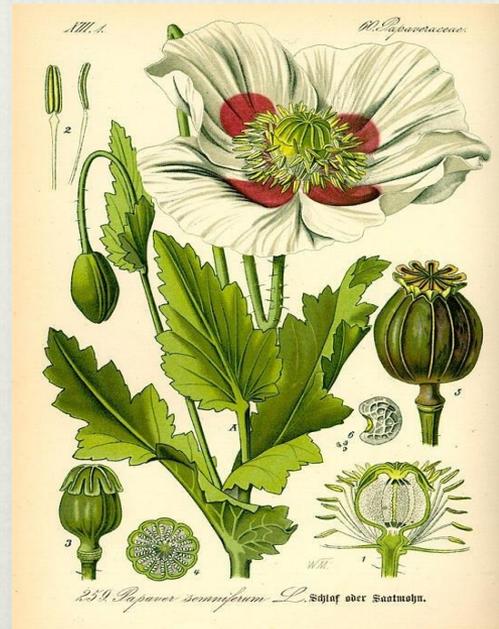


Terapia del dolore nell'anziano oncologico

TIPI DI DOLORE E TERAPIA MEDICA



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

27.04.2017

TIPI DI DOLORE ONCOLOGICO

Dolore somatico

Dolore viscerale

Dolore Neuropatico

Dolore Osseo

Dolore misto

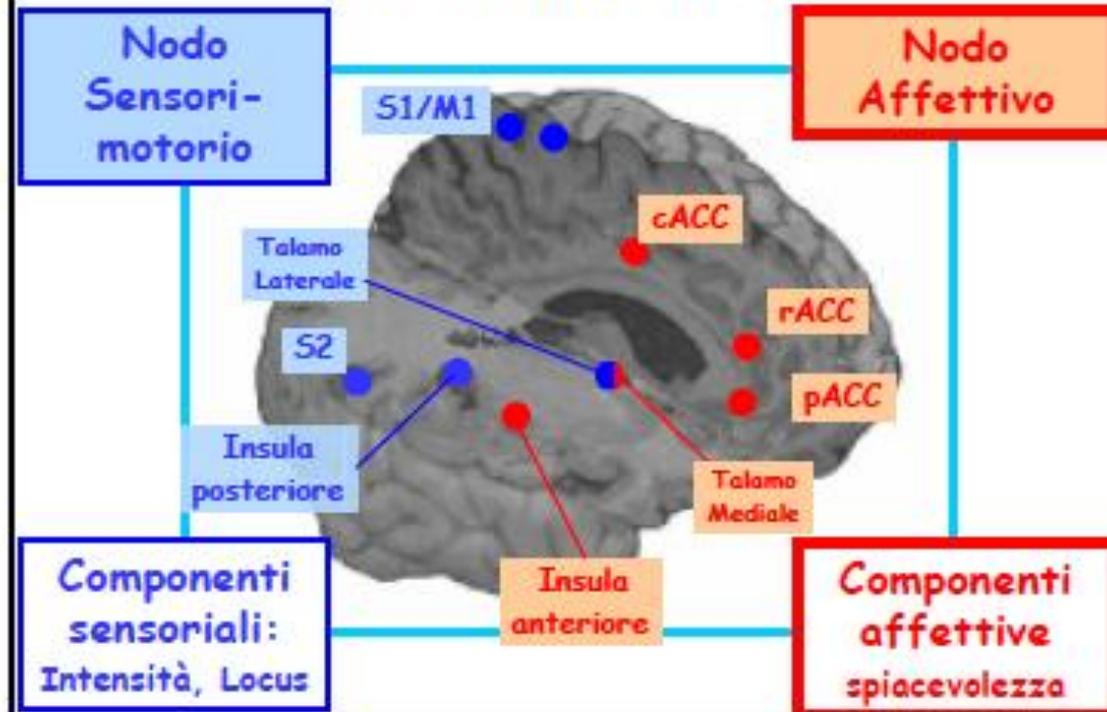
Farmacologia nell'anziano

- ❖ **L'acqua corporea complessiva** diminuisce tra 20 e 80 anni fino al 20%
- ❖ **La quantità di grasso relativa** aumenta fino al 36% nei M e al 45% nelle F
- ❖ **La perfusione del fegato** a 65 anni è il 60% che a 25 anni
- ❖ **La filtrazione renale** diminuisce tra i 20 e i 90 anni del 35%
- ❖ Riduzione progressiva delle **proteine plasmatiche**
- ❖ Non sono state dimostrate differenze rilevanti **nell'assorbimento cinetico**

L'espressione del dolore nell'anziano

- ❖ Le persone piu' anziane non esternano molto il loro dolore . Perche?
- ❖ Lo accettano come **espressione dell'invecchiamento e della malattia**
- ❖ Hanno **paura del significato** del dolore
- ❖ Hanno **soggezione del medico** (“troppo impegnato”)
- ❖ **Sfiducia:** Non credono che le terapie lo possano eliminare

Pain Matrix



PAIN MATRIX

Sistema mediale : elaborazione affettiva del dolore: Amigdala , ippocampo, corteccia cingolata anteriore, corteccia prefrontale

Sistema laterale : percezione aree somatosensoriali S1 e S2, nuclei laterali del talamo, insula, grigio periacqueductale

Sistema rostrale : elaborazione reattiva al dolore corteccia orbitofrontale , ipotalamo, striato, nuclei specifici dell'amigdala e della corteccia cingolata anteriore

Rischi specifici dei farmaci nel paziente oncologico anziano con dolore

- ❖ **Paracetamolo**: attenzione all'abuso in caso di sofferenza epatica
- ❖ - **FANs** : coi FANs rischio 4 volte maggiore di sanguinamento gastro-intestinale ; no nell'insufficienza renale
- ❖ **Interazioni** : ibuprofene riduce l'efficacia degli ASA per cui attenzione nei cardio-vasculopatici
- ❖ **Oppioidi** : maggior incidenza di allucinazioni o eccessiva sedazione

Deficit cognitivo e percezione del dolore

- ❖ Non ci sono evidenze che con la demenza si disattivi la via afferente sensoriale
- ❖ In realta' quel dolore rimane inespresso o sottostimato perche' i lamenti vengono inquadrati nella consueta "agitazione psico-motoria"
- ❖ Occorre: --"utilizzare" il familiare attento alle manifestazioni quotidiane del paziente--
- ❖ --utilizzare indicatori non verbali (NOPPAIN : espressione del viso, atteggiamenti motori , respirazione difficoltosa..)

Luoghi comuni

- ❖ Il paziente ha una percezione ridotta del dolore con l'invecchiamento : falso
- ❖ -le multiterapie rendono difficile il controllo adeguato del dolore a causa delle interazioni farmacologiche – vero ma sempre possibile
- ❖ La terapia con oppioidi nell'anziano e' gravata da effetti collaterali severi / stipsi, confusione ,sedazione ; vero, ma gestibile

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 nel nostro Prontuario

- **Morfina solfato RP** (MS CONTIN 10-30-60) e **cloridrato**(10 mg)
- sul territorio esistono le cpr da 100 mg e le fiale da 20 mg
- **Morfina solfato RR** (Oramorph 30 mg)
- sul territorio ci sono i flaconi da 10 mg
- **Ossicodone** (Oxycontin 10-20-40)
- –sul territorio ci sono le cp da 80 g
- **Idromorfone** 4-16 mg (sul territorio ci sono anche 8 mg -36-64 mg)
- **Buprenorfina** cerotto da 35 ogni 4 gg (Transtec) esiste anche da 52,5 e 70
- **Fentanyl cerotto** 25-50-75-100 (Durogesic e simili) ogni 3 gg)
- **Fentanyl buccale** cpr da 100 e 200
Effentora , esiste anche da 400-600-800
- **Tramadolo** 50 mg , SR 150 mg e fiale da 100 mg
(esiste anche SR da 100-200)
- **Tapentadolo** **su richiesta motivata per interferenze farmacologiche** (esiste 50 - 100-150-200-250)
- **Fentanyl nsale** (Pecfent) 100-200-400 **richiesta motivata** se mucosite del cavo orale da tossicità'

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 sol. (orale)

Tramadoló

Codeina

Azione Prolungata

Morfina Solfato S.R. (orale)

Buprenorfina Transdermica

Fentanyl TTS (transdermica)

Ossicodone S.R. (orale)

Metadone soluzione (orale)

Idromorfone (orale)

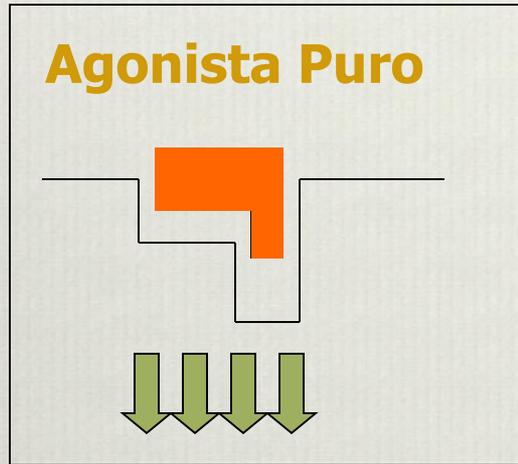
Tramadoló SR

Opioid Receptors

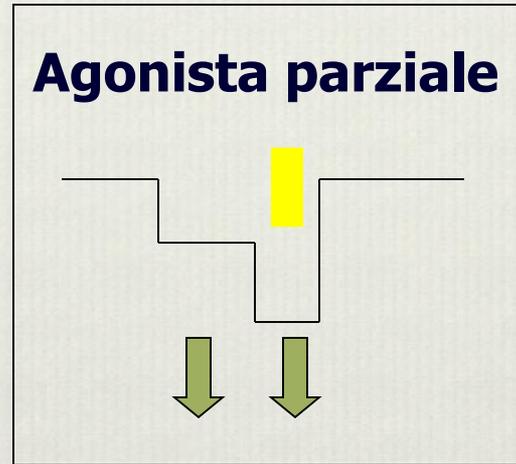
Function	Opioid Receptor	Action
Analgesia	μ , κ , σ	Pain Relief
Respiratory	μ , κ , σ	Depression of function
Cough	μ ?	Depression
Immune function	μ	Inhibition
Skin	μ	Itch
Gastrointestinal Tract	μ , κ , σ ?	Dysfunction
Urinary Tract	μ	Dysfunction
Sedation	μ , κ	Increased
Pupil Effects	μ , κ	Miosis

Sottotipi di recettori	Effetti farmacologici	Agonista Specifico	Antagonista specifico
μ_1	Analgesia Sovr. Euforia , Obnubilamento del sensorio, dipendenza,antitosse, emesi	B-Endorfina Morfina Codeina Fentanyl Tramadolo Buprenorfina	CTOP Naloxone Naltrexone
μ_2	Depressione del centro del respiro, stipsi , riduzione della reattività alla CO2	B-Endorfina Morfina Codeina	CTOP Naloxone Naltrexone
$\kappa_{1,2,3,}$	Analgesia spinale , Sedazione , Poliuria (ADH) ,Miosi	Dinorfina , Ketociclazocina U-50488H BRL 53001A	NOR-BNI Naloxone Buprenorfina
$\delta_{1,2..}$	Convulsioni,ipotensione analgesia, depressione respiratoria , dipendenza tolleranza , epilessia	Leu encefalina Met.-Encefalina	Naloxone Naltrindone
σ	Disforia allucinazioni stimol.respiratoria, stimol. Vasomotoria	SFK 10047	

UN OPPIACEO PUO' COMPORTARSI COME:



Morfina
Fentanyl



Buprenorfina
Tramadolo
Codeina



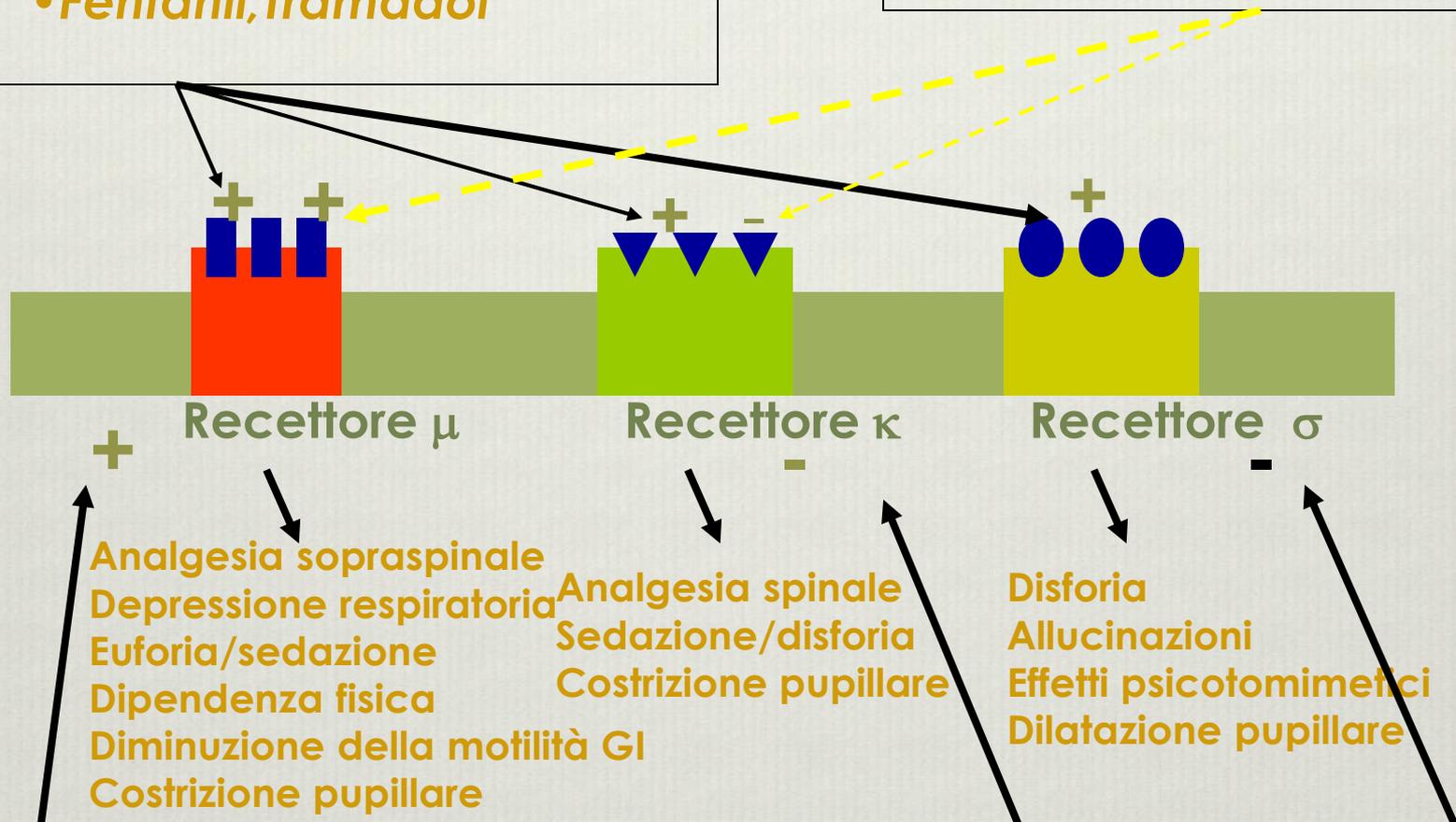
Naloxone

Azione **agonista** principalmente sui **recettori μ** , ma con una certa azione su altri recettori

- **Morfina, Codeina**
- **Fentanil, Tramadol**

Azione **agonista** sui **recettori κ** , con azione agonista parziale sui recettori μ

- **Buprenorfina**



Gli antagonisti come il Naloxone agiscono sui recettori μ , κ e σ

RISPOSTE FUNZIONALI A SEGUITO DELL'INTERAZIONE OPPIACEO-RECETTORE

AGONISMO PURO O PARZIALE

- **Analgesia** (μ_1)
- **Nausea/vomito** (μ_1)
- **Sedazione** (μ_1)
- **Allucinazioni** (σ)
- **Disforia** (σ)
- **Iperalgesia, allodinia** (μ_1, μ_2)
- **Mioclono** (δ)
- **Alterazioni cognitive, stato confusionale, agitazione** (σ)
- **Depressione respiratoria** (μ_1, μ_2)

RISPOSTE FUNZIONALI A SEGUITO DELL'INTERAZIONE OPPIACEO-RECETTORE

ALTERAZIONI FUNZIONALI DELL'APPARATO GASTRO-ENTERICO

- **Rallentato svuotamento gastrico**
- **Stipsi**
- **Vomito**

ALTERAZIONI FUNZIONALI DELL'APPARATO GENITO-URINARIO

- **Ritenzione urinaria**

ALTRE ALTERAZIONI FUNZIONALI

- **Ridotta secrezione salivare**
- **Liberazione di istamina**
- **Aumento della pressione nelle vie biliari**

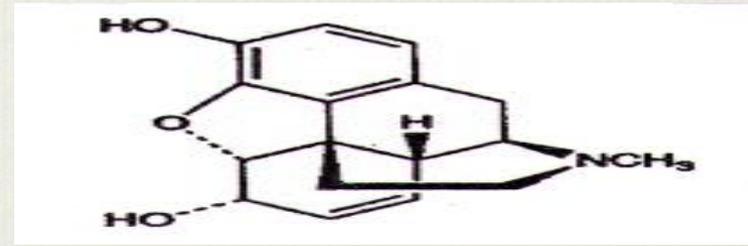
Cause di scarso effetto degli oppioidi

- ❖ Aumento *input* nocicettivo (fratture, compressione midollare, perforazione intestinale)
- ❖ Dolore neuropatico
- ❖ Diminuita biodisponibilità (patologia intestinale, edemi, ascite ...)
- ❖ Tipo di tumore (mesotelioma, tumori del capo e collo, cervice-vagina, ano)
- ❖ Tolleranza
- ❖ Ipersensibilità indotta dagli oppioidi: iperalgesia-allodinia diffusa durante rapidi aumenti di dosaggio, spesso associate ad effetti neuro-eccitatori (mioclono, convulsioni) e dolore paradossale (peggiorato dagli oppioidi per attivazione di neuroni centrali tipo NMDA)

Effetto tetto

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

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.

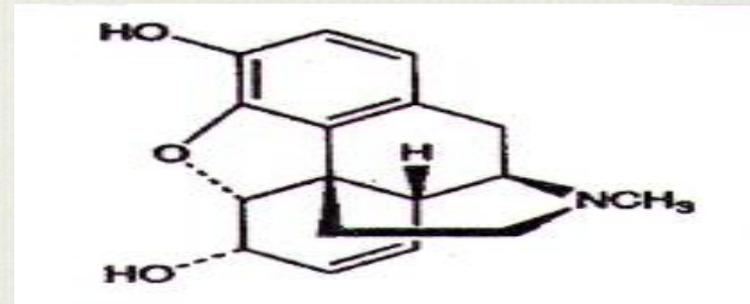
M3G (57-74%)= Non ha azione analgesica , ma è responsabile di effetti centrali come Mioclono, convulsioni ed allucinazioni,

Su questi effetti il NALOXONE E' INEFFICACE.

M6G (5-12%)= proprietà analgesiche analoghe ed effetti collaterali pari a 4 volte .

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

MORFINA



E' caratterizzata da

- **La dissociazione dai recettori m per la forma IR porta a una somministrazione ogni 4-6 ore, mentre la forma SR con più lunga durata d'azione richiede una somministrazione ogni 8-12 ore.**

Nei pazienti con terapia oppioidi continuativa::

Necessaria buona idratazione!

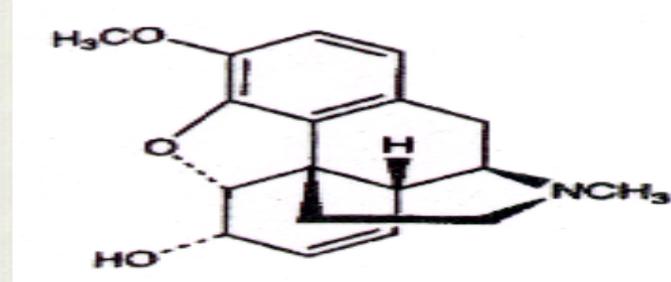
Se insorge nausea-intensa/ vomito :

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

Usare lassativi con regolarita' per gestire la stipsi

Da pochi mesi : **naloxegol** 12,5-25 mg 1 cpr al di'

CODEINA

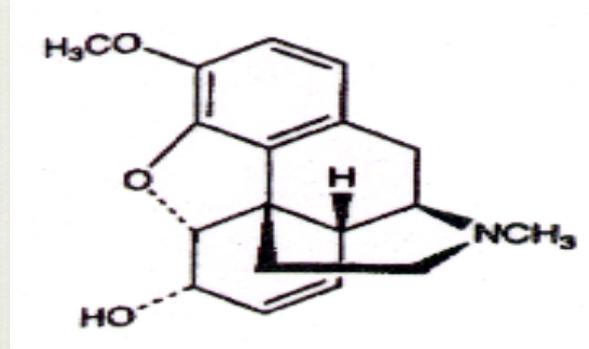


- ❖ La codeina nasce come antitussigeno.
- ❖ Solo il 10 % della molecola viene demetilato a morfina (Cit. P450) , ed a questo deve la sua attività analgesica all'agonismo verso i recettori μ (difatti non si ha analgesia se si blocca la demetilazione)
- ❖ Viene classificata tra gli agonisti deboli.
- ❖ Molecola IDROFILA
- ❖ Solitamente associata a paracetamolo

(30 mg codeina +500 mg) associazione presente solo in

ITALIA!

CODEINA



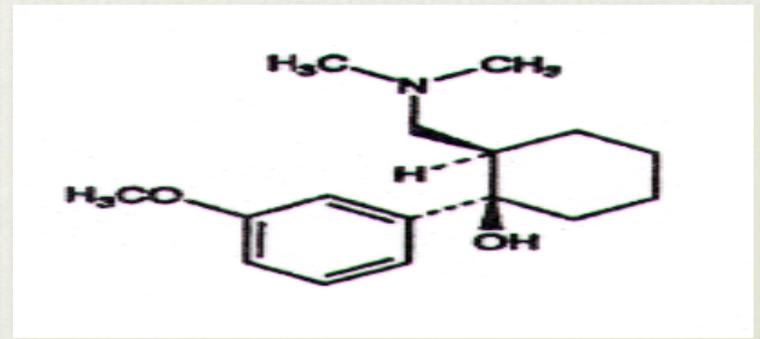
E' caratterizzata da

- Presenza di metaboliti **ATTIVI** (derivati della **MORFINA**) prodotti a livello epatico
eliminati per via renale
- Picco plasmatico raggiunto dopo 30-60 minuti.
- L'emivita plasmatica è pari a 2-3 ore.
- La dissociazione dai recettori m per
forma OS 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 , 25% africani !)

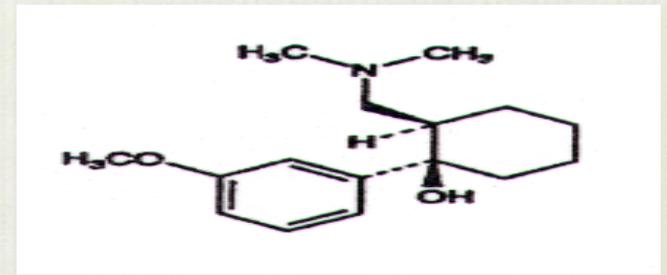
Nel Tachidol /Coefferalgan : paracetamolo 500 mg
(dose tetto 4 gr) + 30 mg codeina =3 mg morfina

TRAMADOLO



- ❖ Inizialmente è stato utilizzato come spasmolitico e antiallergico, solo dopo gli fu riconosciuto un “effetto simil morfina”.
- ❖ Esercita un’effetto combinato Noradrenergico , Serotoninergico ed Oppioide , con affinità(molto bassa) con i recettori μ , affine anche sui recettori κ e δ .
- ❖ Poiché questa affinità non è elevata , produce un basso grado di attivazione recettoriale.
- ❖ Agisce quindi sul reuptake della serotonina (maggiormente) e della noradrenalina ne incrementa i livelli , con riduzione dell’eccitabilità nocicettiva dei recettori spinali.

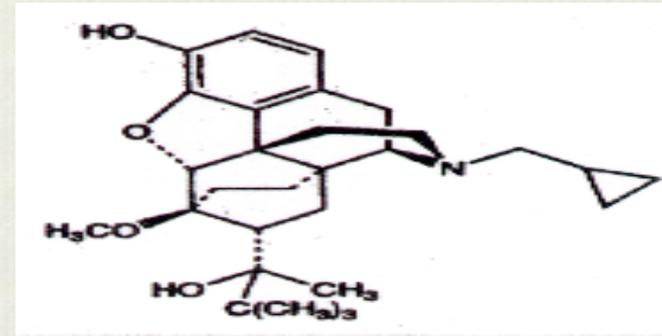
TRAMADOLO



E' caratterizzata da

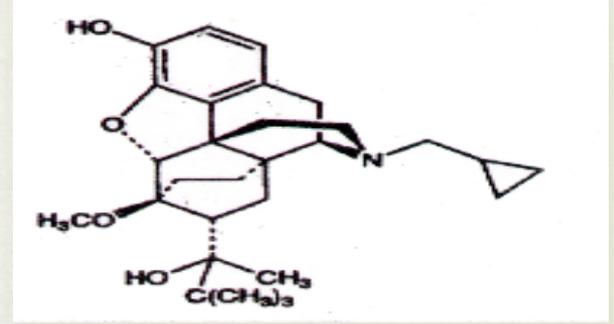
- Somministrato per via orale presenta una biodisponibilità pari al 70-100%, raggiunge la max concentrazione entro 2 ore, e presenta un'emivita di 5-6 ore.
Molecola Idrofila.
- Metabolizzato nel fegato, dove il principale metabolita (85%), attivo **2 -4 volte più del tramadolo stesso**, viene eliminato per **via renale**.
- La dissociazione dai recettori μ per la forma IR porta a una somministrazione ogni 6-8 ore, mentre la forma SR con più lunga durata d'azione richiede una somministrazione ogni 8-12 ore.
- Condizioni di funzionalità epatica e/o renale alterata prolungano l'attività plasmatica

BUPRENORFINA



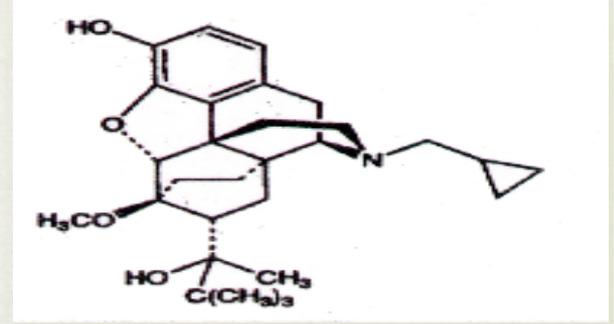
- ❖ Oggi presente in cerotto (35- 52,5-70) da somministrare ogni 4 gg(al massimo) ; un tempo piu' usato come cpr sublinguale(molto emetizzante)
- ❖ La lunga emivita (6-9 ORE) di BUPRENORFINA e la produzione di un metabolita attivo (anche se poco efficace) può comportare il rischio di accumulo.

BUPRENORFINA



- Se somministrato contemporaneamente ad altro oppioide μ agonista, funge da **ANTAGONISTA** (in modo simile al **NALOXONE**), spiazzando l'agonista del recettore.
 - Dopo somministrazione sublinguale, la biodisponibilità è al 50-60%. La molecola è lipofila e si lega al 90% alle proteine plasmatiche.
- La dissociazione dai recettori μ per la forma **IL** porta a una somministrazione ogni 4-6 ore (cpr sublinguali 0,2-0, 4 mg)

BUPRENORFINA



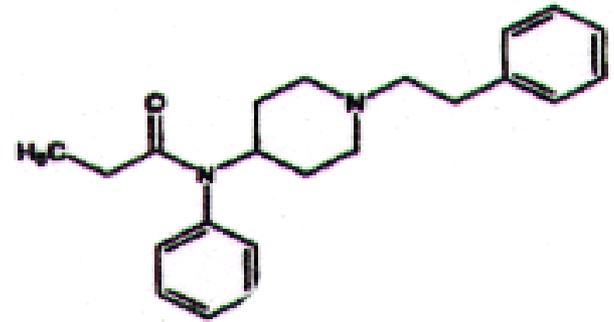
- Se somministrato contemporaneamente ad altro oppioide μ agonista, funge da **ANTAGONISTA** (in modo simile al **NALOXONE**), spiazzando l'agonista del recettore.

- Dopo somministrazione sublinguale, la biodisp.e' = al 50-60%. La molecola è lipofila e si lega al 90% alle proteine plasmatiche.

La dissociazione dai recettori μ per la forma IM o SL porta a una somministrazione ogni 4-6 ore (cpr sublinguali da 0,2 – 0,4 mg)

Quando BUPRENORFINA, viene somministrata ad alte dosi (sopra 1,6 mg), il naloxone non è in grado di antagonizzare completamente i suoi effetti.

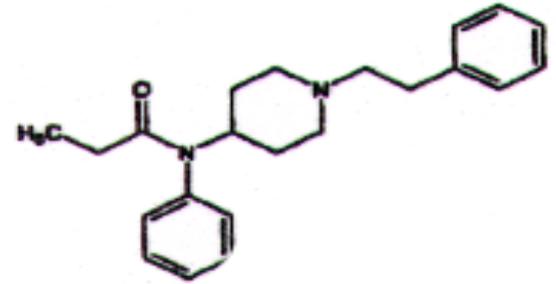
FENTANYL



- Agonista puro (NO EFFETTO TETTO)
e selettivo dei recettori μ .
- Elevata LIPOFILIA
- Elevato effetto analgesico.
- Metabolismo epatico con produzione di metaboliti
INATTIVI

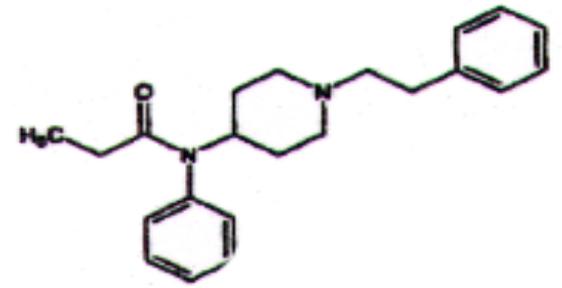
La forma transdermica ha una lunga durata d'azione
sino 72 ore (piu' spesso 60 h)

FENTANYL



- ❖ Nella forma TTS per particolare la cessione del farmaco si raggiunge il livello plasmatico utile per l'analgesia **nelle 24-36 h successive** , ma solo per la prima applicazione.
- ❖ Con la forma TTS non si ha passaggio gastroenterico.
- ❖ Comporta **una minore incidenza di stipsi** rispetto alla morfina

FENTANYL TTS



Metabolismo epatico con produzione di

3 metaboliti INATTIVI:

Norfentanyl per N-dealchilazione

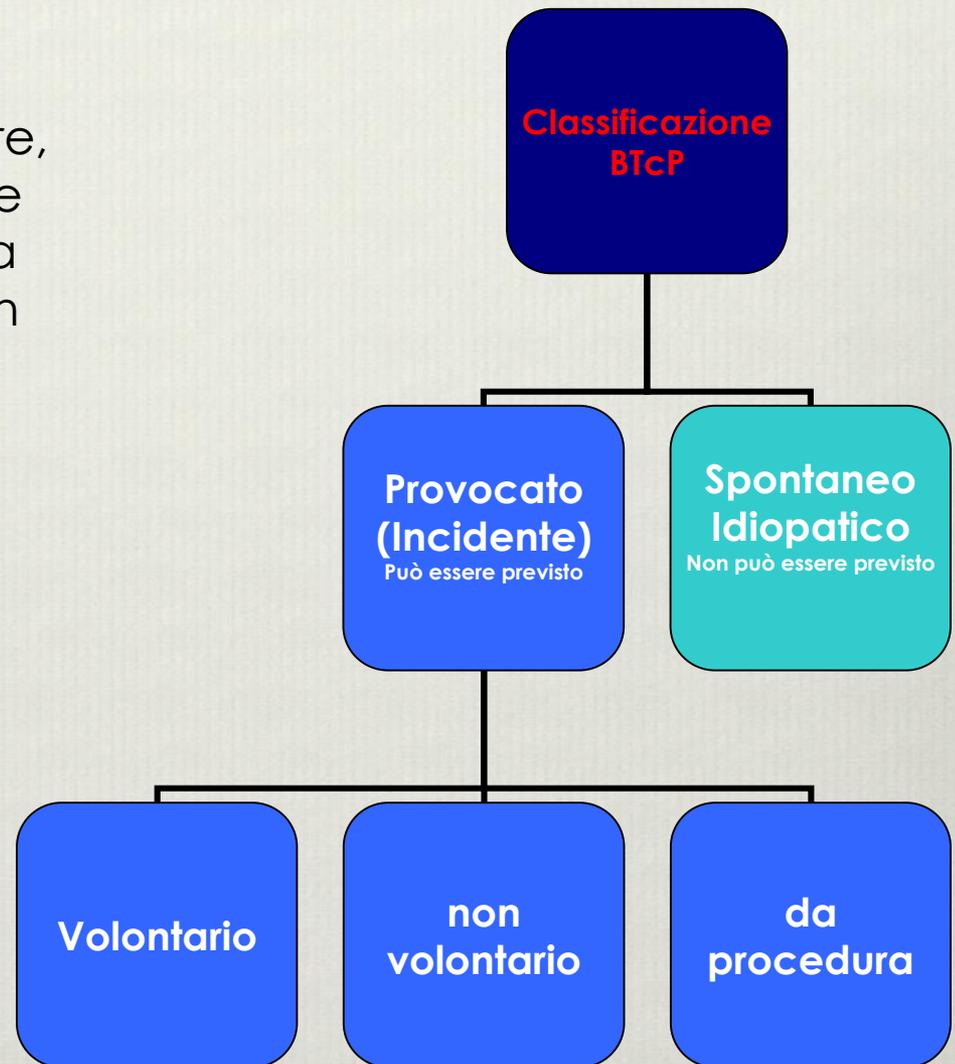
Idrossipropionil-fentanyl per idrossilazione

Idrossipropionil-norfentanyl per idrossilazione

Escrezione epato-fecale

BreakThrough cancer Pain (BTcP)

Esacerbazione transitoria del dolore, di intensità moderata/elevata, che insorge sia spontaneamente che a seguito di un fattore scatenante, in pazienti con dolore di base mantenuto per la maggior parte della giornata sotto controllo, o di intensità lieve.



Zeppetella G. Curr op in Supp & Pall care 2009.

Caraceni A, modificato

DOLORE EPISODICO INTENSO /BTcP

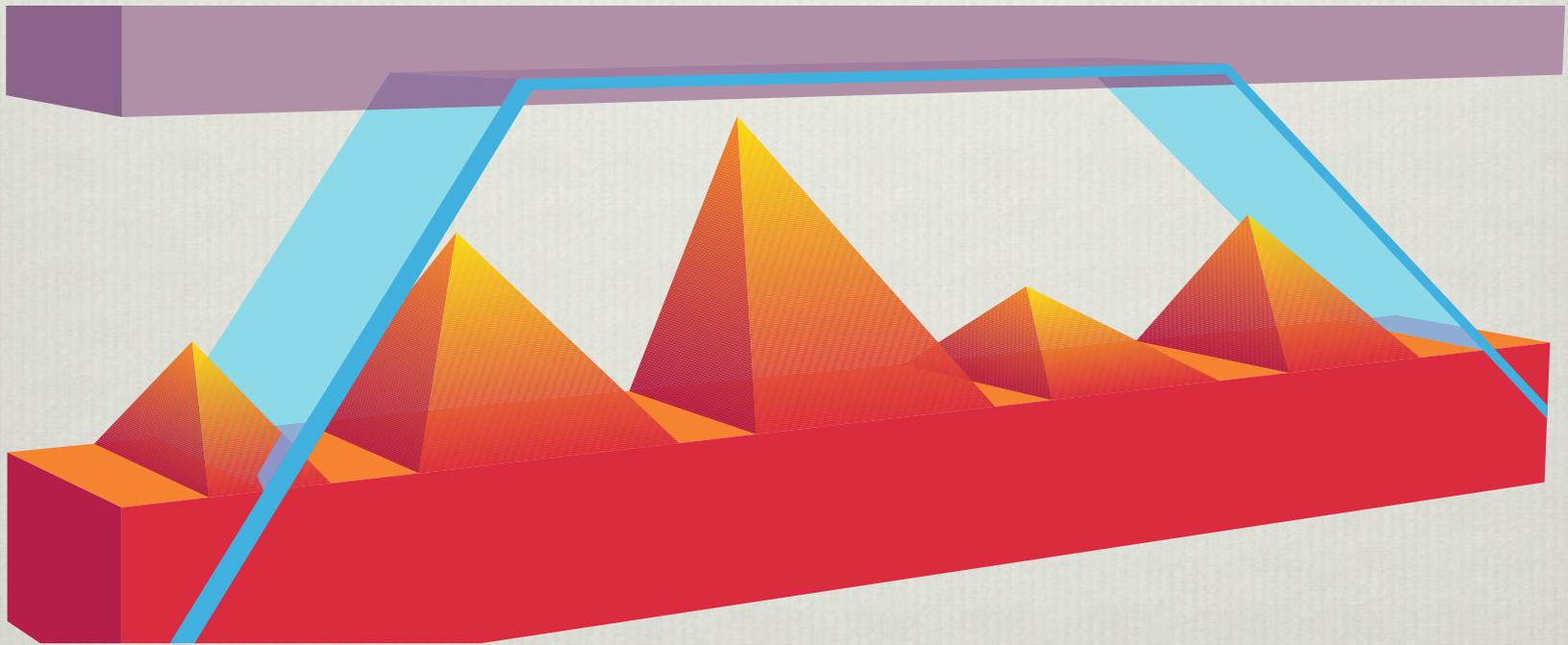
DEI (Breakthrough pain) nonostante dose adeguata di oppioidi di fondo

← **DEI**



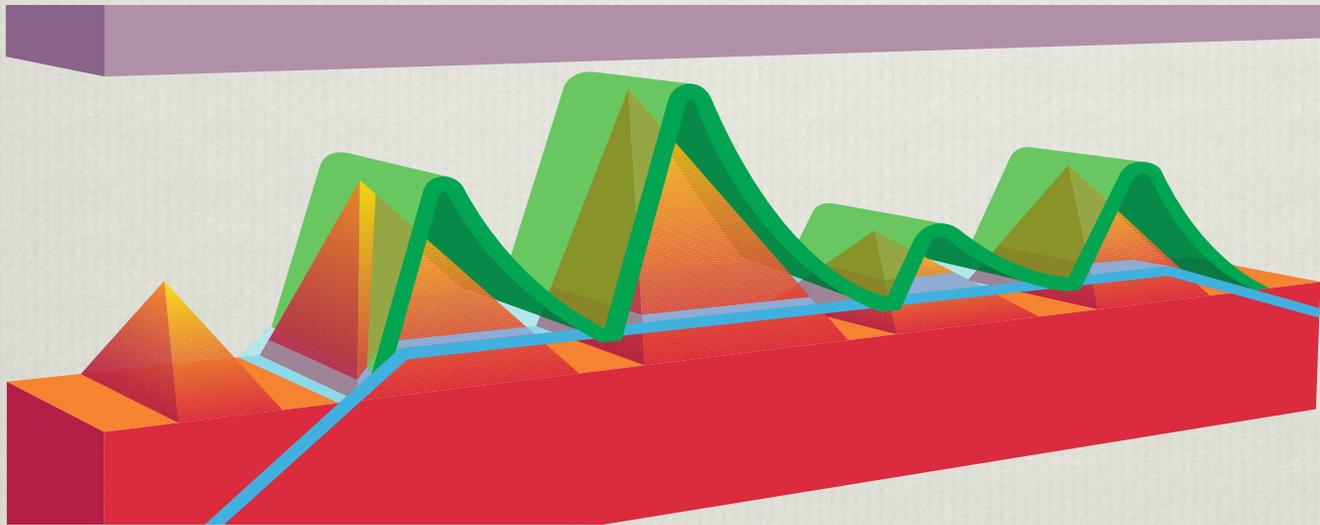
Dolore episodico intenso (DEI)

Overtreatment, col rischio di effetti tossici e scarsa adesione alla terapia



DOLORE EPISODICO INTENSO (DEI)

Terapia efficace (entro 5-10 minuti)
: fentanyl trans mucoso orale
fentanyl trans mucoso sublinguale
Fentanyl transnasale



Tapentadolo

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

Tapentadolo

- ❖ 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
- ❖ Interazione rilevante: se in uso antidepressivi SSRI meglio tapentadolo (interfereiscono col citocromo)
- ❖ L' Analgesia del tramadolo segue prevalentemente la via dell'inibizione del re-uptake della **serotonina** - nel caso del tapentadolo della **noradrenalina**

tapentadolo

- ❖ Dosaggi: SR 50-100-150-200-250 mg
- ❖ Da assumere ogni 12 h
- ❖ Effetti collaterali simili agli oppioidi deboli
- ❖ No **interazioni con aspirina o Fans**

Approcci alternativi per contrastare gli effetti avversi degli oppioidi

- ❖ Riduzione della dose; (se possibile)
- ❖ Controllo farmacologico degli effetti avversi;
- ❖ Switching (rotazione) dell'oppioide;
- ❖ Cambiamento della via di somministrazione.

In caso di insufficienza renale od epatica ?

- ❖ **Insufficienza renale :**
- ❖ meglio **fentanyl od ossicodone** (non hanno metaboliti attivi)
- ❖ **Insufficienza epatica :**
- ❖ Meglio **morfina od idromorfone** (la glicuronazione e' intaccata in un tempo successivo all'ossidazione nel quadro del deficit funzionale epatico)

Switching degli oppioidi

- ❖ Tramadolo 5 /1 morfina per os (300 mg =60 morfina)
- ❖ Tapentadolo 2,5 /1 morfina per os (250 mg = 100 mg morfina)
- ❖ Idromorfone 1/5 morfina per os (16 mg = 80 mg)
- ❖ Ossicodone 1/ 2 morfina per os (negli anziani:1/1,5
- ❖) Durogesic 25 = 60 mg morfina per os (75= 180 mg per os)

Cross morfina da ev/sc ad orale

Dose ev x 3 = terapia orale (morfina solfato)

Dose sc x 2-3 = terapia orale (morfina solfato)

40mg ev = 120 mg morfina solfato orale (60 mg x 2)
= 60 mg ossicodone (30 mg x 2)

TERAPIA AL BISOGNO

1/6 della dose totale giornaliera di morfina
120 mg ev al dì : 20 mg ev se dolore acuto

Vie di somministrazione

- ❖ Morfina **sc** 1/2 morfina **per os**
- ❖ Morfina **ev** 1/3 morfina **per os**
- ❖ Morfina orale 10/1 morfina epidurale
- ❖ Morfina orale 100/1 morfina intratecale
- ❖ Fentanyl Per via transmucosa orale o nasale : rapido assorbimento e rapido inizio dell'azione antalgica

Tipi di dolore e terapia antalgica

- ❖ **Dolore viscerale** (meta epatiche , meta pleuriche, pancreas , metastasi peritoneali ...) : irrinunciabili gli oppioidi
- ❖ **Dolore somatico** : infiltrazione parete toracica , ORL, vagina, ano... associare agli oppioidi RT e adiuvanti (ansiolitici, antidepressivi , antiepilettici nel caso sia misto col neuropatico)
- ❖ **Dolore neuropatico** : parestesie , iperestesia allodinia (tapentadolo, ossicodone , carbamazepina /pregabalin)
- ❖ **Dolore osseo** : da movimento , utili i Fans , associare presidi ortopedici(vertebroplastica) o RT mirata
- ❖ **Dolore misto** : associare piu' farmaci

Grazie per l'attenzione !

"Le sofferenze..dicono...
migliorano l'uomo.Visti
i risultati, proverei con
la felicità."

