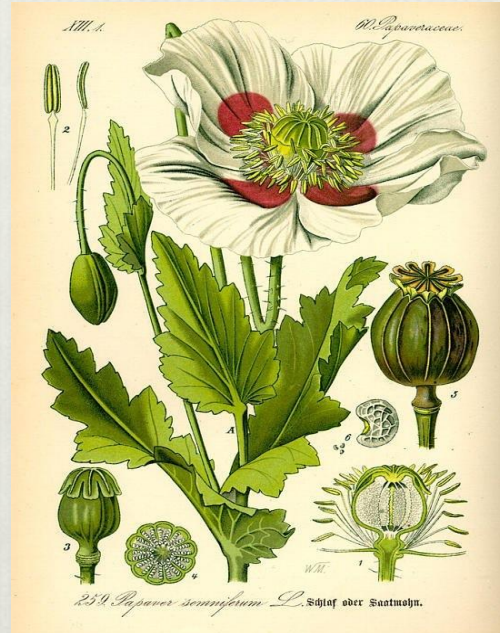


Gestione del Dolore nel paziente oncologico

TIPI DI DOLORE E TERAPIA MEDICA



Dr. Roberto Magarotto
Responsabile Unità di Cure Continuative
Coordinatore Team di Cure palliative intra-ospedaliero
IRCCS S. Cuore Negrar di Valpolicella

30.11.2022

Oppio-idi/ oppi-acei

- ❖ L'**oppio** è uno stupefacente ottenuto incidendo le capsule immature del *Papaver somniferum* (*papavero sonnifero*) e raccogliendone il lattice che trasuda, che poi viene lasciato rapprendere all'aria in una resina scura che viene impastata in *pani* di colore bruno, dall'odore dolciastro e dal sapore amaro.
- ❖ Le sostanze o preparazioni farmaceutiche contenenti oppio o suoi derivati sono chiamate **oppiacei** (mentre gli oppioidi, formano una classe di sostanze di varia natura con un effetto farmacologico simile a quello della morfina^[1])



TIPI DI DOLORE

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

FANS –meccanismo d'azione

Dall'acido arachidonico vengono prodotte le **Prostaglandine** ,
(+prostaciline e trombossano)
tramite PGGH-sintetasi nelle isoforme Cox 1 e Cox 2

L'inibizione della **Cox 2** e' responsabile degli effetti terapeutici
L'inibizione della **Cox 1** determina reazioni avverse
nel tratto gastrointestinale e nell'aggregazione piastrinica

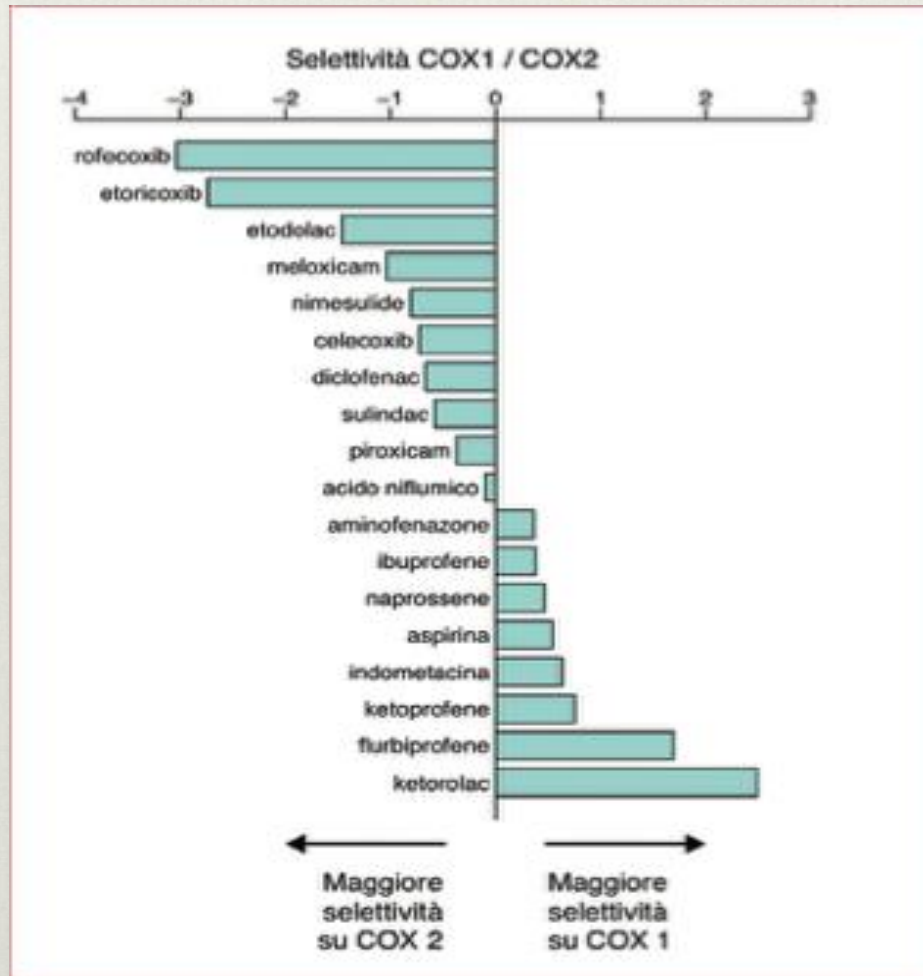
I **coxib** agiscono solo su COX2 (selettivi)

Fans non selettivi: dicofenac, ketorolac, ibuprofene
keto-profene, naproxene, indometacina ...

FANS

- ❑ Sono particolarmente importanti nel **dolore osseo metastatico**, poiché le cellule tumorali, ivi localizzate, producono una grande quantità di prostaglandine.
- ❑ Riducono la sintesi delle **prostaglandine renali vasodilatatrici**, con riduzione del flusso ematico renale, e conseguente ritenzione idrica e salina(attenzione uso contemporaneo di fans+ ACE+ diuretici dell'ansa)
- ❑ Riducono la **vasodilatazione anche a livello cardiaco** e facilitano le dispersioni di lipidi dalle placche (COX 2) -meno il naproxene
- ❑ **Riducono l'aggregazione delle piastrine (Cox 1) (i FANS ostacolano l'azione della cardioaspirina)-no diclofenac e ketorolac**
- ❑ **Aumentano l'acidità nello stomaco (COx 1) - no i coxib , meno il diclofenac**

Selettività Cox 1 – Cox 2



FANS

- ❖ HANNO EFFETTO TETTO
- ❖ AUMENTANDO LE DOSI AUMENTANO GLI EFFETTI COLLATERALI NON QUELLI TERAPEUTICI
- ❖ LE ASSOCIAZIONI di FANS AUMENTANO GLI EFFETTI COLLATERALI, NON L' AZIONE ANALGESICA
- ❖ DOSI INFERIORI ALLE DOSI PIENE, NON SONO ESENTI DA EFFETTI COLLATERALI

Paracetamolo

CON DGR 1857 del 29/12/2021 la Regione Veneto ha revocato le DGR del 2003 e del 2005 che prevedevano l'erogazione del paracetamolo nel trattamento del dolore severo in corso di patologia neoplastica

Per

« mancanza di evidenze scientifiche di buona qualità a supporto dell'utilizzo di paracetamolo nel trattamento del dolore oncologico »

Paracetamolo

- ❖ Non e' un FANS (debole azione sui Cox 1)
- ❖ Agisce sui COx3 (variante cerebrale del Cox 1)
- ❖ Attenzione alla **tossicità epatica**
- ❖ Attenzione all'**ipovolemia** da sudorazione in pazienti disidratati
- ❖ Associato a codeina e ossicodone
- ❖ **Effetto tetto: 4000 mg**

Oppioidi

durata d'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)

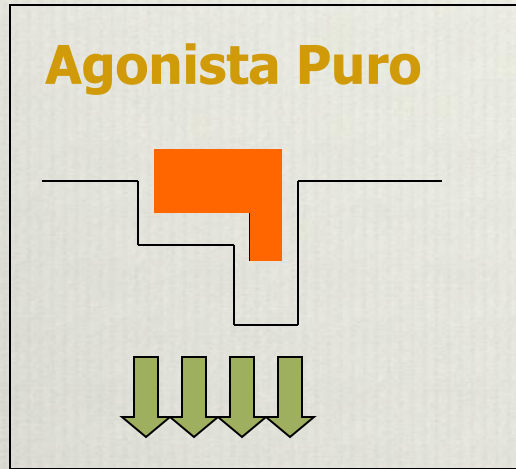
Ossicodone S.R. (orale)

Metadone soluzione (orale)

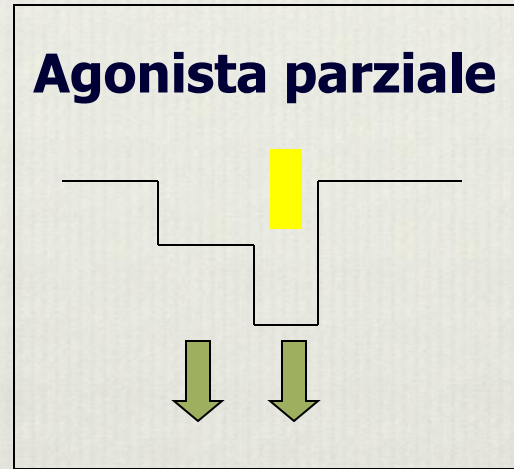
Idromorfone (orale)

Tramadoló SR

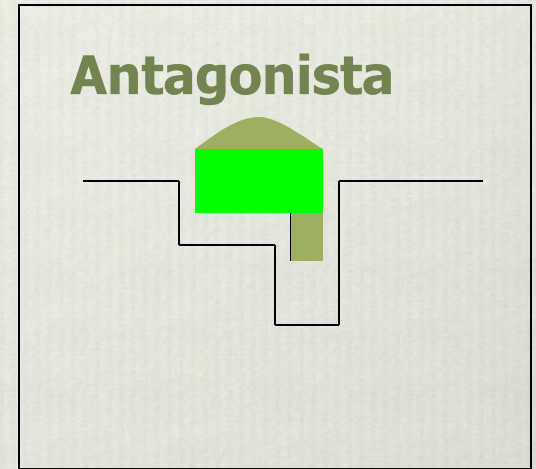
UN OPPIACEO PUO' COMPORTARSI COME:



Morfina
Fentanyl



Buprenorfina
Tramadolo
Codeina



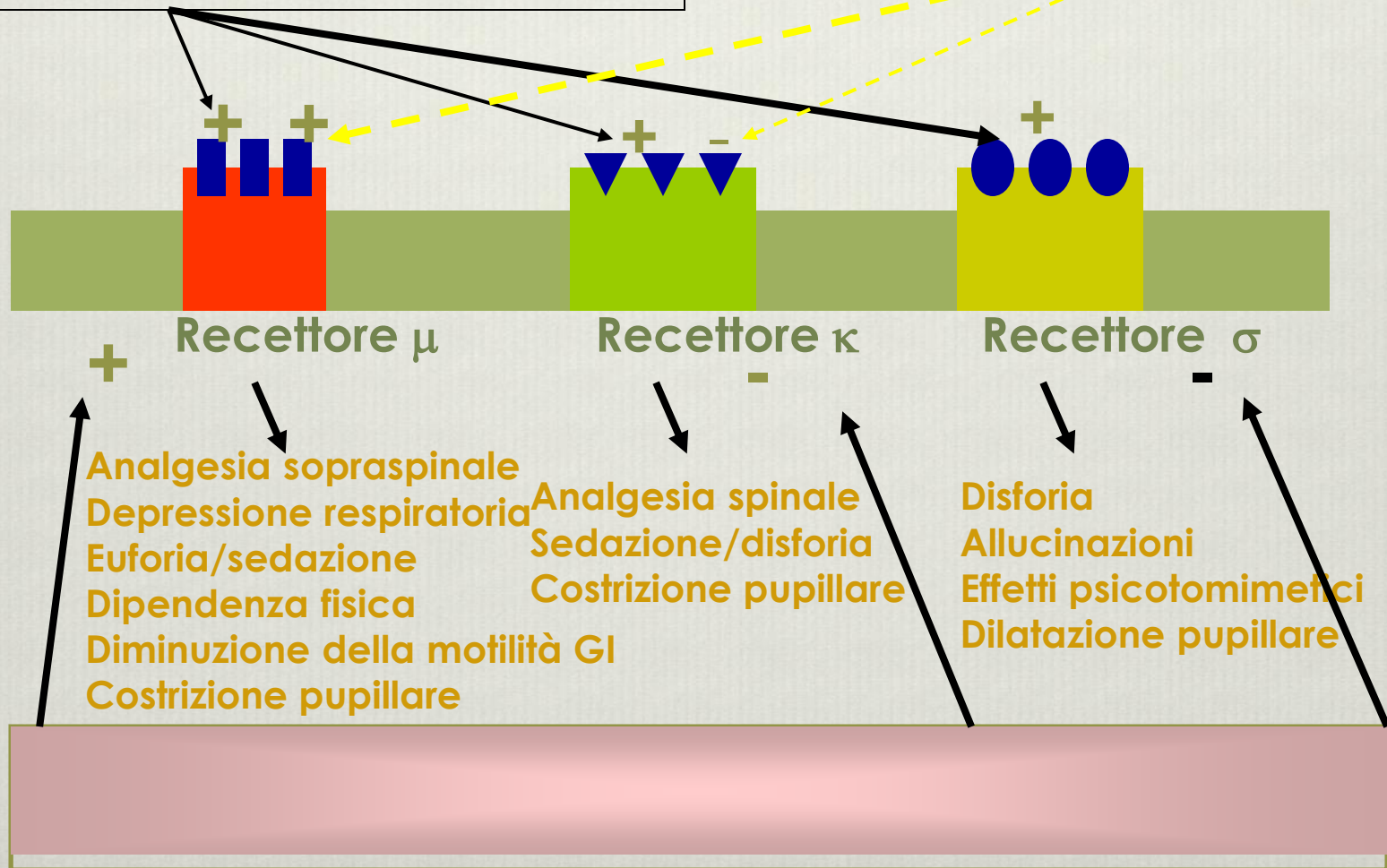
Naloxone

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**



RISPOSTE FUNZIONALI A SEGUITO DELL'INTERAZIONE OPPIACEO-RECETTORE

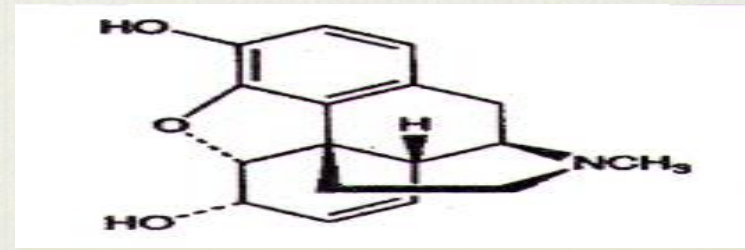
AGONISMO PURO O PARZIALE

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

Effetto tetto

- ❖ Tramadolo : 400 mg
- ❖ Tapentadolo : 500 mg
- ❖ Paracetamolo = 4000 mg (tossicità epatica)
- ❖ FANS : oltre i dosaggi consentiti non aumenta l'efficacia(attenzione a gastrolesività e nefrotossicità)
- ❖ **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.

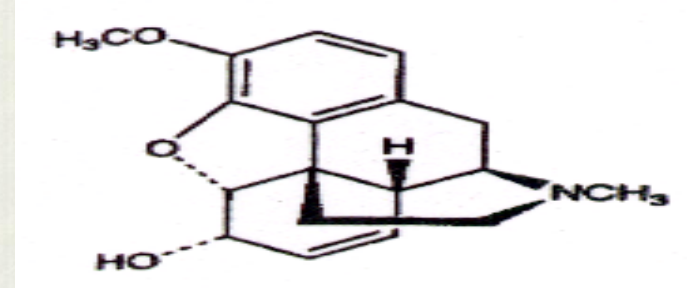
M3G (57-74%)= Non ha azione analgesica , ma è responsabile di effetti centrali come Mioclono, convulsioni ed allucinazioni,

Su questi effetti il NALOXONE E' INEFFICACE.

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

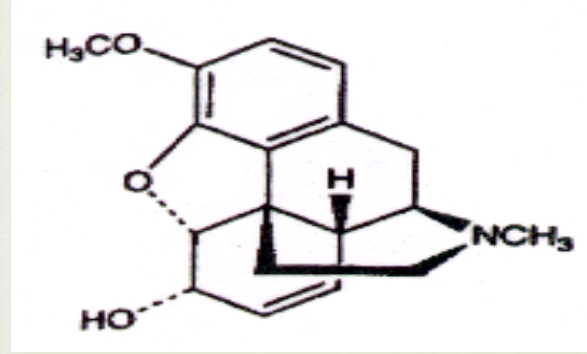
I loro effetti tendono quindi a sommarsi soprattutto nei pazienti con ridotta funzionalità renale, poiché l'escrezione degli stessi avviene per via renale.

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
- ❖ L'associazione con paracetamolo è una « esclusiva italiana»

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 mu per
forma OS porta a una somministrazione ogni 4-6 ore.

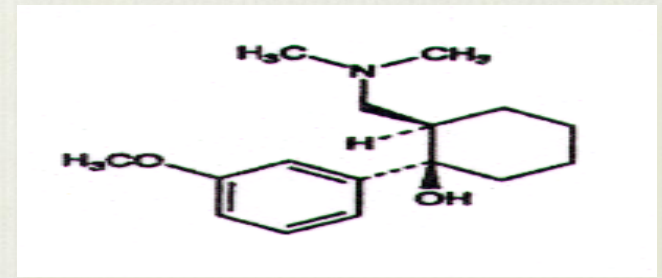
Metabolismo attraverso CYP2D6: attenzione all'intossicazione nei pazienti con varianti geniche comportanti **metabolismo ultrarapido** (5,5% degli europei , 25% africani !)

Nel Tachidol /Coefferalgan : paracetamolo 500 mg
+ 30 mg codeina =3 mg morfina

OSSICODONE

- ❖ OPPIOIDE SINTETICO
- ❖ RAPPORTO 1:2 (1: 1,5) morfina orale
- ❖ **Non ha metaboliti tossici** per cui si può usare con più sicurezza anche in paziente con screzio renale
- ❖ Ad **azione rapida** nel Depalgos (associazione con tachipirina 325 mg !)
- ❖ Azione **a lento rilascio** nel classico oxycontin (ogni 12 h)
- ❖ Associato al **naloxone** : ridotta la stipsi

TRAMADOLO



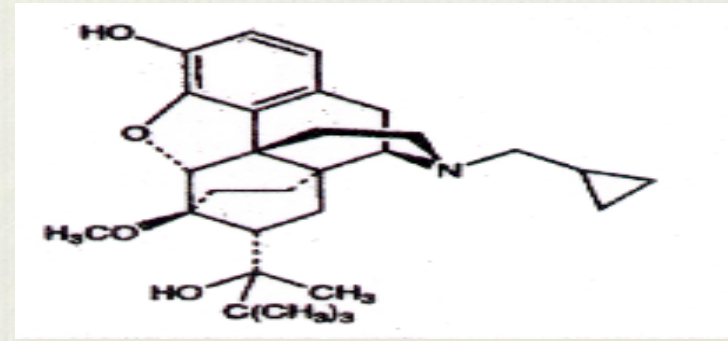
E' caratterizzata da

- 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 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 inducendo ad aumentare l'intervallo di tempo tra una somministrazione e la successiva.

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** (interferiscono col citocromo)
- ❖ L' Analgesia del tramadolo segue prevalentemente la via dell'inibizione del re-uptake della **serotonina** - nel caso del tapentadolo della **noradrenalina**
- ❖ Il tapentadolo piu' efficace nel dolore cronico (ruolo delle vie discendenti, elaborazione cosciente) che in quello acuto

BUPRENORFINA



Antagonista parziale mu, Agonista K

Presenta **EFFETTO TETTO**

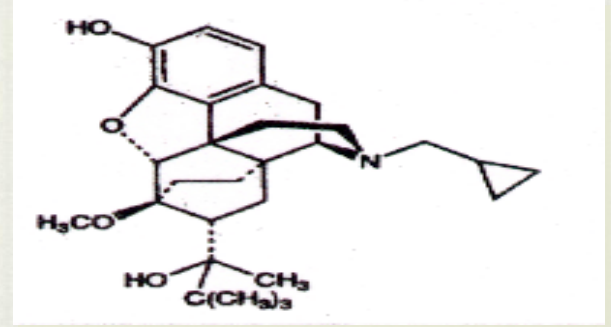
❖ Oggi presente in **cerotto** (35- 52,5-70 mcg/h)

da somministrare ogni 3-4 gg

– assai minori gli effetti collaterali(vomito) rispetto al sublinguale

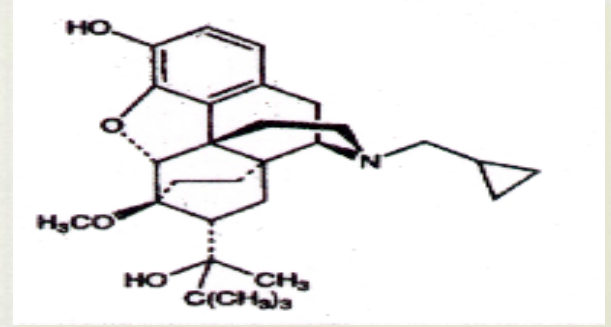
La lunga emivita (6-9 ORE) di BUPRENORFINA e la produzione di un metabolita attivo (anche se poco efficace) può comportare il rischio di accumulo.

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 SL porta a una somministrazione ogni 4-6 ore (cpr sublinguali 0,2-0, 4 mg)**

BUPRENORFINA



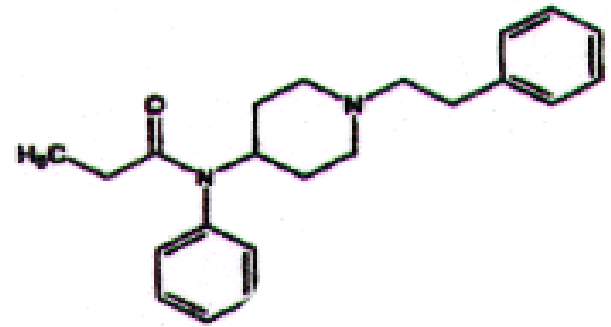
- Se somministrato contemporaneamente ad altro oppioide μ agonista, funge da **ANTAGONISTA** (in modo simile al **NALOXONE**), spiazzando l'agonista del recettore.

- 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.

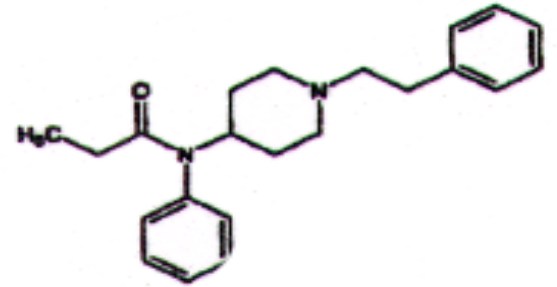
FENTANYL



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

La dissociazione dai recettori μ 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.

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.
- ❖ Spesso occorre ridurre il cambio a 60 h
- ❖ **Minor fenomeni di tolleranza**
- ❖ Comporta **una minore incidenza di stipsi** rispetto alla morfina
- ❖ Formulazioni orodispersibili o in spray nasale per il Breakthrough pain

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 a vita moderna...»

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.

Cross morfina da ev/sc ad orale

Dose ev $1/3$ = terapia orale (morfina solfato)

Dose sc $2/3$ = terapia orale (morfina solfato)

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

TERAPIA AL BISOGNO

1/6 della dose totale giornaliera di morfina

30 mg ev al di' morfina 5 mg se dolore acuto

120 mg ev al dì : 20 mg ev se dolore acuto(non 10 mg!)

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/ 1.5 morfina per os (40 mg = 60 mg)
- ❖ **Durogesic** 25 = 60 mg morfina per os / 50= 120 mg/
75= 180 mg per os / 100= 240 mg)

Vie di somministrazione

- ❖ **Morfina** sc /ev : 2/3
- ❖ 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**

Nei pazienti con terapia oppioide continuativa:

Terapia di fondo e al bisogno!

Necessaria buona idratazione!

Se insorge nausea-intensa/ vomito :

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

Usare lassativi con regolarita' per gestire la stipsi

PAMORA naloxegol 12,5-25 mg 1 cpr al dì e **naldemedina** 200 mg 1 cpr al di'

Azione antagonista periferica contro i recettori mu(intestinali) senza impatto sul beneficio antalgico (centrale)

Medicina integrativa nel controllo del dolore- JCO 2022

Integrative Medicine for Pain

**Management in Oncology: Society for Integrative
Oncology–ASCO Guideline**

Jun J. Mao, MD, MSCE¹; Nofisat Ismaila, MD, MSc²; Ting Bao, MD¹; Debra Barton, PhD³; Eran Ben-Arye, MD⁴; Eric L. Garland, PhD⁵; Heather Greenlee, ND, PhD⁵; Thomas Leblanc, MD⁷; Richard T. Lee, MD⁸; Ana Maria Lopez, MD⁹; Charles Loprinzi, MD¹⁰; Gary H. Lyman, MD, MPH⁵; Jodi MacLeod, BA¹¹; Viraj A. Master, MD, PhD¹²; Kavitha Ramchandran, MD¹³; Lynne I. Wagner, PhD¹⁴; Eleanor M. Walker, MD¹⁵; Deborah Watkins Bruner, PhD¹²; Claudia M. Witt, MD, MBA¹⁶; and Eduardo Bruera, MD¹⁷

Medicina integrativa nel dolore oncologico

- ❖ *Asco Guidelines*
- ❖ 1) l'agopuntura e' raccomandabile nel dolore di origine muscolo-scheletrico
- ❖ 2) l'ipnosi e' raccomandabile nel dolore da procedura
- ❖ 3) la massoterapia e' raccomandabile nel dolore del paziente in cure palliative domiciliari o in Hospice