



Sabato 19 Novembre 2016
Con.Test

La gestione del dolore cronico nel paziente anziano

Vincenza Spallone

Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Disclosure

Negli ultimi due anni ho ricevuto compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- **Wörwag Pharma GmbH & Co, Germany**
- **TRIGOCare International, Germany**
- **Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco ACRAF SpA, Italia**

*Diapositiva preparata da Vincenzo Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it*

Le parole dei pazienti

***“I piedi non li sento più.
E’ come se avessi
gommapiuma sotto la
pianta”***

***“Sento fuoco e
frigoriferi sotto ai
piedi”***

***“Sento come se la
pianta dei piedi fosse
staccata dalle dita e le
dita nel ghiaccio”***

***Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it***



Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments

Diabetes Care 33:2285–2293, 2010

SOLOMON TESFAYE, MD, FRCP¹ RAYAZ A. MALIK, MD²
ANDREW J.M. BOULTON, MD² VINCENZA SPALLONE, MD, PHD⁸
PETER J. DYCK, MD³ AARON VINIK, MD, PHD⁹
ROY FREEMAN, MD⁴ LUCIANO BERNARDI, MD¹⁰
MICHAEL HOROWITZ, MD, PHD⁵ PAUL VALENSI, MD¹¹
PETER KEMPLER, MD, PHD⁶
GIUSEPPE LAURIA, MD⁷

ON BEHALF OF THE TORONTO DIABETIC
NEUROPATHY EXPERT GROUP*

Polineuropatia Diabetica

Polineuropatia simmetrica sensitivo-motoria lunghezza-dipendente nei pazienti diabetici attribuibile ad alterazioni metaboliche e **microvascolari** conseguenti all'esposizione a iperglicemia cronica e a **cofattori di rischio cardiovascolare**.

Neuropatia Diabetica Dolorosa

Forma di polineuropatia simmetrica sensitivomotoria cronica in cui è presente **dolore neuropatico*** come diretta conseguenza delle anomalie del sistema somatosensitivo periferico in persone diabetiche.

*Definizione di dolore neuropatico: "dolore che nasce come diretta conseguenza di una lesione o malattia del sistema somatosensitivo" (Treede R-D et al. *Neurology* 70: 1630-1635, 2008)

Polineuropatia Diabetica: le due forme

Stadio	Caratteristiche
Neuropatia assente (stadio 0/1)	non sintomi o segni
Neuropatia clinica (stadio 2) • dolorosa cronica • senza dolore con parziale o totale anestesia	• sintomi positivi, esacerbazione notturna, dolore • ipoanestesia • ipo-areflessia • intorpidimento, anestesia dolorifica • ipoanestesia • areflessia
Complicanze tardive (stadio 3)	• ulcere • osteoartropatia di Charcot • amputazioni



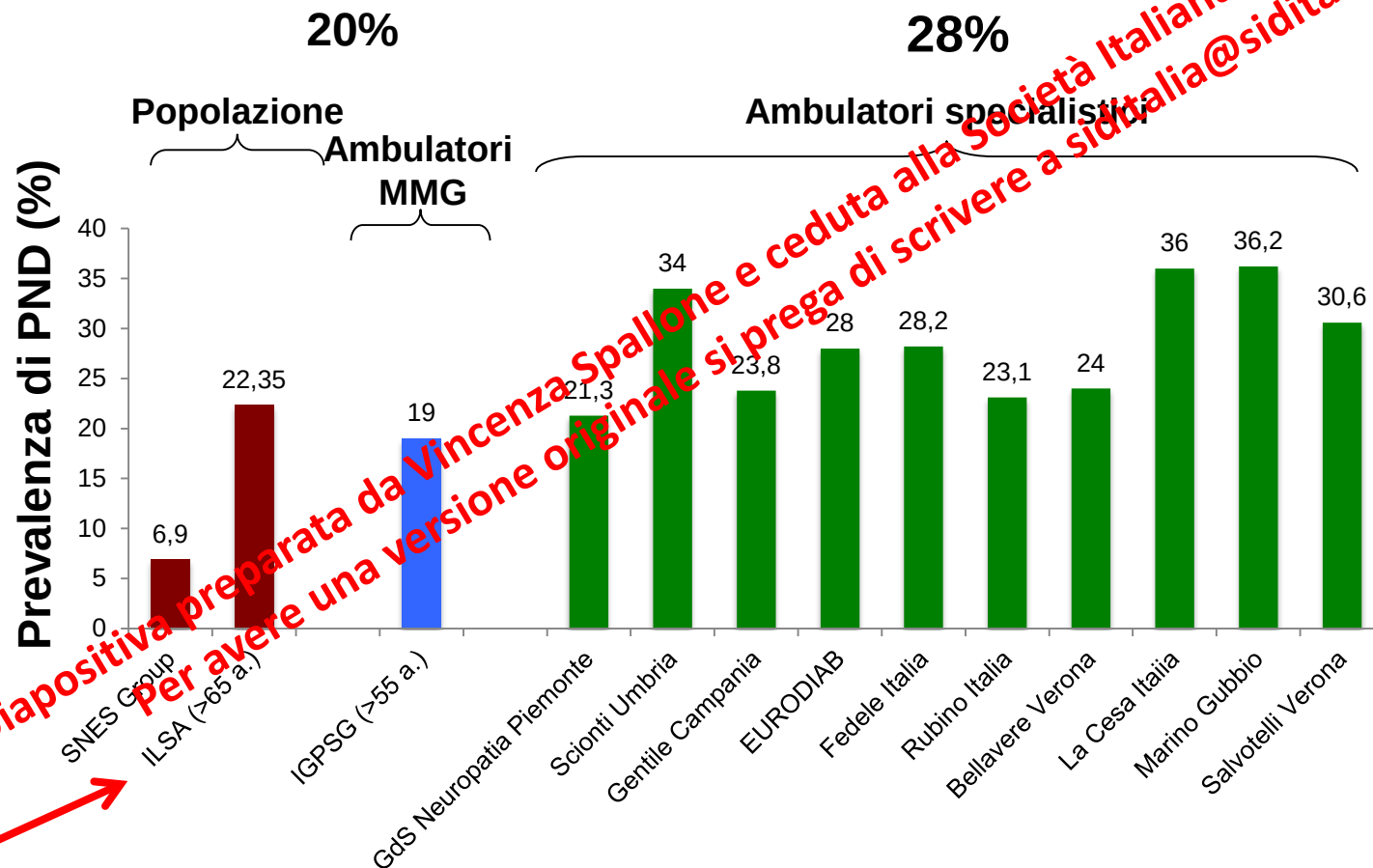
Diapositiva preparata da Vincenzo Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

La gestione del dolore cronico nel paziente anziano

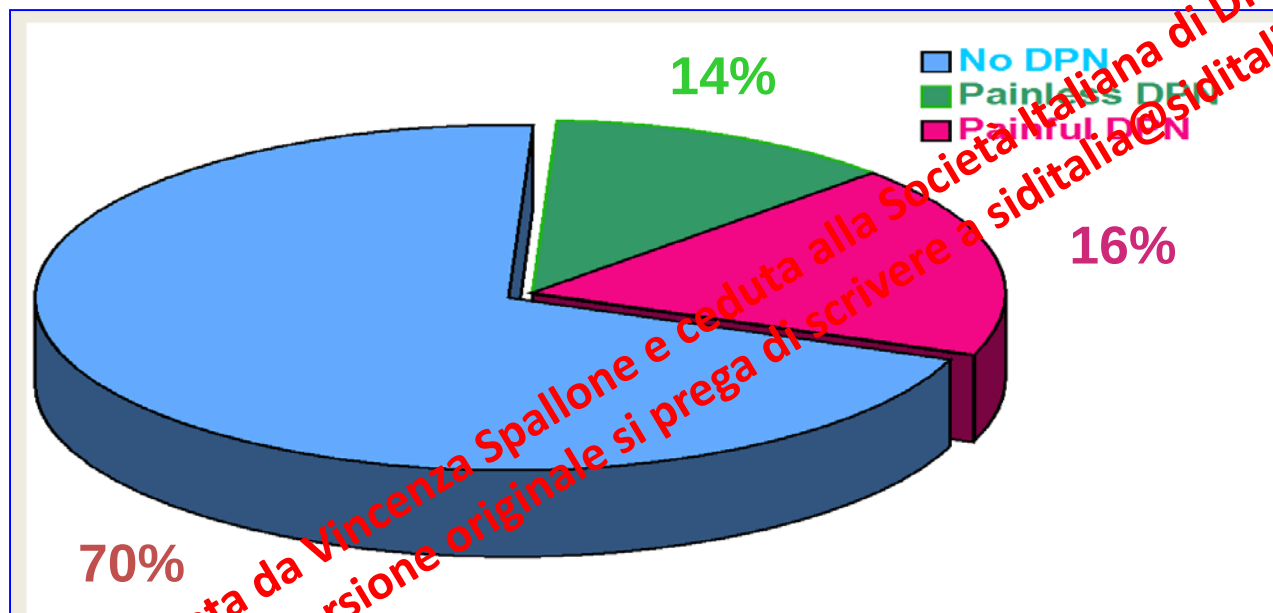
- 
- Rilevanza clinica del tema
 - Approccio diagnostico
 - Strategia terapeutica
 - Le linee guida farmacologiche
 - Criteri di gestione

Diapositiva preparata da Vincenzo Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Dati di prevalenza della polineuropatia diabetica (PND) in Italia in studi epidemiologici di popolazione, da ambulatori di medici di medicina generale (MMG) e di specialisti diabetologi e neurologi



Epidemiology of Diabetic Polyneuropathy and Painful Diabetic Polyneuropathy



- 30% of diabetic patients have diabetic polyneuropathy
 - 16% of diabetic patients have painful diabetic polyneuropathy
- (finding derived from epidemiologic studies where diagnosis of PDPN was based on coexistence of neuropathic pain and DPN)

Daousi C et al *Diabet Med* 2004;21:976-82.
Davies M et al *Diabetes Care* 2006;29:1518-22.
Ziegler D et al *Pain Med* 2009;10:393-400.
Van Acker K et al *Diabetes Metab* 2009;35:206-13.
Abbott CA et al *Diabetes Care*. 2011;34:2220-4.
Miralles-Garcia JM et al *Endocrinol Nutr* 2010;57:414-20.

Erbas T et al. *J Clin Neurophysiol* 2011
Bouhassira D et al. *PLoS One* 2013
Kim SS et al *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:522-9
Shaw JE et al In: Gries FA et al *Textbook of diabetic neuropathy* 2003: p. 64-82.
Fedele D et al *Diabetes Care* 1997;20:836-43.
Ziegler D et al *Handb Clin Neurol.* 2014;126:3-22.

Risk markers and clinical correlates of Painful

- 
- **Diabetes duration** ^{1,2,5,6,7}
 - Glycaemic control ^{1,11}
 - Hypertension ^{1,11}
 - Type 1 diabetes ⁷
 - Type 2 diabetes ⁸
 - **Nephropathy** ^{5,9,12}
 - **Age** ^{4,5,7,11}
 - **Female sex** ^{7,8,11}
 - Waist circumference ³
 - **BMI** ⁶, **obesity** ^{5,7}, weight ⁴
 - **Dyslipidemia: low HDL** ⁵, high triglycerides ^{5,9}
 - Physical inactivity ^{3,12}
 - **Peripheral vascular disease** ^{3,4}
 - **Cerebrovascular disease** ¹¹
 - History of alcoholism ⁹
 - **Neuropathic deficits severity** ^{2,6,10}

¹ Harris M et al. *Diabetes Care* 1993

² Sorensen L et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2002

³ Ziegler D et al. *Eur J Pain* 2009

⁴ Ziegler D et al. *Pain Med* 2009

⁵ Van Acker K et al. *Diabetes & Metabolism* 2009

⁶ Spallone V et al. *Eur J Pain* 2010

⁷ Jambart S et al. *J Int Med Res.* 2011

⁸ Abbott CA et al. *Diabetes Care* 2011

⁹ Bouhassira D et al. *PLoS One* 2013

¹⁰ Davis M et al. *Diabetes Care* 2006

¹¹ Kim SS et al *Diab Res Clin Pract* 2014

¹² Chiang SS *Clin Chim Acta.* 2016

Prevalence and comorbidity of chronic pain in the German general population

Maurice M. Ohayon^{a,*}, Julia C. Stingl^b

Journal of Psychiatric Research 46 (2012) 444–450



Table 2

Prevalence of chronic pain by sociodemographic characteristics

	N	Non-neuropathic chronic pain % [95% CI]	Neuropathic pain % [95% CI]
Gender			
Men	1454	16.0 [14.1–17.9]	5.4 [4.2–6.6]
Women	1547	20.6 [18.6–22.6] ^a	7.5 [6.2–8.8]
Age group			
15–24	403	11.1 [8.0–14.2] ^a	4.0 [2.1–5.9]
25–34	411	19.4 [15.6–23.2]	3.7 [1.9–5.5]
35–44	561	17.8 [14.6–21.0]	4.4 [2.7–6.1]
45–54	531	20.4 [17.0–23.8]	8.2 [5.9–10.5]
55–64	404	20.8 [16.8–24.8]	8.5 [5.8–11.2]
65+	701	19.6 [16.7–22.5]	9.0 [6.9–11.1] ^a
Marital status			
Single	989	15.5 [13.2–17.8]	4.7 [3.4–6.0]
Married/Living with someone	1329	19.8 [17.7–21.9]	7.2 [5.8–8.6]
Separated/Divorced	356	19.8 [15.7–23.9]	6.6 [4.0–9.2]
Widow	337	19.9 [15.6–24.2]	8.8 [5.8–11.8]
Education			
≤9 yrs	662	20.2 [17.1–23.3]	6.9 [5.0–8.8]
10 yrs	1025	17.7 [15.4–20.0]	7.4 [5.8–9.0]
11–14 yrs	848	16.6 [14.1–19.1]	6.8 [5.1–8.5]
>14 yrs	476	20.6 [17.0–24.2]	3.4 [1.8–5.0] ^a
Occupation			
Daytime worker	1043	17.2 [14.9–19.5]	5.1 [3.8–6.4]
Shiftworker	423	19.3 [15.5–23.1]	5.4 [3.2–7.6]
Unemployed	87	28.9 [19.4–38.4]	7.2 [1.8–12.6]
Not working	336	19.4 [15.2–23.6]	5.3 [2.9–7.7]
Student	289	11.8 [8.1–15.5] ^a	3.5 [1.4–5.6]
Retired	834	20.3 [17.6–23.0]	10.4 [8.3–12.5] ^a

^a $p < 0.001$.

In a large epidemiological survey in the general population in Germany (3011 participants interviewed by telephone) **chronic neuropathic pain** of multiple etiologies was found to be significantly **associated with age**.

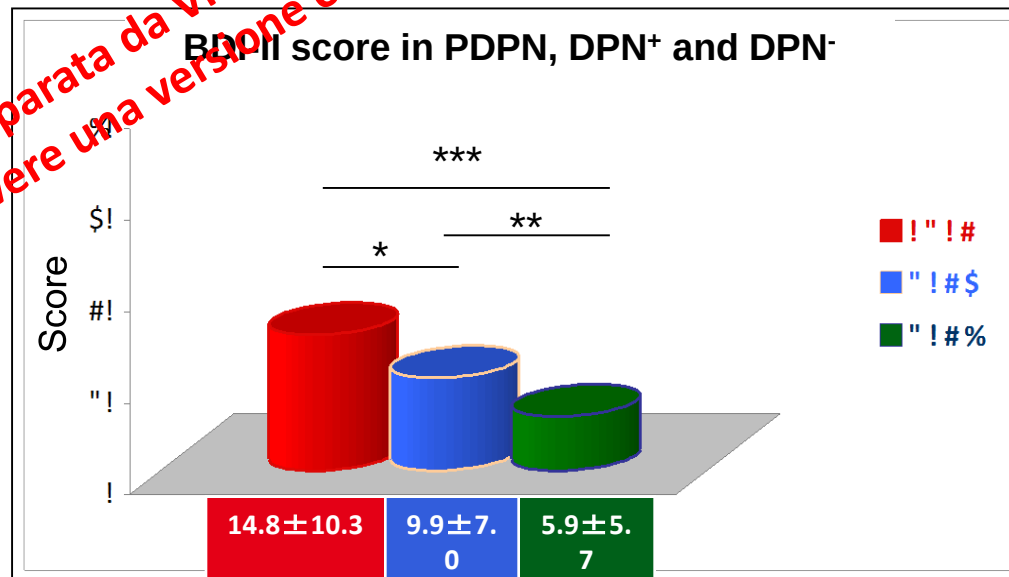
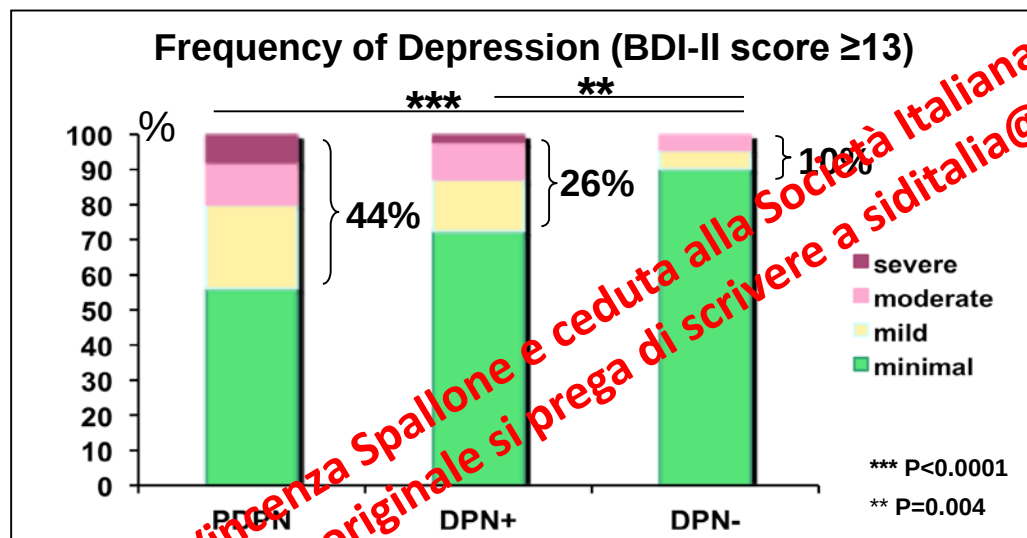
Diabetic peripheral neuropathic pain is a stronger predictor of depression than other diabetic complications and comorbidities

Cinzia D'Amato¹, Roberto Morganti¹, Carla Greco¹,
Federica Di Gennaro¹, Laura Cacciotti¹, Susanna Longo¹,
Giorgia Mataluni², Davide Lauro¹, Girolama A Marfia²
and Vincenza Spallone¹

Diab Vasc Dis Res. 2016; 3:418-428



In 181 diabetic patients, depression (according to BDI-II) is more severe in patients with painful (PDPN) compared to painless Diabetic Polyneuropathy (DPN)



Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Alesia Sadosky ^{a,*}, Jack Mardekian ^a, Bruce Parsons ^a, Markay Hopps ^a, E. Jay Bienen ^b, John Markman ^c

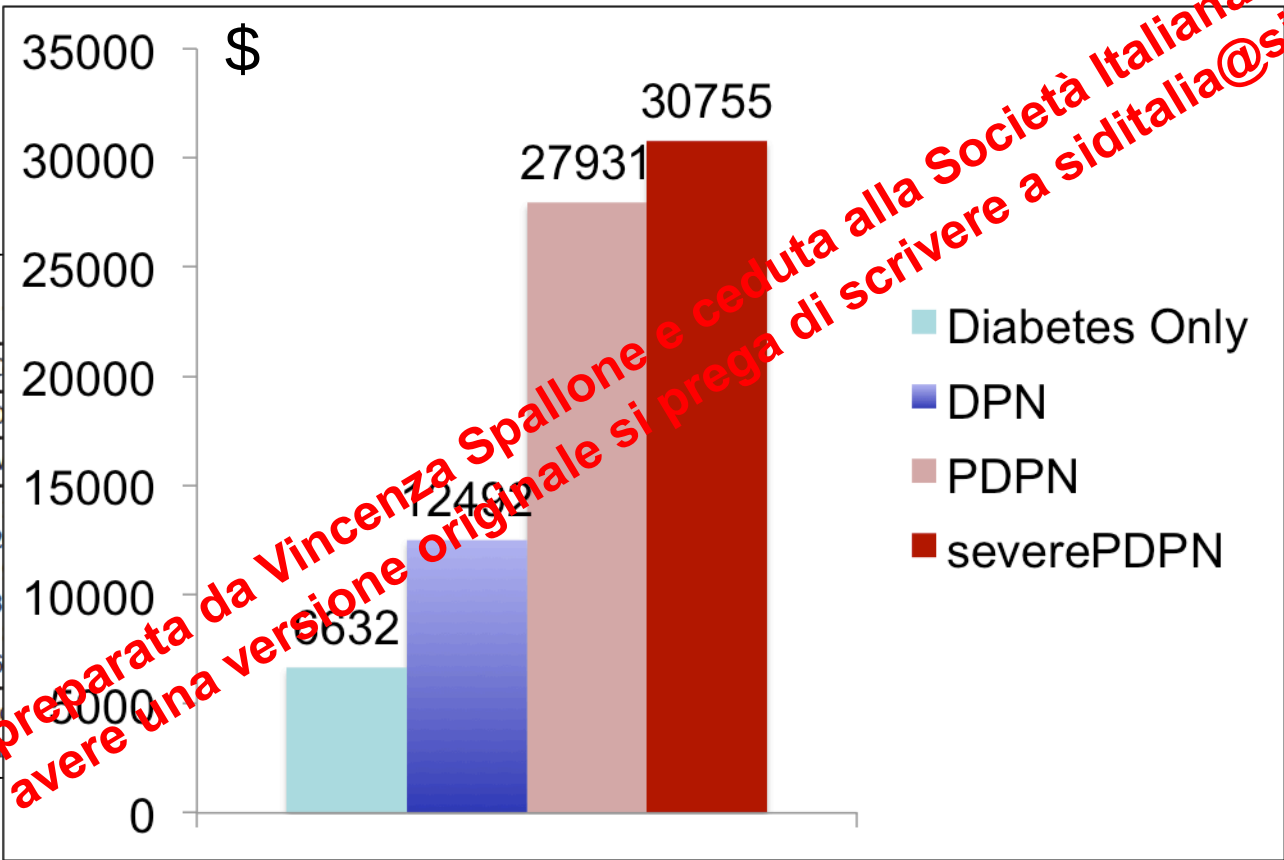
Journal of Diabetes and Its Complications 29 (2015) 212–217

Direct Medical Costs for the 12-month period after diagnosis

Table 4
Direct medical costs for the

Resource	Cost (\$)
Emergency room	2
Hospitalizations	2
Office visits	2
All outpatient	3
Prescriptions	6
Total costs	6

^a Dollar values represent
^b All P values are for com



pDPN (n = 260)	
(SD)	p ^b
4 (8431)	<0.0001
4 (31,872)	<0.0001
3 (3041)	<0.05
7 (58,107)	<0.01
4 (4792)	<0.001
5 (74,216)	<0.001

Patients with DPN, PDPN, and severe PDPN had significantly greater healthcare resource utilization and costs than patients with diabetes only, with the highest burden associated with severe pDPN. Outpatient costs were consistently the primary driver of total costs.

Chronic Pain with Neuropathic Characteristics in Diabetic Patients: A French Cross-Sectional Study

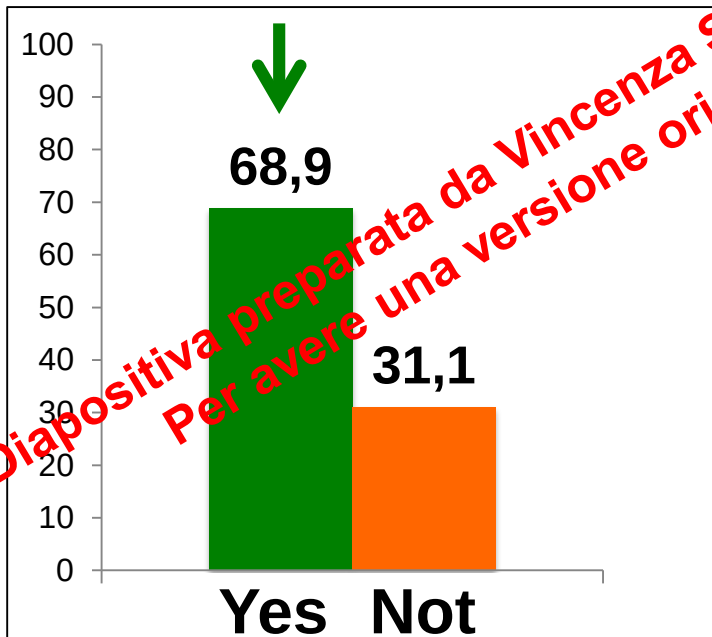
Didier Bouhassira^{1,2*}, Martine Letanoux³, Agnès Hartemann⁴

Under- and inappropriate treatment of PDPN

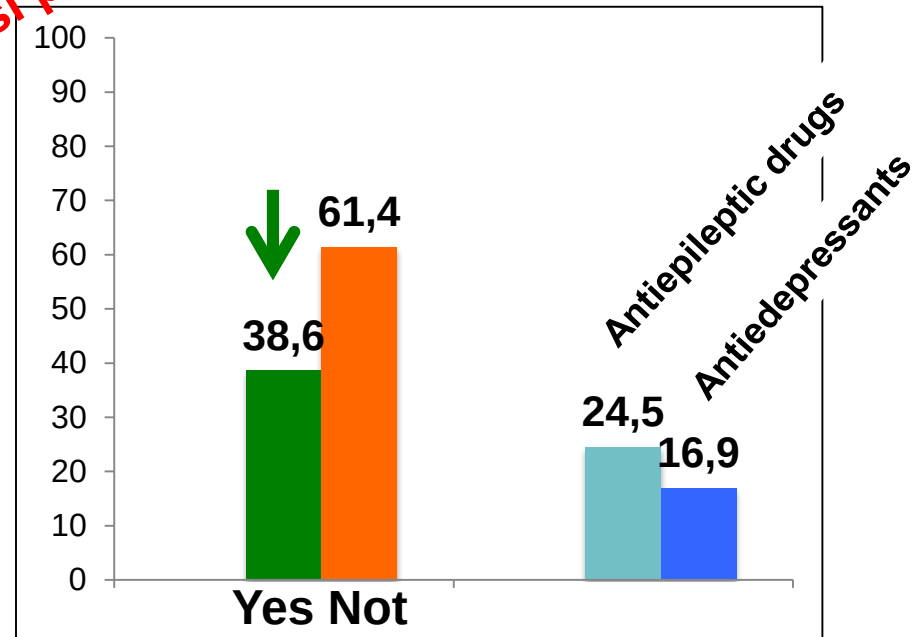
Observational study: 766 diabetic patients (38.7% T1DM, 57.2 ± 14.9 years) enrolled by 85 diabetes specialists in a hospital department or in private practice.

Chronic pain with neuropathic characteristics (based on DN4) in 10.3%.
MNSI examination score suggested pain related to DPN in 9.5% of bilateral pain.
PDPN in 18.2%

% Pain Treatment



% Appropriate Pain Treatment



Effectiveness of Duloxetine Compared With Pregabalin and Gabapentin in Diabetic Peripheral Neuropathic Pain

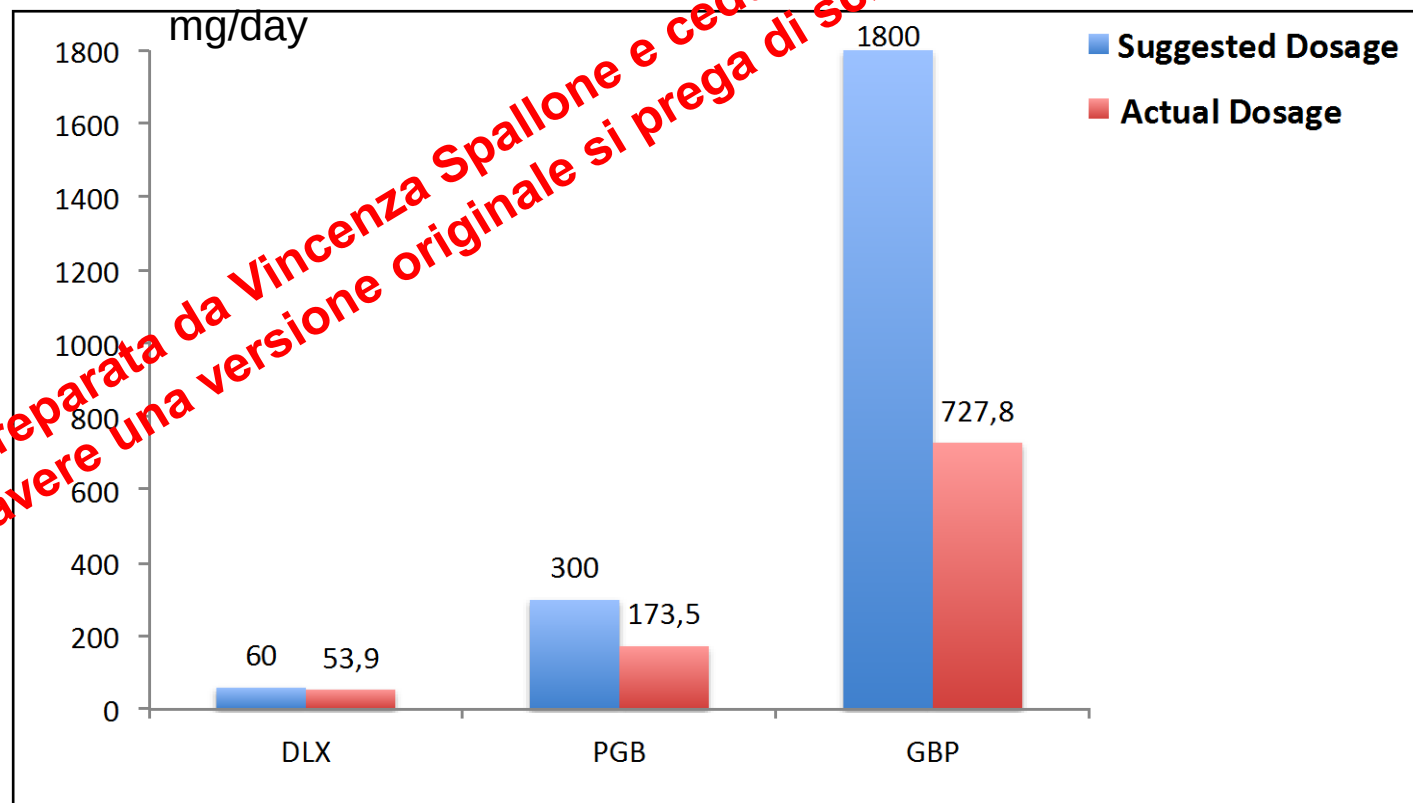
Results from a German Observational Study

Clin J Pain 2014;30:875-885

Under-dosage of medications for PDPN in clinical practice

Data from a 6-month, non interventional study involving 2575 patients with PDPN in whom treatment of DPNP was initiated with or changed to DLX, PGB, or GBP (n=1509) were analysed post hoc; patients treated with other medications or combinations were excluded.

Mean median daily dosage over 6 months for DLX (N=931), PGB (N=248), and GBP (N=351).



La gestione del dolore cronico nel paziente anziano

- 
- Rilevanza clinica del tema
 - Approccio diagnostico
 - Strategia terapeutica
 - Le linee guida sui farmaci
 - Criticità di gestione

Diapositiva preparata da Vincenzo Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Domanda 1

Quale tra i seguenti è uno strumento di screening per la diagnosi di dolore neuropatico?

1. Brief Pain Inventory (BPI)
2. Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4)
3. Neuropathic Pain Symptoms Inventory (NPSI)
4. Michigan Diabetic Neuropathy Score



Risposte

Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Domanda 1

Quale tra i seguenti è uno strumento di screening per la diagnosi di dolore neuropatico?

1. Brief Pain Inventory (BPI) (2 punti)
2. Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4) (3 punti)
3. Neuropathic Pain Symptoms Inventory (NPSI) (1 punto)
4. Michigan Diabetic Neuropathy Score (0 punti)

Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Dolore nocicettivo: fenomeno adattativo protettivo

Nociceptive pain

No nervous system lesion or inflammation

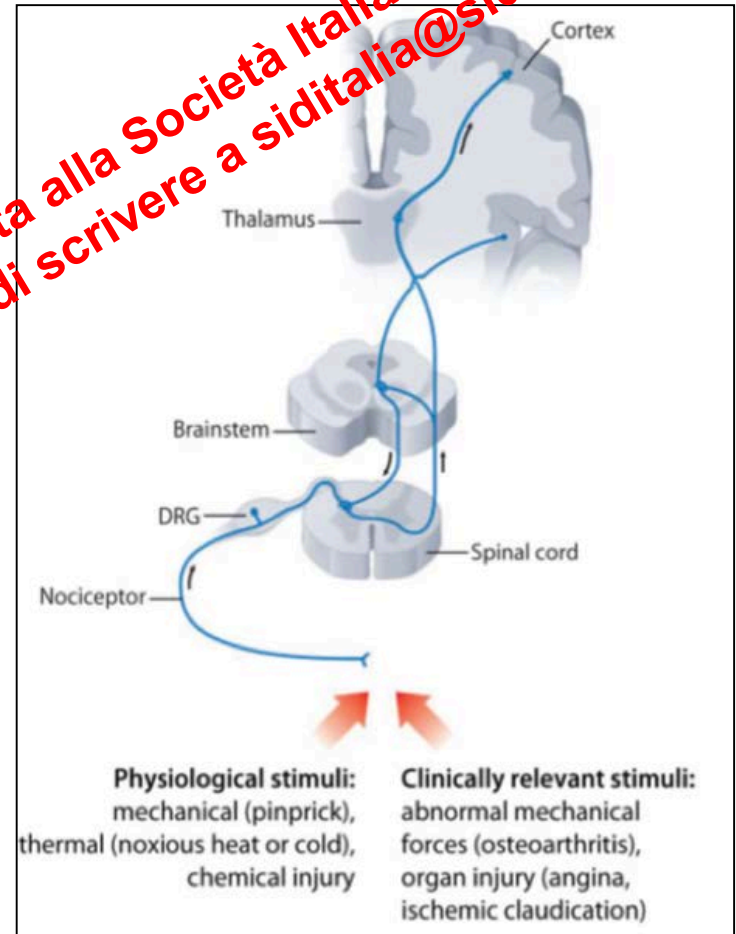
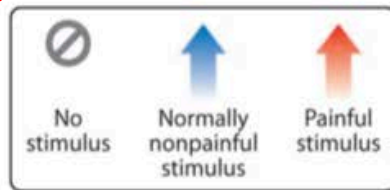
Stimulus-dependent pain

Evoked by high-intensity (noxious) stimuli



Adaptive

Protects by signaling potential tissue damage



Dolore neuropatico: plasticità maladattativa entro il sistema nocicettivo

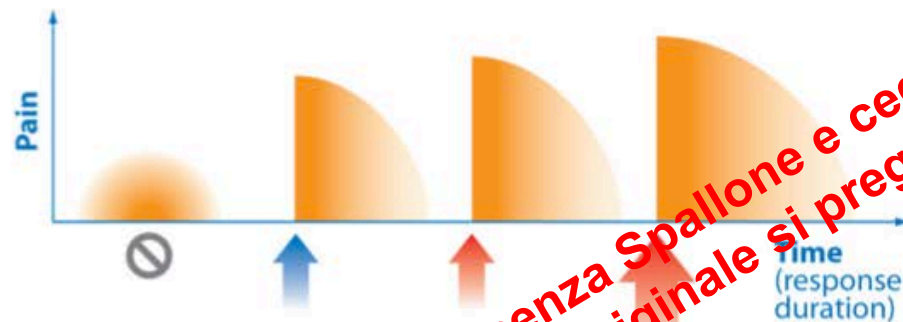
Neuropathic pain

Nervous system lesion or disease
Marked neuroimmune response

Spontaneous and stimulus-dependent pain

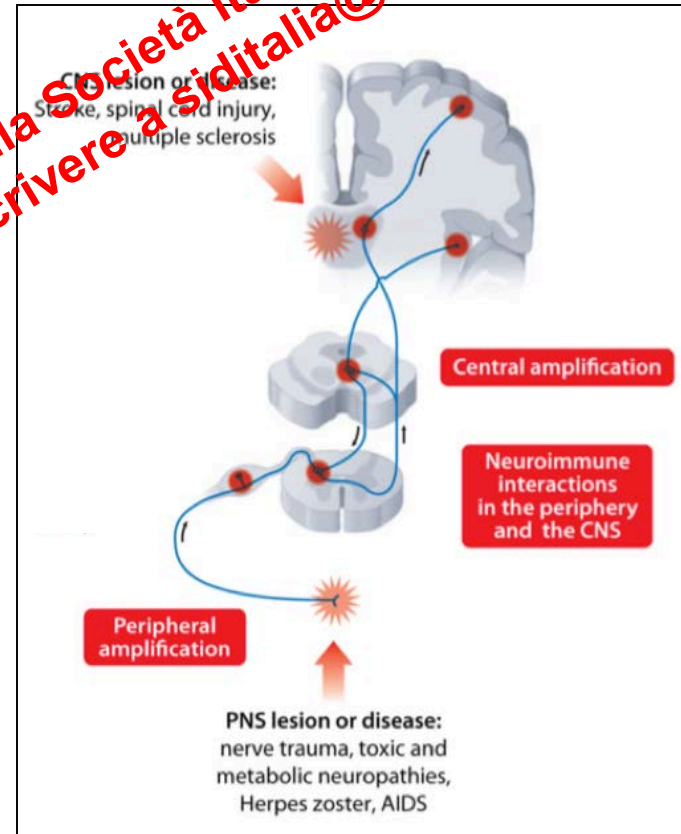
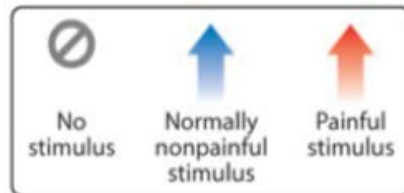
Sensory amplification

Evoked by low- and high-intensity stimuli



Maladaptive and commonly persistent

Abnormal amplification maintained independent of the lesion or disease



Strumenti per la valutazione del dolore neuropatico

Strumenti per lo screening del dolore neuropatico

- LANSS Pain Scale (anche esame clinico)
- Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4) (anche esame clinico)
- Neuropathic Pain Questionnaire
- painDETECT
- ID-Pain

Intensità del dolore

- Visual analog scale (VAS)
- Numerical rating scale (NRS)
- Verbal rating scale (VRS)
- Diario del dolore

Questionari per la valutazione del dolore neuropatico

- Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ)
- Neuropathic Pain Scale (NPS)
- Brief Pain Inventory (BPI)
- Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ e SF-NPQ)
- Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)

Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4): versione italiana

- 2 domande con 7 item su tipo di dolore e sintomi sensitivi positivi associati (DN4-Interview)
- 3 item di esame neurologico nell'area del dolore
- Cut-off 4 suggerisce un dolore neuropatico
- Sensibilità 80-83%, specificità 78-91% rispetto alla diagnosi clinica

Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Bouhassira D et al. *Pain* 2005
Perez C et al. *Health Qual Life Outcomes* 2007
Spallone V et al. *Diabet Med* 2012

Nome Data

Questionario DN4

Compilare il questionario scegliendo una risposta per ciascuno dei punti proposti nelle domande riportate sotto:

INTERVISTA AL PAZIENTE

Domanda 1: il dolore ha una o più delle seguenti caratteristiche ?

1. BRUCIANTE/URENTE	SI	NO
2. SENSAZIONE DI FREDDO DOLOROSO	SI	NO
3. SCOSSE ELETTRICHE	SI	NO

Domanda 2: il dolore è associato ad uno o più dei seguenti sintomi nell'area del dolore stesso ?

4. FORMICOLIO	SI	NO
5. PUNTURE DI SPILLO	SI	NO
6. INTORPIDIMENTO	SI	NO
7. SENSAZIONE DI PRURITO	SI	NO

ESAME DEL PAZIENTE

Domanda 3: il dolore è localizzato nella stessa area dove l'esame fisico può rilevare una o più delle seguenti caratteristiche ?

8. IPOESTESIA AL TATTO	SI	NO
9. IPOESTESIA ALLA PUNTURA	SI	NO

Domanda 4: nell'area dolente il dolore può essere causato o peggiorato dallo

10. SFIORAMENTO DELLA PELLE	SI	NO
-----------------------------	----	----

PUNTEGGIO DEL PAZIENTE ____/10

Bouhassira D et al, Pain 2005, traduzione Italiana a cura di Augusto Caraceni, Ernesto Zecca, Cinzia Martini

Brief Pain Inventory: versione italiana

Body map, 8 item sul dolore e 7 sulla sua interferenza sulla vita quotidiana

BRIEF PAIN INVENTORY

Data ____ / ____ / ____ Ora ____

Nome/Cognome _____

1. Nel corso della vita la maggior parte di noi ha avuto di tanto in tanto qualche dolore (come un leggero mal di testa, uno strappo muscolare e un mal di denti). Oggi ha avuto un dolore diverso da questi dolori di tutti i giorni?

1. Si 2. No

2. Tratteggi sul disegno le parti dove sente dolore. Metta una x sulla parte che fa più male.

Destra Sinistra Sinistra Destra

3. Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore **PEGGIORE** nelle ultime 24 ore.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare

4. Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore **PIÙ LIEVE** nelle ultime 24 ore.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare

5. Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore **IN MEZZO** nelle ultime 24 ore.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare

6. Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive quanto il dolore ha **IN QUESTO MOMENTO**.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare

7. Che terapie o medicine sta ricevendo per il suo dolore?

8. Nelle ultime 24 ore quanto sollievo ha ricevuto dalle terapie e dalle medicine? Faccia un cerchio intorno alla percentuale che meglio descrive quanto **SOLLIEVO** del dolore ha avuto

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%
Nessun sollievo Sollievo completo

9. Faccia un cerchio intorno al numero che meglio descrive quanto, nelle ultime 24 ore, il dolore ha interferito con:

A. La sua attività in generale

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Non interviene Interferisce completamente

B. Il suo sonno

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Non interviene Interferisce completamente

C. La sua capacità di camminare

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Non interviene Interferisce completamente

D. La sua normale attività lavorativa (include sia il lavoro fuori che in casa)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Non interviene Interferisce completamente

E. Le sue relazioni con le altre persone

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Non interviene Interferisce completamente

F. Il sonno

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Non interviene Interferisce completamente

G. Il gusto di vivere

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Non interviene Interferisce completamente

Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)

10 descrittori di sintomi che identificano 5 dimensioni del dolore neuropatico

Questionario sul dolore neuropatico *Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)*

Data _____
Nome _____ Cognome _____
Sesso _____ Età _____

Lei soffre di un dolore dovuto a un incidente o a una malattia del sistema nervoso. Questo dolore può essere di diversi tipi. Lei potrebbe provare un dolore spontaneo, ad esempio un dolore in assenza di qualsiasi stimolazione, che potrebbe essere continuo o manifestarsi sotto forma di brevi attacchi di dolore. Potrebbe anche provare un dolore provocato o accentuato dallo sfioramento, dalla pressione o dal contatto della parte dolorante con il freddo. Lei può provare uno o più tipi di dolore. Questo questionario è stato costruito per aiutare il suo medico a valutare e curare meglio i diversi tipi di dolore che prova.

Vorremmo sapere se ha dolore spontaneo, cioè dolore in assenza di stimolazioni. Per ciascuna delle seguenti domande, la preghiamo di scegliere il numero che descrive meglio l'intensità media del dolore.

Dolore urente
Q1 Bruciore

Q2. Il dolore assomiglia ad una stretta?

Dolore profondo
Q2 Stretta
Q3 Compressione

Q4. Nelle ultime 24 ore, il dolore spontaneo è stato presente:
Sceglia la risposta che descrive meglio il suo caso.

In continuazione
Da 8 a 12 ore ☐
Da 4 a 7 ore ☐
Da 1 a 3 ore ☐
Meno di 1 ora ☐

Vorremmo sapere se ha brevi attacchi di dolore. Per ciascuna delle seguenti domande, la preghiamo di scegliere il numero che descrive meglio l'intensità media dei suoi attacchi di dolore nelle ultime 24 ore. Scegli il numero 0 se non ha provato questo tipo di dolore (faccia un cerchietto attorno a un solo numero).

Q5. Il dolore è simile a delle scosse elettriche?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nessun dolore
Il peggiore dolore simile a
scosse elettriche che si possa
immaginare

Il peggiore dolore simile a
scosse elettriche che si possa
immaginare

Dolore parossistico
Q5 Scosse elettriche
Q6 Pugnale

Da 11 a 20 ☐
Da 1 a 10 ☐
Da 1 a 5 ☐
Nessun attacco di dolore ☐

Dolore evocato
Q8 Dolore da sfioramento
Q9 Dolore da pressione
Q10 Dolore da freddo

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun dolore Il peggiore dolore che si
possa immaginare

Q10. Il dolore è provocato o accentuato dal contatto della parte dolorante con il freddo?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun dolore Il peggiore dolore che si
possa immaginare

Vorremmo sapere se ha delle sensazioni insolite nella parte dolorante. Per ciascuna delle seguenti domande, la preghiamo di scegliere il numero che descrive meglio l'intensità media delle sensazioni insolite nelle ultime 24 ore. Scegli il numero 0 se non ha avuto questo tipo di sensazione.

Parestesia/Disestesia
Q11 Aghi o spilli
Q12 Formicolii

Short-Form McGill Pain Questionnaire

Short-Form McGill Pain Questionnaire (da Melzack R, Pain 1987; Maiani G, Pain 1985)

Sezione 1: Valutazione del tipo di dolore e della sua intensità

	nessuno	lieve	moderato	forte
palpitante	0)	1)	2)	3)
improvviso	0)	1)	2)	3)
traffittivo	0)	1)	2)	3)
tagliente come lametta	0)	1)	2)	3)
come un crampo	0)	1)	2)	3)
tormentoso	0)	1)	2)	3)
caldo-scottante	0)	1)	2)	3)
dà sofferenza	0)	1)	2)	3)
gravoso	0)	1)	2)	3)
sensibile al tocco	0)	1)	2)	3)
squartante	0)	1)	2)	3)
debilitante-spossante	0)	1)	2)	3)
nauseante	0)	1)	2)	3)
temibile	0)	1)	2)	3)
terribile-atroce	0)	1)	2)	3)

Sezione 2: Scala visiva analogica (VAS)

nessun dolore 0 _____ 10
peggiore dolore possibile

Sezione 3: Intensità del dolore attuale (Present Pain Intensity)

0	nessun dolore	---
1	lieve	---
2	fastidioso	---
3	affliggente	---
4	orribile	---
5	atroce	---

Note per l'uso: lo Short-Form McGill Pain Questionnaire è un questionario somministrato dal medico, costituito da 3 sezioni, nella prima il paziente è richiesto di scegliere tra 15 descrittori del dolore (1-11 per la dimensione sensoriale e 12-15 per quella affettiva) e graduare l'intensità su una scala di 4 punti; nella seconda viene definito dal paziente il punteggio dell'intensità del dolore (valutazione media relativa al periodo di tempo intercorso dall'ultima visita) da 0 a 10 su una scala analogica visiva, nella terza viene espressa l'intensità del dolore attuale da 0 a 5.

Percorso diagnostico in un paziente diabetico con dolore agli arti inferiori

Dolore agli arti inferiori in un paziente diabetico

Diagnosi di PND

- sistemi a punteggio per sintomi
- sistemi a punteggio per segni
- monofilamento 10 g
- *valutazione quantitativa sensibilità*
- *esame elettroencefalografico*

Esclusione di altre cause di polineuropatia

- storia generale
- esame clinico
- *esami ematochimici se necessari*

Diagnosi di dolore neuropatico

- screening tool per dolore neuropatico (DN4, painDETECT, etc)
- storia clinica ed esame obiettivo

Valutazione qualità e intensità del dolore

- scale intensità dolore (VAS, NRS)
- questionari del dolore (BPI, NPSI, ecc)

*PND + dolore neuropatico
nella stessa sede*

Neuropatia Diabetica Dolorosa

Trattamento e valutazione della risposta (NRS, BPI, PGIC)

Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Management of chronic pain in older adults

Reid MC, Eccleston C, Pillemer K

BMJ. 2015; 350: h532

Key elements of a comprehensive pain assessment

- Administering **standardized pain assessment tools** like GPI and geriatric pain measure.
- **Ascertaining the impact of chronic pain on functioning:** activities of daily living, social functioning, sleep.

Tailoring chronic pain treatments for the elderly: are we prepared for the challenge?

Stephen P. Arneric¹, Jennifer M.A. Laird^{1,2}, Amy S. Chappell¹ and Jeffrey D. Kennedy¹

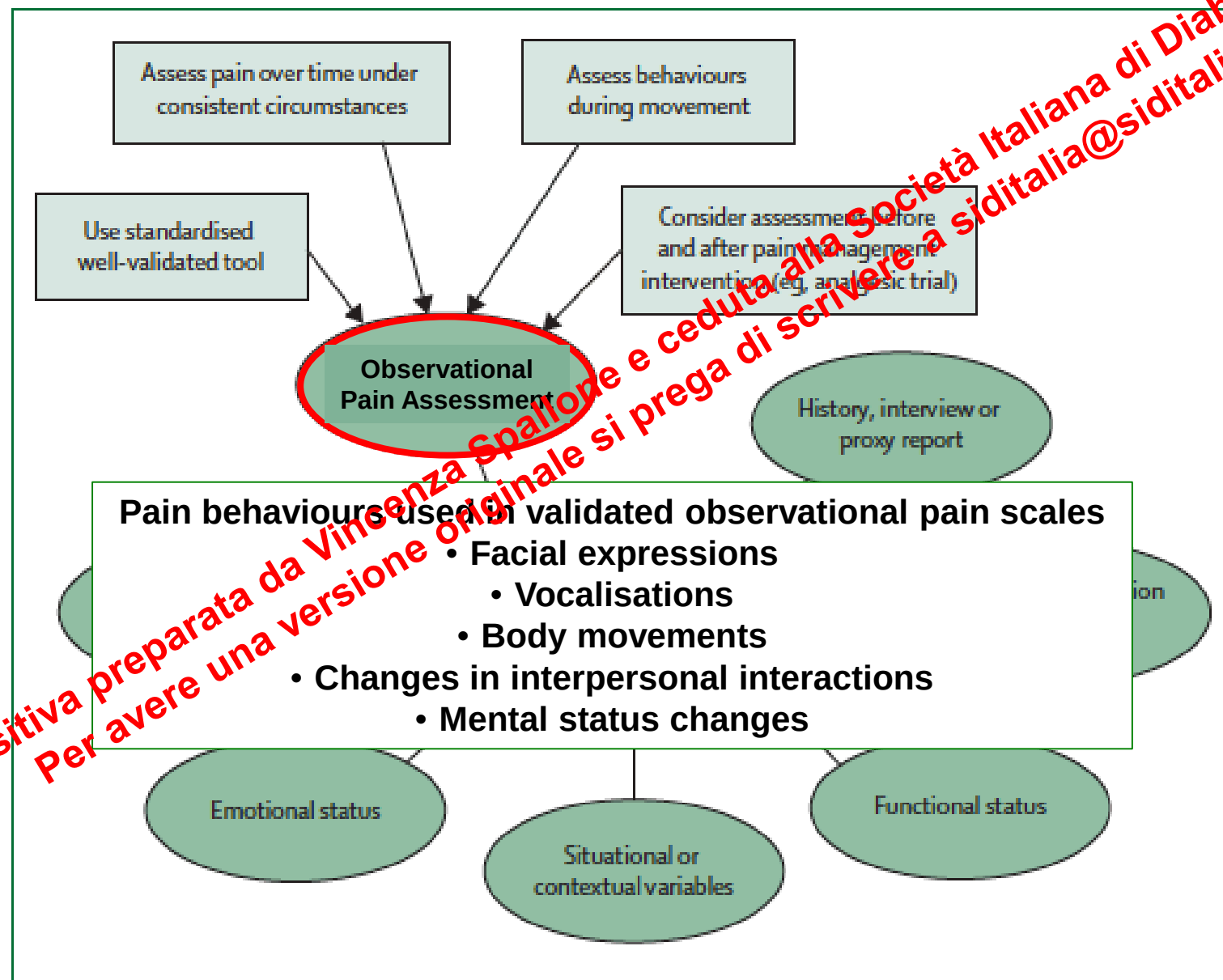
Drug Discovery Today 2014; 19:8-17

- **Difficulty in assessing pain** owing to various manifestations of **agitation** (e.g. crying, screaming, grimacing, delusions, hallucinations, aggression, anxiety, apathy, dysphoria) **combined with diminished communication skills** (similarities to the pediatric population).
Patterns of behavior can be inappropriately diagnosed as affective in nature and treated with antipsychotics instead of with analgesics.
- Increasing evidence suggests that this agitation might be related to **untreated pain** that can create a **vicious cycle of misdiagnosis and poor treatment outcomes**.

Pain assessment in elderly adults with dementia

Thomas Hadjistavropoulos, Keela Herr, Kenneth M Prkachin, Kenneth D Craig, Stephen J Gibson, Albert Lukas, Jonathan H Smith

Lancet Neurol 2014; 13: 1216-22



La gestione del dolore cronico nel paziente anziano

- 
- Rilevanza clinica del tema
 - Approccio diagnostico
 - Strategia terapeutica
 - Le linee guida sui farmaci
 - Criticità di gestione

Diapositiva preparata da Vincenzo Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



ConTest

Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Domanda 2

Qual è l'obiettivo terapeutico nel paziente anziano con dolore neuropatico da polineuropatia diabetica?

1. Migliorare la qualità della vita
2. Togliere il dolore
3. Non nuocere
4. Considerare le comorbidità

Diapositiva preparata da Vincenzo Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Risposte

Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Domanda 2

Qual è l'obiettivo terapeutico nel paziente anziano con dolore neuropatico da polineuropatia diabetica?

1. Migliorare la qualità della vita (6 punti)
2. Togliere il dolore (4 punti)
3. Non nuocere (1 punto)
4. Considerare le comorbidità (2 punti)

Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Gestione terapeutica del dolore neuropatico della neuropatia diabetica dolorosa



- Stabilire aspettative realistiche in relazione a dolore e funzione
- Condividere la strategia col paziente
- Informare sui potenziali benefici e rischi dei farmaci
- Chiarire i criteri per prosecuzione o discontinuazione della terapia
- Garantire adeguato e regolare follow-up

Tailoring chronic pain treatments for the elderly: are we prepared for the challenge?

Stephen P. Arneric¹, Jennifer M.A. Laird^{1,2},
Amy S. Chappell¹ and Jeffrey D. Kennedy¹

Drug Discovery Today 2014; 19(8): 17

Providing optimal pain control in the elderly without causing negative impact on QoL is key to preventing a down-ward spiral in health status.

'Effectiveness' = efficacy + safety + QoL

Diapositiva preparata da Vincenzo Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Management of chronic pain in older adults

Reid MC, Eccleston C, Pillemer K

BMJ. 2015; 350: h532

Key elements of a comprehensive pain assessment

Identifying **attitudes and beliefs** about pain, treatment **goals and expectations**: many older patients endorse beliefs that operate as important barriers to engagement with and adherence to treatment.

Older patients' goals may or may not be the same as the healthcare provider's goals.

Patients may have **unrealistic or negative expectations** that can serve as targets for intervention.

Gathering data from family members and paid caregivers.

Identifying resources: family members, caregivers, faith communities, who can provide emotional or instrumental support, reinforce engagement with and adherence to treatment.

Reviewing comorbidities and drugs: chronic conditions and some drugs may constitute a contraindication to initiating a specific analgesic trial.

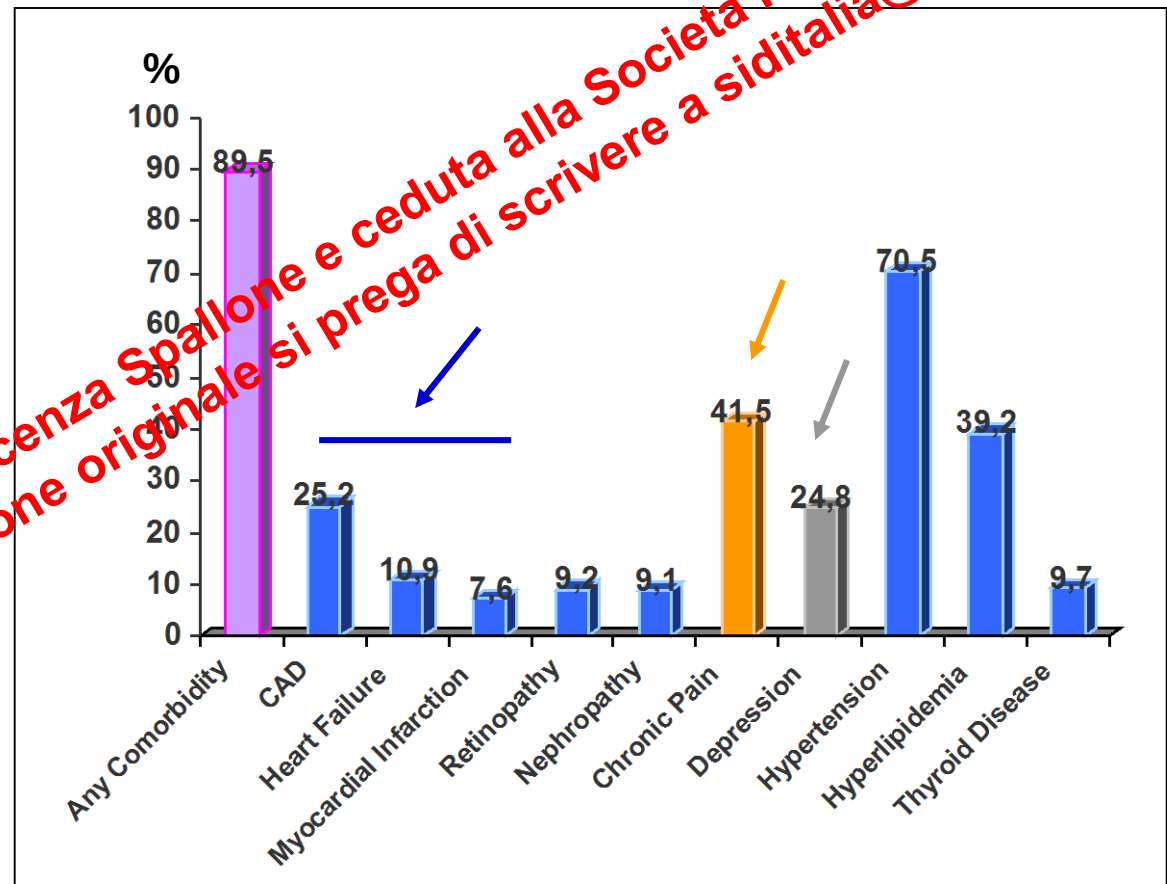
Impact of comorbidities on pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy in clinical practice

Dan Ziegler ^{a,*}, Edith Schneider ^b, Frank G. Boess ^b, Lovisa Berggren ^c, Frank Birklein ^d

Journal of Diabetes and Its Complications xxx (2014) xxx–xxx

Comorbidities in 1523 patients with PDPN (mean age 65.2 years) in the EMPATHY observational study

	All DPNP Patients N = 1523
Any comorbidity	1363 (89.5)
Macrovascular complications	563 (37.0)
Coronary artery disease	384 (25.2)
Heart failure	166 (10.9)
Myocardial infarction	116 (7.6)
Microvascular complications	310 (20.4)
Diabetic retinopathy	140 (9.2)
Diabetic nephropathy	138 (9.1)
Other chronic pain	631 (41.5)
Back pain	502 (33.0)
Joint pain	288 (18.9)
Depression	377 (24.8)
Other relevant diseases	
Hypertension	1074 (70.5)
Hyperlipidemia	597 (39.2)
Thyroid disorders	148 (9.7)



Multiple comorbidities are the rule, not the exception in DPNP patients.

La gestione del dolore cronico nel paziente anziano

- 
- Rilevanza clinica del tema
 - Approccio diagnostico
 - Strategia terapeutica
 - Le linee guida sui farmaci
 - Criticità di gestione

Diapositiva preparata da Vincenzo Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Dolore neuropatico: *Dolore che nasce come diretta conseguenza di una lesione o malattia del sistema somatosensitivo*

Treede R-D et al *Neurology* 70: 1630-1635, 2008

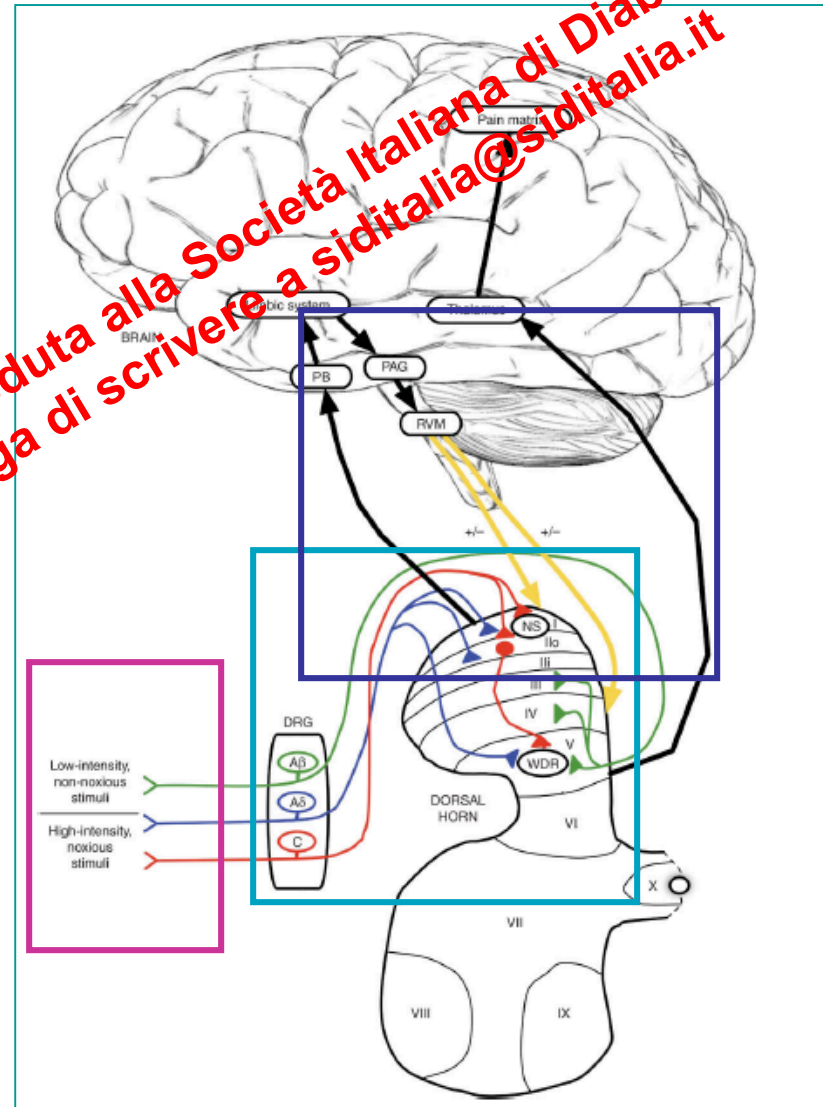
Livelli interessati

Recettore o terminale nervoso
Fibre nervose

Sinapsi

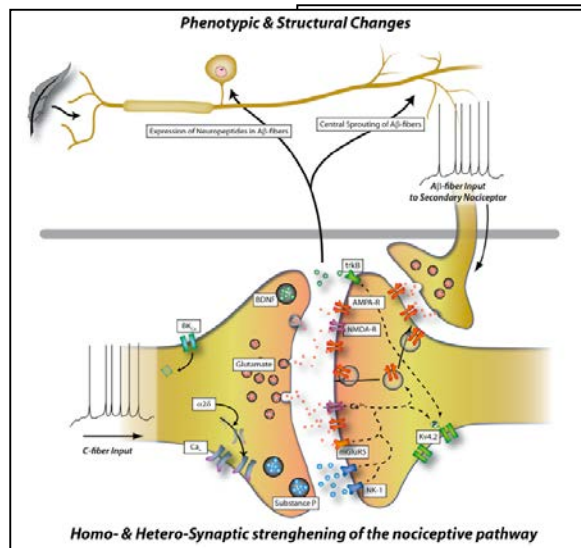
Sistema di modulazione discendente

Vie del dolore dalla periferia al cervello

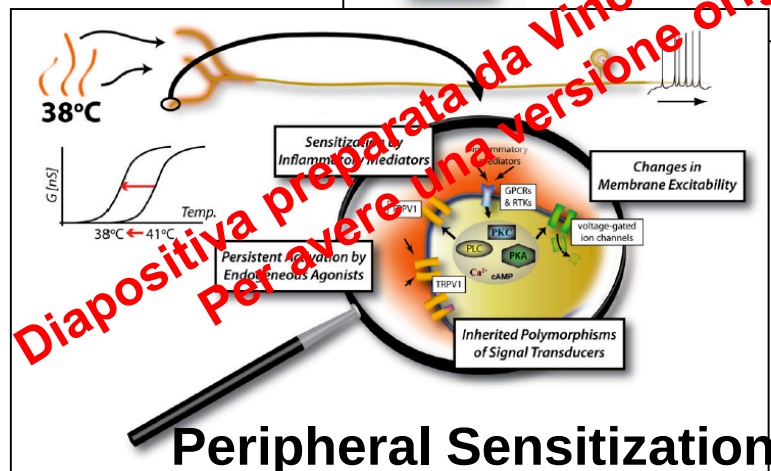


Mechanisms of the Neuropathic Pain

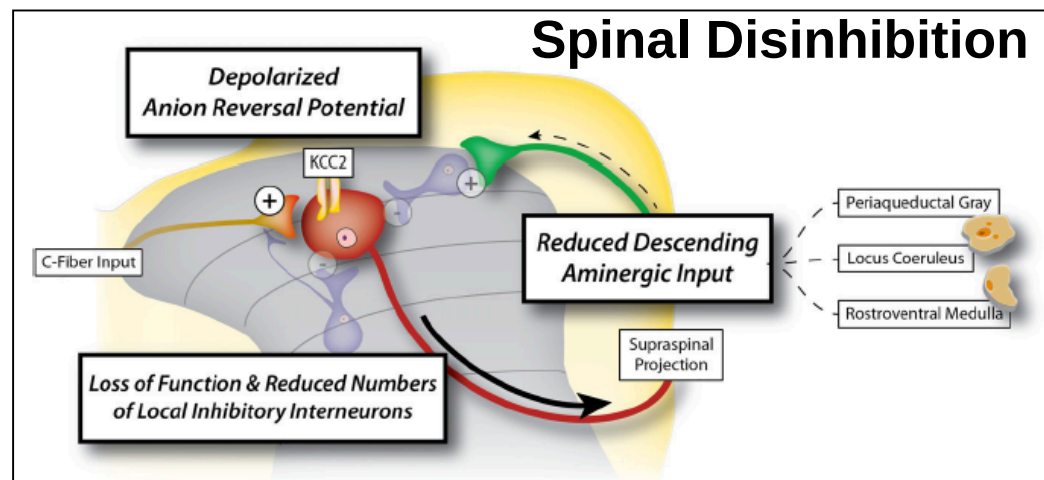
Central Sensitization



The nociceptive pain circuit



Spinal Disinhibition



Principali meccanismi del dolore neuropatico target dei farmaci antidolorifici

Azione $\alpha 2$ - δ ligandi

- legame specifico ad alta affinità a proteine $\text{Ca}_v\alpha_2$ - δ dei canali del calcio
- $\downarrow$ ingresso di Ca e $\downarrow$ rilascio stimolato di neurotrasmettitori a livello delle sinapsi

Sistema di modulazione discendente

- TCA e SNRI
- oppioidi

Azione TCA e SNRI

- inibizione del reuptake di NA e 5-HT nei sistemi discendenti di controllo del dolore:
- $\uparrow$ modulazione nocicettiva nel midollo spinale

Sensibilizzazione centrale

- $\alpha 2$ - δ ligandi
- antagonisti NMDA

Azione oppioidi

- Inibizione spinale pre- e post-sinaptica
- Inibizione sopraspinale

Inibizione delle vie ascendenti del dolore

- oppioidi

Sensibilizzazione periferica

- capsaicina
- topici

Azione capsaicina

- desensibilizzazione recettori TRPV1

NMDA: N-methyl-D-aspartate

Farmaci per il dolore neuropatico della NDD raccomandati dalle Società Scientifiche

Linee Guida	Trattamento di	TCA	SNRI (duloxetina, venlafaxina)	$\alpha 2-\delta$ ligandi (gabapentin, pregabalin)	Opioidi
ASPE 2006	NDD	1 ^a linea	1 ^a linea (duloxetina)	1 ^a linea (pregabalin)	1 ^a linea (ossicodone CR)
NICE 2010	NDD (non specialisti)	1 ^a linea (amitriptilina)	1 ^a linea (duloxetina)	2 ^a linea	2 ^a linea (tramadolo)
EFNS 2010	Dolore neuropatico/NDD	1 ^a linea	1 ^a linea	1 ^a linea	2 ^a linea (tramadolo)
TEPDN 2010	NDD	1 ^a linea	1 ^a linea (duloxetina)	1 ^a linea	2 ^a linea
AACE 2011	NDD	1 ^a linea	1 ^a linea (duloxetina)	1 ^a linea	2 ^a linea
AAN 2011	NDD	2 ^a linea (amitriptilina)	2 ^a linea	1 ^a linea (pregabalin)	2 ^a linea
SFD 2011	NDD	1 ^a linea (amitriptilina, clomipramina)	1 ^a linea (duloxetina)	1 ^a linea	2 ^a linea
NICE 2013	Dolore neuropatico (non specialisti)	1 ^a linea (amitriptilina)	1 ^a linea (duloxetina)	1 ^a linea	2 ^a linea (tramadolo)
NeuPSIG IASP 2015	Dolore neuropatico	1 ^a linea	1 ^a linea	1 ^a linea	2 ^a linea (tramadolo)

ASPE: American Society of Pain Educators
IASP: International Association for the Study of Pain
NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence
EFNS: European Federation of Neurological Societies

TEPDN: Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy
AAN: American Academy of Neurology
AACE: American Association of Clinical Endocrinologists
SFD: French-speaking Society of Diabetology

Management of Painful Diabetic Neuropathy: Guideline Guidance or Jungle?

Vincenza Spallone

Curr Diab Rep. 2012;12:403-13

Number needed to treat (NNT) for a 50% pain reduction and number needed to harm (NNH) for the 1st and 2nd line of the

Data of
posther
or in dif
neurop
N.A.: no
* 1 only

Amitriptyline

4,6

4,1

Duloxetine

5

Venlafaxine

3,1

9,6

Gabapentin

5,9

8,6

Pregabalin

6,3

6,1

Tramadol

3,8

8,3

Oxycodone
SR

4,3

NNT

NNH

Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diagnosis and treatment of pain in plexopathy, radiculopathy, peripheral neuropathy and phantom limb pain. Evidence and recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain on Neurorehabilitation.

Ferraro F, Jacopetti M, Spallone V, Padua L, Traballesi M, Brunelli S, Cantarella C, Ciotti G, Coraci D, Dalla Toffola E, Mandrini S, Morone G, Pazzaglia C, Romano M, Schenone A, Togni R, Tamburin S; Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation (ICCPN).
Eur J Phys Rehabil Med. 2016 Nov 11

Question 6.5. What is the evidence for pharmacological and non-pharmacological treatments of pain in patients with plexopathy, radiculopathy, mononeuropathy, peripheral neuropathy, and phantom limb pain?

Recommendation 6.5.1. Current therapeutic guidelines on the treatment of neuropathic pain, which indicate **a) tricyclic antidepressants, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, pregabalin, and gabapentin as first-line**, **b) 5% lidocaine patch, 8% capsaicin patch, and tramadol as second-line**, and **c) strong opioids and botulinum neurotoxin as third-line (A)**, should be applied to plexopathy, radiculopathy, mononeuropathy, peripheral neuropathy, and phantom limb pain, considering the specific evidence for each of these conditions (GPP).

Recommendation 6.5.2. **Combination therapy among first-line drugs for neuropathic pain may be more effective and/or associated with less side effects than single drugs**, and can be considered in patients with plexopathy, radiculopathy, mononeuropathy, peripheral neuropathy, and phantom limb pain (GPP).

Peculiarità nell'approccio farmacologico al paziente anziano

- Comorbilità
- Pluritrattamenti: interazioni farmacologiche
- Alterazioni della farmacocinetica: assorbimento, metabolismo, escrezione
- Variazioni efficacia?
- Variazioni sicurezza?

Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

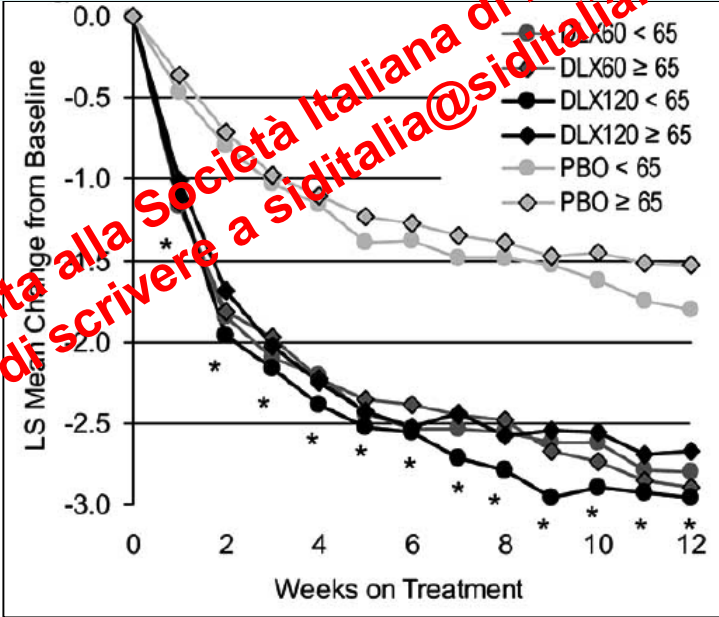
Safety and Efficacy of Duloxetine in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain in Older Patients

Ajay D. Wasan^{*1}, Melissa J. Ossanna², Joel Raskin³, Joachim F. Wernicke², Michael J. Robinson², Jerry A. Hall², Sara E. Edwards², Sarah Lipsius⁴, Adam L. Meyers² and Bill H. McCarberg⁵

Current Drug Safety, 2009; 22-29

Data from 3 RCTs with duloxetine (DLX) in 1024 patients with DPNP were stratified by age (<65, ≥65 yrs).

Change in weekly mean 24-hour average pain scores from baseline to each week: **no significant differences between patients <65 and those ≥65**



Treatment-Emergent Adverse Events by Age Subgroup in Acute Phase

	P Value		Age Subgroup	PBO N=230 <65 N=109 ≥ 65 n (%)	DLX60 N=239 <65 N=105 ≥ 65 n (%)	DLX120 N=232 <65 N=109 ≥ 65 n (%)	Pairwise P Value	
	Therapy by Age Interaction	Age Effect					DLX60 vs PBO	DLX120 vs PBO
Patients with ≥1 TEAE	0.940	0.841	< 65	159 (69.1)	193 (80.8)	187 (80.6)	0.004	0.005
			≥ 65	77 (70.6)	86 (81.9)	87 (79.8)	0.056	0.158
Patients Discontinued due to Any TEAE	0.926	<0.001	< 65	9 (3.9)	21 (8.8)	31 (13.4)	0.037	<0.001
			≥ 65	10 (9.2)	17 (16.2)	26 (23.9)	0.151	0.006

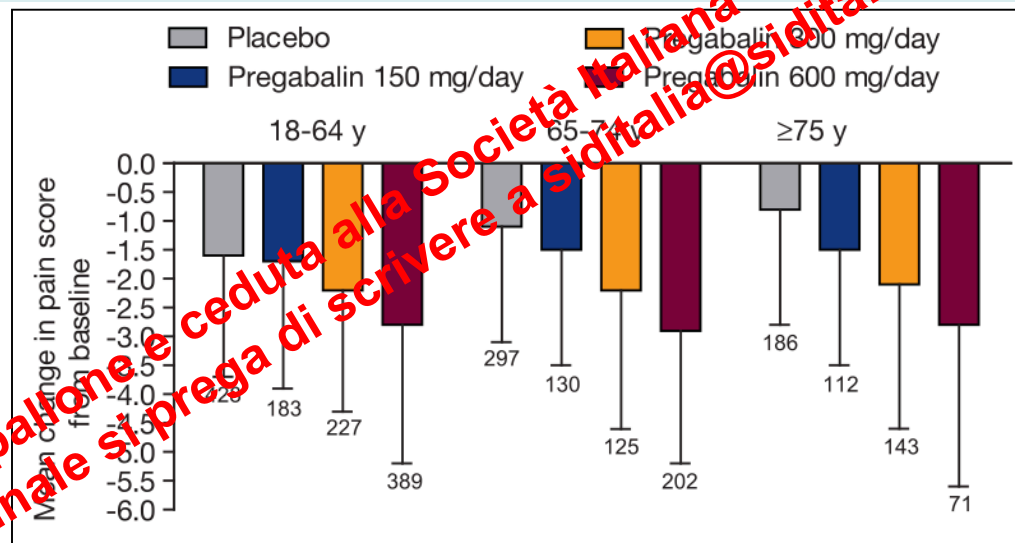
Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies

David Semel, T Kevin Murphy, Gergana Zlateva, Raymond Cheung, Birol Emir

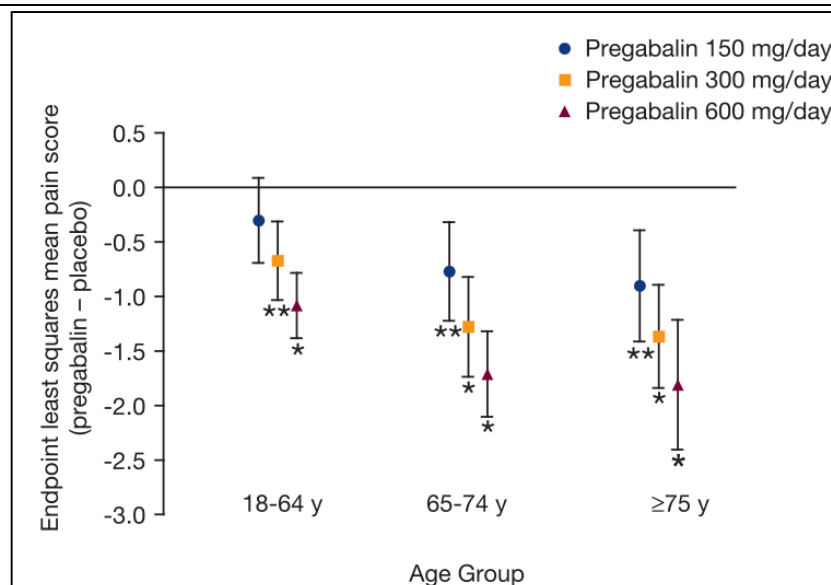
BMC Family Practice 2014, 15:1185

Post hoc analysis of 11 clinical studies of pregabalin in 1513 patients with painful diabetic peripheral neuropathy (DPN) and 1003 with postherpetic neuralgia (PHN) to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in older patients.

Change in mean pain at endpoint according to age



Placebo-adjusted endpoint mean pain by pregabalin dosage according to age

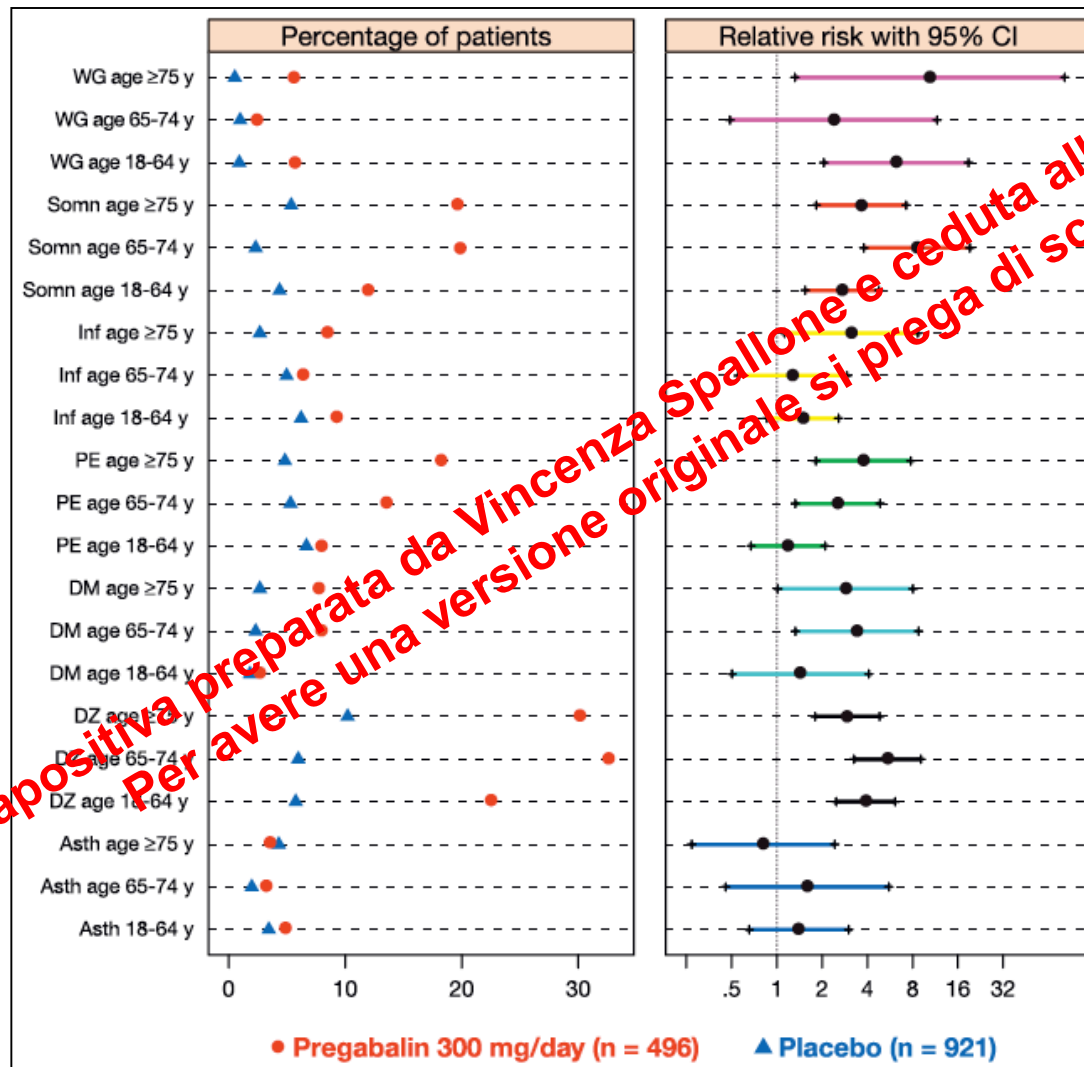


Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies

David Semel*, T Kevin Murphy, Gergana Zlateva, Raymond Cheung, Birol Emir

BMC Family Practice 2010, 11:85

Relative risks for the most frequent adverse events for pregabalin **300 mg/day** versus placebo by age group



The relative risks for the most common AEs was unrelated to age

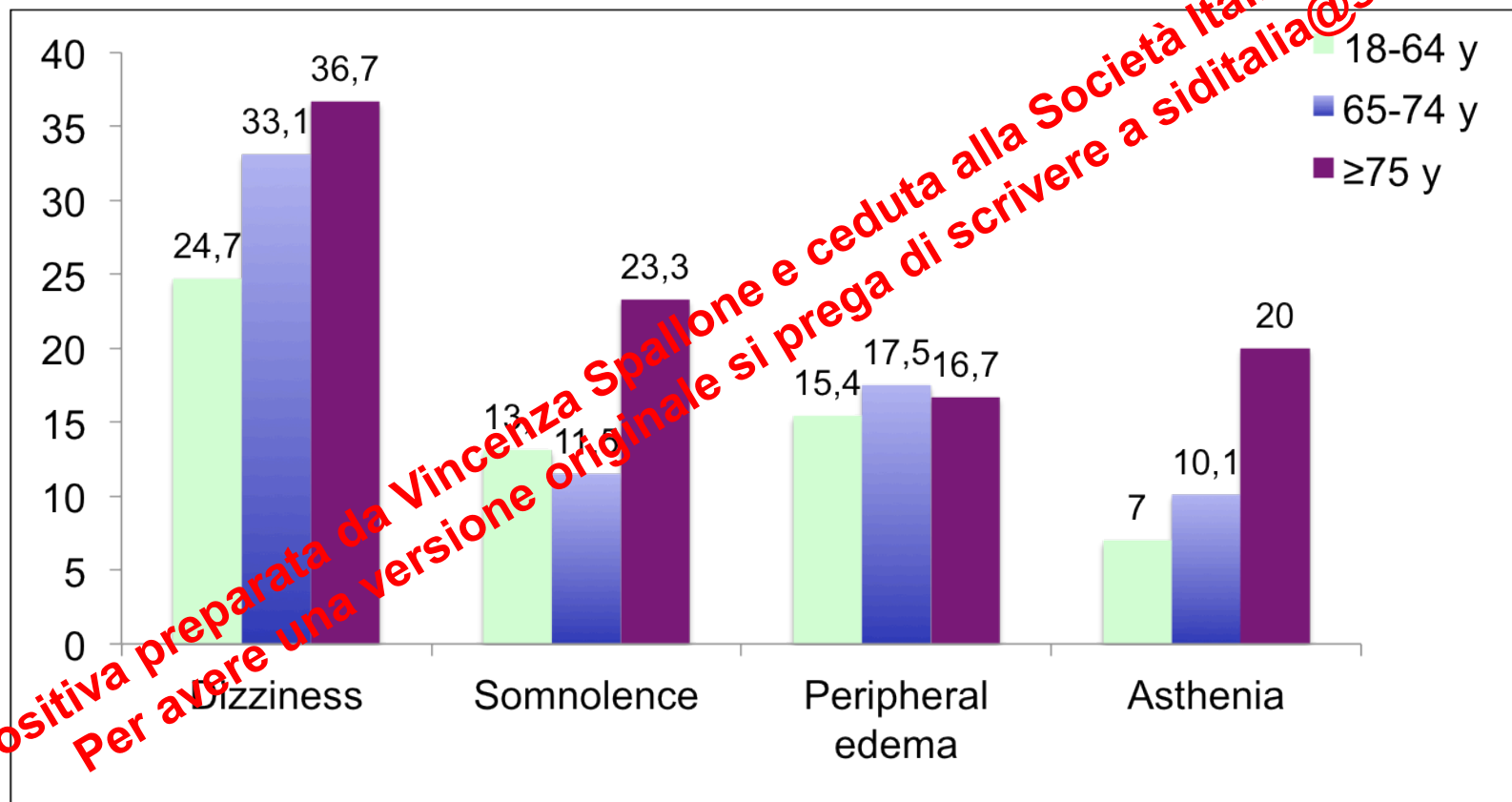
Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies

David Semel, T Kevin Murphy, Gergana Zlateva, Raymond Cheung, Birol Emir

BMC Family Practice 2010, 11:85

Most common adverse events with pregabalin 600 mg according to age



Distinct increases in dizziness, somnolence, and asthenia were seen in the older age groups at the 600 mg/day dose, suggesting use of higher pregabalin doses should be carefully considered in the elderly



Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Domanda 3

Quale farmaco per il dolore neuropatico è da usare con cautela nello scompenso cardiaco secondo le agenzie regolatorie FDA ed EMA?

1. Duloxetina
2. Pregabalin
3. Gabapentin
4. Venlafaxina

Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a sidiitalia@sidiitalia.it



Risposte

Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Domanda 3

Quale farmaco per il dolore neuropatico è da usare con cautela nello scompenso cardiaco secondo le agenzie regolatorie FDA ed EMA?

1. Duloxetina (0 punti)
2. Pregabalin (3 punti)
3. Gabapentin (2 punti)
4. Venlafaxina (1 punto)

Diapositiva preparata da Vincenzo Smallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a sidiitalia@sidiitalia.it

Pregabalin and safety: weight gain, edema and heart failure

Case reports of decompensation of chronic heart failure associated with pregabalin in patients with neuropathic pain, interpreted as a possible or probable adverse drug reaction

(Murphy N et al. J Card Fail 2007; Page RL 2nd et al. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2006; Laville MA et al. Rev Med Interne 2008; De Smedt RH et al. Br J Clin Pharmacol 2008)

Pathogenetic hypothesis for edema: interaction of gabapentin and pregabalin with L-type calcium channel in vascular smooth muscle leading to **arteriolar vasodilation**, increasing capillary hydrostatic pressure, exuding fluid into interstitium, and peripheral edema.

(Stefani A et al. Epilepsy Rs 2001; Page RL et al. J Cardiovasc Med 2008)

FDA Label Information of Pregabalin

“..care should be taken when co-administering LYRICA and these agents (thiazolidinedione class).”

“.. LYRICA should be used with caution in these patients (NYHA Class III or IV)..”

EMA Summary of product characteristics

“.. LYRICA should be used with caution in patients with heart failure..”



Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Domanda 4

Quale farmaco per il dolore neuropatico è controindicato in un paziente con $eGFR < 30$ ml/min?

1. Pregabalin
2. Tramadolo
3. Duloxetina
4. Venlafaxina

Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Risposte

Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Domanda 4

Quale farmaco per il dolore neuropatico è controindicato in un paziente con eGFR<30 ml/min?

1. Pregabalin (0 punti)
2. Tramadolo (2 punti)
3. Duloxetine (3 punti)
4. Venlafaxina (1 punto)

Diapositiva preparata da Vincenzo Guallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Pregabalin: aggiustamenti dose nell'IRC

Clearance della creatinina ml/min	Dose totale giornaliera di pregabalin*		
	Dose iniziale (mg/die)	Dose massima (mg/die)	Regime posologico
≥60	150	600	BID or TID
≥30 a <60	75	300	BID or TID
≥15 a 30	25 a 50	150	QD or BID
<15	25	75	QD
Dose supplementare a seguito di emodialisi**	25	100	

*La dose totale giornaliera (mg/die) deve essere suddivisa come indicato dal regime posologico, per ottenere la singola dose pressa in mg

**La dose supplementare è una singola dose aggiuntiva

BID=2 dosi separate; TID=3 dosi separate; QD=dose singola giornaliera

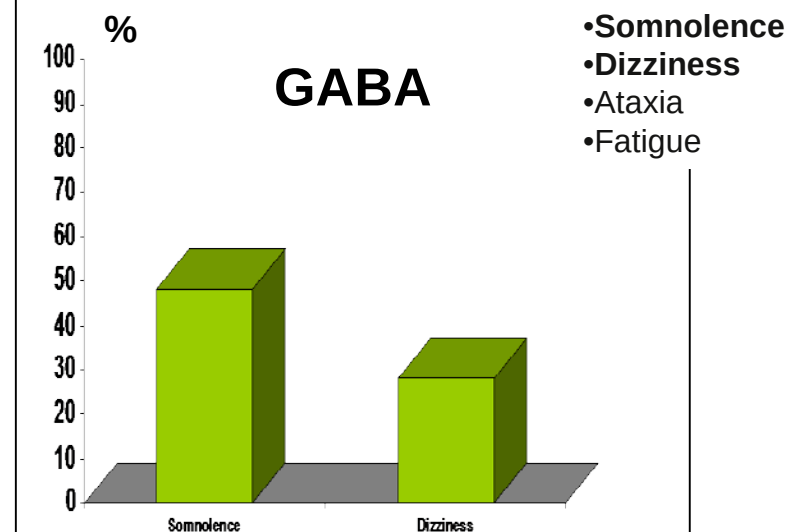
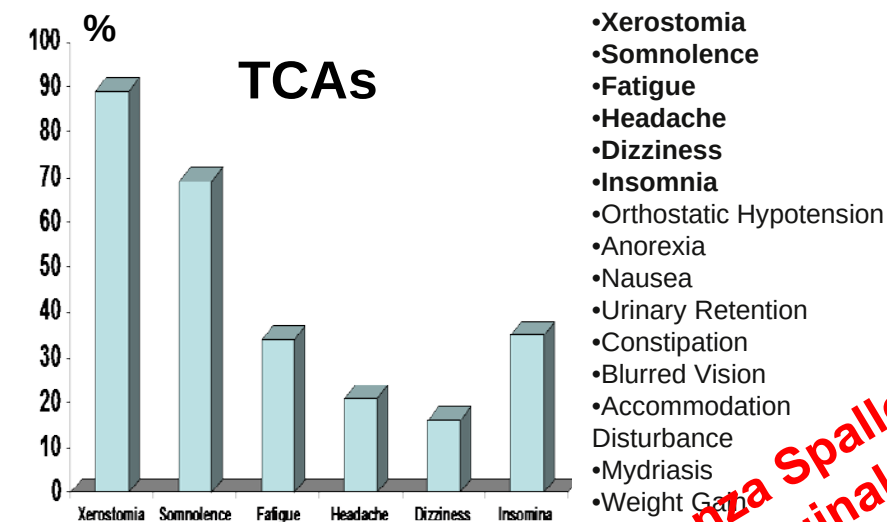
Pharmacologic Interventions for Painful Diabetic Neuropathy

An Umbrella Systematic Review and Comparative Effectiveness Network Meta-analysis

Marcio L. Griebeler, MD; Oscar L. Morey-Vargas, MD; Juan P. Brito, MD; Apostolos Tsapas, MD, PhD; Zhen Wang, PhD; Barbara G. Carranza Leon, MD; Olivia J. Phung, PharmD; Victor M. Montori, MD; and M. Hassan Murad, MD, MPH

Ann Intern Med. 2014;161:639-649

Table 2. Adverse Effects and Contraindications of Selected Medications Used to Treat Painful Diabetic Peripheral Neuropathy*



Fattori da considerare nella scelta dei farmaci

Comorbilità	TCA	SNRI (duloxetina)	α 2- δ ligandi (gabapentin, pregabalin)	Oppioidi
Anormalità cardiache o ECG	evitare		evitare se scompenso cardiaco	
Intolleranza ortostatica	evitare			
Insufficienza renale		evitare	saggiare dose	evitare
Insufficienza epatica		evitare		evitare
Depressione	preferire	preferire		cautela
Disturbo d'ansia generalizzato		preferire	preferire	
Disturbi sonno			preferire	
Interazioni farmacologiche	evitare	evitare		
Aumento ponderale	evitare		evitare	
Edemi			evitare	
Età avanzata	cautela			cautela

TCA: antidepressivi triciclici

SNRI: antidepressivi noradrenergici, serotoninergici

Modificata da Argoff CE et al *Mayo Clin Proc* 2006



ConTest

Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it





Domanda 5

L'ossicodone è un'opzione valida come trattamento farmacologico di seconda linea del dolore neuropatico in una paziente di 76 anni con diabete di tipo 2 da 40 anni, in terapia insulinica, e con pluri-comorbidità (obesità, arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori, BPCO, OSAS, riduzione del tono dell'umore)?

1. Sì
2. Sì se associato a naloxone
3. No se ad alta dose
4. No



Risposte

Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Domanda 5

L'ossicodone è un'opzione valida come trattamento farmacologico di seconda linea del dolore neuropatico in una paziente di 76 anni con diabete di tipo 2 da 40 anni, in terapia insulinica, e con pluri-comorbidità (obesità, arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori, BPCO, OSAS, riduzione del tono dell'umore)?

1. Sì (0 punti)
2. Sì se associato a naloxone (2 punti)
3. No se ad alta dose (4 punti)
4. No (6 punti)

Linee guida per la prescrizione degli oppioidi per il dolore cronico del Centers for Disease Control and Prevention (USA 2016)



- Opioid therapy can decrease respiratory drive
- **Opioid therapy can worsen central sleep apnea in OSAS patients, and cause further desaturation in OSAS patients not on CPAP**
- Reduced renal or hepatic function can result in greater peak effect and longer duration of action and reduce the dose at which respiratory depression and overdose occurs
- Age-related changes in patients aged 65 years, such as reduced renal function and medication clearance, even in the absence of renal disease, result in a **smaller therapeutic window** between safe dosages and dosages associated with respiratory depression and overdose.
- Older adults might also be at **increased risk for falls and fractures** related to opioids

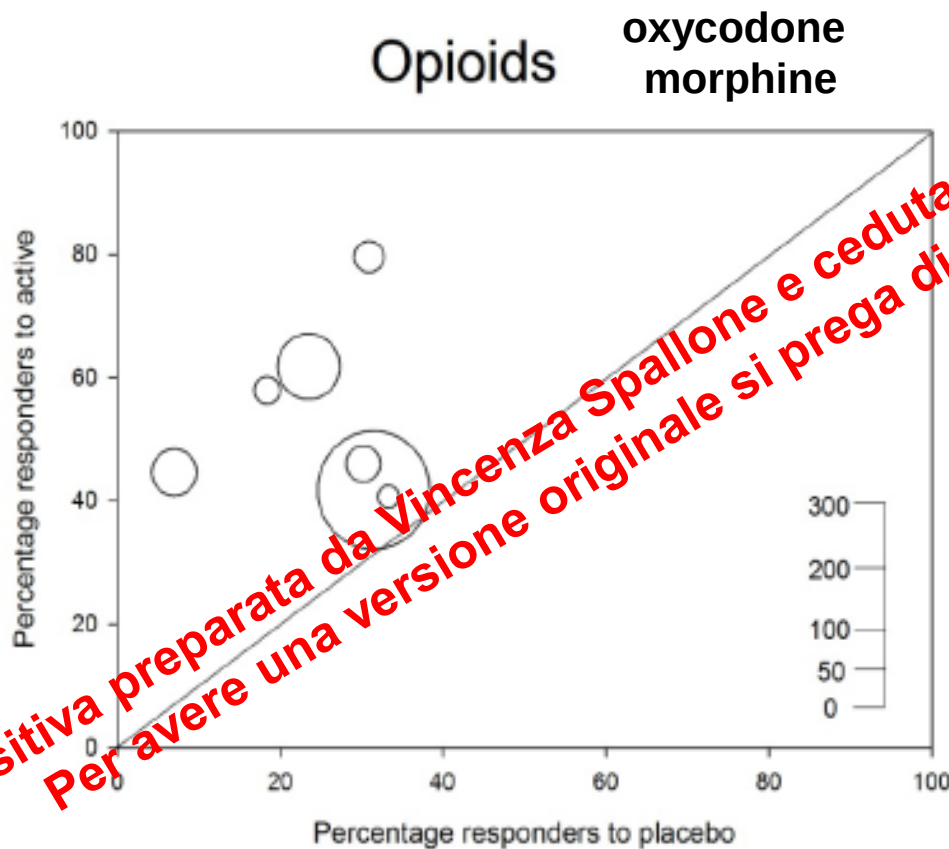
Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis

Lancet Neurol 2015; 162-73

Nanna B Finnerup*, Nadine Attal*, Simon Haroutounian, Ewan McNicol, Ralf Baron, Robert H Dworkin, Ian Gilron, Maija Haanpää, Per Hansson, Troels S Jensen, Peter R Kamerman, Karen Lund, Andrew Moore, Srinivasa N Raja, Andrew S C Rice, Michael Rowbotham, Emily Sena, Philip Siddall, Blair H Smith, Mark Wallace

L'Abbé plots: circle size indicate number of patients treated with active drug



- quality of evidence moderate
- maximum effect with 180 mg morphine or 90 mg oxycodone
- long term use and high doses associated with abuse, cognitive impairment, and endocrine and immunologic changes
- concerns about a recent increase in prescription opioid-associated overdose mortality, diversion, misuse and other opioid-related morbidity particularly in USA, Canada and UK.

NNT 4.3 (3.4 to 5.8)

Linee guida per la prescrizione degli oppioidi per il dolore cronico del Centers for Disease Control and Prevention (USA 2016)



Premessa

- L'evidenza di efficacia a lungo termine degli oppioidi per il dolore cronico è limitata.
- L'uso degli oppioidi si associa a rischi rilevanti tra cui disordini di uso e overdose.

Definire quando iniziare o continuare gli oppioidi per il dolore cronico

1. Gli oppioidi sono **sempre terapia di seconda linea** (A)
2. Il trattamento **va proseguito solo se c'è un significativo miglioramento del dolore e della funzione che supera i rischi per la sicurezza del paziente.** (A)
3. Prima di iniziare e periodicamente durante il trattamento il medico deve **discutere col paziente dei rischi e benefici**e delle responsabilità di entrambi nella gestione terapeutica. (A)

Selezione dell'oppioide, dose, durata, follow-up e discontinuazione

7. Valutare benefici e eventi avversi col paziente **entro 1-4 settimane dall'inizio della terapia o dell'aumento della dose.**Se i benefici non superano i rischi di una prolungata terapia con oppioidi,metter in attola **detitolazione** ... fino alla discontinuazione degli oppioidi. (A)

Valutazione dei rischi e gestione degli eventi avversi dell'uso di oppioidi

8. Prima dell'inizio e periodicamente ..., **valutare i fattori di rischio per eventi avversi da oppioidi**....., come storia di overdose o disordine dell'uso di sostanze, dosi alte di oppioide (≥ 50 MME/die), uso concomitante di benzodiazepine. (A)

Terapie fisiche per la neuropatia diabetica dolorosa

“La TENS è una valida alternativa terapeutica nella neuropatia diabetica dolorosa per la sicurezza e facilità di uso, malgrado l'evidenza scientifica limitata.”

(Crucchi G et al. EFNS guidelines. Eur J Neurol. 2007;19:52-70)

“TENS deve essere considerata nel trattamento della neuropatia diabetica dolorosa (Livello B, 2 studi di Classe II)..”

(Dubinsky RM et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2010;74;173-176; 2010)

“La TENS può essere considerata nella neuropatia diabetica dolorosa ma i suoi effetti sono di breve durata e interessati da un consistente effetto placebo (B), l'esercizio fisico può essere utile (C), mentre è solo preliminare l'evidenza per l'agopuntura (D).”

(Tamburin S et al. Italian Consensus Conference on Pain on Neurorehabilitation. Eur J Phys Rehabil Med 2016 Nov 11)

Terapie locali per la neuropatia diabetica dolorosa

- **Capsaicina**

efficacia limitata (applicazioni ripetute di crema 0.075% o unica di cerotto 8%*) (NNT 6.6; NNH per irritazione cutanea locale 2.5) (Cochrane Database Syst Rev 2009)

- **Lidocaina**

non inferiorità rispetto a pregabalin con migliore tollerabilità in 1 RCT in aperto (Baron 2009)

- **Botulino:** efficacia in 1 studio pilota (Yuan 2009) e in 1 RCT (Ghasemi 2014)

- **Nitrati:** efficacia in 2 RCT (Yuen 2002, Agrawal 2007)

- **Clonidina:** gel 0.1% efficacia in 1 RCT nei pazienti con residua funzione nocicettiva (Campbell 2012)

*cerotto 8% approvato dall'EMA per dolore neuropatico periferico (anche diabetico),
ma non ancora indicazione in Italia

Lidocaina cerotto al 8% approvato dall'EMA-AIFA per nevralgia postoperatoria

Capsaicina 8%

Capsaicina: si lega ai recettori TRPV1 delle terminazioni periferiche dei neuroni nocicettori determinando la loro defunzionalizzazione e conseguente analgesia.



Cerotto Capsaicina 8%

- marcatura area dolorosa
- pretrattamento con anestetico locale
- applicazione 30' cerotto ritagliato su area
- rimozione accurata
- con detergente



Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Gestione farmacologica del dolore neuropatico nella NDD

STEP 1

- Diagnosi di dolore neuropatico e di neuropatia diabetica dolorosa
- Identificare comorbidità
- Spiegare diagnosi e strategia terapeutica al paziente, stabilire aspettative realistiche

STEP 2

- Controllo glicemico e dei fattori di rischio cardiovascolare
- Misurare l'intensità del dolore
- Se dolore significativo per intensità e ricadute su QoL iniziare terapia sintomatica con farmaco 1^a linea

Duloxetina

Pregabalin

Gabapentin

- capsaicina topica
- oppioidi in terapia rescue
- terapie fisiche

STEP 3

- Valutare periodicamente dolore e QoL
- Se dolore sceso a $\leq 3/10$ con eventi avversi tollerabili proseguire con farmaco
- Se dopo adeguata trial: dolore $\geq 4/10$ aggiungere 2° farmaco 1^a linea
- Se a dose target riduzione dolore $< 30\%$ passare a farmaco alternativo 1^a linea

STEP 4

Se trial di farmaci 1^a linea da soli o in combinazione inefficaci, considerare farmaco 2^a linea (anche in combinazione)

Tramadolo
Tapentadolo
Ossicodone

Venlafaxina
TCA

Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Pharmacological and non-pharmacological strategies in the integrated treatment of pain in neurorehabilitation

Evidence and recommendations from the

Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation Sandrini G et al

Eur J Phys Rehabil Med. 2016;52:714-716

Recommendations on psychological treatments of chronic pain in neurorehabilitation

Question 2.6. Which is the role of psychological treatments and psychotherapies for the treatment of pain in neurorehabilitation?

Recommendation 2.6.1. ...Most **psychotherapies** are more effective and **may enhance the outcomes of pharmacological and physical therapies** if they are included in **multidisciplinary treatments (GPP)**.

Recommendation 2.6.2. Recommended interventions ... are **mindfulness interventions** ... (A), and **cognitive behavioral therapy**, ... (B), **multidisciplinary interventions (B)**, and **hypnosis (B)**. ...

Diapositiva preparata da Vincenzo Spatone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Pharmacological and non-pharmacological strategies in the integrated treatment of pain in neurorehabilitation

Evidence and recommendations from the

Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation Sandrini G et al

Eur J Phys Rehabil Med. 2016;52:714-716

Recommendations multidisciplinary approach to chronic pain in neurorehabilitation

Question 2.7. What is the evidence that pain management provided by a multidisciplinary team improve outcomes?

Recommendation 2.7.1. Multidisciplinary* treatment is advisable in patients with chronic pain undergoing neurorehabilitation (GPP).

*Physicians, nurses, pharmacists, physiotherapists, clinical psychologists, occupational therapists, social workers, creative therapists, and humor therapists.

Diapositiva preparata da Vincenzo Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Approccio multidimensionale e interdisciplinare alla gestione del paziente anziano con dolore cronico

Anziano

Comorbidità generali

- **Obesità/malnutrizione**
- **Complicanze micro- e macrovascolari**

Comorbidità dolore correlate

- **Disturbi sonno**
- **Depressione**
- **Ansia**

Aspetti psicocognitivi

- **Rabbia**
- **Sfiducia**
- **Disfunzione cognitiva**

Aspetti funzionali

- **Rischio cadute**
- **↓ visus**

Aspetti sociali

- **Isolamento**
- **Disagio familiare**
- **Disagio sociale**

Strumenti

- **Terapia diabete**
- **Farmacoterapia DN**
- **Terapie fisiche DN**
- **Fisioterapia/riabilitazione**
- **Terapie complementari**
- **Counselling/supporto psicosociale**

Professionisti

- **Team diabetologico**
- **Neurologo**
- **Terapista del dolore**
- **MMG**
- **Fisiatra**
- **Fisioterapista**
- **Psicologo/Psichiatra**
- **Geriatra**
- **Assistente sociale**
- **Nutrizionista/dietista**

Team piede diabetico

- **Diabetologo**
- **Podologo**
- **Infermiere**
- **Chirurgo**

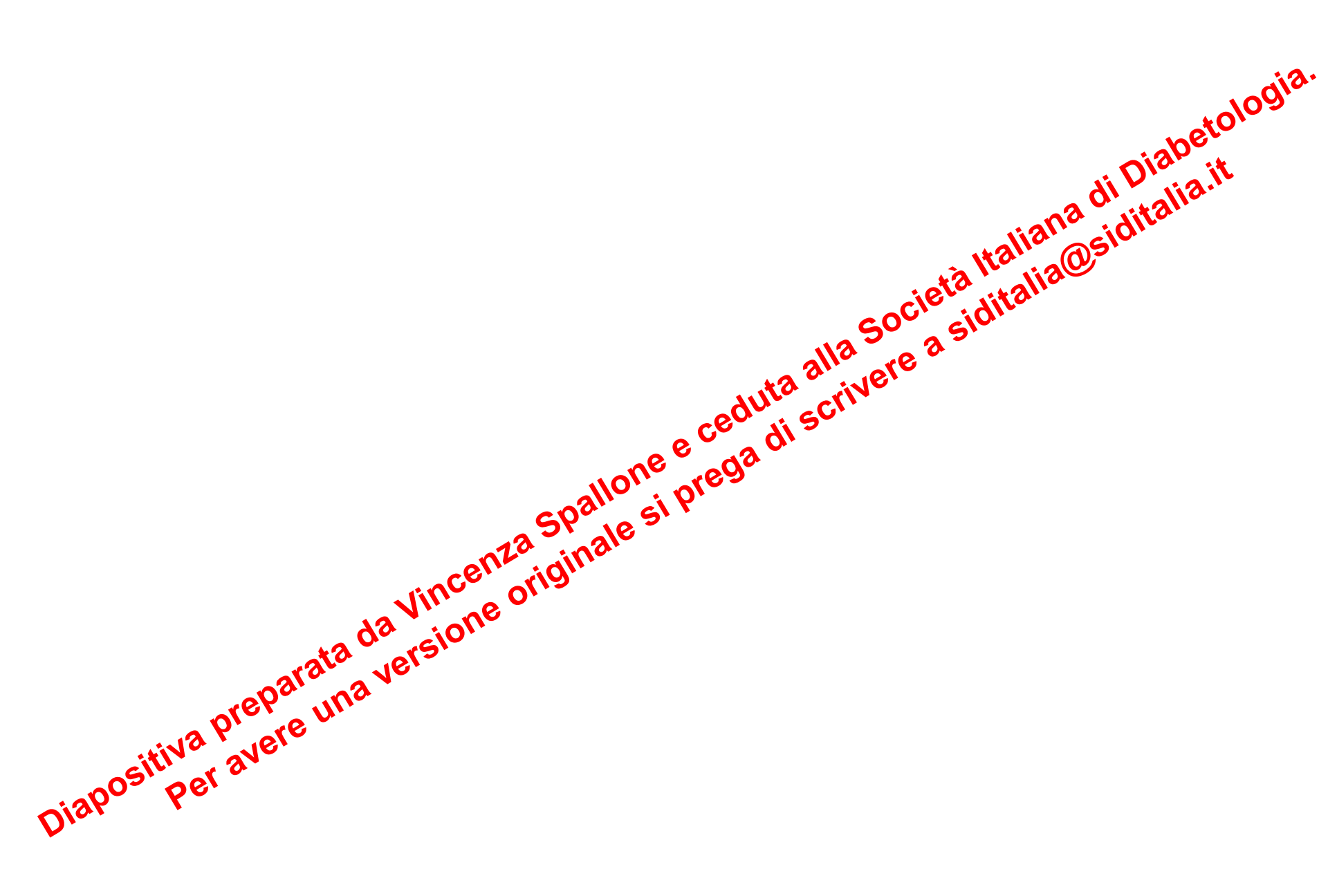
Caregiver

- **Familiari**
- **Badante**

Take home message

- Dolore neuropatico cronico diffuso in età avanzata
- Richiede valutazione sistematica del dolore con approccio multidimensionale
- Strategia terapeutica orientata alla funzione e alla QoL oltre che al dolore
- Criticità del trattamento farmacologico
- Approccio multimodale con modalità non farmacologiche
- Terapie cognitivo-comportamentali e fisiche ad integrazione dei farmaci
- Coinvolgimento di familiari e *caregiver* e supporto all'aderenza al trattamento
- Importanza della gestione multidisciplinare

Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Terapia sintomatica della NDD: farmaci di 1^a e 2^a linea

Classe	Farmaco	Dose (mg/die)	NNT	NNH	NNMH	Eventi avversi	Costo
1 ^a linea							
TCA	Amitriptilina	25→150	4.6	4.1	ND	+++	+
SNRI	Venlafaxina RP	150-225	3.1	9.6	16.2	++	++
	Duloxetina	60-120	5	7.9	12.6	++	+++
α2δ ligandi	Gabapentin	900→3600	5.9	8.6	32	++	++
	Pregabalin	150→600	6.3	6.1	8.8	++	+++
2 ^a linea							
Oppioidi	Tramadololo	50→400	3.8	8.3	7.7	+++	+
	Ossicodone RP	10→60	2.6	4.3	ND	++++	+++
	Tamoxifene RP	100→200	ND	ND	ND	+++	++

TCA: antidepressivi triciclici

SNRI: antidepressivi serotoninergici, noradrenergici

NNT: number needed to treat

NNH: number needed to harm

NNMH: number needed to harm for major adverse events

ND: non disponibile

Mod. da Spallone V. *La neuropatia diabetica dolorosa*. Elsevier Srl 2011, p. 74-75

Spallone V. *Curr Diab Rep*. 2012;12:403-13

Vantaggi e limiti dei farmaci per la NDD

Farmaco	Vantaggi	Limiti
TCA	Basso costo Efficacia	Lunga titolazione Bassa tollerabilità
Duloxetina	Monosomministrazione No titolazione Azione antidepressiva	Interazioni farmacologiche Effetti noradrenergici
Gabapentin	No interazioni farmacologiche	Lunga titolazione 3 somministrazioni Farmacocinetica non lineare
Pregabalin	No interazioni farmacologiche Breve titolazione Azione ansiolitica	2-3 somministrazioni Edema, aumento di peso
Tramadolio	Uso in terapia <i>rescue</i>	Dipendenza
Ossicodone	Efficacia	Dipendenza Limitata tollerabilità

Diapositiva preparata da Vincenza Spallone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it