

5 ottobre 2013

Il trattamento farmacologico nell'anziano e Linee guida

**Simeone Liguori – U.S.C. Cure Palliative Terapia del Dolore
Az. Ospedaliera Papa Giovanni XXIII**



Il numero degli anziani sta crescendo esponenzialmente, sia nei Paesi industrializzati sia in quelli in via di sviluppo: si calcola che nel 2050 la percentuale di persone sopra i 65 anni nei Paesi sviluppati crescerà dall'attuale 17,5% a oltre il 36% e il numero di soggetti ultraottantenni aumenterà di tre volte.



La valutazione del dolore nell'anziano è complessa

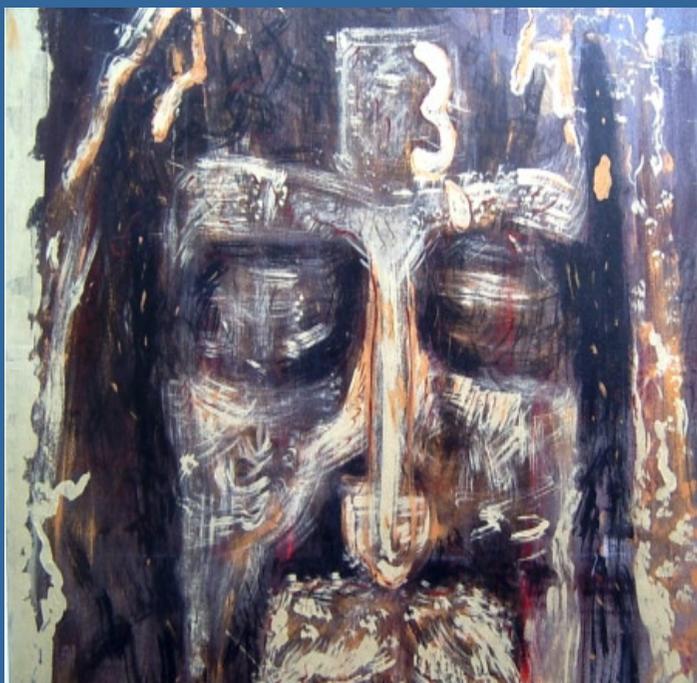
per la frequente concomitanza di condizioni cliniche cronicizzate, la presenza di più cause di dolore e l'assunzione di un certo numero di farmaci. L'uso delle scale di valutazione è poi complicato dal fatto che sono spesso presenti deficit visivi e uditivi, oltre a disturbi cognitivi.

- Il dolore è un problema frequente in RSA: gli studi di prevalenza riferiscono percentuali di sintomatologia dolorosa del 49%
- **Spesso il problema non viene adeguatamente riconosciuto e trattato; le terapie utilizzate sono spesso inconsistenti o non mirate.**
- **Il dolore cronico non è una conseguenza inevitabile dell'invecchiamento; la vecchiaia non aumenta la tolleranza al dolore, né diminuisce la sensibilità al dolore**
- **Il dolore può associarsi con disturbi dell'umore (depressione, ansia, disturbi del sonno) che incidono pesantemente sulla qualità di vita**



Il dolore non trattato, oltre a modificare l'architettura del sonno ed essere associato a perdita di autonomia fisica, può anche aumentare il rischio di deficit cognitivi. È assolutamente necessario, quindi, per non innescare un circolo vizioso tra il dolore e l'insorgenza di disturbi, che ne sono essi stessi causa, formulare una diagnosi più accurata possibile e il più presto possibile instaurare una terapia adeguata.

La gestione del dolore nell'anziano costituisce una sfida non facile.



La cura è tanto più efficace quando più tiene conto della fragilità di questi soggetti dovuta a un elevato numero di elementi quali salute fisica, stato cognitivo, stato psico-emozionale, stato funzionale, condizione socio-economica e ambiente di vita.

Dolore nell'anziano

CAUSA	FREQUENZA (%)
LOMBALGIA	40
ARTROSI	37
ESITI DI FRATTURA	14
NEUROPATIE	11
MIAPATIE	9
CLAUDICATIO	8
CEFALEA	6
DOLORE GENERALIZZATO	3
NEOPLASIE	3

CONDIZIONI ASSOCIATE CON LA PRESENZA DI DOLORE NELL'ANZIANO

- **ARTROSI/ARTRITE**
- **PROBLEMI GASTROINTESTINALI**
- **FIBROMIALGIA**
- **VASCULOPATIE PERIFERICHE**
- **POST-STROKE SYNDROME**
- **LESIONI CUTANEE**
- **ERRATE POSTURE**

Cosa si prescrive e cosa si
dovrebbe prescrivere?

Epidemiologia del dolore cronico nel paziente anziano

con dolore cronico moderato o severo nella popolazione generale europea (Pain in Europe Survey 2003)

19%

con dolore cronico moderato o severo nella popolazione generale italiana (Pain in Europe Survey 2003)

26%

con dolore cronico nella popolazione con più di 65 anni (Brochet, 1991)

74%

con dolore cronico moderato-severo non oncologico in un campione di anziani istituzionalizzati (SIGOs 2009)
(Gianni et al, Arch Gerontol Geriatr. 2009 Dec 21)

67%

Punti critici per la gestione del dolore nel paziente anziano

- sottotrattamento

Punti critici per la gestione del dolore nel paziente anziano

- sottotrattamento

Il paziente

- Gli anziani possono riferire meno il dolore, perché convinti che sia un fenomeno fisiologico legato all'invecchiamento
- Patologie associate, deficit sensoriale e deficit cognitivo possono far sottostimare il dolore
- Gli anziani sono meno consapevoli delle strategie terapeutiche per alleviare il dolore, hanno timore ad aggiungere analgesici alle terapie in atto
- Mostrano sfiducia nella possibilità di ricevere un aiuto
- Hanno difficoltà nella compilazione delle scale del dolore

(Landi et al, 2001; AGS Clinical Practice Committee, J Am Geriatr Soc 1997

Ferrell, Ann Intern Med 1995; Clearly, Cancer 1997; Rao and Cohen, J Natl Cancer Inst Monogr 2004)

Punti critici per la gestione del dolore nel paziente anziano

- sottotrattamento

Il medico

- Può non credere al racconto del paziente
- Può attribuire all'invecchiamento alcuni disturbi invece reversibili o trattabili
- Può avere timori per i potenziali rischi dell'uso degli analgesici
- Può non somministrare adeguatamente gli strumenti di valutazione
- Può essere portato a sottovalutare il problema nel caso di pazienti con deficit cognitivo grave

(Rao and Cohen, J Natl Cancer Inst Monogr 2004)

(Landi, Gerontol 2002)

Punti critici per la gestione del dolore nel paziente anziano

- sottotrattamento

367 pazienti
(in 12 dolore
non valutabile)



120 pazienti con dolore assente o lieve (NRS 0-3) **32,7%**
235 pazienti con dolore moderato-severo (NRS 4-10) **67,3%**

	trattati (%)	non trattati (%)
NRS = 4	38	62
NRS = 5 50%	30	70
NRS = 6	52,5	47,5
NRS = 7	43	57
NRS = 8	59	41
NRS = 9	62,2	37,8
NRS = 10	61,2	38,8

Come sono trattati?

Trattati	%	di questi il	
NRS=4	38	91% FANS	9% oppioidi deboli
NRS=5	30	100% FANS	
NRS=6	52,5	73% FANS	7% oppioidi deboli
NRS=7	43	72,2% FANS	22,2% oppioidi deboli 5,6% antiepilettici
NRS=8	59	43% FANS	39% oppioidi deboli 17,4% altro
NRS=9	62,2	69,5% FANS	17,4% oppioidi deboli 4,4% oppioidi forti 8,7% antiepilettici
NRS=10	63	27,2% FANS	36,4% oppioidi deboli 36,4% oppioidi forti

Punti critici per la gestione del dolore nel paziente anziano

- Sottotrattamento
- ↑ consumo di FANS

Punti critici per la gestione del dolore nel paziente anziano

- ↑ consumo di FANS

Raccomandazioni American Geriatric Society (2009) terapia del dolore nel paziente anziano

- **Farmaci non oppioidi:**

I FANS non selettivi e inibitori selettivi della COX-2 possono essere utilizzati, per brevi periodi di tempo e con estrema cautela, in pazienti altamente selezionati (alta qualità di evidenza; forte raccomandazione).

Punti critici per la gestione del dolore nel paziente anziano

- ↑ consumo di FANS

Raccomandazioni American Geriatric Society (2009) terapia del dolore nel paziente anziano

- **Gestione degli effetti avversi:**
 - Maggiore incidenza di eventi avversi rispetto alla popolazione adulta (tossicità GI, epatotossicità, nefrotossicità, sanguinamento, rischio CV), sia per non selettivi sia per Cox-2 selettivi.
 - Frequente uso di ASA per profilassi CV
 - Comorbidità, politrattamento
 - Ridotta clearance renale
 - Aumento rischio CV per COX-2 selettivi

Punti critici per la gestione del dolore nel paziente anziano

- ↑ consumo di FANS

- Ricoveri Ospedalieri per Eventi Avversi da farmaci: quanto “pesano” i Fans?

Popolazione generale 11%

Howard et al. British Journal of Clinical Pharmacology 2006

Anziani (>65 anni) 23%

Franceschi M, et al. Drug Saf 2008

Punti critici per la gestione del dolore nel paziente anziano

- Sottotrattamento
- ↑ consumo di FANS
- ↓ utilizzo di oppioidi, specie gli oppioidi forti

Punti critici per la gestione del dolore nel paziente anziano

- ↓ utilizzo di oppioidi, specie gli oppioidi forti

- **Oppioidi e funzioni cognitive**

- In letteratura non esiste un rapporto certo fra uso degli oppioidi e deterioramento delle funzioni cognitive, mentre è noto che il dolore può agire in questo senso
- Il trattamento cronico con oppioidi non altera le funzioni neuropsicologiche e cognitive dei pazienti, anzi, determina un miglioramento del tono dell'umore e del senso di benessere

(Tassain V, 2003)

Punti critici per la gestione del dolore nel paziente anziano

- ↓ utilizzo di oppioidi, specie gli oppioidi forti

- **Oppioidi e funzioni cognitive**

- **La morfina a rilascio immediato determina un'alterazione transitoria della memoria anterograda e retrograda e di alcuni test cognitivi**

(Kamboj SK, 2005).

- **Alterazioni della funzione cognitiva da minime a moderate conseguenti al trattamento con oppioidi per via parenterale**

(Ersek M, 2004)

Raccomandazioni American Geriatric Society (2009) terapia del dolore nel paziente anziano

Farmaci non oppioidi:

Paracetamolo raccomandato come terapia iniziale e a lungo termine nel trattamento del dolore persistente, in particolare nel dolore di origine muscolo-scheletrica

Controindicazioni assolute: grave insufficienza epatica

Controindicazioni relative e precauzioni: insufficienza epatica, abuso cronico di alcol o dipendenza

Il dosaggio giornaliero massimo è di 4 g/24 ore

Guidelines e consensus statement sul trattamento a lungo termine del dolore nell'anziano

American Geriatrics Society Linee guida, 2009

American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Aug;57(8):1331-46.

Panel internazionale multidisciplinare Consensus Statement, 2008

Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008 Jul-Aug;8(4):287-313. Epub 2008 May 23.

“To begin low and go slow”

Le variazioni di composizione dell'organismo dell'anziano possono determinare variazioni nella cinetica dei farmaci e quindi bisogna iniziare con bassi dosaggi e aumentare gradualmente

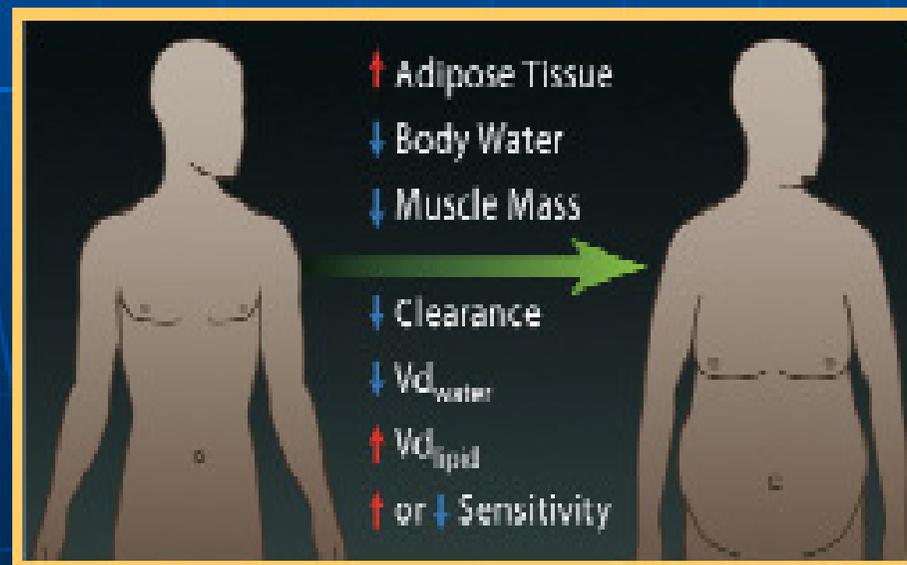
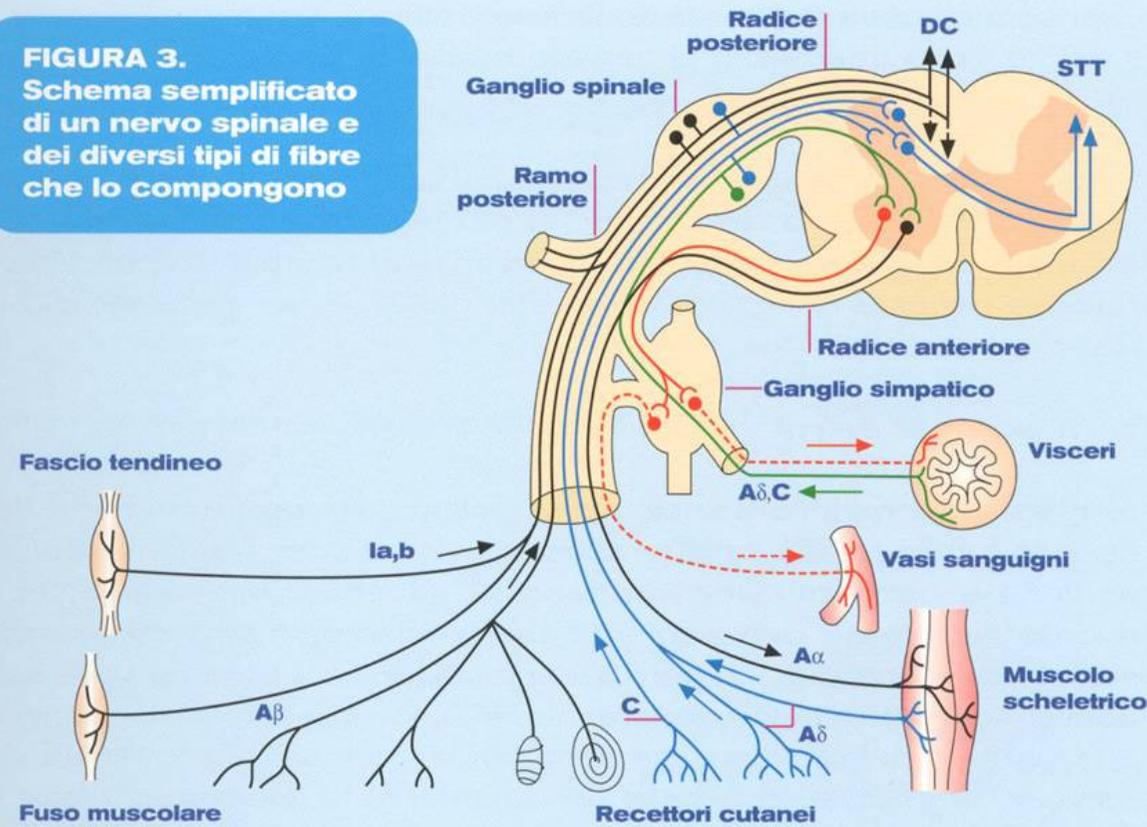


FIGURA 3.
Schema semplificato
di un nervo spinale e
dei diversi tipi di fibre
che lo compongono



Il nostro SNC percepisce gli stimoli che gli giungono dalla periferia grazie alla presenza di particolari **TRASDUTTORI**, posti sulla superficie del nostro corpo e capaci di trasformare l'entità fisica di uno stimolo in impulsi elettrici conducibili attraverso le fibre nervose.

LA PERCEZIONE DEL DOLORE

La percezione del dolore è uno dei sistemi di difesa sviluppati dagli esseri viventi per la sopravvivenza e per l'allontanamento degli stimoli potenzialmente dannosi

È il risultato di una serie di eventi

- la trasduzione
- la trasmissione
- percezione
- la modulazione dello stimolo doloroso

LA TRASDUZIONE DEGLI STIMOLI NEI RECETTORI NOCICETTIVI

La trasduzione è la conversione effettuata dai recettori periferici di stimoli chimici, meccanici e termici in attività elettrica per scambi ionici intra e extracellulari che producono il PA
Si ha l'apertura dei canali del Na⁺

LA TRASMISSIONE DEGLI STIMOLI ATTRAVERSO LE VIE NERVOSE

Il PA si propaga unidirezionalmente in tratti adiacenti di assone per variazione di permeabilità al Na^+

La trasmissione avviene attraverso il fascio spino-talamico

Il talamo è un sito importante di smistamento degli input nocicettivi

Alla estremità della sinapsi viene rilasciato il NT (ACh, Na,..)

LA MODULAZIONE DEGLI STIMOLI

- Lo stimolo non arriva alla corteccia esattamente com'era partito
- Durante il percorso è modulato in alcune strutture da cui si partono vie discendenti che influenzano a livello spinale le vie ascendenti
- I neurotrasmettitori coinvolti nella modulazione sono la 5HT, la NA, gli oppioidi endogeni

DEFINIZIONE

FARMACOCINETICA

La farmacocinetica è una branca della [farmacologia](#) che studia quantitativamente l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione dei [farmaci](#). In termini più generali farmacocinetica studia gli effetti dell'organismo sul farmaco, ossia i processi che condizionano il raggiungimento ed il mantenimento di un'adeguata concentrazione dei farmaci nei vari compartimenti.

DEFINIZIONE

FARMACODINAMICA

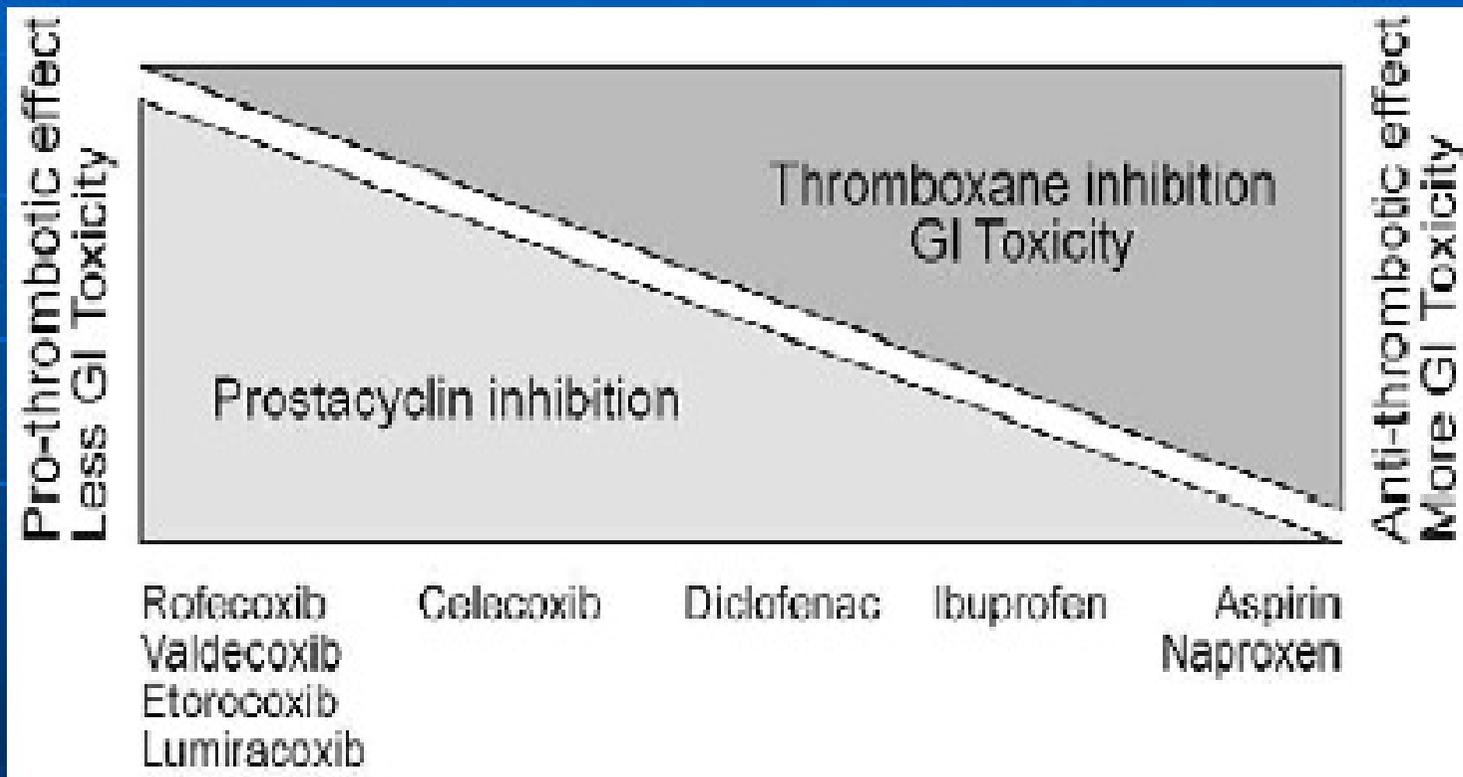
La **farmacodinamica** è lo studio degli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci sull'organismo, ed il loro meccanismo d'azione. In particolare, la farmacodinamica studia l'interazione tra farmaci e recettori. Un farmaco ha due principali tipi di interazione con un recettore, potendo agire da agonista, se attiva il recettore e la risposta biochimico-metabolica ad esso connessa, o antagonista se blocca il recettore, non permettendo al ligando endogeno la sua attivazione.

Raccomandazioni American Geriatric Society (2009)

terapia del dolore nel paziente anziano

FANS:

- **Controindicazioni assolute:** ulcera peptica attiva, insufficienza renale cronica, insufficienza cardiaca.
- **Controindicazioni relative e precauzioni:** ipertensione, H. Pylori, storia di ulcera peptica, uso concomitante di corticosteroidi o SSRI.
- I pazienti anziani sottoposti a terapia con FANS non selettivi o con un inibitore selettivo della COX-2 dovrebbero assumere un inibitore di pompa protonica o misoprostolo per protezione gastrointestinale



Raccomandazioni American Geriatric Society (2009)

terapia del dolore nel paziente anziano

- Utilizzare la via di somministrazione meno invasiva
- Se possibile scegliere formulazioni a rilascio prolungato
- Introdurre un farmaco per volta, a bassi dosaggi, titolare lentamente
- Osservare un intervallo di tempo sufficientemente lungo nell'introdurre di nuovi farmaci per consentirne la valutazione di efficacia e tollerabilità.
- Il trattamento deve essere monitorizzato costantemente e, se necessario, modificato al fine di migliorare l'efficacia e limitare gli eventi avversi.
- Può essere necessario cambiare un oppioide con un altro.

Raccomandazioni American Geriatric Society (2009)

terapia del dolore nel paziente anziano

Oppioidi:

- tutti i pazienti con dolore cronico moderato-severo, che influisce sulla qualità di vita, sulle relazioni sociali e sullo stato funzionale, dovrebbero essere sottoposti a terapia farmacologica con oppioidi
- è di fondamentale importanza prevedere, accertare e identificare gli eventi avversi potenzialmente legati agli oppioidi
- quando si utilizzano dosi fisse di oppioidi in combinazione con paracetamolo e/o FANS è opportuno ridurre il dosaggio di questi ultimi.

Raccomandazioni American Geriatric Society (2009)

terapia del dolore nel paziente anziano

Oppioidi:

- Quando vengono prescritte formulazioni di oppioidi a lento rilascio il dolore acuto incidente dovrebbe essere prevenuto, accertato o trattato con farmaci oppioidi ad azione rapida,
- I pazienti in trattamento con oppioidi dovrebbero essere rivalutati per verificare il raggiungimento degli obiettivi terapeutici, gli eventi avversi e la sicurezza nel loro utilizzo.

Valutazione dello stato cognitivo-comportamentale

- **Miglioramento dell'autosufficienza - Indice di Barthel**
 - Punteggio iniziale medio: **72,7/100**, discreta auto-sufficienza
 - Punteggio finale medio: **76,9/100** ($p < 0,05$)
- **Assenza di decadimento cognitivo - MMSE**
 - Punteggio iniziale medio: **24,7/30** (assenza decadimento cognitivo)
 - Punteggio finale medio: **25/30** (N.S.)
- **Miglioramento dei disturbi comportamentali - NPI**
 - Punteggio iniziale medio: **17,8/144** (frequenza e gravità basse nei disturbi comportamentali)
 - Punteggio finale medio: **13,4/144** ($p < 0,01$)
 - Distress score del care giver: basale **9,8/60**, fine trattamento **7,8/60** ($p < 0,01$)

MMSE – Mini Mental State Examination

NPI – NeuroPsychiatric Inventory

Materiali e metodi

37 pazienti (37,8% maschi, età media $67,9 \pm 11,9$ aa) con lowback pain e dolore cronico (da oltre 6 mesi nel 64,9% dei casi) non controllato.

Sono stati valutati a 0, 7, 14 e 28 giorni: l'intensità media dell'ultima settimana del dolore (NRS 0-10 a riposo, notturno ed in movimento); l'impatto sulla qualità di vita (7 items - Brief Pain Inventory test short form modificato), la comparsa di effetti collaterali; la funzionalità intestinale (BFI score 0-100). Al T0 e T28 è stata valutata anche la capacità cognitiva (Trail Making test A). La componente neuropatica del dolore è stata valutata con il DN4-Questionnaire.

Risultati

I confronti dei parametri valutati da T0 a T28 hanno rilevato:

Nel 41,6% dei casi era presente una componente di dolore neuropatico (test DN4 >6). I confronti dei parametri valutati da T0 a T28 hanno mostrato un rilevante beneficio analgesico ($p < 0,0001$) sia a riposo che in movimento e di notte, con una significativa diminuzione di NRS riscontrabile già alla prima valutazione; un netto miglioramento della qualità del sonno ($p < 0,0001$), deambulazione ($p < 0,0001$), umore, ($p < 0,0001$), attività generali ($p < 0,0001$) (Figura 5). Il dosaggio è aumentato da max 18,1 / min 9,05 mg/die al T0 a max 29,3 / min 14,65 mg/die al T28.

L'analgesico oppioide non ha comportato alterazioni né di funzionalità intestinale né di livello di capacità cognitiva.

Risultati

I confronti dei parametri valutati da T0 a T28 hanno rilevato:

Effetti collaterali: non sono state riscontrate variazioni di rilievo, né con significatività statistica, per nessuno dei parametri valutati. L'associazione ossicodone/naloxone PR non ha modificato la risposta al Making Test A, il cui valore è rimasto costante: 49,5 vs 50,2.

Valutazione della comorbidità

- Stazionarietà della condizione clinica - CIRS
- Indice medio di comorbidità iniziale: **3,4/13**
(tre categorie d'organo con comorbidità grave)
- Indice medio di comorbidità finale: **3,1/13**
(N.S.)
- Indice medio di severità iniziale: **1,8/5**
(grading basso delle patologie presenti)
- Indice medio di severità finale: **1,7/5** (N.S.)

CIRS – Indice di Comorbidità

Effetti clinici dell'uso di oppioidi nei pazienti con ridotta funzionalità renale

Oppioide	T $\frac{1}{2}$	T $\frac{1}{2}$ dei metaboliti	Effetti clinici della ridotta funzionalità renale	Raccomandazioni	Livello di evidenza
Morfina	↑	↑↑	L'aumento dei metaboliti attivi M3G e M6G può causare gravi eventi avversi, anche depressione respiratoria duratura	Riduzione dosaggio	IIa (medio)
Ossicodone	↑	↑	Ridotta clearance del farmaco e dei metaboliti	Riduzione dosaggio	IIb (medio)
Idromorfone	↑	↑↑	Accumulo dei metaboliti	Riduzione dosaggio	IIb (medio)
Fentanil TD	↑	↑	Ridotta clearance nell'anziano	Riduzione dosaggio	IIb (medio)
Buprenorfina TD	=	=	Nessuna modifica rilevante	Eventuale aggiustamento della dose	IIa (medio)

Effetti della ridotta funzionalità epatica sulla farmacocinetica degli oppioidi

Oppioide	T $\frac{1}{2}$	Concentrazione metaboliti plasmatici	Raccomandazioni	Livello di evidenza
Morfina	↑	↓	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)
Ossicodone	↑	↑	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)
Idromorfone	?	?	Ridurre il dosaggio	IV (basso)
Fentanil TDS	↑	?	Ridurre il dosaggio	III (medio/basso)
Buprenorfina TDS	↑	↑	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)

L.G. British Geriatrics Society

Age and Ageing 2013; **42**: i1–i57
doi: 10.1093/ageing/afs200

© The Author 2013. Published by Oxford University Press on behalf of the British Geriatrics Society.
All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

Guidance on the management of pain in older people

Table of Contents

Executive summary	i1	Radiofrequency denervation of Gossarian ganglion to treat trigeminal neuralgia	i18
Contributing authors	i2	Psychological interventions	i19
Foreword	i2	Cognitive behavioural therapy	i19
Methodology	i3	Mindfulness and meditation	i20
Outcomes	i4	Guided imagery and biofeedback	i20
Results	i4	Assistive devices	i20
Databases searched	i4	Review	i21
Inclusion/exclusion criteria	i4	Exercise and physical activity	i21
Search strategy	i4	Self-management of pain	i22
Background	i4	Complementary therapies	i22
Prevalence of pain in older people	i5	Acupuncture	i23
Methodological challenges to measuring pain prevalence	i5	TENS/PENS (transcutaneous/percutaneous electrical nerve stimulation)	i23
Studies included in the review	i5	Massage	i23
		Reflexology	i23

L.G. British Geriatrics Society

- Anche nel paziente anziano è da preferire la via orale e, dopo appropriata titolazione, le formulazioni a rilascio controllato (quest'ultime rispetto alle formulazioni pronte migliorano lo stato funzionale e l'interazione sociale)
- Nell'anziano il rischio di dipendenza da oppiacei è pressoché nullo (6 pz su >25000 casi) in assenza di storia di tossicodipendenza.
- Paracetamolo: attenzione nei pazienti sottopeso (<50 Kg) a non superare i 2 g/die
- Antinfiammatori (FANS) e COX2: si raccomanda “grande cautela” nel loro utilizzo, che deve essere al minor dosaggio e per il più breve tempo possibile e sempre associato a PPI o misoprostolo.

L.G. British Geriatrics Society

- I FANS sono responsabili del 23% dei ricoveri ospedalieri per reazioni avverse nell'anziano
- Aumentato rischio di effetti avversi gastrointestinali nel pz anziano in co-trattamento con Aspirinetta per prevenzione CV (terapia molto comune!)
- Aumentato rischio di nefrotossicità in co-trattamento con diuretici e/o ACE inibitori
- Aumento dei valori pressori nel pz anziano
- COX-2 inib controindicati in pz con precedenti CV, cautela in presenza di fattori rischio CV

Il fascino della terapia con oppioidi è evidente: sono analgesici potenti, in grado di alleviare istantaneamente la maggior parte del dolore a dosi adeguate, almeno a breve termine. In un'epoca in cui medici e pazienti cercano soluzioni sicure e rapide, gli oppioidi sembrano la risposta ovvia al problema del dolore. Sono farmaci non pericolosi ma che devono essere utilizzati in modo appropriato, studiati e monitorati nel tempo. E' importante personalizzare la terapia al paziente, valutandone le patologie di cui è affetto, le eventuali interazioni farmacologiche e la tipologia del dolore.

DOLORE?
No, grazie!



**GRAZIE
PER
L'ATTENZIONE**

