



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE
NEUROSCIENZE
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE
PSICHIATRIA, PSICATOLOGIA, PSICOLOGIA
E PSICOLOGIA DEL MARCHIO



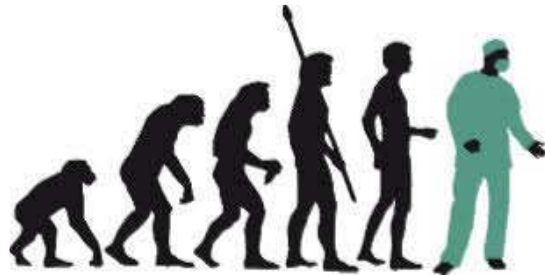
“Dolore e oppiacei: una corretta gestione per la tutela dei pazienti”

VIII CONGRESSO NAZIONALE FEDERSERD
“LA CLINICA DELLE DIPENDENZE”
9-11 OTTOBRE 2019, MILANO

Prof. Guido Mannaioni
Dr.ssa Cecilia Lanzi

9.10.2019

IL DOLORE COME MALATTIA



Il dolore In termini evolutivi è determinato dalla rapida attivazione dei nocicettori specializzati e ha svolto un ruolo protettivo, fungendo da sistema di allarme per stimoli pericolosi.

Mentre il **dolore infiammatorio è adattativo**, l'evoluzione non è riuscita a rendere conto della nostra capacità di sopravvivere a traumi e malattie tramite la medicina e la chirurgia. In questi contesti **il dolore** non ha più una funzione utile ma **diventa la malattia stessa**.

Il dolore cronico è un **grave problema sanitario** in Europa e nel mondo, quando non viene adeguatamente trattato riduce significativamente la capacità dei pazienti di partecipare alle normali attività quotidiane, influisce negativamente sul lavoro e contribuisce allo sviluppo di ansia e depressione.

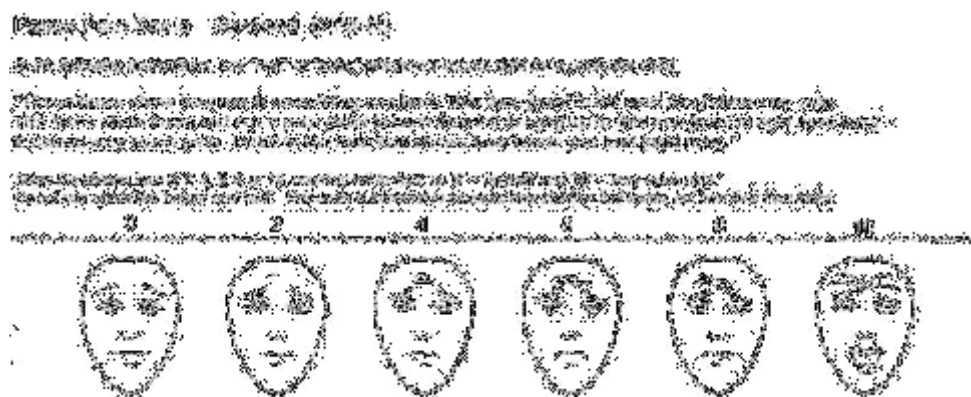
EPIDEMIOLOGIA DEL DOLORE

- Il **dolore cronico** è considerato tra le malattie più **invalidanti** e **costose** al mondo
- In Europa la **prevalenza del dolore cronico è in aumento del (25-30%)** e incide in modo significativo su vita sociale, attività quotidiana e lavorativa (Leadley et al, 2012).
- Nel **2006 la prevalenza era del 19%** e la maggior parte dei pazienti non riceve trattamenti specialistici e il 40% ha una gestione inadeguata del dolore (Breivik et al, 2006).
- **L'impiego di farmaci oppioidi nel dolore oncologico avanzato è mandatorio** (Caraceni et al, 2012) mentre rimane **controverso** per il **dolore cronico benigno** (Noble et al, 2008) e c'è evidenza di **manca di efficacia** e **comparsa di complicanze come tolleranza, dipendenza fisica e psicologica, abuso e deviazione** (Ballantyne et al, 2007; Just et al, 2016).

LA GESTIONE DEL DOLORE CRONICO

UN COMPITO NON FACILE

La comprensione delle esigenze individuali è essenziale per fornire un adeguato sollievo dal dolore, cioè l'obiettivo centrale di cura in tutti i pazienti con dolore cronico.



La prima e fondamentale distinzione per la gestione del dolore cronico è tra il dolore cronico oncologico e dolore cronico non oncologico, importanti sottogruppi includono pazienti con malattie reumatiche e/o ortopediche, sindromi dolorose causate dal cancro stesso e causate dal trattamento del cancro.

IL DOLORE CRONICO ONCOLOGICO

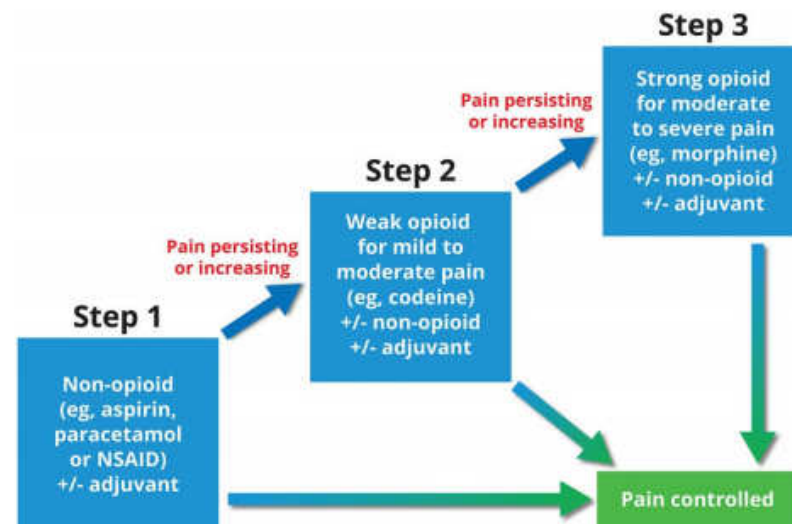
Il 35-45% dei pazienti prova dolore ad uno stadio precoce o già al momento della diagnosi di tumore o di altre malattie degenerative.

- Circa il 70% dei pazienti ha dolore in uno stadio avanzato della patologia.
- Quasi tutti i pazienti terminali hanno dolore.

Si utilizza la scala OMS

In relazione all'aumentare del dolore:

- A) **FANS**
- B) **Oppioidi deboli** (codeina, tramadolo)
- C) **Oppioidi forti** con o senza adiuvanti per il controllo degli effetti collaterali, e per garantire una buona qualità di vita



Il trattamento del dolore potrebbe rientrare nell'ambito delle cure palliative e pertanto essere naturalmente limitato nel tempo

IL DOLORE CRONICO BENIGNO

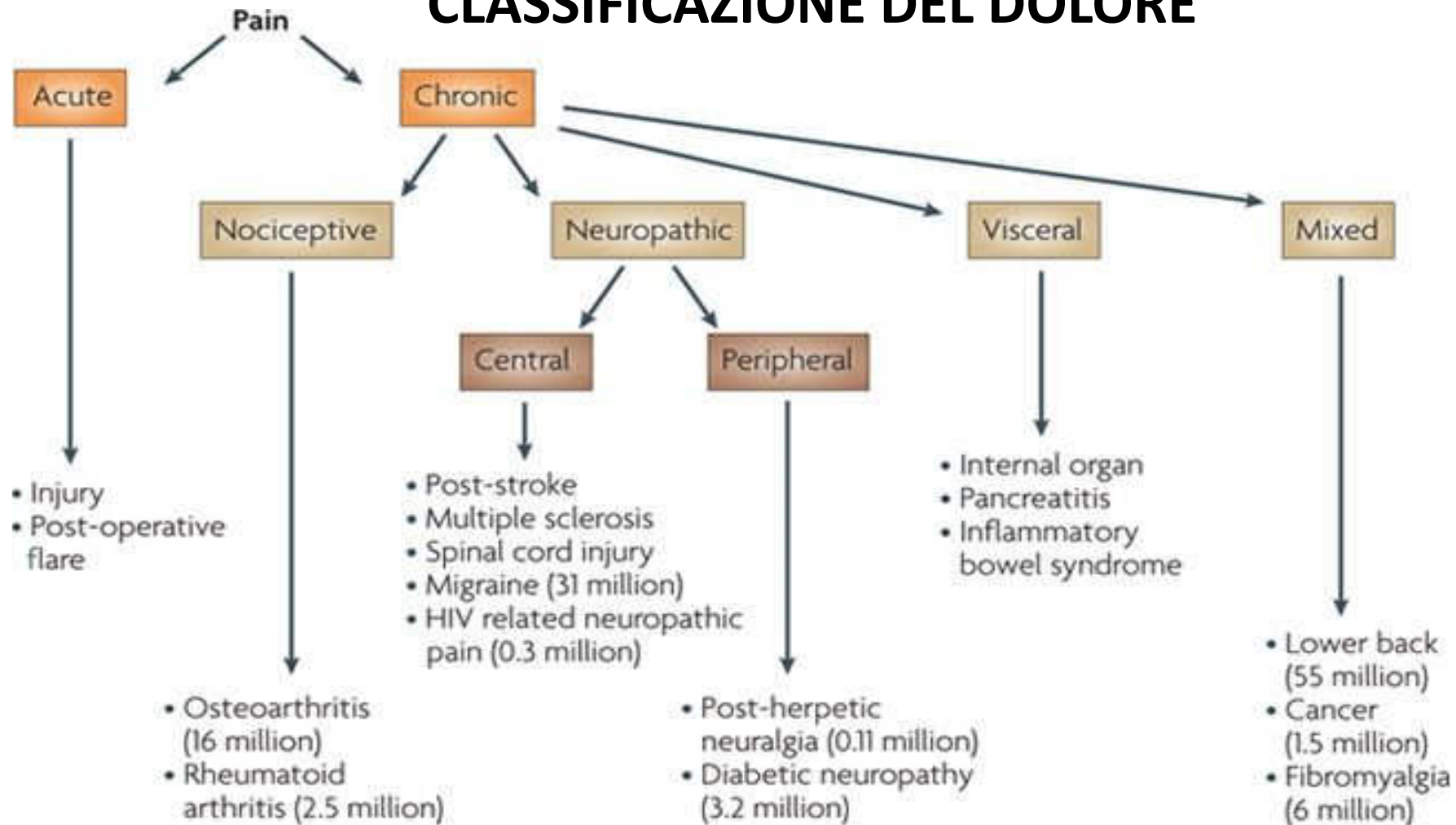
A differenza del dolore oncologico, il trattamento è di lunga durata e gli effetti collaterali sono importanti.

I farmaci utilizzati sono soprattutto i FANS (COX-1 e COX-2 inibitori), il paracetamolo e in patologie particolari anticorpi anti-TNF-alfa, antidepressivi e anticonvulsivanti.

Si sta facendo strada l'impiego di farmaci oppioidi anche nel dolore cronico benigno, soprattutto:

- quando gli effetti collaterali dei farmaci utilizzati sono inaccettabili (es. nell'anziano, nel nefropatico)
- quando il dolore non risponde ad altri trattamenti

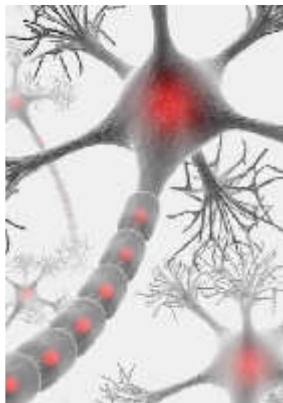
CLASSIFICAZIONE DEL DOLORE



IL DOLORE

Anche se è facile concettualizzare il dolore come omogenea entità, questo è eccessivamente semplicistico. In realtà ci sono diversi tipi, ciascuno con meccanismi fisiopatologici distinti

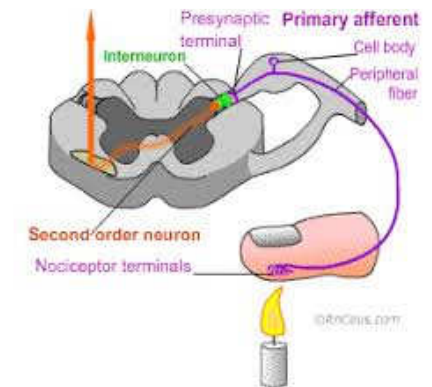
La classificazione più comune divide il dolore in due tipi principali:



DOLORE NEUROPATICO

Clinical characteristic	Neuropathic pain	Nociceptive pain
Cause	Injury to the nervous system, often accompanied by maladaptive changes in the nervous system	Damage or potential damage to tissues
Descriptors	Lancinating, shooting, electric-like, stabbing pain	Throbbing, aching, pressure-like pain
Sensory deficits	Common—for example, numbness, tingling, pricking	Uncommon; if present they have a non-dermatomal or non-nerve distribution
Motor deficits	Neurological weakness may be present if a motor nerve is affected; dystonia or spasticity may be associated with central nervous system lesions and sometimes peripheral lesions (such as complex regional pain syndrome)	May have pain induced weakness
Hypersensitivity	Pain often evoked by non-painful (allodynia) or painful (exaggerated response) stimuli	Uncommon except for hypersensitivity in the immediate area of an acute injury
Character	Distal radiation common	Distal radiation less common; proximal radiation more common
Paroxysms	Exacerbations common and unpredictable	Exacerbations less common and often associated with activity
Autonomic signs	Color changes, temperature changes, swelling, or sudomotor (sweating) activity occur in a third to half of patients	Uncommon

DOLORE NOCICETTIVO



ANTI-NOCICEZIONE E DOLORE

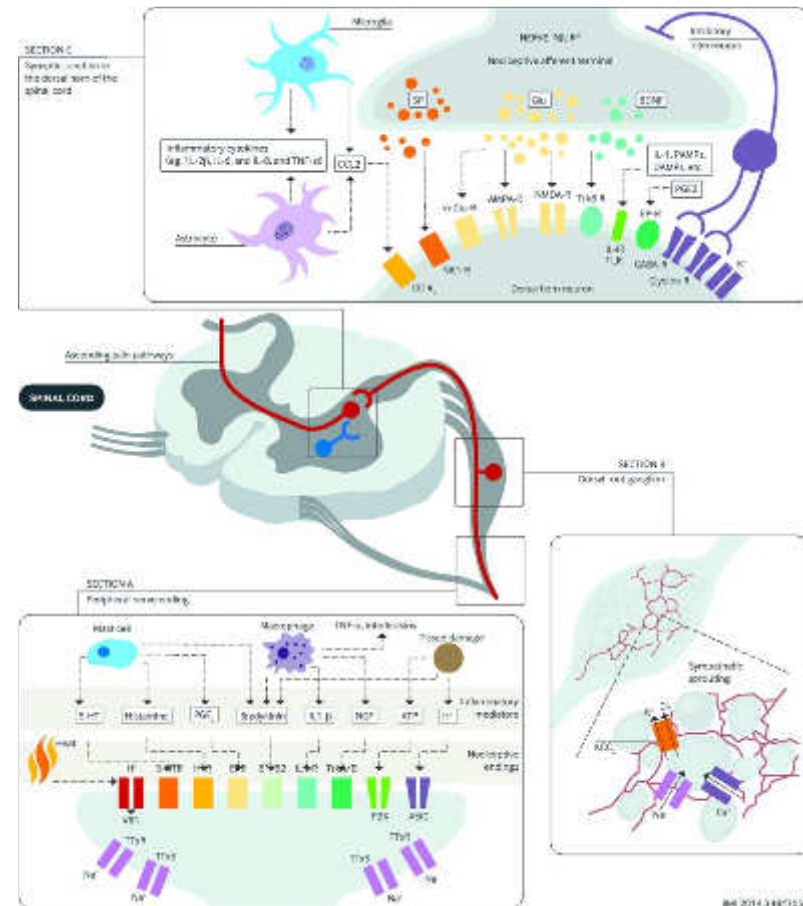
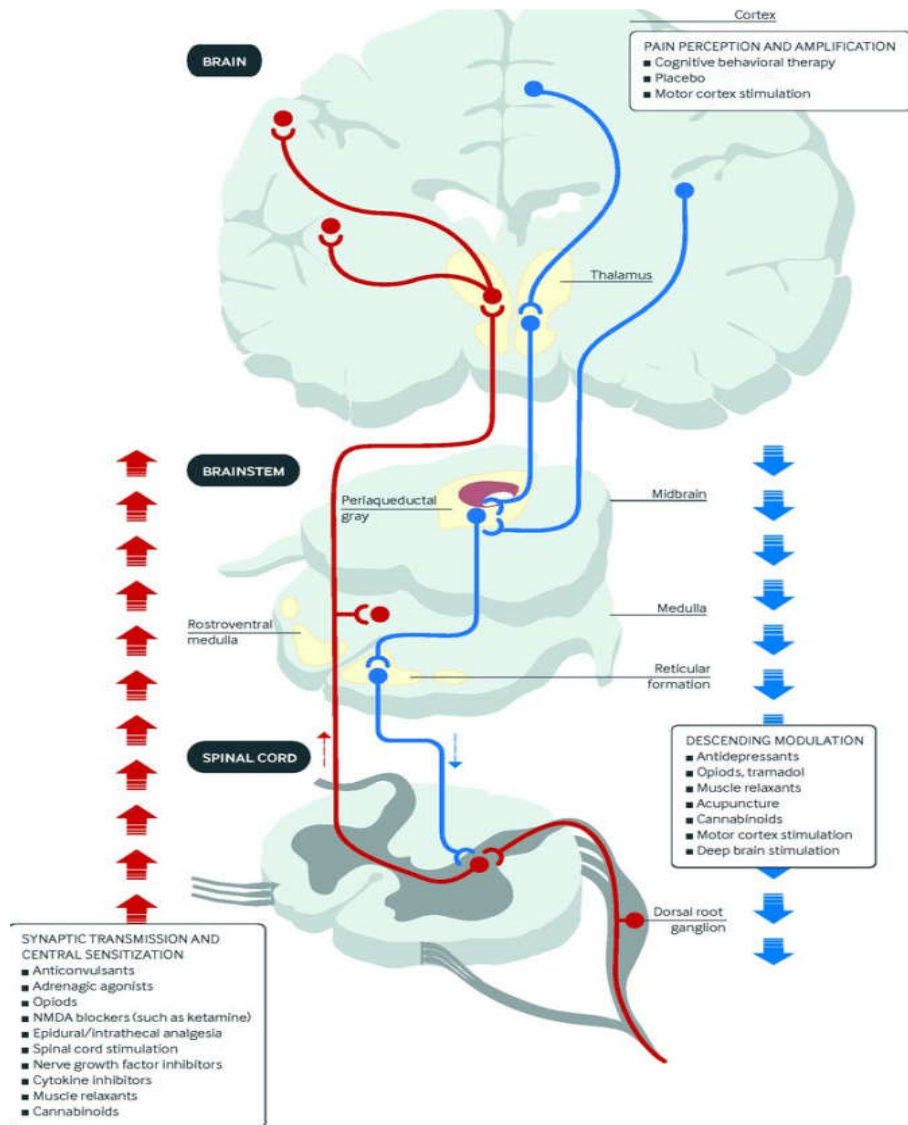


Un comune malinteso è che il dolore sia puramente un fenomeno fisiologico. In realtà, il "dolore" rappresenta un pacchetto finale integrativo i cui componenti sono costituiti da processi neurofisiologici nonché contestuali, psicologici e fattori socioculturali.

Questo è uno dei motivi per i quali esistono molte discrepanze tra gli studi pre-clinici (che misurano una maggiore tolleranza agli stimoli dolorosi negli animali (anti-nocicezione), studi clinici (che valutano l'efficacia).

Ricordiamoci quindi della dimensione emotiva del dolore.

I SITI D' AZIONE DEGLI ANALGESICI



Cohen et al, BMJ. 2014

TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO BENIGNO

TRATTAMENTO MULTIDISCIPLINARE:

- Cambio stile di vita
- Terapie psicologiche
- Terapie fisiche

- Terapie farmacologiche

Farmaci non oppioidi (FANS, paracetamolo, triptani, ecc.)

Analgesici oppioidi (morfina, fentanil, ossicodone, tramadolo, codeina ecc.)

Adiuvanti (β -bloccanti, antiepilettici, ADT, ecc.)

Coanalgesici (miolitici, antispastici, antiemetici, ecc.)

IL TRATTAMENTO DEL DOLORE

Pain Treatment

Pharmacologic

Nonopioid analgesics: acetaminophen, NSAIDs

Opioid analgesics

Adjuvant analgesics or co-analgesics: a diverse group of drugs with primary indications for conditions other than pain, eg, anticonvulsants and antidepressants

Disease-modifying therapies (eg, cancer chemotherapeutics, DMARDs)

Nonpharmacologic	
Rehabilitative approaches	Modalities (heat, cold, transcutaneous electrical nerve stimulation), physical therapy, occupational therapy
Psychologic approaches	Cognitive behavioral therapy, specific techniques (biofeedback, hypnosis, relaxation), other psychotherapies
Interventional therapies	
Injection therapies	Trigger point injections, joint injections, spinal injections
Neural blockade	Sympathetic nerve blocks, medial branch block, celiac plexus block
Implant therapies	Spinal cord stimulator, intrathecal pump
Surgical approaches	Cordotomy, neurectomy
Complementary and alternative medicine approaches	Acupuncture, chiropractic therapy, massage, nutritional approaches and nutraceuticals, energy therapies
Lifestyle changes	Weight loss, exercise

INTRODURRE LA TERAPIA ANTALGICA CON OPPIOIDI

Figure 1. Positioning Opioid Therapy Within the Realm of Pain Management^[4,5]

Adapted from Fine PG, Portenoy RK. (2007). *A Clinical Guide to Opioid Analgesia*. New York, NY : Vendome Group, LLC.
Risk evaluation and assessment, and determining the best choice of therapy

Pain Assessment

Patient History:

- Past medical history
- Medications
- Habits (eg, smoking, alcohol intake)
- Family history
- Psychosocial history
- Opioid risk assessment (eg, **ORT, SOAPP**)

Physical Examination:

- With special attention to a neurologic & musculoskeletal assessment

Diagnostic studies:

- With special attention to a neurologic & musculoskeletal assessment

Pain History:

- Pain characteristics: Onset, duration, location, quality, intensity, exacerbating/alleviating factors
 - Present & past pain management strategies and their outcomes
 - Past & present medical problems that may influence the pain &/or its management
 - Relevant family history
 - Current and past psychosocial issues/factors that may influence pain & its management
 - The impact of the pain on the patient's daily life and functioning
 - The patient's expectations and goals for pain management
- 

STRUMENTI DI SCREENING

Opioid Risk Tool

This tool should be administered to patients upon an initial visit prior to beginning opioid therapy for pain management. A score of 3 or lower indicates low risk for future opioid abuse, a score of 4 to 7 indicates moderate risk for opioid abuse, and a score of 8 or higher indicates a high risk for opioid abuse.

Mark each box that applies	Female	Male
Family history of substance abuse		
Alcohol	1	3
Illegal drugs	2	3
Rx drugs	4	4
Personal history of substance abuse		
Alcohol	3	3
Illegal drugs	4	4
Rx drugs	5	5
Age between 16—45 years	1	1
History of preadolescent sexual abuse	3	0
Psychological disease		
ADD, OCD, bipolar, schizophrenia	2	2
Depression	1	1
Scoring totals		

<https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/files/OpioidRiskTool.pdf>

STRUMENTI DI SCREENING

Screenener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP)

SOAPP® Version 1.0 - SF

To score the SOAPP V.1-SF, add the ratings of the all the questions:
A score of 4 or higher is considered positive.

Sum of Questions	SOAPP® Indication
> or = 4	+
< 4	-

Please answer the questions below using the following scale:

0 = Never, 1 = Seldom, 2 = Sometimes, 3 = Often, 4 = Very Often

1. How often do you have mood swings? 0 1 2 3 4
2. How often do you smoke a cigarette within an hour after you wake up? 0 1 2 3 4
3. How often have you taken medication other than the way that it was prescribed? 0 1 2 3 4
4. How often have you used illegal drugs (for example, marijuana, cocaine, etc.) in the past five years? 0 1 2 3 4
5. How often, in your lifetime, have you had legal problems or been arrested? 0 1 2 3 4

CLASSIFICAZIONE DEGLI OPPIODI

Agonisti forti



morfina
meperidina
metadone
ossicodone e idrocodone
fentanil e suoi derivati (alfentanil, sufentanil, remifentanil)

Agonisti deboli



codeina
destropropossifene
tramadolo

Agonisti/antagonisti e Agonisti parziali



pentazocina
buprenorfina

Recettori per gli oppioidi

Tabella 11.2 Effetto della stimolazione dei vari tipi di recettori degli oppiacei

Tipo di recettore	δ	κ	μ	σ (non viene più compreso nel gruppo dei recettori degli oppiacei)
Effetto	Effetto analgesico			Disforia, Allucinazioni Stimolazione del centro circolatorio e respiratorio
		Depressione respiratoria		
		Sedazione	Euforia	
			Dipendenza	
	Inibizione da naloxone			Nessuna inibizione da naloxone

Effetti clinici degli oppioidi

Analgesia

Effetto di sollievo sia sul dolore acuto che su quello cronico, con notevole attenuazione o scomparsa completa e sensazione di sollievo psichico. Efficacia minore sul dolore neuropatico.

Siti e meccanismi di azione

- Inibizione diretta del sistema nocicettivo ascendente (k, m)
- Attivazione del sistema di controllo del dolore discendente (k, m)
- Inibizione della trasmissione algica a livello talamico (m)
- Inibizione periferica della liberazione di mediatori infiammatori dalle cellule immunitarie (m)

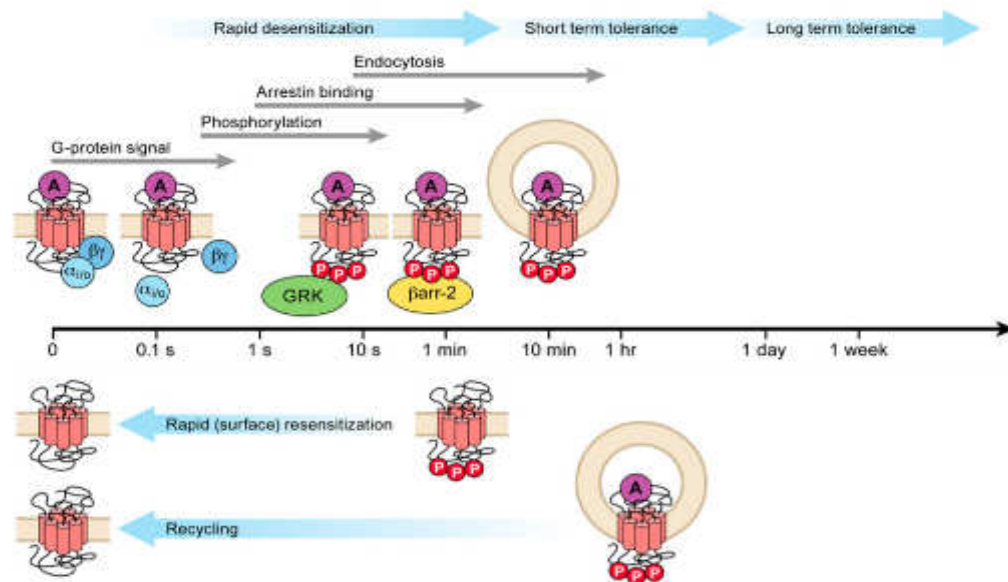
Effetti collaterali degli oppioidi

- Depressione respiratoria
- Coma
- Miosi
- Stipsi
- ritenzione urinaria
- nausea e vomito
- spasmo dello sfintere di Oddi
- immunosoppressione
- orticaria

TOLLERANZA

Necessità di aumentare la dose di un farmaco nel tempo per ottenere lo stesso effetto ottenuto in precedenza

MOR DESENSITIZATION



Tolleranza cronica (classica)

Si manifesta nell'uso prolungato. E' causata dall'aumento dell'attività dell' adenilato ciclasi in risposta alla cronica inibizione apportata dagli oppioidi (agonisti m in particolare). In aggiunta si può manifestare tolleranza metabolica.

Tolleranza acuta

Si può manifestare anche dopo poche somministrazioni. E' causata sia dalla fosforilazione del dominio intracellulare del recettore da parte della protein kinasi C, con inattivazione funzionale (desensitization), sia dalla endocitosi del complesso agonista recettore (m e d ma non k) (down regulation).

IPERALGESIA DA OPIOIDI (OIH)

Ipersensibilità paradossa chiamata iperalgesia che può essere associata alla tolleranza analgesica ed è indotta dagli oppioidi

Clinicamente è caratterizzata da:

- **Incremento dell'intensità del dolore nel tempo**
- **Diffusione dolore in altre sedi dal sito di inizio di percezione del dolore**
- **Aumentata sensazione dolorosa a stimoli esterni**

Possibili cause genetiche (le varianti del recettore degli oppioidi Mu) epigenetiche (aumento della metilazione sul gene promotore Mu che ne influenza la trascrizione, Dehring et al, 2013)

Il meccanismo dell'aumentata nocicezione potrebbe essere mediato dalla neuroinfiammazione indotta dall'attivazione di microglia e astrociti.

Rapporto OSMED 2018 “L'uso dei farmaci in Italia”

Sezione 5

Analisi di dettaglio della spesa
e del consumo dei farmaci

Terapia del dolore

(include la prescrizione di pregabalin e gabapentin per tutte le indicazioni autorizzate)

- Nel periodo 2013-2018 si riscontra un leggero, ma costante aumento della prescrizione di farmaci per la terapia del dolore (da 6,7 DDD nel 2013 a 7,3 nel 2018: **+9,2%**), mentre la spesa pro capite (6,44 euro) si riduce dell'8% rispetto al 2017;
- gli oppioidi maggiori fanno rilevare un aumento del 4,7% rispetto al 2017, sostenuto in particolare da fentanil e tapentadolo (rispettivamente +2,8% e **+7,5%**); tra i farmaci per il dolore neuropatico va segnalato l'aumento d'uso del pregabalin (DDD +6,9%) e in misura minore del gabapentin (+1,9%);

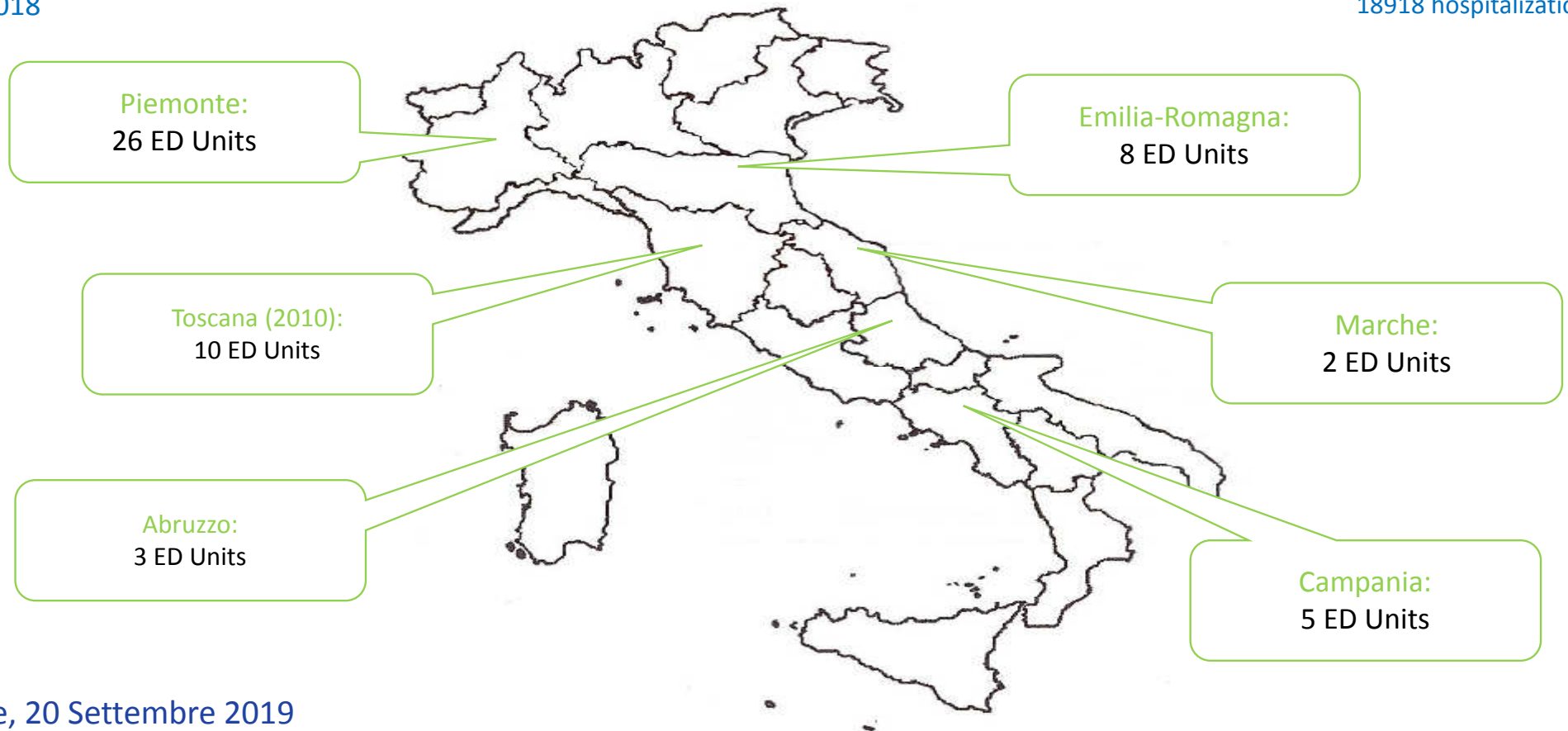
MEREAFaPS Study

National setting

2007-2018

Lombardia (2006):
28 ED Units

92 emergency department units
61855 reports
18918 hospitalizations



Firenze, 20 Settembre 2019

MEREA FaPS Study

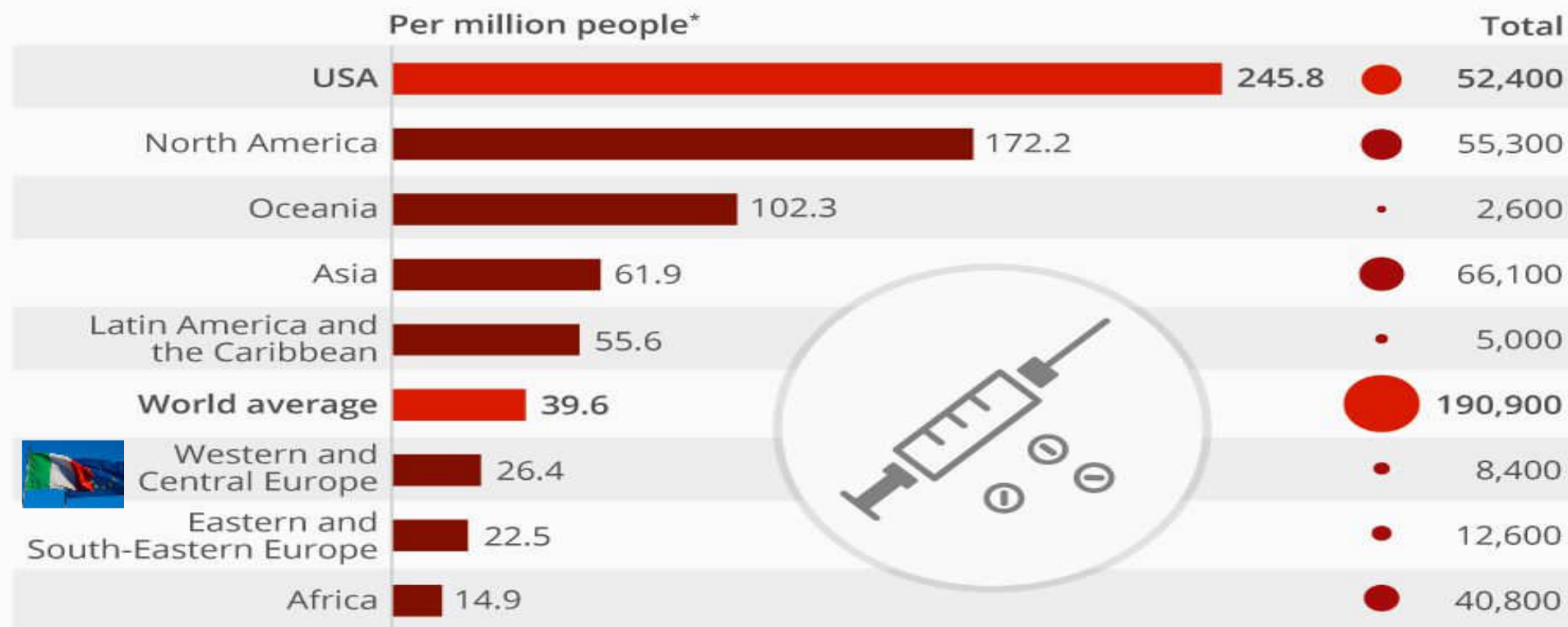
Table 1: Suspected Drug Classes

Drug Class	ED Visits for ADEs	ED Visits for ADEs Resulting in Hospitalization
	No. of Suspected Agents 78,361 (%)	No. of Suspected Agents 26,335 (row %)
Blood and blood forming organs	16,348	6156
Anticoagulants	10,252 (13.1)	3899 (38.0)
Vitamin K antagonists (warfarin)	8045 (10.3)	2924 (36.3)
Factor Xa inhibitors	1017 (1.3)	458 (45.0)
Unfractionated and Low-molecular-weight heparins	744 (0.9)	303 (40.7)
Direct thrombin inhibitors	446 (0.6)	214 (48.0)
Antiplatelets	5802 (7.4)	2180 (37.6)
Acetylsalicylic acid	4153 (5.3)	1523 (36.7)
Platelet P2Y ₁₂ receptor antagonists	1508 (1.9)	603 (40.0)
Enzymes (alteplase)	141 (0.2)	54 (38.3)
Antihemorrhagic, antianemic and perfusion preparations	294 (1.1)	77 (26.2)
Nervous system	15,920	6426
Analgesics	5474 (7.0)	1400 (25.6)
Opioid analgesics (codeine combinations)	2988 (3.8)	783 (26.2)
Non-opioid analgesics (paracetamol)	2333 (3.0)	586 (25.1)
Antimigraine preparations	153 (0.2)	31 (20.3)
Sedative or hypnotic agents	3802 (4.8)	2028 (53.3)
Benzodiazepines	2659 (3.4)	1437 (54.0)
Nonbenzodiazepine or nonbarbiturate sedatives	1143 (1.5)	591 (51.7)
Antidepressants	2140 (2.7)	971 (45.4)
Antipsychotics	1967 (2.5)	933 (47.4)
Antiepileptics	1814 (2.3)	862 (47.5)

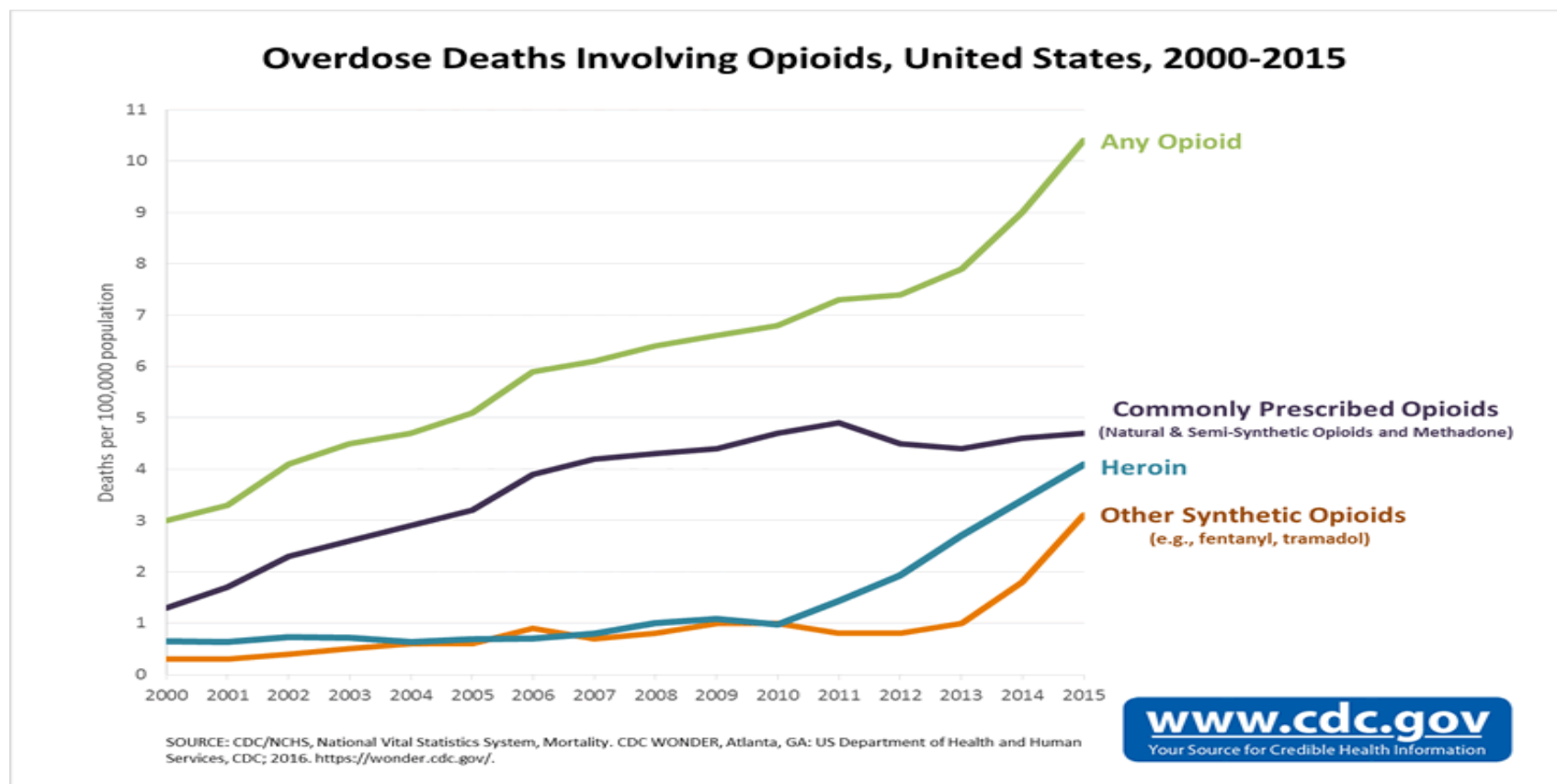
Firenze, 20 Settembre 2019

America Has The Highest Drug-Death Rate in the World

Estimated number of drug-related deaths and mortality rate 2015



MORTI DA OVERDOSE PER OPPIOIDI IN USA



FDA e strategie salvavita per fronteggiare le overdose da oppioidi

Common Signs of Overdose

Pinpoint pupils



Blue fingers



Blue mouth



Paraphernalia near the victim



Undetectable pulse or heartbeat



Unresponsive to stimuli



Tramite la distribuzione dell'antidoto salvavita (**Narcan spray nasale**) e corsi di formazione sui luoghi di lavoro.

Naloxone Administration Steps & Description

Naloxone hydrochloride is a white to slightly off-white powder, and is soluble in water, dilute acids, and in strong alkali. It is slightly soluble in alcohol and practically insoluble in ether and chloroform.

Naloxone is sold under both generic and brand names. Naloxone rescue kits may be designed for nasal or intramuscular administration. The brand name Narcan® is a nasal spray and Evzio® is an auto-injector intended for intramuscular or subcutaneous use in the thigh.

Examples Include:

1. Intranasal naloxone via Narcan® Nasal Spray



Narcan® Nasal Spray is a pre-filled, single 4 mg dose of naloxone hydrochloride in a 0.1 mL intranasal spray.

Narcan® Nasal Spray Administration



Step 1

Open the box and peel back the package to remove the device. Do not prime the unit.



Step 2

Lay the patient on their back with head tilted back and place the nozzle tip in either (one) nostril until your fingers touch the bottom of the patient's nose.



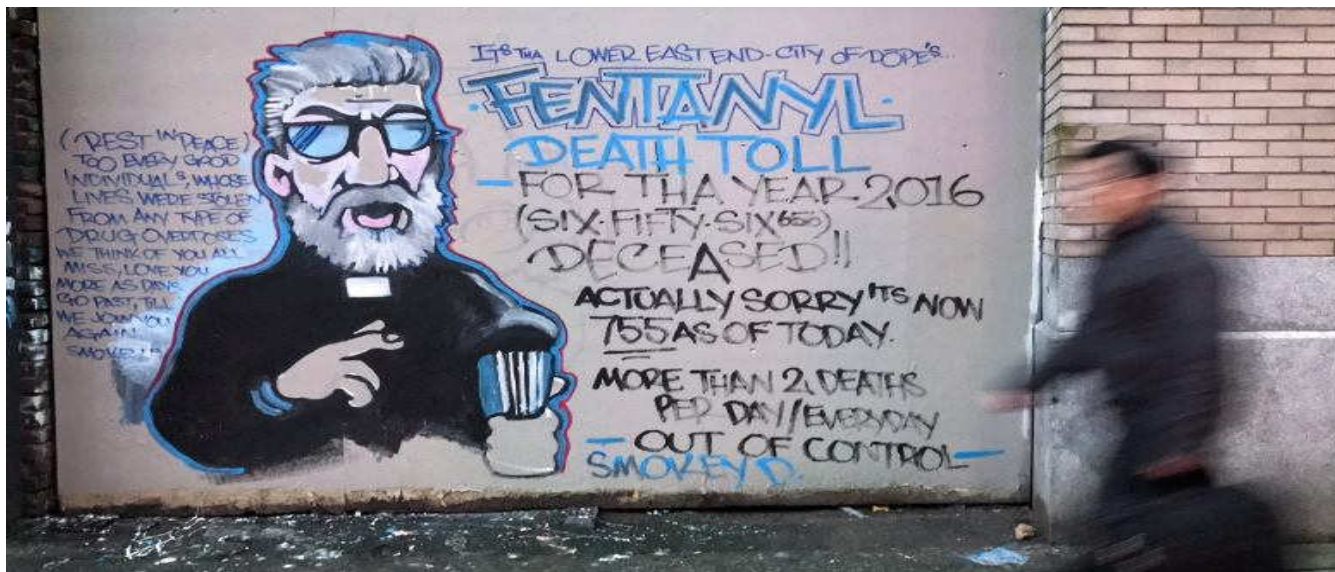
Step 3

Using your thumb press the plunger firmly to release the dose into the patient's nose.

Administer a single spray to adults or pediatric patients into one nostril. Administer an additional dose to the alternate nostril if the patient does not respond within 2-5 minutes, or responds and then relapses into respiratory depression. Each Narcan® Nasal Spray contains

Non solo in USA, Canada too

Il Nord America sta vivendo un'epidemia da overdose di oppioidi, alimentata da oppioidi di prescrizione ma anche dalla presenza sul mercato grigio analoghi correlati e oppioidi fentanilici adulterati. Anche il Canada ha registrato un rapido aumento della percentuale di decessi per overdose da oppioidi associata al fentanyl



Street art a Vancouver per ricordare le vittime di overdose da fentanyl

LINEE GUIDA CANADESI E POSITION PAPER SIF

The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain

Main editor

Jason Busse

Associate Professor, Department of Anesthesia
Associate Professor, Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact
McMaster University, MDC1-2109
1280 Main St West, Hamilton, Ontario, Canada, L8S 4K1
bussejw@mcmaster.ca



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Trattamento del dolore cronico in Italia: appropriatezza terapeutica con oppiacei e timore di addiction: situazione italiana vs USA

**a cura dei Proff. Diego Fornasari, Gilberto Gerra, Sabatino Maione,
Guido Mannaioni (coordinatore), Alessandro Mugelli, Daniela Parolaro,
Patrizia Romualdi (coordinatore) e Paola Sacerdote**

**Approvato dal Consiglio Direttivo 2015-2017 che l'ha commissionato
e dal Consiglio Direttivo 2017-2019**

INIZIARE GLI OPPIOIDI IN PAZIENTI CON DOLORE CRONICO NON MALIGNO

Recommendation 1: When considering therapy for patients with chronic non-cancer pain

Strong Recommendation

We recommend optimization of non-opioid pharmacotherapy and non-pharmacological therapy, rather than a trial of opioids

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty in effect estimates (Quality of evidence)	Summary
		Optimization of therapy with NSAIDs.	Trial of opioids.		
Gastrointestinal side effects up to 6 months	Relative risk 2.52 (CI 95% 1.54 - 4.13) Based on data from 3,675 patients in 7 studies. (Randomized controlled) Follow up 6-26 weeks	37 per 1000	93 per 1000	High	Opioid therapy results in <u>a small increase in</u> gastrointestinal side effects.
Pain 1-6 months	Measured by: 10-cm VAS Scale: 0-10 Lower better Based on data from: 2,250 patients in 13 studies. (Randomized controlled) Follow up 1-6 months	Difference: MD 0.49 fewer (CI 95% 1.24 fewer - 0.26 more)		Low Due to serious inconsistency. Due to serious imprecision	Opioid therapy may <u>result in little or no</u> difference in pain compared to NSAIDs.
Physical Function 1-4 months	Measured by: SF-36 Scale: 0-100 High better Based on data from: 1,972 patients in 8 studies. (Randomized controlled) Follow up 4-16 weeks	Difference: MD 1.5 fewer (CI 95% 3.08 fewer - 0.08 more)		Moderate Due to serious imprecision	Opioid therapy likely <u>results in little or no</u> difference in physical function compared to NSAIDs.

Aumento degli effetti collaterali gastroenterici

Scarsi miglioramenti nel controllo del dolore
rispetto ai FANS

Scarsi miglioramenti nella prestazione fisica
rispetto ai FANS

LINEE GUIDA CANADESI

Recommendation 3: For patients with chronic noncancer pain with an active substance use disorder

Strong Recommendation

AGAINST

We recommend against the use of opioids

Clinicians should facilitate treatment of the underlying substance use disorders, if not yet addressed. The studies that identified substance use disorder as a risk factor for adverse outcomes characterized the conditions as alcohol abuse and dependence, and narcotic abuse and dependence, and sometimes referred to ICD-9 diagnoses.

Recommendation 4: For patients with chronic noncancer pain with an active psychiatric disorder whose nonopioid therapy has been optimized, and who have persistent problematic pain

Weak Recommendation

We suggest stabilizing the the psychiatric disorder before a trial of opioids is considered

Recommendation 5: For patients with chronic noncancer pain with a history of substance use disorder, whose nonopioid therapy has been optimized, and who have persistent problematic pain

Weak Recommendation

We suggest continuing nonopioid therapy rather than a trial of opioids

The studies that identified a history of substance use disorder as a risk factor for adverse outcomes characterized the conditions as alcohol abuse and dependence, and narcotic abuse and dependence, and sometimes referred to ICD-9 diagnoses.

INIZIARE GLI OPPIOIDI IN PAZIENTI CON DOLORE CRONICO NON MALIGNO

Table 3: Opioid options for initiating a trial of therapy for patients with chronic non-cancer pain

Opioid	Comments
Morphine	Avoid in renal insufficiency
Oxycodone	~1.5x as potent as morphine. Available in a tamper-resistant formulation
Hydromorphone	~5x as powerful as morphine. Available in a tamper-resistant formulation
Oxycodone/Naloxone	Naloxone combination may minimize constipation and possibly act as an abuse deterrent
Buprenorphine	Oral formulations preferred over transdermal for initial trial
Codeine	
Tapentadol	Available in a tamper-resistant formulation. Combined noradrenaline reuptake inhibitor and weak opioid
Tramadol	A prodrug (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor) that is converted to an opioid in a highly variable fashion.

Table 4: Opioids that are not recommended for initiating a trial of therapy for patients with chronic non-cancer pain

Opioid	Comments
Methadone	Requires a specific Health Canada exemption to provide
Fentanyl (transdermal)	Not in opioid-naïve patients
Meperidine	Limited effectiveness; toxic metabolite accumulates in high doses or in renal insufficiency
Pentazocine	Limited effectiveness. High incidence of dysphoria

LINEE GUIDA CANADESI

Recommendations 6 and 7: For patients with chronic noncancer pain who are beginning long term opioid therapy

Strong Recommendation

Recommendation 6: We recommend restricting the prescribed dose to less **90mg morphine** equivalents daily rather than no upper limit or a higher limit on dosing.

Some patients may gain important benefit at a dose of more than 90mg morphine equivalents daily. Referral to a colleague for a second opinion regarding the possibility of increasing the dose to more than 90mg morphine equivalents daily may therefore be warranted in some individuals.

Weak Recommendation

Recommendation 7: For patients with chronic noncancer pain who are beginning opioid therapy, we suggest restricting the prescribed dose to less than **50mg morphine** equivalents daily.

The weak recommendation to restrict the prescribed dose to less than 50mg morphine equivalents daily acknowledges that there are likely to be some patients who would be ready to accept the increased risks associated with a dose higher than 50mg in order to potentially achieve improved pain control.

LINEE GUIDA CANADESI

Recommendation 8: For patients with chronic noncancer pain who are currently using opioids, and have persistent problematic pain and/or problematic adverse effects

Weak Recommendation

We suggest rotation to other opioids rather than keeping the opioid the same

Rotation in such patients may be done in parallel with, and as a way of facilitating, dose reduction

Rotazione degli oppioidi o switching:

quando ?

- Il dolore è controllato, ma vi sono effetti collaterali intollerabili per il paziente
- Il dolore non è adeguatamente controllato ed è non si può aumentare la dose per gli effetti collaterali
- Il dolore non è in buon controllo, nonostante il continuo incremento anche in assenza di effetti collaterali severi

perché ?

- Per migliorare il rapporto analgesia/tollerabilità in relazione alla tolleranza crociata incompleta tra i diversi oppioidi

LINEE GUIDA CANADESI

Recommendation 9: For patients with chronic noncancer pain who are currently using 90mg morphine equivalents of opioids per day or more

Weak Recommendation

We suggest tapering opioids to the lowest effective dose, potentially including discontinuation, rather than making no change in opioid therapy.

Some patients are likely to experience significant increase in pain or decrease in function that persists for more than one month after a small dose reduction; tapering may be paused and potentially abandoned in such patients.

Recommendation 10: For patients with chronic noncancer pain who are using opioids and experiencing serious challenges in tapering

Strong Recommendation

We recommend a formal multidisciplinary program.

 **SERD**

Recognizing the cost of formal multidisciplinary opioid reduction programs and their current limited availability/capacity, an alternative is a coordinated multidisciplinary collaboration that includes several health professionals whom physicians can access according to their availability (possibilities include, but are not limited to, a primary care physician, a nurse, a pharmacist, a physical therapist, a chiropractor, a kinesiologist, an occupational therapist, an addiction specialist, a psychiatrist, and a psychologist).

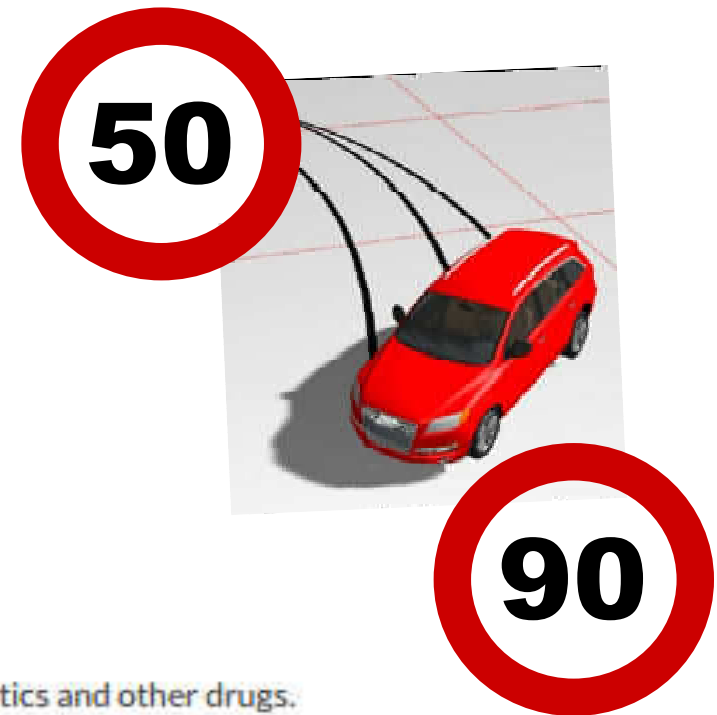
LIMITI E DOSI EQUIVALENTI NELLA SOMMINISTRAZIONE ORALE DEGLI OPPIOIDI

Table 5: Opioid conversion table

Opioids*	To convert to oral morphine equivalent, multiply by:	To convert from oral morphine, multiply by:	50 MED equivalent dose	90 MED equivalent dose
Oral preparations (mg/d)				
Codeine	0.15 (0.1-0.2)	6.67	334 mg/d	600 mg/d
Hydromorphone	5.0	0.2	10 mg/d	18 mg/d
Morphine	1.0	1	50mg/d	90mg/d
Oxycodone	1.5	0.667	33 mg/d	60 mg/d
Tapentadol	0.3-0.4	2.5-3.33	160	300
Tramadol	0.1 -0.2	6	300	540**

*Conversion ratios for opioids are subject to variations in kinetics governed by genetics and other drugs.

** The maximum recommended daily dose of tramadol is 300 mg - 400 mg depending on the formulation.



DOSI EQUIVALENTI MORFINA/ METADONE

Calcolare la dose di oppioidi orale nelle 24 ore, trasformarlo in morfina orale e fare la conversione

Dose di morfina	Ratio di conversione a metadone
<100 mg/24 h	1: 3 1 mg metadone ogni 3 mg di morfina
101– 300 mg/24 h	1: 5
301– 600 mg/24 h	1: 10
601– 800 mg/24 h	1: 12
801 - 1-1,000 mg/24 h	1: 15
> 1.000 mg/24 h	1: 20

Esempio: calcolare la conversione di fentanyl TTS 150 mcg in metadone per os
 $150 \text{ mcg} \times 24\text{h} = 3600 \text{ mcg}$ e cioè 3.6 mg di fentanyl nelle 24h

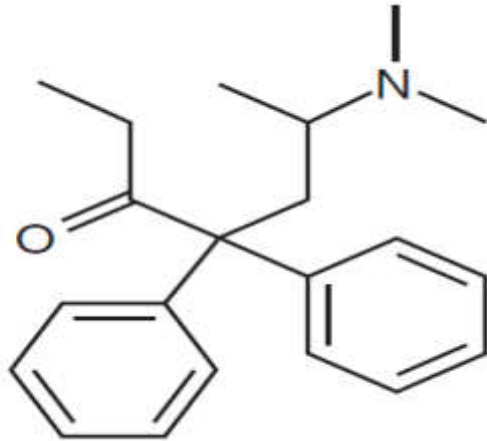
FENTANYL:MORFINA= 1:100

3.6 mg fentanyl=360 mg morfina

Morfina tra 300 e 600 mg 1:10 quindi $360/10$ e cioè **36 mg di metadone.**

METADONE

- Miscela racemica: Levo-metadone + Destro-metadone
- Biodisponibilità orale 70%
- Lunga emivita (18-36 ore)
- Polimorfismi CYP2B6, CYP2D6



- Recettori oppioidi μ e δ (**isomero L**)
- Blocco reuptake monoammine
- Antagonista NMDA

- Allungamento QT (**isomero D**, hERG)
- Stipsi, nausea, vomito
- Sedazione



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE
NEUROFARBA
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO
E SALUTE DEL BAMBINO

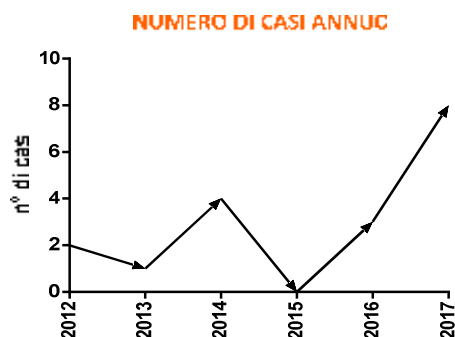


IL TRATTAMENTO DELL' ABUSO DI FENTANIL NELL'ESPERIENZA CLINICA DELLA SOD DI TOSSICOLOGIA MEDICA DELL'AOU CAREGGI

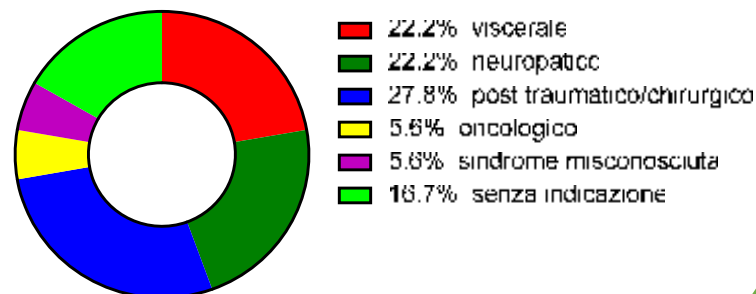
Innocenti D^{1,2}, Occupati B^{1,2}, Ieri A^{1,2}, Gambassi F^{1,2}, Pistelli A^{1,2}, Missanelli A^{1,2}, Baccaro C^{1,2}, Lanzi C^{1,2},
Mannaioni G^{1,2}, Masini E^{1,2}

¹Dipartimento di NEUROFARBA, Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Università degli Studi Firenze, V.le G. Pieraccini 6, 50134, Firenze; ²SODc Tossicologia Medica, AOU Careggi, Largo Brambilla 3, 50134, Firenze.

- 20 pazienti con disturbo da uso di oppioidi (fentanil) trattati **con switch a metadone** in dal 2012 al 2017



INDICAZIONE TERAPIA CON FENTANYL



- L'indicazione all'uso di fentanil era nel **40% per dolore neuropatico**, nel **25% dolore viscerale cronico**, nel **15% per dolore post traumatico** e nel restante **15% si trattava di misuso/abuso**.
- La formulazione più abusata era quella in forma transmurale/orale (Abstral e Actiq)





UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE
NEUROFARBA
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO
E SALUTE DEL BAMBINO



IL TRATTAMENTO DELL' ABUSO DI FENTANIL NELL'ESPERIENZA CLINICA DELLA SOD DI TOSSICOLOGIA MEDICA DELL'AOU CAREGGI

Innocenti D^{1,2}, Occupati B^{1,2}, Ieri A^{1,2}, Gambassi F^{1,2}, Pistelli A^{1,2}, Missanelli A^{1,2}, Baccaro C^{1,2}, Lanzi C^{1,2},
Mannaioni G^{1,2}, Masini E^{1,2}

¹Dipartimento di NEUROFARBA, Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Università degli Studi Firenze, V.le G. Pieraccini 6, 50134, Firenze; ²SODc Tossicologia Medica, AOU Careggi, Largo Brambilla 3, 50134, Firenze.

- Un'anamnesi positiva per SUD è presente nel 44% del campione e la comorbidità psichiatrica nel 44%. La massima quantità di farmaco abusato in formulazione transdermica è di 40 DDD, nell'unico caso di misuso (patch di fentanyl masticato).

-L'intervento terapeutico con metadone racemo è stato **efficace** nell'indurre un **buon compenso tossicologico** nel 75% dei casi nelle prime 24 ore e nel primo mese, nel **65% dei casi a 3 mesi**.

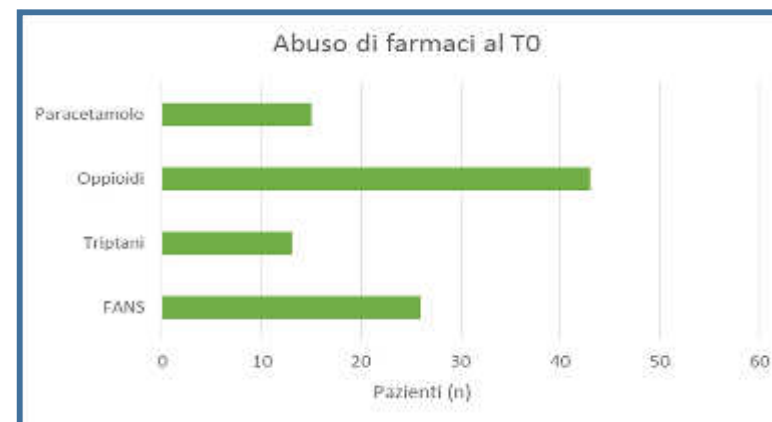
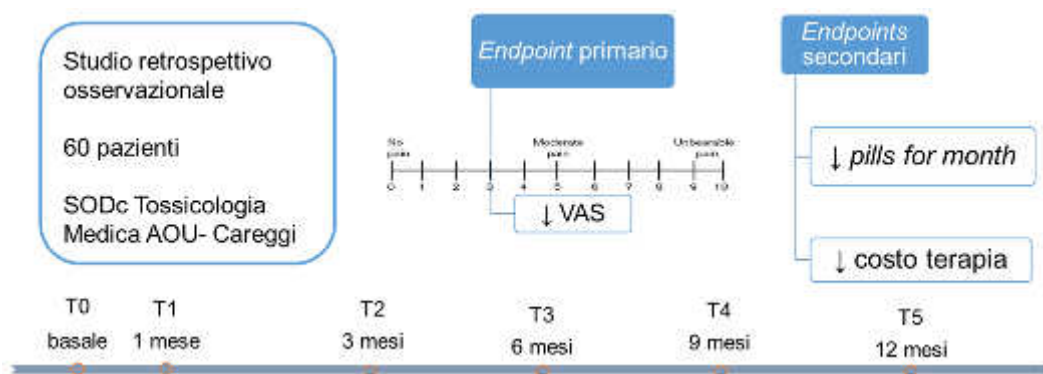
Nel **2018** abbiamo ricoverato 12 pazienti (uno al mese) per ricompenso tossicologico in abuso di oppioidi di prescrizione di cui 5 solo per fentanil, 4 per ossicodone, 2 per tramadolo e 1 per codeina. 2019....in corso

EFFICACIA DEL METADONE NEL DISTURBO DA USO DI OPPIOIDI PER IL DOLORE CRONICO BENIGNO

Cecilia Lanzi¹, Matilde Degano², Brunella Occupati¹, Daniele Innocenti^{1,2}, Guido Mannaioni^{1,2}

¹Medical Toxicology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Florence; ²Department of Neurosciences, Psychology, Drug Research and Child Health (NEUROFARBA), University of Florence;

DISEGNO DEL TRIAL E CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO



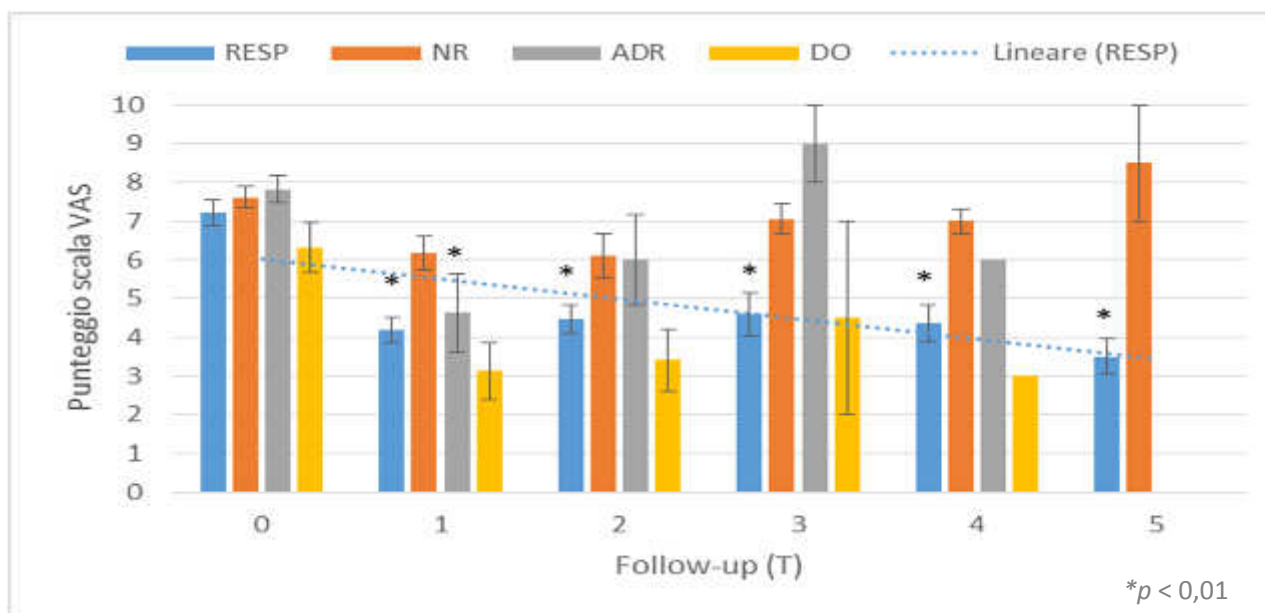
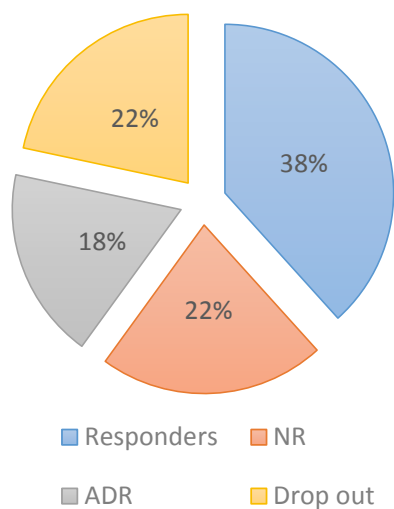
60 pazienti: 17 maschi (28%) e 43 femmine (72%), con una media età di 48 anni (media $\pm$ DS: 48 $\pm$ 15).

A causa del dolore (principalmente emicrania e cefalea) il **37% dei pazienti (n = 22) erano disoccupati**. La **comorbidità psichiatrica era presente in 44 pazienti (73%)** gli stessi avevano un disturbo da uso di oppioidi, 15 assumevano elevate quantità di FANS al giorno (25%); paracetamolo (20%) o triptani (12%).



EFFICACIA DEL METADONE NEL DISTURBO DA USO DI OPIOIDI PER IL DOLORE CRONICO BENIGNO

RISULTATI

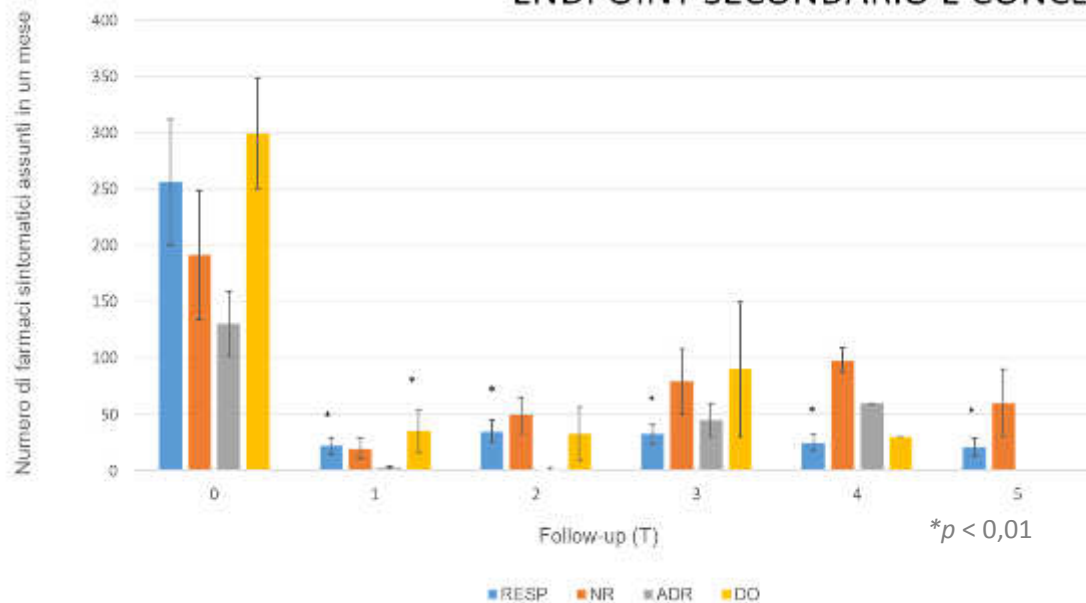


I pazienti sono stati trattati con una dose medio-bassa di metadone cloridrato (MT) con una dose giornaliera iniziale media di 22 ± 2 mg. Dei 13 drop out (22%) senza ADR, 5 sono stati per sfiducia o stigmatizzazione del metadone.



EFFICACIA DEL METADONE NEL DISTURBO DA USO DI OPPIOIDI PER IL DOLORE CRONICO BENIGNO

ENDPOINT SECONDARIO E CONCLUSIONI



Sia le pillole al mese che il costo mensile erano significativamente ridotti nel gruppo dei responders

- ✓ Il MT è un farmaco fortemente stigmatizzato ma difficilmente sostituibile, per le sue peculiari caratteristiche
- ✓ Il trattamento con MT può fornire una *chance* a pazienti altrimenti privi di alternative efficaci
- ✓ Anche in chi non riporta beneficio dal punto di vista dell'analgesia o manifesta reazioni avverse, il MT riesce a ridurre l'abuso di farmaci sintomatici e il costo della terapia

CONCLUDENDO

1. Valutare la possibilità di ricorrere ad una **terapia multimodale** con trattamenti farmacologici diversificati che abbiano meccanismi d'azione differenti ed eventualmente integrare con la **medicina complementare** e con l'utilizzo di **presidi fisioterapici**.
2. **Rivalutare** con il paziente gli esiti di una terapia farmacologica non soddisfacente proponendo in alternativa:
 - la **rotazione** degli oppiacei e delle via di somministrazione
 - l'**integrazione** di altri farmaci non oppiacei
 - **formulazioni** abuso-deterrenti/transdermiche
 - un adeguato uso di **farmaci indicati per il dolore cronico neuropatico** (gabapentinoidi, antidepressivi SNRI e SSRI, antiepilettici, anestetici locali, cannabinoidi).
3. **Valutare il rischio** di uso compulsivo (addiction) con test validati come **l'Opioid Risk Tool** e il **SOAPP** per permettere una stratificazione dei pazienti in gruppi ad alto, medio e basso rischio di abuso/dipendenza ed indirizzare risorse diverse a chi ne ha più bisogno secondo necessità.

CONCLUDENDO

4. Valutare attentamente la terapia con oppioidi nei pazienti con una **pregressa storia di disturbo da uso di sostanze (SUD)**, compreso l'alcool, o malattia mentale attiva. La terapia con oppiacei nei casi di SUD pregressa **non deve essere criminalizzata o evitata a priori ma decisa congiuntamente agli esperti del SERD**, in modo da valutare il dosaggio migliore di oppiaceo, le formulazioni abuso-deterrenti favorendo la via di somministrazione transdermica. In caso di SUD attiva e di terapia sostitutiva con metadone **adeguare il dosaggio per un corretto controllo del dolore.**

5. **Iniziare con dosi inferiori a 90 mg di equivalenti di morfina** al giorno nei pazienti naïve (quando possibile iniziare da dosaggi inferiori a 50 mg MME).

6. Intraprendere nei pazienti che ricevono una terapia con oppiacei ad alto dosaggio (≥ 90 mg MED) e hanno un soddisfacente controllo del dolore, una **riduzione graduale della dose (*tapering*)**, offrendo loro un **supporto multidisciplinare fino a interrompere il trattamento laddove possibile, con adeguato controllo del dolore.**

Ringraziamenti

TOSSICOLOGIA MEDICA CENTRO ANTIVELENI AOU CAREGGI 0557946238

EQUIPE

Direttore Prof. Guido Mannaioni

Medici

**Cecilia Baccaro
Francesco Gambassi
Alessandra Ieri
Andrea Missanelli
Brunella Occupati
Alessandra Pistelli**



Infermieri

**Danilo Barbieri
Sonia Massucco
Paola Brogi
Adriana Vinci
Tina Marchini**

Specializzandi della Scuola di Specializzazione in Farmacologia
e Tossicologia dell'Università degli Studi di Firenze

**Valentina Brilli
Giacomo Baldereschi
Simone Sartori
Sara Traversoni
Maya Salimova
Daniele Innocenti
Massimo Trombini
Amedeo Del Vecchio
Alessandro Zotto
Angelo Rotulo**



**UNIVERSITA'
DEGLI STUDI
FIRENZE**
NEUROFARMACIA
DIPARTIMENTO NEUROSCIENZE
PROLASSA, AREA DEL CERVELLO
E SULLO SCELTO

GRAZIE DELL' ATTENZIONE

WORLD VIEW

A personal take on events

WEST VIRGINIA UNIVERSITY



Tackle the epidemic, not the opioids

Unless attention turns to what leads to addiction and overdose, treatment will always be out of date, says Judith Feinberg.

Of the estimated 70,000 deaths from drug overdose in the United States in 2017 — the most recent year for which finalized figures are available — more than two-thirds were caused by opioids, including prescription pain relievers, fentanyl and its analogues, and heroin. Since 2000, the US Congress has passed several bills to address this opioid epidemic, starting with the DATA 2000 legislation that allows more physicians to prescribe buprenorphine, an opioid derivative used to treat opioid addiction. Other initiatives have focused on expanding treatment options and strategies for pain control, as well as slowing the flow of illicit opioids from overseas. Two years ago next month, US President Donald Trump declared opioid addiction a public-health emergency. Last year, federal research funding to control opioid misuse and manage pain reached US\$1.1 billion.

All of these efforts have specifically targeted opioids. And that is part of the problem.

Historically, substance misuse has come in waves, with a new drug supplanting the previous one: the 'heroin chic' of the 1990s followed the 'crack babies' of the 1980s. By the time federal programmes target a specific drug, the issue is being attacked where it was, not where it is. Funding should be targeted to substance misuse, not to the *drug du jour*.

The current opioid epidemic is a symptom of the fraying of the socio-economic fabric of the rural United States. The epidemic arose in the 1990s in areas that had experienced economic decline, a brain drain and population loss over decades. Many factors combined to create a

epidemics that accompany the use of injection drugs. Although there has been some (but not enough) funding to slow the spread of HIV and hepatitis C among people who inject drugs, little attention has been paid to other potential conditions, such as endocarditis, a life-threatening infection of the heart. Injection-drug users are particularly susceptible, because needles puncturing unclean skin or delivering drugs prepared with unclean paraphernalia introduce bacteria directly into the bloodstream. West Virginia University's flagship hospital in Morgantown now has a dedicated ward for these patients, some of whom require intensive care and heart surgery. In 2018, the hospital admitted 373 people for endocarditis (it was the primary diagnosis for 73 of these), with total costs exceeding \$37 million; there were no signs of this trend slowing in the first half of 2019. This pattern is

seen throughout the United States, yet the US Centers for Disease Control and Prevention has not made endocarditis a reportable illness, so does not track its incidence.

Even more neglected are efforts to understand why the rural United States is vulnerable. Why is attention focused on this drug or that drug, when the real question is why is there a raging epidemic of addiction?

In Kermit, West Virginia, a coalfield town with about 400 inhabitants, a local family-run pharmacy received 9 million pain pills in 2 years. The collapse of the coal industry in central Appalachia made the region particularly vulnerable. McDowell County, on West Virginia's southern border, had a population of 100,000 in 1970.

THE NARROW
FOCUS ON
OPIOIDS
MEANS WE
CANNOT KEEP UP
WITH THE
DRUG DU JOUR
CYCLE.



Orrore in hotel a Firenze, due fratelli trovati morti dal padre. Indagato un farmacista

E' accaduto in centro, in zona stazione. Nella stanza sarebbero stati trovati farmaci. Indagini in corso

di MAURIZIO COSTANZO

Ultimo aggiornamento il 30 settembre 2019 alle 14:54



Tragedia in hotel, i due fratelli hanno speso 110 euro per morire

I due ragazzi hanno assunto 42 pasticche. Farmacista nei guai

Ultimo aggiornamento il 1 ottobre 2019 alle 11:11



Fratelli morti in hotel. Tossicologo: "L'alcool non ha giovato, ma conta la quantità"

Ogni farmaco è un veleno e ogni veleno è un farmaco. Dipende dalle dosi - dice Massimo - Bisognava che i ragazzi conoscessero i rischi

di CINARA UGOLINI

Ultimo aggiornamento il 1 ottobre 2019 alle 21:09