


Definizione di dolore

Cosa è il dolore?

“Un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata con un danno tissutale reale o potenziale, o descritto come tale”.

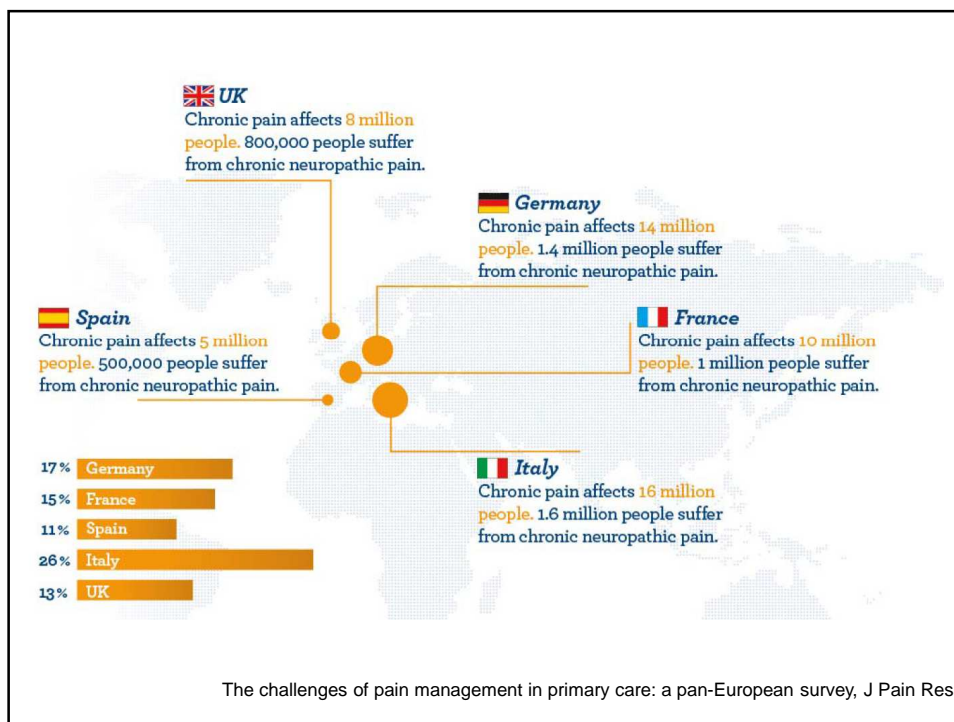
International Association for the Study of Pain (IASP) 1994



Merskey H et al. (Eds) In: Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 1994: 209-212.

Il dolore

- ✓ Il dolore persistente interessa oltre 100 milioni di cittadini americani con un costo sanitario che è circa il doppio del costo stimato per le patologie cardiovascolari (Journal of Pain, 2012)
- ✓ Il dolore cronico colpisce in Europa un adulto su cinque (20% della popolazione adulta) (J Pain Res. 2013)
- ✓ In Italia, il costo sociale del dolore cronico risulta pari a 36,4 miliardi di euro/anno, corrispondenti al 2,3% del PIL. In particolare, il costo medio paziente/anno risulta pari a € 4556 (30% costi diretti) (Global & Regional Health Technology Assessment 2014, Libro bianco sul dolore cronico 2014)



Il dolore

- ✓ Acuto vs cronico - criterio non solo temporale ma fisiopatologico
- ✓ il dolore cronico è una malattia a sé stante;
- ✓ il dolore è definito cronico non sulla base di un criterio temporale (da quanto tempo è presente), ma di un criterio fisiopatologico (il dolore è cronico quando la causa che lo ha generato non è più risolvibile).

Cronicizzazione



Il dolore

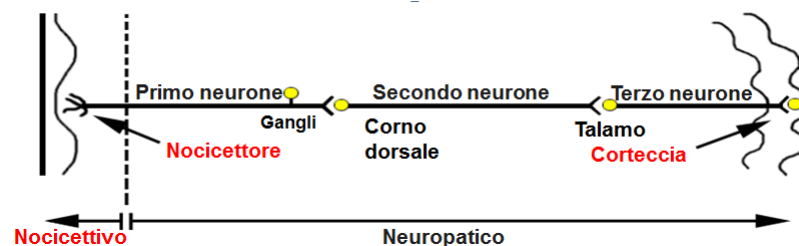
- ✓ Meccanismo fisiopatologico del dolore:
 - dolore nocicettivo (somatico o viscerale)
 - dolore neuropatico (periferico o centrale)
- ✓ Un corretto approccio farmacologico al dolore cronico dovrebbe prevedere un'accurata diagnosi della tipologia di dolore e un trattamento precoce per evitare la cronicizzazione

...in base alla patogenesi..

Dolore nocicettivo → Somatico
→ Viscerale

Dolore neuropatico

Dolore misto



Il dolore “oncologico”

- Almeno **9 milioni** di persone annualmente soffrono per dolore da neoplasia*
- L'incidenza del dolore, nei vari stadi della malattia, è riportata essere del 51% con un incremento sino all'80% negli stadi avanzati e terminali. (OMS)**
- L'intensità riferita varia da **moderata a severa nel 40-50%** dei casi e da **molto severa ad intollerabile nel 25-30%*****

*Bonica JJ. Cancer Pain. In: Bonica JJ ed The management of Pain 2nd ed. 1990.

**Mercadante S, Ripamonti C. Valutazione diagnosi e trattamento del dolore da cancro, Masson Ed., 2001

***Hearn J, Cambridge University Press 2003

Cause

	ESEMPIO
Conseguenza diretta del tumore	Coinvolgimento osseo, occlusione intestinale, compressione nervosa
Conseguenza indiretta	Infezioni, disturbi metabolici, occlusione venosa/linfatica
Conseguenza della terapia	Chirurgia, chemioterapia, radioterapia
Nessuna relazione con il tumore	Eemicrania, neuropatia diabetica, sindromi miofasciali

Loeser, 2002

Dolore e anziani

- 50% degli anziani riferiscono di avere significativi problemi di dolore negli ultimi 12 mesi di vita
- Un terzo dei pazienti delle case di riposo lamenta giornalmente dolore
- Gli anziani pongono il controllo del dolore tra i primi 5 fattori responsabili della loro qualità della vita

Non trattare il dolore significa:

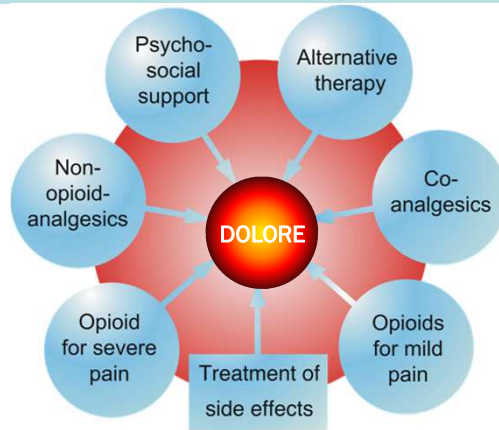
Peggiorare

- Funzionalità
- Sonno
- Funzione cognitiva
- Qualità della vita

Provocare

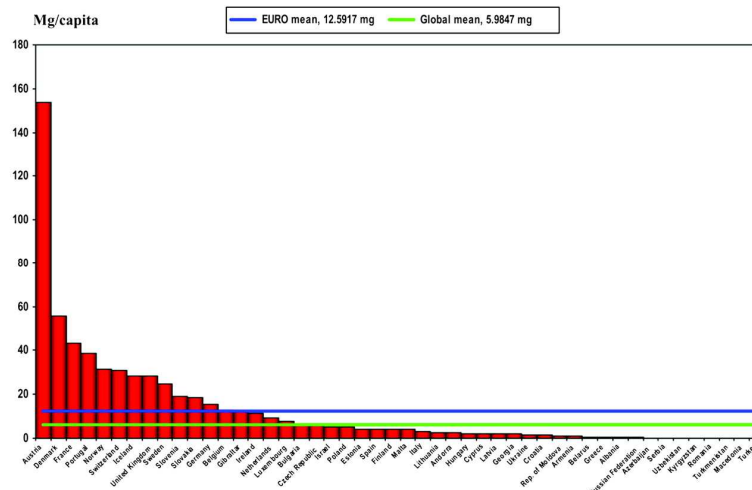
- Depressione
- ↓ socializzazione
- ↑ ricorso al sistema sanitario
- ↑ spese

GESTIONE DEL DOLORE – PRINCIPI ED OPZIONI



Bond Pain – its nature and treatment, Churchill Livingstone 2006
 White Rheumatology 2007;46:384-90
 Krismser Best Pract Res Clin Rheumatol 2007;21:77-91

European consumption of morphine, 2006.



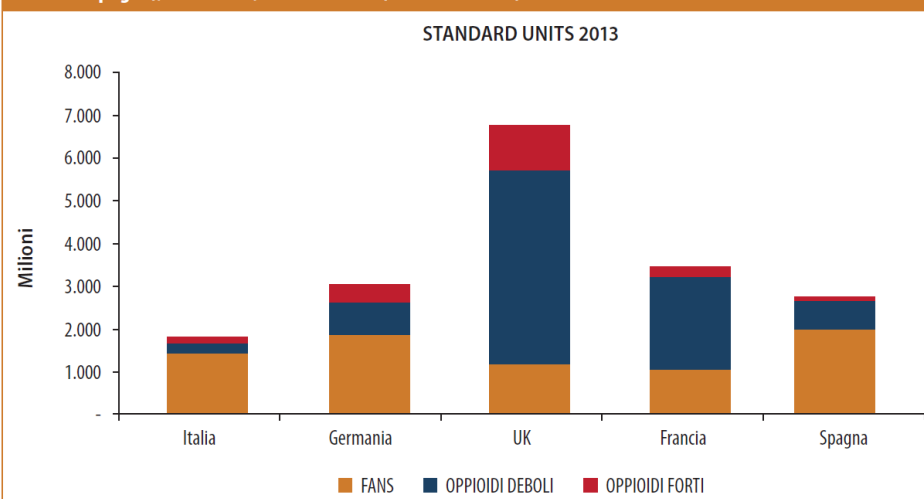
Sources: International Narcotics Control Board; United Nations population data
 By: Pain & Policy Studies Group, University of Wisconsin/WHO Collaborating Center, 2008

Cherny N I et al. Ann Oncol 2010;21:615-626

Uso di oppioidi e Fans in Italia

- ✓ L'Italia è tra i Paesi europei con il più basso utilizzo di analgesici oppioidi: 1,3 PTDs (Patient Treatment Days) a fronte del 9,1 della Danimarca, del 8,1 del Regno Unito o del 5,8 della Svezia, solo il Portogallo tra i principali paesi europei considerati, ha un livello più basso del nostro (dati IMS 2013)
- ✓ Tra i paesi europei l'Italia è quello con il maggiore ricorso ai FANS (75% vs, ad esempio, 26 e 31% rispettivamente di UK e Francia) per il trattamento del dolore cronico

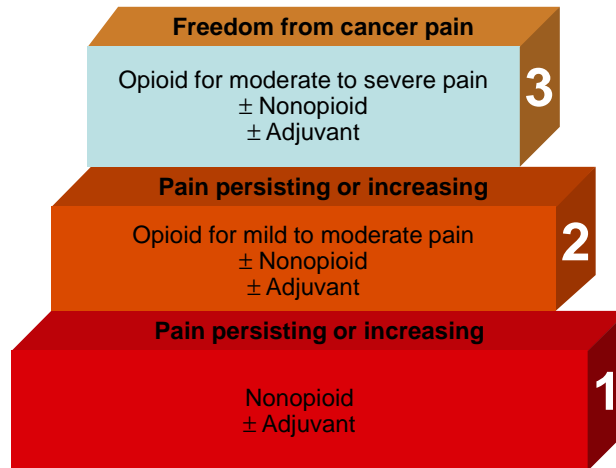
Figura 4. Utilizzo di farmaci per la terapia del dolore: confronto tra i Paesi Top5 EU (Italia, Germania, UK, Francia e Spagna), anno 2013, dato consumi (in milioni di SU).



Fonte dati: IMS Dataview Midas.

Da Il libro bianco sul dolore cronico, 201

Terapia del dolore oncologico: la scala dell'OMS e la sua evoluzione



The World Health Organization Ladder for Chronic Cancer Pain Management-
medical therapies remain the mainstay of chronic cancer pain management.

World Health Organization, Geneva

1986

OMS

K. Foley – V. Ventafridda – R. Twycross

1996

**APPRAISING THE WHO
ANALGESIC LADDER
ON ITS 20TH ANNIVERSARY
2006**

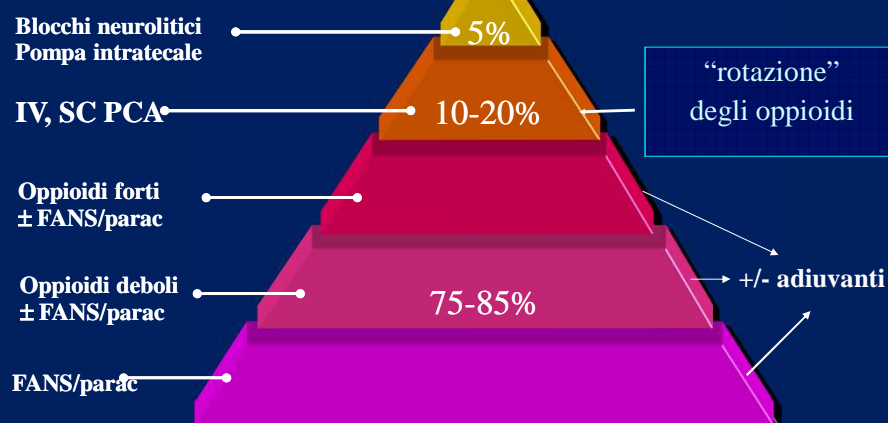
SCALA OMS

L'introduzione della scala analgesica dell'OMS ha segnato una svolta epocale nel trattamento del dolore per vari motivi:

- scientifico, per aver codificato e validato un trattamento in precedenza empirico e non standardizzato;
- culturale, per aver portato la terapia del dolore ad un livello prioritario di attenzione dei professionisti;
- educativa ed operativo in quanto, per la sua semplicità ed economicità l'approccio OMS si è diffuso anche ai medici di base dei vari Paesi e non solo agli specialisti.

La Scala nel 21° secolo

Piramide del dolore OMS



20

I farmaci del primo livello

FANS e paracetamolo

I farmaci del secondo e
terzo livello

Analgesici oppioidi



OPPIO (dal greco opos= succo)



Succo lattiginoso ottenuto per incisione delle capsule immature dei semi del *Papaver Sonniferum*.

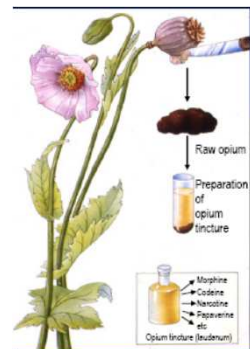
Utilizzato a scopo sociale e medico da migliaia di anni per la sua capacità di indurre euforia, analgesia, ipnosi e per prevenire la diarrea. Contiene più di 20 alcaloidi.

Tre di questi possiedono proprietà utili in campo clinico: morfina, codeina, papaverina.

Terminologia:

OPPIOIDE: qualsiasi sostanza che produce effetti morfinosimili (neuropeptidi, analoghi sintetici)

OPPIACEI: sostanze contenute o derivate dall'oppio



L'uso dell'oppio si può fare risalire al Neolitico. Riferimenti certi si ritrovano nel papiro di Ebers che lo cita come "capace di impedire ai bambini di gridare troppo forte", in Omero, in Nicandro e Teofrasto. La stessa morte di Socrate (399 a.C.) deriva dall'ingestione della tipica mistura del tempo a base di cicuta e oppio.

La morte di Socrate, dipinto del David



Per la prima volta si isola un principio attivo

1803: un farmacista tedesco nato a Neuhaus vicino Paderborn, Friedrich W. A. Sertürner (1783-1841), isola dall'oppio la morfina. Per la prima volta nella storia si riesce ad isolare un principio attivo.

La data della scoperta è alquanto incerta qualcuno infatti la posticipa al 1805 o 1806.

Nel 1804 anche il francese Séguin aveva forse isolato la morfina, però pubblicò i risultati solo nel 1814 senza resoconto di esperimenti su animali o uomini.



Sertürner sperimenta su di sé e su tre amici la **morfina**

AZIONI FARMACOLOGICHE CENTRALI DEGLI OPIOIDI

- Analgesia
- Depressione respiratoria
- Soppressione della tosse
- Miosi
- Nausea e vomito
- Euforia o disforia
- Sedazione e sonnolenza
- Convulsioni

AZIONI FARMACOLOGICHE PERIFERICHE DEGLI OPIOIDI

- Tratto GI: stipsi
- Cardiovascolari: vasodilatazione
- Cute: orticaria da rilascio di istamina
- Tratto urinario: urgenza di urinare e ritenzione
- Utero: contrazioni diminuite

USI TERAPEUTICI DEGLI OPIOIDI

- Dolore moderato o severo, in particolare dolore neoplastico o post-chirurgico
- Edema polmonare (morfina per alleviare la dispnea= meccanismo non chiaro)
- Tosse (destrometorfano, non provoca analgesia nè dipendenza)
- Diarrea (loperamide, esistono vari antidiarroici non oppioidi come alternativa)

Come funzionano gli oppioidi

- ✓ Le sostanze oppioidi agiscono su recettori specifici a livello del midollo spinale e del tronco cerebrale.
- ✓ Questi recettori (μ , δ , κ) sono responsabili non solo degli effetti positivi (analgesia) ma anche degli effetti collaterali (depressione respiratoria, prurito, vomito etc).
- ✓ I recettori degli oppioidi sono normalmente occupati anche da altri composti noti come oppioidi endogeni, in quanto prodotti e secreti a livello del SNC

Gli oppioidi endogeni

1973 sono stati scoperti i recettori specifici per la morfina nel tessuto nervoso

1975 Hughes e Kosterlitz hanno isolato, purificato e sequenziato i primi due peptidi endogeni ad attività morfina sensibile



In seguito sono state scoperte altre sostanze endogene:

ENDORFINE

DINORFINE

Queste tre famiglie sono differenziabili per la loro biosintesi e localizzazione anatomica

RECETTORI PER GLI OPPIOIDI

RECETTORI	RISPOSTA DOPO ATTIVAZIONE
Mu (μ) MOP - MOR μ_1 μ_2 μ_3	Analgesia soprasspinale, spinale, periferica, depressione respiratoria, miosi, sedazione, euforia, ridotta motilità gastrointestinale, bradicardia, dipendenza fisica
Kappa (κ) KOP - KOR κ_1 κ_2 κ_3	Analgesia solo spinale, sedazione, effetti psicomimetici, depressione respiratoria (minore rispetto ai recettori mu)
Delta (δ) DOP - DOR δ_1 δ_2	analgesia soprasspinale e spinale (poco chiara nell'uomo), miosi, effetti GI

Sono tutti **recettori accoppiati alle proteine G**, hanno il 65% di sequenza di aa omologa. Hanno un'estesa omologia di sequenza anche con il recettore nocicettina/orfanina.

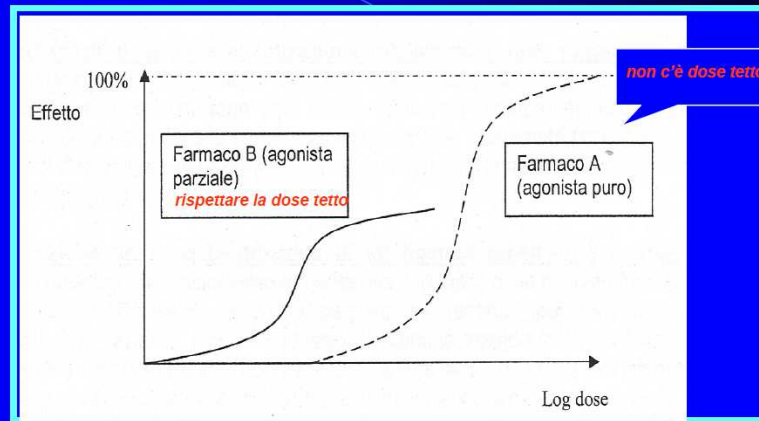
ANALGESICI OPIOIDI

- Gli analgesici oppioidi si suddividono in agonisti puri, agonisti parziali e agonisti-antagonisti
- Gli agonisti si distinguono in deboli e forti in relazione alla loro minore o maggiore capacità di attivare i recettori.
- Gli agonisti puri agiscono principalmente sui recettori μ ma anche sui delta e sui kappa
- Gli agonisti parziali non riescono ad attivare tutti i recettori degli oppioidi.
- Gli agonisti-antagonisti attivano alcuni recettori ma ne bloccano altri.

ANALGESICI OPIOIDI

- **potenza farmacologica**: l'affinità di legame con i recettori (un farmaco è più potente di un altro se si ottiene lo stesso effetto con dosi più basse). Molta variabilità tra oppioidi e tra diverse vie di somministrazione dello stesso oppioide
- **efficacia farmacologica** (da non confondere con l'efficacia clinica): capacità di evocare una risposta biologica dopo legame con i recettori.
- Un farmaco più potente non è necessariamente migliore sul piano clinico di uno meno potente. La buprenorfina, agonista parziale, ad esempio è più potente della morfina ma ha una minore efficacia in quanto all'aumentare del dosaggio non aumenta la risposta al farmaco (effetto tetto).
- Gli antagonisti degli oppioidi agiscono bloccando i recettori ed impedendo il legame degli agonisti

Agonisti puri e agonisti parziali



Agonista puro: qualsiasi sostanza che legandosi al recettore ne modifica la conformazione e produce il 100% dell'effetto biologico atteso

Agonista parziale: qualsiasi sostanza che legandosi ad un recettore ne modifica la conformazione ottenendo un effetto biologico inferiore al 100%

Un' ipotesi di spiegazione della variabilità individuale di risposta agli oppioidi

Le osservate variabilità individuali nello sviluppo, nella suscettibilità, nella persistenza (o nella risoluzione) della dipendenza da oppioidi potrebbero essere dovute a polimorfismi genetici espressi a livello dei recettori mu.

Anche le differenze individuali nella risposta alla terapia analgesica con oppioidi potrebbero essere legate a differenti varianti dei recettori mu espressione di polimorfismi genetici a singolo nucleotide

ANALGESICI OPPIOIDI

- **TOLLERANZA:** perdita di risposta dopo somministrazione ripetuta di un farmaco. Una dose maggiore è richiesta per produrre lo stesso effetto.
- **DIPENDENZA FISICA:** stato di alterazione biologica prodotto da un farmaco, la cui sospensione sia seguita da un complesso di eventi tipici per quel farmaco (crisi di astinenza)

Impostazione della terapia analgesica in oncologia

**A) SCELTA FARMACO
PIU' APPROPRIATO**



**B) TITOLAZIONE
DEL FARMACO**



**C) EVENTUALE
ROTAZIONE AD
ALTRA TERAPIA**

Rotazione degli oppioidi

Ragioni per switch

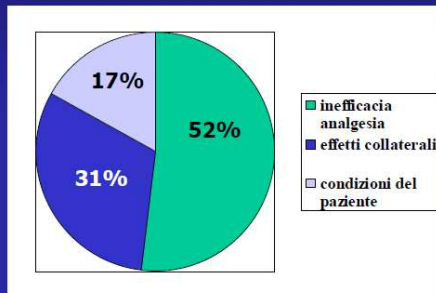
INEFFICACIA ANALGESICA 52%

- inefficacia analgesica 32%
- tolleranza 15%
- iperalgesia 3%
- bassa responsività 2%

EFFETTI COLLATERALI 31 %

CONDIZIONI DEL PAZIENTE 17 %

- tipologia dolore 2%
- compliance paziente 3%
- mutate condizioni cliniche 12%



Corli O. 2010

Perdita di efficacia, tolleranza e iperalgesia durante trattamento con oppioidi nei pazienti oncologici

Timori ingiustificati sugli oppioidi

- ✓ La tolleranza si può affrontare adeguando la dose. La comparsa di tolleranza precoce dipende, nella maggioranza dei casi, dal fatto di partire con dosi troppo basse e di non essere “aggressivi” nella corsa della dose ottimale (titolazione troppo lenta)
- ✓ L’abuso è un fenomeno estremamente raro nei pazienti con dolore cronico. Non bisogna confondere la comparsa di dipendenza fisica (possibile con terapie protratte nel tempo) con la tossicodipendenza.
- ✓ La sindrome d’astinenza da dipendenza fisica si può facilmente evitare attraverso la riduzione progressiva del dosaggio degli oppioidi

Timori ingiustificati sugli oppioidi

- ✓ L'effetto avverso più rilevante degli oppioidi è la stipsi, che può essere prevenuta
- ✓ La comparsa di fenomeni di dissociazione della realtà, più frequenti che non l'euforia, non sono di particolare rilevanza.
- ✓ La sonnolenza generalmente scompare così come, per molti pazienti, la nausea e il vomito dopo il primo periodo di terapia

ANALGESICI OPIOIDI

- AGONISTI
 - Deboli:** codeina+paracetamolo (Co-Efferalgan); tramadolo (Adamon, Contramal, Prontalgin, Fortradol, ecc.), +paracetamolo (Kolibri, Patrol); loperamide (Imodium, ecc., antidiarroico); destrometorfano diidrocodeina, codeina (preparazioni antitosse)
 - Forti:** morfina (per via orale: MS Contin, Oramorph, Twice; parenterale: morfina cloridrato), +atropina (Cardiostenol); idromorfone (Jurnista); ossicodone (Oxycontin), +naloxone (Targin), +paracetamolo (Depalgos); metadone (Eptadone); fentanil (Actiq, Durogesic, Effentora, ecc.), tapentadol (Palexia)
- AGONISTI-ANTAGONISTI: Pentazocina (Talwin)
- AGONISTI PARZIALI
 - Buprenorfina (Subutex, Temgesic, ecc.), +naloxone (Suboxone)
- ANTAGONISTI
 - Naloxone (Narcan), Naltrexone (Antaxone, Nalorex, Narcoral)

Morfina

- ✓ elevata attività agonista su tutti i recettori degli oppioidi
- ✓ bassa biodisponibilità per via orale (effetto di primo passaggio epatico), circa 25-30% dose somministrata
- ✓ Emivita = circa 2 ore
- ✓ Massima dose terapeutica giornaliera = non determinata
- ✓ Vie somministrazione: orale, endovena, epidurale, intratecale
- ✓ Metabolismo epatico. Due principali metaboliti = morfina-6-glucuronide (5-12%) (più attivo della morfina), morfina-3-glucuronide (M-3-G, inattivo)

Morfina

- ✓ Il metabolita M-3-G non ha l'azione analgesica tuttavia è responsabile di effetti collaterali centrali, quali miocloni, convulsioni, allucinazioni
- ✓ Il metabolita M-6-G va considerato un oppioide a tutti gli effetti (analgesia ed effetti collaterali) con una potenza 4 volte superiore a quella della morfina
- ✓ Eliminazione per via renale (possibili accumuli nei pz con insufficienza renale!!!!).
- ✓ Molecola idrofila: passaggio lento della barriera emato-encefalica (motivo per cui i tossicodipendenti preferiscono l'eroina, derivato della morfina che a livello del SNC si riconverte in morfina, molto liposolubile e che provoca il cosiddetto "flash")

Morfina

- ✓ Non esistono dosaggi standard e la quantità giusta deve essere attentamente valutata e personalizzata
- ✓ La dose efficace varia in parte a causa delle variazioni individuali nella biodisponibilità sistemica
- ✓ Secondo l'OMS 'la dose analgesica di morfina efficace varia in maniera considerevole e va da un minimo di 5 mg a più di 1000 mg ogni 4 ore. Nella maggior parte dei pazienti il dolore viene controllato con dosi da 30-40 mg ogni 4 ore

Morfina

- ✓ La morfina orale non possiede una spiccata azione analgesica quando somministrata a dosi singole a causa della scarsa biodisponibilità
- ✓ L'efficacia della somministrazione cronica a dosi ripetute sembra dovuta invece alla presenza del circolo enteroepatico che permette una ricircolazione del farmaco e dei suoi metaboliti
- ✓ Due formulazioni di morfina per uso orale:
 - ad azione pronta (durata d'azione 4 ore)
 - a rilascio prolungato (8-24 ore)

Morfina

- ✓ La morfina a rilascio prolungato è indicata nella fase di mantenimento quando il dosaggio efficace è stato raggiunto
- ✓ Anche in questo caso il dosaggio va personalizzato
- ✓ Molti studi indicano un rapporto di equipollenza analgesica tra morfina orale e parenterale di 1:6. Nella esperienza clinica il rapporto più appropriato è in realtà 1:2 o 1:3

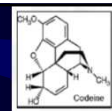
Reazioni avverse più frequenti nel setting clinico

- Stipsi
- Nausea e vomito
- Sedazione e sonnolenza
- Ritenzione urinaria
- Orticaria

Reazioni avverse più gravi tipiche dei tossicodipendenti e dell'overdose

- Dipendenza (sindrome astinenza)
- Disforia allucinazioni
- Depressione respiratoria
- Miosi (segno patognomico)
- Coma e morte da overdose

CODEINA



- Agonista debole, solo 10% dell'effetto analgesico della morfina; oltre una certa dose si raggiunge l'effetto tetto per mancata trasformazione in morfina
- Agisce dopo trasformazione in morfina, via **CYP2D6**. Polimorfismi genetici di questo isoenzima (7-10% caucasici) possono essere alla base della sua inefficacia (interazioni!)
- Scarso effetto di primo passaggio epatico (biodisponibilità orale 60%)
- Gli effetti avversi sono rari, debole la capacità di dare dipendenza
- Durata d'azione 4-6 ore
- Dose iniziale: 30-60 mg/4h
- Dosaggio massimo: 300 mg/die

Paracetamolo-codeina

- ✓ Associazione di un analgesico non oppioide e di un debole analgesico oppioide, efficace modello di trattamento (Il livello della scala a OMS)
- ✓ Associazione razionale sia in termini di farmacodinamica (meccanismi e siti d'azione differenti e complementari) che di farmacovinetica (picco plasmatico sincrono per entrambi i componenti: assenza di interferenze cinetiche)
- ✓ La dose limitante è rappresentata dalla componente paracetamolo (mai eccedere 4 g/die)

Metadone

- Agonista dei recettori mu con effetti simili a quelli della morfina.
- Somministrazione per via orale, assorbimento veloce (già dopo 30 minuti si ritrova in circolo), picco dopo 4 ore
- Elevato legame proteico (90%).
- Maggiore durata d'azione.
- Emivita variabile da 15 a 40 ore.
- Esteso metabolismo epatico
- Utilizzato, oltre che per l'analgesia nella rotazione degli oppioidi, anche per trattare la dipendenza da oppioidi sia per la sua via di somministrazione (disabituare al "buco") che per la sindrome d'astinenza meno violenta (anche se più prolungata)

Fentanil

Forme farmaceutiche: parenterale; cerotti transdermici; compresse o pastiglie orosolubili, spray nasali (fentanil citrato)

Agonista μ , 75-80 volte più potente della morfina

La caratteristica di liposolubilità, basso peso molecolare, istocompatibilità sono adatte all'assorbimento dermico.

Le concentrazioni plasmatiche con il cerotto raggiungono i livelli efficaci dopo ~13 ore rimanendo costanti nelle successive 72 h r

Con febbre elevata le concentrazioni plasmatiche possono risultare 3 volte superiori alle attese.

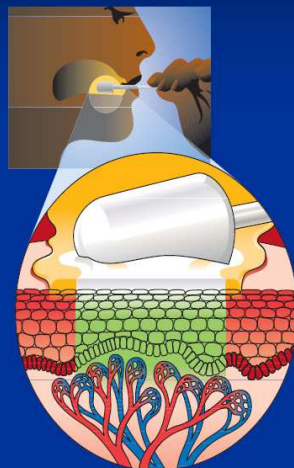
Elevata variabilità individuale nella farmacocinetica.

Formulazioni orosolubili e spray nasali per il dolore episodico intenso.

Fentanil

- ✓ Provoca meno stipsi della morfina
- ✓ Non utilizza una via invasiva (tranne quando si usa nelle procedure anestesilogiche)
- ✓ Consente la somministrazione ad intervalli lunghi
- ✓ Può essere usato in pazienti con disturbi della deglutizione

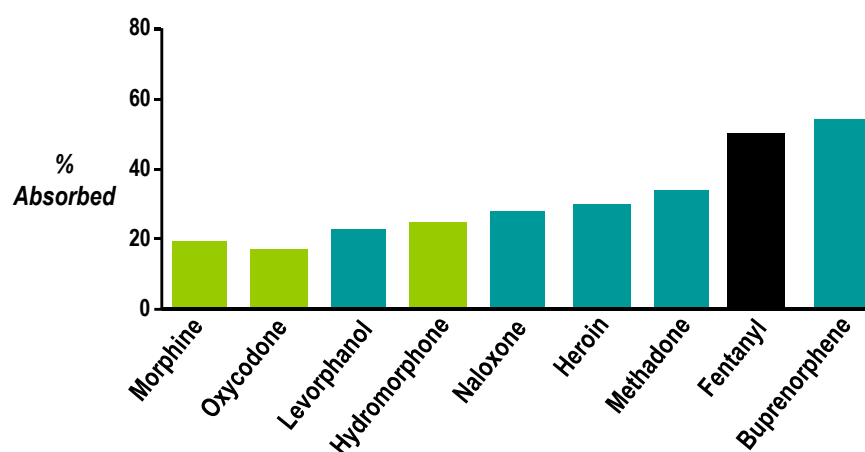
Tecnologia Orale Transmucosale (OT)



Fisiologia della Mucosa Orale

- ❖ Ampia superficie
- ❖ Temperatura uniforme
- ❖ Alta permeabilità
- ❖ Alta vascolarizzazione
- ❖ Rapido assorbimento

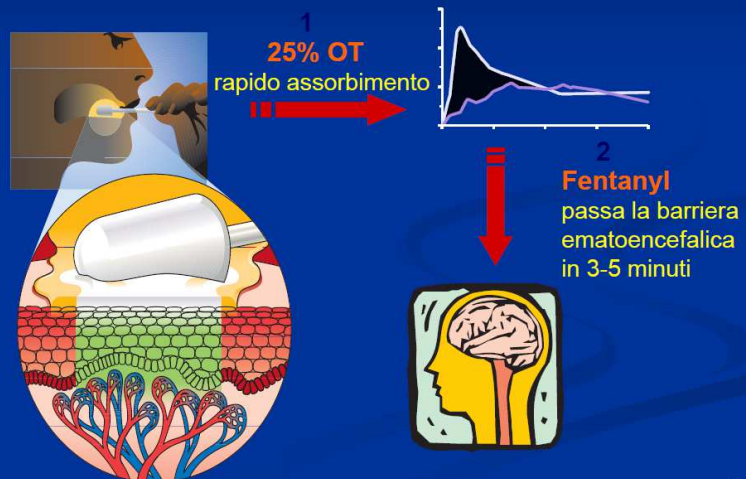
Absorption of opioids from oral cavity



Weinberg DS, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 1988;44:337.

Natura Lipofila del Fentanyl

Consente somministrazione transmurale



Effentora™



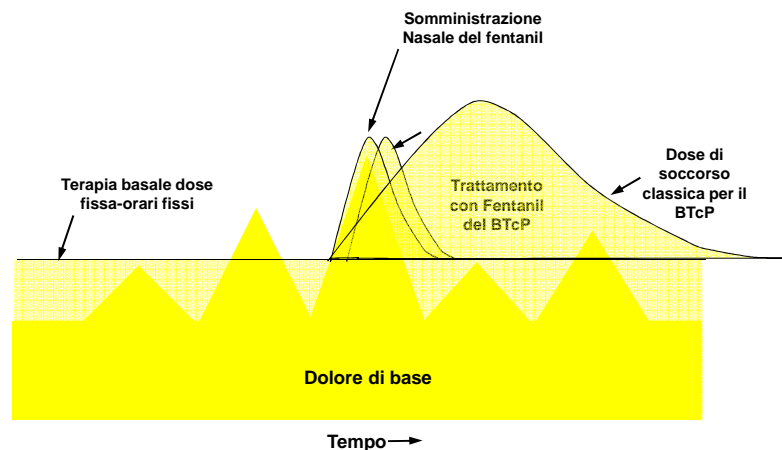
Instanyl™



PecFent™



BTcP Tempi di azione della terapia



Ossicodone (Oxycontin)

- ✓ Ha un'azione agonista sui recettori μ e κ
- ✓ Strutturalmente simile alla codeina, ma è 10 volte più potente di questa e con una potenza pari o leggermente superiore a quella della morfina
- ✓ Non ha "effetto-tetto"
- ✓ Va collocato tra i farmaci del 3° scalino OMS
- ✓ Buona biodisponibilità con emivita 2-3 ore ed effetto analgesico di 4-5 ore
- ✓ Formulazioni a rilascio prolungato
- ✓ Disponibile in associazione con paracetamolo (dose limitante quella del paracetamolo)

Oxicodone/Naloxone

Descrizione del farmaco

Oppioidi - N02AA55

Targin® MUNDIPHARMA PHARMACE

28 cpr ril mod **5 + 2,5 mg** - € 17,52

28 cpr ril mod **10 + 5 mg** - € 25,17

28 cpr ril mod **20 + 10 mg** - € 43,79

Classe A - Tipo di ricetta: RNR, Tabella II D

Procedura di registrazione: **mutuo riconoscimento**

Indicazioni della nuova associazione

Dolore severo che può essere adeguatamente gestito solo con oppioidi analgesici. L'antagonista oppioide naloxone è aggiunto per contrastare la stipsi indotta dall'oppioide, bloccando l'azione dell'oxicodone a livello dei recettori oppioidi del tratto gastrointestinale.

**Associazione
per la stipsi!**

Dialogo sui farmaci 2/2011

Idromorfone (Jurnista)

- ✓ Ha un'azione agonista sui recettori mu e k
- ✓ È 5 volte più potente della morfina
- ✓ Non ha "effetto-tetto"
- ✓ Va collocato tra i farmaci del 3° scalino OMS
- ✓ Somministrato per os una volta/die come compressa a rilascio prolungato con concentrazioni che aumentano in 6-8 ore e poi rimangono costanti per circa 18-24 ore
- ✓ La biodisponibilità media dell'idromorfone dopo singola dose è compresa fra il 22% e il 26%
- ✓ Solo per uso cronico

Buprenorfina

- ✓ E' un oppioide agonista parziale con elevata affinità per i recettori μ e κ : è 25-50 volte più potente della morfina, ma meno efficace
- ✓ Se somministrato insieme ad un agonista puro può antagonizzare gli effetti dell'agonista spiazzandolo dal suo legame con i recettori μ , con possibile comparsa di crisi di astinenza
- ✓ Produce analgesia velocemente anche per il rapido assorbimento per via sublinguale.
- ✓ Effetto tetto sembra comparire a dosaggi > 4 mg/die

Buprenorfina

- ✓ Può essere usato nei pazienti con insufficienza renale in quanto la principale via di eliminazione è quella biliare
- ✓ Per l'analgesia esistono le seguenti formulazioni: generico cpr. sublinguali, Temgesic cpr. sublinguali e sol. iniettabile, Transtec cerotti transdermici
- ✓ Per la terapia sostitutiva nella dipendenza da oppioidi si usano le seguenti formulazioni: Subtex cpr. sublinguali, Suboxone cpr. sublinguali in associazione al naloxone (per scoraggiarne l'uso improprio per endovena)


Tramadolo

Contramal (gtt, fiale, cpr anche a rilascio prolungato, cps), **Fortradol** (fiale, gtt, cpr anche ril. prol., cps), **Tradonal**, **Tralodie**, **Prontalgin**, generici, ecc.

- Agonista debole dei recettori mu (rapporto con morfina 1:5). Inoltre inibisce la ricaptazione di noradrenalina e serotonina a livello delle sinapsi cerebrali.
- Scarso effetto di primo passaggio epatico (biodisponibilità orale circa 70%)
- Debole la capacità di dare dipendenza
- Emivita: 4 ore. Durata analgesica: 4-6 ore

Tramadolo

- Metabolismo epatico via CYP2D6 con formazione anche di un metabolita attivo
- Dosaggio massimo: 400-600 mg/die
- Esistono anche preparazioni in associazione con il paracetamolo: Kolibri, Patrol (37,5 mg + 325 mg cpr)
- Attenzione alle interazioni con antidepressivi (sindrome serotoninergica)

 Serotonergic syndrome	
Gastro-intestinal	Cramps Diarrhea
Neurological	Headaches Dysarthria Incoordination Myoclonia
Cardiovascular	Tachycardia Hypo/hypertension Cardiovascular collapsus
Psychiatric	Confusion Dysorientation
Other	Sweats Hyperthermia Hyperreflexia

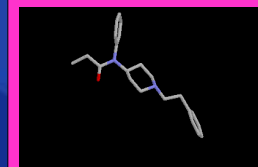
Tramadolo attenzione alle interazioni con altri farmaci!

- **Antidepressivi triciclici e SSRI, risperidone, clozapina, aloperidolo e clorpromazina:** rischio convulsioni
- **Ketamina:** rischio depressione respiratoria

Tapentadol

Palexia (cpr anche a rilascio prolungato)

- Simile strutturalmente al tramadolo però con una maggiore efficacia analgesica
- Meccanismo d'azione duplice: agonista forte recettore mu e inibizione ricaptazione di noradrenalina
- Da considerare come agonista forte (3° livello OMS) paragonabile a ossicodone e idromorfone
- Durata analgesica: 12 ore
- Non bisogna superare i 500 mg/die per mancanza di studi con dosi così elevate



1. L'oppiaceo di prima scelta per il dolore oncologico moderato-forte è la morfina (C)
 2. La via di somministrazione ottimale della morfina è quella orale.
- *Teoricamente sono richiesti due tipi di formulazione: quella a rilascio normale (per l'induzione della dose corretta) e quella a rilascio modificato (per il trattamento di mantenimento) (C)

TITRATION: quando?

- All'inizio di un nuovo trattamento antalgico farmacologico
- Giornalmente, riadattando la posologia in base all'intensita' del dolore ed al numero di dosi "rescue" (extra) utilizzate oltre alla terapia analgesica di base

TITRATION

- Durante la titration e' preferibile usare una formulazione di morfina che ha una rapida insorgenza ed una breve durata d'azione per permettere che sia raggiunto lo steady state in piu' velocemente possibile
- La morfina a breve o immediato rilascio e l'ossicodone a breve rilascio hanno questi requisiti

16. Una piccola percentuale di pazienti sviluppa effetti collaterali intollerabili con la morfina orale (in associazione ad un analgesico non oppiaceo e adiuvante secondo necessità) prima di ottenere un'analgia adeguata.

In questi casi è consigliabile passare ad un oppiaceo alternativo o cambiare la via di somministrazione. (B)

17. L'idromorfone o l'ossicodone, se disponibili, sono alternative efficaci alla morfina per os in entrambe le formulazioni a rilascio normale o modificato per la somministrazione orale. (A)

18. Il metadone è un'alternativa efficace, ma può essere più complicato da usare rispetto ad altri oppiacei a causa di marcate differenze interindividuali in termini di emivita plasmatica, di potenza analgesica relativa e di durata d'azione. Se ne sconsiglia l'uso da parte di medici non specialisti. (C)

Via transdermica

- La via di somministrazione transdermica (fentanyl – buprenorfina) è una efficace alternativa alla morfina orale ma andrebbe riservata ai pazienti con esigenze oppiacee stabili
- Rappresenta una valida scelta nel caso in cui il paziente non riesca ad assumere terapia per os

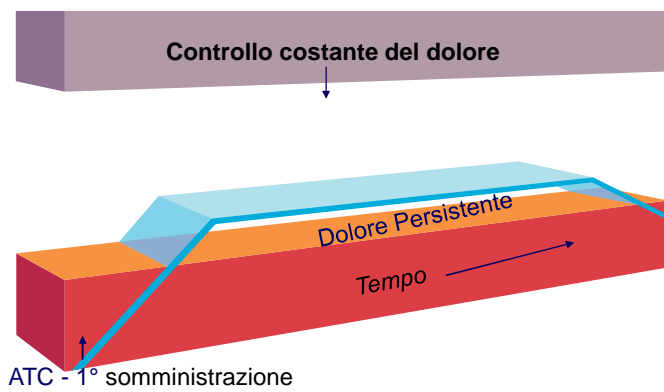
Breakthrough Pain (BTP) o Dolore Episodico Intenso (DEI)

Definizioni

- ✚ “Aumento transitorio dell’intensità del dolore, in un paziente con un dolore di base ben controllato da una terapia analgesica somministrata in modo continuativo (mediante farmaci oppioidi)”
Portenoy, Pain 1990
- ✚ “Transitoria esacerbazione del dolore che compare in una situazione di dolore persistente altrimenti stabile”
Mercadante, Cancer 2002

Dolore Cronico - Trattamento

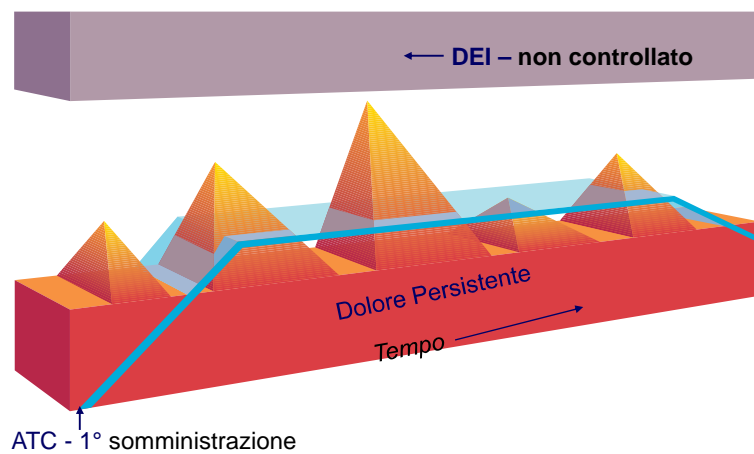
Dose fissa a orari fissi
ATC - Around The Clock Medication



Coluzzi PH. American Journal Hospice Palliative Care. 1998 Jan-Feb:15(1)

DEI

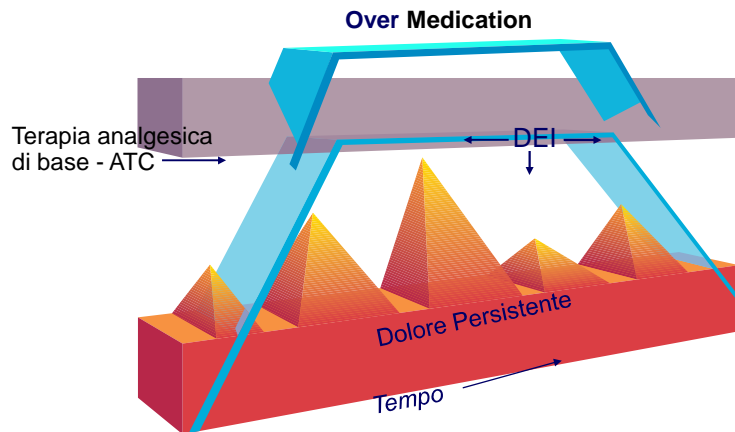
Dose fissa a orari fissi



Coluzzi PH. American Journal Hospice Palliative Care. 1998 Jan-Feb:15(1)

DEI Over Medication

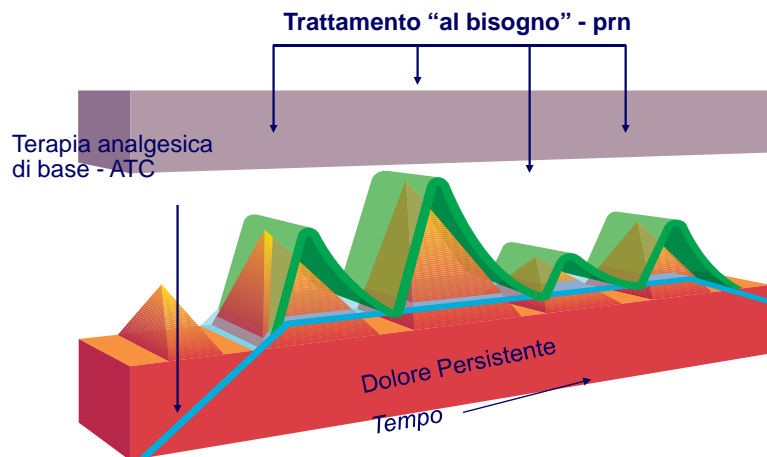
Controllo del dolore con effetti iatrogeni e tossici



Coluzzi PH. American Journal Hospice Palliative Care. 1998 Jan-Feb;15(1)

DEI - Trattamento corretto

Terapia di base e terapia al bisogno



Coluzzi PH. American Journal Hospice Palliative Care. 1998 Jan-Feb;15(1)

Considerazioni finali

- ✓ Non c'è un oppioide migliore degli altri. I diversi farmaci si differenziano tra di loro in termini di farmacocinetica e potenza relativa
- ✓ La morfina è tuttora il farmaco di prima scelta ed è sottoutilizzata in Italia
- ✓ Gli oppioidi possono essere usati nel trattamento di un numero elevato di sindromi neuropatiche. E' richiesta però una titolazione più aggressiva.
- ✓ Gli oppioidi possono essere usati con successo anche nei pazienti anziani

I FARMACI ADIUVANTI: GENERALITA'

Il termine "adiuvanti" viene utilizzato per tutti quei farmaci, che pur non essendo degli antidolorifici classici, contribuiscono, in qualche modo, alla efficacia del trattamento analgesico. Si dividono in:

- farmaci dotati di attività analgesica intrinseca;
- farmaci che consentono l'impiego a dosi piene degli analgesici classici;
- farmaci con effetto analgesico indiretto per azione sui processi morbosi algogeni (infezioni, spasmi viscerali, ecc.)

I FARMACI ADIUVANTI: GENERALITA'

Si tratta di farmaci, che pur non rientrando nelle categorie dei FANS e degli oppiacei e pur non contenendo paracetamolo, si rivelano efficaci nel controllare alcuni tipi di dolore.

Il linea generale non sono molto efficaci per il dolore nocicettivo acuto ma, la maggior parte di essi trova applicazione elettiva nel dolore neuropatico cronico.

Trattandosi di farmaci che non hanno come indicazione primaria il dolore, ma che possono indurre un effetto analgesico con vari meccanismi, la scelta dovrà essere fatta in maniera ragionata con particolare attenzione ai dosaggi, effetti collaterali ed interazioni.

I FARMACI ADIUVANTI

- ANTIDEPRESSIVI
- ANTICONVULSIVANTI
- ANESTETICI LOCALI
- CORTICOSTEROIDI
- BIFOSFONATI
- INIBITORI DEI RECETTORI N-METIL-D-ASPARTATO (NDMA)

Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis

Lancet Neurol 2015; 162-73

Nanna B Finnerup*, Nadine Attal*, Simon Haroutounian, Ewan McNicoi, Raff Baron, Robert H Dworkin, Ian Gilron, Maija Haanpää, Per Hansson, Troels S Jensen, Peter R Kamerman, Karen Lund, Andrew Moore, Srinivasa N Raja, Andrew S C Rice, Michael Rowbotham, Emily Sena, Philip Siddall, Blair H Smith, Mark Wallace

	Total daily dose and dose regimen	Recommendations
Strong recommendations for use		
Gabapentin	1200-3600 mg, in three divided doses	First line
Gabapentin extended release or enacarbil	1200-3600 mg, in two divided doses	First line
Pregabalin	300-600 mg, in two divided doses	First line
Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors	60-120 mg, once a day (duloxetine); 150-225 mg, once a day (venlafaxine extended release)	First line
Tricyclic antidepressants	25-150 mg, once a day or in two divided doses	First line†
Weak recommendations for use		
Capsaicin 8% patches	One to four patches to the painful area for 30-60 min every 3 months	Second line (peripheral neuropathic pain)‡
Lidocaine patches	One to three patches to the region of pain once a day for up to 12 h	Second line (peripheral neuropathic pain)
Tramadol	200-400 mg, in two (tramadol extended release) or three divided doses	Second line
Botulinum toxin A (subcutaneously)	50-200 units to the painful area every 3 months	Third line; specialist use (peripheral neuropathic pain)
Strong opioids	Individual titration	Third line§

GRADE=Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (see appendix for details about the