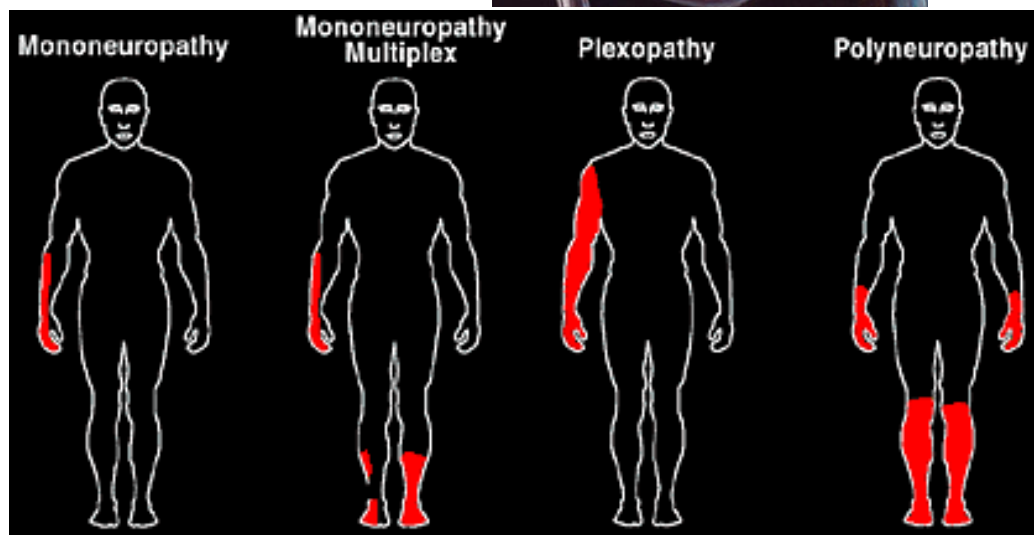


Dolore Voltri 4

DOLORE NEUROPATICO



Dolore Neuropatico



DOLORE NEUROPATICO

- Il dolore neuropatico deve essere considerato una *malattia, non un sintomo*
- E' quasi sempre necessaria *una polifarmacoterapia* condotta con razionalità: un combinazione di farmaci ad azione centrale e periferica può ottenere i migliori risultati.
- Gli *obiettivi* del trattamento devono comprendere:
 - Un buon compromesso tra efficacia, sicurezza e tollerabilità
 - La riduzione del dolore di base e del dolore episodico intenso.
 - Un miglioramento funzionale e della qualità di vita
- Nuovi farmaci e nuove strategie di utilizzo di farmaci noti possono offrire migliori prospettive al trattamento

DOLORE NEUROPATICO

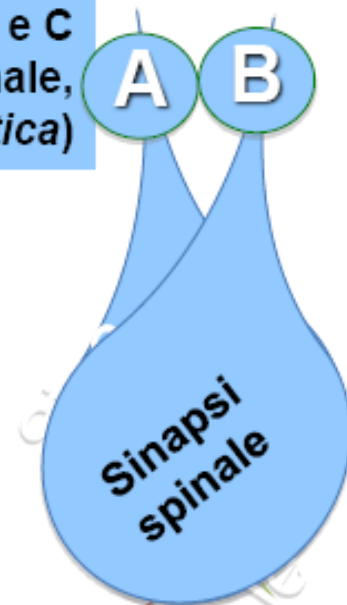
- Dati epidemiologici -

TIPOLOGIA	PREVALENZA/INCIDENZA
Tutti i tipi di dolore neuropatico	1 – 3 % della popolazione generale
Neuropatia diabetica periferica	Il 16-26% dei diabetici presenta dolore cronico neuropatico
Neuropatia post erpetica	20% (10-50%) dei pazienti con HZ. L'incidenza aumenta con l'età

ANALGESICI E PAIN GENERATOR

A. MODULA
gli impulsi afferenti nocicettivi

B. AMPLIFICA
gli impulsi A-delta e C
(sensibilizzazione spinale,
c.d. componente neuropatica)



ANALGESICI AD AZIONE RECETTORIALE

steroidi, Fans

**Nocicettore
tissutale**

GENERA gli impulsi
del dolore nocicettivo

FARMACI AD AZIONE SINAPTICA

1. azione modulatoria, indipendente dalla presenza di sensibilizzazione spinale:
paracetamolo e oppiacei
2. azione modulatoria, mediata dal sistema inibitorio:
amitriptilina, duloxetina, clonazepam, alfa 2
3. azione modulatoria diretta presinaptica:
alfa2 delta ligandi (gabapentin e pregabalin)
4. azione 1+2: **tapentadolo**, Metadone

ANALGESICI AD AZIONE SULLA FIBRA (ECTOPIA)

*amitriptilina, carbamazepina,
oxcarbazepina*

**Sito
ectopico**

GENERA gli impulsi del dolore
neuropatico periferico



Treatment recommendations for **peripheral neuropathic** pain adapted from recent guidelines and algorithms

Medication class/drug	Recommended stage of treatment	Dose range (mg/day) for maintenance
Antidepressants		
Tricyclics (nortriptyline, desipramine, amitriptyline, imipramine)	First	25-150; secondary amine tricyclic antidepressants are in favour (nortriptyline, desipramine)
Duloxetine	First or second	60-120
Venlafaxine	First or second	150-225
Paroxetine, citalopram, bupropion	Third	
Anticonvulsants		
Pregabalin	First	150-600
Gabapentin	First	1200-3600
Carbamazepine	First (only for trigeminal neuralgia)	200-1200
Lamotrigine	Second or third	200-400 (slow titration)
Oxcarbazepine	Second (only for trigeminal neuralgia)	600-1800 (fewer safety concerns)
Topiramate	Third	200-400
Valproate	Third	1000
Opioids*		
Oxycodone	Second or third	10-120
Morphine	Second or third	15-300
Tramadol	Second or third	200-400
Methadone	Second or third	15
Miscellaneous		
Topical lidocaine (patch 5%; gel)	First or second (only for localised areas of pain, focal neuropathy, allodynia)	1-3 patches/day applied for 12 h
Cannabinoids	Third	5-15
Topical capsaicin	Third	



Treatment recommendations for **central neuropathic** pain adapted from current evidence based literature

Medication class/drug	Recommended stage of treatment
Antidepressants	
Tricyclics (amitriptyline)	First or second
Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (duloxetine, venlafaxine)	First or second
Anticonvulsants	
Pregabalin	First or second
Gabapentin	First or second
Lamotrigine	Second or third (in pain after stroke)
Valproate	Third
Opioids*	
Levorphanol	
Miscellaneous	
Cannabinoids	Second (in multiple sclerosis)
Mexiletine	Third

*Second or third (no specification).

Antidepressant dosing for pain

Antidepressant	Dose range	Injectable	Comments
Amitriptyline (Laroxyl cp 10-25 mg, gtt)	10-150 mg	Yes	Sedation and hypotension are common; effective for insomnia
Imipramine (Tofranil cp 10, 25 mg)	10-200 mg	Yes	Sedating
Nortriptyline (Nortren cp 10-25 mg)	10-100 mg	No	Sedating, but less so than amitriptyline

1. patient responses are variable and often idiosyncratic
2. lack of complete relief should not be interpreted as treatment failure



Anticonvulsant dosing for pain

	Dose range	Dosing interval
Gabapentin	300-3,600 mg/day	At bedtime to four times daily
Carbamazepine	100-1,600 mg/day	Twice a day to four times daily
Lamotrigine	150-500 mg/day	Twice daily
Phenytoin	100-300 mg/day	Daily
Topiramate	25-400mg /day	Twice daily
Valproate	150-3,000 mg/day	Three times daily
Clonazepam	1-10 mg/day	Twice daily
Oxcarbazepine	300-2,400 mg/day	Twice daily
Zonisamide	100-400 mg/day	Twice daily (daily)

Farrar, JT, Oncology 2001;1:45 513.

Anticonvulsant dosing for pain

- **Gabapentin** : Neurontin cp 100,300,400 mg
- **Carbamezapina**: Tegretol cp 200, 400 mg
- **Lamotrigina** : Lamictal cp 5,25,50,100,200 mg
- **Fentoina**: Dintoina cp 100 mg
- **Topiramide**: Topamax cp 25,50,100,200 mg
- **Valproato**: Depakin bust 100,250,500,1000 mg, cp 300,500 mg
- **Clonazepam** : Rivotril cp 0.5,2 mg, gtt
- **Oxcarbazepina** : Tolep cp 300,600 mg
- **Zonisamide** : Zonegran cp 25,50,100 mg

Carbamazepine (Tegretol 200 -400mg)

- 100 mg twice daily the dose is escalated until pain is relieved, toxicity occurs, or the *safe serum concentration* ($12 \mu\text{g/mL}$) is exceeded.
- sedation, vertigo, ataxia, hyponatremia, nausea, and cutaneous reactions
- should have their complete blood counts and serum aminotransferases monitored

although the activity of anticonvulsants is generally limited, individual patients may respond dramatically

Gabapentin (Neurontin 100,300,400 mg)

- few side effects and no apparent drug interactions (serum concentrations do not to be monitored)
- 300 mg at bedtime, → 3600 mg per day

Pregabalin (Lyrica 25,50,75,100, 150,300 mg)

- Indicazione e Dosaggio
 - Dolore neuropatico periferico e centrale negli adulti
 - Iniziare con 150 mg/die, aumentare a 300 mg/die dopo 3-7 giorni secondo risposta e tollerabilità osservata nel paziente, aumentabile a 600 mg dopo ulteriori 7 giorni

Common side effects of first line drugs for neuropathic pain

- **Tricyclic antidepressants (amitriptyline, nortriptyline, desipramine)**
 - Drowsiness
 - Confusion
 - Dry mouth
 - Orthostatic hypotension
 - Weight gain
 - Urinary retention
 - Screening electrocardiography is recommended before beginning treatment in patients over 40 years
- **α^2 - δ anticonvulsants (gabapentin and pregabalin)**
 - Drowsiness
 - Dizziness, cognitive or gait impairment
 - Peripheral oedema
- **Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (duloxetine, venlafaxine)**
 - Nausea
 - Dizziness
 - Dry mouth
 - Sexual dysfunction
- **Topical 5% lidocaine patch**
 - Mild skin reactions (such as redness or swelling under patch, erythema)

DOLORE NEUROPATICO

The American Journal of Medicine (2009) 122, S22–S32

O'Connor and Dworkin Guidelines for Treatment of Neuropathic Pain

S25

Table 1 Stepwise Pharmacologic Management of Neuropathic Pain

Step 1

- Assess pain and establish the diagnosis of NP (Dworkin et al., 2003; Cruccu et al., 2004); if uncertain about the diagnosis, refer to a pain specialist or neurologist
- Establish and treat the cause of NP; if uncertain about availability of treatments addressing NP etiology, refer to appropriate specialist
- Identify relevant comorbidities (e.g., cardiac, renal, or hepatic disease, depression, gait instability) that might be relieved or exacerbated by NP treatment, or that might require dosage adjustment or additional monitoring of therapy
- Explain the diagnosis and treatment plan to the patient, and establish realistic expectations

NP = neuropathic pain; NRS = numeric rating scale; SSNRI = selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor; TCA = tricyclic antidepressant.
Reprinted with permission from *Pain*.¹³

DOLORE NEUROPATICO

The American Journal of Medicine (2009) 122, S22–S32

O'Connor and Dworkin Guidelines for Treatment of Neuropathic Pain

S25

Table 1 Stepwise Pharmacologic Management of Neuropathic Pain

Step 2

- Initiate therapy of the disease causing NP, if applicable
- Initiate symptom treatment with one or more of the following:
 - ➔ — Antidepressant medication: either secondary amine TCA (nortriptyline, desipramine) or SSNRI (duloxetine, venlafaxine)
 - ➔ — Calcium channel α_2 - δ ligand: either gabapentin or pregabalin
 - ➔ — For patients with localized peripheral NP: topical lidocaine used alone or in combination with 1 of the other first-line therapies
 - ➔ — For patients with acute NP, neuropathic cancer pain, or episodic exacerbations of severe pain, and when prompt pain relief during titration of a first-line medication to an efficacious dosage is required, opioid analgesics or tramadol may be used alone or in combination with 1 of the first-line therapies
- Evaluate patient for nonpharmacologic treatments, and initiate if appropriate

NP = neuropathic pain; NRS = numeric rating scale; SSNRI = selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor; TCA = tricyclic antidepressant.
Reprinted with permission from *Pain*.¹³

DOLORE NEUROPATICO :non tutti la pensano allo stesso modo.....

Table 4 Comparison of Neuropathic Pain Treatment Guidelines, Excluding Trigeminal Neuralgia*

Medication Class	NeuPSIG Guidelines	CPS Guidelines	EFNS Guidelines
Tricyclic antidepressants	First line	First line	First line for PPN, PHN, and CP
Calcium channel α_2 - δ ligands (gabapentin and pregabalin)	First line	First line	First line for PPN, PHN, and CP
SSNRIs (duloxetine and venlafaxine)	First line	Second line	Second line for PPN
Topical lidocaine	First line for localized peripheral NP	Second line for localized peripheral NP	First line for PHN if small area of pain/allodynia
Opioid analgesics	Second line except in selected circumstances [†]	Third line	Second-third-line for PPN, PHN, and CP
Tramadol	Second line except in selected circumstances [†]	Third line	Second-third-line for PPN and PHN

CP = central pain; CPS = Canadian Pain Society; EFNS = European Federation of Neurological Societies; NeuPSIG = Neuropathic Pain Special Interest Group; NP = neuropathic pain; PHN = postherpetic neuralgia; PPN = painful polyneuropathy; SSNRIs = selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors.

*Only medications considered first or second-line in 1 of the guidelines are presented.

[†]Opioid analgesics and tramadol were considered first-line options in the following circumstances: for the treatment of acute NP, episodic exacerbations of severe NP, neuropathic cancer pain, and during titration of a first-line medication in patients with substantial pain.

DOLORE NEUROPATICO

The American Journal of Medicine (2009) 122, S22–S32

Table 1 Stepwise Pharmacologic Management of Neuropathic Pain

Step 3

- Reassess pain and health-related quality of life frequently
- If substantial pain relief (e.g., average pain reduced to NRS $\leq 3/10$) and tolerable side effects, continue treatment.
- If partial pain relief (e.g., average pain remains NRS $\geq 4/10$) after an adequate trial (see Table 3), add 1 of the other first-line medications
- If no or inadequate pain relief (e.g., $<30\%$ reduction) at target dosage after an adequate trial (see Table 3), switch to an alternative first-line medication

Step 4

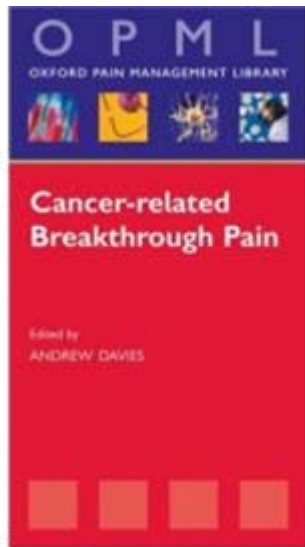
- If trials of first-line medications alone and in combination fail, consider second-line medications or referral to a pain specialist or multidisciplinary pain center

NP = neuropathic pain; NRS = numeric rating scale; SSNRI = selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor; TCA = tricyclic antidepressant.

Reprinted with permission from *Pain*.¹³

Break -Through Pain

Breakthrough Cancer Pain (BTcP) e strategie di trattamento



Breakthrough pain: **definizione**

aumento transitorio dell'intensità del dolore

***in pazienti con un dolore di base
ben controllato***

**dalla terapia analgesica somministrata
ad orari fissi**

Breakthrough pain

definito anche

Dolore transitorio

Dolore episodico

2002)

(EAPC Cancer

Dolore intercorrente

“Flare-up” (esplosione, vampata) di

DOLORE EPISODICO INTENSO (D.E.I.)



Dolore oncologico: incidenza

- **Dolore persistente in pazienti oncologici**
 - **malattia iniziale: 30-40%¹**
 - **malattia avanzata: 70-90%¹**

- ***Breakthrough cancer pain***
 - **50 al 90% in relazione allo stadio della neoplasia**

- **Definizione variabile, diagnosi per difetto**

Breakthrough Pain in the Management of Chronic Persistent Pain Syndromes

Lynn R. Webster, MD, FACPM, FASAM

■ THE AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE ■

- ② One of 4 Americans report some types of persistent pain and of those report pain, 42% say it has lasted longer than one year
- ② In a survey of 228 patients with diverse types of noncancer chronic pain, 74% experienced severe-to-excruciating BTP.
- ② Of 43 hospice patients with noncancer terminal disease who reported pain 63% also experienced BTP.



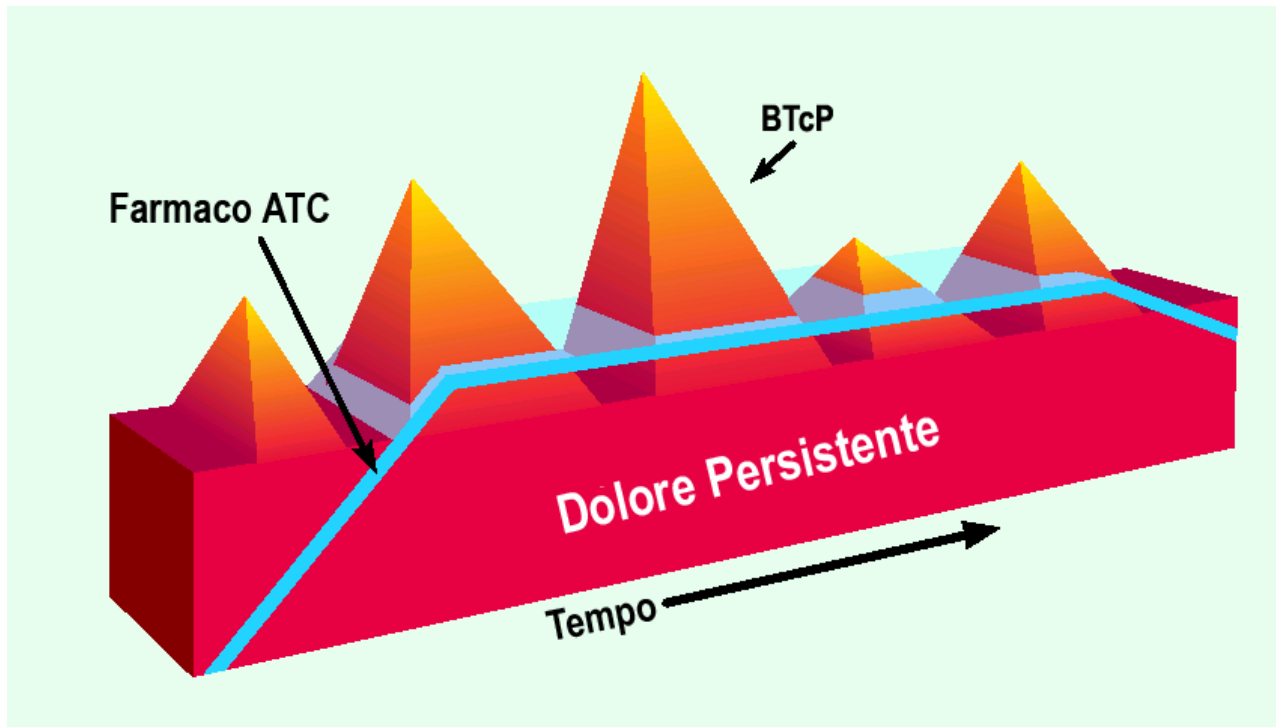
Componenti del dolore oncologico

Dolore di base o persistente

Dolore continuo che dura ≥ 12 h/die ed è gestito con i farmaci ATC (Around-The-Clock), ma a tempi prefissati durante la giornata

BreakThrough Cancer Pain (BTcP)

Esacerbazione transitoria del dolore, avvertita dal paziente oncologico il cui dolore di base è relativamente stabile ed adeguatamente controllato





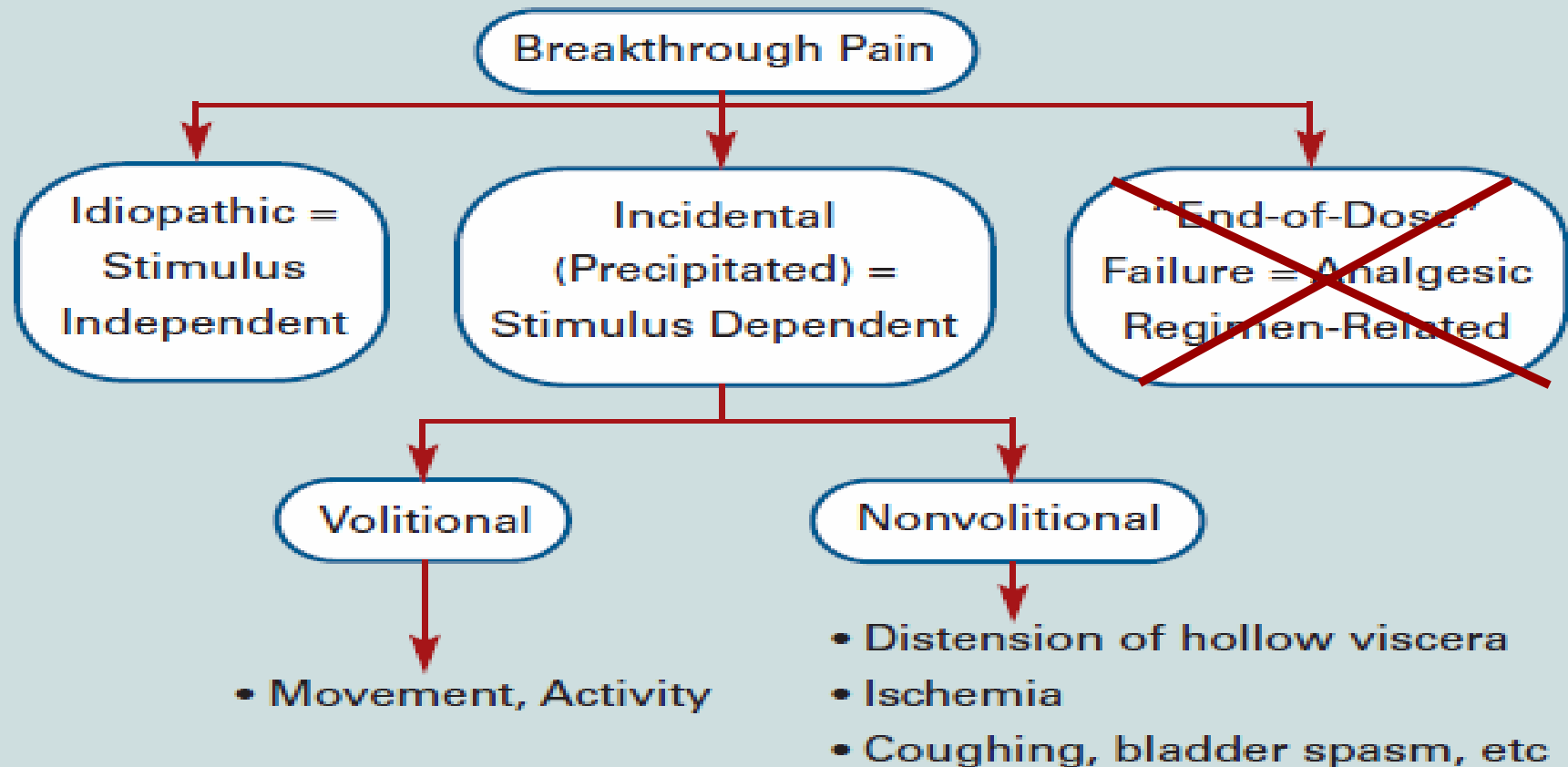
Etiology

Breakthrough Pain in the Management of Chronic Persistent Pain Syndromes

Lynn R. Webster, MD, FACPM, FASAM

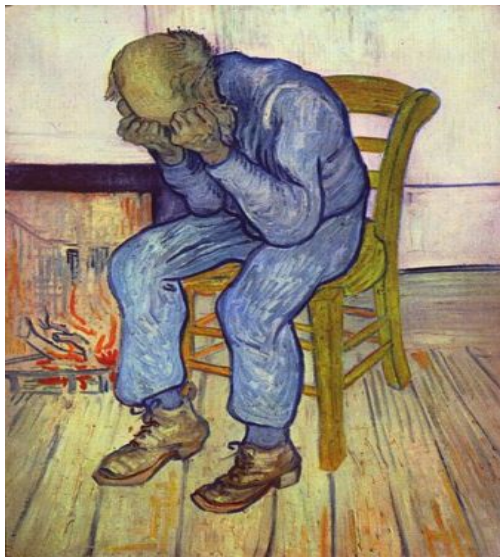
■ THE AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE ■

Sottotipi di BTP

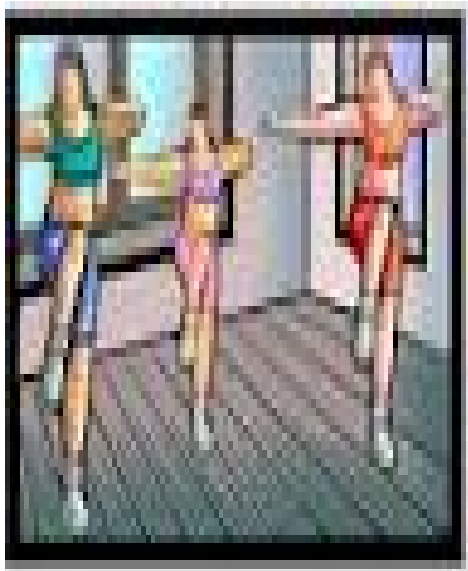


Meccanismi di produzione del BTP

**La forma più comune di BTP è il dolore incidente
dovuto al movimento causato da metastasi
ossee**



Nel caso di un dolore spontaneo o non volontario il farmaco va prescritto all'inizio dell'episodio



Nel caso di un dolore prevedibile o procedurale il farmaco potrebbe essere somministrato già prima che l'evento previsto si verifichi



Association for Palliative Medicine (APM)

Linee-guida per la gestione del BTcP

- I pazienti oncologici devono essere valutati per la presenza di BTcP
- Nei pazienti con BTcP, questo dolore deve essere valutato e periodicamente ri-valutato in maniera specifica
- La gestione del BTcP deve essere personalizzata
- Vanno considerati il trattamento della causa sottostante il dolore e il trattamento dei fattori precipitanti
- Va presa in considerazione la variazione del regime analgesico per il dolore di base (ATC)
- Gli oppioidi sono “il farmaco rescue” di scelta nella gestione del BTcP
- La posologia dell’oppioide “rescue” va stabilita mediante titolazione individuale
- Nella gestione del BTcP possono essere utili metodi non-farmacologici, analgesici non-oppioidi e tecniche di intervento

Caratteristiche del BTcP

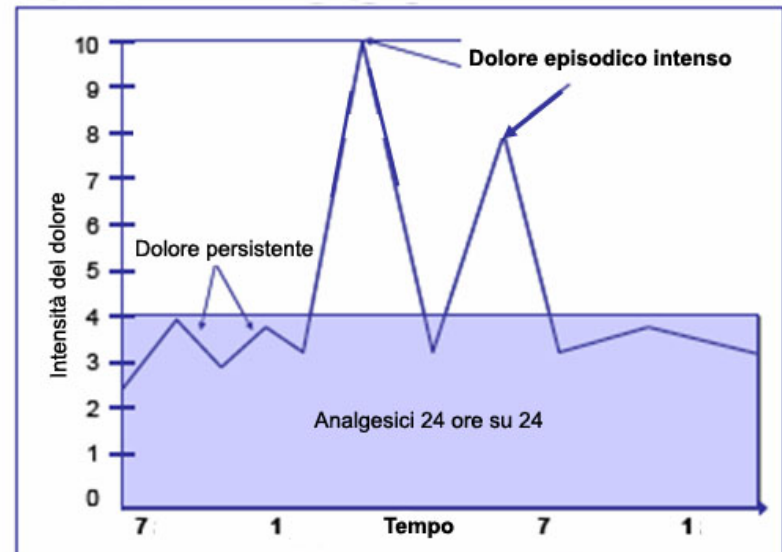
Quadro temporale

- Episodi (mediana) – 4/die (range 1-6/die)
- Comparsa del picco – da 3 minuti (43% di 53 pazienti) a 5 minuti
- Durata mediana – 30 minuti (range 1-240 min)

Intensità

- Lieve - 16% ($n=58$)
- **Moderata - 46% ($n=167$)**
- **Severa - 36% ($n=128$)**
- Atroce - 2% ($n=8$)

Figura 1. Dolore episodico intenso ("Breakthrough Pain")^{25,26}



Breakthrough Pain in the Management of Chronic Persistent Pain Syndromes

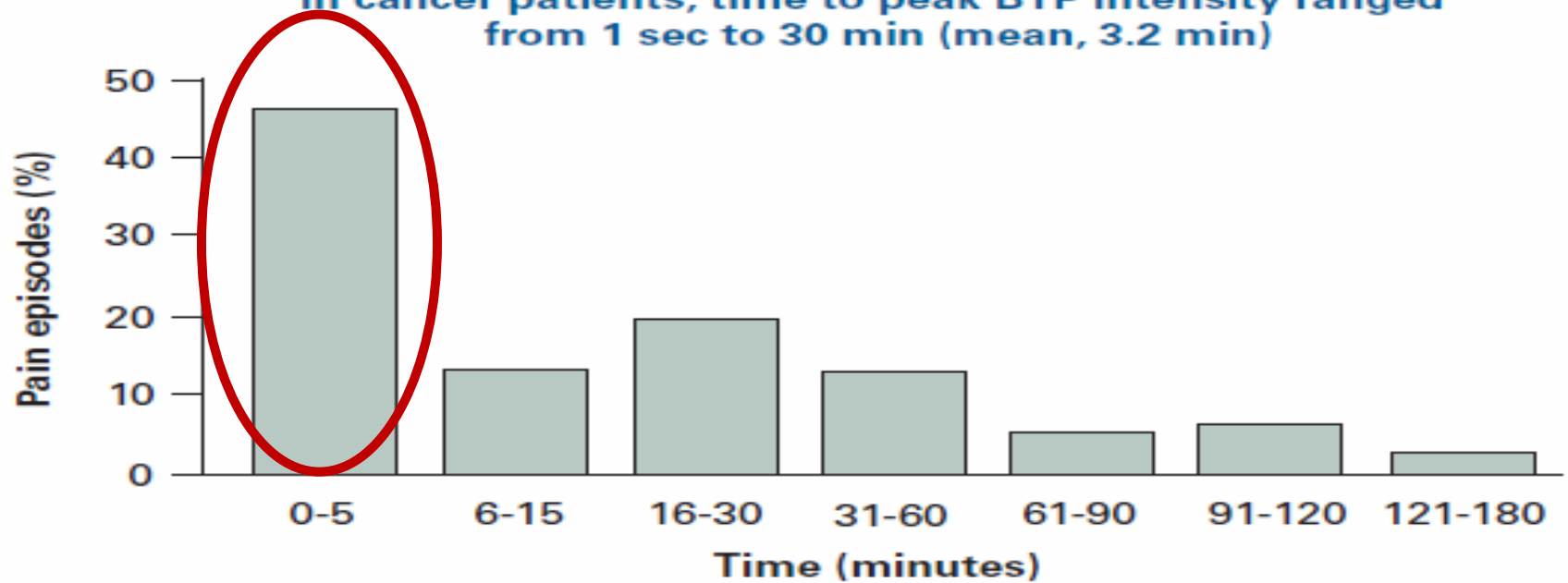
Lynn R. Webster, MD, FACPM, FASAM

■ THE AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE ■

■ Figure 1. Onset of Breakthrough Pain (BTP)—Time From First Perception of Pain to Maximal Intensity

Time to peak BTP intensity ranged from <1 to 180 min
(mean, 26.5 min; median, 10 min)

In cancer patients, time to peak BTP intensity ranged
from 1 sec to 30 min (mean, 3.2 min)



Reprinted with permission from Portenoy RK, et al. *J Pain*. 2006;7:587.



Valutazione del BTcP

Obiettivi

- Determinare l'eziologia del dolore (ad es. correlato o meno alla neoplasia)
- Determinare la fisiopatologia del dolore (ad es. nocicettivo, neuropatico, misto)
- Determinare i fattori correlati al dolore che possono indicare/controindicare una particolare forma di trattamento
- Determinare i fattori correlati al paziente che possono indicare/ controindicare una particolare forma di trattamento



Valutazione del BTcP

Valutazione¹

- Storia del dolore
 - Frequenza
 - Sede
 - Durata
 - Severità/intensità
 - Fattori che lo alleviano
 - Fattori precipitanti
 - Irradiazione
 - Caratteristiche/qualità
 - Fattori che lo aggravano
 - Sintomi fisici associati

Ri-valutazione²

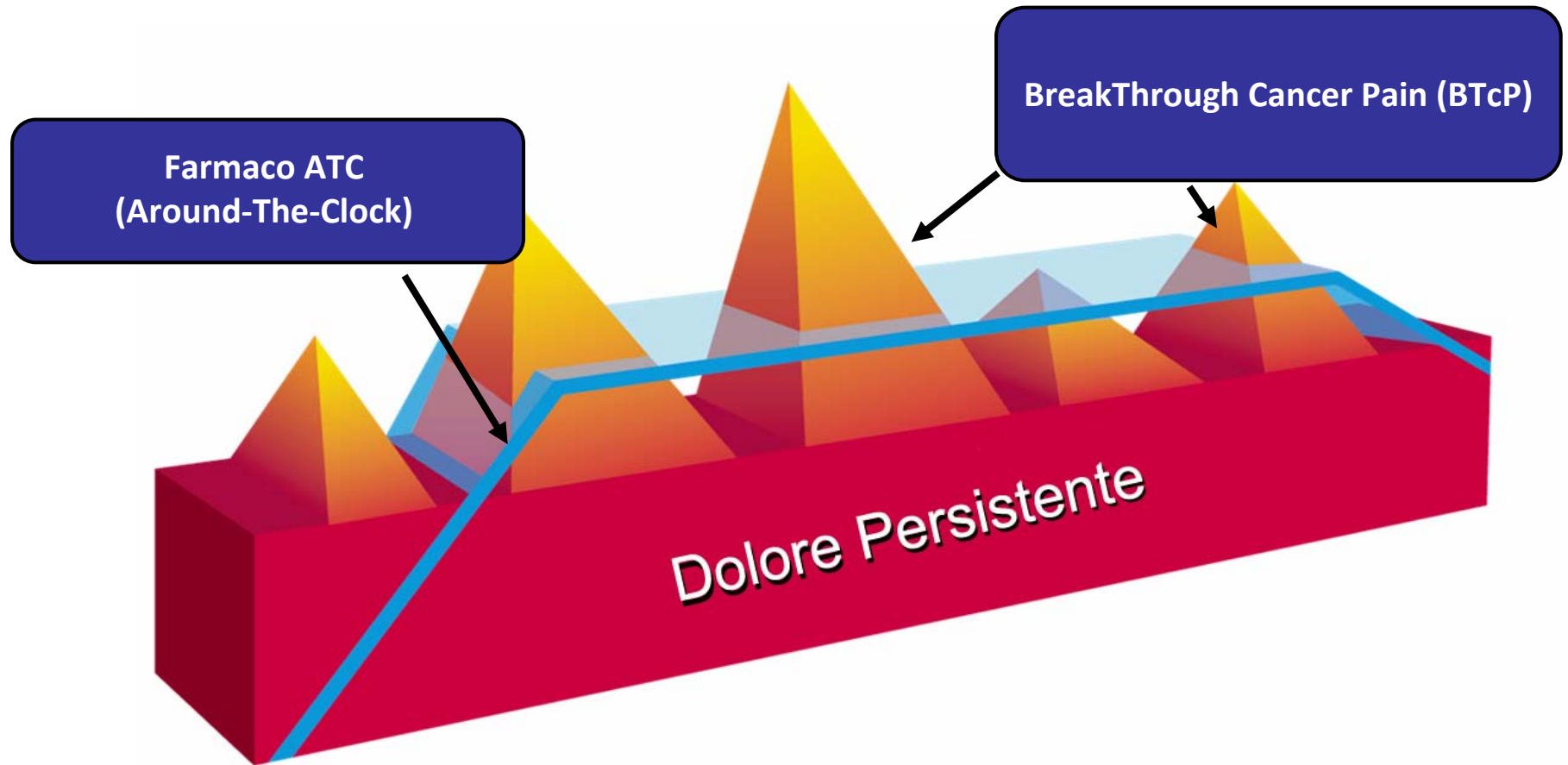
- Valutare se il BTcP è cambiato
- Valutare l'efficacia dei farmaci (inclusi quelli ATC)
- Valutare la tollerabilità dei farmaci

¹Foley K.M. In: Oxford Textbook of Palliative Medicine (3rd ed). 2004. Oxford University Press, Oxford, 298-316

²Davies A. In: The Effective Management of Cancer Pain (2nd ed). 2002. Aesculapius Medical Press, London, 23-8

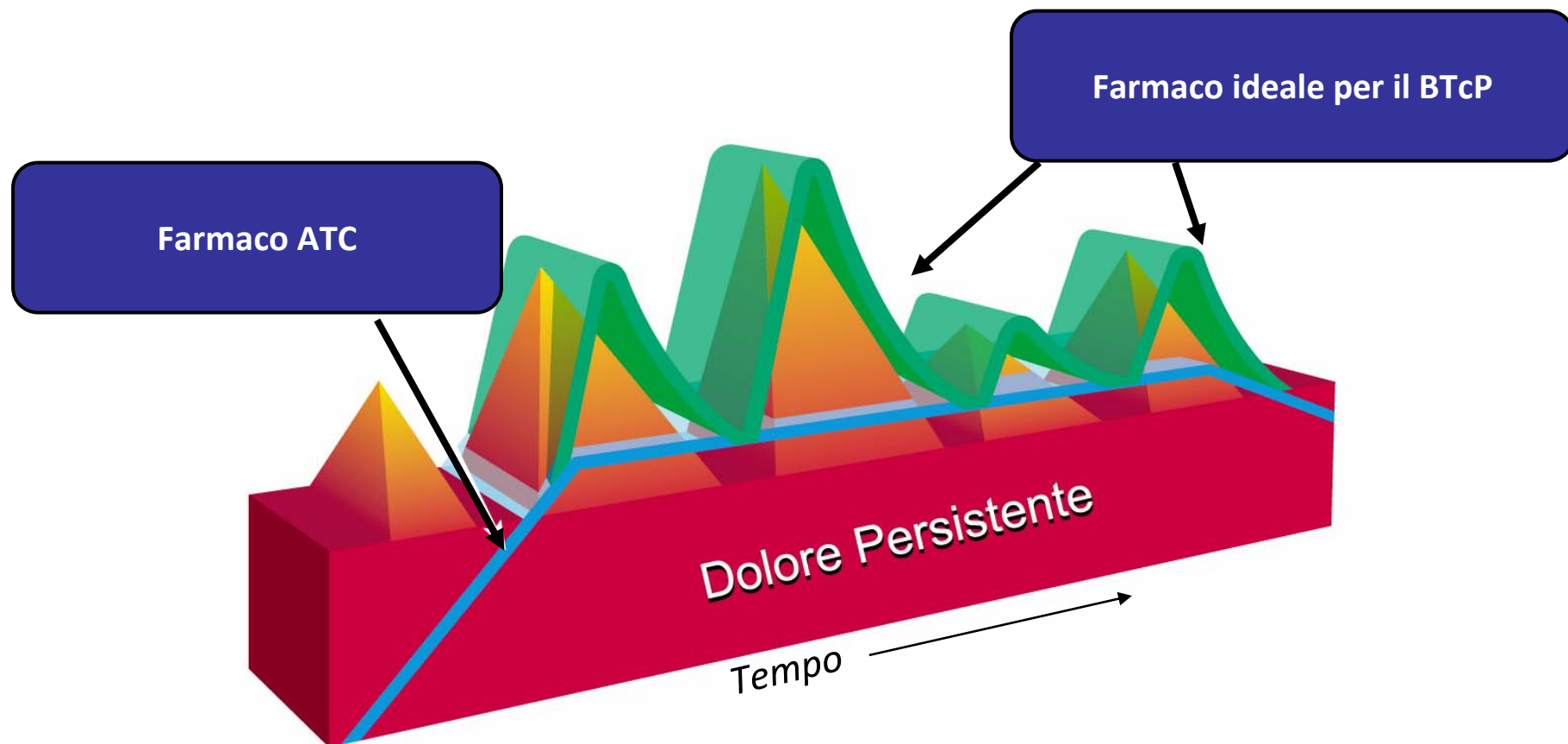
1° passo: Trattamento del dolore persistente

Farmaco ATC





2° passo: Trattamento mirato del BTcP





BTcP: Opzioni di trattamento

- Aumentare la posologia del farmaco ATC
- Aggiungere un altro trattamento al bisogno
 - Oppioidi
 - Non-oppioidi

The Rationale for a Multimodal Approach in the Management of Breakthrough Cancer Pain: A Review

Luiz Guilherme Soares, MD, and Vincent W. Chan, MD, FRCPC

American Journal of Hospice & Palliative Medicine® / Vol. 24, No. 5, October/November 2007

- Per la gestione del breakthrough pain si usano formulazioni ad effetto rapido, di breve durata e facile somministrazione
- Se la “*rescue medication*” dose sono più di 4 la dose giornaliera deve essere ricalcolata

Terapia del BTP

- **Una dose extra, al bisogno di oppioidi a breve rilascio è il mezzo più comune per controllare l'insorgenza del BTP**
- **Le dosi extra possono essere usate anche prima dell'evento prevedibile, come l'esecuzione di movimenti**



***Opioids is gold
therapy for the
management of
BTP***



La morfina non è il trattamento appropriato per il BTcP

European Association for Palliative Care, 2002

- **“Il tempo per l’azione di picco degli oppioidi somministrati per via orale è di circa 60 minuti e non è adatto per dolori con inizio e durata brevi”**

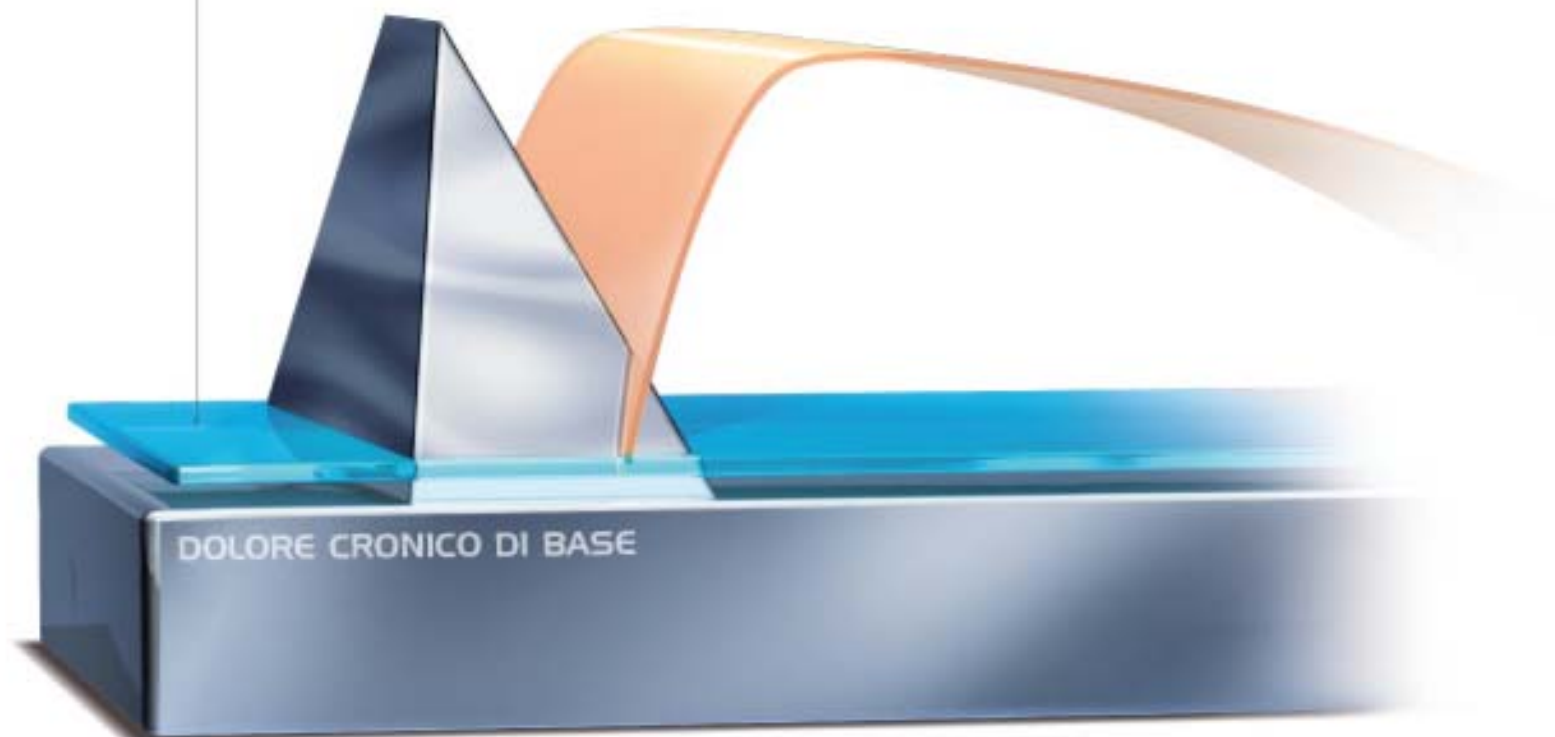
Association for Palliative Medicine (Gran Bretagna e Irlanda), 2008

- **“In altri termini, gli oppioidi orali non sono il farmaco rescue ottimale per la maggior parte degli episodi di BTcP”**

PROFILO DI MORFINA PER OS

Profilo analgesico della morfina a rilascio immediato in rapporto al tipico profilo del BTcP ⁽²⁰⁾

Terapia analgesica di base



- Episodio tipico di BTcP
- Trattamento con morfina per via orale

Terapia ideale del BTP

- Insorgenza rapida
- Breve durata d'azione
- Effetti collaterali minimi
- Non - invasiva, di facile uso
- Rapporto Costo - efficacia

→ Oppioidi giusti

→ Giusto dosaggio



BTcP: Opzioni di trattamento

Oppioidi: LAO, SAO o ROO??

- Obiettivi

- Buona efficacia – per coprire un'intensità del dolore da moderata a severa
- Inizio d'azione rapido, paragonabile a quella del BTcP
- Breve durata dell'effetto

Aumentare l'oppioide a lunga durata di azione (LAO)

• *Di fine dosaggio* → *SI*

• *BTcP¹* → *NO*
aumentano il rischio di accumulo

Aggiungere un oppioide a breve durata di azione (SAO)

• *Gli oppioidi tradizionali a rilascio non-modificato (SAO o IR) richiedono 30-60 minuti per agire e durano 3-6 ore*

• *Esistono 2 oppioidi a rapida azione (ROO), l'OTFC e l'FBT**

*A settembre 2008, soltanto due trattamenti hanno l'indicazione per il BTcP

IR = rilascio immediato (Immediate Release); OTFC = fentanil citrato transmucosale orale (Oral Transmucosal Fentanyl Citrate); FBT = Compresse boccali di fentanil (Fentanyl Buccal Tablets)

Oppioidi disponibili in Italia per la terapia del dolore

- **Idromorfone orale: Jurnista cp RP 4,8,16,32,64 mg (1 cp/24 ore)**
- **Buprenorfina : Temgesic subl (cp 0.2 mg), parenterale (fiale 0.3 mg), transdermica (Transtec 35,52.5,70 ug/hr ogni 72 -96 ore)**
- **Morfina a breve rilascio orale : Oramorph fialoidi 10 e 30 mg**
- **Morfina a lento rilascio orale: MS Contin 10,30,60,100 mg**
- **Morfina parenterale : morfina cloridrato fiale 10 mg**
- **Ossicodone a breve rilascio (+325 mg paracetamolo) : Depalgos 5, 10 , 20 mg**
- **Ossicodone a lento rilascio : Oxycontin cpr RP 5,10,20,40,80 mg (ogni 12 ore)**
- **Ossicodone a lento rilascio + Naloxone : Targin cp RP 5+2.5; 10+5;20+10 mg)**
- **Metadone orale (flaconi 5,10,20,60 mg), parenterale (Eptadone f. 10 mg)**
- **Fentanyl TTS transdermico : Durogesic , Matrifen 12,25,50,75,100 ug/hr ogni 72 hr**
- **Fentanyl transmucosale :**
 - cp sublinguali : **Abstral 100,200,300,400,600 ug**

ROO (rapid onset opiates)

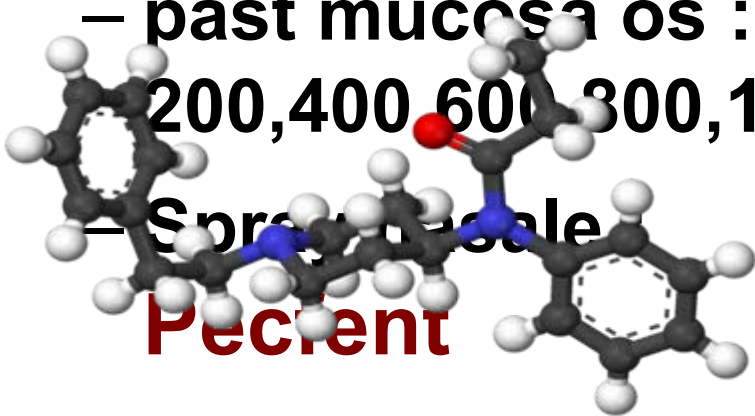
- **Fentanyl transmucosale :**

- cp sublinguali : **Abstral** 100,200,300,400,600 ug

- cp mucosa os : **Effentora** 100,200,400,600,800 ug

- past mucosa os : **Actiq** 200,400,600,800,1200,1600 ug

- Spray transmucosale : **Instanyl** (50,100,200 ug) , (100,400 ug)



Pectolone

Tutti uguali?

Principali dati farmacocinetici e tempo di somministrazione dei farmaci indicati per il trattamento del BTcP

	ACTIQ	EFFENTORA	ABSTRAL	PECFENT	Instanyl INFS ⁽⁷⁾
Tempo di somministrazione	15 minuti	14-25 minuti	Non riportato	Immediato	Immediato
T _{max} (mediana)	20-40 minuti (range 20-480)	46,8 minuti (range 20-240)	22,5-240 minuti	15-21 minuti	12-15 minuti
Biodisponibilità	50%	65% (±20%)	70% (stima)	120% rispetto a OTFC 200 µg	89%

OTFC: Oral Transmucosal Fentanyl Citrate (pastiglie per mucosa orale con applicatore); FBT: Fentanyl Buccal Tablet (cpr orosolubili); FST: Fentanyl Sublingual Tablet (cpr sublinguali);
FPNS: Fentanyl Pectin Nasal Spray; INFS: IntraNasal Fentanyl Spray.

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

RACCOMANDAZIONI EAPC

Il Fentanyl citrato orale Transmucosale (OFTC) è un trattamento efficace per il “breakthrough pain” in pz. stabilizzati con dosi regolari di morfina os. o di un oppiaceo alternativo del 3° gradino.

Sublingual fentanyl (*ABSTRAL*)



Fentanyl cp sublinguali : 100,200,300,400,600 ug



Actiq



Pastiglia per mucosa orale con applicatore incorporato

Una pastiglia contiene 200-400-600 -800-1200-1600 mcg di fentanil (come citrato).(OTFC)

Actiq consiste di una matrice costituita da una polvere compatta di colore bianco, fissata con colla commestibile ad un applicatore di plastica radio-opaca, resistente alla rottura e contrassegnato dal dosaggio.

Fentanil citrato orosolubile



- EFFENTORA® 100 micrograms buccal tablets
- EFFENTORA® 200 micrograms buccal tablets
- EFFENTORA® 400 micrograms buccal tablets
- EFFENTORA® 600 micrograms buccal tablets
- EFFENTORA® 800 micrograms buccal tablets

INSTANYL 100 MCG/DOSE SPRAY NASALE, SOLUZIONE

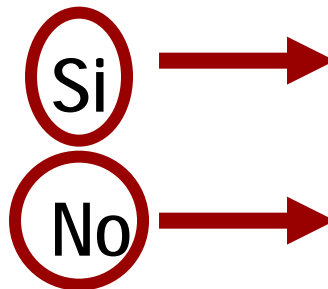
Titolazione della dose

Iniziare con 50 mcg

Usare una dose di Instanyl

Aspettare 10 minuti

**Adeguate
miglioramento del
dolore con una dose
di Instanyl ?**



Dose trovata

**Ripetere il trattamento.
Somministrare una seconda
dose uguale.
Considerare la successiva
dose più alta .**

TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE *RAPID ONSET OPIOIDS* (ROO)

Dati da RCP* (7-II)

ROO	Tempo
INSTANYL (INFS) ⁽⁷⁾	IMMEDIATO
FPNS ⁽⁹⁾	immediato
FBT ⁽¹⁰⁾	14-25'
FST ⁽¹¹⁾	non riportato
OTFC ⁽⁸⁾	15'

ROO: DOSAGGI E TEMPO DI ASSUNZIONE DI UNA SECONDA DOSE
(titolazione o terapia di mantenimento) 

ROO	Dosaggi (μ g)	Tempo per la 2° dose
INFS ⁽⁷⁾	50, 100, 200	10'
FPNS ⁽⁹⁾	100, (200), 400, (800)	\geq 4 ore 
FBT ⁽¹⁰⁾	100, 200, 400, 600, 800	30'
FST ⁽¹¹⁾	100, 200, 300, 400, 600, 800	15-30'
OTFC ⁽⁸⁾	200, 400, 600, 800, 1200, 1600	30'

INFS: intranasal fentanyl spray; FPNS: fentanyl pectin nasal spray; FBT: fentanyl buccal tablets;
FST: fentanyl sublingual tablets; OTFC: oral transmucosal fentanyl citrate



Instanyl 50, 100, 200 mcg

Confezioni da 10 e 20 dosi

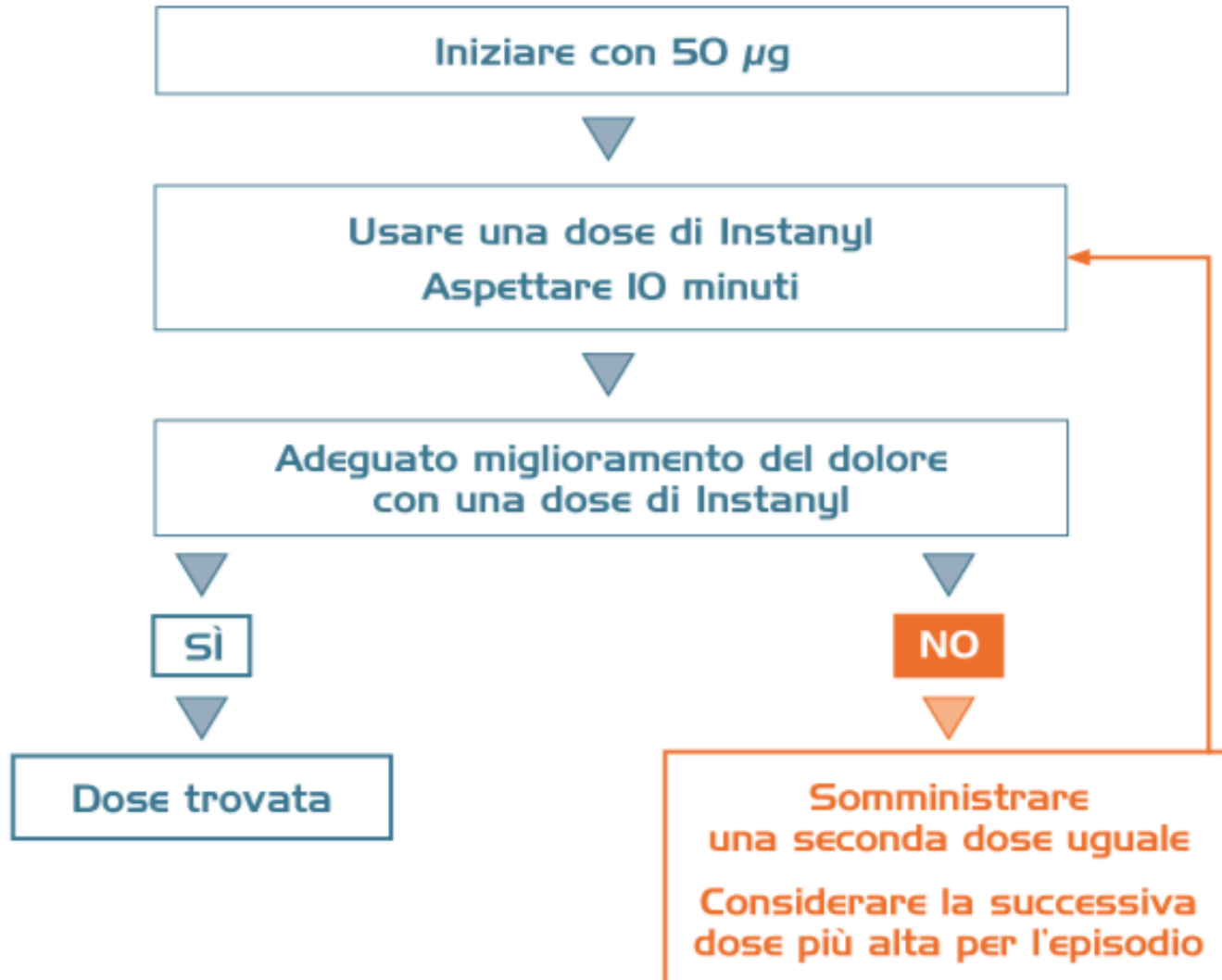
INSTANYL, FENTANYL SPRAY NASALE IN SOLUZIONE ACQUOSA, SI CARATTERIZZA PER:

- ▶ rapida attività analgesica ed efficace controllo del dolore ^(3,6)
- ▶ maggiore efficacia rispetto a tutti gli altri oppioidi usati nel BTcP a 15 e a 30 minuti dalla somministrazione ⁽⁴⁾
- ▶ assenza di gocciolamento nasale ⁽¹⁵⁾
- ▶ buona tollerabilità ⁽⁶⁾
- ▶ facile via di somministrazione ⁽³⁾
- ▶ nessun limite di validità dalla prima apertura ⁽⁷⁾

Confezioni da 10 e 20 dosi



Terapia del BTcP : Titolazione Instanyl





PecFent 100 e 400 microgrammi/erogazione spray nasale, soluzione

<i>Dose richiesta (ug)</i>	<i>Concentrazione del farmaco (ug)</i>	<i>Quantità</i>
100	100	Una erogazione somministrata in una narice
200	100	Una erogazione somministrata in ciascuna narice
400	400	Una erogazione somministrata in una narice
800	400	Una erogazione somministrata in ciascuna narice

Conclusioni

- Una gestione di successo del BTcP comporta:
 - Un'adeguata valutazione
 - Un adeguato trattamento
 - Un'adeguata *ri-valutazione*
- Il trattamento ideale del BTcP dovrebbe controllare efficacemente il dolore da moderato a severo, avere un inizio d'azione rapido e una durata di azione breve ed essere ben tollerato e di uso pratico
- La gestione del BTcP va *personalizzata* al singolo paziente

Trattamento invasivo

- IV gradino OMS? -

- Le correnti indicazioni al trattamento invasivo sono la persistenza di un dolore refrattario ai trattamenti sistemici e/o la manifestazione di effetti collaterali non tollerabili.

RACCOMANDAZIONI EAPC

La somministrazione SPINALE di oppiacei in combinazione con ANESTETICI LOCALI, o CLONIDINA va presa in considerazione nei pz.che ottengono una analgesia inadeguata o soffrono di effetti collaterali nonostante l'uso ottimale di oppiacei sistemici o FANS

(B)

CONCLUSIONI: MISURE SPECIALI

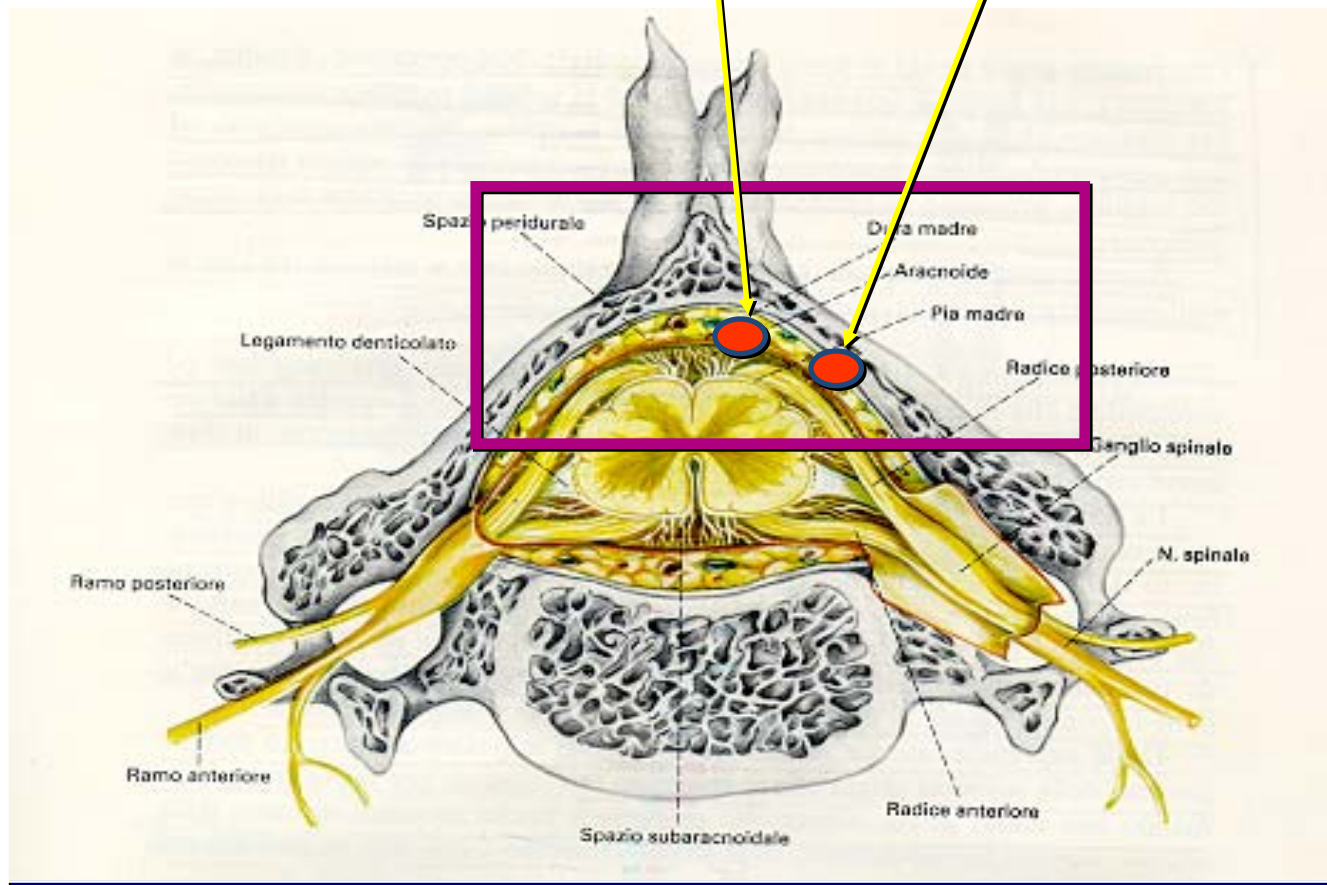
- 3) ***Interventi invasivi diretti all'interruzione delle "vie di comunicazione" del dolore*** fra i tessuti colpiti dall'infiltrazione neoplastica ed il S.N.C.

Sono proponibili in caso di dolore localizzato, ed in stadi di malattia non avanzata. Devono essere eseguiti, previo "consenso informato", da operatori esperti.

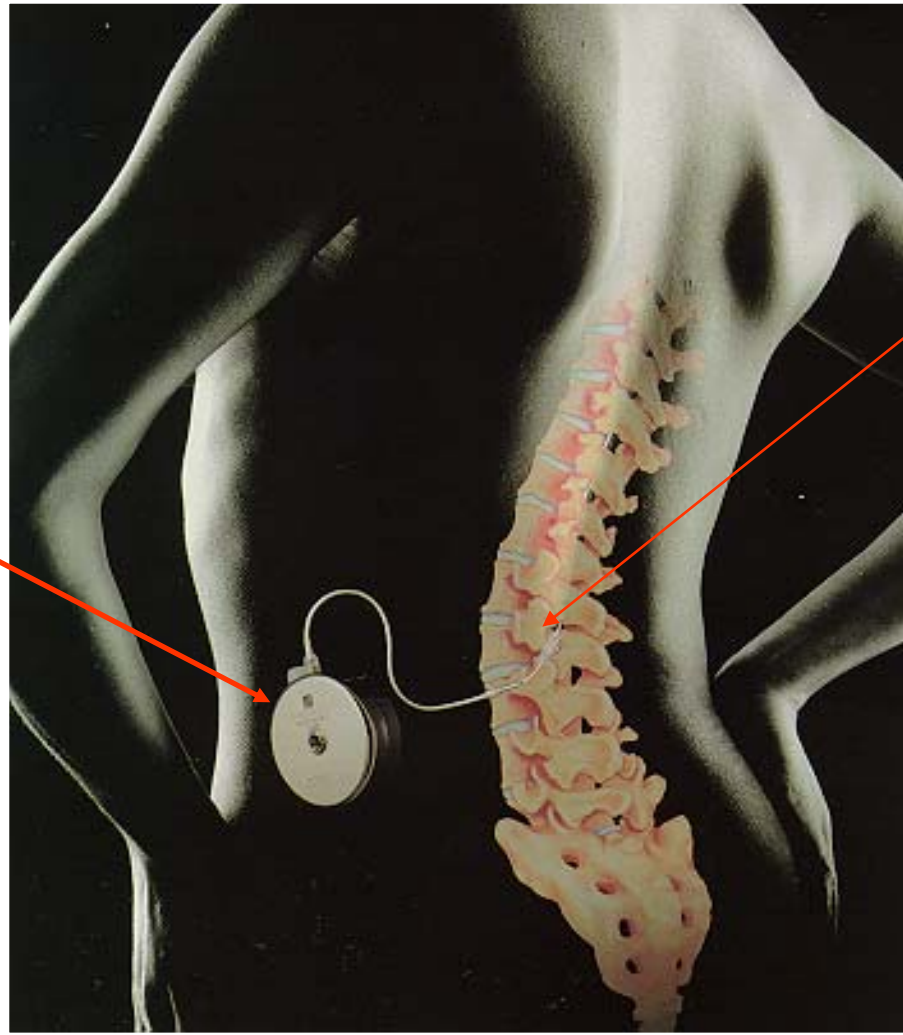
Neuromodulazione chimica spinale

Catetere epidurale

Catetere subdurale



Neuromodulazione chimica spinale



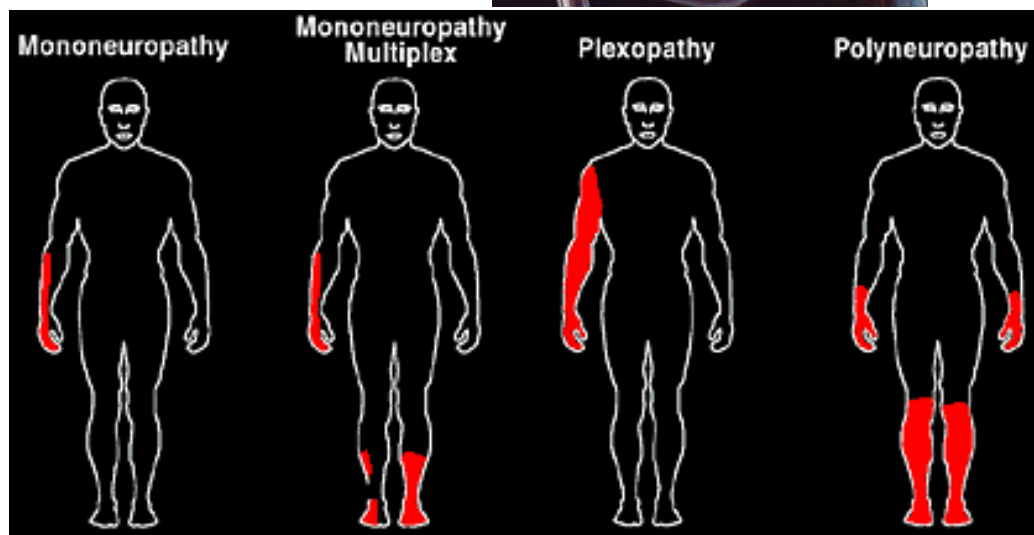
Pompa peristaltica
totalmente
impiantabile

Catetere
subaracnoideo

Riassuntino.....



Dolore Neuropatico



DOLORE NEUROPATICO

- Dati epidemiologici -

TIPOLOGIA	PREVALENZA/INCIDENZA
Tutti i tipi di dolore neuropatico	1 – 3 % della popolazione generale
Neuropatia diabetica periferica	Il 16-26% dei diabetici presenta dolore cronico neuropatico
Neuropatia post erpetica	20% (10-50%) dei pazienti con HZ. L'incidenza aumenta con l'età



Farmaci per il dolore neuropatico

DULOXETINA, VENLAFAXINA (1-3) ●●

(antidepressivi SNRIs)

Inibiscono il reuptake di serotonina e noradrenalina

MORFINA, OSSICODONE (1,3,6) ●●

(analgesici oppioidi)

Agiscono a livello pre-sinaptico come agonisti dei recettori oppioidi

GABAPENTIN, PREGABALIN (1-3,8) ●●

(antiepilettici)

Bloccano i canali Ca⁺⁺ pre-sinaptici

AMITRIPTILINA (1-3) ●●

(antidepressivo triciclico)

A livello ectopico blocca i canali Na⁺⁺

A livello sinaptico inibisce il reuptake di serotonina e noradrenalina

PARACETAMOLO (1,4,5) ●

Inibisce selettivamente la COX-3, la liberazione di PGE₂ e la sintesi di ossido nitrico (NO)

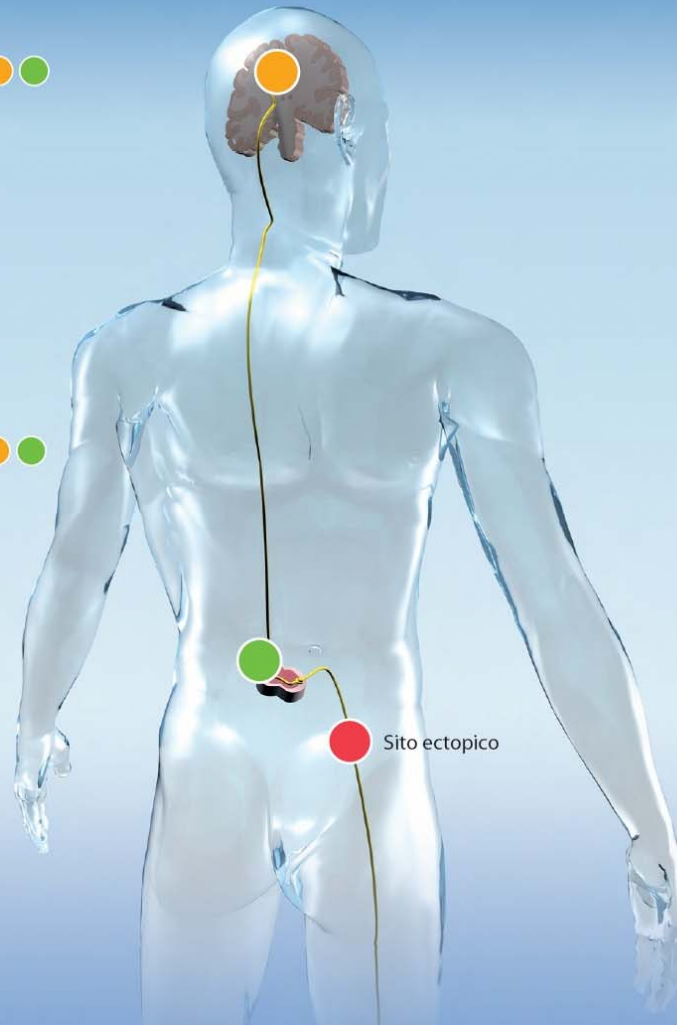
TRAMADOLO (1,3,4,7) ●●

A livello sinaptico attiva i recettori oppioidi μ , δ e κ , inibisce la ricaptazione neuronale della noradrenalina e aumenta il rilascio di serotonina

CARBAMAZEPINA, OXCARBAZEPINA (1,2) ●●

(antiepilettico)

Agiscono a livello ectopico bloccando i canali Na⁺⁺



Bibliografia

1. Attal N et al. Eur J Neurol 2010; 17(9): 1113-e88.
2. Beydoun A, Backonja MM. J Pain Symptom Manage 2003; 25:518-530.
3. Jefferies K. Semin Neurol 2010; 30(4): 425-432.
4. Pérez-Cajarville J et al. Dolor 2006; 21: 100-110.
5. Chandrasekaran NV et al. Proc Natl Acad USA 2002; 99(21):13926-13931.
6. Welch SP, Martin BR. Oppioidi e analgesici non oppioidi. In: Craig C, Stitzel RE. Farmacologia moderna con applicazioni cliniche. Antonio Delfino Editore 2000.
7. Mattia C et al. Minerva Med 2008; 99: 369-390.
8. Hayashida K et al. Anesthesiology 2008; 109(6): 1077-1084.

- Attività a livello centrale
- Attività a livello spinale
- Attività a livello ectopico



Treatment recommendations for **peripheral neuropathic** pain adapted from recent guidelines and algorithms

Medication class/drug	Recommended stage of treatment	Dose range (mg/day) for maintenance
Antidepressants		
Tricyclics (nortriptyline, desipramine, amitriptyline, imipramine)	First	25-150; secondary amine tricyclic antidepressants are in favour (nortriptyline, desipramine)
Duloxetine	First or second	60-120
Venlafaxine	First or second	150-225
Paroxetine, citalopram, bupropion	Third	
Anticonvulsants		
Pregabalin	First	150-600
Gabapentin	First	1200-3600
Carbamazepine	First (only for trigeminal neuralgia)	200-1200
Lamotrigine	Second or third	200-400 (slow titration)
Oxcarbazepine	Second (only for trigeminal neuralgia)	600-1800 (fewer safety concerns)
Topiramate	Third	200-400
Valproate	Third	1000
Opioids*		
Oxycodone	Second or third	10-120
Morphine	Second or third	15-300
Tramadol	Second or third	200-400
Methadone	Second or third	15
Miscellaneous		
Topical lidocaine (patch 5%; gel)	First or second (only for localised areas of pain, focal neuropathy, allodynia)	1-3 patches/day applied for 12 h
Cannabinoids	Third	5-15
Topical capsaicin	Third	

Common side effects of first line drugs for neuropathic pain

- **Tricyclic antidepressants (amitriptyline, nortriptyline, desipramine)**
 - Drowsiness
 - Confusion
 - Dry mouth
 - Orthostatic hypotension
 - Weight gain
 - Urinary retention
 - Screening electrocardiography is recommended before beginning treatment in patients over 40 years
- **α^2 - δ anticonvulsants (gabapentin and pregabalin)**
 - Drowsiness
 - Dizziness, cognitive or gait impairment
 - Peripheral oedema
- **Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (duloxetine, venlafaxine)**
 - Nausea
 - Dizziness
 - Dry mouth
 - Sexual dysfunction
- **Topical 5% lidocaine patch**
 - Mild skin reactions (such as redness or swelling under patch, erythema)

Breakthrough pain

definito anche

Dolore transitorio

Dolore episodico

2002)

(EAPC Cancer

Dolore intercorrente

“Flare-up” (esplosione, vampata) di

DOLORE EPISODICO INTENSO (D.E.I.)



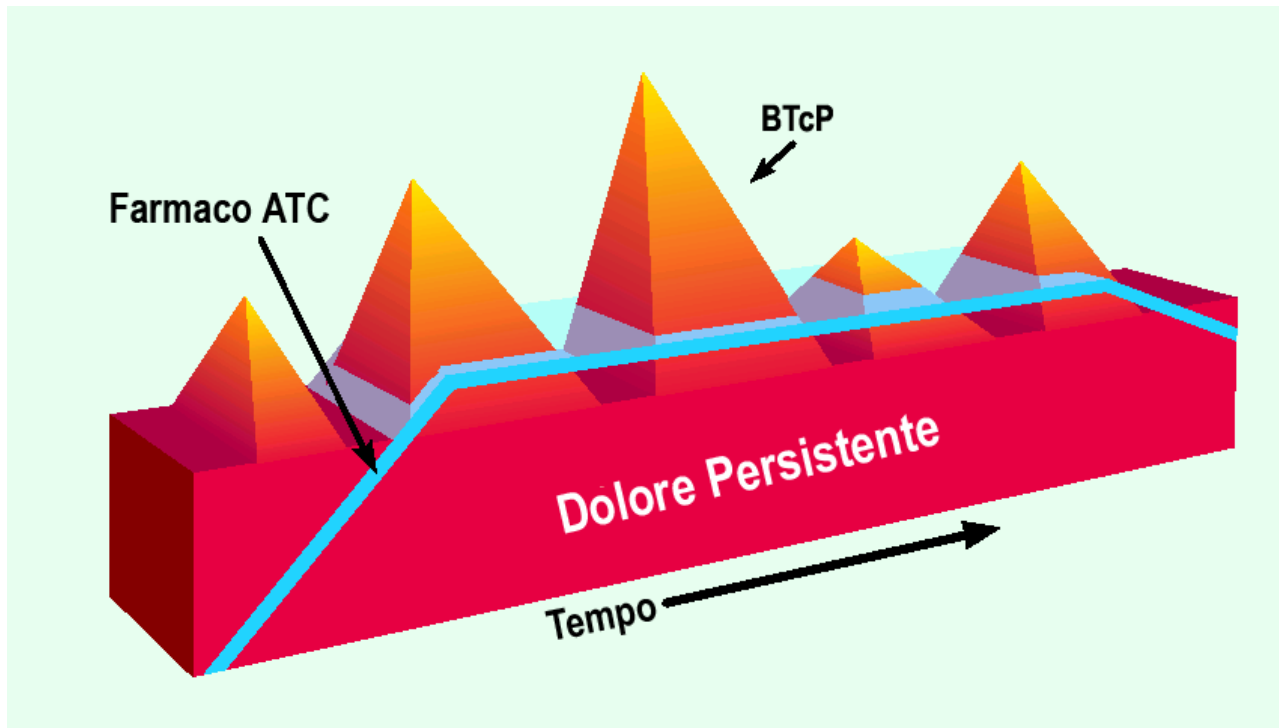
Componenti del dolore oncologico

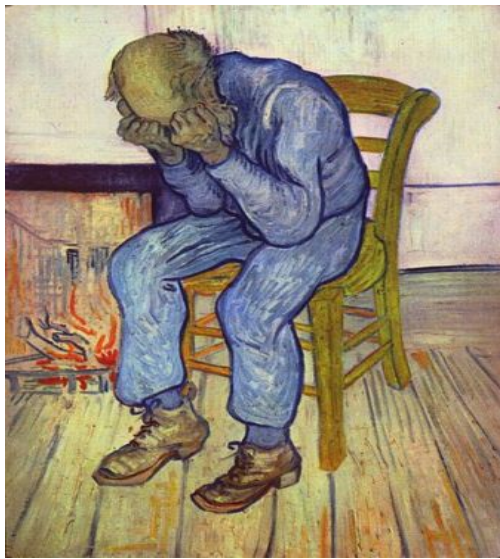
Dolore di base o persistente

Dolore continuo che dura ≥ 12 h/die ed è gestito con i farmaci ATC (Around-The-Clock), ma a tempi prefissati durante la giornata

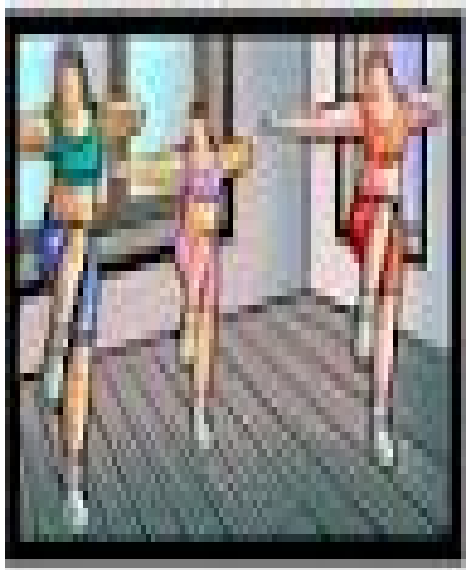
BreakThrough Cancer Pain (BTcP)

Esacerbazione transitoria del dolore, avvertita dal paziente oncologico il cui dolore di base è relativamente stabile ed adeguatamente controllato





Nel caso di un dolore spontaneo o non volontario il farmaco va prescritto all'inizio dell'episodio



Nel caso di un dolore prevedibile o procedurale il farmaco potrebbe essere somministrato già prima che l'evento previsto si verifichi

ROO (rapid onset opiates)

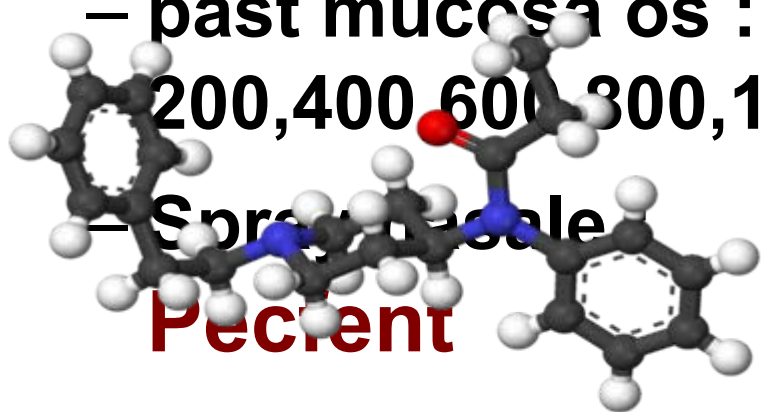
- **Fentanyl transmucosale :**

- cp sublinguali : **Abstral** 100,200,300,400,600 ug

- cp mucosa os : **Effentora** 100,200,400,600,800 ug

- past mucosa os : **Actiq** 200,400,600,800,1200,1600 ug

- Spray transmucosale **Instanyl** (50,100,200 ug) , (100,400 ug)





Association for Palliative Medicine (APM)

Linee-guida per la gestione del BTcP

- I pazienti oncologici devono essere valutati per la presenza di BTcP
- Nei pazienti con BTcP, questo dolore deve essere valutato e periodicamente ri-valutato in maniera specifica
- La gestione del BTcP deve essere personalizzata
- Vanno considerati il trattamento della causa sottostante il dolore e il trattamento dei fattori precipitanti
- Va presa in considerazione la variazione del regime analgesico per il dolore di base (ATC)
- Gli oppioidi sono “il farmaco rescue” di scelta nella gestione del BTcP
- La posologia dell’oppioide “rescue” va stabilita mediante titolazione individuale
- Nella gestione del BTcP possono essere utili metodi non-farmacologici, analgesici non-oppioidi e tecniche di intervento

