

Novità nella Terapia Farmacologica del Dolore

Massimo Luzzani
Responsabile S.S.D. Cure Palliative
E.O. Ospedali Galliera – Genova



Novità nella terapia farmacologica: ultime revisioni

Linee Guida
European Association for Palliative Care (EAPC)

**“Use of Opioid Analgesics in the Treatment of Cancer
Pain:
Evidence-based Recommendations from the EAPC”**

Scala O.M.S. "rivisitata"

La Scala nel 21° secolo

Piramide del dolore OMS

Blocchi neurolitici
Pompa intratecale

5%

IV, SC PCA

10-20%

Oppioidi forti
± FANS/parac

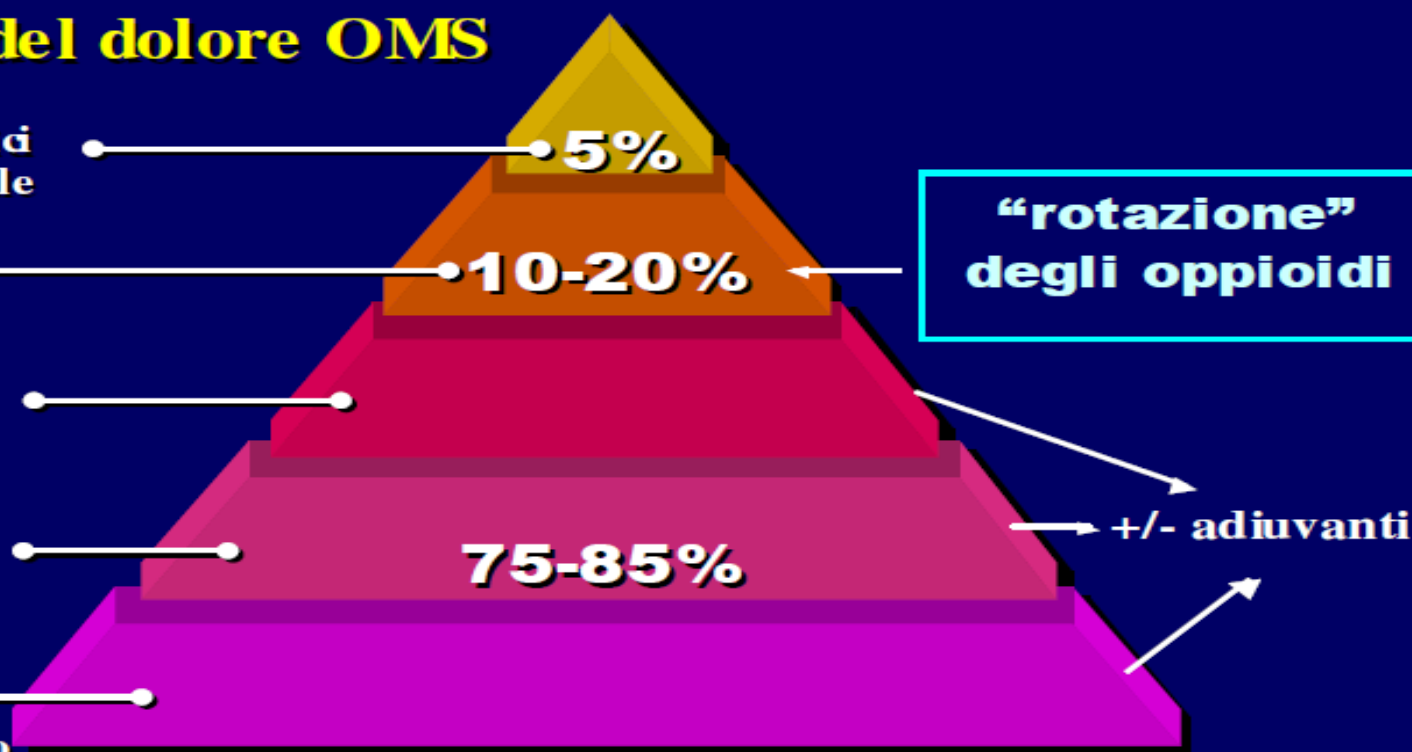
Oppioidi deboli
± FANS/parac

75-85%

FANS e
paracetamolo

"rotazione"
degli oppioidi

+/- adiuvanti



Novità nella terapia farmacologica: ultime revisioni

Review

Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC



Augusto Caraceni, Geoffrey Hanks*, Stein Kaasa*, Michael I Bennett, Cinzia Brunelli, Nathan Cherny, Ola Dale, Franco De Conno, Marie Fallon, Magdi Hanna, Dagny Faksvåg Haugen, Gitte Juhl, Samuel King, Pål Klepstad, Eivor A Laugsand, Marco Maltoni, Sebastiano Mercadante, Maria Nabal, Alessandra Pigni, Lukas Radbruch, Colette Reid, Per Sjogren, Patrick C Stone, Davide Tassinari, Giovambattista Zeppetella, for the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC), on behalf of the European Association for Palliative Care (EAPC)*

Here we provide the updated version of the guidelines of the European Association for Palliative Care (EAPC) on the use of opioids for the treatment of cancer pain. The update was undertaken by the European Palliative Care Research Collaborative. Previous EAPC guidelines were reviewed and compared with other currently available guidelines, and consensus recommendations were created by formal international expert panel. The content of the guidelines was defined according to several topics, each of which was assigned to collaborators who developed systematic literature reviews with a common methodology. The recommendations were developed by a writing committee that combined the evidence derived from the systematic reviews with the panellists' evaluations in a co-authored process, and were endorsed by the EAPC Board of Directors. The guidelines are presented as a list of 16 evidence-based recommendations developed according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system.

Lancet Oncol 2012; 13: e58–68

*These authors contributed equally

Palliative Care, Pain Therapy and Rehabilitation, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy (Prof A Caraceni MD, C Brunelli ScD, A Pigni MD); Department of Palliative Medicine, Bristol Haematology

LANCET Oncol 2012

European Association for Palliative Care (EAPC)

*Uso degli analgesici oppioidi nel dolore
oncologico: raccomandazioni Evidence Based*

- Il dolore oncologico da moderato a grave è frequente e può interessare fino al 70-80% dei pazienti in fase avanzata di malattia.
- L'uso in mani esperte degli analgesici oppiacei è fondamentale per il sollievo del dolore.
- Tuttavia vi è una significativa mancanza di evidenza (RCT) per supportare la pratica clinica.

European Association for Palliative Care (EAPC)

*Uso degli analgesici oppioidi nel dolore
oncologico: raccomandazioni Evidence Based*

- Le prime raccomandazioni del Gruppo EAPC sono state pubblicate nel 1996, seguite da un aggiornamento nel 2001.
- Da allora nuove evidenze dalla letteratura hanno indotto gli esperti ad analizzare 22 argomenti connessi al dolore oncologico, applicando una metodologia rigorosa e basata sull'evidenza (*"evidence-based"*)

Oppiacei del 2° gradino scala O.M.S.

- “[...]per pazienti con dolore da lieve a moderato o con dolore non adeguatamente controllato da paracetamolo o da FANS per os, l’aggiunta di oppiacei del 2° gradino (es. codeina; tramadolo) può risultare in un buon sollievo del dolore senza effetti collaterali intollerabili.
- In alternativa basse dosi di oppiacei del 3° gradino (es. morfina, ossicodone, idromorfone) possono essere usati al posto di quelli del 2°.
- I dati consentono una raccomandazione debole ad iniziare un oppiaceo 2° gradino in queste situazioni...”

European Association for Palliative Care (EAPC)

*Oppiacei del 3° gradino scala
O.M.S. come prima scelta*

“[...] I dati (9 RCT) non dimostrano alcuna differenza significativa tra morfina, ossicodone e idromorfone somministrati per via orale e consentono di fare una raccomandazione debole che uno qualunque di questi 3 farmaci può essere utilizzato come oppiaceo di prima scelta nel trattare il dolore oncologico da moderato a grave[...].”

Titolazione degli Oppiacei

- “[...] I dati consentono una debole raccomandazione che formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato di morfina, ossicodone e idromorfone possono essere usate per titolare il dosaggio dell’opioide.
- La scheda di titolazione per entrambi i tipi di formulazione dovrebbe essere supplementata con oppiacei a rilascio immediato dati al bisogno [...]”

Importanza della titolazione per il controllo del Dolore di Base

Cancer Investigation, 31:412–420, 2013
ISSN: 0735-7907 print / 1532-4192 online
Copyright © 2013 Informa Healthcare USA, Inc.
DOI: 10.3109/07357907.2013.800094

informa
healthcare

IMAGING, DIAGNOSIS, PROGNOSIS

The Use of Transdermal Buprenorphine to Relieve Radiotherapy-Related Pain in Head and Neck Cancer Patients

Johan Menten, Isabelle Carpentier, Harlinde Deschutter, Sandra Nuyts, and Karen Van Beek

Radiation Oncology Department, University Hospital Leuven, Herestraat, Leuven, Belgium

- ✓ Buprenorfina TDS
 - ✓ In corso di RT rapido incremento del dolore
 - ✓ Necessità di effettuare la titolazione
- ✓ Possibilità di impiego della Buprenorfina sub-linguale come farmaco di salvataggio
- ✓ Utile finché non insorge grave mucosite → passaggio a

Ruolo degli oppiacei transdermici

- “[...] Fentanyl o Buprenorfina transdermici sono alternative alla Morfina, Ossicodone, Idromorfone. I dati consentono una debole raccomandazione che uno dei 2 farmaci potrebbe essere l’oppiaceo preferito del 3° gradino in alcuni pazienti.
- Per pazienti con difficoltà di deglutizione essi costituiscono un mezzo efficace e non invasivo per la somministrazione di oppiaceo [...]”

Il ruolo del Metadone

- “[...] Il Metadone ha una complessa farmacocinetica, con un’imprevedibile emivita. I dati permettono una debole raccomandazione che può essere usato come oppiaceo del 3° gradino per il dolore moderato o severo.
- Dovrebbe essere usato soltanto da personale esperto [...]”

Switch ad altro oppiaceo

- “[...] I dati (no RCT) permettono una debole raccomandazione che i pazienti che ricevono oppiacei del 3° gradino, che non ottengono una adeguata analgesia e/o hanno effetti collaterali gravi, ingestibili potrebbero beneficiare dello *switch* ad un oppiaceo alterativo [...]”

Potenza relativa degli oppiacei

- “[...] Nella rotazione tra oppiacei i rapporti di conversione delle dosi possono essere raccomandati con diversi livelli di confidenza. Questi rapporti di conversione sono specifici per pazienti dove l’analgesia indotta dal primo oppiaceo è soddisfacente.
- Al contrario, quando l’oppiaceo è ruotato a causa di una analgesia insoddisfacente e/o di eccessivi effetti collaterali, l’esperienza clinica suggerisce che la dose iniziale dovrebbe essere più bassa di quella calcolata in base al rapporto di conversione. In tutti i casi la dose deve essere titolata in base alla risposta clinica

Vie alternative sistemiche di somministrazione di oppiacei

“[...] I dati permettono tre forti raccomandazioni:

- 1) La via sottocutanea è semplice ed efficace per la somministrazione di morfina e idromorfone, dovrebbero essere la prima alternativa per pazienti che non riescono ad assumere oppiacei per via orale o transdermica.
- 2) L'infusione endovenosa dovrebbe essere considerata quando la somministrazione sottocutanea è controindicata.
- 3) La somministrazione endovenosa dovrebbe essere usata per titolare gli oppiacei quando è necessario un rapido controllo del dolore [...].”

Vie alternative sistemiche di somministrazione di oppiacei (II)

“[...] I dati permettono 4 deboli raccomandazioni:

- 1) L'infusione sottocutanea ed intravenosa possono essere impiegate per raggiungere un ottimale controllo del dolore nei pazienti non in grado di ricevere adeguata analgesia per via orale o transdermica.
- 2) Le tecniche di PCA possono essere adottate per infusione di oppiacei per via sottocutanea o intravenosa nei pazienti che sono in grado e desiderano gestire autonomamente la dose di salvataggio.
- 3) Quando occorre fare lo *switch* da via orale a somministrazione sottocutanea e endovenosa, la potenza analgesica relativa è la stessa per entrambe le vie: tra 3:1 e 2:1.
- 4) Sebbene gli oppiacei per via rettale siano efficaci, formulazioni appropriate non sono spesso facilmente disponibili ed accettate (seconda scelta)[...]”

Oppiacei per il BTcP

“[...]I dati permettono una forte raccomandazione che le esacerbazioni del dolore, risultanti da un mancato controllo del dolore di base, dovrebbero essere trattate con dosi aggiuntive di oppiacei orali a rilascio immediato e che una titolazione appropriata ATC dovrebbe sempre precedere il ricorso a potenti oppiacei di salvataggio.

- Il BTcP può essere efficacemente gestito con l'uso di oppiacei orali a rilascio immediato o con preparazioni a base di fentanyl per via buccale o intranasale.
- In alcuni casi le preparazioni transmucosali di fentanyl sono preferibili agli oppiacei orali ad immediato rilascio per il rapido onset e per la breve durata dell'effetto.

Oppiacei per il BtCP (II)

I dati permettono altresì la debole raccomandazione che gli oppiacei ad immediato rilascio, con breve emivita, dovrebbero essere impiegati per trattare episodi di dolore prevedibile (20-30' prima)[...]"

Nel BTcP, le preparazioni per via intranasale e transmucosale orale si associano ad esiti migliori rispetto al placebo.

Le formulazioni di fentanyl per via transmucosale orale sono più efficaci della morfina orale a rilascio immediato.

➤ Il fentanyl per via intranasale determina un'analgesia più rapida rispetto ai preparati orali transmucosali.

European Association for Palliative Care (EAPC)

Uso degli oppiacei nei pazienti con IR

“[...] I dati consentono una debole raccomandazione che, in pazienti con insufficienza renale grave, gli oppiacei devono essere usati con cautela.

L'oppioide di prima scelta dovrebbe essere il fentanyl o la buprenorfina sottocutanei o endovena a basse dosi iniziali e con successiva attenta titolazione.

Strategie alternative (es. riduzioni della dose o della frequenza di somministrazione della morfina) possono essere considerate nell'impiego a breve termine [....]”

Ruolo del paracetamolo e dei FANS in associazione agli oppiacei

- “[...] I dati consentono una debole raccomandazione ad aggiungere FANS agli oppiacei del 3° gradino per aumentare l’efficacia antalgica o ridurre la dose di oppiaceo richiesta per ottenere analgesia. Tuttavia l’uso dei FANS deve essere limitato a causa del rischio di effetti collaterali gravi (anziani, IR, IE o cardiovascolare).
- Inoltre i dati consentono una debole raccomandazione che il paracetamolo deve essere preferito ai FANS in associazione agli oppiacei in virtù di un più favorevole profilo di tollerabilità, ma la sua efficacia non è ben documentata [...]”

European Association for Palliative Care (EAPC)

Ruolo degli adiuvanti nel dolore neuropatico

“[...] I dati consentono una forte raccomandazione che amitriptilina o gabapentina devono essere presi in considerazione per pazienti con dolore oncologico con componente neuropatica, che è solo parzialmente responsivo agli oppiacei.

L'associazione di adiuvante ed oppiaceo è possibile che causi più effetti collaterali a livello del SNC a meno che venga adottata una attenta titolazione di entrambi i farmaci [...]”

European Association for Palliative Care (EAPC)

La via spinale di somministrazione di oppiacei

“[...]I dati consentono una debole raccomandazione che la via spinale (epidurale, intratecale) di somministrazione di oppiacei in combinazione con anestetici locali o clonidina dovrebbe essere considerata per pazienti nei quali l’analgesia è inadeguata o che hanno effetti collaterali intollerabili nonostante l’uso ottimale di oppiacei per via orale, parenterale o di farmaci non oppiacei [...]”

CONCLUSIONI

“[...] Gli Effetti clinici potenziali di nuovi farmaci o formulazioni necessitano di ulteriori ricerche e viene richiesto un continuo aggiornamento delle Linee Guida [...]”

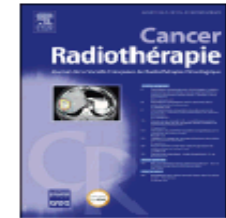
Approccio nella Gestione del Paziente con Dolore

- ✓ migliorare la comunicazione medico-paziente;
- ✓ valutare in forma olistica il paziente con dolore cronico, ponendo come obiettivo finale la Qualità di Vita;
- ✓ impostare un piano terapeutico mirato non solo all'entità del dolore, ma soprattutto al meccanismo patogenetico sottostante;
- ✓ individuare trattamenti con un migliore profilo di tollerabilità, che incrementino la compliance del paziente al trattamento prescritto.



Disponibile en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Situations difficiles lors d'une irradiation : la douleur

Pain management in radiation oncology

L. Feuvret^{a,*}, X. Cuenca^a, P. Lavaud^a, S. Anane^a, É. Colin^b

^a Service d'oncologie radiothérapie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

^b Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

154 pz in RT: 1/3 ha dolore non trattato e il 55% insufficiente PR (Auberdiaac et al, *Bull Cancer* 2012)

Circostanze del dolore:

consulenza pre-RT;

mobilizzazione;

centramento;

Situazioni Cliniche

Tableau 1

Moyens de prise en charge de la douleur en radiothérapie en fonction de la situation clinique.

Moyens d'action « immédiate » : lors de la scanographie, lors des séances	Moyens d'action d'anticipation : après la consultation initiale, avant la scanographie, avant les séances
Accueil, explications	Explications
Méthode de mobilisation	Antalgiques de fond et d'action « rapide »
Antalgiques d'action « rapide »	Anesthésiques locaux : Emla [®] , Versatis [®]
Mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (méopa)	Myorelaxants
Anxiolytiques	Anxiolytiques
Hypnose	Hypnose
Positionnement et contention	Kinésithérapie
	Positionnements et contention

Ipotesi di trattamento

Tableau 2
Pharmacocinétique des opioïdes.

Traitement de fond	Délai d'action	Durée d'action
<i>Per os</i>		
Morphine LP Oxycodone LP	2 h	12 h
<i>Transcutané</i>		
Fentanyl	12–15 h	72 h
<i>Per os</i>		
Tramadol LP	1 h	12 h
Traitement rapide	Délai d'action	Durée d'action
<i>Per os</i>		
Morphine LI Oxycodone LI	1 h	4 h
<i>Intraveineux</i>		
Morphine Oxycodone	3–5 min	4 h
<i>Transmuqueux</i>		
Fentanyl	15–30 min	2 h
<i>Per os</i>		
Tramadol LI	20–40 min	4 h

LP : libération prolongée ; LI : libération immédiate.

Conclusioni

L'obiettivo è garantire il corretto posizionamento del paziente nella fase del trattamento.

Tale posizionamento deve risultare:

affidabile

riproducibile

confortevole

Questo si realizza attraverso lavoro d'equipe e attraverso la prevenzione del dolore. (es: dolore

Integrazione con la terapia medica antalgica

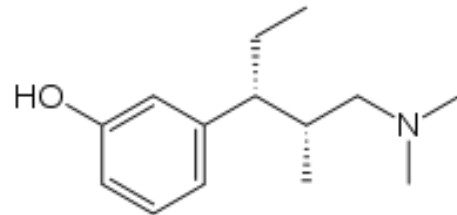
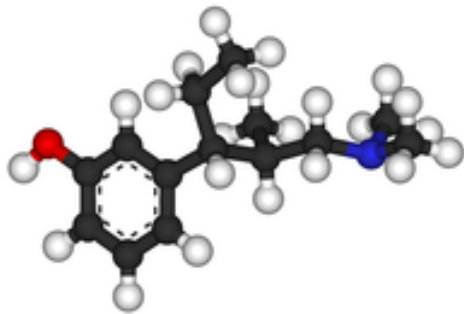
- Conoscere il meccanismo d'azione dei farmaci
- Conoscere il metabolismo di farmaci
- Conoscere i tempi di risposta al farmaco
- Conoscere l'integrazione tra farmaci in pazienti già sottoposti a terapia farmacologica antalgica
- Gestire il timing somministrazione – trattamento (garantire il paziente in orari di minore afflusso di utenza).

Conseguenze per il paziente

- Impossibilità ad effettuare il trattamento
- Difficoltà nella riproduzione del posizionamento (ipofrazionamenti)
- Difficoltà nel mantenere la posizione durante il trattamento (frazione singola)
- Mancata risposta al trattamento radiante

Tapentadolo

- » Nome commerciale: **PALEXIA®**
- » Ipotizzata **NUOVA CLASSE** di analgesici attivi a livello centrale: **MOR-NRI¹**
- » Indicazione: Trattamento del **dolore cronico severo** che può essere adeguatamente trattato solo con analgesici oppioidi
- » **Formulazione:** compresse orali a rilascio prolungato PR



0022-3956/07/2231-205-270\$20.00
THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS
Copyright © 2007 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics
JPKT 323-205-270, 2007

Vol. 323, No. 1
120082520001
Printed in U.S.A.

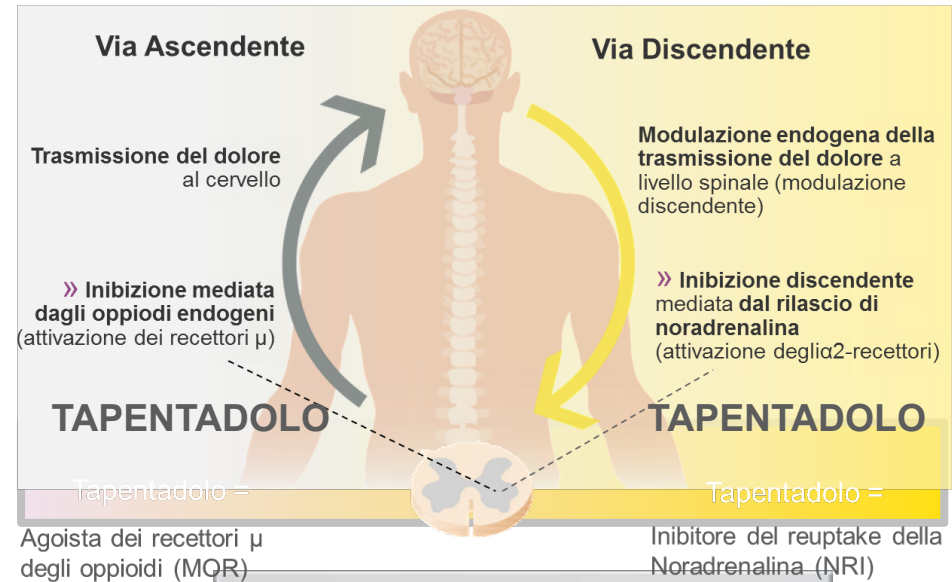
(-)-(1*R*,2*R*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol Hydrochloride (Tapentadol HCl): a Novel μ -Opioid Receptor Agonist/Norepinephrine Reuptake Inhibitor with Broad-Spectrum Analgesic Properties

Thomas M. Tzschentke, Thomas Christoph, Babette Kögel, Klaus Schiene, Hagen-Heinrich Hennies, Werner Englberger, Michael Haurand, Ulrich Jähnel, Thomas I. F. H. Cremers, Elmar Friderichs, and Jean De Vry

Tapentadolo: molecola unica e innovativa intrinsecamente sinergica

SINERGIA MOLECOLARE

data la specifica
interazione e il mutuo
incremento dei singoli effetti,
due attività farmacologiche
relativamente moderate
producono un potente
effetto analgesico

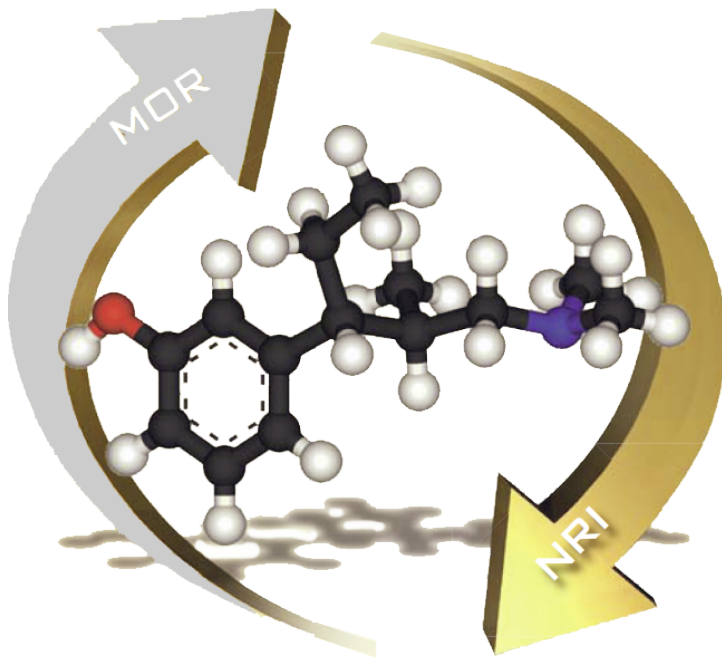


SINERGIA DI SITI D'AZIONE

data l'interazione sulle vie
ascendenti nocicettive
e sulle vie discendenti
di controllo antinocicettivo

Tapentadolo: analgesico centrale innovativo

**Due meccanismi complementari e sinergici in una singola molecola
(MOR-NRI)**



- » Sia l'attività agonista sui recettori μ (MOR) sia l'inibizione del reuptake della noradrenalina (NRI) contribuiscono all'analgesia

Analgesia a “largo spettro” sul dolore nocicettivo e neuropatico*

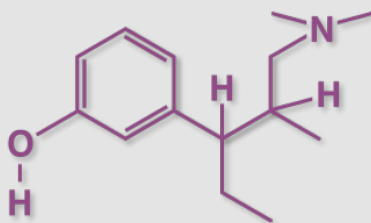
- » È necessaria una minore attività sui recettori μ per uno stesso effetto analgesico (μ -sparing effect)

Migliorata tollerabilità (meno effetti collaterali rispetto agli altri oppioidi)

Tapentadolo: favorevole profilo cinetico

Molecola „semplice“

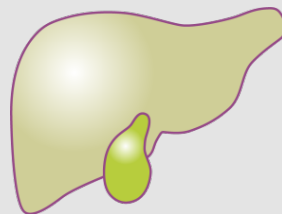
Non è un racemo
Non è un profarmaco



Nessun metabolita attivo

Efficacia indipendente
dall'attivazione metabolica

Nessun rischio di
accumulo di metaboliti
attivi



Basso potenziale di interazione

Basso legame con le
proteine sieriche

Nessuna influenza sul
sistema CYP



**Tapentadolo è un analgesico con un basso potenziale
d'interazioni farmacologiche**

Tapentadolo: basso potenziale di interazioni farmacologiche

Possibili interazioni tra farmaci utilizzati in oncologia a alcuni analgesici orali

Antineoplastici metabolizzati dal citocromo P450 a rischio d'interazione con codeina, tramadolo e ossicodone

- Anastrozolo
- Busulfan
- Ciclofosfamide
- Docetaxel
- Doxorubicina
- Erlotinib
- Etoposide
- Getifinib
- Imatinib
- Irinotecan
- Lapatinib
- Sorafenib
- Sunitinib
- Paclitaxel
- Tamoxifene
- Vinblastina
- Vinorelbina

Antinfettivi metabolizzati dal citocromo P450 a rischio d'interazione con codeina, tramadolo e ossicodone

- Claritromicina
- Eritromicina
- Itraconazolo
- Ketoconazolo

Tapentadolo: basso potenziale di interazioni farmacologiche (II)

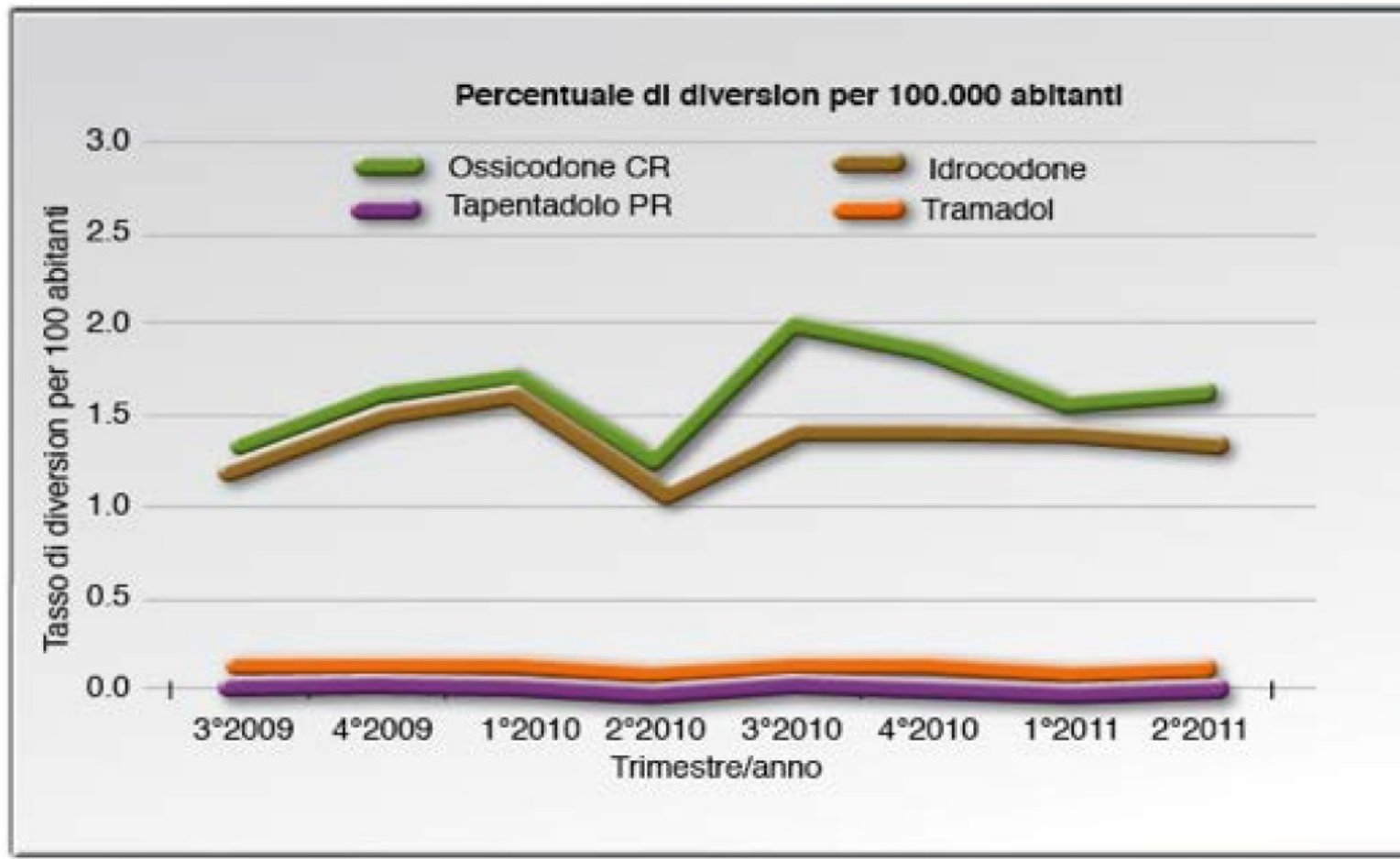
Dall'analisi post hoc di 11 studi clinici di fase III non emergono eventi avversi clinicamente rilevanti associati all'interazione tra **Tapentadolo** e gli antidepressivi delle classi SSRI, SNRI o TCA.

Brett V et Al. Poster presented at the College of Psychiatric & Neurologic Pharmacists (CPNP), 2012, Tampa, Florida

Anche quando somministrato a lungo termine **Tapentadolo** non induce modifiche clinicamente significative dell'ECG e dei parametri vitali.

Wild JE et Al. Pain Practice, 2010

Tapentadolo: bassissima percentuale di abuso e diversion



Il risultato si è mantenuto costante fino a 30 mesi di osservazione continuativa

Tapentadolo: risultati certi, coerenti, costanti nella riduzione del dolore

Oltre 10.000 i pazienti studiati con Tapentadolo

	Dolore intensità media basale (NRS)	Dolore intensità media finale (NRS)	Dose media basale (mg/die)	Dose media finale (mg/die)	Durata (settimana)
Artrosi					
Afilalo ¹¹	7.3	4.3	100	299.3	15
Steigerwald ¹²	7.5	4.1	100	256.9	12
LBP					
Buynak ¹³	7.5	4.6	100	313.2	15
Steigerwald ¹⁴	7.4	3.3	100	311.2	12
Dolore oncologico					
Kress ¹⁵	6.28	3.14	200	300 (media modale)	6
Mercadante ¹⁶	5.88	1.71	100	190	4
NIT ¹⁷	7.12	3.29	140.6	223.1	12
Dolore neuropatico					
Schwartz ¹⁸	7.3	3.3	100	Non riportato	15
Vinik ¹⁹	7.4	4.01	100	Non riportato	15

Tapentadolo nel dolore cronico neuropatico

**Tapentadolo PR è il primo analgesico centrale
che ha ottenuto un preciso riconoscimento
dall'FDA di specifica e documentata efficacia
nel trattamento della DPN
(agosto 2012)**



DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

Food and Drug Administration
Silver Spring, MD 20993

NDA 200533/S-001

SUPPLEMENT APPROVAL

Tapentadolo nel dolore cronico oncologico

- **Più della metà dei pazienti oncologici** lamentano dolore severo.
Nella malattia avanzata o metastatica **la prevalenza è del 64%**.
- Il dolore oncologico è nella maggior parte dei casi a fisiopatologia di tipo misto nocicettivo e neuropatico
- Nel paziente in fase avanzata di malattia con dolore oncologico con componente neuropatica è raccomandabile associare al trattamento con oppioidi, adiuvanti con dimostrata efficacia nel trattamento del dolore neuropatico da cancro o non da cancro.

Tapentadolo nel dolore cronico oncologico

Tapentadol PR in the Treatment of Cancer Pain in Clinical Practice: First Data

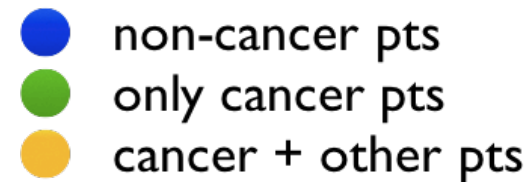
Karla M. Schwenke, Beate C. Litzemberger
Grünenthal GmbH, Aachen, Germany.

**POSTER PRESENTED at IASP
14TH WORLD CONGRESS ON PAIN
AUGUST 27-31, 2012, MILAN, ITALY**

Tapentadolo PR nel trattamento del dolore da cancro

Tapentadol PR in the Treatment of Cancer Pain in Clinical Practice:
First Data

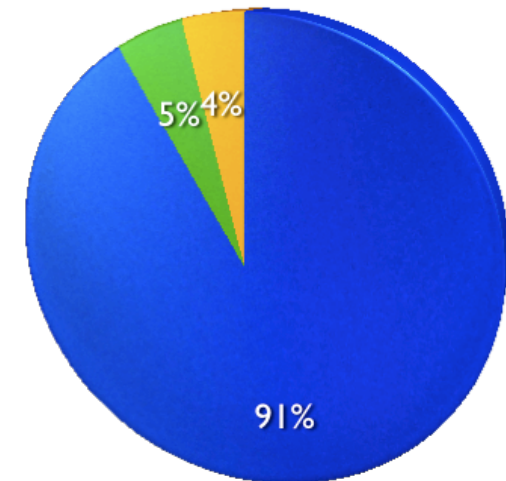
Karla M. Schwenke, Beate C. Litzemberger
Grünenthal GmbH, Aachen, Germany.



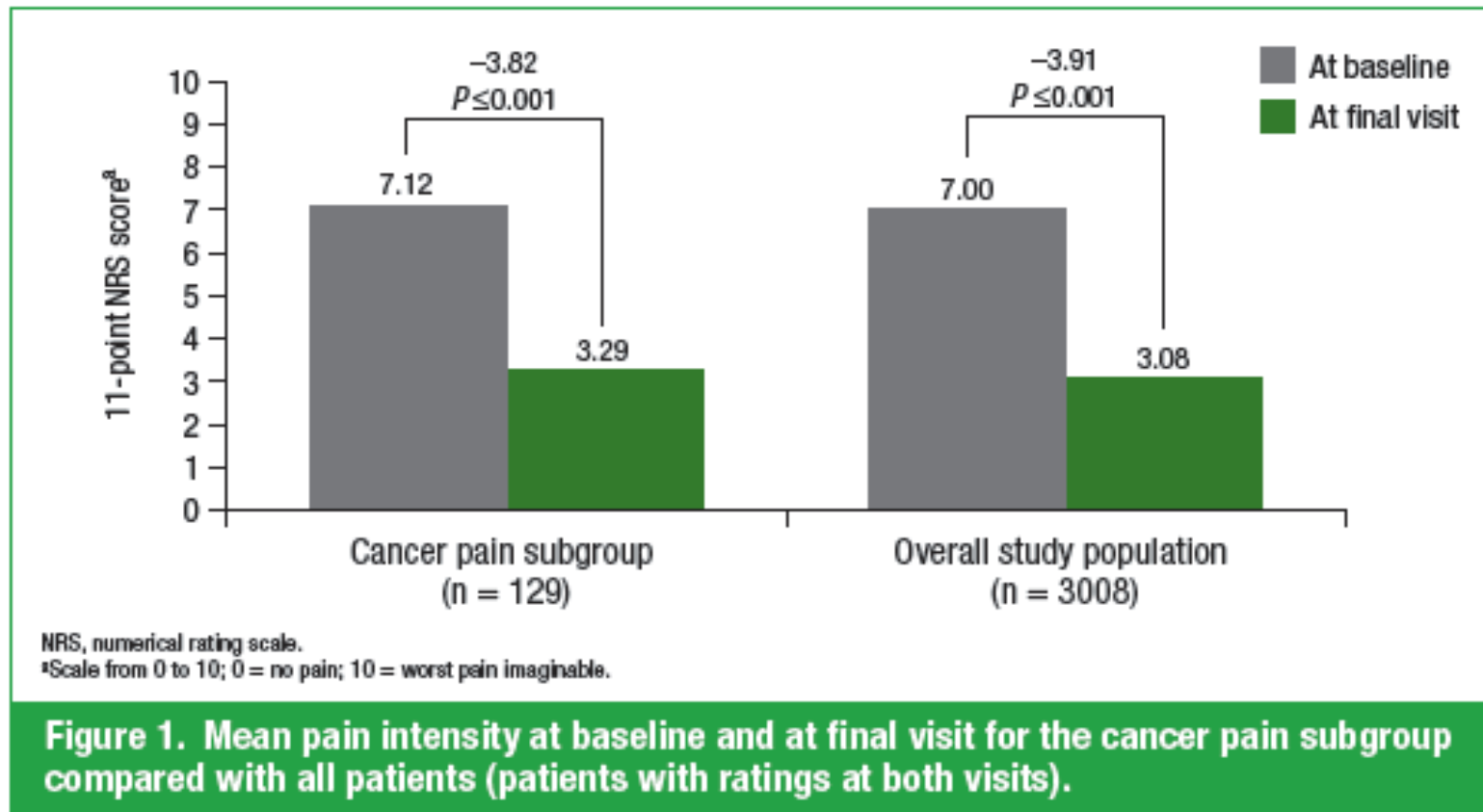
Studio prospettico, non-interventistico condotto per valutare efficacia e tollerabilità di tapentadolo PR in pazienti con dolore cronico severo.

L'osservazione è durata **3 mesi**
(controllo basale, dopo 4-6 settimane e finale).

Dalla casistica complessiva di 3134 soggetti, è stato estrapolato un sottogruppo di **143 (5%) pazienti affetti esclusivamente da dolore da cancro**.



Tapentadolo PR: riduce significativamente la gravità del dolore da cancro



Tapentadolo PR migliora significativamente la qualità del sonno

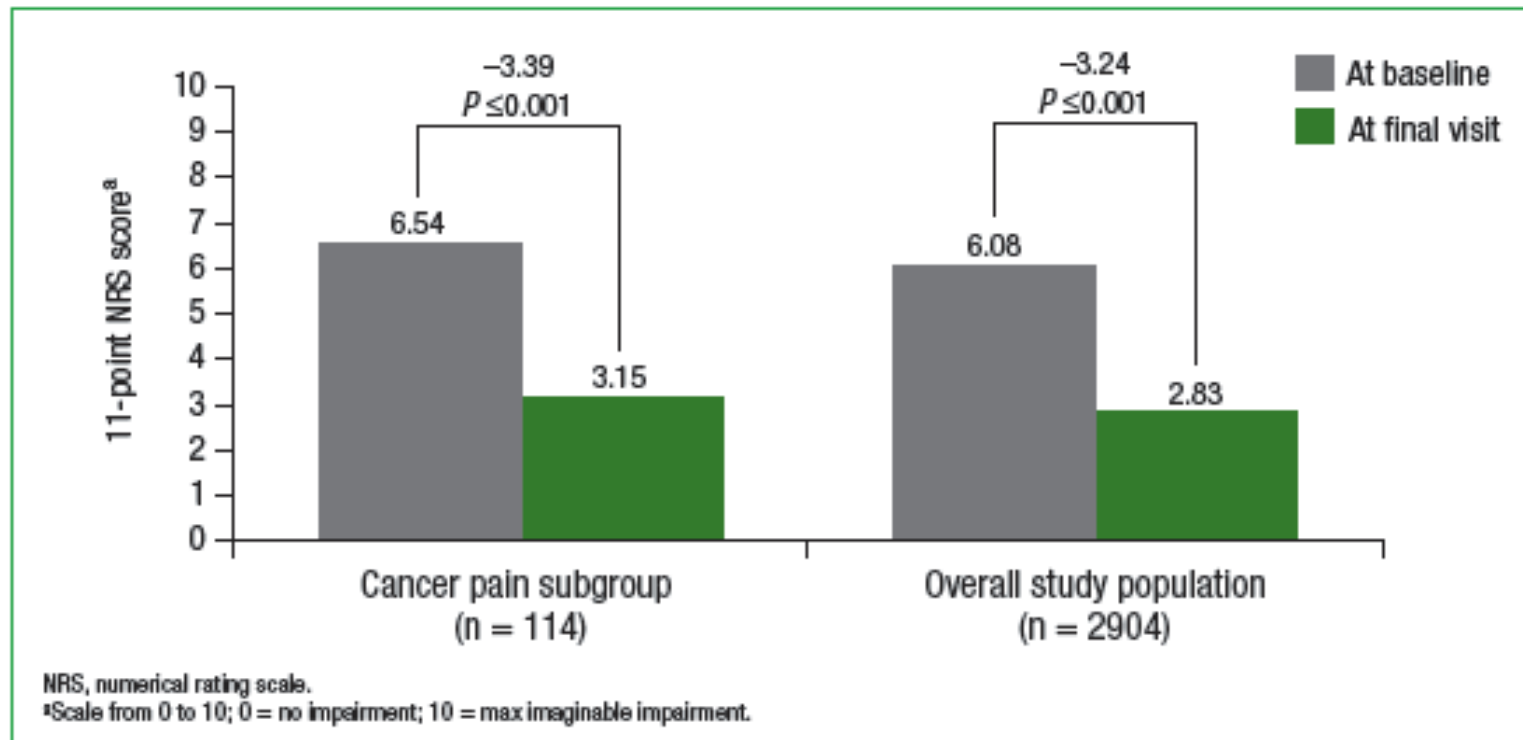
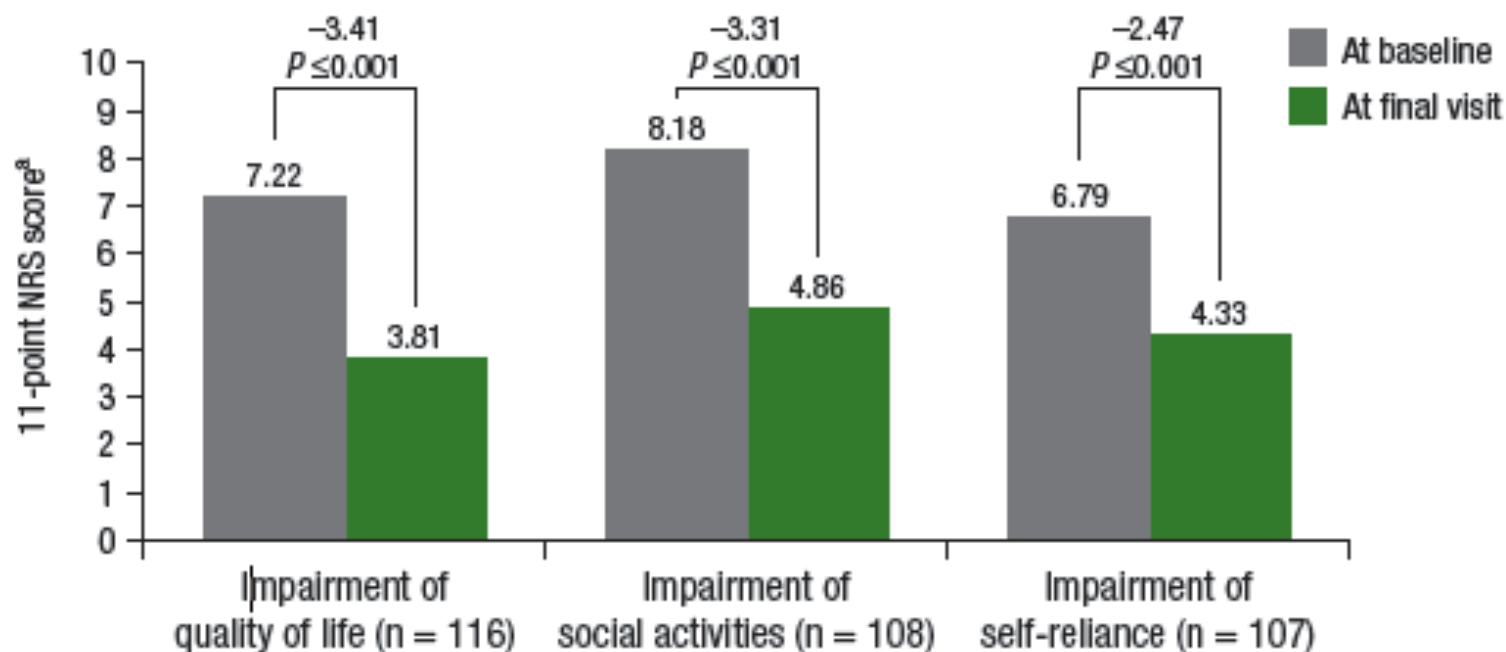


Figure 2. Mean pain-related impairment of quality of sleep at baseline and at final visit for the cancer pain subgroup compared with all patients (patients with ratings at both visits).

Tapentadolo PR migliora la qualità di vita del paziente oncologico



NRS, numerical rating scale.

*Scale from 0 to 10; 0 = no impairment; 10 = max imaginable impairment.

Figure 3. Mean pain-related impairment of quality of life, social activities, and self-reliance of the cancer pain subgroup at baseline and at the final visit (patients with ratings at both visits).

TAPENTADOLO PR: EFFICACIA NEL PAZIENTE NAIVE

CMRO

Current Medical Research & Opinion Vol.28, No. 11, 2012, 1-8

0390-7998

Article FT-0296.R1/739151

doi:10.1186/039079982012739151

All rights reserved. reproduction in whole or part not permitted

Original article

Tapentadol in cancer pain management:
a prospective open-label study



Mercadante et al., 2012

Dolore da cancro Tapentadolo PR: efficacia nel paziente naive

Casistica: 50 pazienti con dolore da cancro
intensità moderata-severa
naive agli oppioidi
Karnofsky ≥ 50

39 pazienti hanno completato lo studio
11 hanno interrotto lo studio

Tipo di dolore: 10 somatico
6 viscerale
1 neuropatico.

Le forme miste sono risultate le più frequenti:
19 pazienti dolore misto somatico e neuropatico, 11 pazienti somatico e viscerale, 2
pazienti viscerale e neuropatico, 1 somatico, viscerale e neuropatico.

PainDetect negativo (23), positivo (19) e dubbi0 (8)

Dolore da cancro

Tapentadolo PR: efficacia nel paziente naive

Tapentadolo PR: dose iniziale 50 mg BID; i dosaggi sono stati poi decisi in base alla risposta clinica individuale per mantenere un adeguato pain relief o una tollerabilità accettabile

Durata: 4 settimane

Parametri registrati settimanalmente:

intensità del dolore (scala numerica a 11 punti),
effetti avversi oppioido-correlati,
qualità di vita

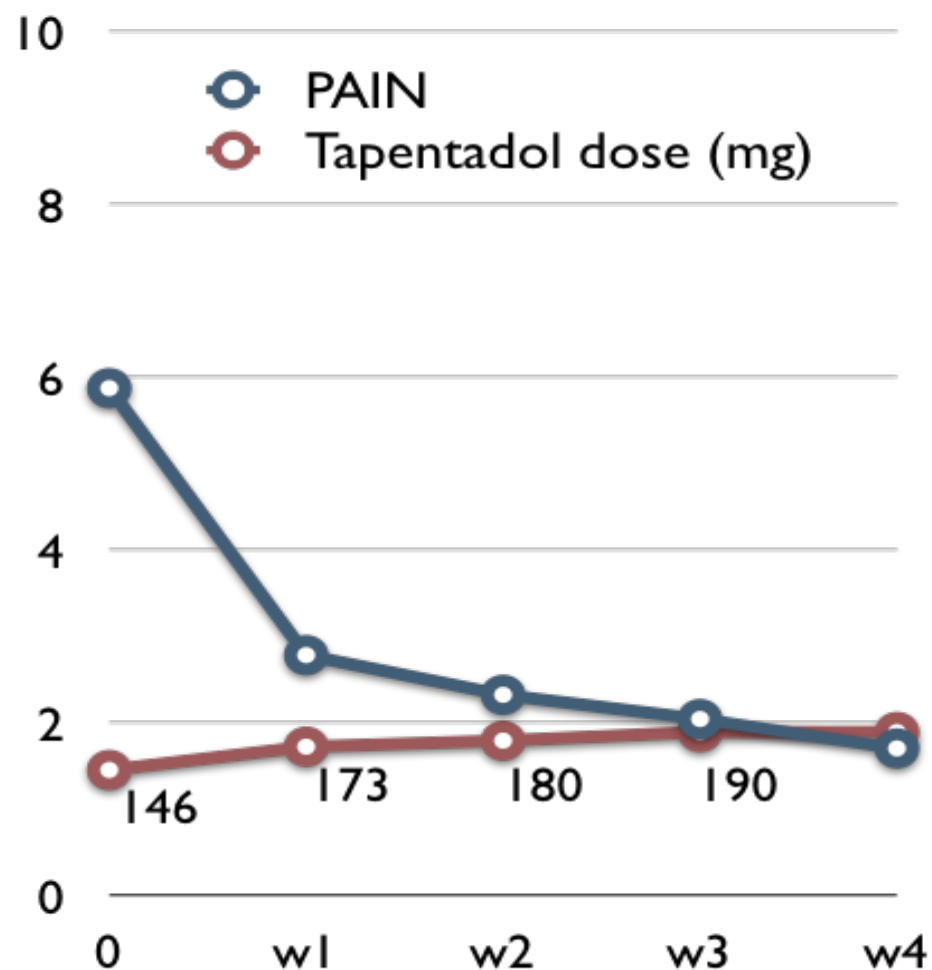
punteggio Spitzer

TPEI% (indice percentuale d'incremento della dose di tapentadolo PR)
calcolato a fine studio

Il punteggio Spitzer è un metodo validato per la valutazione della qualità di vita, costituito da 5 items (funzionalità, attività quotidiane, salute, aiuti, prospettive) da 0 a 2 per un punteggio massimo di 10.

Dolore da cancro

Tapentadolo PR: efficacia nel paziente naive



Tapentadolo PR determina netta riduzione dell'intensità del dolore già alla prima settimana (da 5.88 a 2.79), con ulteriore riduzione nelle altre 3 settimane (1.71, $p < 0.0005$)

Tapentadolo PR: stabilità della dose nelle 4 settimane di trattamento (l'indice d'incremento della dose è risultato basso)

Dolore da cancro Tapentadolo PR: efficacia nel paziente naive

Conclusioni:

Tapentadolo PR ha determinato una **netta riduzione dell'intensità del dolore** già alla prima settimana (da 5.88 a 2.79), con ulteriore riduzione nelle altre 3 settimane (1.71, $p < 0.0005$).

Anche la **qualità di vita è migliorata** e gli effetti avversi non si sono modificati durante lo studio. Il punteggio Spitzer è aumentato in modo rapido e significativo W1 ($p = 0.014$), W2 ($p = 0.028$), W3 ($p = 0.006$), W4 ($p = 0.001$).

Table 1. Pain, symptom intensity and Spitzer score at time intervals: T0 = baseline, W1 = 1st week, W2 = 2nd week, W3 = 3rd week, W4 = 4th week.

	T0	W1	W2	W3	W4
No. patients	50	49	45	40	38
Pain	5.88 (1.5)	2.79 (1.8)	2.33 (1.4)	2.05 (1.5)	1.71 (1.1)
Nausea	0.20 (0.4)	0.16 (0.4)	0.11 (0.3)	0.15 (0.4)	0.13 (0.3)
Drowsiness	0.14 (0.3)	0.26 (0.5)	0.24 (0.5)	0.12 (0.3)	0.08 (0.2)
Confusion	0.04 (0.2)	0.08 (0.2)	0	0.10 (0.3)	0
Dry mouth	0.60 (0.7)	0.49 (0.6)	0.71 (0.7)	0.70 (0.6)	0.65 (0.6)
Constipation	0.36 (0.7)	0.42 (0.6)	0.53 (0.7)	0.52 (0.7)	0.55 (0.5)
Spitzer	6.54 (1.8)	7.06 (1.7)	7.24 (2.2)	7.40 (1.9)	7.97 (1.4)

Data are expressed as mean (SD).

Intensità del dolore e degli altri sintomi e punteggio Spitzer ai diversi tempi (T0=basale, W1= prima settimana, W2=seconda settimana, W3=terza settimana, W4 quarta settimana). I dati sono espressi come media \pm DS.

Efficacy and Safety of Oral Tapentadol Extended Release for the Management of Moderate to Severe, Chronic Malignant Tumor-related Pain

Hans G. Kress,¹ E. Dietlind Koch,^{2,*} Hristiyan Kosturski,² Achim Steup,² Keith Karcher,³ Mila Etropolski,³ Mariëlle Eerdekens²

¹Department of Special Anesthesia and Pain Therapy, Medical University of Vienna/AKH, Vienna, Austria; ²Grünenthal GmbH, Aachen, Germany; ³Janssen Research & Development, LLC, Raritan, New Jersey, United States.

Tipo di studio: studio di fase III, internazionale (16 nazioni), multicentrico (71 centri), randomizzato, controllato in doppio cieco versus morfina po e placebo

Trattamenti: tapentadolo PR 100 – 250 mg BID e morfina CR 40 – 100 mg BID

Dose media giornaliera (moda) nei gruppi in trattamento attivo

300 mg per tapentadol PR

120 mg per morfina CR

Rescue medication: morfina IR

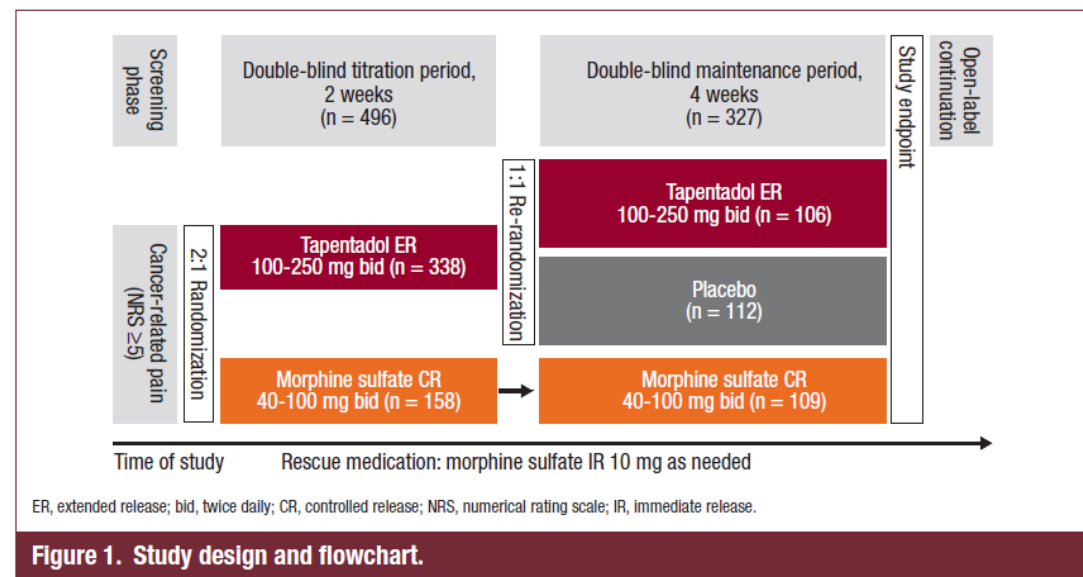
Casistica: pazienti con dolore da cancro (NRS \geq 5)

sia naive che tolleranti

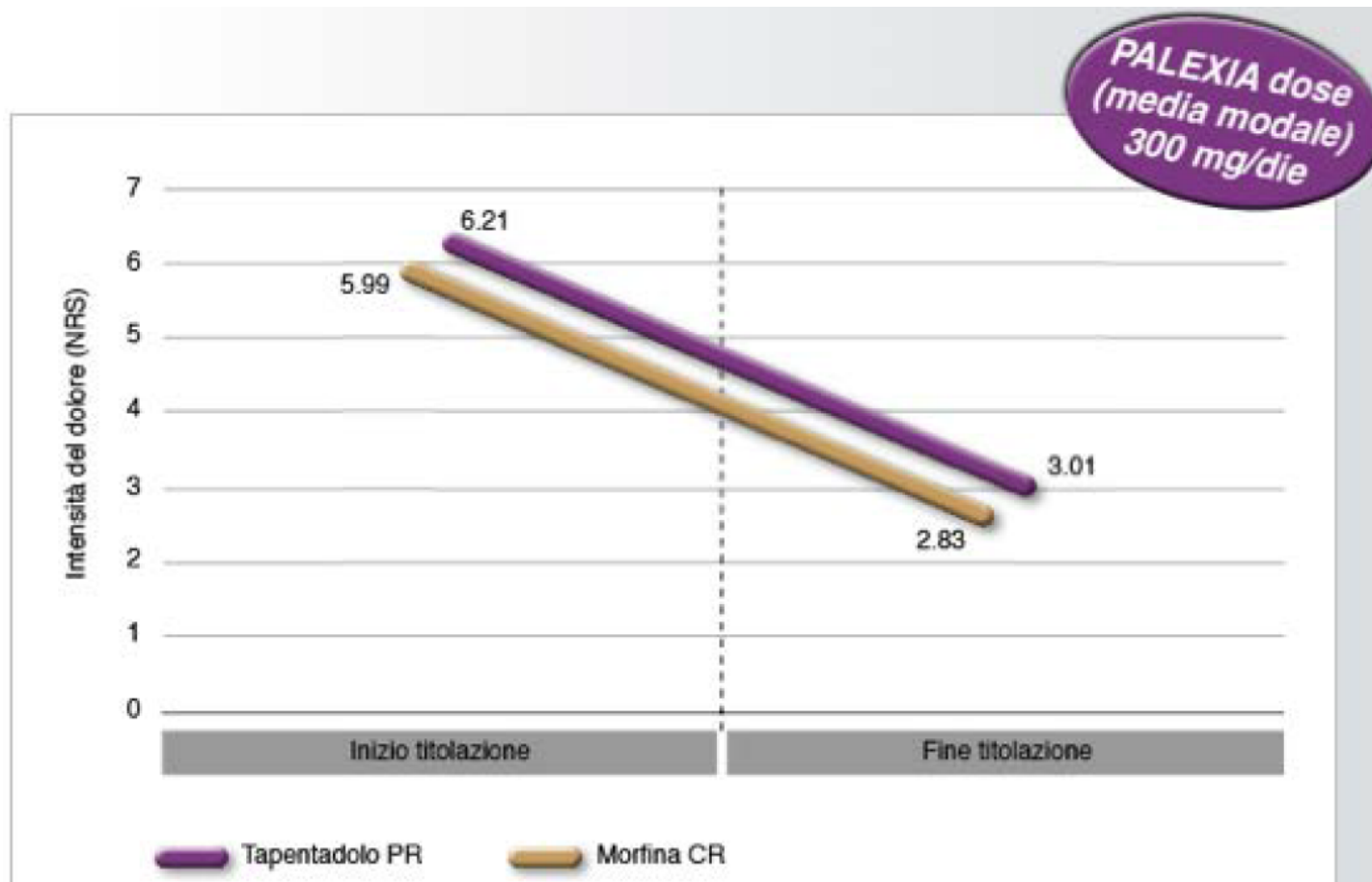
622 soggetti arruolati

504 soggetti randomizzati e trattati durante la titolazione

327 soggetti ri-randomizzati e trattati nel mantenimento



Tapentadolo PR: efficacia sovrapponibile a morfina CR nella riduzione dell'intensità del dolore



Tapentadolo PR nel dolore da cancro: Risultati – componente neuropatica

Pazienti responders, sottogruppo con componente neuropatica:

- titolazione

64.7% tapentadolo PR

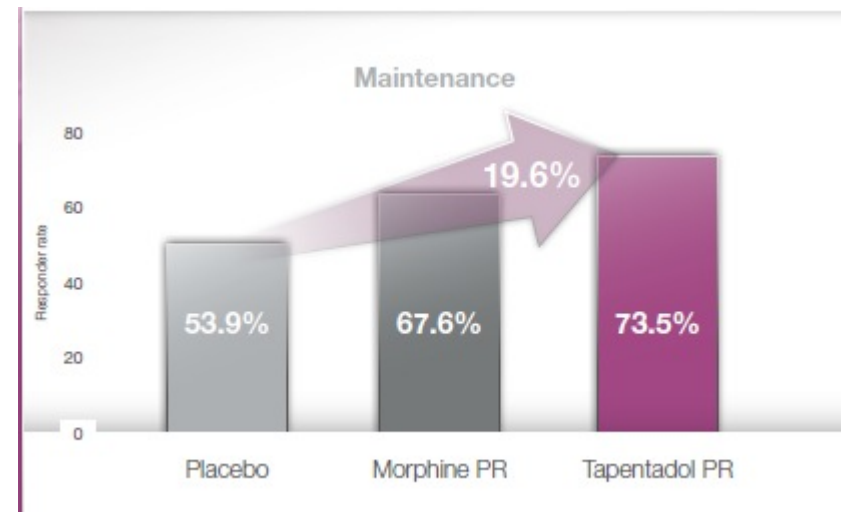
69.4% morfina CR

- Mantenimento

73.5% tapentadolo PR

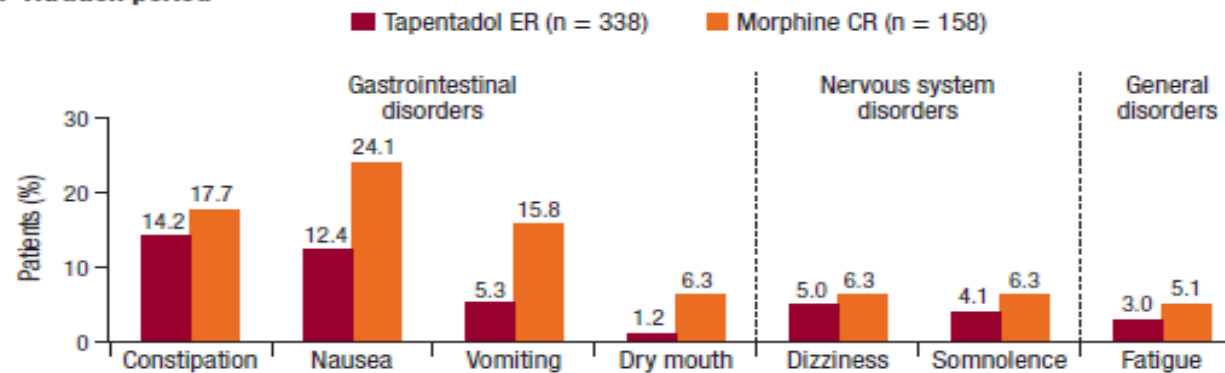
53.9% placebo

67.6% morfina CR

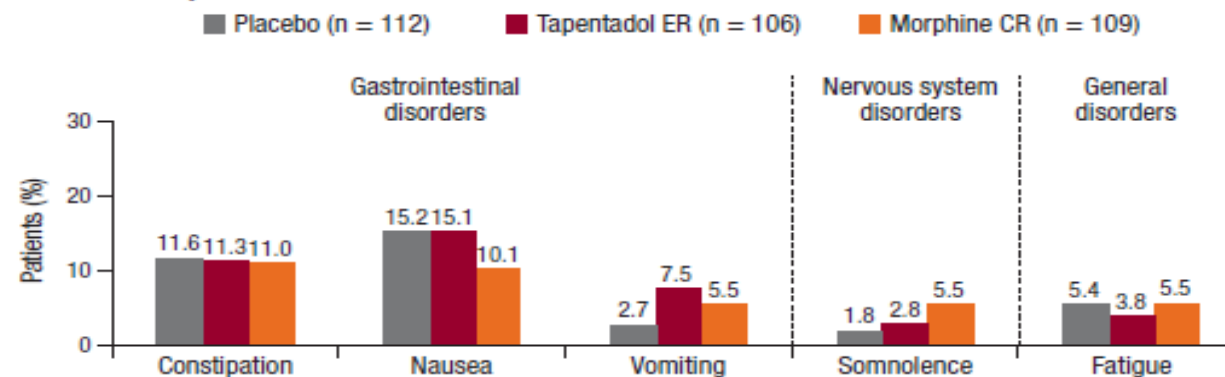


Tapentadolo PR nel dolore da cancro: Tollerabilità

A. Titration period



B. Maintenance period



TEAE, treatment-emergent adverse event; ER, extended release; CR, controlled release.
^aIncidence is based on the number of patients experiencing ≥ 1 TEAE, not the number of TEAEs.

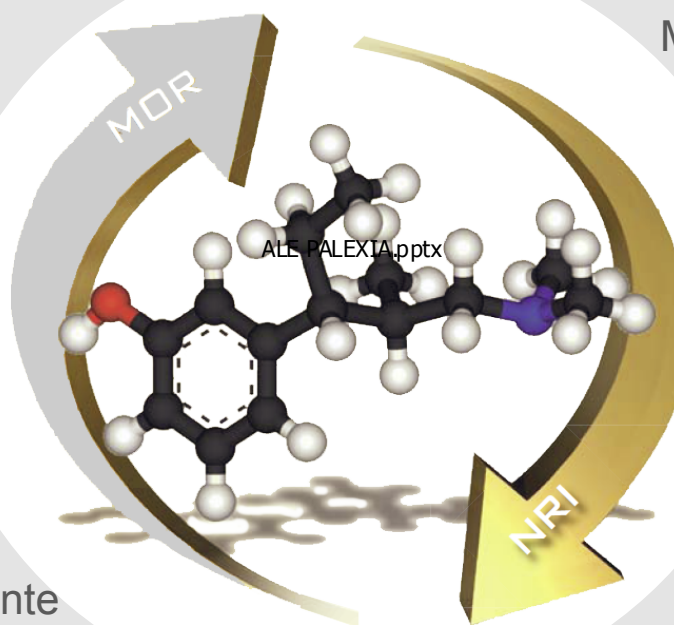
Figure 5. Selected TEAEs reported by $\geq 5\%$ of patients in any treatment group during the A) titration period or B) maintenance period (safety populations).^a

Tapentadolo PR per un'appropriate terapia del dolore cronico

Profilo farmacologico unico: MOR-NRI

Efficacia analgesica e migliore tollerabilità

Migliore qualità della vita per il paziente



Efficace sulla componente nocicettiva e neuropatica del dolore*


Migliore aderenza al trattamento

* Dimostrato in uno studio sulla polineuropatia diabetica



Breakthrough pain o sfondamento



Zona file Zona rete


Breakthrough cancer pain (BTcP)

Definizione

Esacerbazione transitoria del dolore che avviene sia spontaneamente sia in seguito a prevedibili o imprevedibili fattori scatenanti, a fronte di un dolore di base adeguatamente controllato da un trattamento ATC (around the clock)

(Davies, 2009; Zeppetella 2011)

Esacerbazione transitoria del dolore, d'intensità moderata-elevata, che insorge, sia spontaneamente sia a seguito di un fattore scatenante, in pazienti con dolore di base stabile d'intensità relativamente accettabile.

(Mecadante et al., 2010)

Prevalenza del BTcP

Prevalenza in pazienti oncologici
(studi pubblicati, pazienti sia ricoverati che ambulatoriali)

AUTORE	ANNO	PREVALENZA	AUTORE	ANNO	PREVALENZA
Portenoy	1990	65%	Caraceni	1999	65%
Banning	1991	93%	Portenoy	1999	51%
Bruera	1992	20%	Zeppetella	2000	89%
Mercadante	1992	31%	Swanwick	2001	93%
Ashby	1992	95%	Nabal	2001	60%
Grond	1996	59%	Fortner	2002	63%
Fine	1998	86%	Gomez-Batiste	2002	41%
Petzke	1999	40%	Hwang	2003	70%

Ripamonti 2008

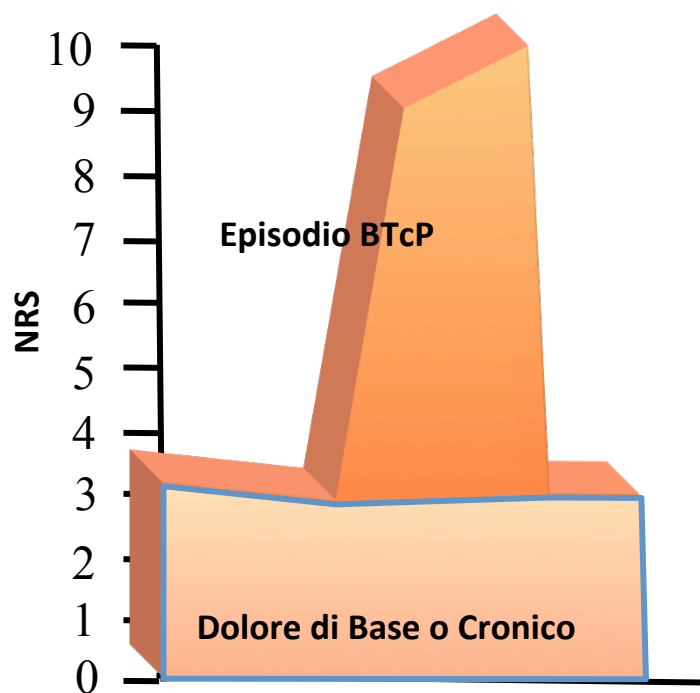
Meccanismi patogenetici

TIPI DI BTcP	SOTTOTIPI
<p><u>BTcP idiopatico o spontaneo (32-94%):</u> gli episodi non sono correlati a un fattore scatenante e sono pertanto imprevedibili</p>	
<p><u>BTcP incidente (28-45%):</u> gli episodi sono correlati a un fattore scatenante che è identificabile, per cui sono in qualche modo prevedibili.</p>	<p><u>BTcP incidente volontario:</u> dovuto a un atto scatenante volontario (es.: camminare)</p>
	<p><u>BTcP non volontario:</u> dovuto a un atto scatenante non volontario (es.: tossire)</p>
	<p><u>BTcP procedurale</u> correlato a interventi e manovre terapeutiche e assistenziale (es.: cura di una ferita)</p>

Natura del BTcP

Esempi di BTcP di natura <u>nocicettiva somatica</u>	<ul style="list-style-type: none">- dolore incidente da metastasi ossee- contatto su ulcera da pressione- contatto su mucosa infiammata/infetta (anche a seguito, ad esempio, di introduzione di cibo nel cavo orale o simili)
Esempi di BTcP di natura <u>nocicettiva viscerale</u>	<ul style="list-style-type: none">- colica da distensione del viscere- colica da (sub)-occlusione del viscere- crisi dolorosa acuta in condizione di tenesmo
Esempi di BTcP di <u>natura neuropatica</u>	<ul style="list-style-type: none">- compressione/distorsione di nervo o radice o plesso- stimolo su un'area allodinica/iperestesica

Breakthrough cancer pain (BTcP)



Caratteristiche Cliniche

- Insorgenza: \leq a 3 minuti

Portenoy RK, 1990

- Intensità: $6 \leq \text{NRS} \leq 10$

Portenoy 1990

Portenoy 1999

Fine P, G. 1998

Hwang SS. 2003;

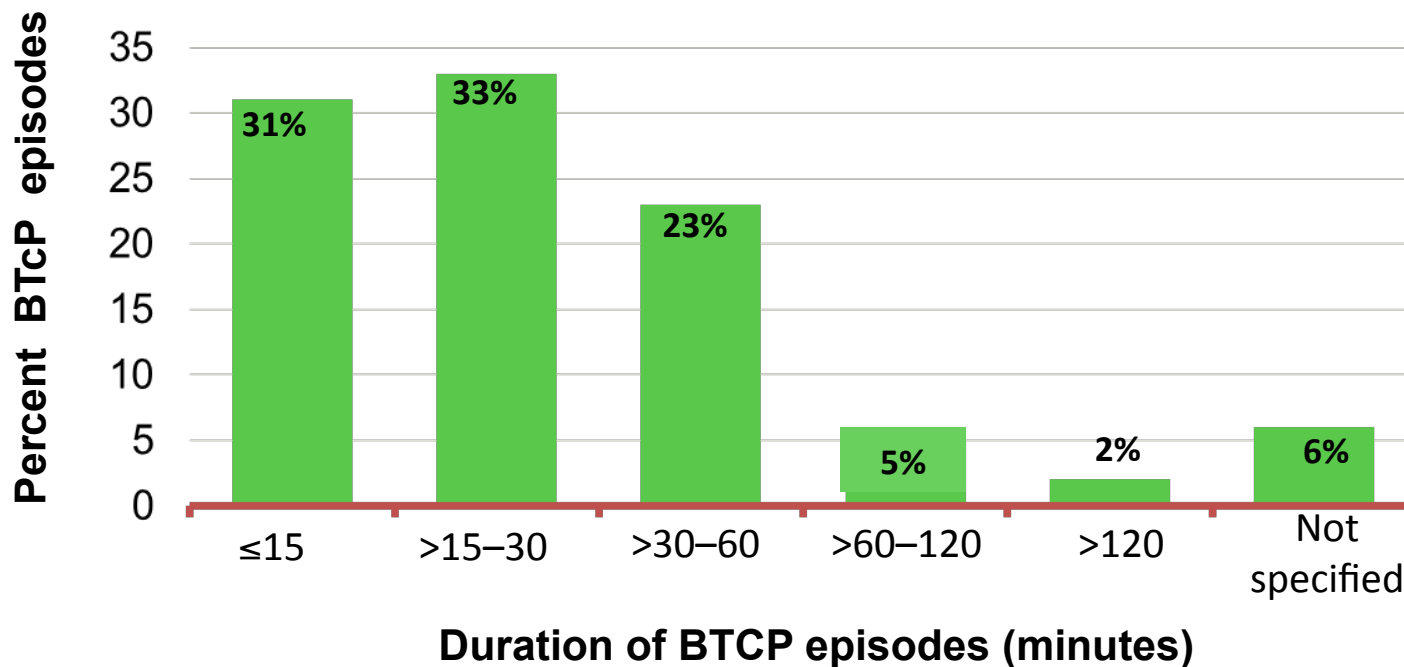
- Durata: 15-60 min

Zeppetella G, 2000,

- Ricorrenza giornaliera: 1-4 episodi

Zeppetella G, 2000

Durata di un tipico episodio di BTcP



31, 64, e 87% degli episodi hanno una durata ≤15, 30 e 60 minuti, rispettivamente

Diagnosi di BTcP: algoritmo di Davies

deve essere in atto un trattamento ATC con oppioidi

Il dolore di base è mal controllato
(bisogna adeguare la terapia di base
e non si può dire che ci sia BTcP)

Il dolore di base è ben controllato

Il paziente ha avuto episodi di dolore
più intensi o esacerbazioni rispetto al
dolore di base delle ultime 24 ore ?

SI:
ha BTP

NO:
non ha BTP

Intraprendere domande di approfondimento

Domande di approfondimento

Fattori da considerare nella valutazione clinica del BTcP:

numero di episodi al giorno

Tempo d'insorgenza

Durata

Intensità del dolore al culmine

Relazione con l'intensità del dolore di base

Localizzazione

Qualità e caratteristiche del dolore

Fattori esacerbanti e di sollievo

Impatto sull'attività giornaliera e sulla qualità di vita

Risposta ai trattamenti e soddisfazione del paziente

D.E.I. & B.T.c.P. In RT

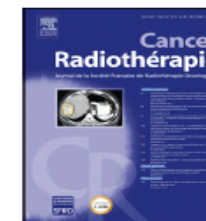
Il D.E.I. (21-93%) non dovrebbe essere confuso in radioterapia con il “PAIN FLARE” (aumento del dolore da edema della struttura irradiata) . Questo ha una incidenza del 2-16% e generalmente risponde al trattamento steroideo.

Chow Radiother. Oncol. 2005



Disponibile en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Situations difficiles en radiothérapie : patients adultes agités

Difficult situations in radiotherapy: Agitated adult patients

S. Noël^a, G. Noël^{b,*,c}

^a Service de gériatrie, centre personnes âgées, hôpitaux civils de Colmar, 122, rue de Logenbach, 68000 Colmar, France

^b Département universitaire de radiothérapie, centre Paul-Strauss, 3, rue de la Porte-de-l'Hôpital, BP 30042, 67065 Strasbourg, France

^c Laboratoire EA 3430, fédération de médecine translationnelle de Strasbourg (FMTS), université de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

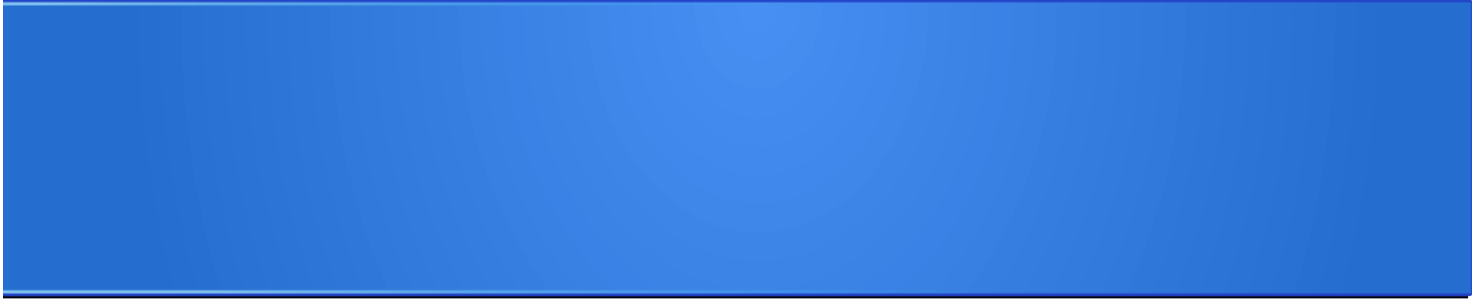
IL PROBLEMA: AGITAZIONE / DOLORE / SOFFERENZA

Esaminare le cause dell'agitazione: paura (radiazioni, claustrofobia, “maschera”, sala del trattamento);

dolore (di base e/o BTcP);

demenza; delirium; sindrome confusionale metabolica; delirium da oppiacei;

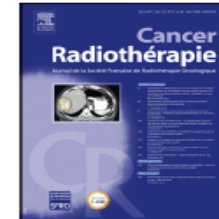
malattie psichiatriche (imprevedibilità dei pz soprattutto sul tavolo di trattamento)





Disponibile en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Situations difficiles en radiothérapie : patients adultes agités

Difficult situations in radiotherapy: Agitated adult patients

S. Noël^a, G. Noël^{b,*,c}

^a Service de gériatrie, centre personnes âgées, hôpitaux civils de Colmar, 122, rue de Logenbach, 68000 Colmar, France

^b Département universitaire de radiothérapie, centre Paul-Strauss, 3, rue de la Porte-de-l'Hôpital, BP 30042, 67065 Strasbourg, France

^c Laboratoire EA 3430, fédération de médecine translationnelle de Strasbourg (FMTS), université de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

LE POSSIBILI RISPOSTE:

Prevenire agitazione facilitando comunicazione e informazione col pz;

uso di terapie alternative (es ipnosi o autoipnosi); migliorare controllo del dolore con posizione confortevole;

ruolo del caregiver; musicoterapia;

uso psicofarmaci (aloperidolo trattamento di scelta); coinvolgimento psichiatra; sedazione (aloperidolo+midazolam); contenzione;

adattare il frazionamento al pz.

Etica della scelta.

Trattamento del BTCP

BTcP

Caratteristiche Cliniche

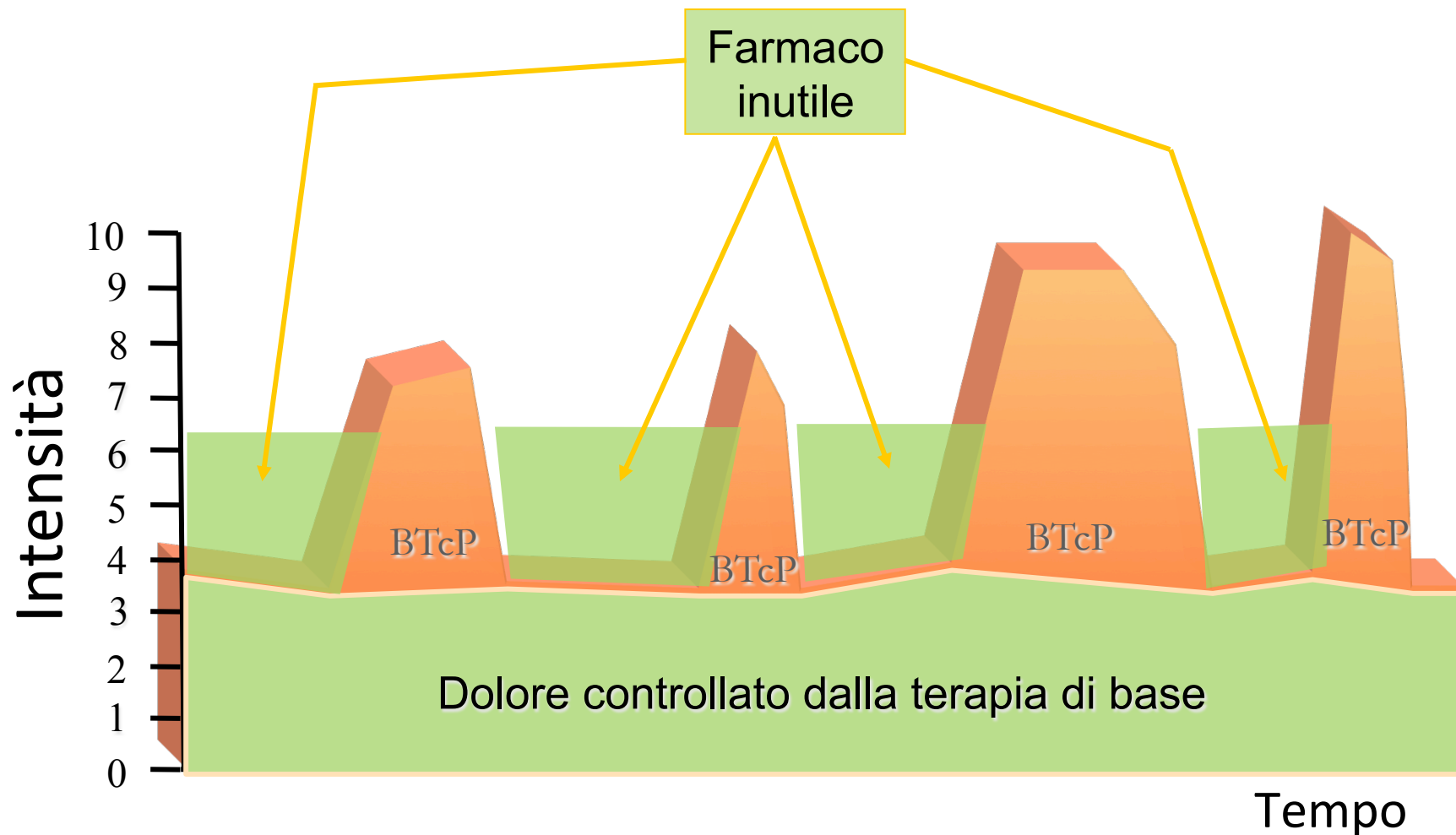
- Insorgenza: ≤ 3 minuti
Portenoy RK, 1999
- Intensità: $6 \leq \text{NRS} \leq 10$
Portenoy 1999
Fine P, G. 1998
Hwang SS. 2003;
- Durata: 30 min in media
Zeppenfeldt C, 2000
- Ricorrenza giornaliera: 1-4 episodi
Zeppenfeldt C, 2000

Trattamento

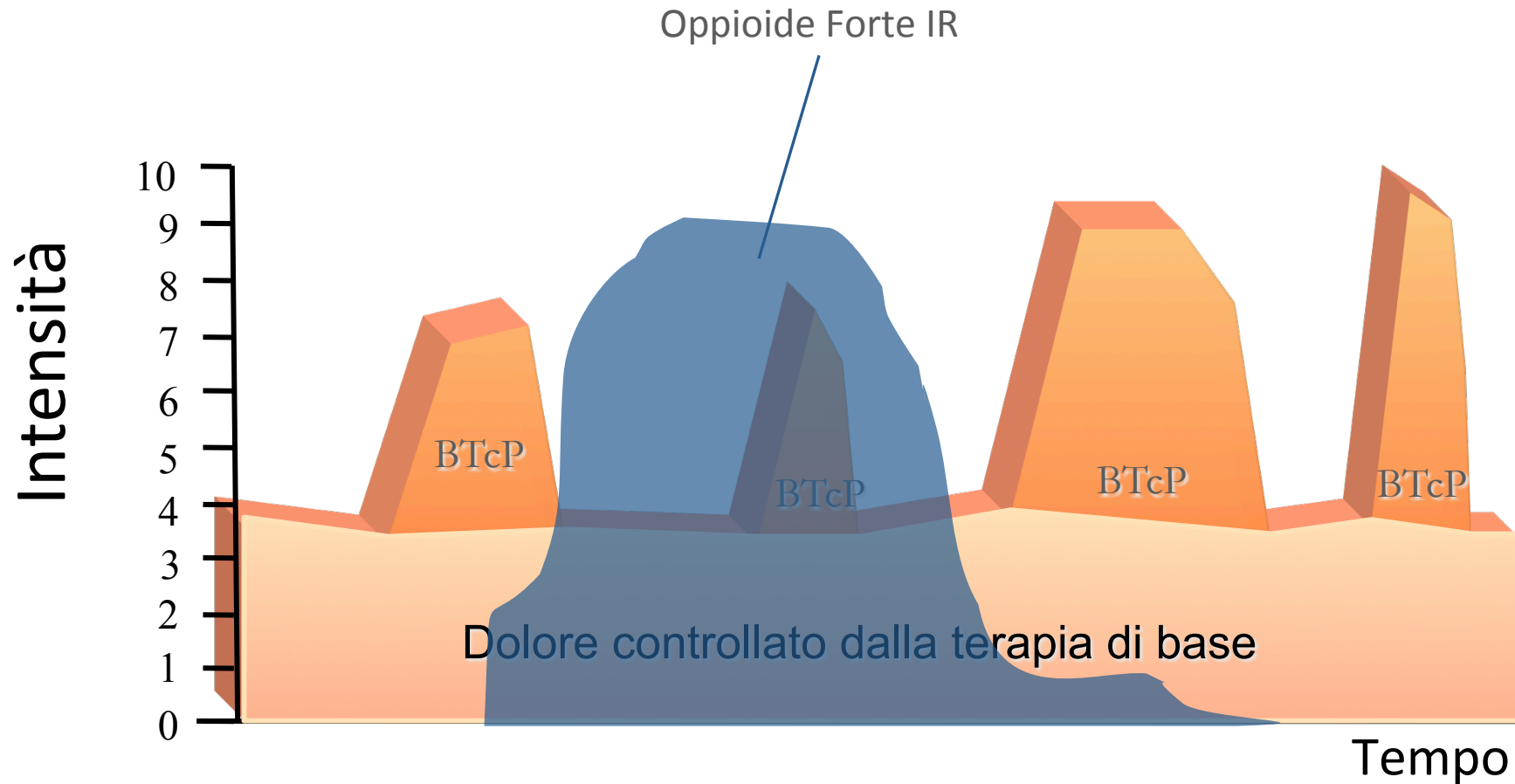
Farmaco ideale

- Rapido Onset
- Efficacia dolore moderato-severo
- Durata breve
- Buon profilo farmacologico: basso accumulo

Trattamento BTcP: Incremento della terapia di base

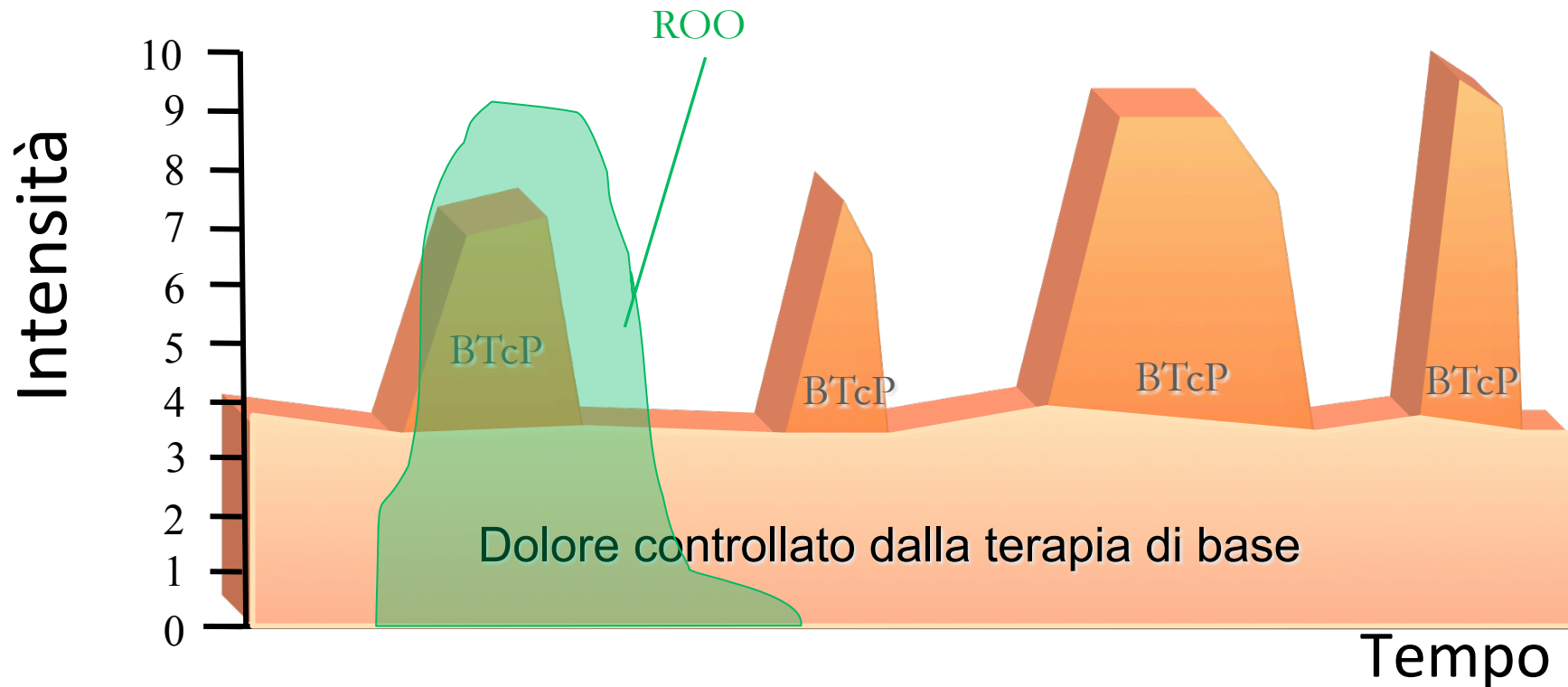


Trattamento BTcP: Utilizzo di un oppioide ad immediato rilascio



Vantaggi dei Rapid Onset Opioid (ROO)

- Rapidi ad agire: onset paragonabile a quello del BTcP
- Breve durata d'azione: ridotto rischio d'accumulo

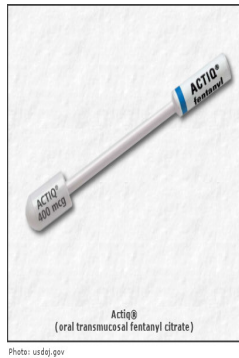


Opzioni di trattamento del BTcP:

Opzioni attuali

- Oramorph– Morfina orale a pronto rilascio
- Actiq – Oral Transmucosal Fentanyl Citrate (OTFC)
- Effentora – Fentanyl Buccal Tablet (FBT)
- Abstral – SubLingual Fentanyl (SLF)
- Instanyl – Intra Nasal Fentanyl Spray (INFS)
- PecFent – Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS)

Opzioni di trattamento del BTcP:



Oral Transmucosal Lozenge

OTFC



Effervescent Buccal Tablet

FBT

BUCCALI



Sublingual Fentanyl

FST

SUBLINGUALI



Intranasal Fentanyl Spray

INFS

INTRANASALI



Fentanyl Pectin Nasal Spray

FPNS

Complicanze al cavo orale

Oral Complications with Cancer

Oral Complication

Estimated Prevalence

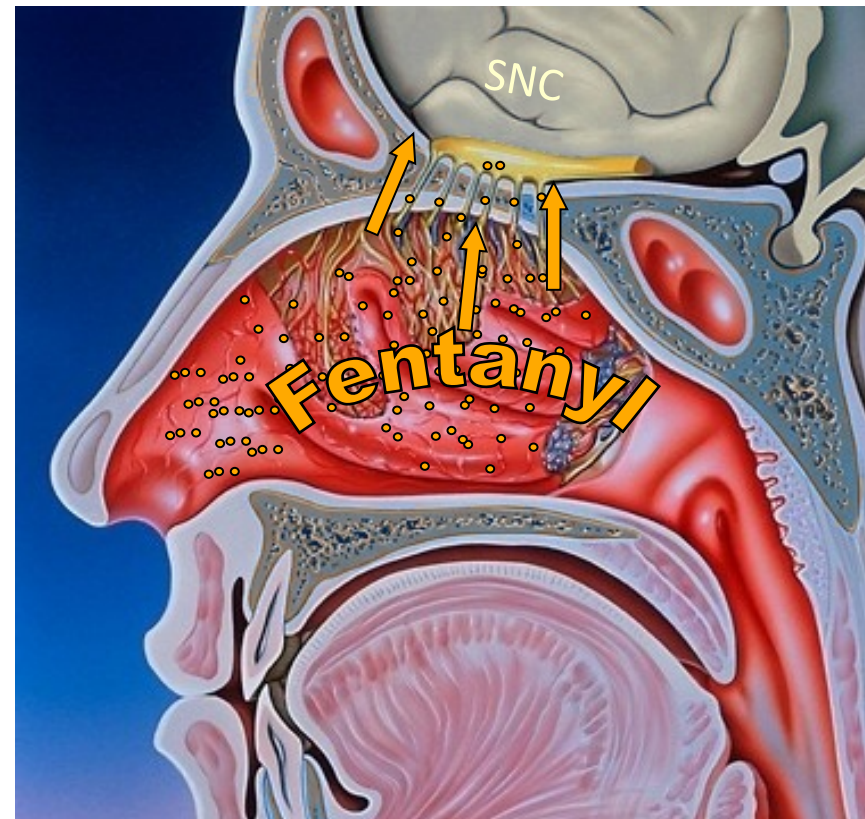
Davies et al, 2001.
Aldred et al, 1991.
Jobbins e

Elting et al, 2003.

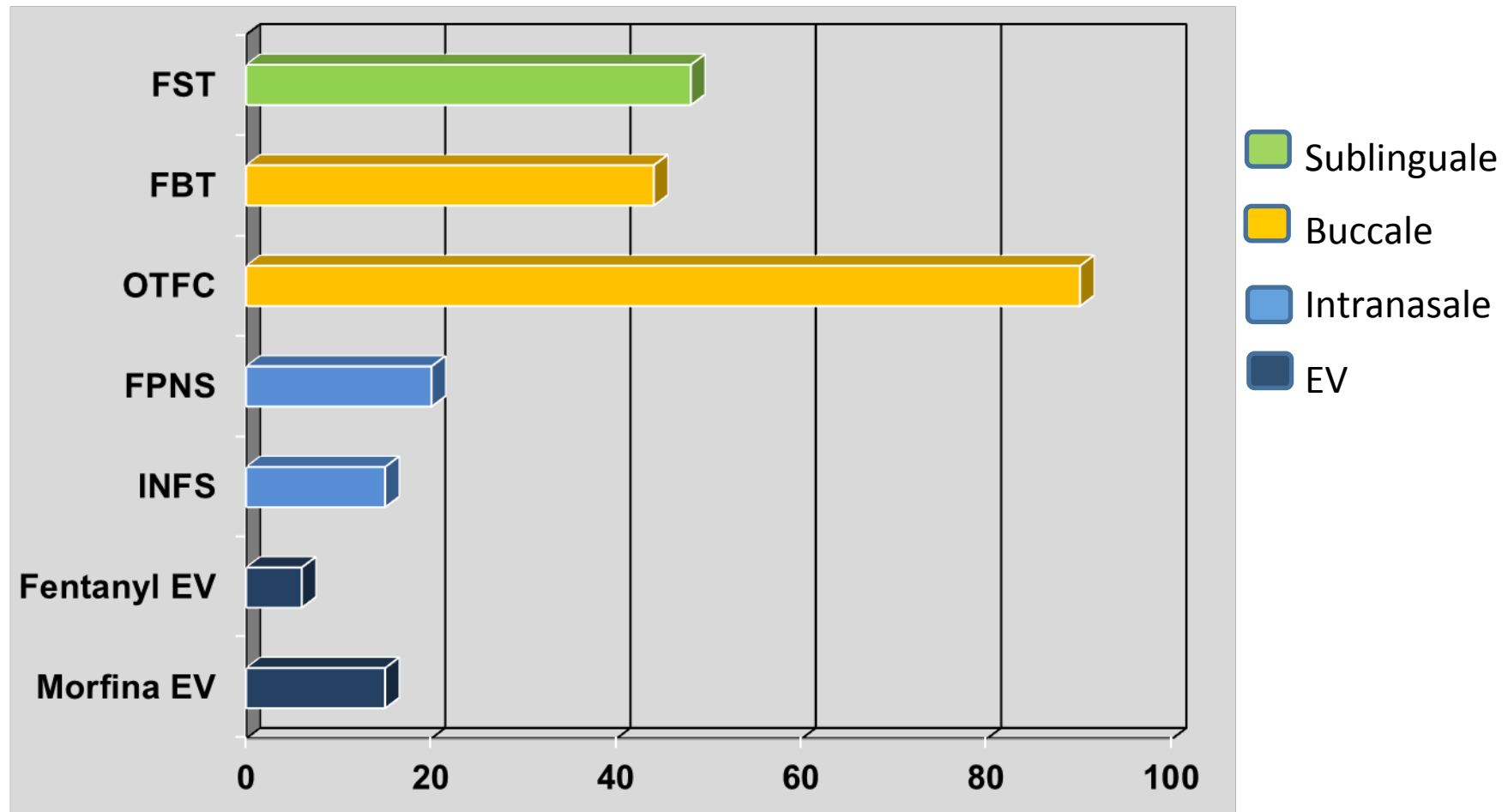
Fentanyl: Somministrazione Intranasale

RAPIDO ASSORBIMENTO

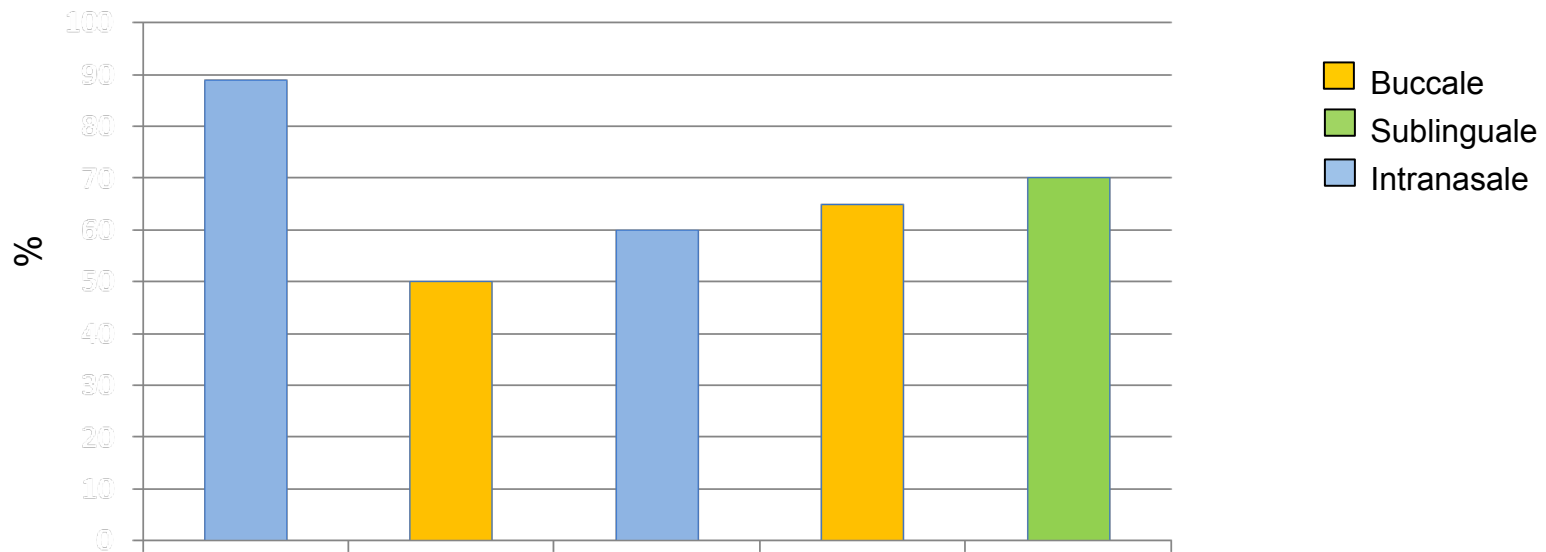
- l'epitelio altamente vascolarizzato
- Evita il metabolismo di primo passaggio
- Adatta anche in caso di xerostomia o altre affezioni del cavo orale
- Non invasiva
- Facile da utilizzare dal paziente o da chi lo assiste



Tmax ROO per il trattamento del BTcP



Biodisponibilità dei ROO nel trattamento del BTcP



	INFS	OTFC	FPNS	FBT	FST
Biodisponibilità	89%	50%	120% (rispetto a OTFC)	65% (± 20%)	70% (stima)

Dati tratti dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei farmaci a base di Fentanyl indicati per il trattamento del BTcP

Sicurezza dei ROO

- FPNS vs placebo (Portenoy , 2010)
- FST vs placebo (Rauck , 2009)
- FBSF vs placebo (Rauck , 2010)
- FPNS vs OM (Fallon , 2009)
- INFS vs placebo (Kress , 2009)
- OTFC vs placebo (Farrar , 1998)
- FBT vs placebo (Slatkin , 2007; Portenoy , 2006)
- INFS vs OTFC (Mercadante , 2009)
- OTFC vs OM (Coluzzi , 2001)



Tutti i farmaci sembrano essere ben tollerati, con un minimo di tossicità locale ed AE tipici della terapia oppioidea

Review efficacia nel BTcP

The efficacy of intranasal fentanyl spray and other opioids for the treatment of breakthrough cancer pain

Zeppetella G, Davies A (16th ECCO, 36th ESMO, and 30th ESTRO). September 23–27, 2011, Stockholm, Sweden

Popolazione:

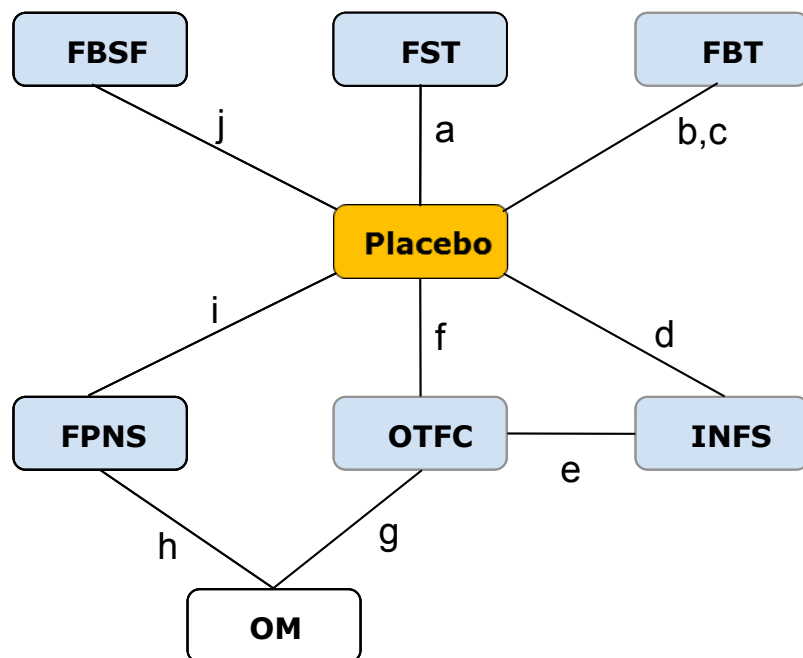
Pazienti oncologici adulti in trattamento ATC stabile con oppioidi, affetti da BTcP.

Misura di outcome:

Pain intensity difference (PID) misurata a vari intervalli, fino a 60 minuti dopo la somministrazione del farmaco, valutata come NRS ad 11 punti, da 0 (nessun dolore) a 10 (il peggior dolore immaginabile)

10 PUBBLICAZIONI IDENTIFICATE

The efficacy of intranasal fentanyl spray and other opioids for the treatment of breakthrough cancer pain



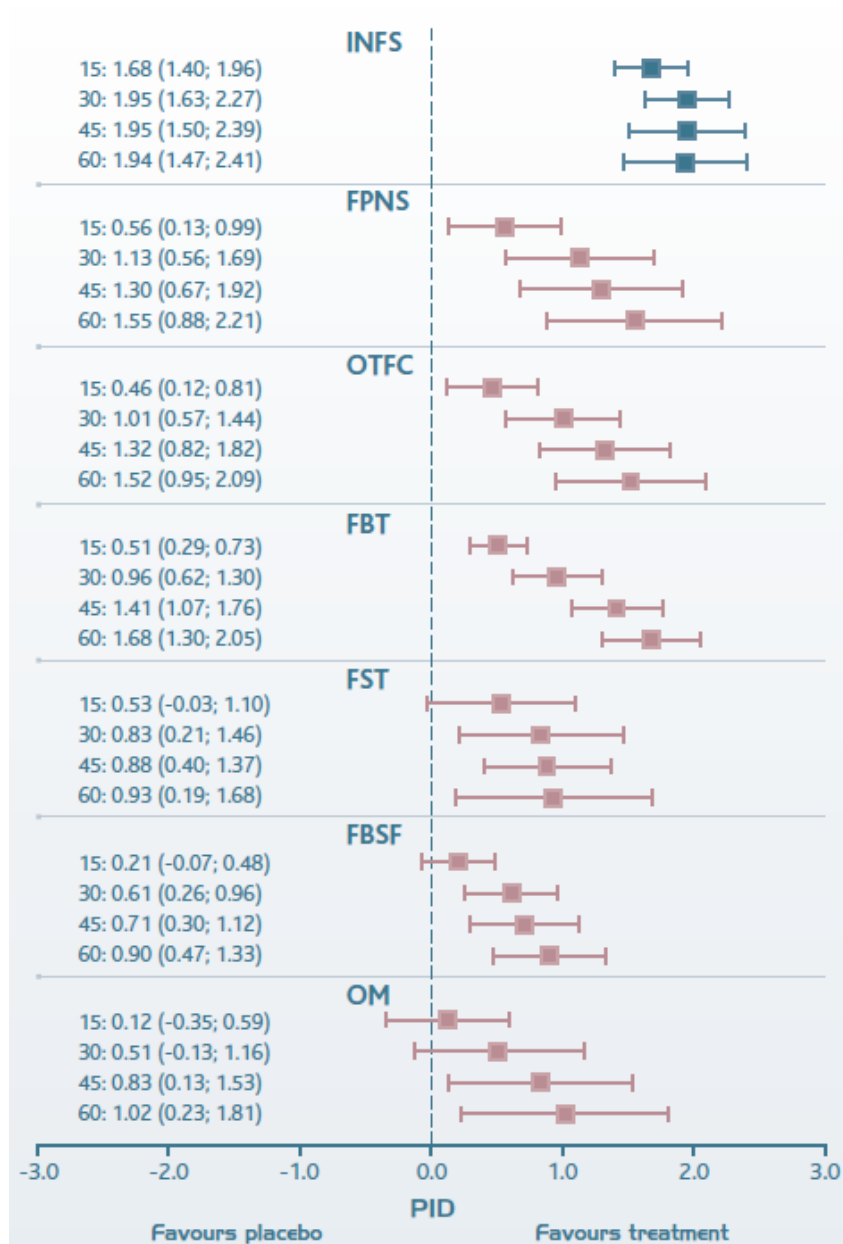
INFS: intranasal fentanyl spray;
FPNS: fentanyl pectin nasal spray;
OTFC: oral transmucosal fentanyl citrate;
FBT: fentanyl buccal tablets;
FST: fentanyl sublingual tablets;
FBSF: fentanyl buccal soluble film;
OM: morfina orale

10 PUBBLICAZIONI IDENTIFICATE

a Rauck et al. (2009);
d Kress et al. (2009);
g Coluzzi et al. (2001);
j Rauck et al. (2010)

b Portenoy et al. (2006);
e Mercadante et al. (2009);
h Fallon et al. (2009);

c Slatkin et al. (2007);
f Farrar et al. (1998);
i Portenoy et al. (2010);

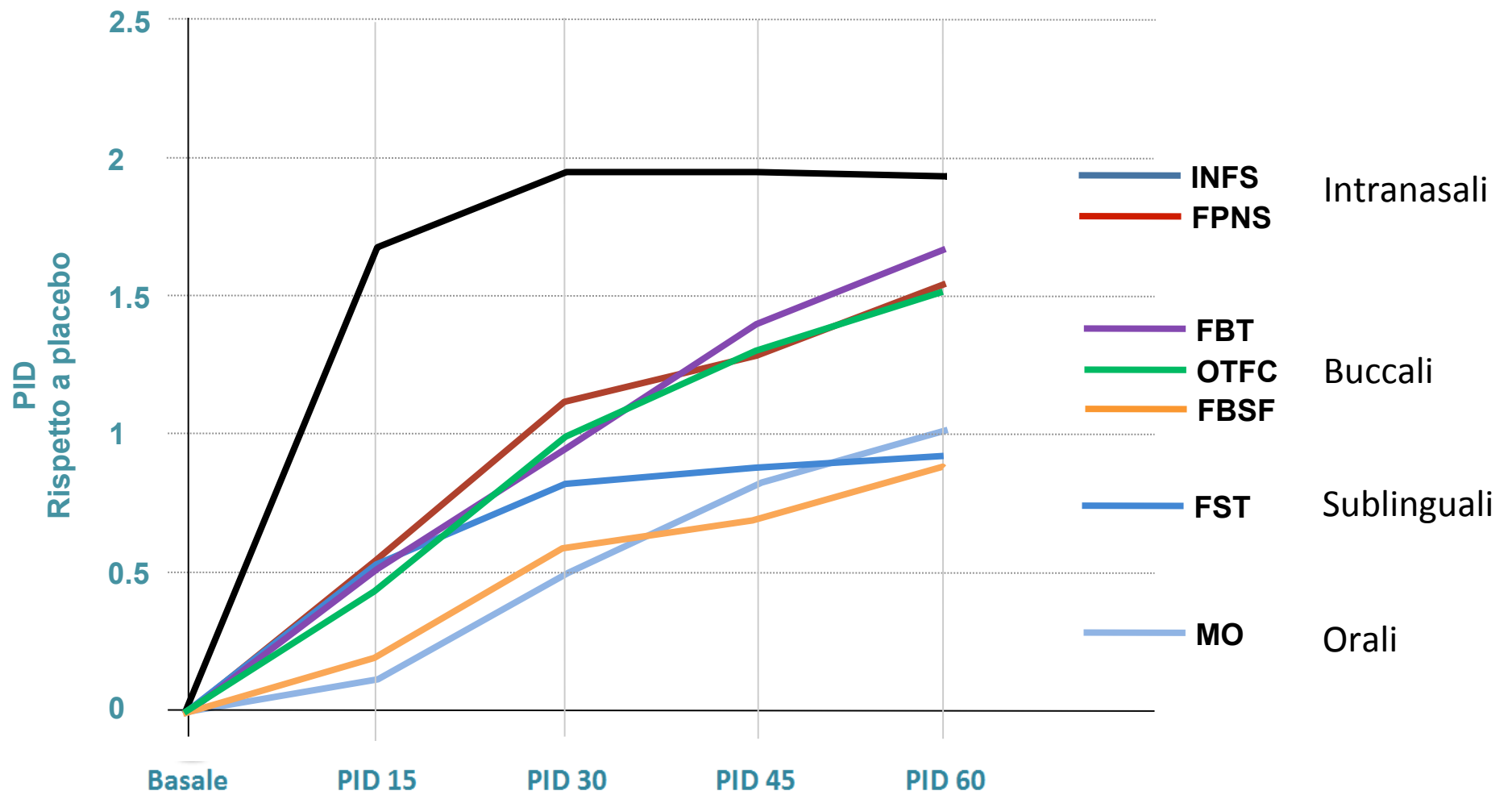


The efficacy of intranasal fentanyl spray and other opioids for the treatment of breakthrough cancer pain

Zeppetella G,¹ Davies A (16th ECCO, 36th ESMO, and 30th ESTRO).
September 23–27, 2011, Stockholm, Sweden

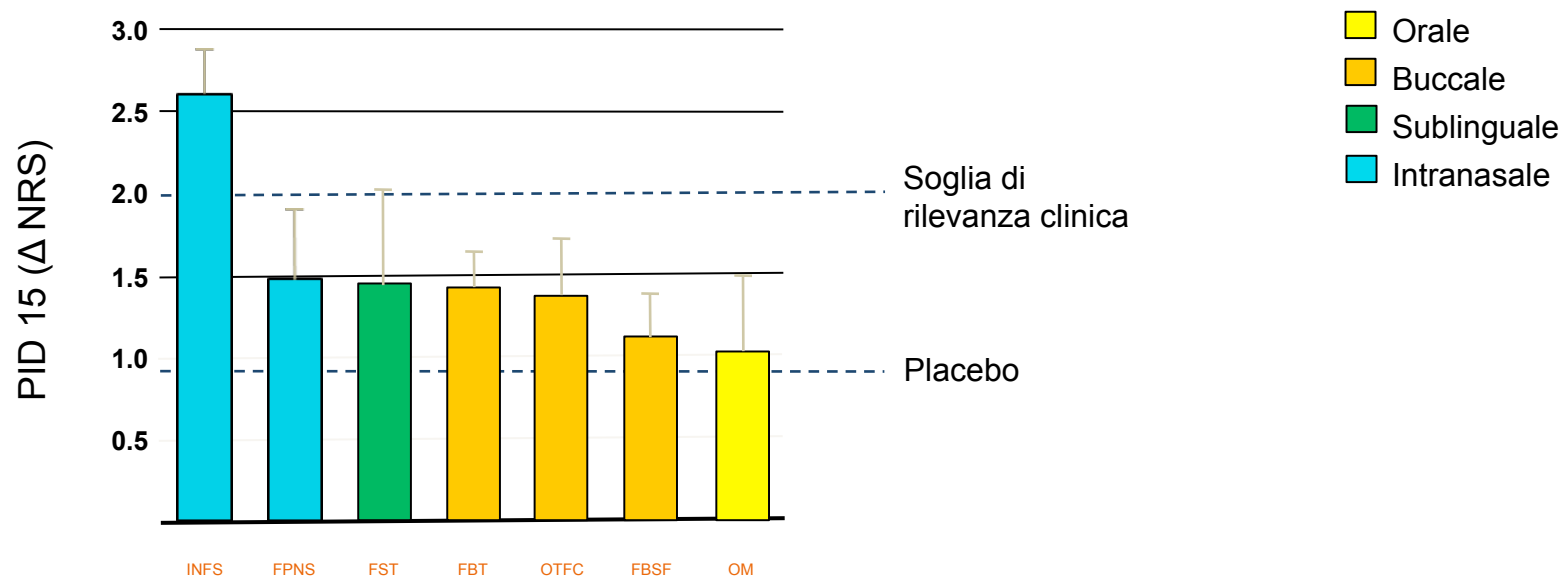
PID: pain intensity difference;
INFS: intranasal fentanyl spray;
 FPNS: fentanyl pectin nasal spray;
 OTFC: oral transmucosal fentanyl citrate;
 FBT: fentanyl buccal tablets;
 FST: fentanyl sublingual tablets;
 FBSF: fentanyl buccal soluble film;
 OM: morfina orale

PID 15, 30, 45, 60: comparazione vs placebo



PID 15, 30, 45, 60: comparazione vs placebo

The efficacy of intranasal fentanyl spray and other opioids for the treatment of breakthrough cancer pain



PID 15 assoluto di ogni trattamento per il BTcP riferito al PID 15 di placebo (PID = 0.91) ed alla soglia di rilevanza clinica (PID ≥ 2)

PID: pain intensity difference;

OTFC: oral transmucosal fentanyl citrate;

FBSF: fentanyl buccal soluble film; OM: morfina orale

INFS: intranasal fentanyl spray;

FBT: fentanyl buccal tablets;

FPNS: fentanyl pectin nasal spray;

FST: fentanyl sublingual tablets;

Research on genetics and clinical effects of opioids (EPOS Study – Klepstad P.- Trondheim U.H.)

- Interindividual
- variability of
- opioid dose
- Interindividual
- variability in
- response to
- specific opioids
- Genetic variability
- 1. Translational research program
- 2. Cancer pain

CONCLUSIONI (I)

Una migliore comunicazione, non solo con il paziente, ma anche tra specialisti e diversi operatori, associata ad una sempre più adeguata misurazione del dolore e della sua influenza sulla Qualità di Vita aiuterà a sfruttare al meglio anche le proprietà di nuovi farmaci o formulazioni che la ricerca mette a disposizione e che possono aiutarci a ritagliare una terapia fatta su misura per il nostro paziente.

CONCLUSIONI (II)

La Farmacogenetica può giocare molto bene un ruolo critico nel personalizzare la gestione del dolore nel futuro.

Recenti ricerche hanno identificato e caratterizzato il ruolo importante che la variabilità genetica gioca nei risultati clinici della terapia oppiacea

I polimorfismi genetici che codificano per i recettori oppiacei possono alterare la risposta

CONCLUSIONI (II)

Nel futuro il trattamento personalizzato con oppiacei potrebbe portare ad una migliore selezione della terapia ottimale, minori effetti collaterali, migliore aderenza ai regimi terapeutici e ad una riduzione dei costi nel S.S.N.



Curare

Prendersi cura

Curare sempre anche quando non si può guarire !



- E' indubbiamente riconosciuto, in ogni caso, che il dolore rimane incurabile quando se ne trascurano le componenti mentali, sociali e spirituali