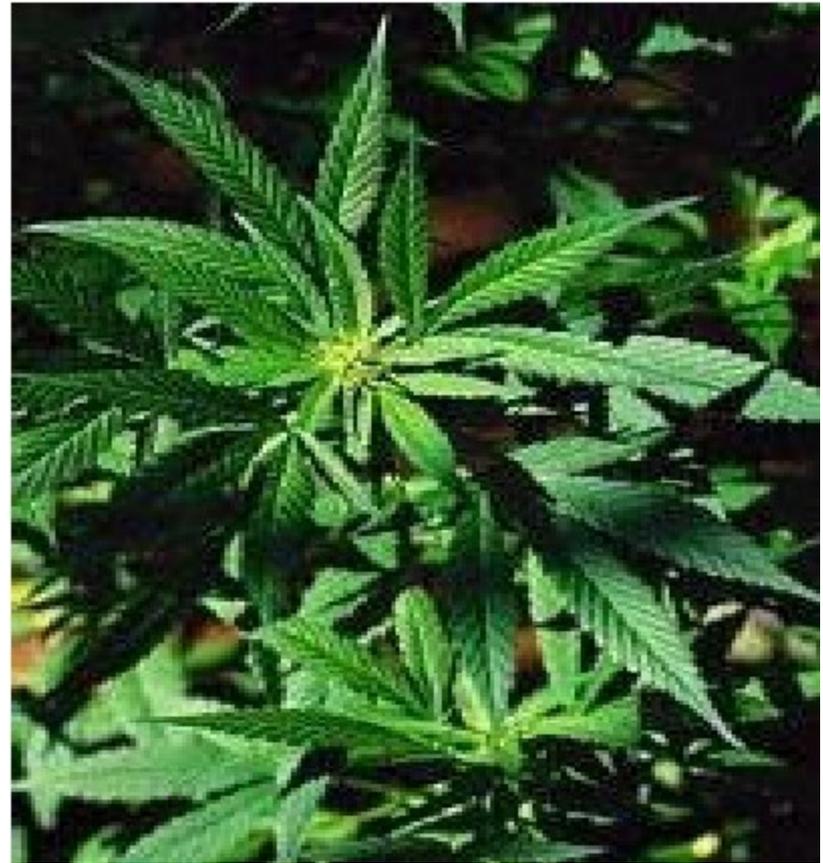
VIE DI SOMMINISTRAZIONE

- **Morfina sc / ev = 3/2**
- **Morfina ev 1/3 morfina per os (10 mg ev=30 mg Oramorph)**
- **Morfina sc 1/2 morfina per os (15 mg = 30 mg Oramorph)**
- **Morfina orale 10/1 morfina epidurale**
- **Morfina orale 100/1 morfina intratecale**



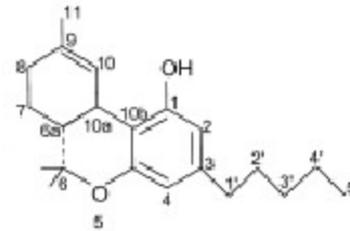
Cannabis

- *Cannabis sativa indica*
 - foglie e infiorescenze femminili
 - marijuana
 - resina
 - hashish

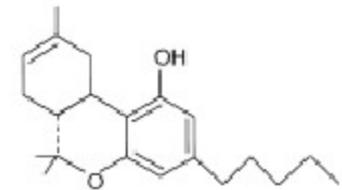


Cannabinoidi

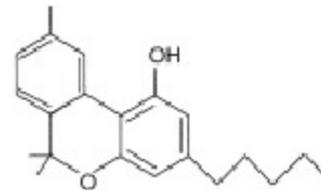
- Δ^9 -tetraidrocannabinolo*
- Δ^8 -tetraidrocannabinolo
- cannabinolo
- cannabidiolo**



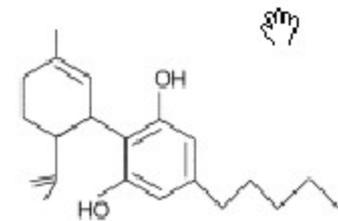
Δ^9 -Tetrahydrocannabinol



Δ^8 -Tetrahydrocannabinol



Cannabinol



Cannabidiol

*THC

**CBD

CANNABINOIDI

- Da anni legale per la spasticità da SLA
- Ora **in commercio anche per dolore da cancro** :
BEDROCAN 22%THC ,BEDROBINOL
13.5%THC, BEDIOL 6% THC , BEDICA
14%THC
- **Preparato galenico** (tisana, olio ...)
- **Cannabis light ?** THC <0,2%, ricca in CBD
« contro il logorio della vita moderna...»



NEI PAZIENTI CON SCREZIO EPATICO?

- A livello epatico gli enzimi ossidativi sono compromessi più precocemente di quelli coinvolti nella glicuronazione
- Usare **con cautela morfina e idromorfone**
- evitare tramadolo , ossicodone e codeina
- **attenzione al fentanyl in caso di stasi biliare**



NEI PAZIENTI CON SCREZIO RENALE ?

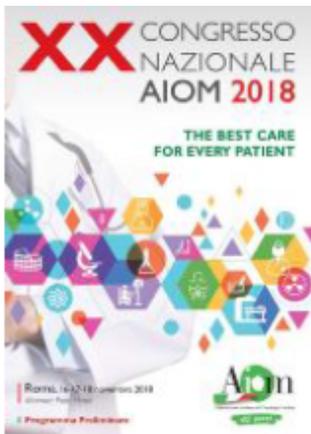
- **Evitare la morfina** (metaboliti tossici)
- Usare **ossicodone con cautela**
- **Sicuro il fentanyl** (escrezione bilio-fecale)
- Sicura la buprenorfina
- **Sicuro l'idromorfone**



CAUSE DI SCARSO EFFETTO DEGLI OPIOIDI

- **Aumento *input* nocicettivo** (fratture, compressione midollare, perforazione intestinale)
- **Dolore neuropatico** (attivazione incongrua dello stimolo algico)
- **Diminuita biodisponibilità** (patologia intestinale, edemi, ascite ...)
- **Tipo di tumore** (mesotelioma, tumori del capo e collo, cervice-vagina, ano)
- **Tolleranza** (venir meno dell'accoppiamento tra recettore oppioide e proteina G –internalizzazione dei recettori / **meno frequente col fentanyl**)
- **Ipersensibilità indotta dagli oppioidi:** iperalgesia-allodinia diffusa durante rapidi aumenti di dosaggio, spesso associate ad effetti neuro-eccitatori (mioclono, convulsioni) e dolore paradossoso - peggiorato dagli oppioidi per attivazione di neuroni centrali NMDA(N metil-D-D- aspartato)

KEEP THE PAIN IN CHECK



KEEP THE PAIN IN CHECK IN 10 MOVES AT MEDICAL ONCOLOGY UNIT

Magarotto R¹, Micheloni B¹, Casolino R¹, Inno A¹, Valerio M¹, Modena A¹, Verzè M²,
Righetti P¹, Zamboni S¹, Gori S¹

1 Dipartimento Oncologia IRCCS Ospedale S. Cuore -Don Calabria Negrar /VR
2 Direzione Sanitaria IRCCS Ospedale S. Cuore -Don Calabria Negrar /VR



SCACCO MATTO AL DOLORE IN DIECI MOSSE

- 1) Chiedere quotidianamente al paziente se sente dolore (scala NRS)
- 2) Far valutare al paziente l'intensità del dolore (da 1 a 10) durante la giornata e nel momento della riacutizzazione
- 3) Verificare, una volta somministrata, se la terapia analgesica è stata efficace
- 4) Considerare e monitorare sempre anche la componente emotiva
- 5) Fondamentale in caso di difficoltà di adattamento psicologico al dolore è l'intervento dello psico-oncologo
- 6) Nel monitoraggio del dolore coinvolgere sempre anche il personale infermieristico, che sta costantemente a contatto con il paziente
- 7) In caso di metastasi ossee coinvolgere anche l'ortopedico e/o il radioterapista oncologo
- 8) Se presente difficoltà ad assumere la terapia antalgica orale, è necessario con il supporto del medico anestesista l'applicazione di accessi venosi periferici e centrali a medio-lungo termine per un adeguato controllo del dolore
- 9) In presenza di dolore poco responsivo agli oppioidi o con caratteristiche specifiche di infiltrazione locale richiedere l'intervento degli specialisti antalgici
- 10) Dove si riscontra un dolore neuropatico, è indicato l'intervento del neurologo



GRAZIE DELL'ATTENZIONE

