

Approccio al Dolore Cronico Benigno

Gli Oppioidi

Alba 26.02.2011

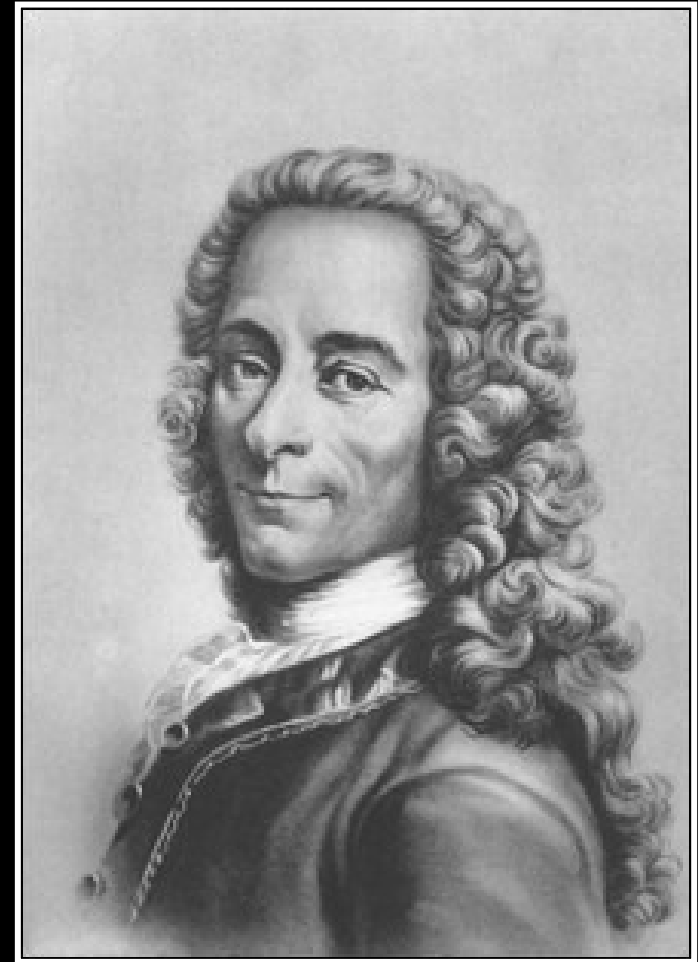
S.O.C. di Anestesia, Terapia Antalgica e
Cure Palliative Intra-Extra Ospedaliere
Ospedale S. Spirito - BRA

Direttore SOC: dr. E. Ravera

Direttore S.O.S.: S. Di Santo

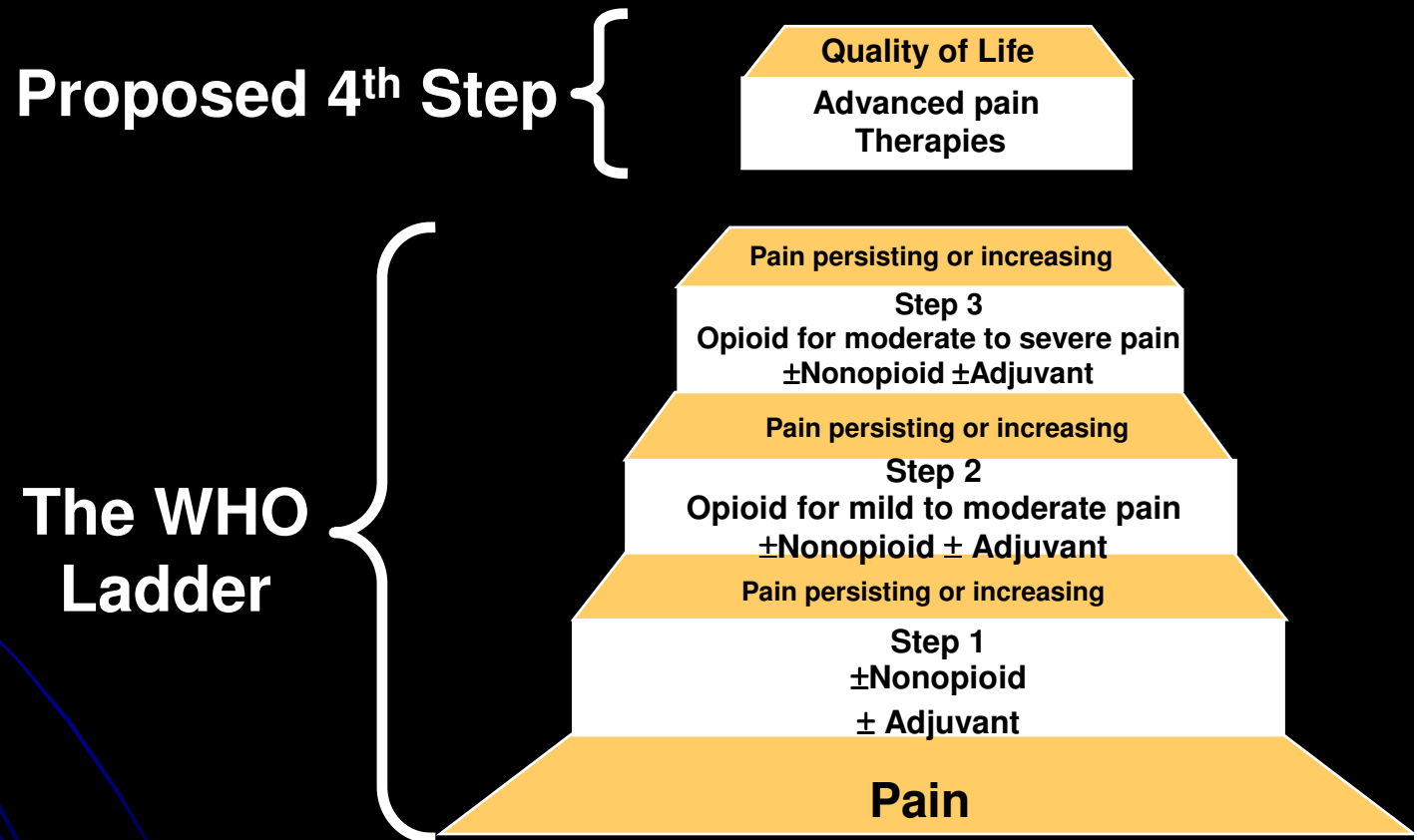
L'OPINIONE DI VOLTAIRE

**I medici
somministrano
farmaci dei quali
sanno poco,
per malattie di cui
sanno ancora meno,
a pazienti di cui non
sanno nulla.**



(1694-1778)

Modified WHO Analgesic Ladder



Deer T, Winkelmueller W, Erdine S, et al. Intrathecal therapy for cancer and nonmalignant pain: patient selection and patient management. *Neuromodulation*. 1999;2:55-66.

International Narcotic Control Board - WHO

ha scelto il consumo di oppioidi come uno degli indicatori della qualità dei Servizi Sanitari degli Stati



per cui a consumo ridotto corrisponde un sistema sanitario non efficiente.

GALENO (129-201)

*Sine Opium
Medicina
Claudicat*

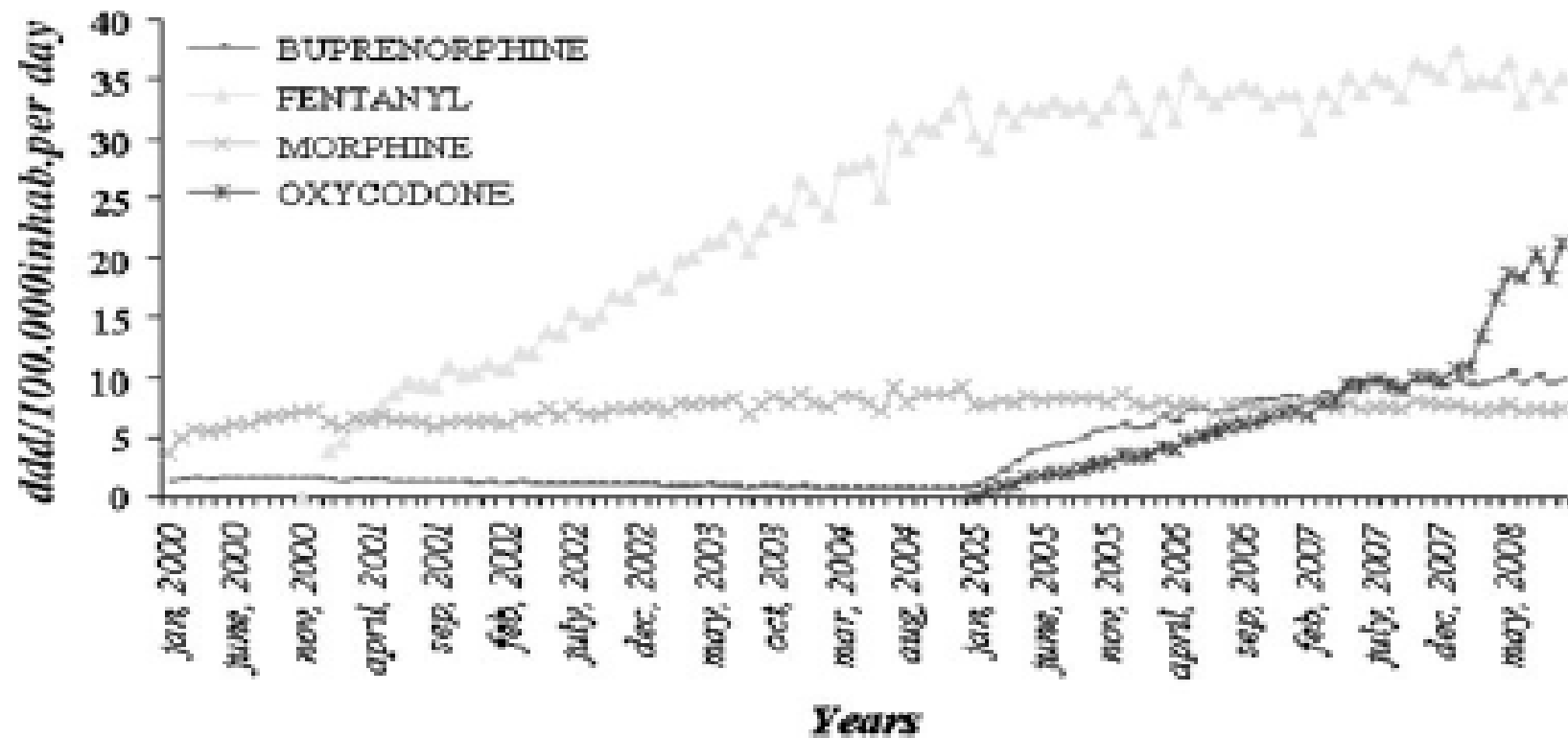


La prescrizione di oppioidi in Italia

Annals of Oncology Advance Access published March 12, 2009

Prescription of opioids in Italy: everything, but the morphine

E. Bandieri¹, A. Chiarolanza¹, M. Luppi², N. Magrini¹, A. M. Marata^{1†} & C. Ripamonti^{3†*}



Oppiofobia professionale

- “La morfina deve essere utilizzata quando il paziente sta per morire”
- “La morfina porta alla morte”
- “La morfina non funziona”
 - somministrazione non corretta
 - dolore insensibile agli oppioidi
 - aspetti psicosociali della terapia
- “La morfina provoca effetti collaterali inaccettabili”
 - costipazione
 - nausea
 - sonnolenza
- Paura di
 - tolleranza
 - dipendenza fisica
 - dipendenza psicologica

Oppiofobia del paziente

- “Ciò significa che sto per morire”
- “Non avrò niente da prendere quando il dolore aumenterà ulteriormente, diventerò un tossico”
- “Io sono allergico alla morfina”
- “La morfina non funziona”
 - somministrazione scorretta
 - nessuna istruzione per il dolore intervallare
 - dolore insensibile alla morfina
 - ragioni psicosociali
- “Io non posso prendere la morfina”
 - sonnolenza
 - confusione
 - nausea
 - costipazione

OPPIOIDI

Effetti collaterali

- Nausea e vomito
- Miosi
- Sedazione
- Rigidità muscolare
- Stato confusionale
- Ritenzione urinaria
- Ipogonadismo
- Ipotensione
- Bradicardia
- Prurito
- Riduzione motilità intestinale
- Spasmo dello sfintere di Oddi

MITI e LEGGENDE da sfatare

NON sono farmaci solo per la terapia dei tumori

NON sono farmaci per i malati terminali

NON si diventa
“drogati” o
“tossicodipendenti”





Recommendations for the appropriate use of opioids for persistent non-cancer pain

A consensus statement prepared on behalf of the Pain Society, the Royal College of Anaesthetists, the Royal College of General Practitioners and the Royal College of Psychiatrists

March 2004

To be reviewed March 2007
©The Pain Society 2004

RAZIONALE

Gli oppioidi nel dolore cronico NON oncologico dovrebbero essere utilizzati per facilitare un piano di riabilitazione con lo scopo di migliorare la funzione fisica e sociale del paziente

RACCOMANDAZIONI

(European League Against Rheumatism, 2003; American Pain Society, 2005; British Pain Society, 2005):

Gli analgesici oppioidi consentono un efficace e sicuro trattamento del dolore da artrosi ed artrite e debbono essere considerati, eventualmente in associazione ai FANS, in tutti i casi in cui gli antinfiammatori non steroidei:

- sono controindicati
- non sono tollerati
- non garantiscono un sufficiente controllo del dolore

LINEE GUIDA PER IL DOLORE IN REUMATOLOGIA

Clin Rheumatol (2006) 25 (Suppl 1): S22-S29
DOI 10.1007/s10067-006-0203-8

REVIEW

Thomas J. Schnitzer

Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain

EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT)

K M Jordan, N K Arden, M Doherty, B Bannwarth, J W J Bijlsma, P Dieppe, K Gunther, H Hauselmann, G Herrero-Beaumont, P Kaklamanis, S Lohmander, B Leeb, M Lequesne, B Mazieres, E Martin-Mola, K Pavelka, A Pendleton, L Punzi, U Serni, B Swoboda, G Verbruggen, I Zimmerman-Gorska and M Dougados

Ann Rheum Dis 2003;62:1145-1155
doi:10.1136/ard.2003.011742

Simon LS, Lipman AG, Jacox AK et al (2002) Pain in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis. In: Clinic practice guideline, no. 2. American Pain Society (APS), Glenview, IL, pp 179

Raccomandazioni sulla farmacoterapia del dolore neuropatico

Conclusioni: algoritmo di trattamento basato sull'efficacia (riduzione del dolore ed incremento della funzionalità) nel dolore neuropatico periferico:

- prima linea: Gabapentin/Pregabalin e/o antidepressivi triciclici
- seconda linea: oppioidi, in particolare OxyContin® o tramadolo

La terapia antalgica con oppioidi in condizioni di dolore neuropatico è sotto utilizzata per timore di effetti collaterali avversi. Gli studi clinici escludono, tuttavia, una rilevanza clinica significativa di tali evenienze.

RACCOMANDAZIONI SULLA FARMACOTERAPIA DEL DOLORE NEUROPATICO



Pain 118 (2005) 289-305

PAIN

www.elsevier.com/locate/pain

Research papers

Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal

N.B. Finnerup^{a,*}, M. Otto^{b,1}, H.J. McQuay^{c,2}, T.S. Jensen^{a,3}, S.H. Sindrup^{b,4}

^aDepartment of Neurology, Danish Pain Research Centre, Aarhus University Hospital, Aarhus Sygehus, Noerrebrogade 44, Aarhus 8000, Denmark

^bDepartment of Neurology, Odense University Hospital, Sdr. Boulevard 29, Odense 5000, Denmark

^cPain Relief Unit, Churchill Hospital, Oxford OX3 7LJ, UK

Received 5 May 2005; received in revised form 14 July 2005; accepted 8 August 2005



Efficacy and Safety of Opioid Agonists in the Treatment of Neuropathic Pain of Nonmalignant Origin

Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Elon Eisenberg, MD

Context: In the United States, an estimated 2 million persons have

European Journal of Neurology 2006, 13: 1153-1169

EFNS TASK FORCE/CME ARTICLE

EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain

N. Attal^{a,b}, G. Cruccu^{a,c}, M. Haanpää^{a,d}, P. Hansson^{a,e}, T. S. Jensen^{a,f}, T. Nurmikko^g, C. Sampaio^h, S. Sindrupⁱ and P. Wiffen^j

Codeina
Tramadol

Oppioidi forti
+/- FANS

Morfina
Ossicodone
Metadone
Fentanyl
Idromorfone

Oppioidi deboli
+ FANS

Dolore moderato
severo

Buprenorfina

FANS
Paracetamolo

Dolore lieve
moderato

Dolore lieve

+/- ADIUVANTI

Analgesici oppioidi maggiori il 3° gradino

Meccanismo d'azione:

Sono dotati di elevata attività agonista sui recettori degli oppioidi (gli agonisti endogeni sono le Endorfine e le Enkefaline)

Fentanyl: Azione selettiva sui recettori μ -(delta)

Morfina: Azione sui recettori μ_1 - μ_2 - κ_1 - κ_3 -delta

Ossicodone: Azione sui recettori κ , μ , delta di encefalo e midollo

Idromorfone: Azione sui recettori μ , e debole sui recettori κ

Antagonista: Naloxone

BUPRENORFINA è un agonista parziale

(antagonista sui recettori κ)

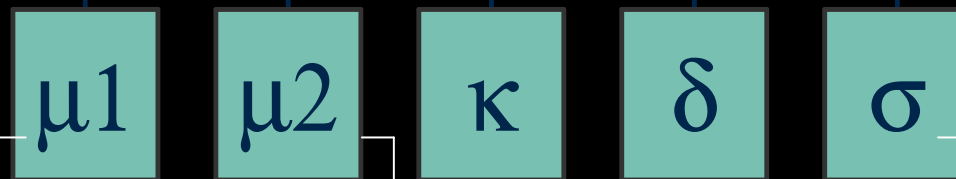
Recettori per gli oppiacei: azioni

Mu1	Mu2	K	Sigma	Delta
Analgesia		Analgesia		Analgesia
Prurito				Prurito
Apnea possibile	Apnea	Apnea	tachipnea	apnea
Indifferenza	Sedazione	Sedazione	Delirio	
Miosi		miosi	Midriasi	
Nausea/vomito				Nausea vomito
Stipsi				
Ritenzione Urinaria				
Temperatura		Caldo eccessivo		
Tolleranza +		Tolleranza +/-		Tolleranza

OPPIOIDI

Recettori e Azioni

RECETTORI OPPIOIDI



- Analgesia Sopraspinale
- Euforia

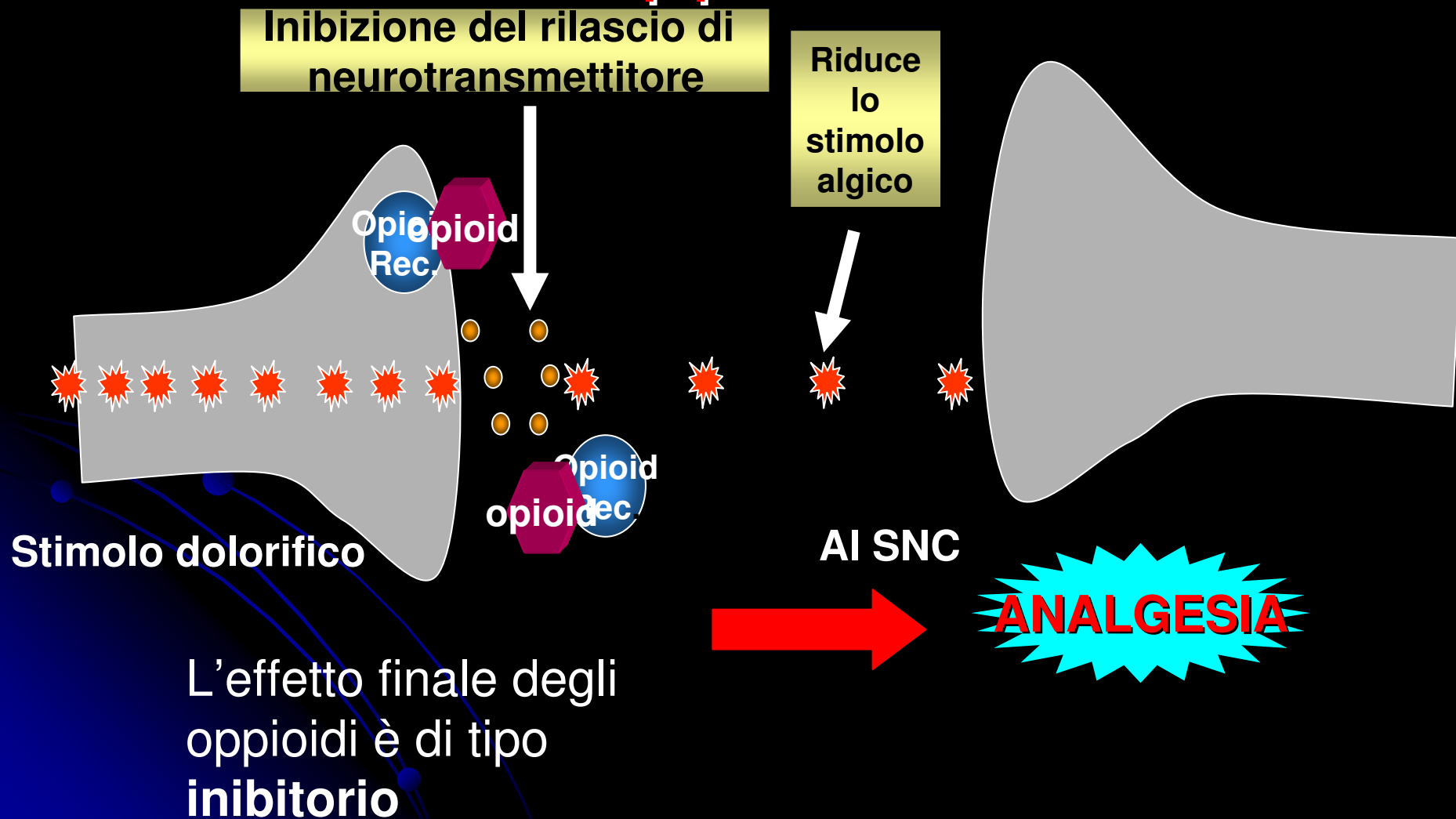
- Dipendenza Fisica
- Depressione respiratoria

- Analgesia Spinale
- Sedazione
- Miosi

Analgesia spinale

Disforia
Allucinazioni

Meccanismo d'azione degli oppioidi



CONCETTI IMPORTANTI

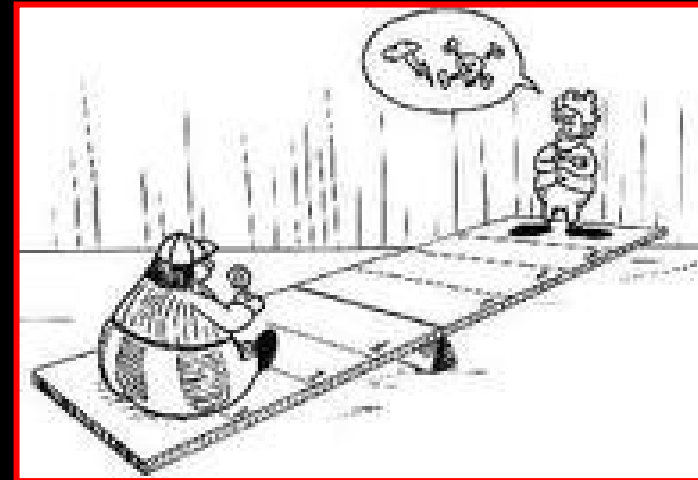
- 1) **Equipotenza antalgica**
- 2) **Emivita antalgica**
- 3) **Effetto tetto**
- 4) **Tolleranza**
- 5) **Dipendenza**
- 6) **latrogenicità e tossicità**
- 7) **Effetti collaterali**
- 8) **Costi**



1. Equipotenza antalgica

Farmaci differenti possono avere una identica efficacia antalgica anche se a dosaggi diversi.

Occorre perciò riferirsi a dosaggi terapeutici equipotenti utilizzando apposite Tabelle di Equianalgesia



2. Emivita antalgica

L'emivita antalgica è il tempo nel quale la potenza antalgica di un farmaco si dimezza.

È fondamentale per stabilire l'intervallo di tempo fra una somministrazione e l'altra.

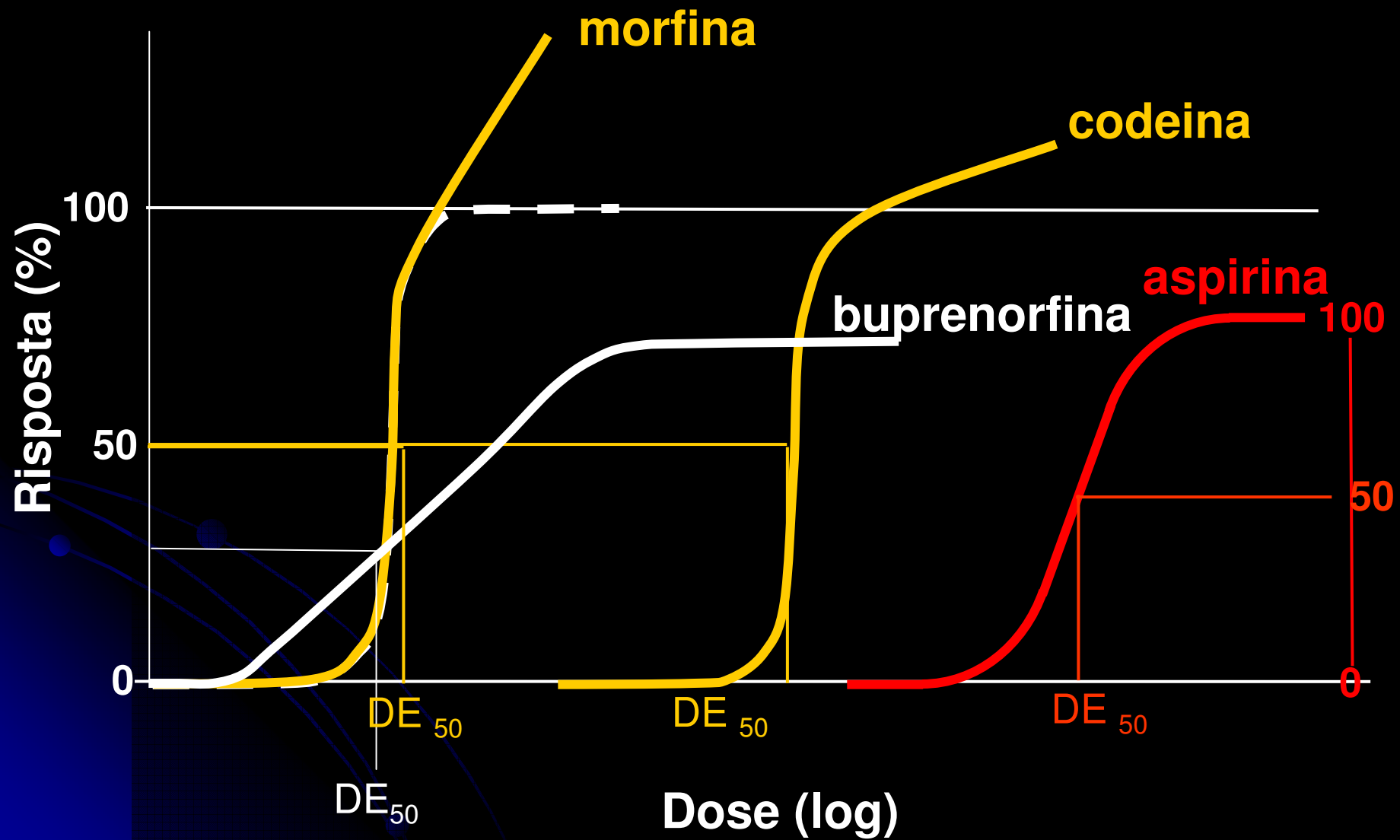
Per la Morfina l'emivita antalgica e quella plasmatica sono sovrapponibili (4 ore)

3. Effetto Tetto



Ad esclusione degli oppioidi
maggiori per ciascun principio attivo
ad azione analgesica, antidolorifica,
anti-infiammatoria esiste una dose
massima superando la quale non è più
possibile incrementare la potenza
terapeutica

OPPIOIDI ED EFFETTO TETTO



4. Tolleranza

Necessità di incrementare con il tempo le dosi di farmaco per poter ottenere lo stesso effetto antalgico iniziale



5. Dipendenza

Comparsa di sindromi specifiche alla improvvisa sospensione del principio attivo

4) Tolleranza

5) Dipendenza

Per ciò gli Oppioidi maggiori sia nel trattamento del dolore cronico oncologico sia nel trattamento del dolore cronico non oncologico

Tolleranza e Dipendenza NON si sono dimostrati problemi clinici tali da limitarne l'utilizzo

6) Iatrogenicità e Tossicità

7) Effetti collaterali 8) Costi

Nei farmaci utilizzati nel trattamento del dolore soprattutto cronico, la conoscenza dei profili comparati dei rapporti efficacia/tossicità/tollerabilità è ormai diventata patrimonio comune anche del Medico di Medicina Generale

LE REGOLE D'ORO

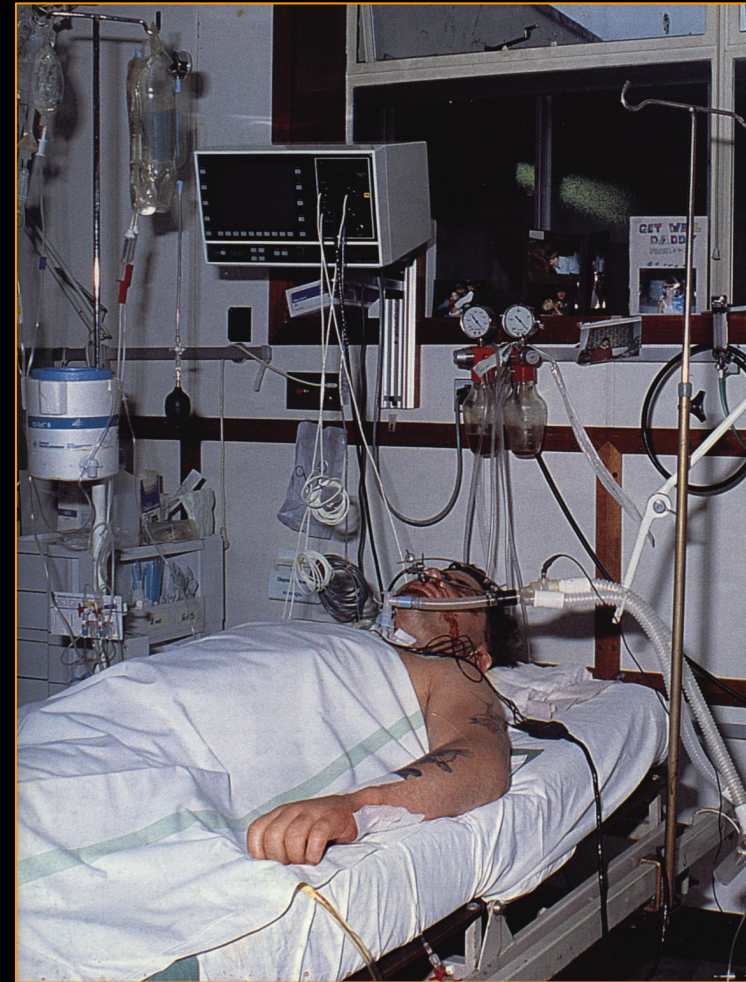
Nel dolore cronico la somministrazione di analgesici deve avvenire dopo avere valutato *l'intensità ed il tipo di dolore*



LE REGOLE D'ORO

Farmaci vanno
prescritti e assunti
“ad ore fisse”

oppure in
somministrazione
continua



LE REGOLE D'ORO

Possibilità di
dose “rescue”
in caso di
necessità



LE REGOLE D'ORO

- Preferire la via orale

*(costo - efficacia
praticità - preferenze)*

- Via trans-dermica,
S.C., e.V. *(tecniche
relativamente poco invasive)*

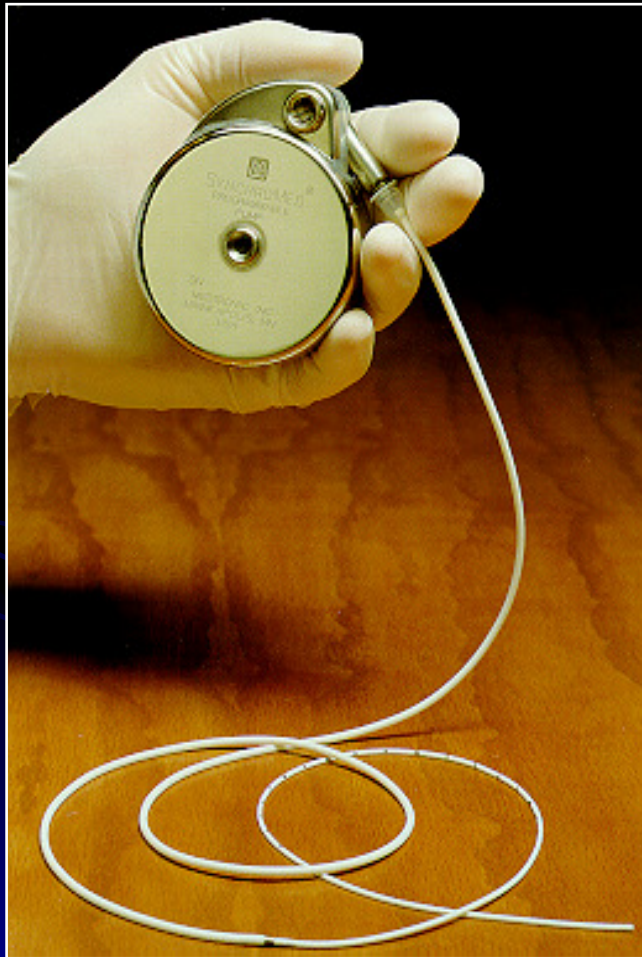
- Evitare la via
intramuscolare

*(dolore - assorbimento
variabile)*



(a parità di efficacia la minore complessità)

LE REGOLE D'ORO



Le tecniche di impianto e di somministrazione di analgesici spinali (*intratecale, epidurale*) vanno considerate in caso di *impercorribilità della via orale, e di inapplicabilità della via s.c. od e.v.*

LINEE GUIDA OMS

LE 5 REGOLE

(by mouth) Preferire la via orale

(by the clock) Intervalli di

somministrazione prefissati

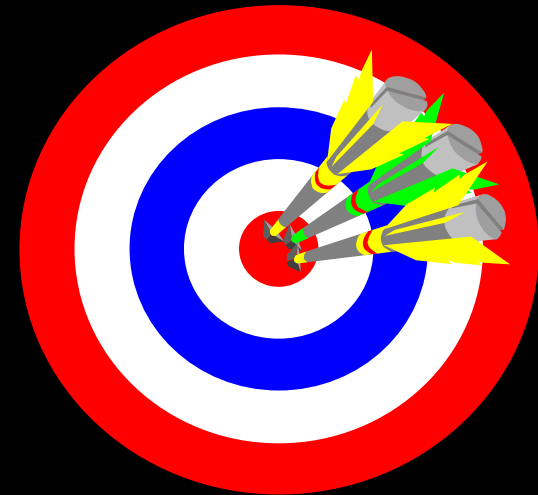
(by the ladder) Gradualità

dell'intervento - scala OMS ladder

(for the individual) non ci sono dosi
standard per gli oppioidi

(attention to detail) Precisione e

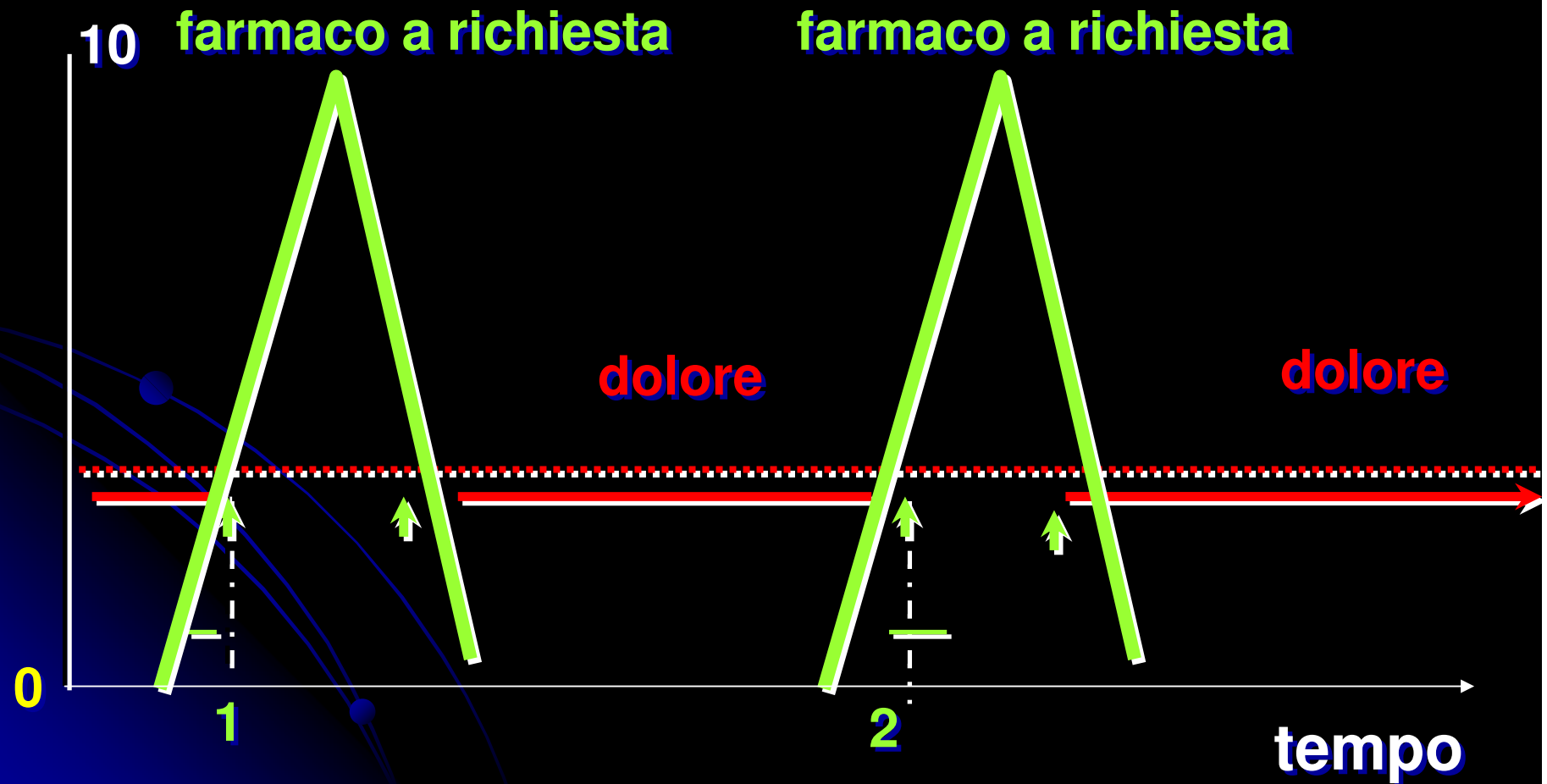
regolarità nell'assunzione



Pain Relief, WHO, Geneve, 1996

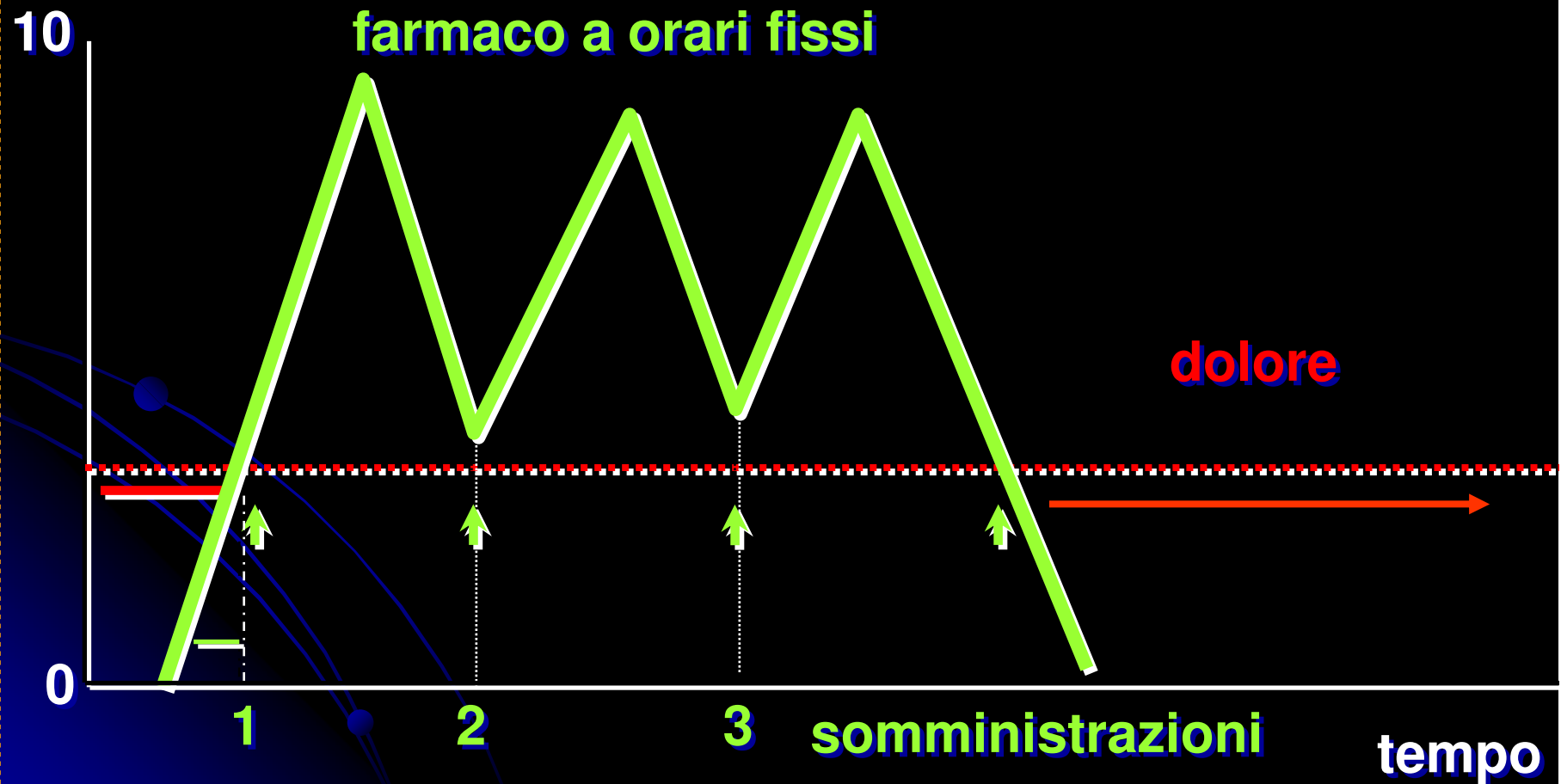
Approccio farmacologico

Temporalità di somministrazione



Approccio farmacologico

Temporalità di somministrazione



Approccio farmacologico

Temporalità di somministrazione

10

Farmaco in somministrazione continua

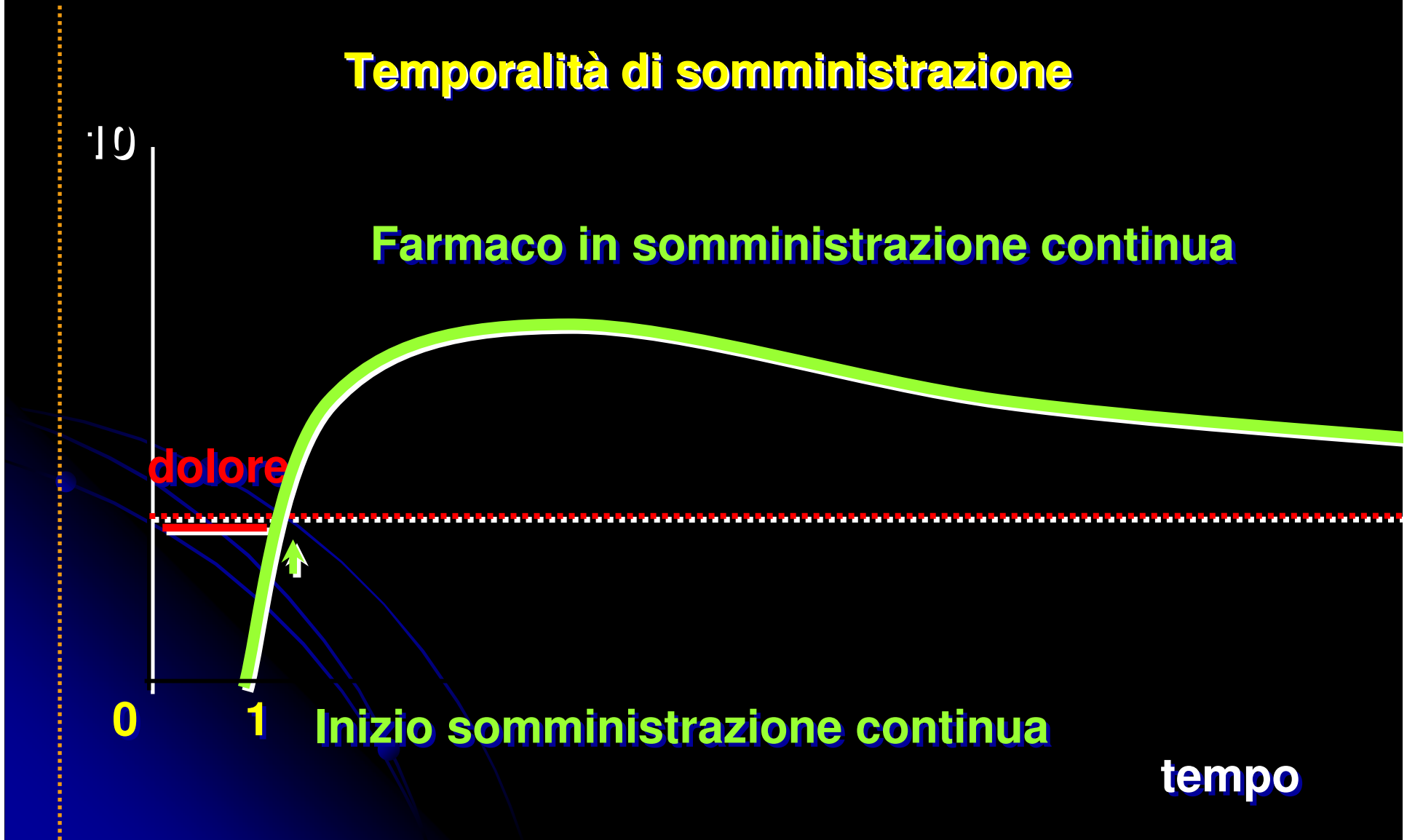
dolore

0

1

Inizio somministrazione continua

tempo



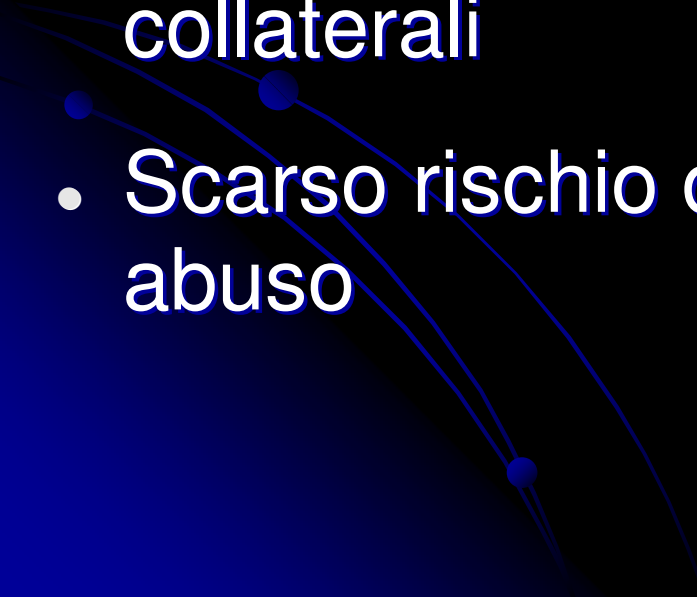
Approccio farmacologico

Temporalità di somministrazione

Farmaco in somministrazione continua



Criteri di scelta di un oppioide: l'Analgesico Ideale

- Agonista completo
 - Alta biodisponibilità
 - Non dare tolleranza
 - Lunga durata di azione
 - Ridotti effetti collaterali
 - Non avere metaboliti attivi
 - Scarso rischio di abuso
 - Essere eliminato come metabolita non attivo
- 

Ridotti effetti collaterali e scarsi eventi avversi

- Gli effetti collaterali sono comuni a tutti
- Gli effetti avversi dipendono dalla biotrasformazione:
 1. CP450 (codeina, tramadolo, ossicodone, fentanil)
 2. UGT2B7 (morfina, idromorfone)
- La variabilità genetica del CP450 da argomento da genetisti sta diventando parametro clinico (in particolare 2D6)

La variabilità di 2D6

”..2D6 genetic variability is supposed to be a major factor of adverse drug reaction..”

- 100 varianti alleliche nella popolazione
- 4 categorie di metabolizzatori:

Lenti

Intermedi

Rapidi

Ultrarapidi

Il 10% della popolazione caucasica è metabolizzatrice lenta:

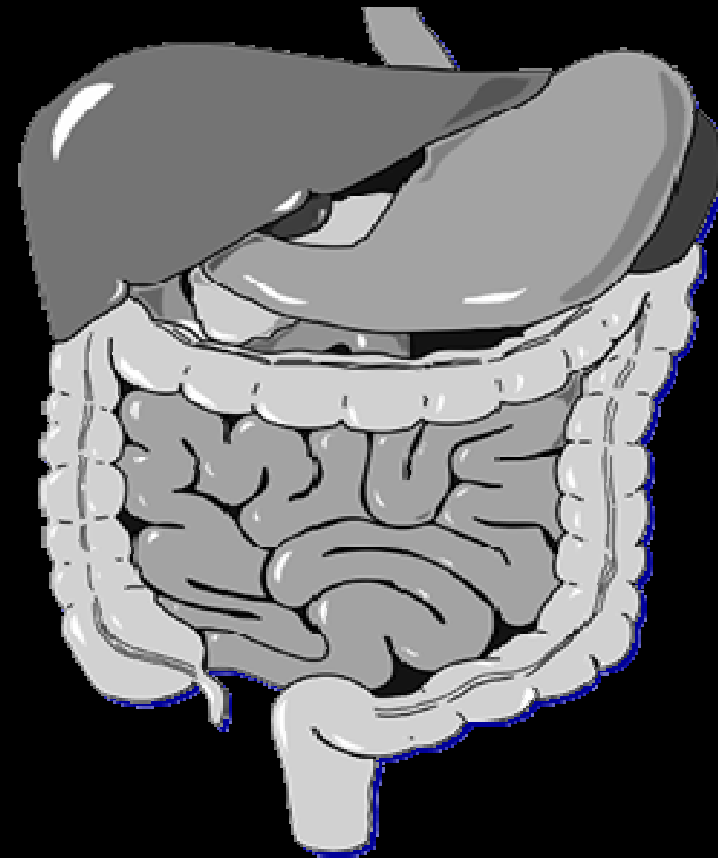
Il rischio è l'accumulo



Alta biodisponibilità

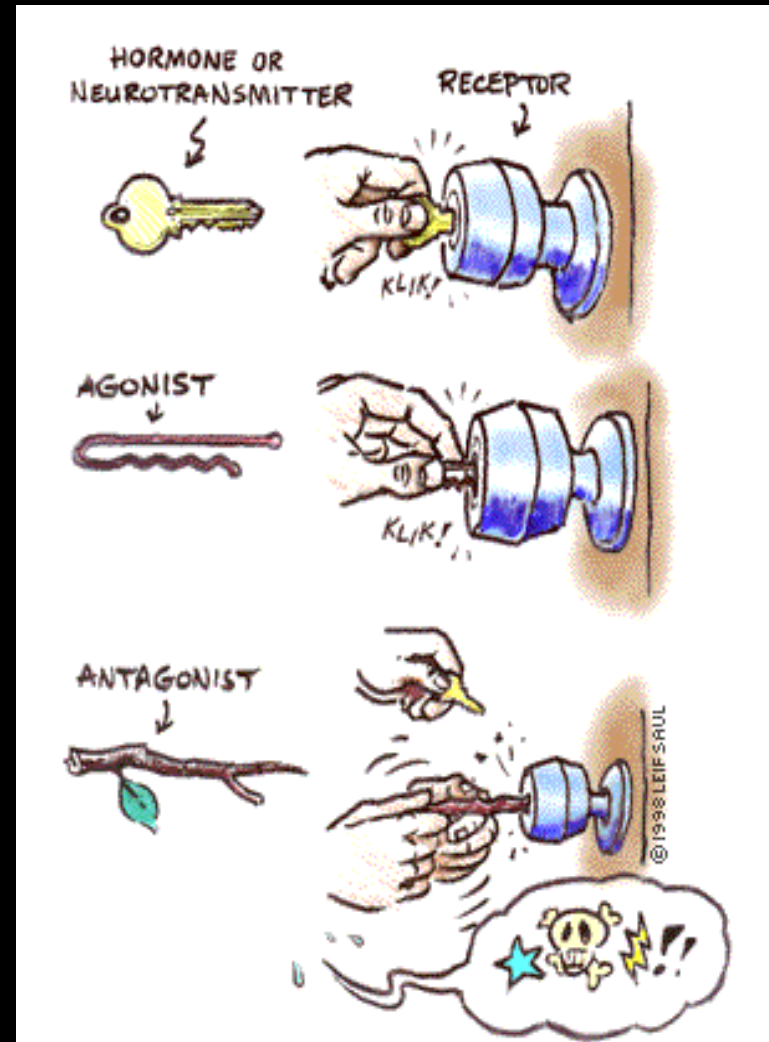
- Non correlato con potenza del farmaco
- Non specifico della molecola in sé

DIPENDE DALLA
FORMA
FARMACEUTICA



“...there is no ideal analgesic..”

- Quale oppioide usare
- Cosa aspettarmi da quell'oppioide
- A cosa devo fare attenzione
- Ecc....

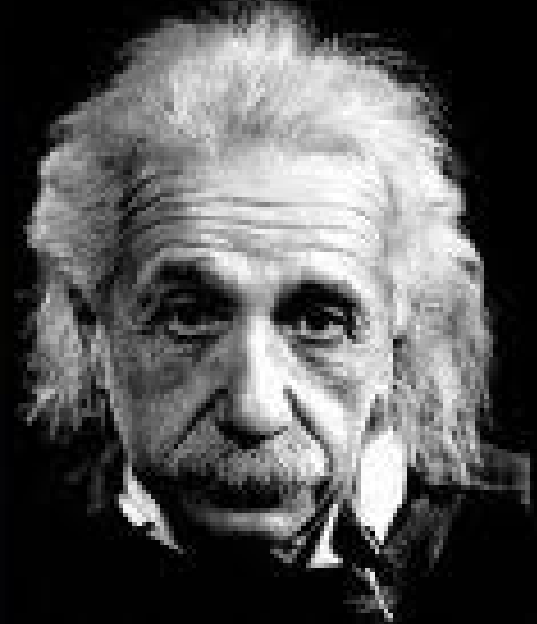


Gli oppioidi nella pratica clinica

“Everything should be made
as simple as possible,
but not simpler.”

Albert Einstein

Tutto dovrebbe essere reso
possibilmente semplice, ma non più
semplice. A.E.

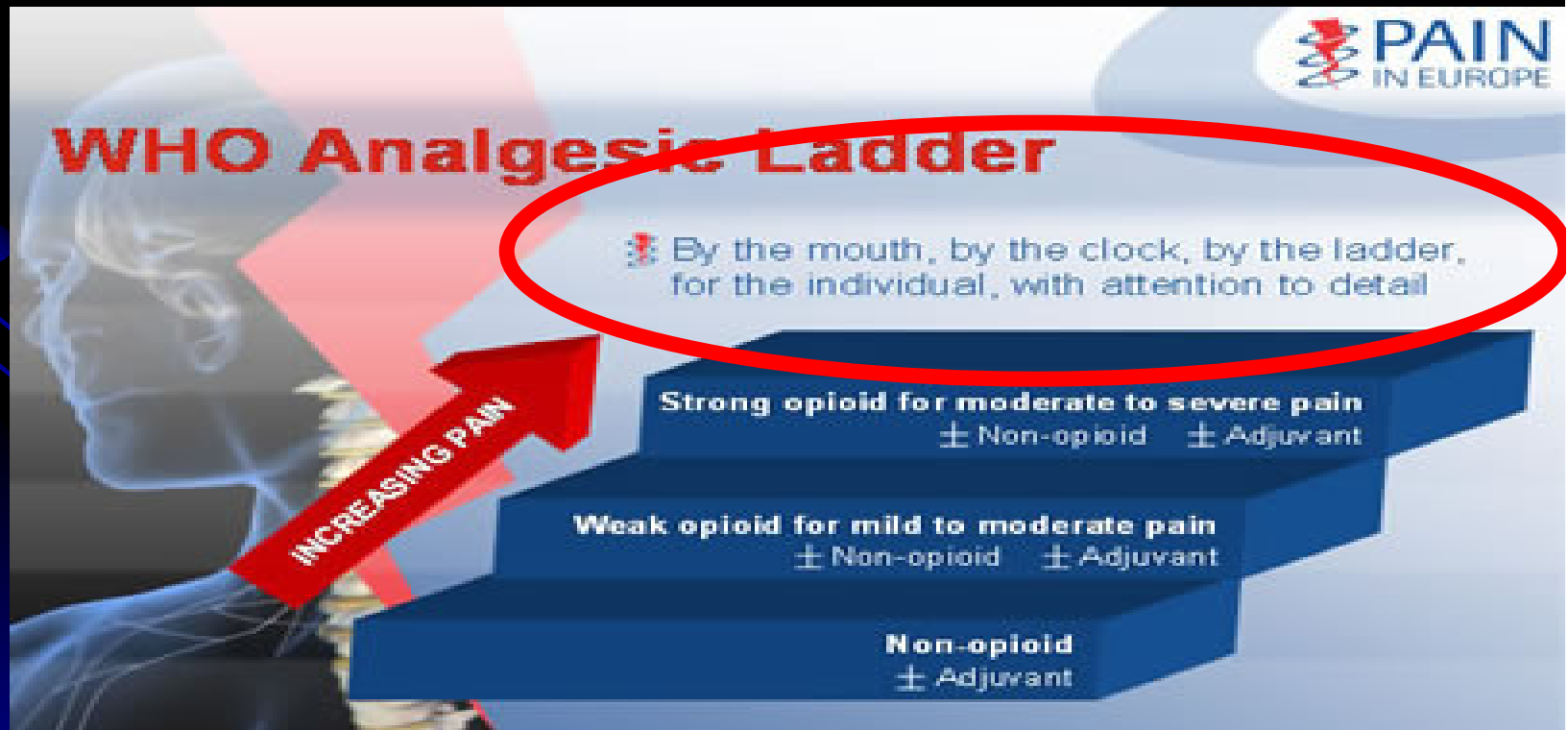


“ ..il primo criterio rimane
la semplicità.. ”

Pausa

Obiettivo della terapia con oppioidi

Mantenere la dose più bassa possibile con farmaci a lunga durata d'azione e coprire il dolore incidente con farmaci ad azione rapida



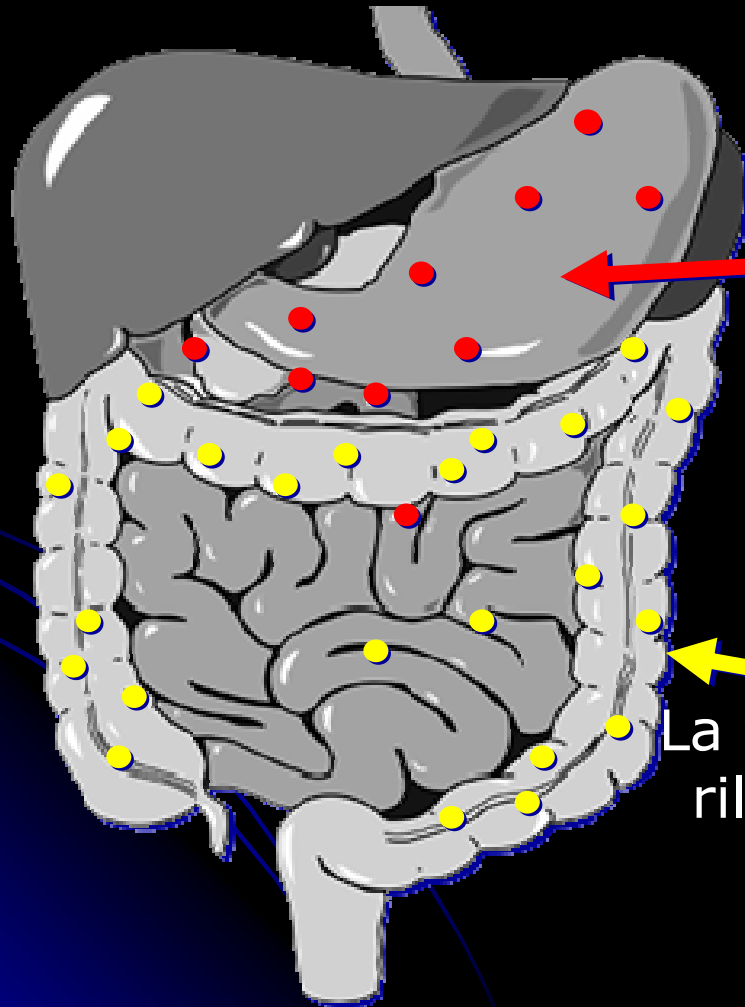
Approccio farmacologico agli oppiacei



DA EVITARE:

- 1) Utilizzare 2 o più farmaci della stessa classe
- 2) Sottodosare i farmaci
- 3) Superare l'eventuale dose tetto
- 4) Utilizzare vie improprie
- 5) Utilizzare farmaci dei quali non si conoscano a fondo:
 - dosaggi
 - effetti collaterali
 - tossicità
 - controindicazioni

Attenzione alla selezione del paziente



I prodotti IR vengono rilasciati
nel tratto GI superiore

La formulazione CR-SR garantisce un
rilascio del farmaco principalmente
(~80%) nel colon

Terapia del Dolore Cronico approccio farmacologico

Vie di somministrazione degli oppioidi

- **orale**
- **transmucosa**
- **transdermica**
- **sottocutanea**
- **via endovenosa**
- **via peridurale**
- **via subaracnoidea**



Calcolo della dose per infusione continua

$$\text{Velocità di infusione} = \frac{1/2 \text{ dose di carico}}{\text{Tempo di emivita}}$$

Farmaco	Emivita (ore)	Dose di carico (mg)	Velocità di infusione (mg/ora)
Morfina	2-6	5-10	1-3
Tramadolo	5-6	50-75	12-14

SISTEMI DI INFUSIONE CONTINUA

- **Sistemi transdermici (cerotti)**
- **Pompe siringa meccaniche (s.c. – e.v.)**
- **Elastomeri (s.c. – e.v. – peridurale)**
- **Pompe elettroniche esterne (s.c. - e.v.)**
- **Pompe elettroniche totalmente impiantabili (intratecali)**

Pompe Elastomeriche

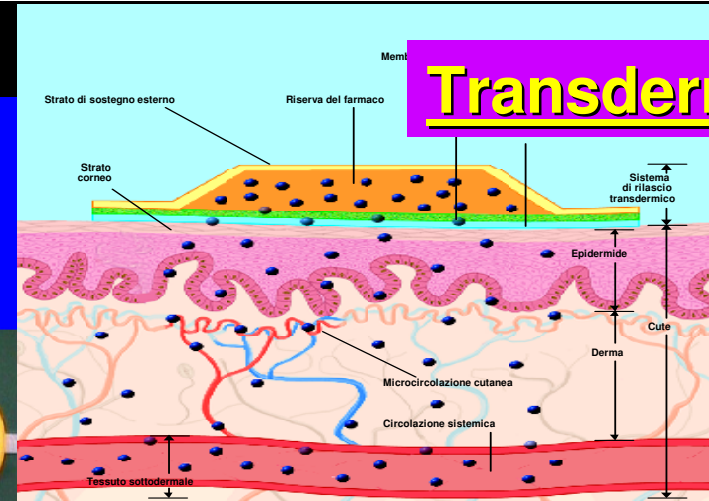
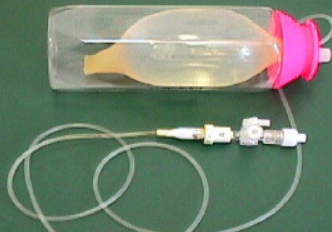
2 giorni (48 Ore)



5 giorni (120 Ore)



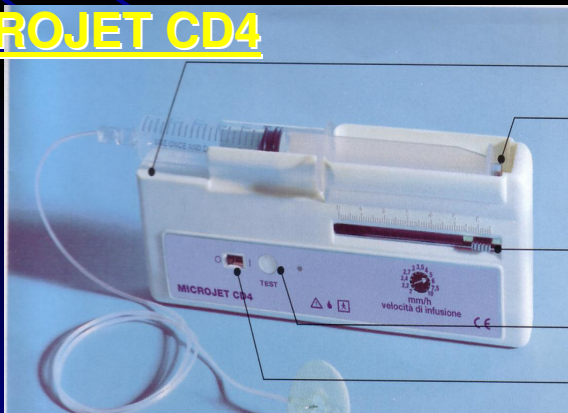
7 giorni (168 Ore)



Transdermico

**Patient
Controlled
Analgesia**

MICROJET CD4



MORFINA

Dosaggio

- **Orale IR (Oramorph)** 10-60 mg ogni 4 ore (vedi titolazione)
- **Orale SR (MS Contin, Twice)** 15-200 mg ogni 8-12 ore.
- **IV lento** 2,5-15 mg in 4-5 minuti.
- **IM/SC** 2,5-20 mg ogni 4 ore

Farmacocinetica

- **Inizio d'azione**: IR 15-60 min; SR 60-90 min ;
IV, < 1 min; IM, 1-5 min; SC, 15-30 min
- **Picco d'effetto**: IR 30-60 min; SR 1-4 ore; IV 5-20 min ; IM 30-60 min;
SC 50-90 min
- **Durata d'azione**: IR 3-4 ore; SR 6-12 ore ; IV/IM/SC, 2-7 ore

MORFINA

Effetti collaterali: Tipici degli oppioidi

Emivita: 2 – 6 ore



FENTANYL

Dosaggio e Farmacocinetica

- **Cerotto (Durogesic - Matrifen)** 25-300 mcg/h.
Iniziale 25-50 mcg/h. Le concentrazioni terapeutiche sono raggiunte 12-24 h dopo l'applicazione iniziale. Il dosaggio iniziale puo' essere aumentato dopo 3 giorni
- **Transmucosale (Actiq, Effentora)** 200 – 400 – 600 – 800 – 1200 – 1600 mcg

Effetti collaterali: Tipici degli oppioidi

Antidoto

- ***Naloxone*** IV, IM, SC 0,4-2,0 mg. Ripetere la dose ogni 2-3 minuti fino ad un massimo di 10-20 mg

IDROMORFONE

Jurnista[®] : cp a rilascio prolungato

4, 8, 16, 32, 64 mg

Dosaggio e Farmacodinamica: assumere la compressa 1 volta al giorno sempre alla stessa ora, indipendente dai pasti. Assorbimento lento in 6-8 ore e costante fino a 18 -24 ore

Metabolizzazione: epatica (sistema UGT2B7) tramite glucuronoconiugazione e ASSENZA di metaboliti attivi

Necessità di **“dose rescue” con oppioidi IR** (Actiq, Effentora, Depalgos, Oramorph, ecc) seguendo la Tabella di Equianalgesia

Titolazione con oppioidi IR (Oramorph, Morfina s.c., ecc)

Jurnista®

- ☀ Agonista puro
- ☀ Attività analgesica ad ampio spettro
- ☀ Ridotto rischio di tolleranza ed effetti collaterali
- ☀ Elevata biodisponibilità
- ☀ Non evoca dolore o iperalgesia
- ☀ Lunga durata
- ☀ Scarso legame proteico
- ☀ Assenza di metaboliti attivi
- ☀ Cinetica lineare

OSSICODONE

Oxycontin® CR 5,10,20,40 mg

- Grazie alle sue caratteristiche, sia in termini di cinetica che di tollerabilità, viene collocato, secondo le raccomandazioni dell'EAPC, accanto alla morfina nella scala OMS, con livello di evidenza A

- È un oppioide forte: agonista oppiaceo senza proprietà antagoniste

- Ha affinità per i recettori μ , κ , δ del cervello e del midollo spinale

- L'effetto terapeutico è: analgesico, ansiolitico e sedativo (assenza di effetto tetto)

OSSICODONE

- Profilo farmacocinetico vantaggioso: assorbimento bifasico controllato (iniziale nei primi 37 minuti del 38%) biodisponibilità dell'87% dopo somministrazione orale

- Metabolizzato dal citocromo P-450-2D6 in ossimorfone (senza effetto terapeutico)

- Equianalgesia: (10 mg ossicodone=20 mg morfina orale)

Le compresse devono essere deglutite intere: se rotte, masticate o frantumate si ottiene un rapido rilascio e assorbimento della dose potenzialmente letale di ossicodone.

L'assunzione è indipendente dai pasti

OSSICODONE

- **POSOLOGIA:** dipende dall'intensità del dolore, dal peso del paziente e dal sesso (nelle donne si producono concentrazioni plasmatiche più elevate).
- Le compresse si assumono ogni 12 ore

Dosaggi abituali	5-15 mg/dose	60 mg/24 ore
Dosaggi massimi	100-400 mg/dose	400 mg/24 ore

Associazioni Utili

Ossicodone + Paracetamolo

Depalgos[®] 5, 10, 20 mg

Dosaggi e Farmacodinamica: associazione a dose fissa tra Ossicodone (agonista oppioide) e Paracetamolo (analgesico ad azione periferica) 325 mg.

Assorbimento rapido e completo dopo somministrazione orale con concentrazioni plasmatiche massime in tempi analoghi (in 1-1,5 ore l'ossicodone, in 0,5-2 ore il paracetamolo);

Metabolizzazione epatica ed eliminazione con le urine con una emivita di 2 -3 h

Somministrazione ogni 6 ore

Antidoto: Naloxone - Acetilcisteina (in dosi elevate (140 mg/kg come dose di carico seguita da 70 mg/kg ogni 4 ore)

Associazioni Utili

Ossicodone + Naloxone
Targin[®]



- Recente commercializzazione in Italia
- Prevenzione della stipsi da oppioidi

GLI AGONISTI PARZIALI

LA BUPRENORFINA (Transtec)

Meccanismo d'azione:

Parziale stimolazione dei recettori mu e delta, azione di blocco sui k

- La *buprenorfina* produce effetti simili a quelli determinati dagli agonisti puri ma in maniera meno pronunciata.
- “Effetto tetto”
- L'uso degli agonisti parziali è limitato per il trattamento del dolore cronico NON oncologico (LG di pratica clinica nella terapia del dolore dell' *Agency of Health Care Policy and Research (AHCPR)*).
- E' consigliabile un Wash-Out da buprenorfina prima di proseguire il trattamento con oppioidi diversi privi di effetto tetto.

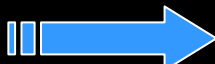
Effetti collaterali: trattamento

- Prurito Antistaminici
- Ritenzione di urina Cateterismo vescicale
- Sonnolenza/stato soporoso Riduzione della dose
- Disforia-allucinazioni Fenotiazinici
- Depressione respiratoria
- Gastrointestinali:
 - Nausea e vomito
 - Stipsi

OPPIOIDI

Effetti collaterali

DEPRESSIONE RESPIRATORIA

Poco frequente  Assai temuta

Come evitarla:

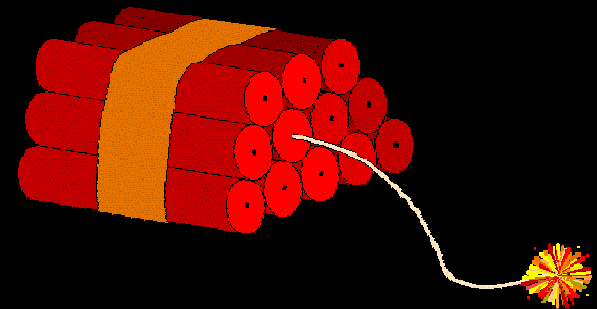
- Controllo stato di sedazione (Sedation Score)**
- Controllo della frequenza respiratoria**
- Evitare o porre molta attenzione ad associare:**
 - **Benzodiazepine**
 - **Antiistaminici**
 - **Alcuni antiemetici**
- Naloxone (Narcan) IV, IM, SC 0,4-2,0 mg**
- Ricordare che il dolore antagonizza la depressione respiratoria**

Sedation score

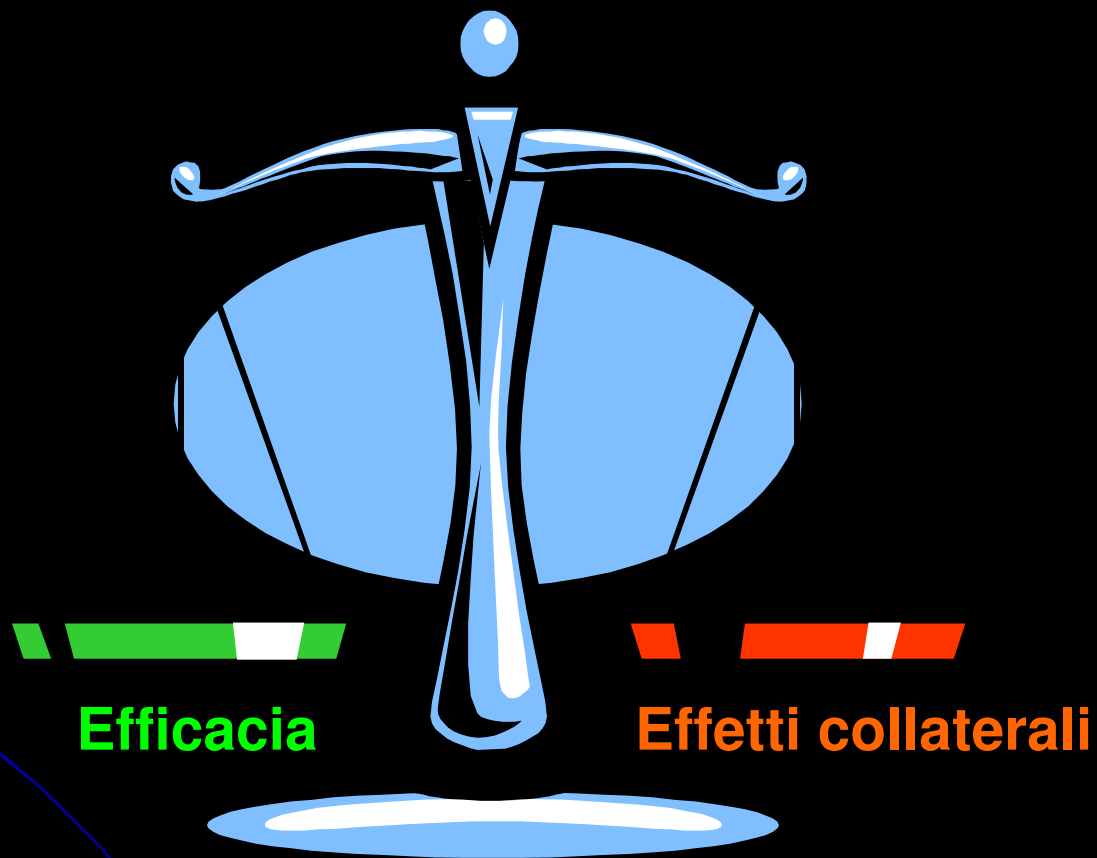
0	Paziente sveglio
1	Paziente sonnolento ma risvegliabile facilmente con stimoli verbali
2	Paziente sonnolento ma risvegliabile con stimoli fisici (picchiettamento sulla fronte)
3	Paziente soporoso difficilmente risvegliabile anche con stimoli fisici

Stipsi

- **Macrogol (Movicol 1-3 bustine al dì);
Lattulosio (Laevolac 2-3 cucchiari al dì);
Clisteri evacuativi 2-3 / settimana**
- **Metilnaltrexone (Relistor) s.c. 2-3/settimana
(nota 90)**
- **Ossicodone + Naloxone (Targin)
previene la stipsi (2/1) Classe A**



Bilancio tra efficacia e tollerabilità (effetti collaterali)



Efficacia

Effetti collaterali

Effectiveness

Titolazione degli oppioidi

Pz. "naive"

- registrazione VAS
- 4-8 gtt (5-10 mg) Morfina IR ogni 4 ore x 24 ore
- Possibilità di ulteriori boli
- VAS dopo 24 ore
- Riduzione VAS < 50%:
aumentare la dose giornaliera del 50%
- Riduzione del VAS > 50%:
dose totale = dose efficace

Pz. "non naive" in trattamento oppioide senza beneficio

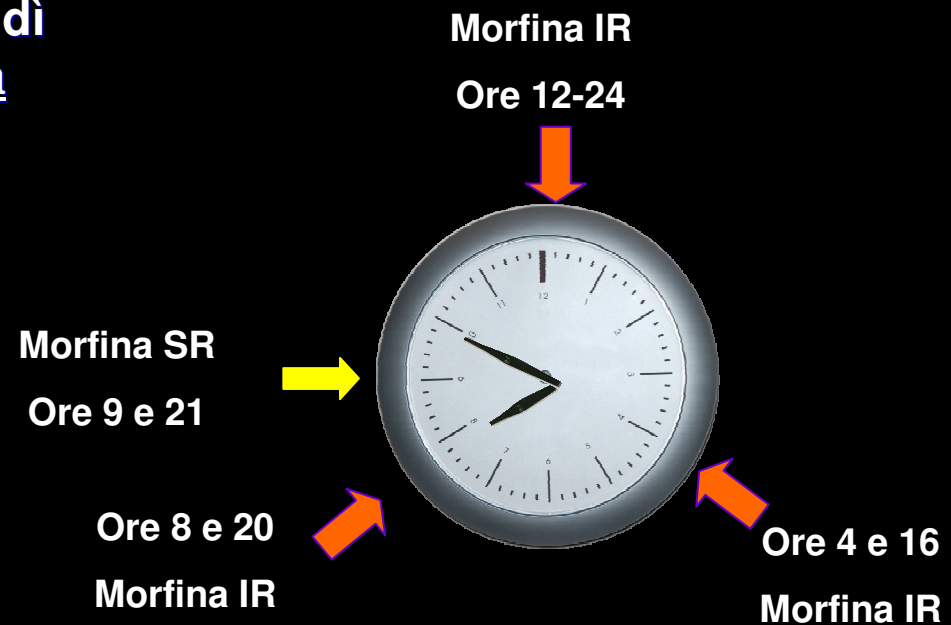
- registrazione VAS
- Convertire l'oppioide in Morfina IR e incrementare la dose in modo progressivo (1/6 della dose nelle 24h)
- VAS dopo 24 ore
- Stessa procedura

Una volta identificato il fabbisogno di Morfina, convertire in formulazioni a lunga durata, orali o transdermiche seguendo le tabelle di equianalgesia

Titolazione del dolore

Come si usano le due morfine orali?

- La MORFINA IR (ORAMORPH) va data ogni 4 ore = 6 volte al dì (doppia dose alle 24 saltando la dose delle ore 4) **freccie rosse**
- La MORFINA SR (MS CONTIN) va data ogni 12 ore = 2 volte al dì come da **freccia gialla**



OPPIOIDI

Dosaggio

NON ESISTE NESSUNA CORRELAZIONE SIGNIFICATIVA TRA DOSAGGIO DELL'OPPIOIDE E PESO DEL PAZIENTE .

TALE CORRELAZIONE ESISTE CON L'ETÀ perché:

- 1. Alterazione della distribuzione del farmaco nei tessuti**
- 2. Alterazione del metabolismo e dell'escrezione**
- 3. Riduzione del numero dei recettori e dell'affinità con il recettore**

OPPIOIDI

Dosaggio

Fabbisogno di
morfinina nelle prime
24 ore (in mg) per
pazienti di età
> 20 anni

100 - (età in anni)

Onset time e.v. = 15 -20 minuti

OPPIOIDI

Dosaggio appropriato

1. Dosi proporzionali all'età
2. Intervalli corretti tra le dosi
3. Monitoraggio livello dolore
4. Monitoraggio grado sedazione
5. Monitoraggio F.R.
6. Monitoraggio altri effetti collaterali



Obiettivo da raggiungere:

1. Sollievo del paziente dal dolore
2. Livello di sedazione < 2
3. Frequenza respiratoria $> 8/\text{min}$

Titolazione degli oppioidi

Giusta dose giornaliera

Giusta posologia

Giusta via di somministrazione

Prevenzione degli effetti collaterali certi

Controllo degli effetti collaterali ignoti

Dose di salvataggio (rescue dose)

Titolazione degli oppioidi

Dosaggio più basso nei pazienti naïve

Dosaggio guidato dalle tabelle di equianalgesia nei paz in terapia con oppioidi

Aumentare la dose giornaliera del 30-40% se il dolore non è controllato

Lasciare una dose di salvataggio in formulazione pronta (es. $1/6$ della dose/die per la morfina, $1/3$ per l'ossicodone)

Rotazione/Switch

degli

oppiodi



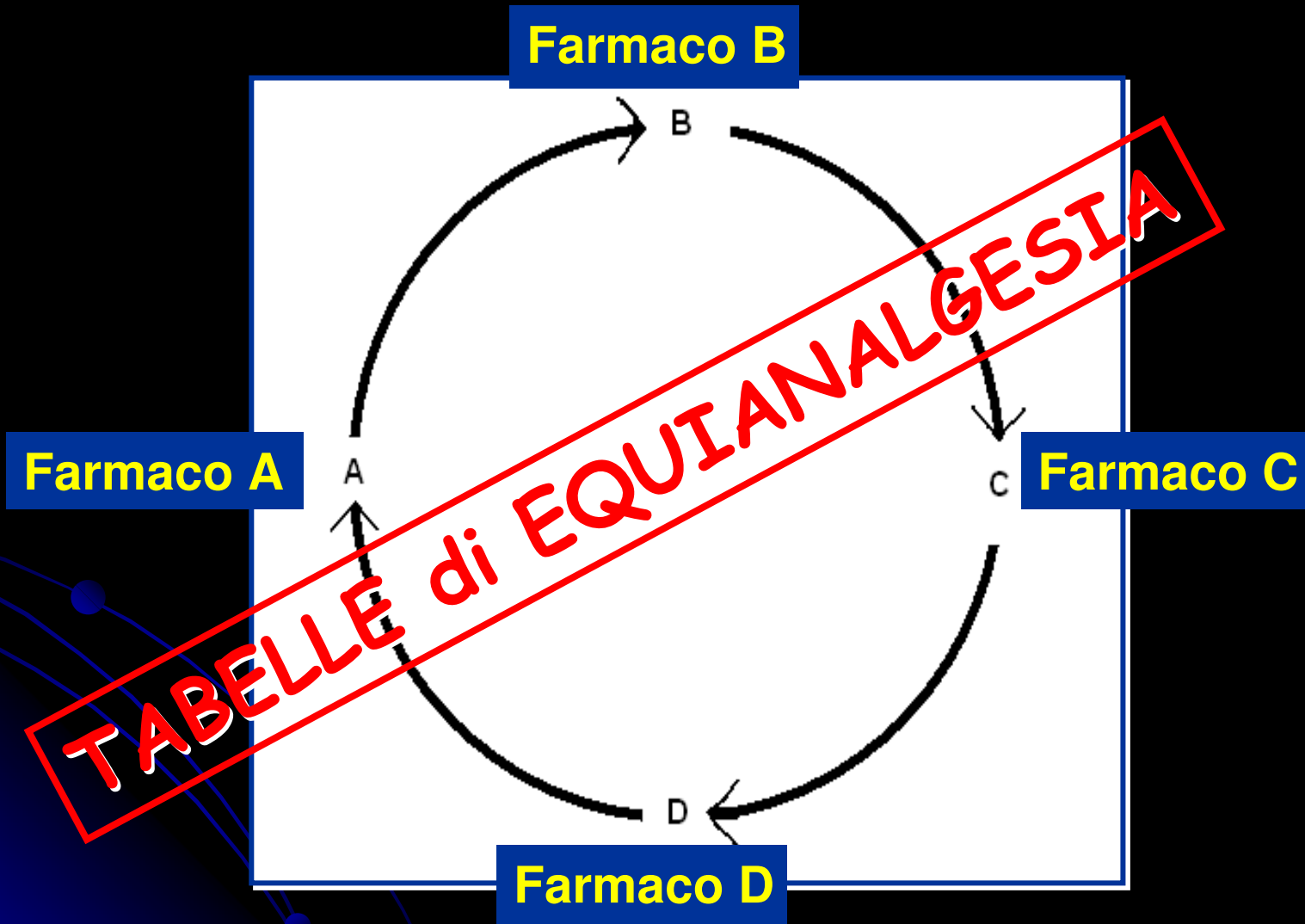
Rotazione/Switching

- Per rotazione degli oppioidi si intende il passaggio circolare da un oppioide ad un altro fino a ritornare a quello di partenza
- Per switching si intende la pratica clinica relativa alla sostituzione di un oppioide forte con un altro nel tentativo di ottenere un migliore equilibrio tra analgesia e effetti collaterali.

M.C Calia, O. Bertetto. Oppioidi: Tolleranza e Rotazione 89-95 da Libro Italiano di Cure Palliative.

D.Amadori; O.Corli; F. De Conno; F. Zucco 2007

Rotazione degli oppioidi



Switch degli oppioidi

Passaggio da un farmaco oppioide ad un altro

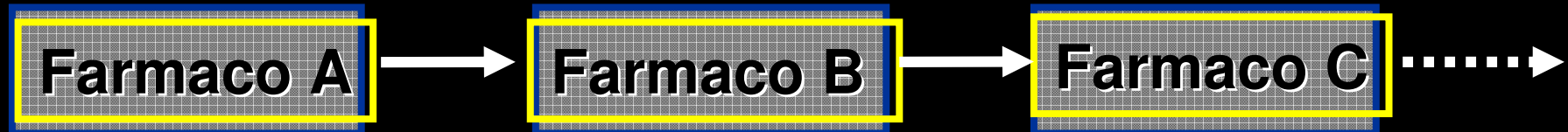


TABELLE di EQUIANALGESIA

Morfina vs Metadone

Morfina per OS	MRF/Metadone
30 – 90 mg/die	4:1
90 – 300 mg/die	8:1
> 300 mg/die	12:1

Criteria per il passaggio allo scalino successivo

- *Criterion Clinico:*
insufficiente analgesia
- *Criterion farmacologico:*
presenza di effetto tetto al raggiungimento della dose massima efficace

Es: Come Passare dal Secondo Gradino a FENTANYL TTS

1a giornata

Applicare un cerotto di *Fentanyl* (Tabella) mantenendo invariata la precedente terapia.

2a e 3a giornata

Scalare gradualmente con interventi al bisogno dello stesso analgesico fino alla sostituzione del primo cerotto.

72a ora

Valutare l'effetto analgesico ottenuto quindi confermare o incrementare il dosaggio di *Fentanyl*.

Dose “rescue” di salvataggio

Paziente in
trattamento con
Morfina

**1/6 – 1/5 della
dose/die di Morfina
(circa il 20%)**

Paziente in
trattamento con
altri oppioidi

Conversione
in Morfina

Equianalgesia

Breakthrough-pain : 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)**

R. K. Portenoy, 1990

Pizzuto M, 2005

Caratteristiche cliniche

- Rapida insorgenza (min)¹
- Intensità severa del dolore (VAS \geq 6-7)
- Durata limitata (\leq 30 min)^{1, 2}
- Ripetitività nel corso del tempo (1- 6 episodi al giorno)
- Prevedibilità (50-60%)^{2, 3}
- Correlazione con il movimento (osteo muscolare), manovre particolari (medicazioni, curettage, ecc) o trattamenti antineoplastici (neuropatie), ecc

1 Coluzzi PH, Pain 2001, 91: 123-130

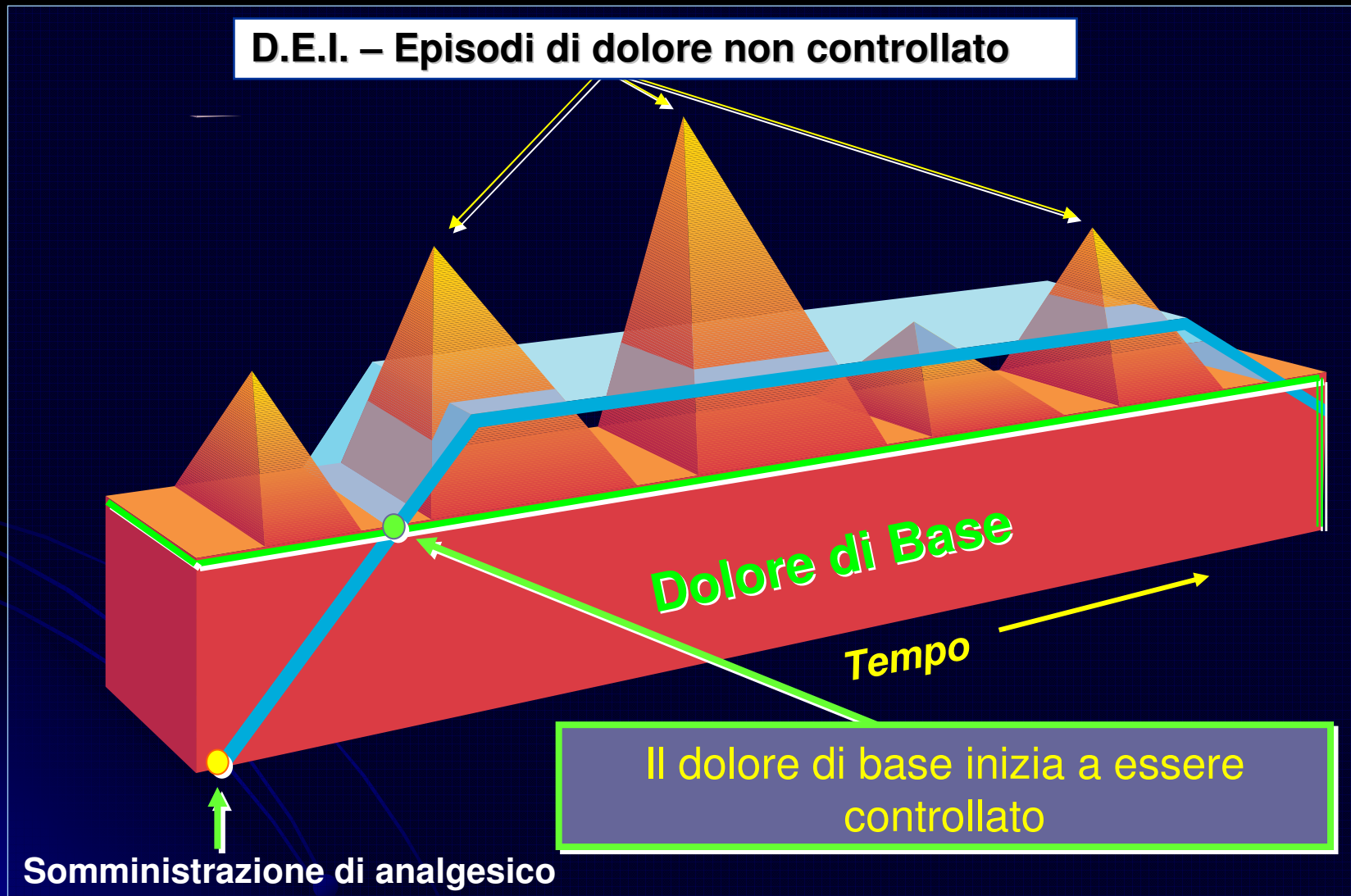
2 Zeppetella G, J. Pain and Sympt. Manage. 2000, 20: 87-92

3 Portenoy RK, Pain 1999, 81: 129-134.

Criteria generali di trattamento del BTP - DEI

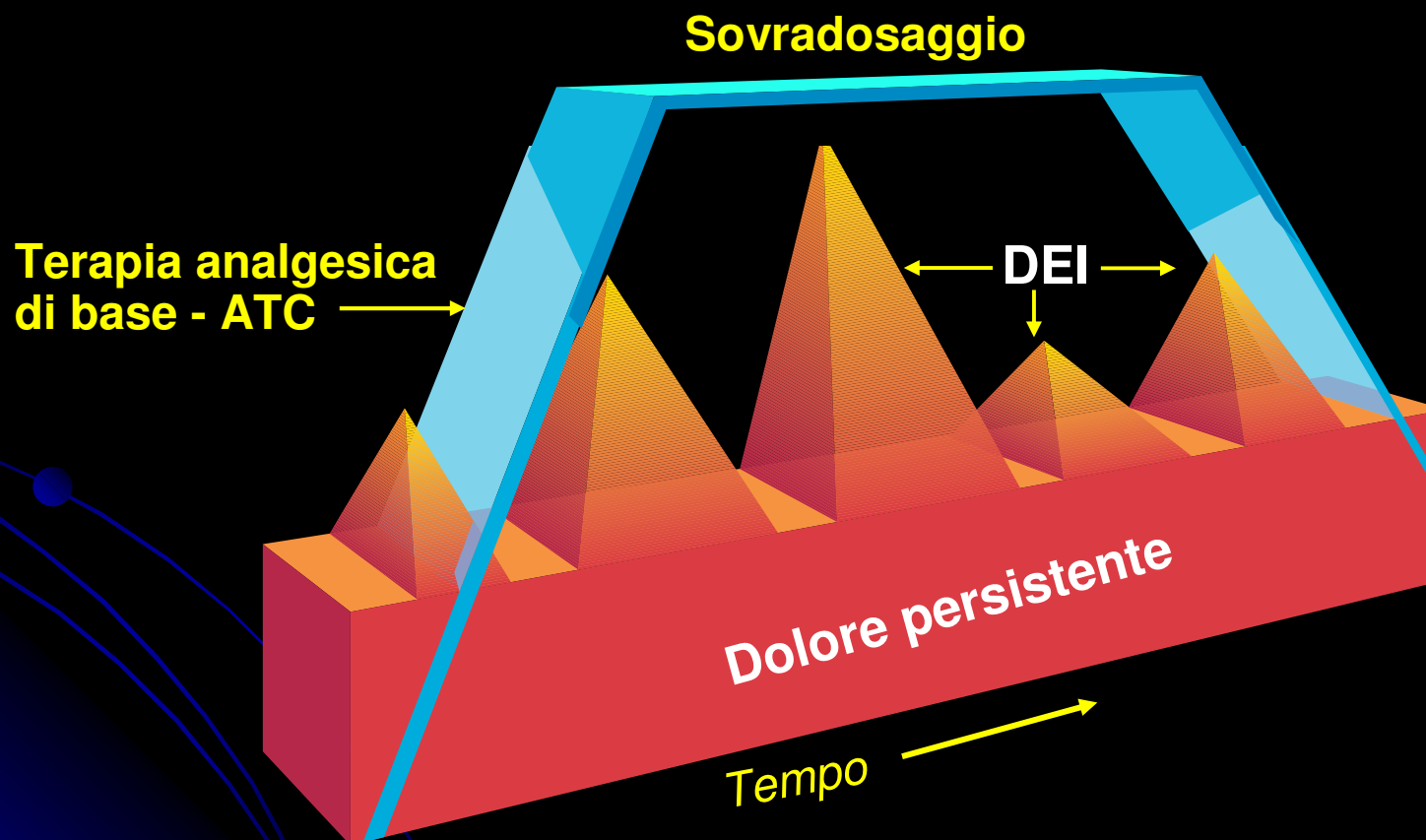
- rimozione della causa
- prevenire gli eventi scatenanti
- verificare ed adeguare la terapia di base
- applicare una “*dose rescue*” mediante farmaci a rilascio immediato e rapida efficacia analgesica

Dolore Episodico Intenso (D.E.I.)



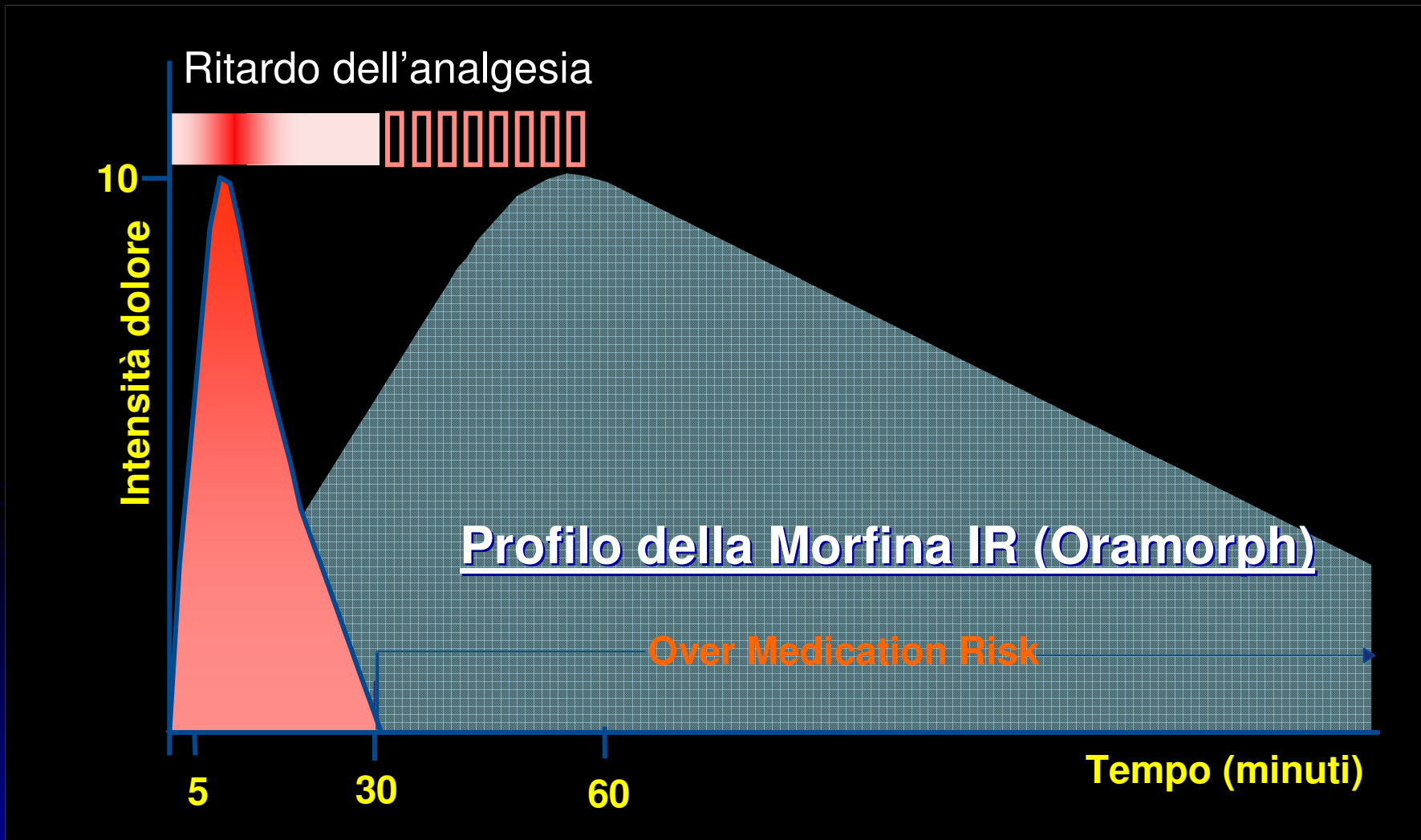
Sovradosaggio: trattamento non corretto

Controllo del dolore con effetti iatrogeni e tossici



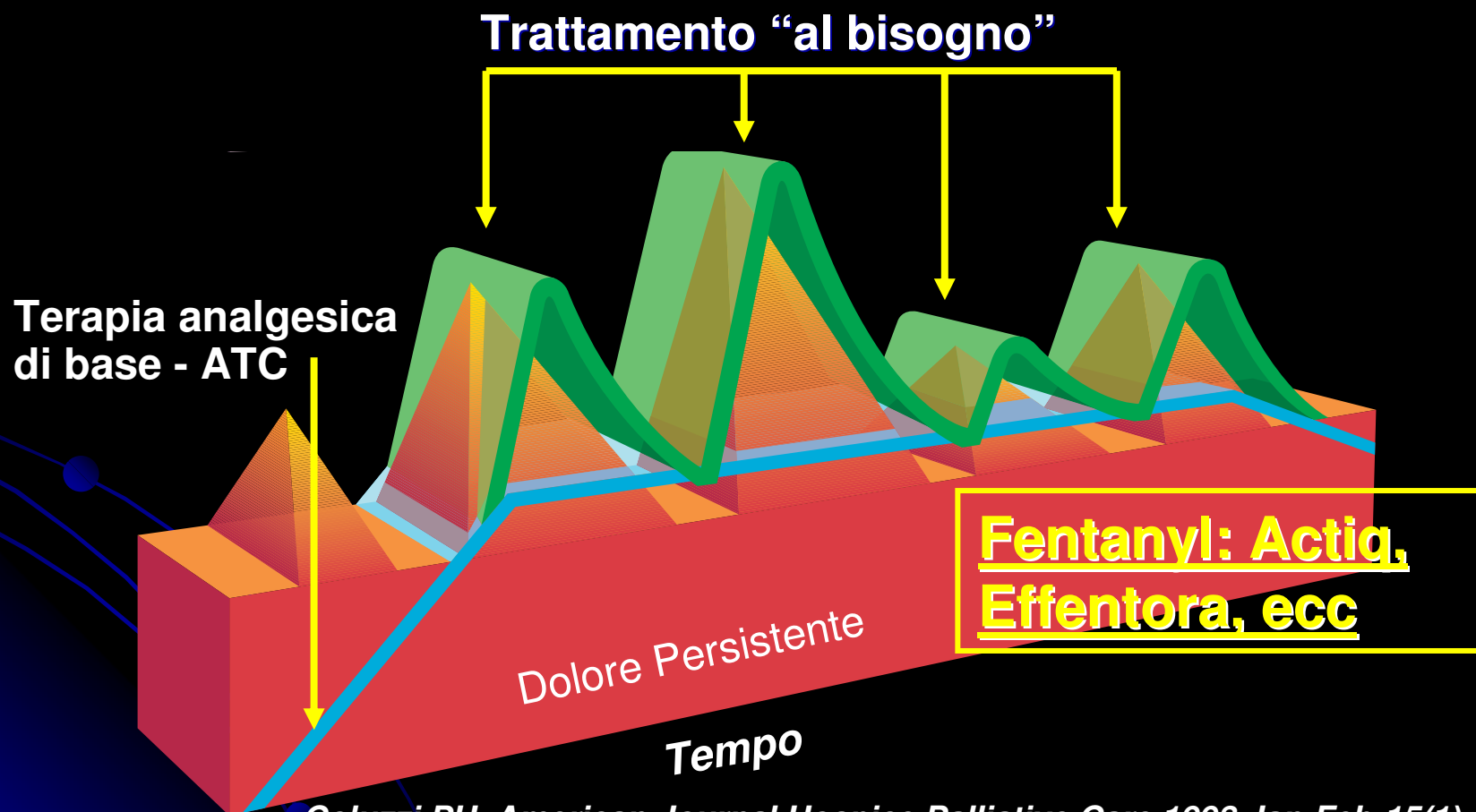
Coluzzi PH. *American Journal Hospice Palliative Care*. 1998 Jan-Feb:15(1)

Profilo del Dolore Episodico Intenso



D.E.I. Necessità di azione velocissima

Terapia di base e terapia al bisogno



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

L'oppiode non funziona se

- Manca una corretta diagnosi
- Banalizzato
- Il paziente è abbandonato
- Non si stabiliscono degli obiettivi di trattamento
- Non si monitorizzano gli Eff. Collaterali
- Non si ha il coraggio di modificare le terapie



L'oppioide funziona se

1. Usato bene
2. Non da solo
3. Monitorizzando il paziente
4. Trattando al meglio gli Effetti Collaterali
5. Inserendo il paziente in un percorso di trattamento multimodale



Concludendo: algoritmo di approccio per la terapia con oppioidi a lungo termine nel dolore cronico

1. **Valutazione iniziale**
2. **Verifica ed approfondisci la diagnosi** (RX, EMG, RMN, MMPI, ecc)
3. **Stabilisci un piano di cura** (FKT, terapie comportamentali, ecc)
4. **Valuta attentamente rapporto rischio-beneficio**
5. **Stabilisci quali sono gli obiettivi del trattamento**

- 6 **Ottieni un consenso informato**
- 7 **Fase iniziale di “titration dose “ 8/12 settimane** (start low, usa tutti i farmaci, interrompi o cambia se non analgesia, miglioramento fisico o Eff. Coll.)
- 8 **Fase stabile: controlli mensili per le 4 A:**
Analgesia, Attività, eventi Avversi, comportamenti Aberranti
- 9 **Verifica l'aderenza al monitoraggio**
(programma di visite mensili, controlli ematochimici, controllo delle prescrizioni)

Gli outcomes

Ottimale - continua terapia se

- Le dosi sono stabili
- Analgesia ed incremento delle attività fisiche
- No Abuso
- No effetti collaterali

Fallimento - Stop terapia se

- Escalation dosaggi
- No analgesia
- No incremento delle attività
- Abuso
- Effetti collaterali
- Non compliance alla tp



**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE**