

# Gestione del dolore cronico nel paziente orto-geriatrico

## Dai principi fisiopatologici ai nuovi farmaci

*Management of chronic pain in the ortho-geriatric patient  
From pathophysiological features to new drugs*

Filippo Niccolai, Chukwuma Okoye

UO Geriatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

### Riassunto

Nel paziente anziano la presenza di dolore cronico si associa ad un aumentato rischio di ridotta qualità di vita e perdita di indipendenza funzionale. È pertanto essenziale definire le strategie ottimali per una sua corretta gestione (in termini di valutazione diagnosi e trattamento). Sebbene l'età avanzata ponga numerose sfide al clinico per una corretta gestione del dolore, legate alle modifiche fisiologiche associate all'invecchiamento, alle difficoltà di diagnosi e di comunicazione, nonché alla presenza di comorbidità e poli-farmacoterapia, un'adeguata formazione del personale sanitario e un intervento multidisciplinare possono garantire il controllo della sintomatologia dolorosa anche in questa popolazione di pazienti. Una corretta gestione del paziente anziano con sintomatologia dolorosa dovrebbe comprendere un'attenta valutazione delle condizioni cliniche del paziente e una quantificazione del dolore, un intervento educativo rivolto al paziente e ai *caregiver*, e un piano di cura individualizzato, comprendente misure non-farmacologiche (terapia fisica e occupazionale) e farmacologiche, da scegliere attentamente in rapporto alle condizioni del paziente. Tra i farmaci analgesici, sebbene paracetamolo e FANS siano utili soprattutto nella gestione del dolore acuto lieve-moderato, il loro utilizzo prolungato è poco efficace nel controllo del dolore cronico e associato a un elevato rischio di eventi avversi. D'altra parte gli oppioidi, pur risultando efficaci nel controllo del dolore cronico severo, devono essere utilizzati con cautela e scelti con attenzione, soprattutto nei pazienti orto-geriatrici. Tra gli oppioidi forti attualmente disponibili, tapentadolo è un farmaco analgesico che agisce sia come agonista a livello dei recettori  $\mu$  per gli oppioidi (MOR), sia come inibitore della *reuptake* della noradrenalina (NRI), esercitando in tal modo un'azione sinergica in termini di efficacia analgesica, pur mantenendo un buon profilo di tollerabilità. Tapentadolo può quindi essere definito come il primo farmaco "MOR-NRI", in grado di garantire un'azione combinata contro il dolore nocicettivo, neuropatico o misto senza dover ricorrere all'associazione di più principi attivi. Ciò risulta particolarmente vantaggioso nel paziente anziano, spesso pluri-trattato, nel quale tapentadolo può rappresentare una valida opzione grazie al basso rischio di interazioni farmacologiche.

**Parole chiave:** dolore cronico, oppioidi, orto-geriatria

### Summary

*In the older patient, chronic pain is related to an increased risk of decreased quality of life and loss of functional independence. Hence, it is crucial to define optimal strategies to adequately assess, diagnose, and treat pain in this population. Although management of pain in the elderly is challenging, because of age-related physiologic changes, difficulties in diagnosis and communication, as well as comorbidities and poly-pharmacotherapy, properly trained healthcare providers and a*

Ricevuto: 12 dicembre 2022  
Accettato: 19 dicembre 2022

### Corrispondenza

Filippo Niccolai

UO Geriatria, Azienda Ospedaliero Universitaria  
Pisana, Pisa  
E-mail: filipponiccolai9@gmail.com

### Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

**Come citare questo articolo:** Niccolai F, Okoye C. Gestione del dolore cronico nel paziente orto-geriatrico. Dai principi fisiopatologici ai nuovi farmaci. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2022;48:206-213; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-N405>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

*multidisciplinary approach may warrant pain control in these patients. A proper management of elderly patients with pain should include a thorough assessment of clinical conditions and a measurement of pain intensity, an educational intervention for patients and their caregivers, and an individualized treatment plan based on both non-pharmacologic measures (physical and occupational therapy) and analgesic drugs to be selected according to the patient's profile. Although among analgesic drugs NSAIDs and acetaminophen are useful mainly in the management of acute low-moderate pain, their long-term use is poorly effective in the control of chronic pain and associated with a high risk of adverse events. On the other hand, opioids are useful for the control of severe chronic pain, but must be used with caution and carefully selected, especially in ortho-geriatric patients. Among currently available strong opioids, tapentadol is an analgesic drug which acts both as a  $\mu$ -opioid receptor (MOR) agonist and as a noradrenaline reuptake inhibitor (NRI), thereby generating a synergistic action in terms of analgesic efficacy, but with a good tolerability profile. Therefore, tapentadol can be defined as the first "MOR-NRI" drug with a combined action against nociceptive, neuropathic or mixed pain without requiring the association of different agents. In elderly patients, who frequently receive multiple therapies, tapentadol can be a good option thanks to its low risk of drug interactions.*

**Key words:** chronic pain, opioid, ortho-geriatrician

## Introduzione

L'invecchiamento si può associare a un progressivo deterioramento dello stato di salute: si stima che dal 30 al 50% dei soggetti di età  $\geq 65$  anni e dal 50 al 75% di quelli di età  $\geq 85$  anni presentino due o più condizioni patologiche. L'interazione tra tali patologie e il declino legato all'età delle funzioni fisiologiche determina una ridotta capacità di risposta agli insulti stressanti, provocando una condizione di aumentata vulnerabilità, definita "fragilità". Il criterio più comunemente utilizzato per diagnosticare una condizione di fragilità è la presenza di 3 su 5 dei seguenti fattori: i) calo ponderale; ii) *fatigue*; iii) debolezza della presa manuale (*handgrip*); iv) ridotta velocità di deambulazione; v) scarsa attività fisica <sup>1</sup>. La fragilità si accompagna a un aumentato rischio di cadute e fratture, con conseguente necessità di ospedalizzazione. Alterazione delle funzioni cognitive, depressione, e perdita di massa muscolare sono altre situazioni tipiche del paziente fragile, spesso accompagnate da sintomatologia dolorosa <sup>2</sup>. La prevalenza del dolore tende ad aumentare con l'avanzare dell'età, raggiungendo il 50-75% nei pazienti anziani, nei quali rimane spesso sotto-diagnosticato o sotto-trattato <sup>3</sup>, interferendo con le attività della vita quotidiana e provocando ridotta mobilità, disturbi dell'umore, alterazioni cognitive, con conseguente compromissione della qualità di vita <sup>4</sup>. Il dolore cronico nell'anziano può essere classificato grossolanamente in oncologico e non-oncologico. Le cause più frequenti di dolore non-oncologico comprendono l'osteoartrosi (OA), l'artrite reumatoide, le patologie osteoarticolari degenerative, il *low back pain* (LBP), l'osteoporosi (e conseguente fragilità ossea), gli interventi chirurgici, i traumi e il dolore neuropatico <sup>5</sup>. Indipendentemente dall'origine, la sintomatologia dolorosa nel paziente anziano può risultare difficile da gestire, sia per la complessità della valutazione del dolore e della diagnosi, sia per i limiti imposti dalle peculiarità del paziente anziano agli interventi di tipo farmacologico, che richiedono quindi il coinvolgimento di specialisti esperti.

## Fisiopatologia del dolore

Il processo di trasmissione del dolore si articola in 4 stadi: i) nocicezione (stimolazione dei recettori del dolore periferici); ii) trasmissione (trasporto dello stimolo doloroso attraverso le fibre nervose C e A-delta dalla periferia alle corna dorsali del midollo spinale, e quindi in senso ascendente fino al sistema nervoso centrale); iii) modulazione (modulazione dei segnali dolorosi attraverso le vie inibitorie discendenti, iv) percezione (proiezione dei segnali dolorosi alla corteccia somato-sensoriale). Poiché il processo di trasmissione dello stimolo doloroso dalla periferia al sistema nervoso centrale coinvolge diversi recettori e neurotrasmettitori, è possibile intervenire farmacologicamente a diversi livelli per attenuare la percezione del dolore <sup>2</sup>. Negli ultimi anni la ricerca ha chiarito inoltre i meccanismi che portano alla cronicizzazione del dolore, comprendenti una serie di modifiche funzionali e strutturali delle strutture neurali coinvolte nella trasmissione dello stimolo doloroso, responsabili in ultima analisi della cosiddetta sensibilizzazione, periferica e centrale <sup>6</sup>. La sensibilizzazione periferica deriva da un aumento della responsività dei nocicettori agli stimoli dolorosi prolungati, associato a un aumentato rilascio di neurotrasmettitori a livello spinale: ciò determina a sua volta modifiche dei neuroni spino-talamici, rendendoli iper-eccitabili e dando luogo alla sensibilizzazione centrale, che può successivamente interessare anche le strutture sovra-spinali di integrazione degli stimoli dolorosi (talamo e corteccia), portando a lungo termine alla cronicizzazione del dolore <sup>7</sup>. Se infatti inizialmente le modifiche indotte dalla persistenza dello stimolo doloroso sono solo funzionali, e sono quindi per lo più reversibili, con il tempo la riduzione dell'efficacia dei sistemi inibitori discendenti contribuisce a rendere le modifiche irreversibili e quindi a favorire il passaggio dal dolore acuto a quello cronico <sup>8</sup>. La comprensione di questi complessi meccanismi consente di ottimizzare l'efficacia della terapia, che può essere mirata a correggere le alterazioni indotte dalla persistenza dello

stimolo doloroso, e finalizzata a prevenire la cronicizzazione del dolore, invariabilmente associata a compromissione della qualità di vita, soprattutto nel paziente anziano <sup>9</sup>.

## Complessità nella gestione del dolore nel paziente anziano

Sebbene l'invecchiamento comporti varie modifiche a livello del sistema nervoso periferico e centrale, che determinano un'alterazione della trasmissione nervosa lungo le fibre C e A-delta a causa di una ridotta densità delle fibre mieliniche e non mieliniche, non ci sono evidenze che il processo di nocicezione sia alterato nel paziente anziano <sup>10</sup>. Le stesse opzioni terapeutiche disponibili per il paziente adulto possono quindi essere utilizzate anche nel paziente anziano, tenendo conto tuttavia delle variazioni nella farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci somministrati, che possono derivare dalle alterazioni fisiologiche connesse all'età dei processi di assorbimento, distribuzione ed eliminazione dei farmaci. L'invecchiamento determina infatti un aumento del grasso corporeo e una riduzione del contenuto complessivo di acqua del corpo <sup>10</sup>. Ciò aumenta il volume di distribuzione dei farmaci lipofili e riduce quello dei farmaci idrofili, modificandone l'insorgenza d'azione e la dose efficace. Anche il legame alle proteine risulta alterato nei pazienti anziani, determinando un'aumentata biodisponibilità di alcuni farmaci. Inoltre, la riduzione della funzione epatica e renale nell'anziano determina una ridotta capacità di metabolizzare ed eliminare i farmaci, aumentando il rischio di sviluppare effetti tossici come conseguenza di un prolungamento dell'emivita <sup>10</sup>. Nel paziente anziano è quindi essenziale tenere conto di tali modifiche nell'impostazione della terapia farmacologica in generale e di quella analgesica in particolare, per evitare conseguenze anche gravi <sup>11</sup>.

L'impostazione di una corretta terapia analgesica nel paziente anziano deve inoltre tenere conto delle possibili interazioni derivanti dalla contemporanea somministrazione di più farmaci, necessaria per la gestione di più comorbidità. Ciò rappresenta spesso un ostacolo alla gestione adeguata del dolore nel paziente anziano, a causa del timore dei medici delle possibili interferenze con le terapie già in atto, portando al sotto-trattamento della sintomatologia dolorosa <sup>12</sup>. La complessità nella gestione del dolore nell'anziano deriva infine dalle difficoltà di diagnosi legate all'età: una corretta valutazione del dolore può essere resa difficoltosa dalla presenza di disfunzioni cognitive o senso-motorie, che impediscono la somministrazione dei questionari di autovalutazione che vengono in genere utilizzati per una corretta quantificazione della sintomatologia dolorosa. È importate in questi casi adeguare la comunicazione alle esigenze del paziente,

tenendo conto dei limiti eventualmente presenti (perdita di memoria, confusione, demenza, deficit di vista o udito), al fine di ottenere una corretta diagnosi ed evitare il rischio di sotto-trattamento <sup>5,13</sup>. Esistono inoltre segni suggestivi della presenza di dolore, che possono indirizzare il clinico anche in assenza di una segnalazione diretta da parte del paziente, quali un'espressione accigliata o spaventata, la presenza di smorfie, il digrignamento dei denti, l'emissione di sospiri, lamenti o gemiti, la comparsa di agitazione, disturbi del sonno o dell'appetito, alterazioni improvvise dell'umore con tendenza alla depressione, resistenza ad alcuni movimenti passivi e rigidità, alterazioni della deambulazione o del comportamento, riduzione delle interazioni e dell'eloquio <sup>5</sup>. La quantificazione di queste manifestazioni può essere fatta tramite scale visuo-analogiche utilizzabili per la valutazione del dolore anche nei pazienti con deficit cognitivi e difficoltà di comunicazione, come la scala PAINAD (*Pain Assessment in Advanced Dementia*), che rappresenta un mezzo di facile somministrazione e interpretazione, che ben si adatta all'impiego nella pratica clinica <sup>14</sup>.

## Le barriere nella gestione del dolore cronico geriatrico

Oltre alle modifiche fisiologiche e patologiche che intervengono con l'età, ci sono altri fattori, legati al paziente, al medico o al sistema sanitario, che ostacolano una gestione ottimale del dolore nel paziente anziano <sup>15,16</sup>. In particolare, i pazienti spesso considerano il dolore come parte dell'invecchiamento e della malattia, e non sono propensi a ricorrere al trattamento farmacologico, anche per timore degli effetti collaterali o del rischio di dipendenza. D'altra parte i medici possono contribuire alla mancata implementazione di una corretta terapia analgesica nel paziente anziano a causa di una scarsa conoscenza o esperienza nella gestione del dolore, così come della mancanza di linee guida standardizzate a cui fare riferimento. Infine, carenze del Sistema Sanitario, in termini di tempi di attesa, accessibilità ai centri di riferimento, disponibilità di personale medico specializzato e di personale infermieristico di supporto, rendono la gestione della sintomatologia dolorosa nel paziente anziano una sfida ancora aperta <sup>2</sup>.

Per superare tali barriere, innanzitutto i pazienti devono essere incoraggiati a parlare liberamente del dolore con il personale sanitario, senza considerarlo un segno di debolezza, e rassicurati sul fatto che il dolore non si associa necessariamente a una patologia più seria o al rischio di morte, così come trattare il dolore non comporta il rischio di ridurre la propria indipendenza o andare incontro a eventi avversi <sup>5</sup>.

Anche il medico deve modificare il proprio approccio al dolore, passando da una visione tradizionalmente palliativa, che prevede l'impiego di basse dosi di analgesici standard somministrati al bisogno, a una gestione più moderna, finalizzata alla prevenzione del dolore in base alla sua eziologia, attraverso un intervento individualizzato che comprenda più misure (farmacologiche e non) e identifichi i farmaci o le combinazioni di farmaci più adatte al profilo del singolo paziente <sup>5</sup>.

Dal punto di vista delle risorse sanitarie, è importante, oltre al potenziamento delle strutture dedicate alla terapia del dolore specificatamente nel paziente geriatrico, prevedere programmi di educazione del personale sanitario, che consentano di superare la reticenza ancora diffusa all'implementazione di una corretta terapia del dolore attraverso una specifica conoscenza del rapporto benefici/rischi dei singoli farmaci disponibili <sup>2</sup>.

## Trattamento del dolore cronico nel paziente orto-geriatrico

Il dolore cronico rappresenta un fenomeno bio-psico-sociale complesso, che viene influenzato da fattori neurologici (depressione, ansia), emotivi (rabbia, frustrazione) e somatici, che ne modificano le manifestazioni e l'intensità. Al di là della semplice descrizione sintomatologica, il curante dovrebbe quindi prendere in considerazione anche la componente esperienziale del dolore che, soprattutto nelle forme croniche, include vari determinanti psico-sociali: è quindi importante considerare la storia del dolore, la sua presentazione, i trattamenti pregressi e la loro efficacia, la capacità del paziente (e degli operatori sanitari) di utilizzare meccanismi di *coping*, il livello culturale e la personalità del paziente <sup>5</sup>. Ne deriva la necessità di ricorrere a un approccio multidisciplinare alla gestione del dolore, che consenta di affrontare tutti questi aspetti attraverso il coinvolgimento di figure specializzate. Per esempio, la crescente frequenza di fratture associate alla condizione di fragilità ossea dei soggetti anziani, quali non solo fratture del femore, ma anche fratture vertebrali, del bacino o degli arti, ha reso negli ultimi anni sempre più importante il ruolo dell'orto-geriatra, al fine di garantire una gestione complessiva del paziente geriatrico comprendente, tra gli altri aspetti, anche la terapia per il controllo del dolore <sup>17</sup>.

Le fratture inducono dolore acuto, dipendente da fattori meccanici, infiammatori e neuropatici, che spesso evolve in dolore cronico, con importanti conseguenze sulla qualità di vita del paziente. La gestione del dolore cronico associato alle fratture da fragilità ossea nell'anziano richiede un approccio multimodale, comprendente misure sia farmacologiche, sia non-farmacologiche <sup>18</sup>. Le sfide più rilevanti

nella gestione del dolore ortopedico nel paziente geriatrico sono relative anzitutto alla definizione degli obiettivi di trattamento, che devono permettere di controllare il dolore tenendo conto delle comorbidità, dei trattamenti farmacologici già in atto e dello stato cognitivo del paziente. Nel caso della chirurgia programmata, il trattamento deve inoltre consentire di sottoporre il paziente all'intervento nelle migliori condizioni fisiologiche possibili, per garantirne il buon esito, e prevedere un programma di riabilitazione post-chirurgica mirato, che assicuri un pronto recupero funzionale. La presenza di un servizio di orto-geriatria può consentire di gestire al meglio tutti questi aspetti, garantendo tra l'altro l'ottimizzazione della terapia del dolore, con conseguente impatto positivo sull'*outcome* della patologia e sulla qualità della vita <sup>17</sup>.

Nella scelta del trattamento farmacologico è necessario anzitutto considerare tutti i fattori, legati all'età o a patologie concomitanti, che possono influire sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica degli agenti da utilizzare, nonché le eventuali possibili interazioni con le terapie già in atto <sup>5,11,13</sup>.

Per quanto riguarda la classe di farmaci da privilegiare nei pazienti anziani, sebbene la scala analgesica dell'OMS <sup>19</sup>, che rappresenta il principale riferimento per la terapia del dolore, preveda in prima linea l'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), l'impiego di tali farmaci può risultare particolarmente rischioso nel paziente anziano, soprattutto in caso di compromissione della funzionalità epatica o renale o presenza di disordini della coagulazione, per i possibili effetti collaterali di tipo gastrointestinale, renale, cardiovascolare e a carico del sistema nervoso centrale. Anche il paracetamolo, che fa parte insieme ai FANS del primo gradino della scala analgesica, viene utilizzato nel paziente anziano nonostante la sua potenziale epatotossicità, che può essere peggiorata nei pazienti con storia di abuso alcolico, interazioni farmacologiche con il sistema del citocromo CYP450 e malnutrizione <sup>5,11</sup>.

In aggiunta a FANS e paracetamolo, la scala dell'OMS prevede l'utilizzo di oppioidi deboli per il dolore lieve-moderato (secondo step) e oppioidi forti per il dolore severo (terzo step). Sebbene l'efficacia analgesica degli oppioidi risulti indipendente dall'età <sup>20</sup>, i pazienti anziani richiedono in genere dosi inferiori di oppioidi rispetto ai pazienti più giovani, soprattutto all'inizio del trattamento, che deve essere quindi titolato lentamente <sup>21</sup>.

La scelta della terapia analgesica deve essere particolarmente attenta soprattutto in presenza di dolore di origine ortopedica. Il paracetamolo può essere utile in questi casi per il controllo del dolore muscolo-scheletrico da lieve a moderato, ma risulta insufficiente per il controllo del dolore cronico (conseguente per esempio a fratture vertebrali), e potrebbe inoltre aumentare il rischio di fratture <sup>18</sup>. I FANS,

pur risultando utili nel trattamento a breve termine del dolore osseo, sono poco efficaci nel controllo della componente neuropatica che caratterizza il dolore osseo cronico, oltre ad associarsi a effetti negativi sul metabolismo osseo, che ne rendono l'uso prolungato sconsigliabile nei pazienti con osteoporosi<sup>18</sup>. Infine, gli oppioidi possono essere utili nella gestione del dolore moderato-severo associato alle fratture da osteoporosi, ma possono associarsi a eventi gastrointestinali maggiori, depressione respiratoria e altri effetti a carico del SNC, che possono compromettere l'aderenza del paziente al trattamento. Anch'essi inoltre possono associarsi a un aumentato rischio di fratture<sup>7</sup>. Nel trattamento del dolore sia acuto che cronico è quindi importante ottimizzare l'approccio multimodale senza oppioidi, prima di ricorrere ad essi in monoterapia o in associazione<sup>5</sup>. Eventuali trattamenti a lungo termine a base di oppioidi devono essere inoltre monitorati e rivalutati periodicamente, prendendo in considerazione anche la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento<sup>22,23</sup>. Al fine di limitare la comparsa di eventi avversi e ottimizzare l'efficacia della terapia, è opportuno scegliere accuratamente, tra gli oppioidi disponibili, quelli più adatti al profilo del paziente anziano, soprattutto in presenza di problematiche ortopediche.

Recenti studi hanno rilevato una significativa efficacia ed un buon profilo di sicurezza di tapentadolo nel paziente anziano affetto da dolore persistente<sup>9</sup>. Tapentadolo è un oppioide atipico, che combina l'azione agonista a livello dei recettori  $\mu$  per gli oppioidi (MOR) all'azione di inibizione del *reuptake* della noradrenalina (NRI): questo duplice meccanismo d'azione assicura un effetto multimodale sul controllo di vari tipi di dolore, da quello nocicettivo a quello neuropatico o misto, con un'efficacia analgesica sovrapponibile a quella dei classici oppioidi forti, quali ossicodone e morfina<sup>9</sup>. La sinergia tra i due meccanismi d'azione fornisce a tapentadolo una potenza simile alla morfina, nonostante un'affinità 50 volte inferiore per i MOR e un'attività NRI moderata, e garantisce un'azione efficace a livello delle vie sia ascendenti (tramite l'azione MOR) che discendenti (tramite l'azione NRI) di trasmissione e modulazione del dolore. La duplice azione di tapentadolo consente di ristabilire l'equilibrio tra le vie ascendenti di trasmissione degli stimoli nocicettivi e le vie discendenti inibitorie di modulazione del dolore, che risulta alterato nel dolore cronico. L'azione agonista a livello dei recettori  $\mu$  per gli oppioidi consente infatti di inibire la trasmissione degli stimoli dolorosi attraverso le vie ascendenti, amplificata nel caso del dolore cronico, mentre l'inibizione dell'*uptake* della noradrenalina consente di rafforzare l'azione inibitoria delle vie discendenti di modulazione del dolore, che risulta alterato in caso di cronicizzazione del dolore. Da questo punto di vista, il profilo di tapentadolo risulta unico tra gli oppioidi forti,

offrendo l'opportunità di agire direttamente sui meccanismi di cronicizzazione del dolore<sup>9</sup>. Il basso carico  $\mu$  di tapentadolo, inferiore rispetto agli altri oppioidi forti (40 vs 100%), si traduce inoltre in una migliore tollerabilità gastrointestinale rispetto ai classici oppioidi forti<sup>9</sup>.

La capacità di agire contemporaneamente sul sistema oppioide e su quello noradrenergico, oltre al migliore profilo di tollerabilità gastrointestinale, differenziano tapentadolo dagli oppioidi tradizionali, rendendolo l'opzione di scelta per il trattamento dei pazienti che presentano dolore cronico nocicettivo, neuropatico o misto<sup>9</sup>. In particolare, l'azione inibitoria sul *reuptake* della noradrenalina (prevalente rispetto all'azione agonista sui recettori degli oppioidi), rende il farmaco particolarmente adatto per il trattamento del dolore cronico, soprattutto di natura neuropatica<sup>9</sup>. Il farmaco è indicato per il trattamento del dolore cronico severo, nella formulazione a rilascio prolungato (PR)<sup>24</sup>.

Dal punto di vista farmacocinetico inoltre, tapentadolo presenta alcune peculiarità che risultano particolarmente vantaggiose per il trattamento del paziente anziano: poiché tapentadolo non è un pro-farmaco, la sua efficacia analgesica è indipendente dall'attivazione metabolica e quindi non presenta sostanziale variabilità tra i pazienti. Inoltre, poiché il suo metabolismo avviene prevalentemente per glucuronidazione, tapentadolo si associa a un basso rischio di interazioni farmacologiche a livello del citocromo CYP450, e ciò può facilitare il trattamento dei pazienti in poli-terapia farmacologica; è tuttavia necessario prestare attenzione alla selezione della dose, considerando la maggiore probabilità dei pazienti anziani di presentare insufficienza epatica o renale<sup>9</sup>.

Vari studi hanno dimostrato l'efficacia e la tollerabilità di tapentadolo nel trattamento del dolore cronico di varia natura nel paziente anziano. In particolare, nel controllo del dolore lombare cronico (CLBP), una condizione molto frequente e disabilitante nei pazienti di età  $\geq 65$  anni, la formulazione PR del farmaco si è dimostrata in grado di ridurre l'intensità del dolore in misura simile nei pazienti di età  $< 65$  anni, senza determinare alterazioni delle funzioni cognitive o della capacità di eseguire compiti richiedenti un'attenzione prolungata in entrambi i gruppi<sup>25</sup>. Il trattamento con tapentadolo PR si è dimostrato efficace nel migliorare anche la componente neuropatica del dolore spesso presente nei pazienti con CLBP, mantenendo un buon profilo di tollerabilità e migliorando nel complesso la qualità di vita<sup>26</sup>. Anche nei pazienti anziani con dolore cronico da OA, una delle principali cause di disabilità dell'anziano, tapentadolo PR si è dimostrato efficace nel ridurre la sintomatologia dolorosa e le conseguenti limitazioni nelle attività quotidiane, migliorando la qualità di vita dal punto di vista sia fisico, sia mentale<sup>27</sup>.

I risultati dei trial clinici sono stati confermati anche nella

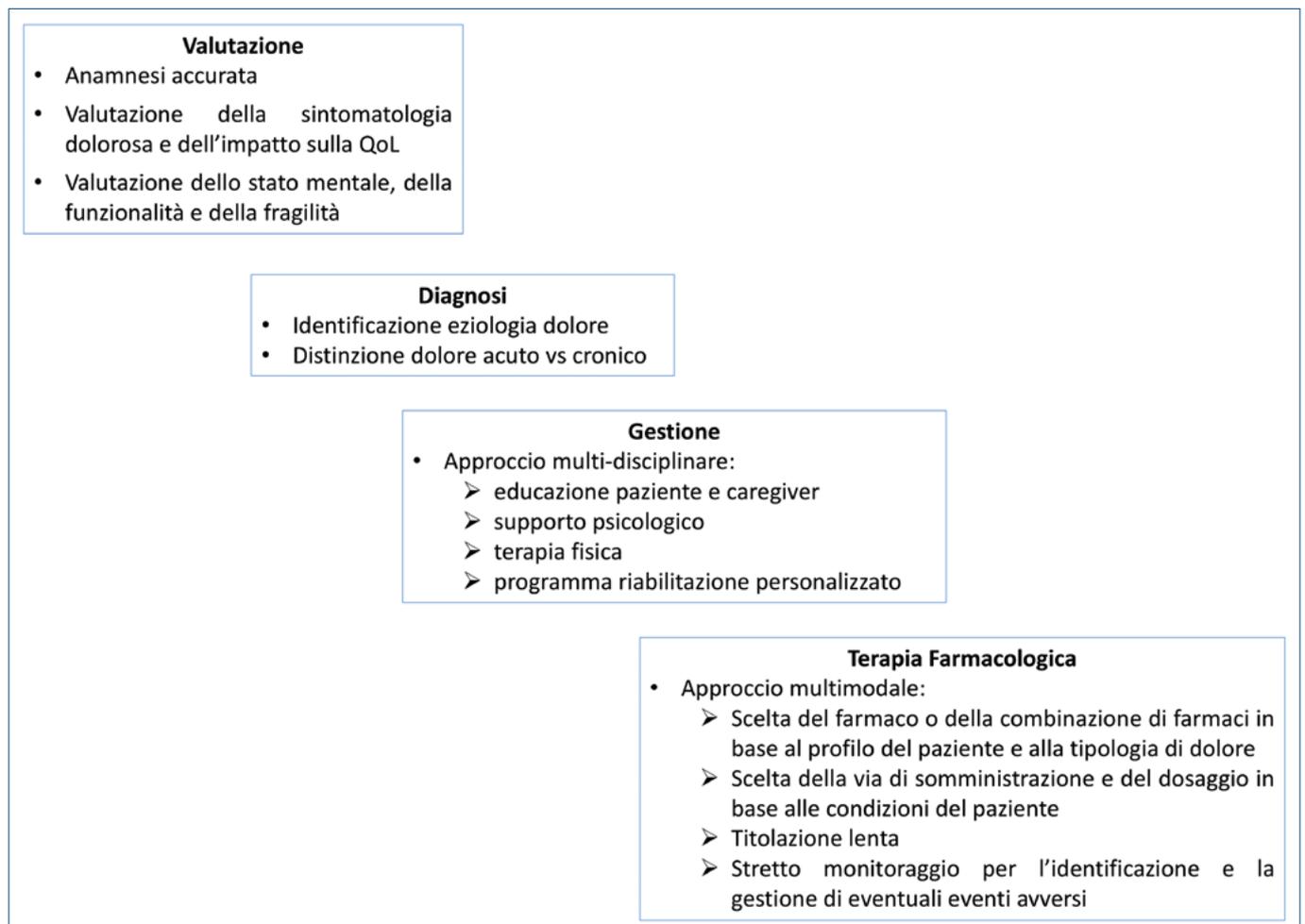
pratica clinica reale da una sottoanalisi di un recente studio osservazionale condotto su pazienti di età  $< 60$  o  $\geq 65$  anni trattati con tapentadolo PR per il controllo del dolore cronico da OA, persistente nonostante le precedenti terapie analgesiche: tapentadolo PR ha consentito di ottenere il sollievo dal dolore in entrambi i gruppi, con un miglioramento particolarmente marcato nei pazienti anziani in termini di qualità del sonno, attività sociali, indipendenza, e qualità della vita. Questi risultati suggeriscono che tapentadolo può rappresentare una valida opzione per la terapia analgesica dei pazienti anziani con OA nella pratica clinica <sup>28</sup>.

Un secondo studio osservazionale condotto recentemente in Italia su pazienti con dolore cronico associato a frattura vertebrale da fragilità ossea ha confermato i benefici di tapentadolo PR in termini di riduzione dell'intensità del dolore, miglioramento della qualità del sonno e del benessere fisico e soddisfazione del paziente, con conseguente miglioramento della qualità di vita e della funzionalità,

obiettivi che dovrebbero essere sempre considerati prioritari per qualsiasi terapia analgesica <sup>18</sup>.

## Conclusioni

Sebbene la gestione del dolore cronico nel paziente anziano risulti complessa, un'attenta valutazione delle esigenze del paziente e una personalizzazione degli interventi terapeutici può garantire un controllo adeguato della sintomatologia dolorosa senza aumentare il rischio di eventi avversi, anche grazie alla disponibilità di opzioni farmacologiche che ben si adattano alle caratteristiche di questa popolazione di pazienti (Fig. 1). La crescente prevalenza delle problematiche ortopediche come causa di dolore cronico nella popolazione geriatrica richiede una gestione complessiva del paziente anziano da parte di figure specializzate, tra le quali l'orto-geriatra è destinato a svolgere un ruolo sempre più importante.



**Figura 1.** Gestione del paziente anziano con dolore cronico.

## Bibliografia

- 1 Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>. PMID: 11253156.
- 2 Rastogi R, Meek BD. Management of chronic pain in elderly, frail patients: finding a suitable, personalized method of control. *Clin Interv Aging* 2013;8:37-46. <https://doi.org/10.2147/CIA.S30165>. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23355774; PMCID: PMC3552607.
- 3 Ferrell BA. Pain evaluation and management in the nursing home. *Ann Intern Med*. 1995;123:681-687. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-9-199511010-00007>. PMID: 7574224.
- 4 Cavalieri TA. Pain management in the elderly. *J Am Osteopath Assoc* 2002;102:481-485. PMID: 12361180.
- 5 Barkin RL, Barkin SJ, Barkin DS. Pharmacotherapeutic management of pain with a focus directed at the geriatric patient. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:1-31. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2006.12.001>. PMID: 17367690.
- 6 Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain* 2018;22:216-241. <https://doi.org/10.1002/ejp.1140>. Epub 2017 Nov 5. PMID: 29105941.
- 7 Ji RR, Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis* 2001;8:1-10. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2000.0360>. PMID: 11162235.
- 8 Deumens R, Steyaert A, Forget P, et al. Prevention of chronic postoperative pain: cellular, molecular, and clinical insights for mechanism-based treatment approaches. *Prog Neurobiol* 2013;104:1-37. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.01.002>. Epub 2013 Feb 11. PMID: 23410739.
- 9 Romualdi P, Grilli M, Canonico PL, et al. Pharmacological rationale for tapentadol therapy: a review of new evidence. *J Pain Res* 2019;12:1513-1520. <https://doi.org/10.2147/JPR.S190160>. PMID: 31190962; PMCID: PMC6526917.
- 10 Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al. 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;8:287-313. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x>. Epub 2008 May 23. PMID: 18503626.
- 11 Andres TM, McGrane T, McEvoy MD, et al. Geriatric Pharmacology: An Update. *Anesthesiol Clin* 2019;37:475-492. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.04.007>. Epub 2019 Jun 19. PMID: 31337479.
- 12 Auret K, Schug SA. Underutilisation of opioids in elderly patients with chronic pain: approaches to correcting the problem. *Drugs Aging* 2005;22:641-654. <https://doi.org/10.2165/00002512-200522080-00002>. PMID: 16060715.
- 13 Borsheski R, Johnson QL. Pain management in the geriatric population. *Mo Med*. 2014;111:508-511. PMID: 25665235; PMCID: PMC6173536.
- 14 Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc* 2003;4:9-15. <https://doi.org/10.1097/01.JAM.0000043422.31640.F7>
- 15 Topinková E, Baeyens JP, Michel JP, et al. Evidence-based strategies for the optimization of pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging* 2012;29:477-494. <https://doi.org/10.2165/11632400-000000000-00000>. PMID: 22642782.
- 16 Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SH. Prescribing for older people. *BMJ* 2008;336(7644):606-609. <https://doi.org/10.1136/bmj.39503.424653.80>. PMID: 18340075; PMCID: PMC2267940.
- 17 Aw D, Sahota O. Orthogeriatrics moving forward. *Age Ageing* 2014;43:301-305. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu011>. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24556016.
- 18 Oriente A, Mazzarella E, del Puente A. Effectiveness and tolerability of tapentadol PR in the management of vertebral fracture pain due to bone fragility. *Minerva Ortop Traumatol* 2020;(4):168-176.
- 19 World Health Organization: Cancer pain relief. World Health Organization, Geneva, 1986.
- 20 Papaleontiou M, Henderson CR Jr, Turner BJ, et al. Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1353-1369. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02920.x>. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20533971; PMCID: PMC3114446.
- 21 Fine PG. Opioid analgesic drugs in older people. *Clin Geriatr Med* 2001;17:479-487, vi. [https://doi.org/10.1016/s0749-0690\(05\)70081-1](https://doi.org/10.1016/s0749-0690(05)70081-1). PMID: 11459716.
- 22 Kosten TR, George TP. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Sci Pract Perspect* 2002;1:13-20. <https://doi.org/10.1151/spp021113>. PMID: 18567959; PMCID: PMC2851054.
- 23 Rosenblum A, Marsch LA, Joseph H, et al. Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. *Exp Clin Psychopharmacol* 2008;16:405-416. <https://doi.org/10.1037/a0013628>. PMID: 18837637; PMCID: PMC2711509.
- 24 Palexia Riassunto delle caratteristiche del prodotto. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?-farmaco=040423>
- 25 Freo U, Furnari M, Ambrosio F, et al. Efficacy and tolerability of tapentadol for the treatment of chronic low back pain in elderly patients. *Aging Clin Exp Res* 2021;33:973-982. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01586-0>. Epub 2020 May 16. PMID: 32418129.
- 26 Baron R, Kern U, Müller M, et al. Effectiveness and toler-

- ability of a moderate dose of tapentadol prolonged release for managing severe, chronic low back pain with a neuro-pathic component: an open-label continuation arm of a randomized phase 3b study. *Pain Pract* 2015;15:471-486. <https://doi.org/10.1111/papr.12199>. Epub 2014 Apr 18. PMID: 24750558.
- <sup>27</sup> Kern KU, Sohns M, Heckes B, et al. Tapentadol prolonged release for severe chronic osteoarthritis pain in the elderly: improvements in daily functioning and quality of life. *Pain Manag* 2020;10:85-95. <https://doi.org/10.2217/pmt-2019-0041>. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31973627.
- <sup>28</sup> Schwittay A, Sohns M, Heckes B, et al. Tapentadol prolonged release for severe chronic osteoarthritis pain in the elderly-a subgroup analysis of routine clinical practice data. *Pain Res Manag* 2020;2020:5759265. <https://doi.org/10.1155/2020/5759265>. PMID: 32351639; PMCID: PMC7178528.