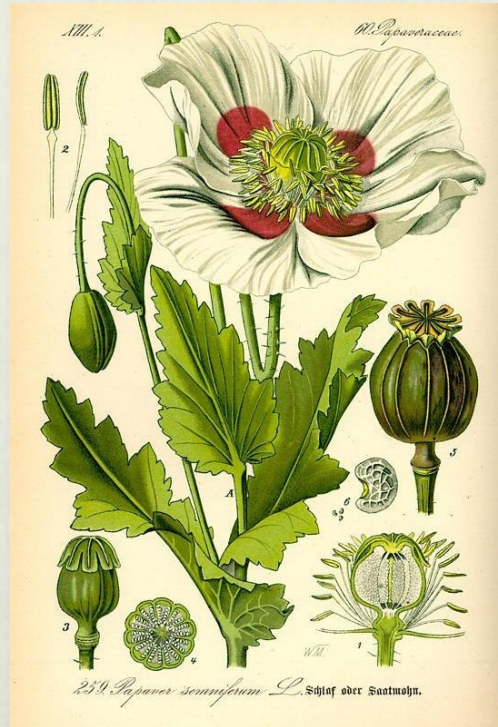


Terapia del dolore in oncologia un approccio clinico-pratico



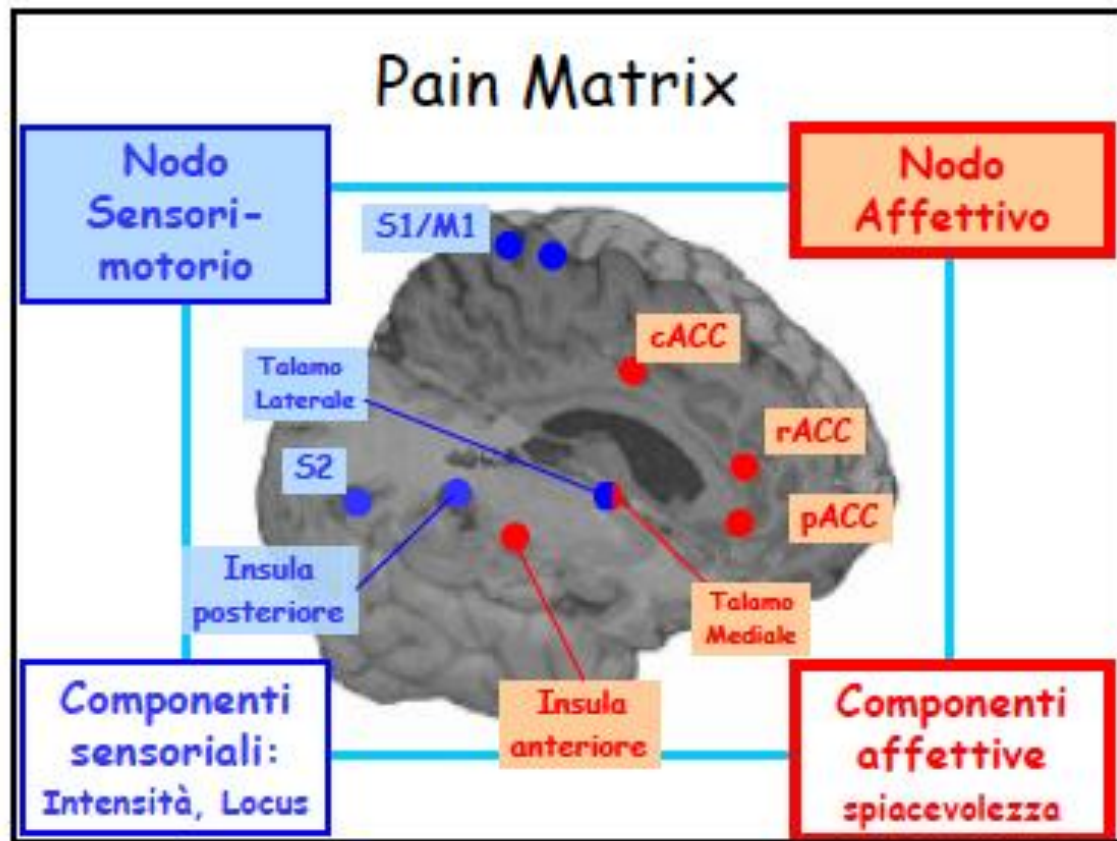
DR. ROBERTO MAGAROTTO
DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA
S.CUORE –NEGRAR /VR

4 dicembre 2014



Nel 50 - 65% 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)**
- 3. quale grado di soddisfazione del paziente?**



PAIN MATRIX

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

Sistema laterale : **aree somatosensoriali** S1 e S2, nuclei laterali del **talamo**, insula, grigio periacqueduttale

Sistema rostrale : **corteccia orbitofrontale** , **ipotalamo**, striato, nuclei specifici dell'amigdala , della zona grigia periacqueduttale, della corteccia cingolata anteriore

**Per gestire in modo ottimale il dolore oncologico cronico
Necessaria collaborazione multidisciplinare
tra equipe curante oncologica, terapeuti del dolore , anestesisti,
psicologi**

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

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, sc ,transdermico, transmucoso orale, spray nasale)**

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 trans mucosale (buccale e nasale)

Indicati per il
controllo del
BTcP

Azione Pronta

Morfina Solfato Solfato sol. (orale)

Ossicodone(+paracetamolo)

Tramadol

Codeina (+ paracetamolo)

Azione Prolungata

Morfina Solfato S.R. (orale)

Buprenorfina Transdermica

Fentanyl TTS (transdermica)

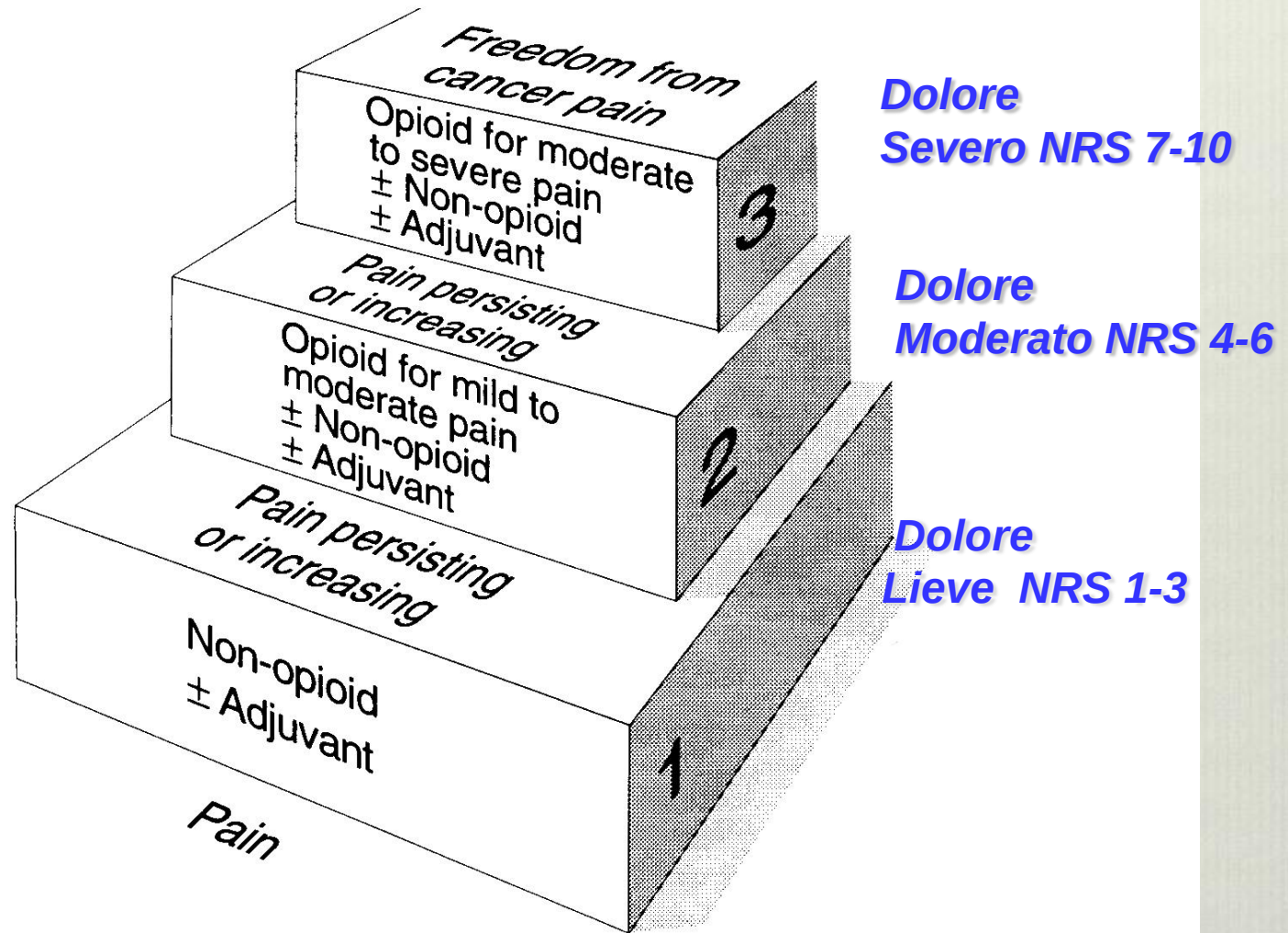
Ossicodone S.R. (orale)

Metadone soluzione (orale)

Idromorfone (orale)

Tramadol SR

SCHEMA WHO 1996



Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines[†]

C. I. Ripamonti¹, D. Santini², E. Maranzano³, M. Berti⁴ & F. Roila⁵, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

[†]Supportive Care in Cancer Unit, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy; ²Oncologia Medica, Università Campus Bio-Medico, Rome, Italy;

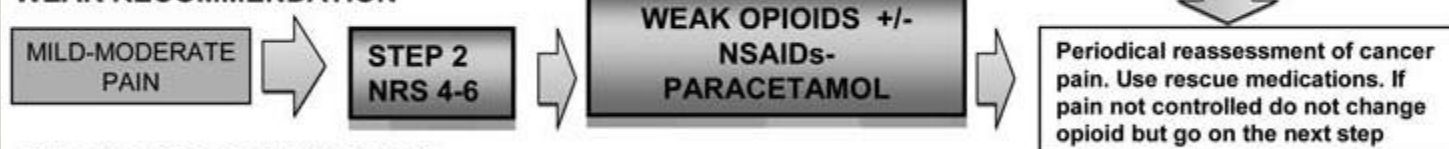
³Department of Oncology, Radiation Oncology Centre, S. Maria Hospital, Terni, Italy; ⁴Anaesthesiology Intensive Care and Pain Therapy, University Hospital Parma, Parma, Italy; ⁵Department of Medical Oncology, S. Maria Hospital, Terni, Italy

Treatment of cancer pain

STRONG RECOMMENDATION



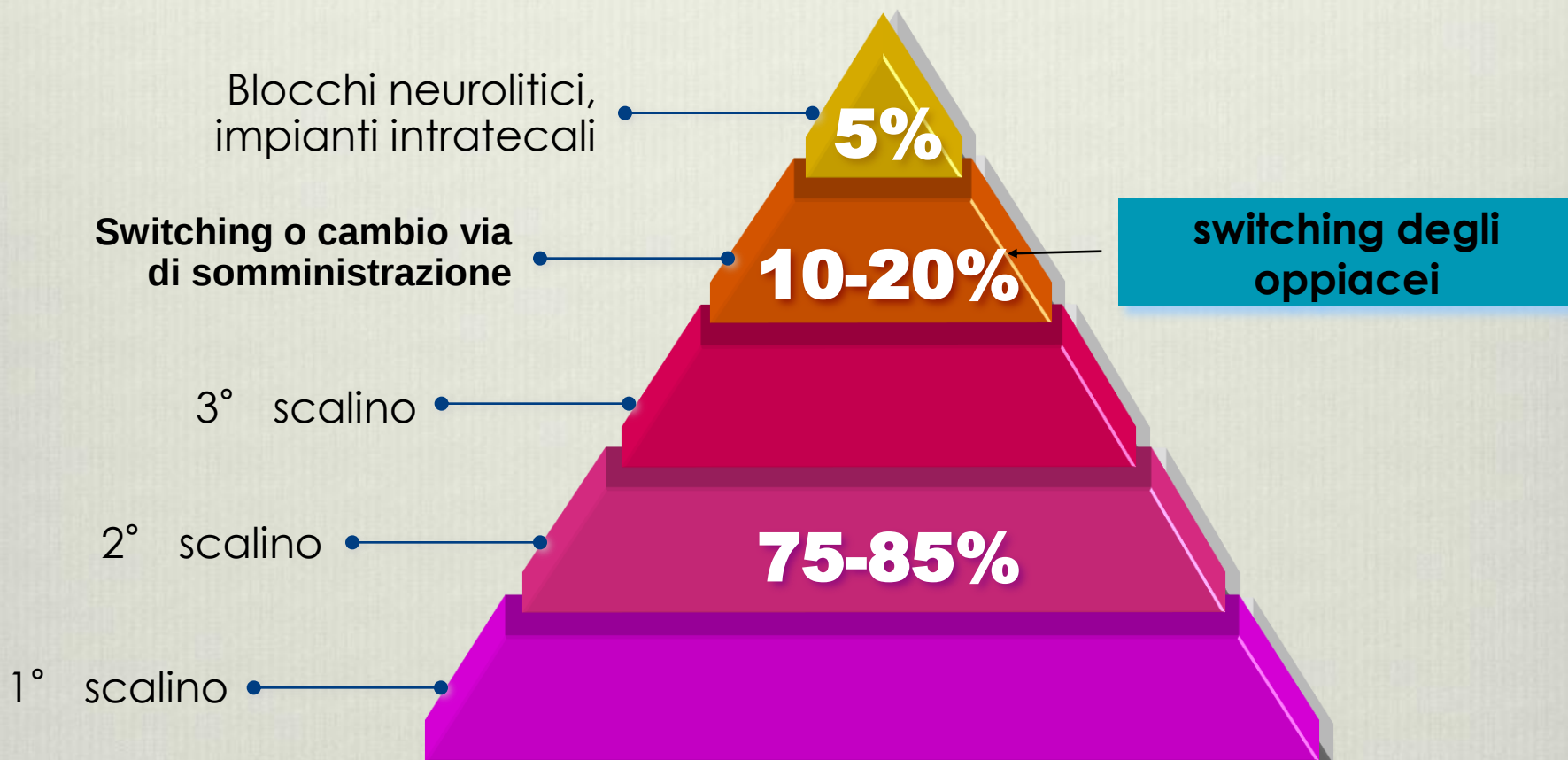
WEAK RECOMMENDATION



STRONG RECOMMENDATION



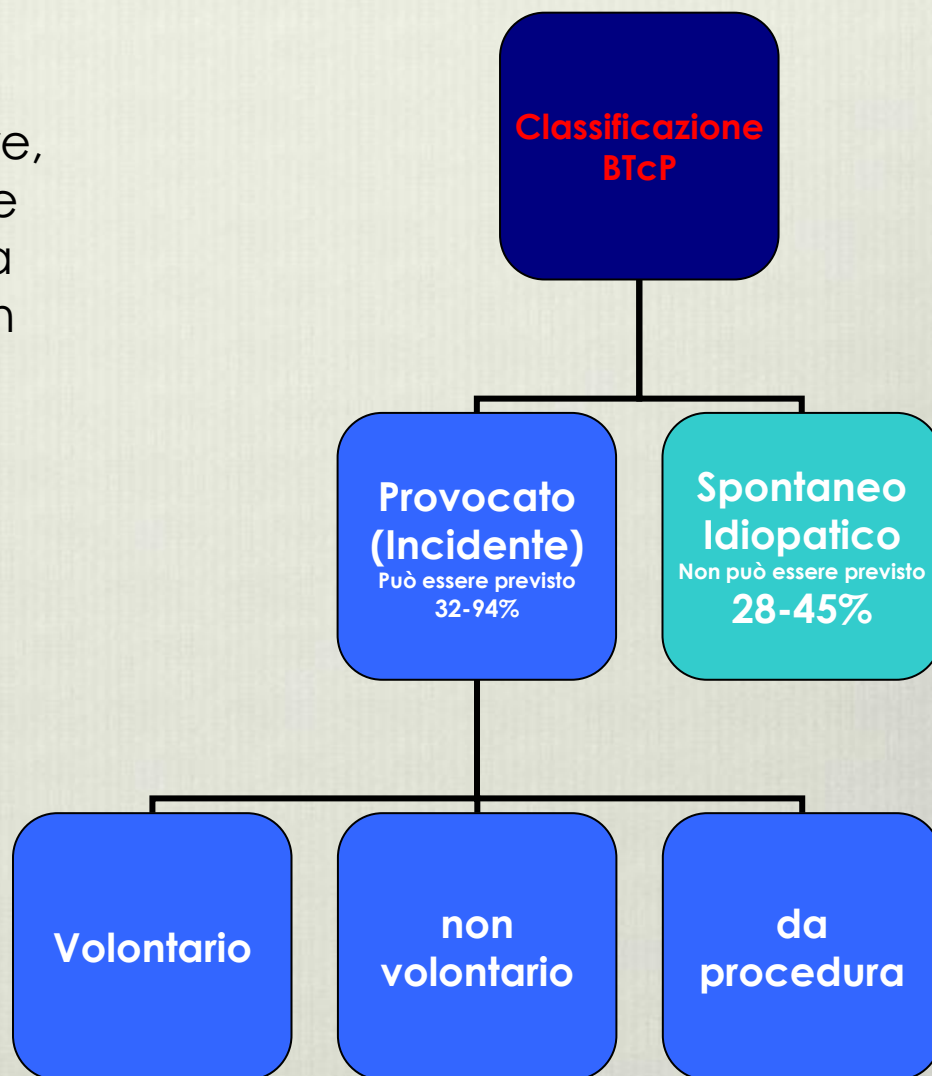
Terapia del dolore piramide (scala a 5 gradini)



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.

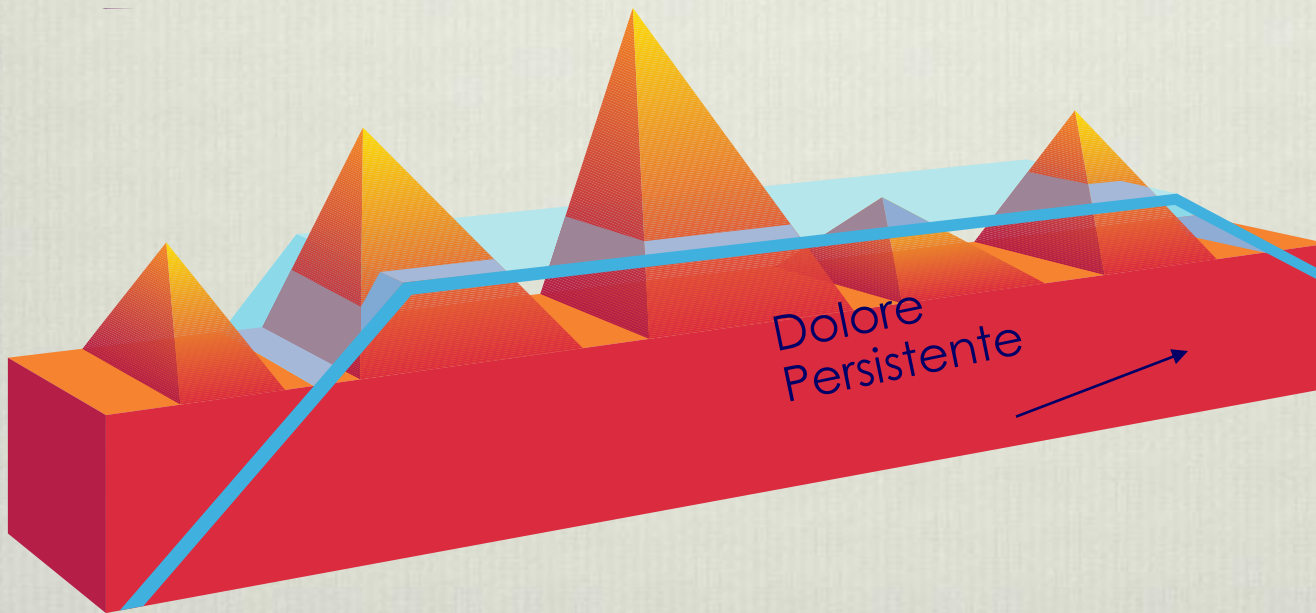
Zeppetella G. Curr op in Supp & Pall care 2009.
Caraceni A, modificato



DOLORE EPISODICO INTENSO

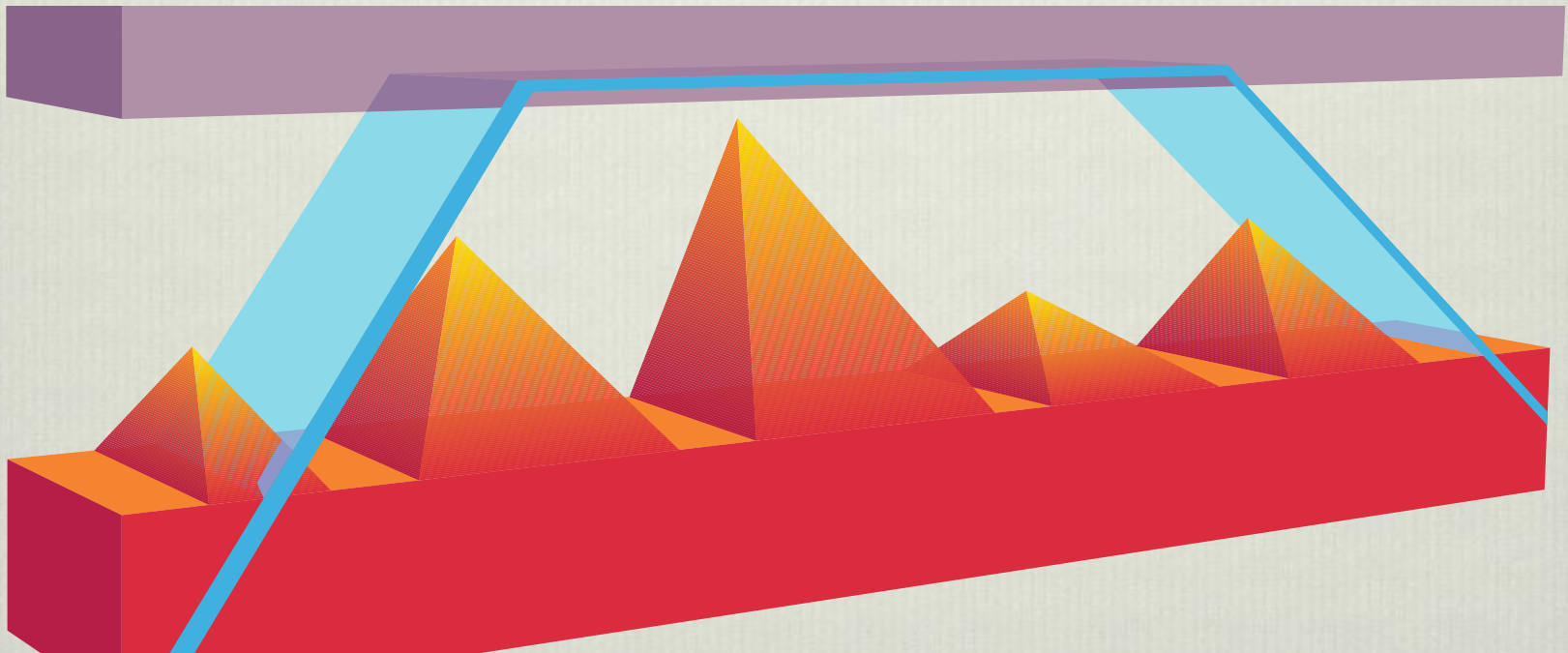
DEI (Breakthrough pain) nonostante dose adeguata di oppioide

← **DEI**



Dolore episodico intenso (DEI)

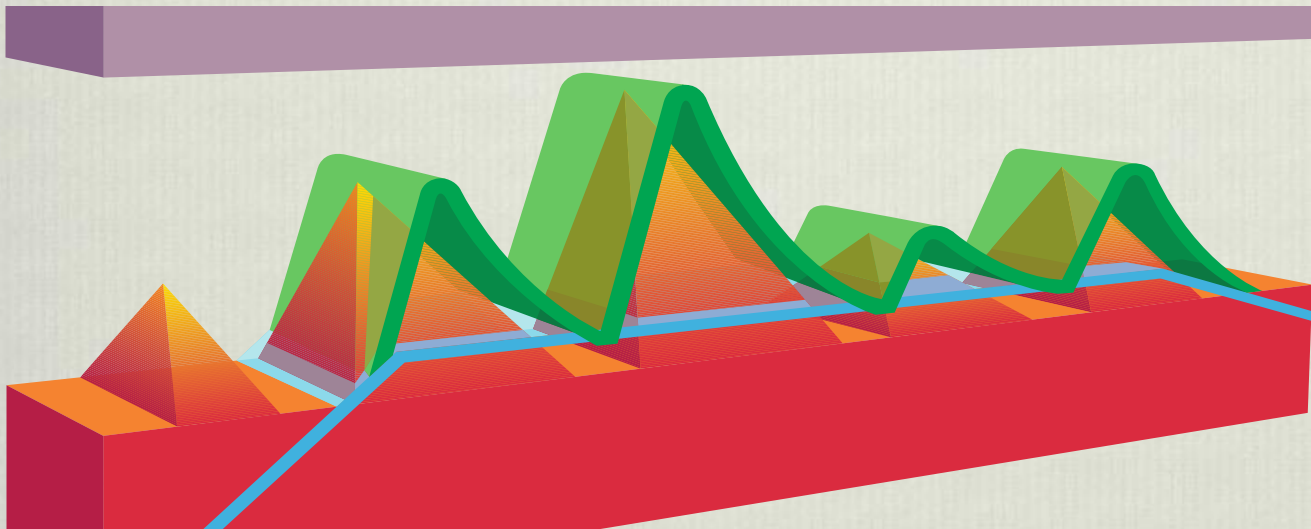
Overtreatment, col rischio di effetti tossici e scarsa adesione alla terapia



DOLORE EPISODICO INTENSO (DEI)

Terapia efficace (entro 10-15') : fentanyl trans mucoso orale
(Effentora)

Fentanyl transnasale (spray Pecfent /Instanyl)



Cross da ev a orale

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

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

TERAPIA AL BISOGNO

1/6 della dose totale giornaliera

120 mg ev al dì : 20 mg ev se dolore acuto

Titolazione degli oppioidi

FANS e/o
adiuvanti e/o
cortisone

Morfina IR X 6 (5
mg X 6) + 5 mg al
bisogno

Idratazione
Lassativo
Gastroprotettore

Esempio:
2 dosi da 5mg di Morfina
richieste in più nelle 24
ore

Dopo 24 ore valutazione
della morfina IR assunta

Modifica terapia: Morfina 30mg +
10mg; per cui
Morfina SR 20mg o ossicodone SR
10mg ogni 12 ore

Morfina IR ogni 4 ore = 6 volte al dì

Di solito: 1 dose ore 6, 10, 14, 18;

doppia dose ore 22 (si anticipa la dose delle ore 2)

Morfina SR

ogni 12 ore = 2 volte al dì



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

Kurz A, *Drugs* 2003; 63:649-671, Bell SP et al. *J Am Coll Cardiol* 2000 Dec;36(7):2296-302, Gutstein HB, Akil H. Opioid Analgesics. *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed. New York; NY: McGraw-Hill; 2006.

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	

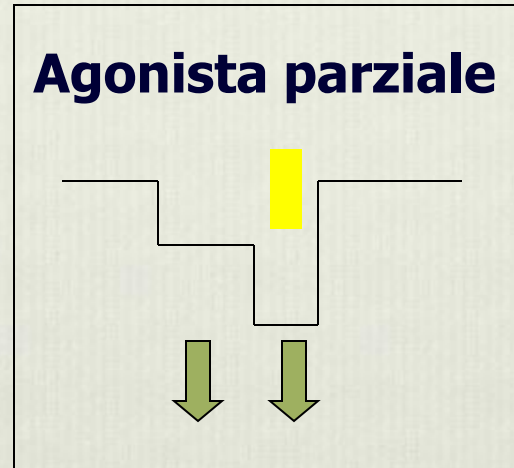
COMPORTAMENTO DEGLI OPPIACEI IN RAPPORTO ALLE CLASSI RECETTORIALI

Oppiaceo	μ	κ	σ	δ
Codeina	agonista			
Tramadolo	agonista	agonista		agonista
Morfina	agonista			
Metadone	agonista		agonista	
Idromorfone	agonista			
Ossicodone	agonista	agonista		
Fentanyl	agonista			
Buprenorfina	agonista	antagonista		
Pentazocina	antagonista	agonista		agonista
Naloxone	antagonista	antagonista	antagonista	antagonista

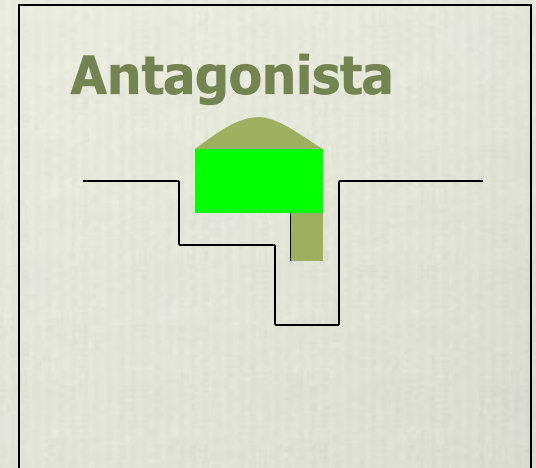
UN OPPIACEO PUO' COMPORTARSI COME:



Morfina
Fentanyl



Buprenorfina
Tramadolo
Codeina



Naloxone

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**

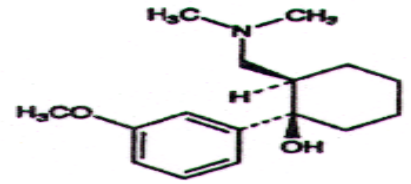
ALTRE ALTERAZIONI FUNZIONALI

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

Effetto tetto

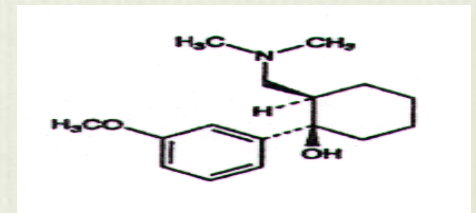
- ❖ Tramadolo = 400 mg (sedazione)
- ❖ Paracetamolo = 4 gr (tossicità epatica)
- ❖ Morfina, ossicodone , idromorfone , fentanyl
non c'è effetto "ceiling"(se non derivante dalla tollerabilità personale)

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 m , affine anche sui recettori k e d.
- ❖ 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 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.
- 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
- ❖ 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

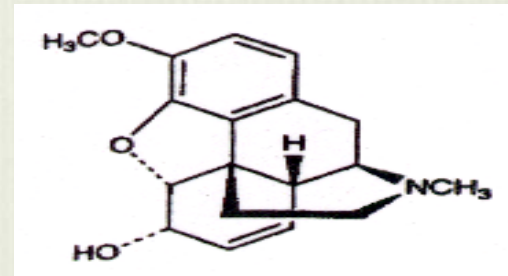
TAPENTADOLO

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

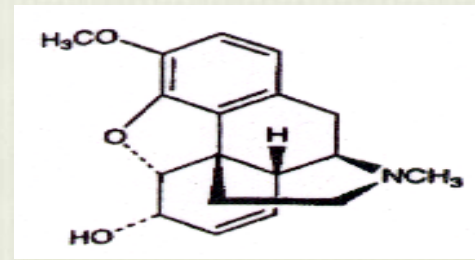
CODEINA



- ❖ 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 mu (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 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 , 25% etiopi !)

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

Paracetamolo+codeina

In corso un processo di revisione EMA dall'ottobre 2012

Dal 2007: 5 casi di tossicità fatale da oppioidi in bambini trattati con codeina e sottoposti a tonsillectomia ostruttiva del sonno
3 di questi erano metabolizzatori ultrarapidi

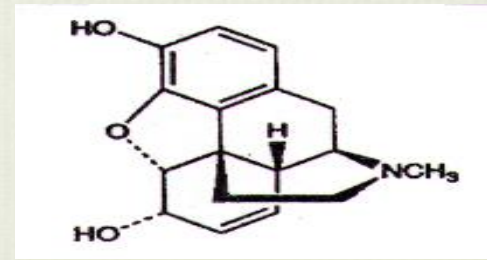
Conclusioni 2014:

**-Confermato un favorevole profilo beneficio-rischio
per i pazienti sopra i 12 anni**

**- La Codeina non deve essere somministrata
nei bambini di età non inferiore a 12 anni**

**-Attenzione all'automedicazione:
non assumere per più di 3 gg senza consultare il medico**

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.

in terapia oppioide continuativa:

E' sempre necessario mantenere una 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

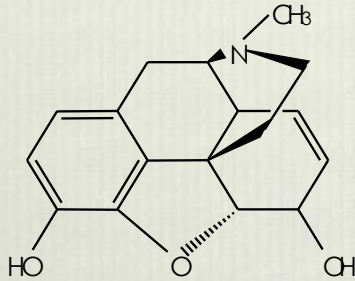
Se stipsi severa precedente: usare l'associazione ossicodone+naloxone (max 80 mg al di)

In extrema ratio: metilnaltrexone sottocute (1 fiala, ripetibile dopo 48-72 h)

Methylnaltrexone:

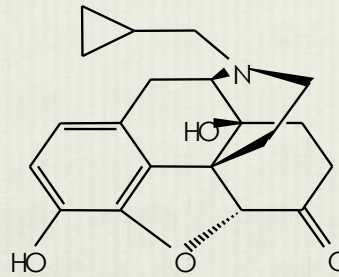
antagonista del recettore mu-oppioide periferico

Morphine



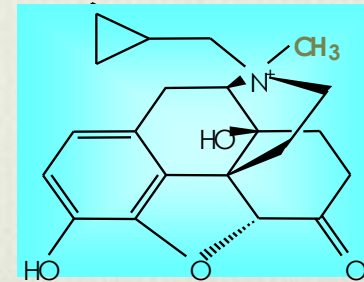
■ **Central and peripheral agonist**

Naltrexone



■ **Central and peripheral antagonist**

Methylnaltrexone



■ **Selective peripheral antagonist**

La metilazione del naltrexone produce una molecola a piu' grande polarita'(1)

- ❖ riduce la liposolubilita' e restringe la capacita' di superare la barriera emato-encefalica!(1)
- ❖ Il Methylnaltrexone antagonizza gli effetti periferici mu²
 - Non antagonizza gli effetti centrali analgesici ²
 - Non provoca una "sindrome da ritiro" degli oppioidi ²

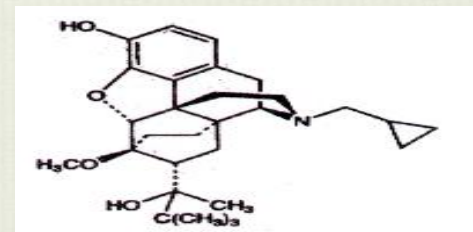
1. Yuan CS Ann Pharmacother 2007;41;984-93

2. Yuan CS Clin Pharmacol Ther 1996;59:469-75

OSSICODONE

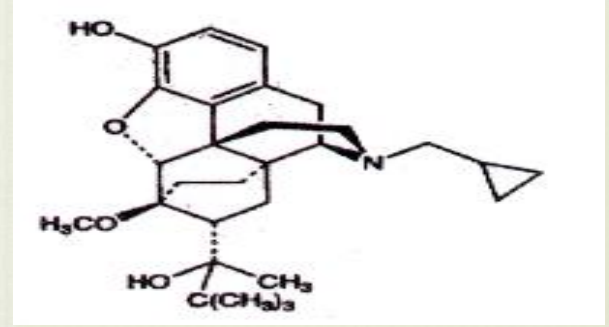
- ❖ L'**ossicodone** è un oppioide agonista μ e κ , con potenza elevata superiore alla morfina (2-4 volte) appartenente al gruppo dei fenantreni.
- ❖ I farmaci contenenti ossicodone sono commercializzati singolarmente come Oxycontin in dosaggi da 5 fino 80 mg e in associazione a naloxone (Targin 5-40 mg) per contrastare la stipsi –max : 80 mg
- ❖ Depalgos è una associazione di ossicodone dosaggi 5,10,20 mg e 500 mg di paracetamolo(rapido rilascio, ogni 6-8 h)
- ❖ I metaboliti(CYP-450 epatico) in particolare nor-ossicodone hanno attività analgesica assai limitata (non tossici)

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 (sopra 1,6 mg), il naloxone non è in grado di *antagonizzare completamente i suoi effetti.*

BUPRENORFINA



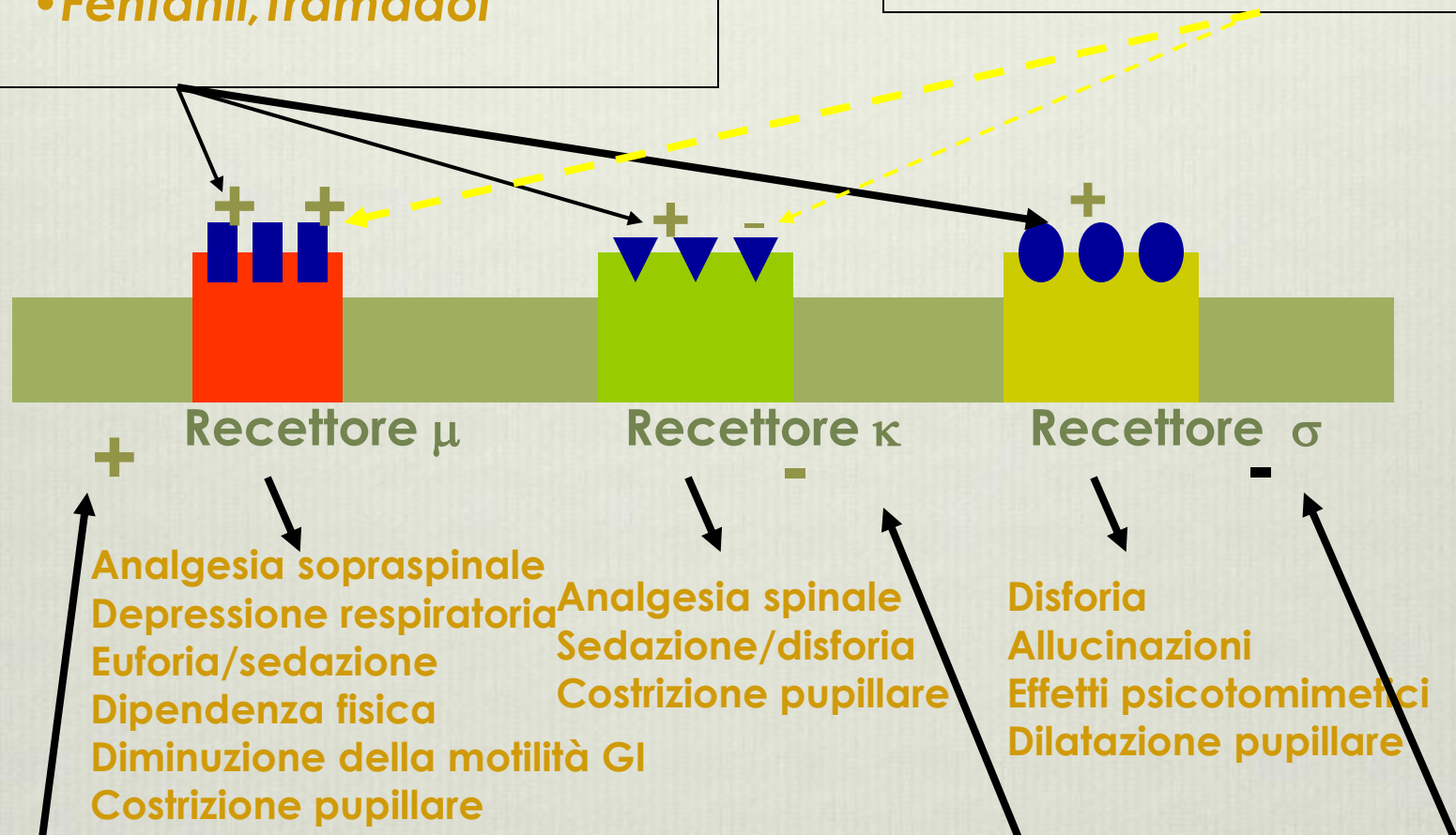
- Se somministrato contemporaneamente ad altro oppioide m agonista, funge da **ANTAGONISTA** (in modo simile al NALOXONE), spiazzando l'agonista del recettore.
- Dopo somministrazione sublinguale , la biodisponibilità e' = al 50-60%. La molecola è lipofila e si lega al 90% alle proteine plasmatiche.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

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

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

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

- **Buprenorfina**



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

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 7,5/8 volte superiore**.

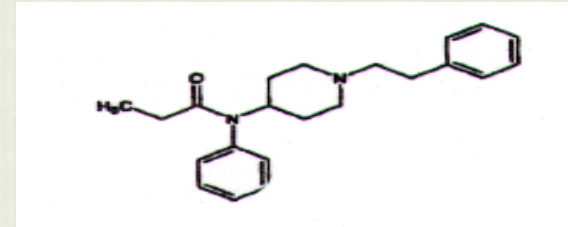
Somministrato per via orale, viene assorbito rapidamente, ma in modo incompleto dal tratto gastrointestinale, con una biodisponibilità media del 50%. Presenta un elevato volume di distribuzione tessutale

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.**

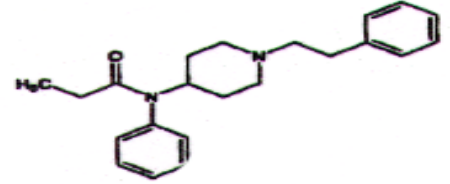
cpr da : 4- 8-16-32-64 mg ogni 24 h

FENTANYL



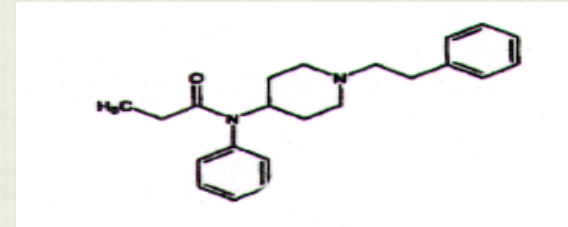
- Agonista puro (NO EFFETTO TETTO) e selettivo dei recettori μ .
- Elevata LIPOFILIA (SNC)
- Elevato effetto analgesico.
- Metabolismo epatico con produzione di metaboliti INATTIVI La dissociazione dai recettori μ per la forma IM porta a una somministrazione ogni 1-2 ore, mentre la forma transdermica 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 18-20 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

FENTANYL



Metabolismo epatico con produzione di 3 metaboliti INATTIVI:

Norfentanyl per N-dealchilazione

Idrossipropionil-fentanyl per idrossilazione

Idrossipropionil-norfentanyl per idrossilazione

Escrezione epato-intestinale

Tabella di equianalgesia _ Linee guida Aiom 2014



Cod* (mg)	Tram (mg)	BTDS (mcg/ora)	FTTS (mcg/ora)	Ox (mg)	Id° (mg)	Met** (mg)	Mor (mg) OS ATC	Mor (mg) SC	Mor (mg) EV	Mor (mg) PD/SA	Mor (mg) PRN OS	Mor (mg) PRN SC/EV
120	150		12	15	6		30	15	10	1,5/0,15	5	
240	300	35	25	30	12	15	60	30	20	3,0/0,3	10	5/3,3
		52,5		45	18		90	45	30	4,5/0,45	15	
		70	50	60	24	20	120	60	40	6,0/0,6	20	10/6,6
			75	90	36		180	90	60	9,9/0,9	30	
			100	120	48		240	120	80	12/1,2	40	

Switching degli oppioidi

- ❖ *Tramadolo* 5 / 1 *morfina* per os (300 mg = 60 mg)
- ❖ *Idromorfone* 1/5 *morfina* per os (8 mg = 40 mg)
- ❖ *Ossicodone* 1 / 2 *morfina* per os (40 mg = 80 mg)
- ❖ *Fentanyl* 25 = 60 mg *morfina* per os (100 = 180 mg per os)

Vie di somministrazione

❖ **Morfina sc 1,5 = 1 ev (linee guida Aiom)**

❖ **Morfina ev 1/3 morfina per os**

❖ **Morfina orale 10/1 morfina epidurale**

100/1 morfina intratecale

Quale oppioide nei pazienti con screscio epatico?

- ❖ A livello epatico gli enzimi ossidativi sono compromessi piu' precocemente di quelli coinvolti nella glicuronazione
- ❖ Usare con cautela morfina e idromorfone ,
- ❖ evitare tramadolo , ossicodone e codeina,
- ❖ **sicuro il fentanyl**

Quale oppioide nei pazienti con screscio renale ?

- ❖ **Evitare la morfina** (metaboliti tossici)
- ❖ Usare ossicodone con cautela
- ❖ **Sicuro il fentanyl** (escrezione bilio-intestinale)
- ❖ Sicura la buprenorfina
- ❖ **Possibile uso idromorfone se somministrato ad intervalli maggiori (es. 36 h)**

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 flaconi da 30 mg)
sul territorio ci sono i flaconi da 10 mg
- **Ossicodone** (Oxycontin 10-20-40)
sul territorio ci sono anche le cp da 80 g
- **Idromorfone** 4-16 mg (Jurnista) sul territorio ci sono anche cpr da 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(Contramal) esiste anche SR da 100-200
- **Tapentadolo** su richiesta motivata (Palexia) esiste 50 - 100-150-200-250

Grazie per l'attenzione !

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

