

IL DOLORE (INUTILE) : LA PENA IN PIU' DEL MALATO

"Il dolore del Malato in Hospice: suo riconoscimento e trattamento."

Dott.ssa Gulmini Loretta

Hospice "Le onde e il mare"



IL DOLORE CRONICO (ONCOLOGICO): SUO RICONOSCIMENTO E TRATTAMENTO

ALCUNE PREMESSE ...

“ L’aspetto più paradossale è che il dolore, di per sé, tende a farsi vedere e sentire; chi ha dolore urla in modo vistoso, per dichiarare la propria presenza di creatura sofferente, e attirare l’attenzione su di sé e sul proprio male. Eppure noi abbiamo l’incredibile capacità di riuscire a non vedere anche la realtà più evidente (...) Le sofferenze degli altri sia fisiche, sia psicologiche, sia morali, rischiano di sottrarsi alla nostra attenzione benché siano così macroscopiche e apertamente sotto gli occhi di tutti ...

S.Spinsanti, Janus

IL DOLORE GLOBALE E LE SUE FONTI

Dolore Fisico

Dolore Psicologico

**PAZIENTE MALATO
AFFLITTO DAL DOLORE**

Dolore spirituale

Dolore sociale



DOLORE ONCOLOGICO CRONICO: EPIDEMIOLOGIA

- Al **momento della diagnosi** il dolore è presente nel 30% dei pazienti oncologici
- Nelle **fasi avanzate** di malattia il dolore è presente nel 60-80% dei pazienti
- Nella **fase di remissione** il dolore è presente nel 45% dei pazienti

DOLORE ONCOLOGICO CRONICO: CAUSE

- **Tumore stesso** nel 77% dei casi per infiltrazione tissutale, viscerale, metastasi scheletriche litiche/addensanti, ulcerazione, infezione
- **Trattamenti** nel 19% dei casi quali interventi chirurgici, chemioterapia, radioterapia
- **Altre cause** non collegate direttamente alla neoplasia (cardiovascolari, polmonari, neurologiche...)

trattamento del dolore

Prima di affrontare qualsiasi discorso terapeutico è essenziale che il medico comprenda quattro punti importanti e che si convinca della loro validità:

- 1. Che il dolore da cancro si può combattere efficacemente nella quasi totalità dei casi in cui si manifesta*
- 2. Che la terapia del dolore da cancro, specie iniziale, è facile da gestire*
- 3. Che la terapia del dolore da cancro non sempre va prescritta o eseguita da super-specialisti in terapia antalgica*
- 4. Che si può agevolmente annullare il dolore da cancro imparando ad usare appena 4 o 5 analgesici...*

STRATEGIA TERAPEUTICA

- 1986 comparsa nelle Linee Guida OMS della **scala a tre gradini** che prevede approccio farmacologico al dolore seguendo i tre principi:
 - ***By mouth***: preferenza della via orale
 - ***By clock***: preferenza della somministrazione ad orari prefissati
 - ***By ladder***: seguendo il principio della gradualità di intervento
- Ad oggi resta **l'approccio migliore** nel trattamento del dolore:
 - *Efficace controllo in oltre 80% dei malati*
 - *Trattamento prevalente a base di oppioidi maggiori*

STRATEGIA TERAPEUTICA

- **Il passaggio dal 2^o al 3^o gradino** avviene per inefficacia analgesica nella maggior parte dei casi (90%) e meno per effetti collaterali (8%)
- È possibile **saltare direttamente al 3^o gradino** nei casi in cui l'intensità del dolore richieda un approccio più intenso: questo traduce una migliore efficacia analgesica con una maggiore e più precoce incidenza di effetti collaterali (gastrointestinali) per i quali occorre intervenire precocemente

STRATEGIA TERAPEUTICA

- 10-20% dei malati presenta un **dolore difficile** da controllare per:
 - patologie complesse dal pdv fisiopatologico;
 - responsività individuali ai farmaci;
 - comparsa di **tolleranza** soprattutto verso gli oppioidi
- per questi malati sono state messe a punto strategie alternative a compendio del 3^o gradino quali:
 - modificazione via di somministrazione
 - ***Opioid switching***: rotazione degli oppioidi intesa come sostituzione di un oppioide forte con un altro nel tentativo di ottenere un migliore equilibrio tra effetti collaterali ed analgesia

STRATEGIA TERAPEUTICA

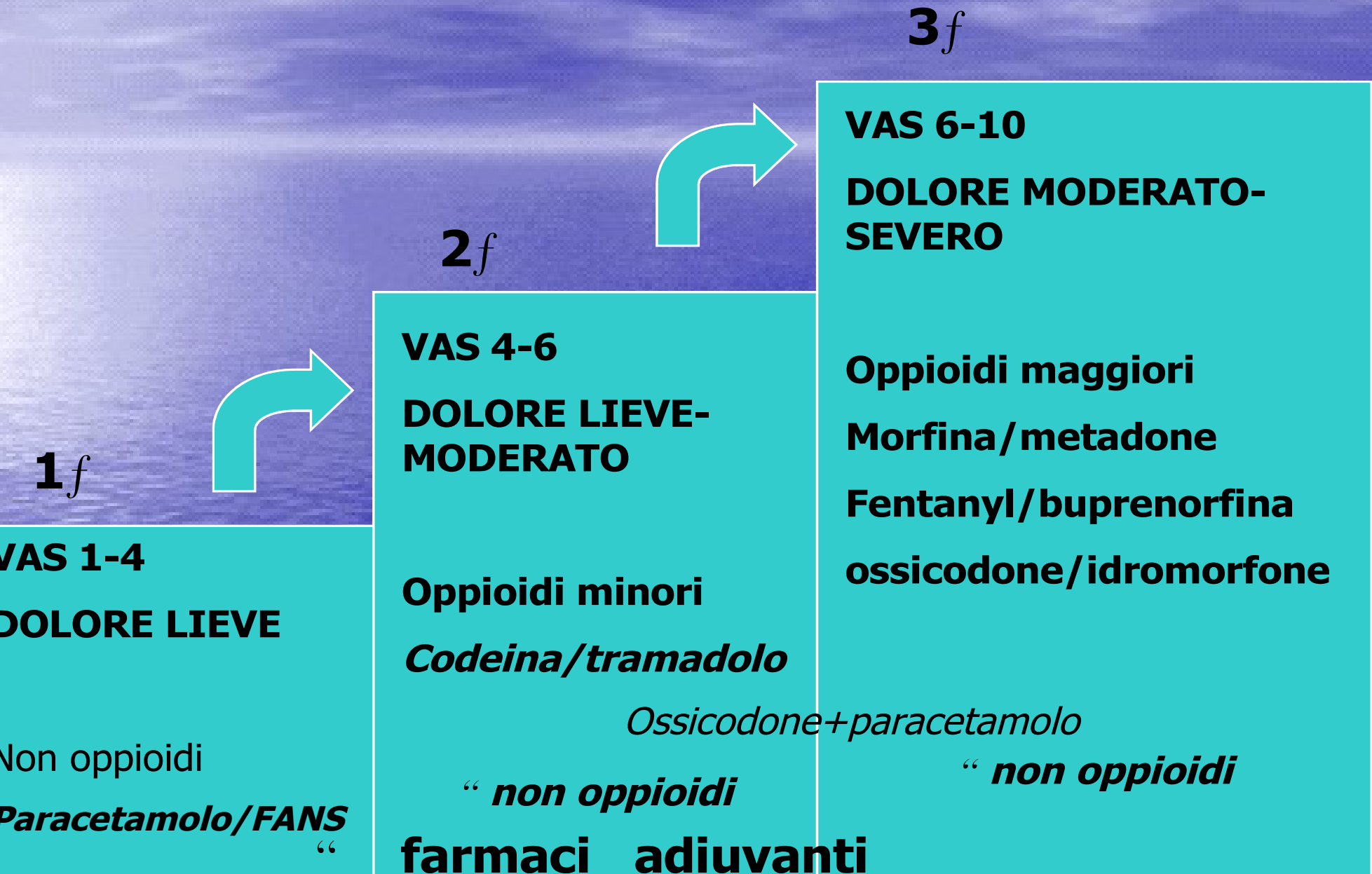
- La rotazione si intraprende per:
 - comparsa di effetti collaterali inaccettabili: disturbi cognitivi, allucinazioni, mioclono, nausea e vomito, irritazione topica
 - Dolore non controllato
- I dati disponibili mostrano che il rapporto di conversione degli oppioidi non è un semplice calcolo di matematica ma deve tener conto di molteplici fattori (terapia in corso, intensità del dolore, situazione clinica, comorbidità, effetti collaterali, farmaci concomitanti...)
- Fondamentale il monitoraggio soprattutto per rotazioni con alte dosi di oppioidi

TABELLA DI EQUIANALGESIA DEI FARMACI STUPEFACENTI

Rapporto tra *Morfina Orale e Morfina s.c. o e.v.* è **3:1** (*es. 30 mg orali corrispondono a 10 mg s.c. o e.v.*)

- Rapporto tra *Morfina Orale a rilascio graduale e Ossicodone a rilascio graduale orale* è **2:1** (*es. 20 mg di morfina orale corrispondono a 10 mg di ossicodone*)
- Rapporto tra *Morfina orale a rilascio graduale e Metadone orale cambia in relazione alla* dose di morfina somministrata.

Scala OMS del dolore a 3 gradini



PIRAMIDE DEL DOLORE OMS

LA SCALA NEL XXI SECOLO

BLOCCHI NEUROLITICI

POMPA INTRATECALE

5%

e.v./s.c.

10-20%

**"ROTAZIONE" DEGLI
OPPIOIDI**

**OPPIOIDI FORTI ±
FANS/PARACETAMOLO**

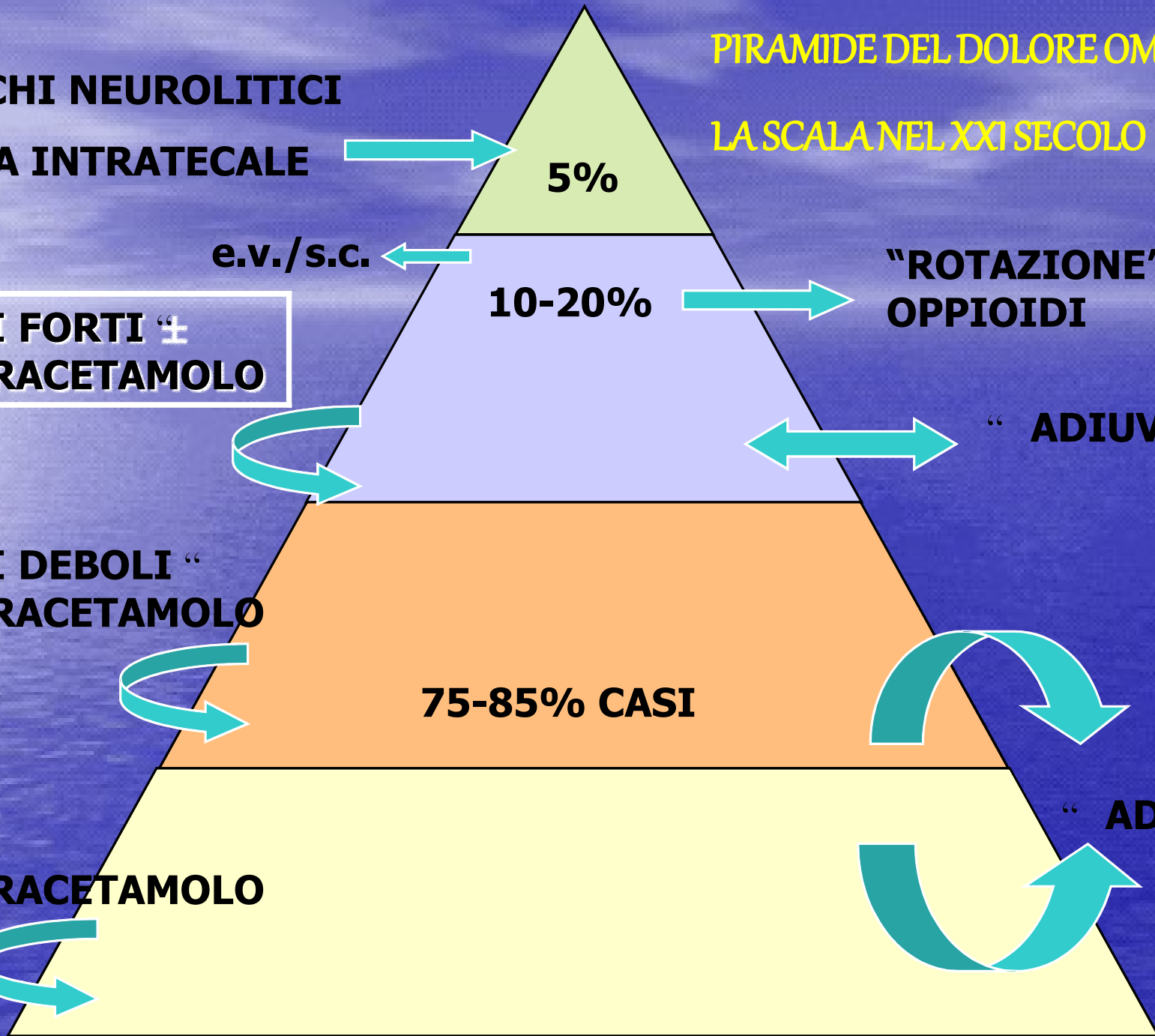
" ADIUVANTI

**OPPIOIDI DEBOLI ±
FANS/PARACETAMOLO**

75-85% CASI

" ADIUVANTI

FANS/PARACETAMOLO



NEL 3-5% DEI CASI PUO' ESSERE NECESSARIO RICORRERE A MANOVRE INVASIVE
DA SUDDIVIDERE IN:

procedura *neuromodulativa*:

tecnica di somministrazione spinale (epidurale, subaracnoidea o intraventricolare)
che prevede il posizionamento di catetere percutaneo o tunnellizzato per la
somministrazione in infusione continua od intermittente del farmaco collegato ad
un terminale esterno, ad una porta sottocutanea o ad una pompa totalmente
impiantata.

Secondo le recenti linee guida della Società Italiana di Anestesiologia il ricorso a
tali manovre si deve intraprendere per:

- dolore non controllato in cui diventa utile l'utilizzo di anestetici locali, alfa-agonisti, NMDA-antagonisti
 - per effetti collaterali intollerabili agli oppioidi somministrati per via orale o parenterale
 - quando il paziente ne preferisca la somministrazione.

procedura *neurolesiva*:

si abolisce la trasmissione dell'impulso nocicettivo a vari livelli del sistema nervoso periferico o centrale (neurolisi spinale, peridurale, sottodurale, subaracnoidea), dopo la distruzione irreversibile delle vie nervose mediante mezzi meccanici, chimici o fisici. Si tratta di tecniche utilizzate in casi molto selettivi (es. pazienti allettati e portatori di stomie, neoplasie del retto, vescica...).

L'effetto analgesico si ottiene ma con tempi di beneficio vari, dalle 2-3 settimane ai 3-4 mesi.

Neurolisi del plesso celiaco e dei nervi splacnici indicata nelle neoplasie dell'alto addome (pancreas, fegato, colecisti, vie biliari) per coinvolgimento delle afferente nervose viscerali.

La **rizotomia trigeminale** trova indicazione nelle nevralgie trigeminali non responsive al trattamento farmacologico.

La **cordotomia percutanea cervicale** trova indicazione nelle sindromi dolorose distrettuali con dolore di tipo nocicettivo, incident, unilaterale non responsivo al trattamento farmacologico.

ANALGESICI OPPIOIDI

- Agonisti Puri: Morfina – Ossicodone – Idromorfone – Metadone – Fentanil
- Agonisti Parziali: Buprenorfina – Codeina – Tramadolo
- Agonisti–Antagonisti: Pentazocina
- Antagonisti: Naloxone, Naltrexone

PER RICORDARE...

MORFINA SOLFATO

- A rapido rilascio fl os (4 h)
x titolazione/BPT
- A rilascio controllato cp (12 h)
x tp di base

MORFINA CLORIDRATO

- e.v./s.c. x titolazione/ BPT/ tp di base

FENTANIL CITRATO

- A rapido rilascio cp orosolubili, lollipop, spray nasale (4 h)
x titolazione/ BPT
- A rilascio controllato transdermico (72 h) x tp di base
- e.v. x induzione anestesilogic

PER RICORDARE...

OSSICODONE CLORIDRATO

- Formulazione a rilascio controllato cp (12 h) x tp di base
- Formulazione e.v./s.c. (non in commercio in Italia)

IDROMORFONE CLORIDRATO

- Formulazione a rilascio controllato cp push-pull (24 h) x tp di base

PER RICORDARE...

METADONE CLORIDRATO

- Formulazione orale sciroppo 1-3-5 mg/ml
- Formulazione iniettabile fl e.v. i.m. 10 mg
- Titolazione prudente x lunga emivita e particolare metabolismo:
dopo prima somministrazione effetto analgesico dura 4-6 h poi
accumulandosi nel tessuto adiposo può agire per 8-12 ore ed essere
riassorbito anche molte settimane dopo
- Indicato l'utilizzo presso centri specializzati

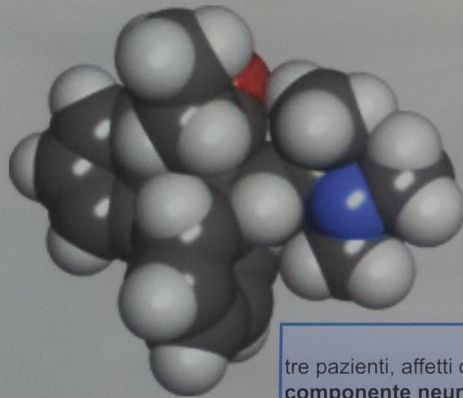
USO DI METADONE CLORIDRATO IN INFUSIONE CONTINUA: UNA OPPORTUNITA'

M. Degl'Innocenti, A. Zambelli, A. Tiraboschi, S. Aretano, S. Auciello,
R. Buratti, V. Ferrari, A. Mangamthanathu, S. Rossi, P. Sigy
Hospice Malattie Infettive- A.O. L. Sacco - Milano

INTRODUZIONE: Il metadone cloridrato viene raramente utilizzato per via infusione sottocute nelle cure palliative, probabilmente per la scarsa letteratura al riguardo e per la difficoltà di stabilire la dose equianalgescica nei confronti degli altri oppiacei.

D'altra parte le caratteristiche farmacologiche del metadone lo rendono utile in pazienti e situazioni particolari: nel dolore neuropatico per la sua azione sui recettori NMDA, nella rotazione degli oppioidi effettuata per dolore non responsivo, per effetti collaterali con altri oppioidi o in caso di tolleranza,

CASI CLINICI: Abbiamo utilizzato il metadone in infusione continua sottocutanea in **4 pazienti**, con dosi comprese tra **5 e 30 mg/die**.



CASO 1

un paziente, affetto da PML in AIDS, in presenza di **dolore neuropatico** all'arto inferiore sx ha assunto diverse terapie: a causa del difficile controllo del dolore con altri oppioidi e alla manifestazione di tolleranza alla somministrazione di morfina sottocute (dose finale 40 mg), è stato effettuato passaggio a metadone in infusione continua sottocute (10 mg).

Il paziente è deceduto dopo **5 giorni** mantenendo un buon controllo del dolore.

CASI 2, 3, 4

tre pazienti, affetti da carcinoma polmonare con dolore a **prevalente componente neuropatica**, dopo terapie con altri oppioidi maggiori sono stati posti in terapia con metadone orale con risoluzione della sintomatologia algica. Quando non è stato più possibile somministrare i farmaci per via orale il metadone è stato somministrato per via sottocutanea in infusione continua, rispettivamente nei tre pazienti per **11, 13 e 14 giorni**, fino al decesso. L'equianalgesia tra metadone per via orale e via parenterale si è ottenuta con un rapporto di 1:2 in due casi e 1:1 in un caso, in linea con i dati della letteratura

CONCLUSIONI

L'analgescia ottenuta con il metadone cloridrato è stata mantenuta nel tempo. Non si è verificato accumulo di farmaco, né tolleranza. Localmente il farmaco è stato ben tollerato. L'unico effetto indesiderato di rilievo che abbiamo registrato in tutti i pazienti è stata la stipsi, peraltro già presente con il metadone somministrato per via orale.

A nostro parere l'utilizzo di metadone in infusione continua sottocute può costituire una buona alternativa nel caso di fallimento delle terapie con altri farmaci oppioidi, oppure come passaggio diretto dalla formulazione orale a quella parenterale.

Morfina orale (cp)	Morfina (sc /ev)	Fentanyl (TTS)	Actiq (cp)	Ossicodone orale (cp)	Buprenorfina (TTS)
60 mg/die	20 mg/die	25 mcg/ora	200 mcg	30 mg/die	35 mcg/ora
90 mg/die	30 mg/die	50 mcg/ora		45 mg/die	52,5 mcg/ora
120 mg/die	40 mg/die	75 mcg/ora	400 mcg	60 mg/die	70 mcg/ora
180 mg/die	60 mg/die	100 mcg/ora	600 mcg	90 mg/die	105 mcg/ora

Morfina orale (cp)

METADONE

30-90 mg

4:1

90-300 mg

8:1

> 300 mg

12:1

LE ASSOCIAZIONI

- *CODEINA + PARACETAMOLO*
- *TRAMADOLO + PARACETAMOLO*
- *OSSICODONE + PARACETAMOLO*
- *OSSICODONE + NALOXONE(IN COMMERCIO DAL 2010)*

TIPOLOGIA DEL DOLORE

- DOLORE NOCICETTIVO:
 - da attivazione di nocicettori posti in strutture somatiche o viscerali
 - direttamente correlato con la sede e l'estensione del danno ai tessuti
 - si distingue il dolore *somatico* riferito come lancinante, urente, penetrante; dolore *viscerale* scarsamente localizzato, sordo o crampiforme se proviene da un organo cavo, lancinante, penetrante se proviene da lesione capsulare o mesenterica
- Responsivo a tutti i tipi di terapia antalgica non oppioide, oppioide, anestetica, ablazione neurochirurgica.

Tipologia del dolore

➤ SINDROMI DOLOROSE:

- Correlate a *trattamenti* quali: chemioterapia, radioterapia, protesi e drenaggi
- Correlate alla *neoplasia* quali: progressione locale di masse non asportabili, recidiva locale, secondarismi scheletrici-viscerali-SNC-SNP
- Per adeguata scelta terapeutica occorre accurata diagnosi e conoscenza della storia naturale di malattia (es. comparsa di metastasi ossea dolorosa da carcinoma della mammella → radioterapia mirata)

TIPOLOGIA DEL DOLORE

➤ DOLORE NEUROPATICO:

- causato da modificazioni della risposta di neuroni del sistema somato-sensoriale centrale o periferico
- dovuto alla stimolazione cronica e/o ad una lesione del tessuto nervoso da parte della neoplasia stessa, esiti di interventi chirurgici, di radioterapia, di chemioterapia
- responsivo agli oppioidi in misura variabile ma significativa soprattutto in associazione a farmaci adiuvanti
- Tra gli oppioidi il metadone risulta maggiormente efficace



DOLORE NEUROPATICO

Secondo la definizione della IASP, il dolore neuropatico può essere definito come “un dolore che insorge come conseguenza di una lesione o di una malattia che colpisce il sistema nervoso somato-sensoriale”. (Treede, Neurology; 2008)



IASP

PAIN[®] xxx (2011) xxx-xxx

PAIN[®]

www.elsevier.com/locate/pain

Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review

Michael I. Bennett^{a,*}, Clare Rayment^b, Marianne Hjermstad^{c,d}, Nina Aass^{e,f}, Augusto Caraceni^g,
Stein Kaasa^h

Dolore nocicettivo	Dolore neuropatico	Dolore misto	Non chiaro
59,4%	19%	20,1%	1,5%



dolore neuropatico da cancro

**dovuto ai
trattamenti**

**dovuto alle masse
tumorali**

Capacità di creare lesioni a carico del sistema nervoso, periferico o centrale.

Dolore neuropatico iatrogeno



derivati della vinca
platino e derivati
taxoli
bortezomib
talidomide

.....



Post-toracotomia

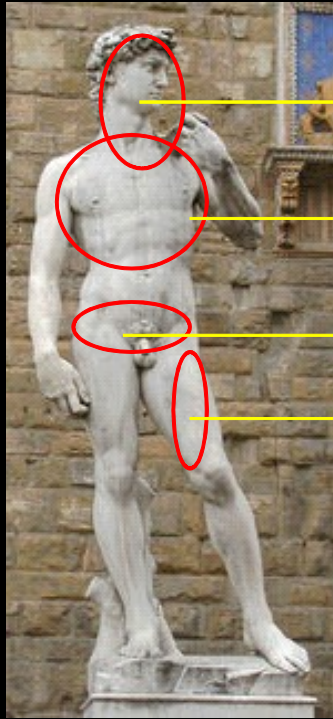
Post-mastectomia

Post-amputazione



flogosi, fibrosi, necrosi
post-attiniche

Quando è il tumore a causare la lesione nervosa

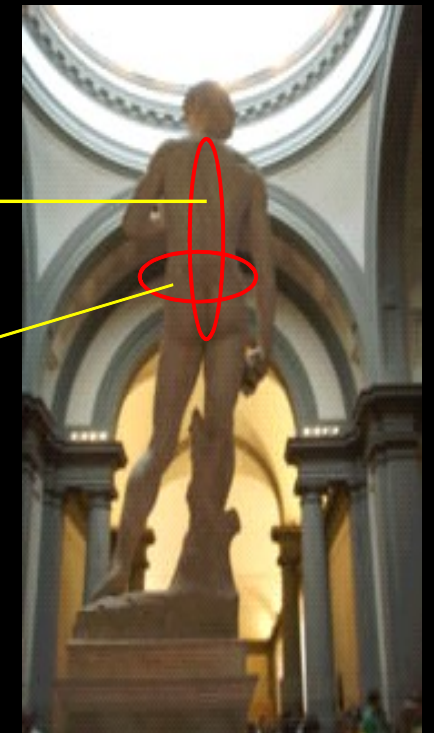


neoplasie testa-collo

neoplasie della gabbia toracica (ad es., mesotelioma)

neoplasie a sviluppo pelvico

sarcomi dei tessuti molli



mts osse (in particolare al rachide)

neoplasie retroperitoneali

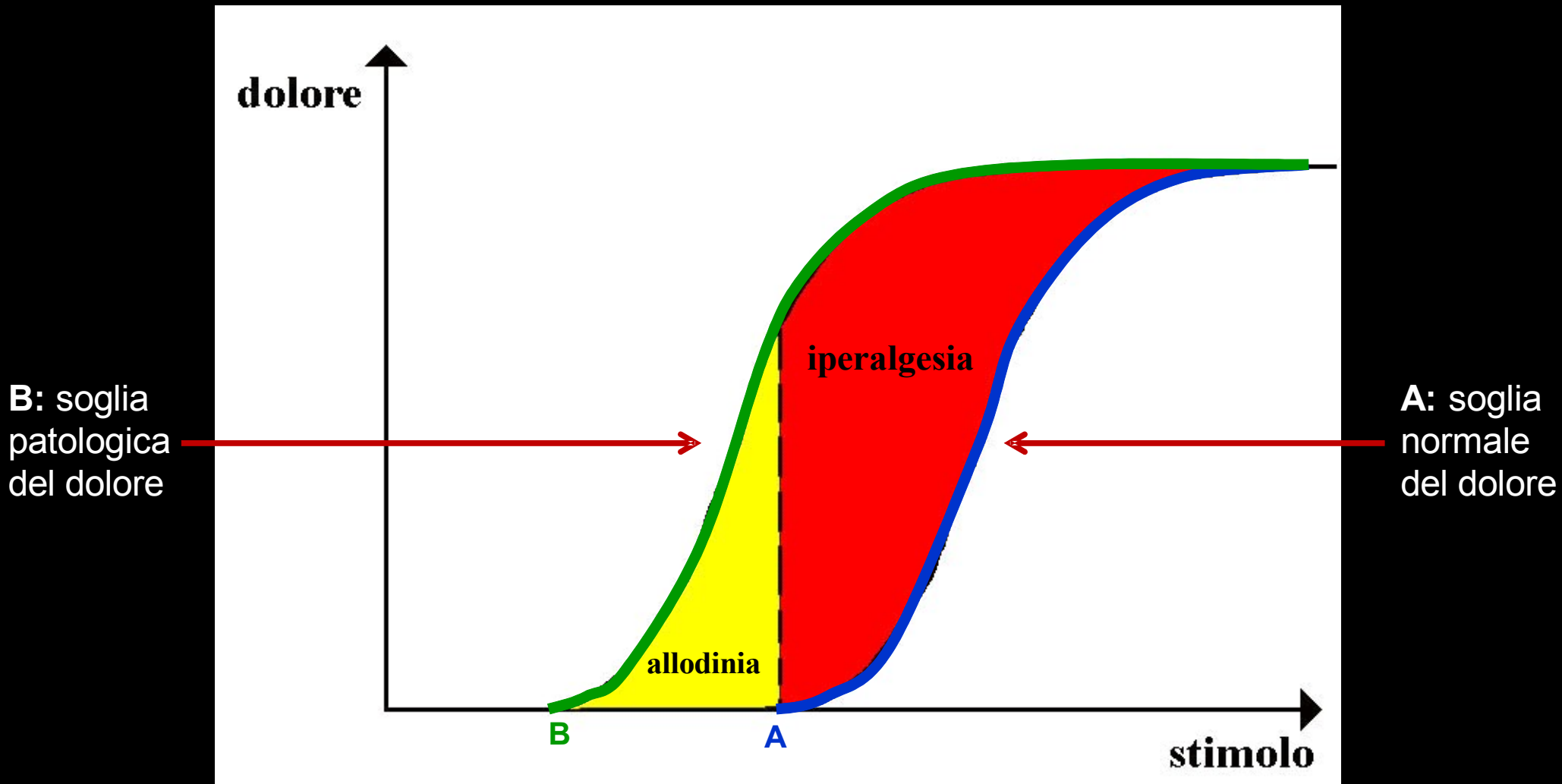
Sintomi spontanei “negativi”

- ipo/anestesia al tatto
- ipoalgesia al pizzicamento
- Ipo/anestesia a stimoli termici (caldo/freddo)
- aree di riduzione o perdita di sensibilità

fenomeni provocati

- IPERALGESIA
- ALLODINIA
- risposta dolorosa sproporzionata ad uno stimolo nocicettivo
- Sensazione dolorosa e spesso disestesica suscitata da stimoli in sé non dolorosi

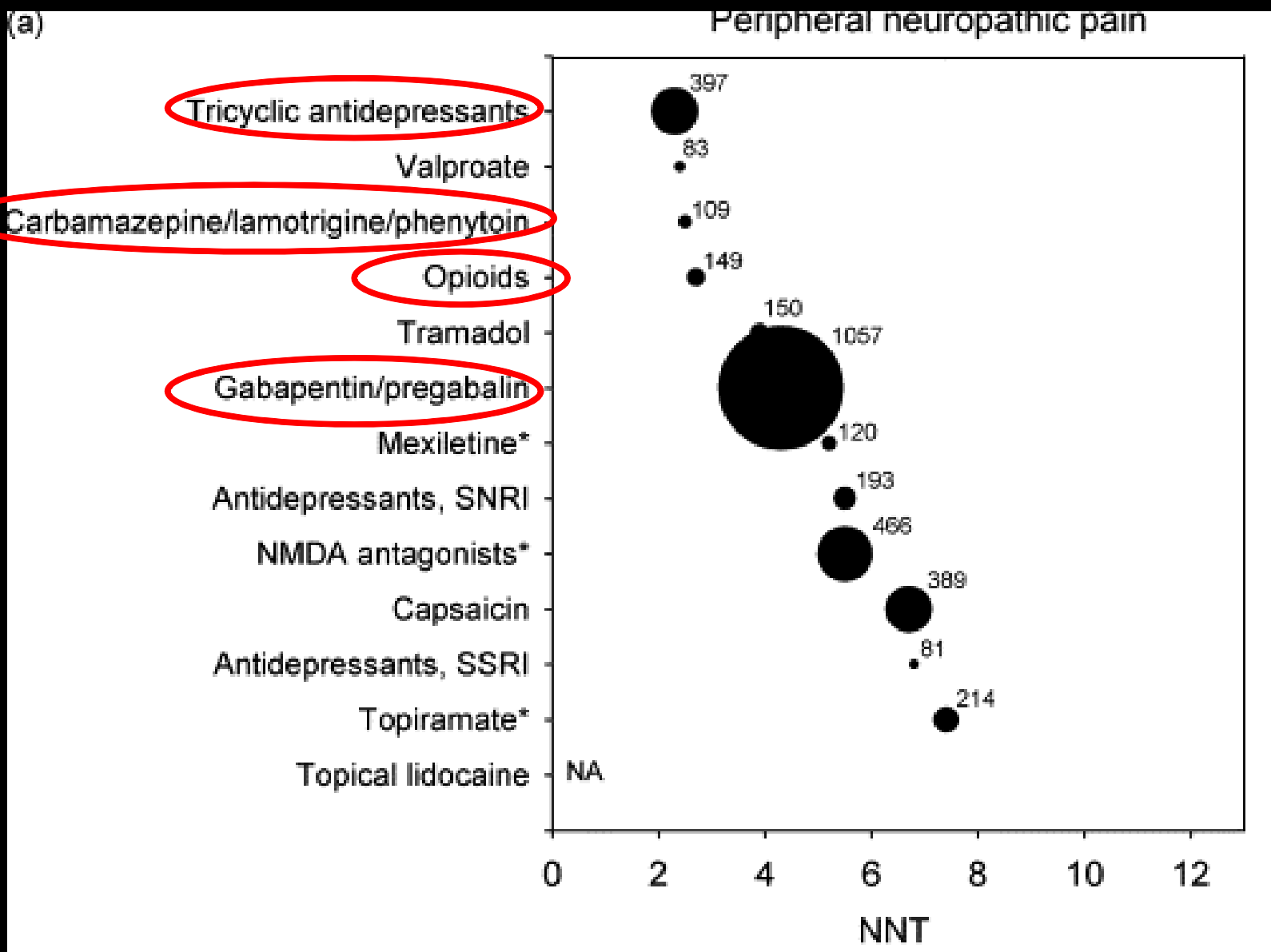
allodinia e iperalgesia



ALLODINIA: risposta dolorosa ad uno stimolo che normalmente NON è doloroso

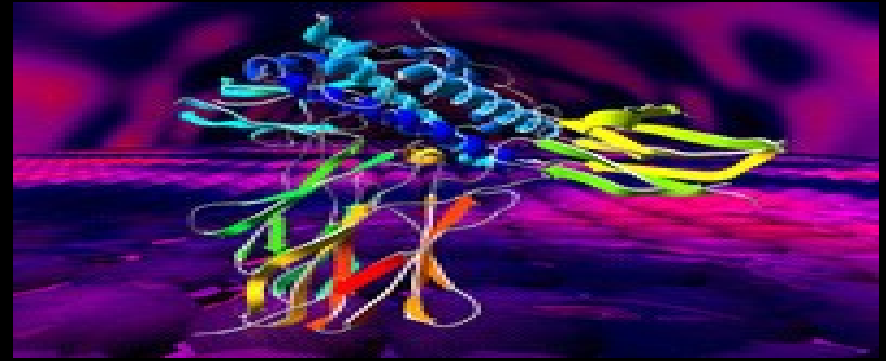
IPERALGESIA: aumentata risposta ad uno stimolo che già di per sé è doloroso

Quali farmaci per il dolore neuropatico



(da: Finnerup NB, 2005)

oppioidi



Funzionano o non funzionano nel dolore neuropatico ?

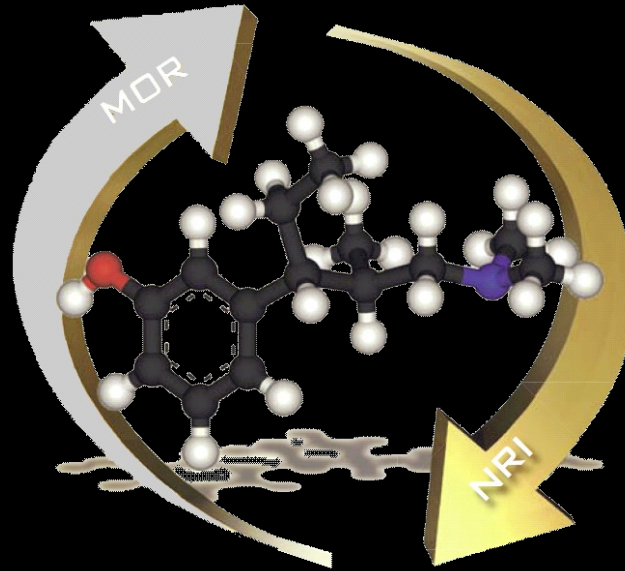
L'uso a breve termine di oppioidi per il controllo del dolore neuropatico è risultato inequivocabilmente inefficace.

Viceversa l'impiego a lungo termine porta a un'efficacia sempre superiore al placebo

quali oppioidi nel dolore neuropatico ?

- **tramadolo**
(2° scalino)
 - **metadone**
(3° scalino)
 - **ossicodone**
(3° scalino)
 - **buprenorfina**
(3° scalino)
- attivo sui MOR, ma anche sul sistema discendente 5HT/NA
 - attivo sui MOR, ma anche antagonista NMDA-rec
 - attivo sui MOR, ma anche sui KOR e DOR
 - MOR agonista, KOR e DOR antagonista

Tapentadolo - Palexia[®]: attività farmacologica mista



- MOR agonista
- Immediato effetto analgesico (prevale nel dolore acuto)
- NRI
- Effetto long-term (prevale nel dolore cronico)

AMITRIPTILINA
(Laroxyl)

Dosi tra 25-75 mg/dì
(titolazione)

CLOMIPRAMINA
(Anafranil)

effetti collaterali
anticolinergici

controindicazioni:
infarto m., glaucoma,
ipertrofia prostatica

CARBAMAZEPINA
(Tegretol)

1° scelta per la
nevralgia trigeminale

dosi medie tra
200-3.600 mg/dì

GABAPENTIN
(Neurontin)

1° scelta (in generale)

dosi medie: 900-1.800
mg/dì
(titolazione)

buona tollerabilità

effetti collaterali
(sedazione, depressione
del midollo osseo, vertigini,
atassia,....)

BREAKTHROUGH PAIN: DOLORE EPISODICO INTENSO

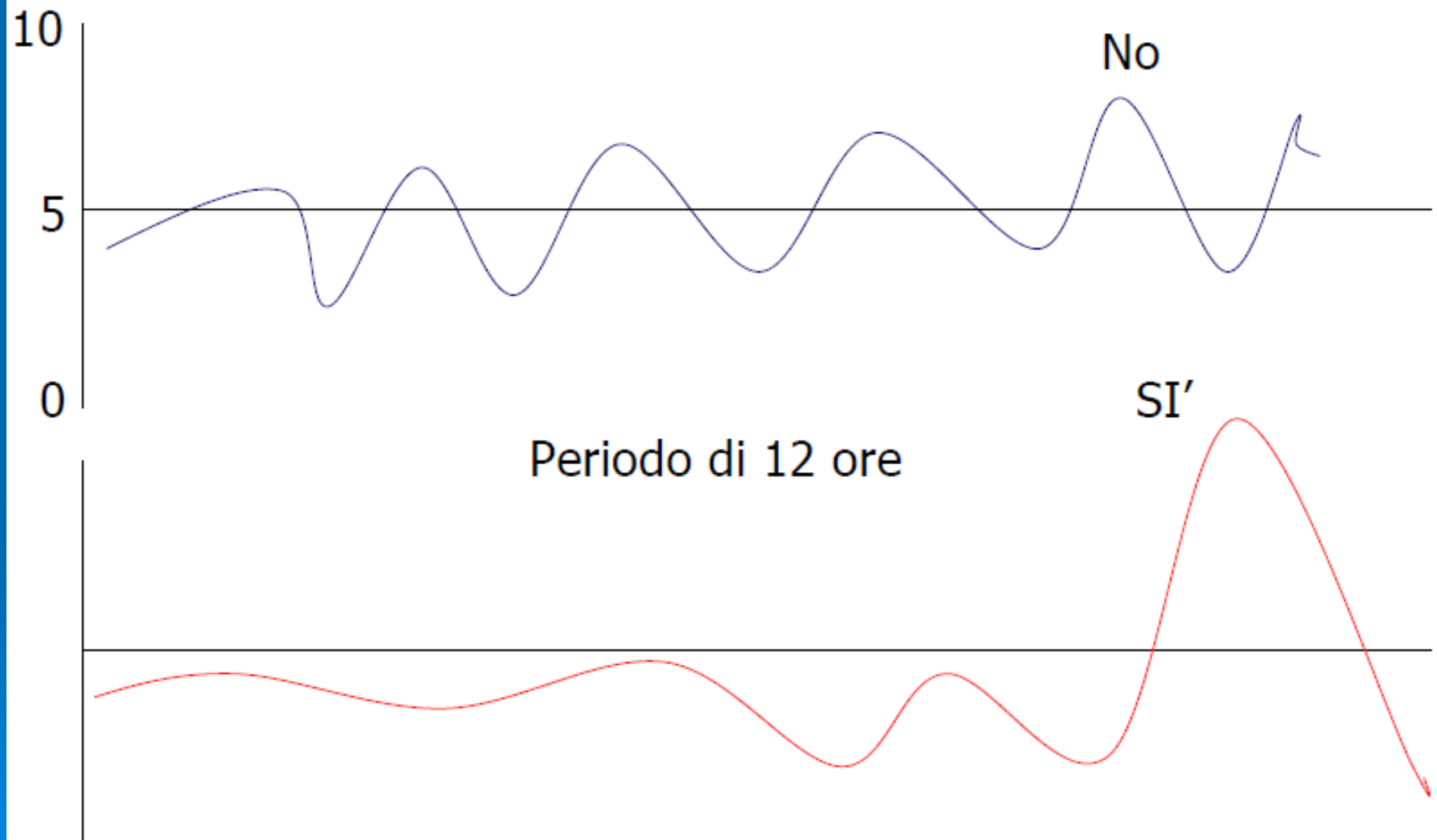
- Si tratta di un **dolore transitorio** insorto in malati con dolore cronico compensato da una terapia analgesica somministrata ad orari fissi
- Si presenta nel **63-89%** dei malati oncologici (range 19-95%)
- Gli episodi dolorosi hanno **frequenza variabile** da 1-6 al giorno: una frequenza superiore a 2 episodi al giorno può essere indicativo per modificazione della terapia di analgesica di base
- La **durata è di 20-30 minuti** mediamente
- **Dolore acuto incidente**: si tratta di un tipo di BTP, scatenato da eventi specifici quali ad es. tosse, modificazioni posturali, defecazione

**EPIODI DOLOROSI CHE SFUGGONO
ALLA TERAPIA AD ORARI FISSI**

**DOLORE
CONTROLLATO
DALLA TERAPIA
DI BASE**

BTP > EPISODIC PAIN > “DOLORE EPISODICO INTENSO”

Breakthrough pain ?



CLASSIFICAZIONE PATOGENETICA DEL DOLORE EPISODICO INTENSO

dolore

incidente:

32-94%

**dolore
episodico
intenso**

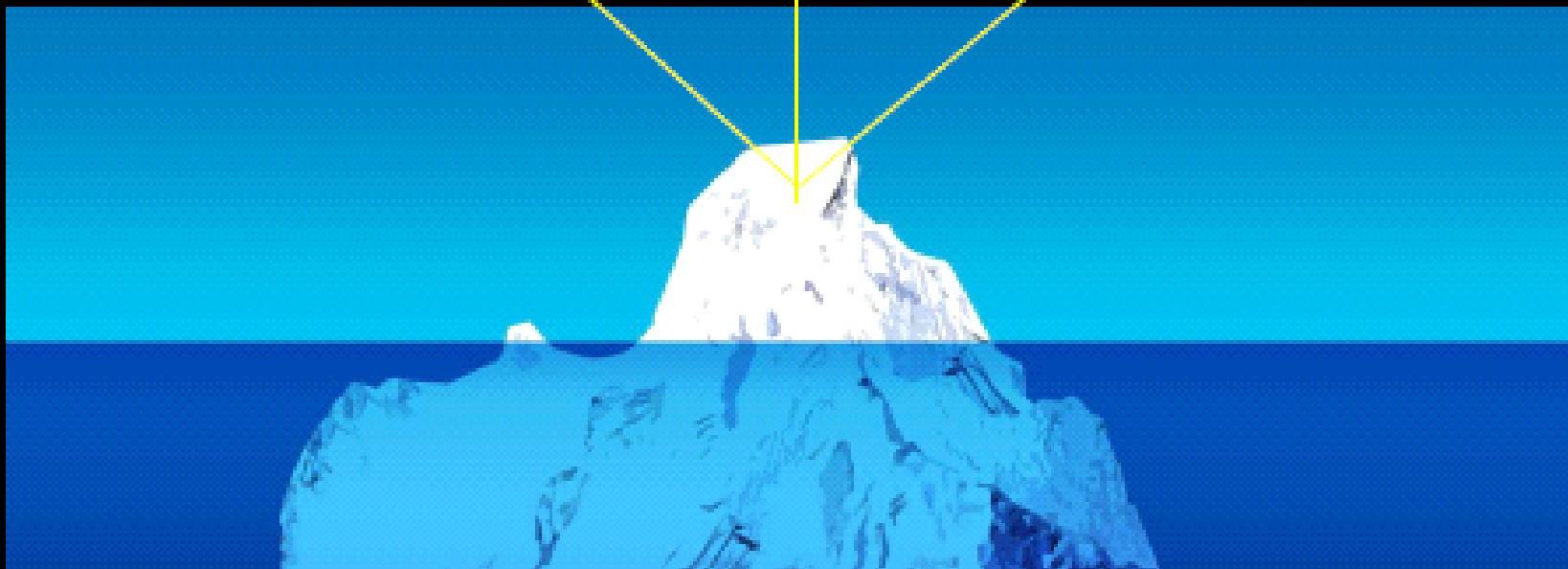
spontaneo:

28-45%

**dolore
episodico
intenso**

“da fine dose”:

2-29%



ASPETTI PATOGENETICI DEL DOLORE INCIDENTE

dolore

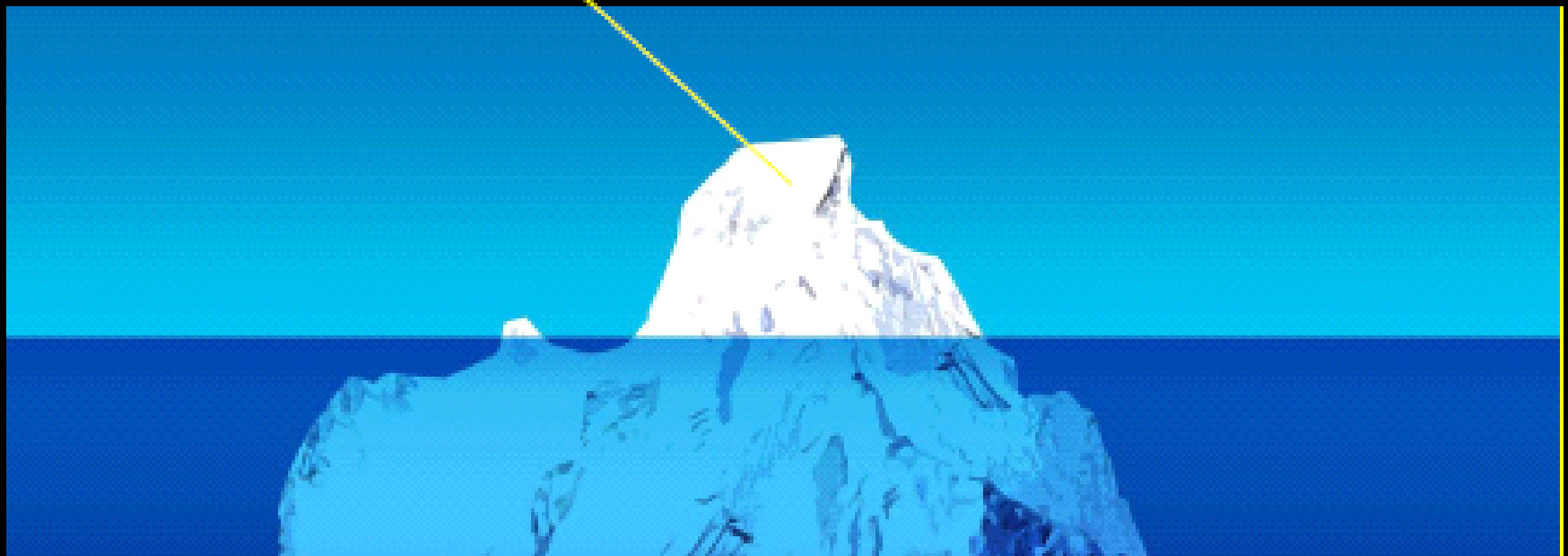
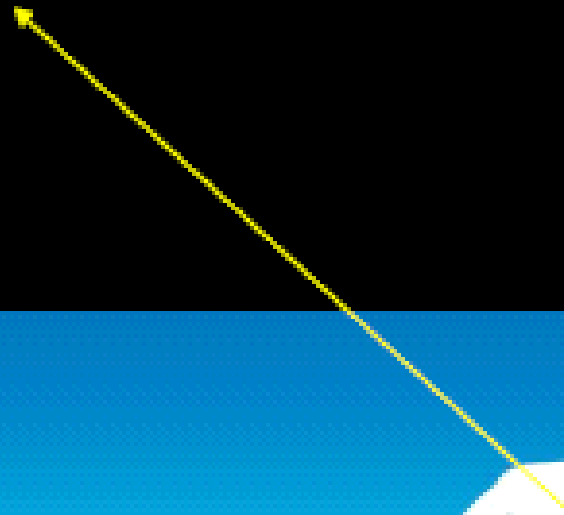
incidente:

32-94%



EVENTI SCATENANTI:

- movimenti attivi e passivi
- contatto
- stazione eretta
- deambulazione
- tosse, vomito



Cosa considerare in caso di dolore episodico intenso:

- NATURA DEL DOLRE
- CARATTERISTICHE CLINICHE
- NUMEROSITA' DEGLI EPISODI
- DUARATA MEDIA DEGLI EPISODI
- INTENSITA' DEL DOLORE DURANTE GLI EPISODI

CRITERI GENERALI DI TRATTAMENTO

- RIMUOVERE LE CAUSE
- PREVENIRE GLI EVENTI SCATENANTI
- VERIFICARE ED ADEGUARE LA TERAPIA DI BASE
- APPLICARE UNA “RESCUE” THERAPY

GESTIONE DEL BREAKTHROUGH PAIN

- Dose corretta per il trattamento del dolore acuto incidente:
 - Se l'oppioide scelto è lo stesso e stessa via di somministrazione della terapia di base si calcola il 20% della dose delle ultime 24 ore
 - Se l'oppioide e la via di somministrazione sono differenti si calcola la dose equivalente per la singola somministrazione, si moltiplica per il numero delle somministrazioni/die e si calcola il 20%
 - La dose va ricalcolata ogni volta che viene modificata la terapia di base
 - Se il paziente è responsivo anche i FANS possono essere utilizzati

QUALI FARMACI NELLA GESTIONE DEL BPT/DEI?

- A RAPIDO RILASCIO E METABOLISMO
- ADEGUATA VIA DI SOMMINISTRAZIONE
- OROSOLUBILE: FENTANYL TRANSMUCOSALE ORALE/ NASALE QUALI
 - PECFENT*
 - INSTANIL*
 - EFFENTORA*
 - ABSTRAL*
 - ACTIQ*
- MORFINA SOLFATO A RAPIDO RILASCIO: *ORAMORPH*
- ENDOVENOSA / SOTTOCUTANEA/ INTRAMUSCOLARE:
 - FANS/PARACETAMOLO (richiedono tempi di azione medio-lunghi)*
- *TRAMADOLO*
- *MORFINA CLORIDRATO*

IL DOLORE GLOBALE E LE SUE FONTI

Dolore Fisico

Dolore Psicologico

**PAZIENTE MALATO
AFFLITTO DAL DOLORE**

Dolore spirituale

Dolore sociale



GLI ADIUVANTI

- Contribuiscono al controllo del dolore anche se non nascono come antalgici..
- Hanno attività antalgica intrinseca
- Hanno attività antalgica indiretta per la loro azione sui processi morbosi algogeni (spasmi, infezioni, ipersecrezioni...)
- Consentono l'utilizzo di oppiacei a dosi piene anche contrastandone gli effetti collaterali

Suddivisi in base *all'effetto*:

- **Effetto analgesico diretto** (antidepressivi, anticonvulsivanti, anestetici locali, corticosteroidi, bifosfonati, progestinici, neurolettici, antistaminici, baclofen)
- **Azione contrastante gli effetti collaterali** (antiemetici, lassativi, stimolanti la minzione, psicostimolanti)
- **Effetto analgesico indiretto** (antinfiammatori/antiedemigeni, antispastici, antisecretori, antitussigeni, miorilassanti, ansiolitici, antidepressivi, antibiotici, antiacidi)

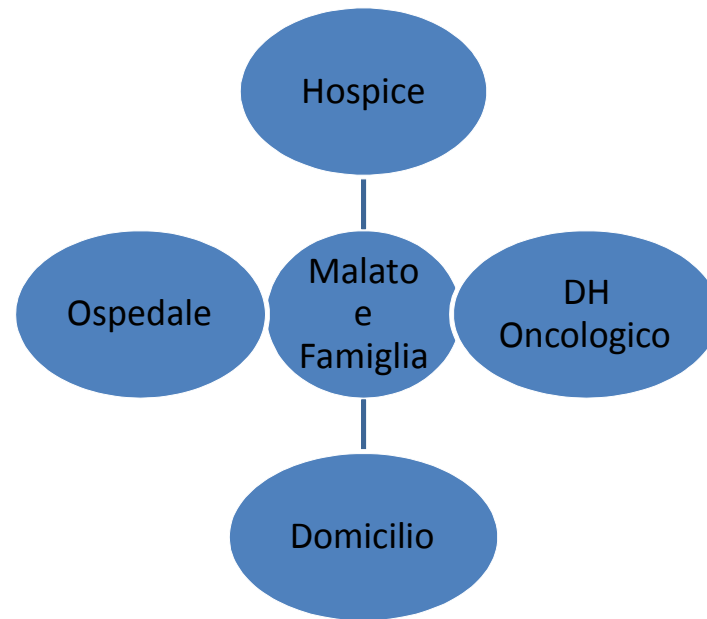
ALCUNI ESEMPI...

- Neurolettici/Antidepressivi : aloperidolo, clorpromazina, BDZ/ amitriptilina, duloxetina, paroxetina
- Antispastici: ioscina, ditropan, baclofen
- Anticonvulsivanti : pregabalin, gabapentin, carbamazepina
- Difosfonati : zoledronato

ALCUNI ESEMPI...

- Antiemetici: metoclopramide, domperidone, ondansetron
- Lassativi : estratti senna, osmotici, fermentanti
- Antisecretori: ioscina, analogo octreotide
- Antiacidi : pantoprazolo, ranitidina, sucralfato
- Antitussivi : paracodina
- ATB

SETTING DI CURA



ALLORA PER UNA BUONA GESTIONE DEL DOLORE...

- Adeguata diagnosi della tipologia del dolore
- Consenso informato della terapia del Paziente e della Famiglia
- Disponibilità dei farmaci ed eventuali presidi necessari
- Adeguata misurazione e monitoraggio del dolore