

Actualités médicales

30.9.2016



Groupe Hospitalier
Saint Vincent

Dr. Anna SIMON
Strasbourg
annasimon@free.fr

« The only simple
things in science are
scientists »

Gavril W. Pasternak

Published Ahead of Print on January 11, 2016 as 10.1200/JCO.2015.61.0733
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.61.0733>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

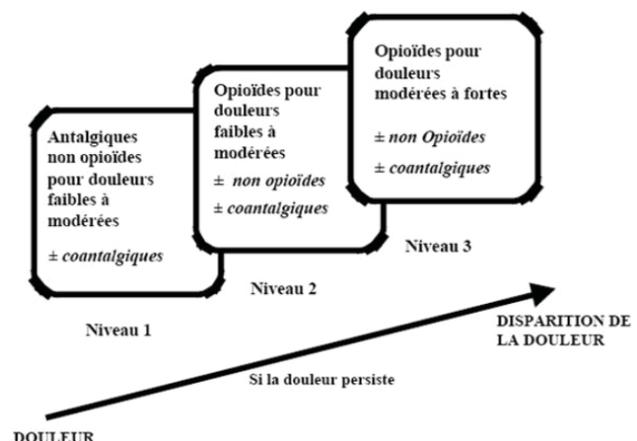
ORIGINAL REPORT

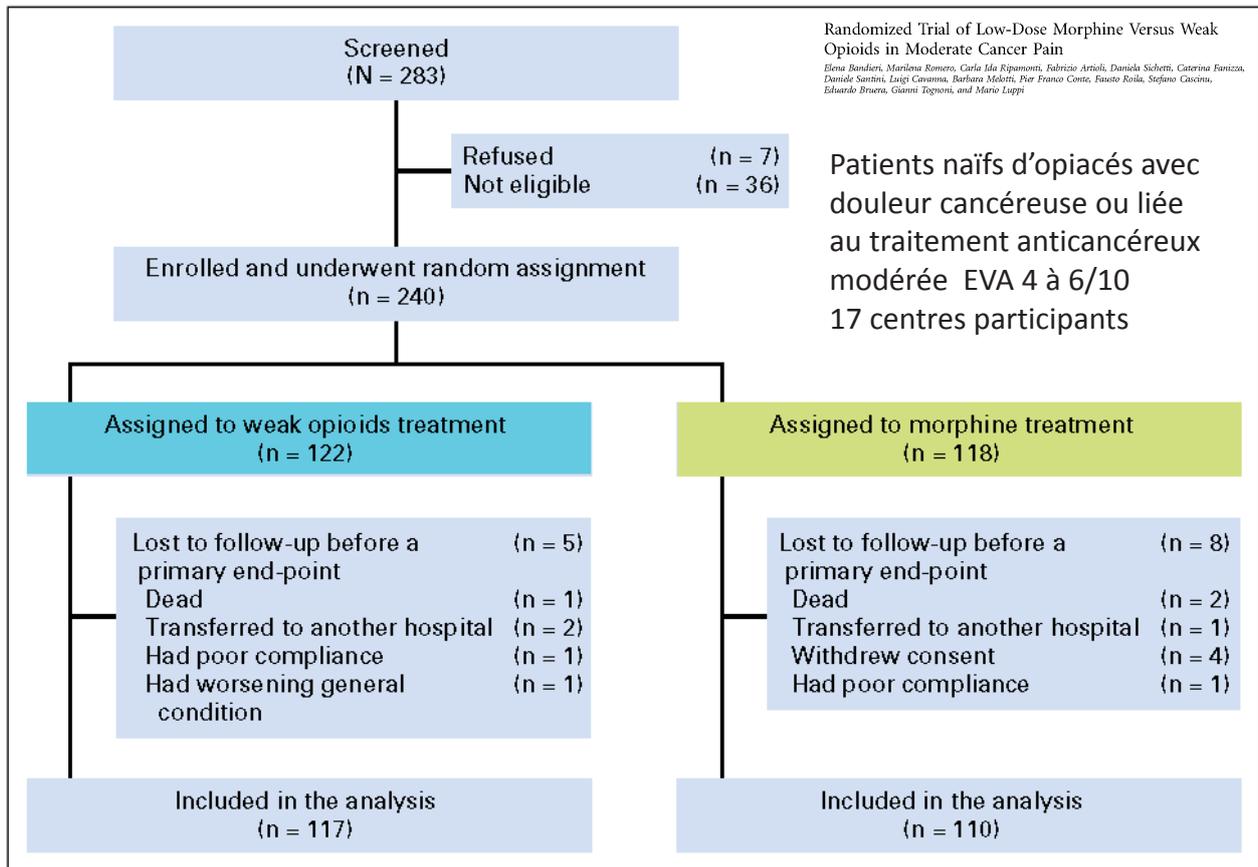
Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain

Elena Bandieri, Marilena Romero, Carla Ida Ripamonti, Fabrizio Artioli, Daniela Sichetti, Caterina Fanizza, Daniele Santini, Luigi Cavanna, Barbara Melotti, Pier Franco Conte, Fausto Roila, Stefano Cascinu, Eduardo Bruera, Gianni Tognoni, and Mario Luppi

See accompanying article doi:10.1200/JCO.2015.64.7537

- Est-ce que les recommandations de l'OMS d'introduire les antalgiques dans la douleur cancéreuse en suivant les trois paliers sont toujours d'actualité?
- Utilité du palier II ?





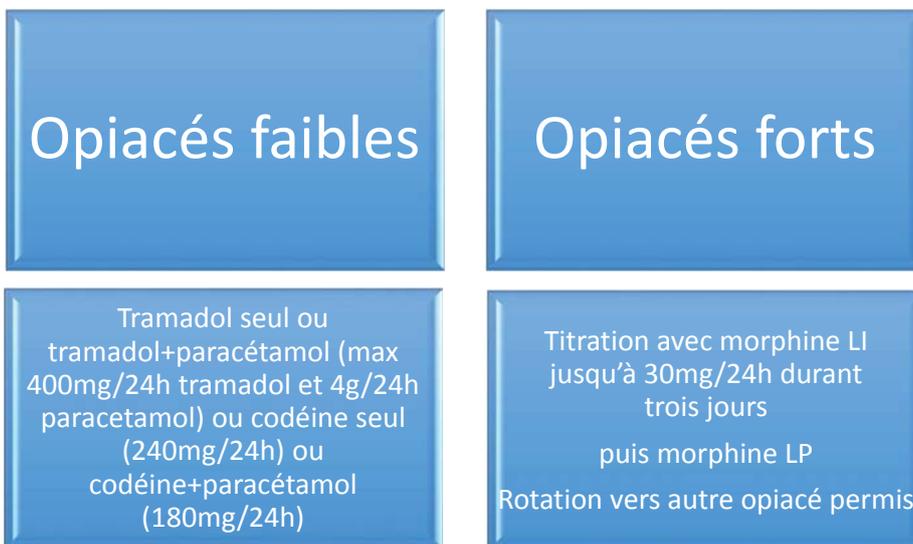
Published Ahead of Print on January 11, 2016 as 10.1200/JCO.2015.61.0733
 The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.61.0733>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain

Elena Bandieri, Marielena Romero, Carla Ida Ripamonti, Fabrizio Artiboli, Daniela Sichiatti, Caterina Fanizza, Daniele Santini, Luigi Cavanna, Barbara Melotti, Pier Franco Conte, Fausto Rolla, Stefano Cascinu, Eduardo Bruera, Gianni Tognoni, and Mario Luggi
 See accompanying article doi:10.1200/JCO.2015.64.7537



➡ Si insuffisant, rotation vers palier III et sortie d'étude

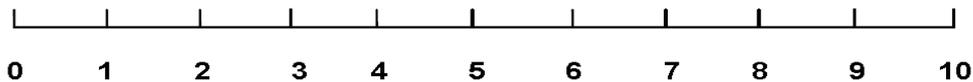
Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain

Elona Bandieri, Marikena Romero, Carla Ida Ripamonti, Fabrizio Artidi, Daniela Sichiatti, Caterina Farizza, Daniele Santini, Luigi Cavanna, Barbara Medetti, Pier Franco Comte, Fausto Rolla, Stefano Cascinu, Eduardo Bruera, Gianni Tognoni, and Mario Luppi

See accompanying article doi:10.1200/JCO.2015.64.7537

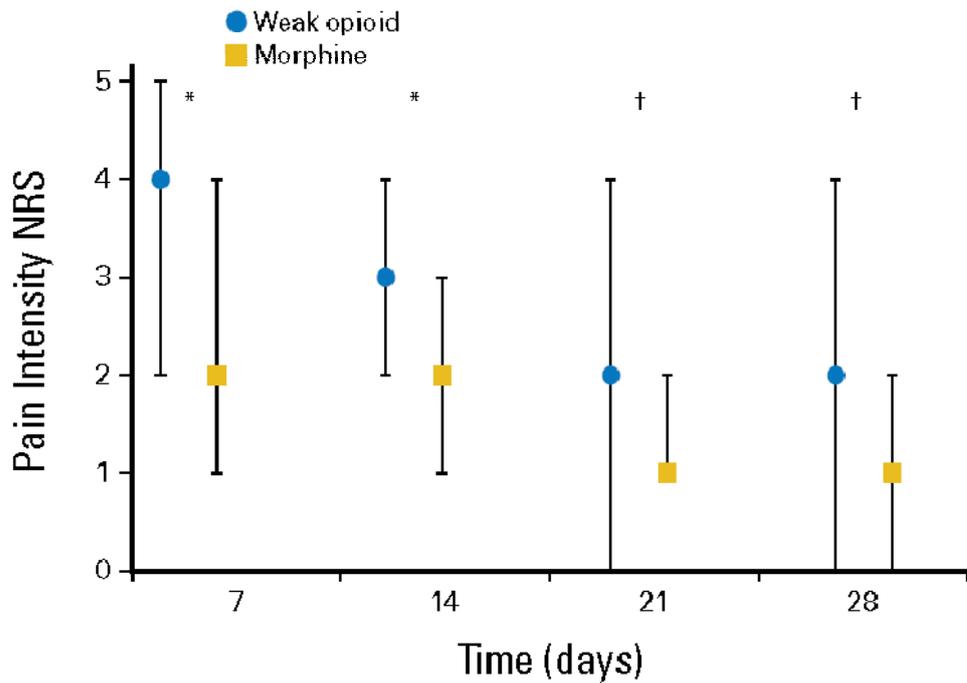
1. Combien de répondeurs?
 - Patient répondeur
 - amélioration de la douleur > 20%
 - Cliniquement significative > 30%
 - Cliniquement très significative > 50%
2. Différence effets secondaires?
3. Différence de bien-être général évalué par l'échelle d'évaluation des symptômes Edmonton Symptom Assessment System ESAS

Edmonton Symptom Assessment System ESAS



- | | |
|----------------------------|---------------------------|
| 1. Pas de douleur | douleur maximale |
| 2. pas de fatigue | fatigue maximale |
| 3. pas de nausées | nausées maximales |
| 4. pas de déprime | déprime maximale |
| 5. pas d'anxiété | anxiété maximale |
| 6. Pas de somnolence | somnolence maximale |
| 7. pas de manque d'appétit | Manque d'appétit maximal |
| 8. pas de peine à respirer | peine à respirer maximale |
| 9. Se sentir bien | se sentir mal |

Score max:
90/90



Weak opioid	117	84	75	66
Morphine	110	92	87	82

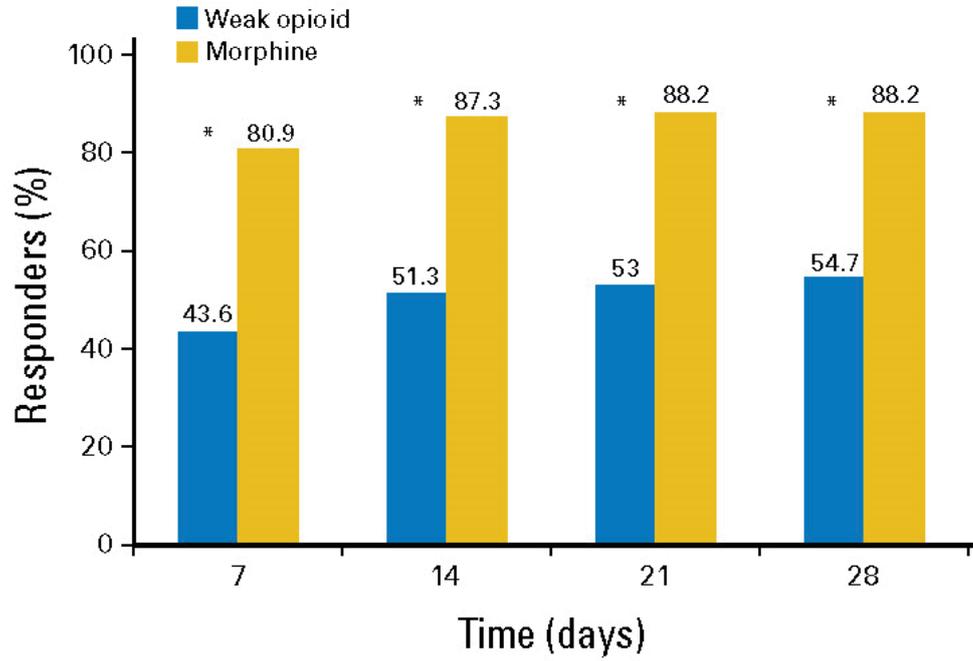
Published Ahead of Print on January 11, 2016 as 10.1200/JCO.2015.61.0733
 The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.61.0733>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain

Elena Bandieri, Mariela Romero, Carla Ida Ripamonti, Fabrizio Arioli, Daniela Sibani, Caterina Fantuzzi, Daniela Santini, Luigi Cavanna, Barbara Midelli, Pier Franco Conte, Fausto Rossi, Stefano Cascini, Eduardo Bruera, Gianni Tognoni, and Mario Lippi

See accompanying article doi:10.1200/JCO.2015.64.7537



Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain

Elena Bardieri, Marielena Romero, Carla Ida Ripamonti, Fabrizio Artioli, Daniela Sichetti, Caterina Fantizza, Daniele Santini, Luigi Cavanna, Barbara Meletti, Pier Franco Conte, Fausto Roila, Stefano Cascinu, Eduardo Bruera, Gianni Tognoni, and Mario Luppi

See accompanying article doi:10.1200/JCO.2015.64.7537

- La morphine diminue plus rapidement et plus efficacement la douleur cancéreuse qu'un antalgique du palier II.
- Les effets secondaires sont comparables.
- Le bien-être général évalué par l'échelle d'évaluation des symptômes Edmonton semble meilleur sous morphine.

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE
Volume 19, Number 2, 2016
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jpm.2015.0501

Oral versus Intravenous Acetaminophen #302

Jahnavi Gollamudi, MD and Sean Marks, MD

- Le mécanisme d'action exact du paracétamol est pour le moment inconnu; il y a un mécanisme d'action centrale et probablement un autre mécanisme d'action périphérique.

Paracétamol	Concentration plasmatique maximale	Durée d'action
Per os	60 minutes	4 à 6 heures
IV	10 minutes	4 à 6 heures

Oral versus Intravenous Acetaminophen #302

Jahnavi Gollamudi, MD and Sean Marks, MD

- Concentration plasmatique IV >> per os
- et concentration dans le liquide céphalorachidien IV >> per os (par diffusion passive car molécule très lipophile)
- Pourtant, pas de différence significative d'efficacité per os versus IV
 - NNT = 3,8 pour 1g per os / 6 heures
 - NNT = 5,3 pour 1g IV / 6 heures
- Risque d'hépatotoxicité serait moindre en IV que per os (car moins de premier passage hépatique)

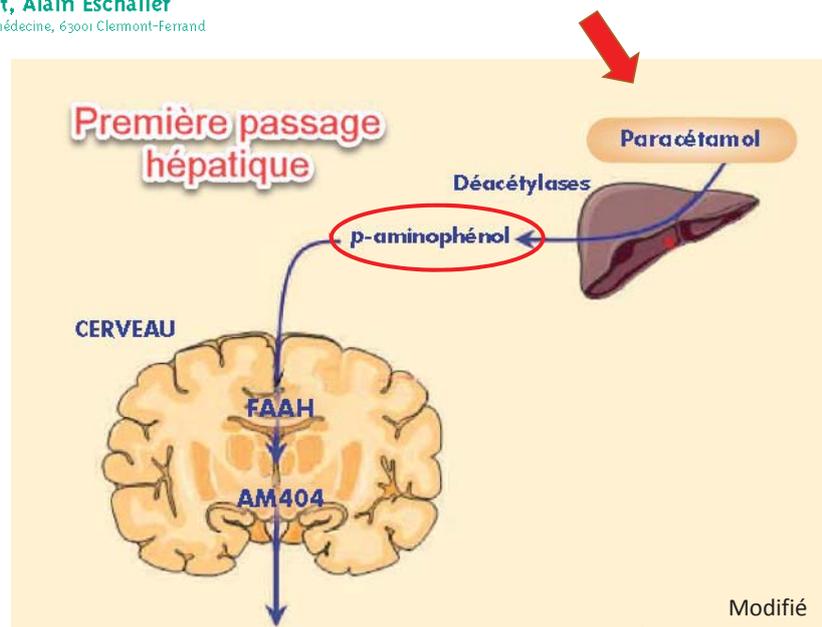
Le paracétamol *de nouvelles cibles pour un vieux médicament*

David Barrière, Christophe Mallet, Alain Eschaliot
UMR 766, Inserm/Université d'Auvergne, Faculté de médecine, 63001 Clermont-Ferrand

En IV: moins de première passage hépatique – moins de p-aminophénol?

La Lettre
de l'institut UPSA de la Douleur Septembre 2010

Pro-médicament



Le paracétamol de nouvelles cibles pour un vieux médicament

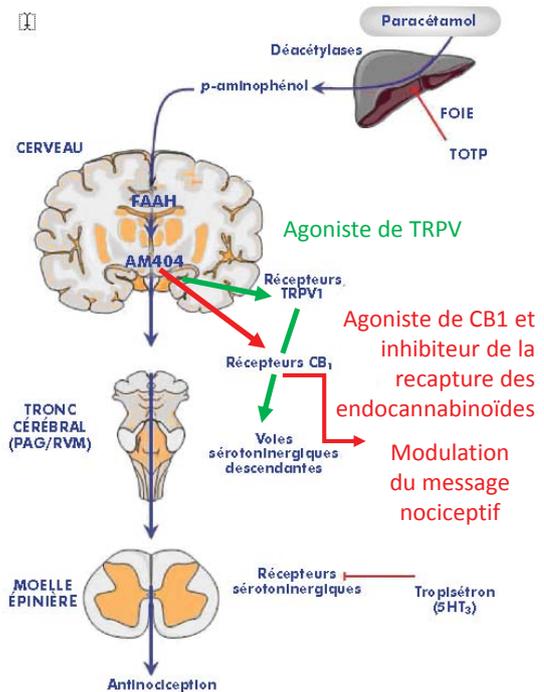
David Barrière, Christophe Mallet, Alain Eschalier
UMR 246, Inserm/Université d'Auvergne, Faculté de médecine, 63001 Clermont-Ferrand

La Lettre
de l'Institut UFR de la Santé | Septembre 2011

Mode d'action du paracétamol

1. Déacétylisation hépatique du paracétamol en p-aminophénol
2. Transformation, au niveau central, du p-aminophénol en AM404 via l'enzyme FAAH (Fatty Amide Amino Hydrolase)
3. Stimulation directe et/ou indirecte des récepteurs CB1 par ce métabolite
4. Renforcement de la voie sérotoninergique bulbo-spinale secondaire à cette stimulation
5. Activation des récepteurs sérotoninergiques spinaux inhibant la transmission du message douloureux.

Représentation schématique de la cascade d'événements mise en jeu dans l'effet antinociceptif du paracétamol



Les interventions génétiques ou pharmacologiques [antagonistes : AM251, WAY-100635, tropisetron ; inhibiteurs enzymatiques : PMSE, URB597, TOTP ; toxine : 5,7-DHT] inhibant l'effet antinociceptif du paracétamol et validant cette cascade sont indiquées sur la partie droite de la figure.
PAG : substance grise périaqueducale; RVM : rostroventral medulla.

Le paracétamol de nouvelles cibles pour un vieux médicament

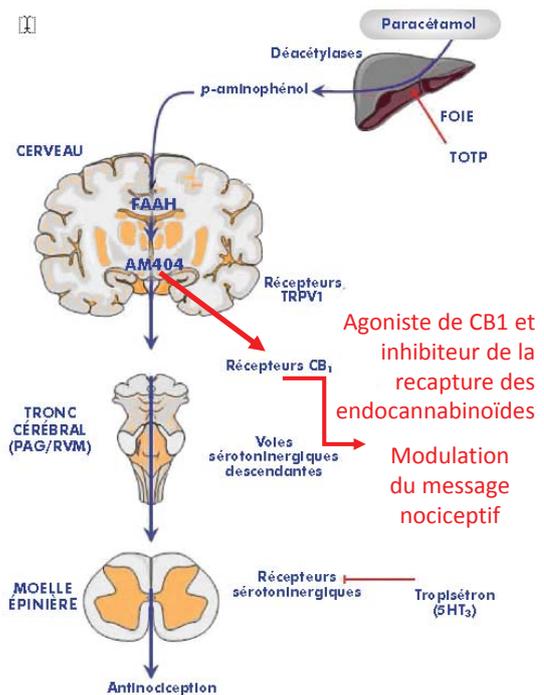
David Barrière, Christophe Mallet, Alain Eschalier
UMR 246, Inserm/Université d'Auvergne, Faculté de médecine, 63001 Clermont-Ferrand

La Lettre
de l'Institut UFR de la Santé | Septembre 2011

Mode d'action du paracétamol

- Le paracétamol n'a pas d'action périphérique (sauf travaux de Dani et coll 2007)
- Le paracétamol possède une action antalgique centrale
 - Sur les cyclooxygénases (action sur COX-1 et Cox-2 dépendante du type cellulaire et/ou des conditions expérimentales)
 - Sur une (hypothétique) Cox-3
 - Par implication de la voie sérotoninergique
 - Par implication de la voie endocannabinoïde

Représentation schématique de la cascade d'événements mise en jeu dans l'effet antinociceptif du paracétamol



Les interventions génétiques ou pharmacologiques [antagonistes : AM251, WAY-100635, tropisetron ; inhibiteurs enzymatiques : PMSE, URB597, TOTP ; toxine : 5,7-DHT] inhibant l'effet antinociceptif du paracétamol et validant cette cascade sont indiquées sur la partie droite de la figure.
PAG : substance grise périaqueducale; RVM : rostroventral medulla.

Intravenous versus Oral Acetaminophen for Pain: Systematic Review of Current Evidence to Support Clinical Decision-Making

Farah Jibril, Sherif Sharaby, Ahmed Mohamed, and Kyle J Wilby

Can J Hosp Pharm. 2015;68(3):238-47

- Recherche documentaire entre 1948 et novembre 2014
- Acétaminophène = Paracétamol
- Synthétisé la 1^{ère} fois en 1878 par H. Morse
- 1889 K. Morner découvre l'efficacité contre la fièvre et la douleur
- 1893 J. von Mehring publie une étude avec la conclusion, erronée, que le paracétamol est plus toxique que la phénacétine
- 1948 reprise des études
- 1955 Autorisation de mise sur le marché par la FDA
- 1957 Commercialisation en France de l'Algotroproyl, réservée à l'usage pédiatrique
- 1964 Commercialisation en France du Doliprane
- 1984 Commercialisation d'une prodrogue injectable de paracétamol, le Pro-Dafalgan
- 2002 Commercialisation du Perfalgan en France = paracétamol injectable IV
- 2010 Autorisation de mise sur le marché de l'acétaminophène injectable IV par la FDA

Le praticien en anesthésie-réanimation, 2005, 9, 4



HISTOIRE DE L'ANESTHÉSIE

Histoire du paracétamol

Christian Le Marec

Intravenous versus Oral Acetaminophen for Pain: Systematic Review of Current Evidence to Support Clinical Decision-Making

Farah Jibril, Sherif Sharaby, Ahmed Mohamed, and Kyle J Wilby

Can J Hosp Pharm. 2015;68(3):238-47

Intravenous Paracetamol (Acetaminophen)

Sean T. Duggan and Lesley J. Scott

Wolters Kluwer Health | Adis, Auckland, New Zealand, an editorial office of Wolters Kluwer Health, Conshohocken, Pennsylvania, USA

IV Paracétamol

- | | |
|--------------------------------------|-------------------|
| • Début d'activité analgésique après | 5 à 10 minutes |
| • Maximum activité analgésique après | 60 minutes |
| • Durée d'activité analgésique | 4 à 6 heures |
| • Début d'activité antipyrétique | 30 minutes |
| • Durée d'activité antipyrétique | au moins 6 heures |

IV Paracétamol versus per os

- Cmax 2 fois plus élevée en IV **mais**
- AUC et volume de distribution équivalent
- Rapide pénétration dans le liquide céphalorachidien
- Métabolisation hépatique par glycuconjugaison et sulfoconjugaison
- Si cette voie métabolique est saturée, catalysation au Cytochrome P₄₅₀ (CYP2E1) avec production d'un métabolite hépatotoxique.
- Excrétion urinaire (95%) des métabolites
- Pharmacocinétique chez la personne âgée inchangée
- Si clairance de créatinine < 10-30mL/min, espacer les prises ≥ 6 heures

Intravenous versus Oral Acetaminophen for Pain: Systematic Review of Current Evidence to Support Clinical Decision-Making

Farah Jibril, Sherif Sharaby, Ahmed Mohamed, and Kyle J Wilby

Can J Hosp Pharm. 2015;68(3):238-47

- Recherche documentaire entre 1948 et novembre 2014
- 6 études cliniques prospectives et randomisées contre placebo identifiées

Study	Objective(s)	Design	Participants	Interventions	Outcomes
Pettersson et al. (2005)* ²²	To compare opioid consumption and opioid-related adverse effects in ICU patients receiving IV or oral acetaminophen	Prospective, randomized, open-label, parallel-group study in ICU patients undergoing elective coronary artery bypass graft with cardiopulmonary bypass	80 patients (3 excluded for incomplete data) randomized into 2 groups: PO group ($n = 38$): 32 men, age 66 ± 9 yr, weight 81 ± 16 kg IV group ($n = 39$): 32 men, age 66 ± 9 yr, weight 79 ± 14 kg	PO group: 1 g oral acetaminophen q6h after surgery IV group: 1 g IV acetaminophen q6h after surgery Nausea and vomiting treated with ondansetron Premedication with morphine or ketobemidone	Opioid requirements (amount of opioid administered during study period) Pain level, using 100-mm VAS Core temperature Incidence of postoperative nausea and vomiting

Study	Clinical Efficacy	Clinical Safety	Pharmacokinetic
Pettersson et al. (2005) ²²	Amount of opioid used postoperatively was significantly lower with IV than with oral acetaminophen (1.5 ± 0.5 mg/kg vs. 1.9 ± 0.6 mg/kg; $p = 0.008$) No statistically significant differences in incidence of postoperative nausea and vomiting, increase in body temperature, or mean VAS scores during ICU stay	Not evaluated	Not evaluated

Study	Objective(s)	Design	Participants	Interventions	Outcomes
Van der Westhuizen et al. (2011) ²³	To compare acetaminophen concentrations in plasma following administration of a single preoperative dose of oral or IV acetaminophen	Prospective, randomized, open-label, parallel-group study in patients scheduled for elective ear, nose, and throat surgery or orthopedic surgery	113 patients (7 excluded) with ASA physical status I or II (normal healthy – mild systemic disease) randomized into 2 groups: PO group (n = 52): 22 women, age 46.3 yr (16–74 yr), weight 83.2 kg (49–129 yr) IV group (n = 54): 22 women, age 43.6 yr (39.3–48 yr), weight 81.4 kg (77.1–85.7 kg) Patients excluded if already taking acetaminophen, had pancreatic disease in last 12 months, or had hepatic or renal impairment	PO group: 1 g oral acetaminophen 30 min preoperatively IV group: 1 g IV acetaminophen immediately before induction of anesthesia Serial blood samples collected up to 240 min after each dose No acetaminophen allowed 12 h before study	Postoperative plasma acetaminophen concentrations

Study	Clinical Efficacy	Clinical Safety	Pharmacokinetic
Van der Westhuizen et al. (2011) ²³	Not evaluated	No treatment-related side effects observed in either group	Therapeutic acetaminophen concentrations in plasma (> 10 mg/L) were achieved at any time in 96% of patients in IV group vs. 67% of patients in PO group ($p < 0.0001$) Median C_{max} was significantly higher for IV group than for PO group (19 mg/L [IQR 15–23] vs. 13 mg/L [IQR <10–18]; $p < 0.0001$) Therapeutic acetaminophen concentrations maintained for 3 h with IV vs. 1.5 h with PO

Can J Hosp Pharm. 2015;68(3):238-47

Study	Objective(s)	Design	Participants	Interventions	Outcomes
Brett et al. (2012) ²⁴	To compare acetaminophen concentrations in plasma in early postoperative phase following intraoperative IV and preoperative oral acetaminophen	Prospective, randomized, double-blind, parallel-group study in patients scheduled for day-case knee arthroscopy under general anesthesia	30 patients with ASA physical status I-II (normal healthy – mild systemic disease) randomized into 2 groups: PO group (n = 20): 8 women, age 50.3 ± 14.7 yr, BMI 27.9 ± 4.1 kg/m ² IV group (n = 10): 3 women, age 50.7 ± 13.3 yr, BMI 27.5 ± 4.4 kg/m ²	PO group: 1 g oral acetaminophen 30–60 min preoperatively IV group: 1 g acetaminophen IV infusion over 15 min Intraoperatively and oral placebo preoperatively to ensure blinding IV fentanyl used in both groups for intraoperative analgesia and as postoperative rescue analgesic if VAS score > 30 mm	Plasma concentration of acetaminophen 30 min after surgery (primary) Postoperative VAS scores (100-mm scale assessed at 10-min intervals while patient awake in recovery room) Postoperative fentanyl requirements Length of stay in recovery area

Study	Clinical Efficacy	Clinical Safety	Pharmacokinetic
Brett et al. (2012) ²⁴	Mean pain score at 50 min after surgery was significantly higher with PO than with IV administration (30.8 ± 5.8 mm vs. 11.6 ± 2.8 mm; $p = 0.025$) No statistically significant differences in fentanyl requirements, mean pain score at 30 min, or total time in recovery area	No treatment-related side effects observed in either group	Mean acetaminophen concentrations 30 min after surgery were significantly higher with IV than with oral administration (88.6 ± 16.3 µmol/L vs. 53.2 ± 19.1 µmol/L; $p = 0.0005$) All patients in IV group had plasma concentrations above proposed analgesic level (66 µmol/L) vs. only 35% of patients in PO group

Can J Hosp Pharm. 2015;68(3):238-47

Study	Objective(s)	Design	Participants	Interventions	Outcomes
Fenlon et al. (2013) ²⁶	To compare postoperative analgesia after preoperative oral and IV acetaminophen	Prospective, randomized, double-blind, double-dummy parallel-group non-inferiority study in patients visiting a maxillofacial outpatient clinic	128 patients, age 18–65 yr, who underwent at least one lower third molar extraction under general anesthesia randomized into 2 groups: PO group (n = 65): 51 women, age 18.1–57.7 yr, BMI 24.4 ± 4.3 kg/m ² IV group (n = 63): 43 women, age 18.7–54.4 yr, BMI 24.5 ± 5.0 kg/m ² No analgesics or caffeine for 24 h and 6 h before study, respectively	PO group: 1 g oral acetaminophen at least 45 min before surgery IV group: 1 g IV acetaminophen immediately after induction of anesthesia Both groups received appropriate placebo (oral tablets or IV 0.9% normal saline)	100-mm VAS score at 1 h after surgery Time to request rescue analgesia VAS score at time of rescue analgesia Any adverse events reported

Study	Clinical Efficacy	Clinical Safety	Pharmacokinetic
Fenlon et al. (2013) ²⁶	Proportion of patients with VAS ≤ 30 mm at 1 h postoperatively showed non-inferiority of PO to IV acetaminophen (23.1% [95% CI 14%–35%] vs. 27.0% [95% CI 17%–40%]) No statistically significant differences in mean VAS scores, requirements for rescue analgesia, or time to rescue analgesia	Dizziness after surgery (n = 1) and burn to the lip from surgical drill (n = 1); both deemed unrelated to acetaminophen treatment	Not evaluated

REVIEW

Intravenous versus Oral Acetaminophen for Pain: Systematic Review of Current Evidence to Support Clinical Decision-Making

Farah Jibril, Sherif Sharaby, Ahmed Mohamed, and Kyle J Wilby

Can J Hosp Pharm. 2015;68(3):238-47

- Recherche documentaire entre 1948 et novembre 2014
- 6 études cliniques prospectives et randomisées contre placebo identifiées

Conclusions

- En IV: taux plasmatique plus élevés (Cmax) et plus rapides (Tmax) mais sans traduction clinique
- Il n'y a pas d'évidence pour une relation linéaire entre concentration plasmatique et réponse clinique
- Très bonne biodisponibilité (63% à 89%) du paracétamol per os
- Aucune évidence forte de la supériorité antalgique de la voie IV
- Prix
 - 1g de Paracétamol per os 0,09€
 - 1 perfusion de Perfalgan 1g 2,30€

Est-ce que l'association de paracétamol avec un palier II ou un palier III est utile?



Pain 136 (2008) 262–270

Supra-additive effects of

Jörg Filitz^{a,*}

Andreas Tröster, Helmut Schwilden,
Wolfgang Koppert

Oui, pour le palier II



Pain 109 (2004) 250–257

A double-blind placebo-controlled comparison of
tramadol/acetaminophen and tramadol in patients
with postoperative dental pain

James R. Fricke Jr.^{a,*}, David J. Hewitt^b, Donna M. Jordan^b, Alan Fisher^b, Norman R. Rosenthal^b

Et pour le palier III ?

Research Letter

2016

PALLIATIVE
MEDICINE

Single-patient multiple crossover studies to determine the effectiveness of paracetamol in relieving pain suffered by patients with advanced cancer taking regular opioids: A pilot study

Jane Nikles¹, Geoffrey K Mitchell¹, Janet Hardy², Hugh Senior³,
Sue-Ann Carmont¹, Philip J Schluter^{4,5}, Rohan Vora⁶,
David Currow⁷ and Michael Yelland⁸

Palliative Medicine
2016, Vol. 30(8) 800–802
© The Author(s) 2016
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0269216316635012
pmj.sagepub.com
SAGE

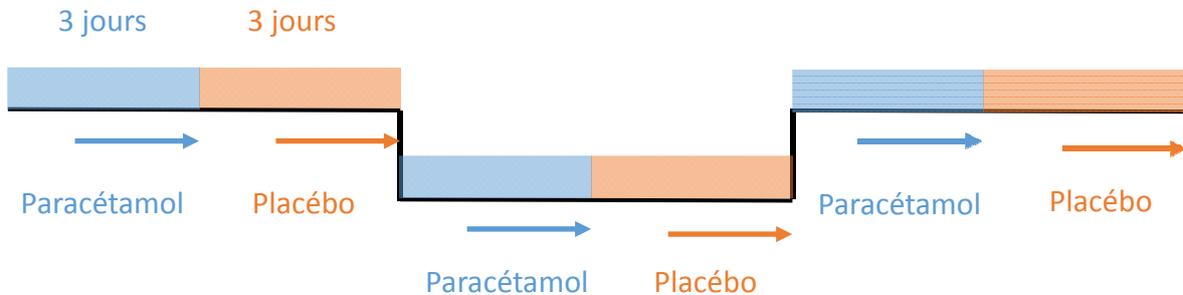
- Etude n-1 en double aveugle contre placebo
- Périodes de 3 jours
- Paracétamol (665mg LP x 2) x 3 par jour

Single-patient multiple crossover studies to determine the effectiveness of paracetamol in relieving pain suffered by patients with advanced cancer taking regular opioids: A pilot study

Jane Nikles¹, Geoffrey K Mitchell¹, Janet Hardy², Hugh Senior³, Sue-Ann Carmont¹, Philip J Schluter^{4,5}, Rohan Vora⁶, David Currow⁷ and Michael Yelland⁸

Palliative Medicine
2016, Vol. 30(3) 300-302
© The Author(s) 2016
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0269216316686012
pmj.sagepub.com
SAGE

2016



- Difficultés de recrutement - inclusion de patients de mai 2010 à septembre 2012
- Patients atteints de cancer avec une posologie d'opiacés stable depuis ≥ 48 h
- 7 patients ont accompli les 3 cycles, 1 patient deux et 1 patient un cycle
- La différence des moyennes d'EVA sous paracétamol ou placébo $\pm 0,2$ à $0,3$, non significative

Is there an additive analgesic effect of paracetamol at step 3? A double-blind randomized controlled study

2003

- 30 patients EVA ≤ 4
- 4g paracétamol versus placébo, chacun durant 7 jours
- Aucun changement significatif de l'EVA

Bertil Axelsson, MD, PhD and
Svend Borup Christensen, MD, PhD
Department of General Surgery,
Östersund Hospital,
S-831 83 Östersund,
Sweden
E-mail: bertil.axelsson@jll.se

Original Article

Lack of Benefit From Paracetamol (Acetaminophen) for Palliative Cancer Patients Requiring High-Dose Strong Opioids: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial

Fiona J. Israel, RN, MCouns, Greg Parker, MBBCh, Margaret Charles, BA, PhD, and Liz Reynold, MBBS(Hons), PhD, FRACGP, FChPM

2010

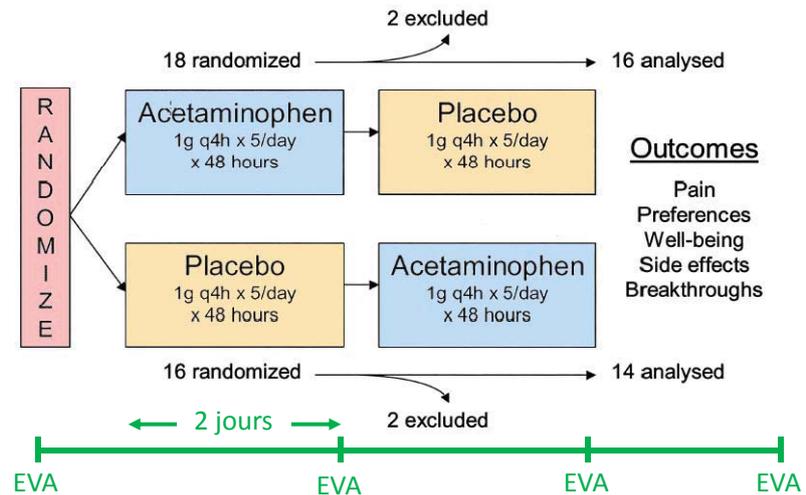
- 22 patients EVA ≥ 2
- Obligatoirement > 200 mg MEO (255mg de MEO)
- 4g paracétamol versus placébo, chacun durant 5 jours
- Aucun changement significatif ni de l'EVA ni du bien-être

2004

Acetaminophen (Paracetamol) Improves Pain and Well-Being in People With Advanced Cancer Already Receiving a Strong Opioid Regimen: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Cross-Over Trial

Martin Stockler, Janette Varøy, Avinash Pillai, and David Warr

- 34 patients randomisés
30 terminent l'étude
 - Douleur stable
MEO morphine = 20mg à 2100mg (moyenne 200mg/j)
 - Paracétamol 1g/4h (5g/24h !)
- Sous paracétamol
- EVA douleur – 0,4 en moyenne
 - EVA bien-être + 0,7 en moyenne



Critical Reviews in Oncology/Hematology 87 (2013) 140–145

2013

CRITICAL REVIEWS IN
*Oncology
Hematology*
Incorporating Geriatric Oncology

www.elsevier.com/locate/critrevonc

The long and winding road of non steroidal antiinflammatory drugs and paracetamol in cancer pain management: A critical review

Sebastiano Mercadante^{a,b,*}, Antonino Giarratano^{a,b}

Studies of paracetamol. R (randomized), DB (double blind), CO (crossover), P (parallel).

Authors	No.	Design	Drug - doses	Results	Comments
Axelsson (2003)	30	DB CO 7 days	Paracetamol 4 g versus Placebo I	No differences in pain intensity	Pain level too low High doses of paracetamol
Stockler (2004)	30	DB CO 2 days	Paracetamol 5 g versus Placebo	Significant differences in pain intensity	High doses of paracetamol Differences clinically not significant
Tasmacouglu (2009)	43	DB P 24h	Paracetamol 4 g Morphine PCA versus Placebo Morphine PCA	No differences in opioid consumption or pain intensity	High doses of paracetamol
Israel (2010)	22	DB CO 4 days	Paracetamol 2g versus Placebo	No differences in pain intensity	Pain was already controlled with mean doses of 255 mg of oral morphine
Cubero (2010)	50	DB P 7 days	Paracetamol 1.5 g versus Placebo	No benefit in analgesia or time to stabilization	Add-on opioid switching to methadone. No data on final doses of methadone

The long and winding road of non steroidal antiinflammatory drugs and paracetamol in cancer pain management: A critical review

Sebastiano Mercadante^{a,b,*}, Antonino Giarratano^{a,b}

- L'ajout de paracétamol à un traitement de fond par opiacés du palier III semble être sans bénéfice sur la douleur.
- Certains AINS semble pouvoir apporter un effet antalgique additif.

Opioid Pharmacokinetics #307

Jennifer Pruskowski, PharmD and Robert M. Arnold, MD

TABLE 1. DRUG INTERACTIONS BETWEEN OPIOIDS AND COMMONLY PRESCRIBED MEDICATIONS

Enzyme	Substrates	Inhibitors	Inducers
CYP 3A4	Codeine, fentanyl, methadone, oxycodone, tramadol	Amiodarone, ciprofloxacin, clarithromycin, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fluoxetine, fluvoxamine, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, ritonavir, verapamil, voriconazole	Carbamazepine, dexamethasone, efavirenz, modafinil, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampin, St. John's wort, troglitazone
CYP 2D6	Codeine, hydrocodone, methadone, morphine, oxycodone, tramadol	Amiodarone, bupropion, celecoxib, chlorpromazine, citalopram, diphenhydramine, doxepin, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, haloperidol, hydroxyzine, metoclopramide, paroxetine, quinidine, ritonavir, sertraline, terbinafine, thioridazine	None reported

Cardarone, Ciflox, Zeclar, Bi-Tildiem, Erythrocin, Triflucan, Prozac, Floxyfral, Sporanox, Ketoconazol, -, Norvir, Isoptine, - Zyban, Celebrex, Largactil, Seropram, Nausicalm + Actifed, Quitaxon, Cymbalta, Seroplex, Haldol, Atarax, Primpéran, Déroxat, Quinimaw, Norvir, Zolof, Lamisil + Fungster, -

Tégréto, Dexaméthasone (betaméthasone = stéréoisomère de la dexaméthasone), Sustiva, Modiodal, Trileptal, Gardenal + Alepsal, Di-Hydan, Rifadine (Rovamycine), Millepertuis, -

FAST FACTS AND CONCEPTS

PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF COMMONLY USED ORAL OPIOIDS

Opioid (route)	Absorption	Distribution	Metabolism		Excretion	
	Bioavailability (%)	Vd (L/kg unless noted)	Major metabolism enzyme(s)	Active metabolite	Urine (%)	T½ (hours)
Codeine (PO)	53	3-6	CYP 3A4, 2D6	Morphine	90	3
Fentanyl (TDS)	N/A	4-6	CYP 3A4	None	75	20-27
Hydrocodone IR (PO) δ	NR	NR	CYP 2D6, 3A4	Hydromorphone	26	3.3-4.4
Hydromorphone IR (PO)	24	4	UGT	Unknown	75	2-3
Methadone (PO)	36-100	1-8	CYP 3A4, 2D6, 2B6, 2C19	None	<10	7-59
Morphine IR (PO)	<40	4	UGT	M6G	90	2-4
Oxycodone IR (PO)	60-87	2.6	CYP 3A4, 2D6	Oxymorphone	19-64	2-4
Oxymorphone IR (PO)	10	1.94-4.22L	UGT	6-OH	33-38	7-9
Tramadol IR (PO)	75	2.6	CYP 3A4, 2D6	M1	90	6.3
Tapentadol IR (PO)	32	540 +/- 98L	UGT	None	99	4-5

CYP, cytochrome enzyme; IR, immediate release; L, liters; M1, *O*-desmethyltramadol; M6G, morphine-6-glucuronide; N/A, nonapplicable; NR, not reported; PO, oral; TDS, transdermal system; T½, terminal elimination half-lives; UGT, UDP-glucuronosyltransferase; Vd, volume of distribution; δ, 6-OH, 6-OH-oxymorphone.

CYP 2D6 - polymorphisme génétique avec métaboliseurs lents, intermédiaires et rapides

CYP 3A4 - polymorphisme génétique connu, mais cliniquement non significatif

Excrétion rénale - sauf méthadone

Titration - taux plasmatique stable après 4 demi-vies

Opioid Induced Constipation Part I:
 Established Management Strategies #294

Andrew Badke, MD and Drew A. Rosielle, MD

Constipation sous opiacés

- Récepteurs μ
 - ★ dans les plexus neuro-digestifs
 - ★ dans les muscles lisses intestinales
- Action
 - ★ Hypertonie des fibres musculaires circulaires
 - ★ Diminution des échanges d'électrolytes au niveau des muqueuses
 - ★ Modification du réflexe de défécation par diminution de la sensibilité à la distension rectale
- Résultat
 - ★ Prolongation du temps de transit
 - ★ Dessèchement des selles

Opioid Induced Constipation Part I:
Established Management Strategies #294

Andrew Badke, MD and Drew A. Rosielle, MD

Therapeutic Reviews

Series Co-Editors: Andrew Wilcock, DM, FRCP, and Robert Twycross, DM, FRCP

Stimulant Laxatives and Opioid-Induced Constipation

AHFS 56:12

Robert Twycross, DM, FRCP, Nigel Sykes, MA, FRCP, FRCGP, Mary Mihalayo, BS, PharmD, RPh, and Andrew Wilcock, DM, FRCP
Oxford University (R.T.), Oxford, United Kingdom; St. Christopher's Hospice (N.S.), London, United Kingdom; Mylan School of Pharmacy (M.M.), Duquesne University, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; and University of Nottingham (A.W.), Nottingham, United Kingdom

Débuter le traitement de la constipation avec la prescription d'opiacés
Prescrire en première intention un laxatif stimulant: **séné** ou bisacodyl

FICHES PRODUITS (51)	ACTUALITÉS (0)
<p>GRAINS DE VALS 12,5 mg cp enr séné feuille extrait sec Non listé - Non remboursé</p> <p>MONOGRAPHIE > Posologie - Contre-indications - Effet(s) indésirable(s)</p>	<p>+ Interactions</p>
<p>HERBESAN tis sachet-dose séné foliole Non listé - Non remboursé</p> <p>MONOGRAPHIE > Posologie - Contre-indications - Effet(s) indésirable(s)</p>	<p>+ Interactions</p>
<p>PURSENNIDE 20 mg cp enr sennosides calciques Non listé - Non remboursé</p> <p>MONOGRAPHIE > Posologie - Contre-indications -</p>	

Séné

- Aucun produit remboursé en France
- Début d'action après 6 à 12 heures
- Agit exclusivement au niveau du colon après hydrolyse par des enzymes bactériels
- Jusqu'à 100mg/24h reparti en trois prises quotidiennes

Composition du médicament X-PREP

	p sachet
Séné, extrait concentré exprimé en Sennoside B	2,4 g

Opioid Induced Constipation Part I:
Established Management Strategies #294

Andrew Badke, MD and Drew A. Rosielle, MD

Therapeutic Reviews

Series Co-Editors: Andrew Wilcock, DM, FRCP, and Robert Twycross, DM, FRCP

Stimulant Laxatives and Opioid-Induced Constipation

AHFS 56:12

Robert Twycross, DM, FRCP, Nigel Sykes, MA, FRCP, FRCGP, Mary Mihalayo, BS, PharmD, RPh, and Andrew Wilcock, DM, FRCP
Oxford University (R.T.), Oxford, United Kingdom; St. Christopher's Hospice (N.S.), London, United Kingdom; Mylan School of Pharmacy (M.M.), Duquesne University, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; and University of Nottingham (A.W.), Nottingham, United Kingdom

<p>DULCOLAX 10 mg suppos bisacodyl Non listé - Non remboursé</p> <p>MONOGRAPHIE > Posologie - Contre-indications - Effet(s) indésirable(s)</p>	<p>+ Interactions</p>
<p>DULCOLAX 5 mg cp enr gastrorésis bisacodyl Non listé - Non remboursé</p> <p>MONOGRAPHIE > Posologie - Contre-indications - Effet(s) indésirable(s)</p>	<p>+ Interactions</p>
<p>CONTALAX cp gastrorésis bisacodyl Non listé - Non remboursé</p> <p>FICHE ABREGEE</p>	<p>+ Interactions</p>

Bisacodyl

- Aucun produit remboursé en France
- Début d'action après 6 à 12 heures
- Bisacodyl est hydrolysé par les enzymes intestinaux et agit au niveau de l'intestin grêle et du colon
- Débuter à 10 à 20 mg le soir, si nécessaire augmenter à 20mg x 3 / 24heures

Opioid Induced Constipation Part I: Established Management Strategies #294

Andrew Backe, MD and Drew A. Rosielle, MD

Therapeutic Reviews

Series Co-Editors: Andrew Wilcock, DM, FRCP, and Robert Twycross, DM, FRCP

Stimulant Laxatives and Opioid-Induced Constipation

AHFS 56:12

Robert Twycross, DM, FRCP, Nigel Sykes, MA, FRCP, FRCGP, Mary Mitalyo, BS, PharmD, RPh, and Andrew Wilcock, DM, FRCP
Oxford University (R.T.), Oxford, United Kingdom; St. Christopher's Hospice (N.S.), London, United Kingdom; Mylan School of Pharmacy (M.M.), Duquesne University, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; and University of Nottingham (A.W.), Nottingham, United Kingdom

FRUCTINES AU PICOSULFATE DE SODIUM 5 mg cp à sucer

sodium picosulfate
Non listé - Non remboursé

+ Interactions

MONOGRAPHIE > Posologie - Contre-indications - Effet(s) indésirable(s)

CITRAFLEET pdre p sol buv en sachet-dose

acide citrique, sodium picosulfate...

Liste II - Remb 65%

+ Interactions

MONOGRAPHIE > Posologie - Contre-indications - Effet(s) indésirable(s)

PICOPREP pdre p sol buv en sachet

acide citrique, sodium picosulfate...

Liste I - Remb 65%

+ Interactions

MONOGRAPHIE > Pos

	p sachet
Picosulfate de sodium (DCI)	10 mg
Oxyde de magnésium léger	3,5 g
Acide citrique anhydre	12 g

Picosulfate de sodium

- Hydrolysé par des bactéries du colon (même agent que le bisacodyl)
- Agit uniquement au niveau du colon
- Début d'action 6 à 24 heures
- Commencer avec 5 à 10 mg le soir, augmenter par incréments de 5 mg, dose médiane nécessaire 15 mg en une prise le soir
- Dose maximale: 30 mg/24h

Opioid Induced Constipation Part I: Established Management Strategies #294

Andrew Backe, MD and Drew A. Rosielle, MD

Therapeutic Reviews

Series Co-Editors: Andrew Wilcock, DM, FRCP, and Robert Twycross, DM, FRCP

Stimulant Laxatives and Opioid-Induced Constipation

AHFS 56:12

Robert Twycross, DM, FRCP, Nigel Sykes, MA, FRCP, FRCGP, Mary Mitalyo, BS, PharmD, RPh, and Andrew Wilcock, DM, FRCP
Oxford University (R.T.), Oxford, United Kingdom; St. Christopher's Hospice (N.S.), London, United Kingdom; Mylan School of Pharmacy (M.M.), Duquesne University, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; and University of Nottingham (A.W.), Nottingham, United Kingdom

En cas de crampes et de douleurs, ne pas hésiter à repartir la prise de laxatifs stimulants sur 3 prises quotidiennes

Les doses de laxatifs nécessaires pour traiter une constipation liée aux opiacés sont plus importantes que pour une constipation simple

Si des doses maximales de laxatifs stimulants sont insuffisant, ajouter un laxatif osmotique: **Macrogol, Lactulose, Sorbitol**

Opioid Induced Constipation Part I: Established Management Strategies #294

Andrew Backe, MD and Drew A. Rosielle, MD

Therapeutic Reviews

Series Co-Editors: Andrew Wilcock, DM, FRCP, and Robert Twycross, DM, FRCP

Stimulant Laxatives and Opioid-Induced Constipation

AHFS 56:12

Robert Twycross, DM, FRCP, Nigel Sykes, MA, FRCP, FRCGP, Mary Mitalyo, BS, PharmD, RPh, and Andrew Wilcock, DM, FRCP
Oxford University (R.T.), Oxford, United Kingdom; St. Christopher's Hospice (N.S.), London, United Kingdom; Mylan School of Pharmacy (M.M.), Duquesne University, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; and University of Nottingham (A.W.), Nottingham, United Kingdom

MOVICOL pdre p sol buv
bicarbonate de sodium, macrogol 3350...
Non listé - Remb 30%

MONOGRAPHIE > Posologie - Contre-indications - Effet(s) indésirable(s)

	p sachet
Macrogol (DCI) 3350	13,125 g
Bicarbonate de sodium	178,6 mg
Chlorure de potassium	50,2 mg
Chlorure de sodium	350,8 mg

TRANSIPEG 5,9 g pdre p sol buv en sachet
macrogol 3350
Non listé - Remb 30%

MONOGRAPHIE > Posologie - Contre-indications - Effet(s) indésirable(s)

FORLAX 10 g pdre p sol buv en sachet
macrogol 4000
Non listé - Remb 30%

MONOGRAPHIE > Posologie - Contre-indications - Effet(s) indésirable(s)

+ Interactions Ré

Macrogol Polyéthylène-Glycol

- PEG de 17 g à 68 g / 24h avec 125 ml de liquide par dose de 17 g
- Action en 12 à 48 heures

FORLAX 4 g pdre p sol buv en sachet
macrogol 4000
Non listé - Remb 30%

MONOGRAPHIE > Posologie - Contre-indications - Effet(s) indésirable(s)

+ Interactions

MACROGOL 4000 MYLAN 10 g pdre p sol buv en sachet-dose
macrogol 4000
Non listé - Remb 30%

FICHE ABREGEE

+ Interactions G6

Opioid Induced Constipation Part I: Established Management Strategies #294

Andrew Backe, MD and Drew A. Rosielle, MD

Therapeutic Reviews

Series Co-Editors: Andrew Wilcock, DM, FRCP, and Robert Twycross, DM, FRCP

Stimulant Laxatives and Opioid-Induced Constipation

AHFS 56:12

Robert Twycross, DM, FRCP, Nigel Sykes, MA, FRCP, FRCGP, Mary Mitalyo, BS, PharmD, RPh, and Andrew Wilcock, DM, FRCP
Oxford University (R.T.), Oxford, United Kingdom; St. Christopher's Hospice (N.S.), London, United Kingdom; Mylan School of Pharmacy (M.M.), Duquesne University, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; and University of Nottingham (A.W.), Nottingham, United Kingdom

DUPHALAC 10 g/15 ml sol buv en sachet
lactulose solution
Non listé - Remb 30%

MONOGRAPHIE > Posologie - Contre-indications - Effet(s) indésirable(s)

+ Interactions Ré

DUPHALAC 66,5 % sol buv en flacon
lactulose solution
Non listé - Remb 30%

MONOGRAPHIE > Posologie - Contre-indications - Effet(s) indésirable(s)

+ Interactions Ré

LACTULOSE ARROW 10 g/15 ml sol buv en sachet-dose
lactulose solution
Non listé - Remb 30%

FICHE ABREGEE

+ Interactions G6

Lactulose

- 15 ml à 60 ml avec 200 ml de liquide/30ml
- Action en 12 à 48 heures
- Donnerait plus de crampes/douleur que le macrogol

Opioid Induced Constipation Part I: Established Management Strategies #294

Andrew Badke, MD and Drew A. Rosielle, MD

SORBITOL RICHARD 5 g pdre p sol buv en sachet

sorbitol cristallisé
Non listé - Non remboursé

MONOGRAPHIE Posologie - Contre-indications - Effet(s) indésirable(s)

+ Interactions

Therapeutic Reviews

Series Co-Editors: Andrew Wilcock, DM, FRCP, and Robert Twycross, DM, FRCP

Stimulant Laxatives and Opioid-Induced Constipation

AJFS 56:12

Robert Twycross, DM, FRCP, Nigel Sykes, MA, FRCP, FRCGP, Mary Mihalayo, BS, PharmD, RPh, and Andrew Wilcock, DM, FRCP
Oxford University (R.T.), Oxford, United Kingdom; St. Christopher's Hospice (N.S.), London, United Kingdom; Mylan School of Pharmacy (M.M.), Duquesne University, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; and University of Nottingham (A.W.), Nottingham, United Kingdom

Sorbitol

- 30 ml à 150 ml
- Action en 12 à 48 heures
- Donnerait plus de crampes/douleur que le macrogol

Original Article

Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Oral Docusate in the Management of Constipation in Hospice Patients

Yoko Tarumi, MD, Mitchell P. Wilson, Olga Szafran, MHSA,
and G. Richard Spooner, MD, CCFP, FCFP

2013

Docusate de sodium (Jamyliène)

- 74 patients
35 pts séné + docusate
39 pts séné + placebo
- 10 jours
- Aucune différence!

2015

Fast Facts and Concepts

Opioid-Induced Constipation Part 2: Newer Therapies #295

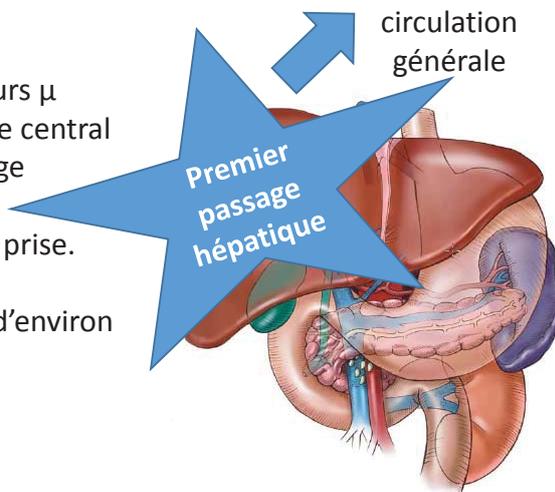
Andrew Badke, MD and Drew A. Rosielle, MD

Antagonistes des opiacés

Naloxone

- antagonisme périphérique des récepteurs μ
- sans provoquer un syndrome de sevrage central car désactivation lors du premier passage hépatique
- Emission de selles 1 à 4 heures après la prise.
- Pas d'étude contrôlée
- Possibilités de diminution de l'antalgie d'environ 10 à 15 %
- Léger syndrome de sevrage reporté
- Titrer!
- Dose de départ: 0,8mg x 2 per os
Dose maximum: 12mg (30 ampoules!)
- Narcan = 0,4 mg/ampoule
- Association fixe 2 : 1 = Oxycontin/NaloxoneLP = Targinact

Passage de 2%
de naloxone
dans la
circulation
générale



Opioid-Induced Constipation Part 2: Newer Therapies #295

Andrew Badke, MD and Drew A. Rosielle, MD

Antagonistes des opiacés

Methylnaltrexone = Relistor

7 injections = 187.60 €

- Environ 50% des patients ont une émission de selles dans les 1 à 4 heures suivant l'injection (placébo = 15%)
- NNT = 3
- Diarrhée, nausée, vomissement, douleur, perforation intestinale

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Gastro-entérologie

Nouveau médicament

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

RELISTOR (bromure de méthyl-naltrexone),
antagoniste sélectif périphérique des récepteurs μ aux opioïdes

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de la constipation liée aux opioïdes chez les patients en soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante

L'essentiel

- ▶ RELISTOR est le premier antagoniste sélectif périphérique des récepteurs μ aux opioïdes. Il est indiqué dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante.
- ▶ RELISTOR a démontré un progrès thérapeutique mineur en termes de reprise du transit 4 heures après administration.
- ▶ La reprise du transit à 48 heures est un critère clinique plus pertinent. Néanmoins, l'ensemble des études n'a pas évalué ce critère.

Opioid-Induced Constipation Part 2: Newer Therapies #295

Andrew Badke, MD and Drew A. Rosielle, MD

Antagonistes des opiacés

Almovipan (Entereg – commercialisé aux USA)

- Commercialisé aux Etats-Unis pour traitement court (iléus post-opératoire) car risque d'effets secondaires cardiaques (IDM) avec utilisation à long terme

Naloxegol (Movantik) - commercialisé aux USA depuis 2014

- Naloxone + Polyéthylène-Glycol
- Ne passe pas la barrière hémato-encéphalée
- Métabolisation hépatique au CYP3A
- Elimination des métabolites par voie fécale (68%) et dans les urines (16%)
- Tmax > 2 heures
- Demi-vie 6 à 11 heures
- Dose de départ: 25mg x 1 / 24h
- Cp à 12,5 et 25mg - 30cp = 300\$
- Effets secondaires: douleur abdominale, nausée, vomissement, flatulences, 3% syndromes de sevrage
- Ne pas donner avec des inhibiteurs du CYP3A – ketoconazole, diltiazem etc



Opioid-Induced Constipation Part 2:
 Newer Therapies #295

Andrew Badke, MD and Drew A. Rosielle, MD

Clinical Review & Education

From The Medical Letter on Drugs and Therapeutics

Naloxegol (Movantik) for Opioid-Induced Constipation

Drug	Formulations	Usual Adult Dosage	Response Rate (Active Drug vs Placebo) ^a	Cost ^b
Mu-Opioid Receptor Antagonists				
Naloxegol - Movantik (AstraZeneca)	Drugs, OTCs & Herbals > Pain Management Peripherally-Acting Mu-Opioid Receptor Antagonists (PAMORA)			
Methylnaltrexone - Relistor (Salix/Valeant)				
Chloride Channel Activator				
Lubiprostone - Amitiza (Sucampo/Takeda)	8, 24 µg caps	24 µg PO bid ^e	27% vs 19%	314.50

Autre µ-récepteur antagoniste en développement: axelopran

Lubiprostone - Amitizia

- Dérivé de la prostaglandine E1
- Augmente la sécrétion intestinale de chlorite et d'eau par stimulation de canaux chlorites (CIC2)
- Améliore la constipation due aux opiacés SAUF celle due à la méthadone

Opioid-Induced Constipation Part 2:
 Newer Therapies #295

Andrew Badke, MD and Drew A. Rosielle, MD

Pour le moment pas approuvé par la FDA dans la constipation liée aux opiacés

Therapeutic Advances in Chronic Disease

Opioid-induced constipation: advances and clinical guidance

Alfred D. Nelson and Michael Camilleri

Ther Adv Chronic Dis

2016, Vol. 7(2) 121-134

Prucalopride - Resolor

- traitement symptomatique de la constipation chronique chez les adultes pour lesquels les laxatifs n'ont pas les effets escomptés.
- Le prucalopride est un agoniste sélectif des récepteurs de la sérotonine (5-HT4) et à forte affinité, ce qui est susceptible d'expliquer ses effets prokinétiques sur l'appareil digestif
- Posologie: 2 mg une fois par jour, au cours ou en dehors des repas
- Contre-indication: insuffisance rénale nécessitant une dialyse, perforation ou obstruction intestinale
- Effets indésirables: maux de tête (17,8 %) et les symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales [13,7 %], nausées [13,7 %] et diarrhée [12,0 %])

RESOLOR 1 mg cp pellic

prucalopride succinate
 Liste I - Non remboursé

+ Interactions

MONOGRAPHIE > Posologie - Contre-indications - Effet(s) indésirable(s)

RESOLOR 2 mg cp pellic

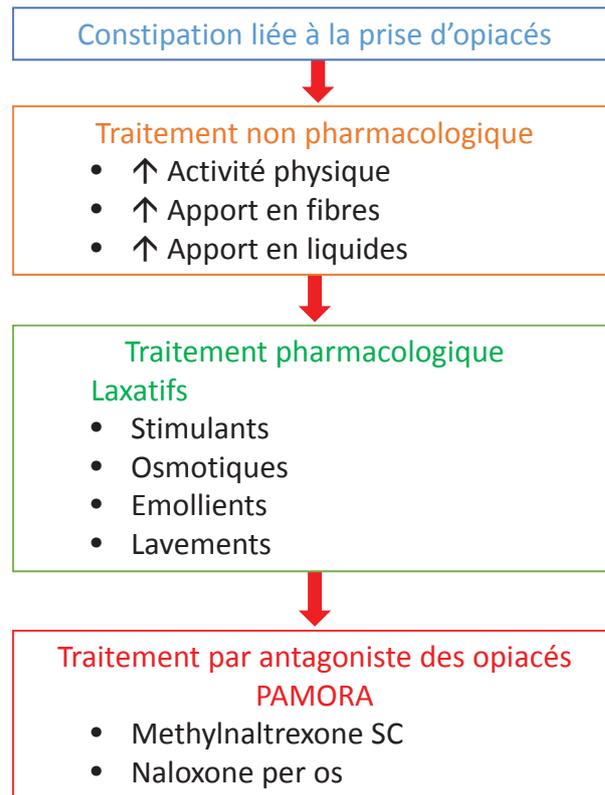
prucalopride succinate
 Liste I - Non remboursé

+ Interactions

MONOGRAPHIE > Posologie - Contre-indications - Effet(s) indésirable(s)

Opioid-Induced Constipation: Pathophysiology, Clinical Consequences, and Management

Lalit Kumar,¹ Chris Barker,^{2,3} and Anton Emmanuel¹



JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE
Volume 16, Number 3, 2013
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jprm.2012.0335

2013

Addition of Methadone to Another Opioid in the Management of Moderate to Severe Cancer Pain: A Case Series

Elaine Wallace, MD¹, Julia Ridley, MD^{1,2}, John Bryson, MD^{1,3},
Ernie Mak, MD^{1,2} and Camilla Zimmermann, MD, PhD¹⁻⁴

Use of Methadone as a Coanalgesic

Maria McKenna, MBBS, MRCP
Newcastle upon Tyne Hospitals NHS
Foundation Trust
Newcastle upon Tyne, United Kingdom

2011

Vol. 42 No. 6 December 2011

doi:10.1016/j.jpainsymman.2011.06.005

**EXPERT
OPINION**

2015

Dual opioid therapy using methadone as a coanalgesic

Akhila Reddy[†], Sriram Yennurajalingam & Eduardo Bruera
The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Department of Palliative Care and
Rehabilitation Medicine, Houston, TX, USA

Methadone as a Coanalgesic for Palliative Care Cancer Patients

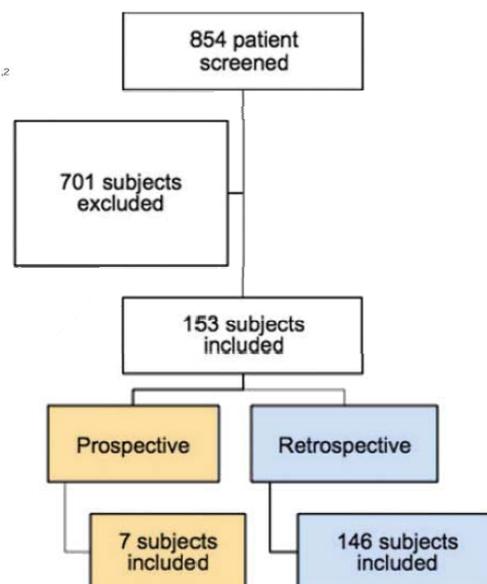
Fanny Courtemanche, PharmD, MSc,^{1,2} Denis Dao, PharmD, MSc,^{1,2} Félix Gagné, PharmD, MSc,^{1,2}
Lydjie Tremblay, BPharm, MSc,^{1,2} and Andrée Néron, BPharm, DPH^{1,2}

- Mode d'action
 - Agoniste des récepteurs μ , κ , δ
 - Antagoniste des récepteurs NMDA
 - Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et norépinephrine
- Pas de métabolite actif
 - Opiacé idéal en cas d'insuffisance rénale (pas d'accumulation)
- Prolongation de l'intervalle QTc (surtout pour posologies > 300mg/24h)
- Biodisponibilité 80%
- Demi-vie très variable de 13 à 58 heures
- Durée d'effet antalgique de 4 à 12 heures
- Métabolisme hépatique CYP3A4, CYP2D6 avec de nombreuses interactions médicamenteuses
- Pas de ratio d'équianalgésie fixe, mais dépendant de la posologie de l'opiacé antérieurement utilisé

Methadone as a Coanalgesic for Palliative Care Cancer Patients

Fanny Courtemanche, PharmD, MSc,^{1,2} Denis Dao, PharmD, MSc,^{1,2} Félix Gagné, PharmD, MSc,^{1,2}
Lydjie Tremblay, BPharm, MSc,^{1,2} and Andrée Néron, BPharm, DPH^{1,2}

- 846 patients ont reçu de la méthadone entre octobre 2010 et mai 2014.
- 701 patients exclus car perdus de vue (pas de données disponibles) ou sous méthadone comme traitement de substitution.
- 153 patients suivis par l'équipe de soins palliatifs à l'hôpital ou à domicile durant une moyenne de 36 ± 20 jours



103 patients lost to follow-up:

- 67 patients (65%) for death
- 17 patients (16,5%) for stop of methadone
- 19 patients (18,4%) for end of follow-up by palliative care team.

Methadone as a Coanalgesic for Palliative Care Cancer Patients

Fanny Courtemanche, PharmD, MSc,^{1,2} Denis Dao, PharmD, MSc,^{1,2} Félix Gagné, PharmD, MSc,^{1,2}
 Lydjie Tremblay, BPharm, MSc,^{1,2} and Andrée Néron, BPharm, DPH^{1,2}

DEMOGRAPHIC INFORMATION

Characteristic	All subjects (N=146), n (%)	Responders (≥30%) (N=72), n (%)	Nonresponders (<30%) (N=74), n (%)
Age (mean)	60 ± 12.6	61.3 ± 12.2	58.7 ± 13.0
Male	84 (57.5)	43 (59.7)	41 (55.4)

Tous les patients souffrent d'un cancer

Type of pain	All subjects (N=146), n (%)	Responders (≥30%) (N=72), n (%)	Nonresponders (<30%) (N=74), n (%)
Neuropathic	68 (46.6)	33 (45.8)	35 (47.3)
Somatic	15 (10.3)	9 (12.5)	6 (8.1)
Mixed	63 (43.2)	30 (41.7)	33 (44.6)
Indication for add-on methadone therapy			
Presence of residual pain	137 (93.8)	68 (94.4)	69 (93.2)
Intolerance to opioids	6 (4.1)	4 (5.6)	2 (2.7)
Other	3 (2.1)	0 (0)	3 (4.1)
Renal insufficiency (ClCr <60 mL/minute)	15 (10.3)	9 (12.5)	6 (8.1)
Hepatic insufficiency	13 (8.9)	7 (9.7)	6 (8.1)
Intensity of pain (0–10 scale)	5.8 ± 2.4	6.7 ± 2.1	4.6 ± 2.3

110 patients = 75,3% sont hospitalisés

36 patients = 24,7 % sont à domicile

Methadone as a Coanalgesic for Palliative Care Cancer Patients

Fanny Courtemanche, PharmD, MSc,^{1,2} Denis Dao, PharmD, MSc,^{1,2} Félix Gagné, PharmD, MSc,^{1,2}
 Lydjie Tremblay, BPharm, MSc,^{1,2} and Andrée Néron, BPharm, DPH^{1,2}

- MEO 157 ± 150 mg/24h
- + MEO à la demande 75 ± 92mg/24h
- Méthadone 3,5 ± 1,5 mg/24h
- 49,3% = 72/146 patients: baisse de la douleur > 30%
 - Réponse en général rapide après environ 7 jours
- 30,1% = 44/146 patients: baisse de la douleur > 50%
 - Réponse très rapide en trois jours
 - À J₃₀ doses de méthadone << à non-répondeurs (p=0,030)

METHADONE AS A COANALGESIC IN CANCER PAIN

PAIN MANAGEMENT AT INDEX DATE

Treatments	(N=146)
Methadone dose (mg)	3
Methadone route of administration (%)	
Oral (PO)	110 (75.3)
Transmucosal (TM)	25 (17.1)
Sublingual (SL)	10 (6.8)
Via jejunostomy	1 (0.7)
Regular opioid(s) (%)	
Oxycodone	3 (2.1)
Morphine	23 (15.8)
Hydromorphone	69 (47.3)
Fentanyl	48 (32.9)
Hydromorphone and fentanyl	3 (2.1)
Regular opioid(s) in equivalent morphine PO dose (mg)	120
As-needed (PRN) opioid	
Oxycodone	7 (4.8)
Morphine	35 (24.0)
Hydromorphone	96 (65.8)
Dose of as-needed (PRN) opioids used in the previous 72 hours as equivalent of PO morphine (mg)	44.2
No. of coanalgesics	3

Methadone as a Coanalgesic for Palliative Care Cancer Patients

Fanny Courtemanche, PharmD, MSc,^{1,2} Denis Dao, PharmD, MSc,^{1,2} Félix Gagné, PharmD, MSc,^{1,2}
 Lydjie Tremblay, BPharm, MSc,^{1,2} and Andrée Néron, BPharm, DPH^{1,2}

RESULTS OF PRIMARY AND SECONDARY OUTCOMES						
	Day 3	Day 7	Day 15	Day 30	Day 45	Day 60
Primary outcomes						
No. of patients in cohort (%)	146 (100)	146 (100)	114 (78.1)	85 (58.2)	77 (52.7)	46 (32.2)
No. of subjects with data (%)	95 (65.1)	88 (60.3)	60 (52.6)	30 (35.3)	16 (11.0)	8 (17.0)
Responders with reduction $\geq 30\%$ (%)	35 (36.8)	37 (42.1)	22 (36.7)	11 (36.7)	7 (43.8)	3 (37.5)
Responders with reduction $\geq 50\%$ (%)	23 (24.2)	22 (25)	12 (20)	6 (20)	2 (12.5)	3 (37.5)
Secondary outcomes						
Daily dose of methadone (mg)						
All subjects in study at time of follow-up						
Median (IQR)	3 (3-6)	6 (3-9)	6 (3-9)	6 (3.8-15)	9 (5-15)	9 (5-16)
Range (mg)	2-32	0-27	1-36	2-150	1-85	2-105
Significant responders ($\geq 30\%$)						
Median (IQR)	3 (3-6)	6 ^a (3-6)	6 ^a (3-6)	6 (3-21)	15 (6-45)	30 (4-54)
Substantial responders ($\geq 50\%$)						
Median (IQR)	3 (3-6)	4 (3-6)	6 (3-12)	3 ^a (2-4)	5 (4-6)	30 (4-54)

La dose quotidienne de méthadone augmente avec le temps
 La dose quotidienne des opiacés de base reste stable
 La quantité d'entredoses diminue dans le temps

Methadone as a Coanalgesic for Palliative Care Cancer Patients

Fanny Courtemanche, PharmD, MSc,^{1,2} Denis Dao, PharmD, MSc,^{1,2} Félix Gagné, PharmD, MSc,^{1,2}
 Lydjie Tremblay, BPharm, MSc,^{1,2} and Andrée Néron, BPharm, DPH^{1,2}

Résumé

- Environ la moitié des patients traités par des petites doses de méthadone comme co-analgésique expérimentaient un bénéfice net par ce traitement.
- La diminution de la douleur survient en général rapidement jusqu'au 7^{ème} jour.
- Une augmentation de la méthadone induit en général pas de réponse bénéfique s'il n'y a eu pas d'amélioration durant la première semaine.
- L'utilisation de la méthadone devrait être réévaluée s'il n'y a pas d'amélioration durant la première semaine.
- Les patients avec une EVA plus importante à l'inclusion semblent être plus susceptible à développer une réponse bénéfique.
- Pas de bénéfice particulier sur la douleur neuropathique démontré dans cette étude
- Étude qui présente un manque de données important....

Addition of Methadone to Another Opioid in the Management of Moderate to Severe Cancer Pain: A Case Series

Elaine Wallace, MD¹ Julia Ridley, MD^{1,2} John Bryson, MD^{1,3}
 Ernie Mak, MD^{1,2} and Camilla Zimmermann, MD, PhD¹⁻⁴

PATIENTS TREATED WITH METHADONE AS COANALGESIC

Pt no.	Sex/age	Diagnosis	Pain type	ESAS T0	Daily routine morphine equivalent ^a T0	Methadone T0	ESAS T1	Daily routine morphine equivalent ^a T1	Methadone T1
1	F/64	Pancreatic cancer	NP	6	179.5mg	1.0mg tid	2	276.5mg	5.0mg bid
2	F/51	Pancreatic cancer	NP	10	160.0mg	2.5mg tid	5	480mg	2.5mg tid
3	F/51	Esophageal cancer	Visceral pain	6	360.0mg	5.0mg od	4	225mg	10.0mg bid
4	F/62	NSCLC	NP	8	320.0mg	2.5mg bid	9	540mg	5.0mg tid
5	F/60	Breast cancer	NP	8	90.0mg	2.5mg bid	10	90.0mg	2.5mg tid
6	F/70	Cervical cancer	NP	6	262.5mg	2.5mg bid	3	262.5mg	2.5mg bid
7	F/80	Pelvic chordoma	NP	8	359.5mg	2.5mg bid	2	359.5mg	2.5mg bid
8	M/71	Mesothelioma	NP	8	675.0mg	2.5mg bid	2	675.0mg	5.0mg bid
9	F/51	NSCLC	NP	10	240.0mg	2.5mg bid	8	300.0mg	5.0mg tid
10	M/50	Bladder cancer	NP	7	160.0mg	2.5mg bid	5	200.0mg	5.0mg bid
11	F/78	Multiple myeloma	NP	6	160.0mg	2.5mg bid	3	80.0mg	20.0mg tid
12	M/56	Anal cancer	Ischemic leg pain	9	900.0mg	1.0mg bid	7	450.0mg	5.0mg bid
13	F/59	Adenoid cystic carcinoma	NP	9	600.0mg	1.0mg bid	8	600.0mg	2.0mg tid
14	F/58	Breast cancer	NP	5	240.0mg	2.5mg bid	4	240.0mg	5.0mg bid
15	F/65	Acute myeloid leukemia	NP	8	97.0mg	2.5mg bid	5	97.0mg	5.0mg bid
16	M/63	NSCLC	NP	10	360.0mg	2.5mg bid	7	336.0mg	10.9mg bid
17	M/69	Hepatocellular cancer	NP	10	420.0mg	2.5mg bid	4	225.0mg	20.0mg tid
18	F/66	Gastric cancer	Visceral pain	8	456.5mg	2.5mg bid	4	539.0mg	7.5mg bid
19	F/65	Neuroendocrine carcinoma	NP	4	120.0mg	1.0mg bid	5	60.0mg	1.0mg tid
20	M/64	Multiple myeloma	Bone pain	8	600.0mg	1.0mg bid	6	600.0mg	5.0mg bid

Addition of Methadone to Another Opioid in the Management of Moderate to Severe Cancer Pain: A Case Series

Elaine Wallace, MD¹ Julia Ridley, MD^{1,2} John Bryson, MD^{1,3}
 Ernie Mak, MD^{1,2} and Camilla Zimmermann, MD, PhD¹⁻⁴

- Septembre 2010 à Septembre 2011
- Patients suivis en Hôpital de jour d'un Centre de Soins Palliatifs
- 37 patients ont bénéficié d'une prescription de méthadone
 - Exclu: 11 patients pour absence de données
 - 5 patients sous méthadone seule
 - 1 patient avec EVA < 4 à l'inclusion
- 20 patients inclus
- MEO 338 + 217 mg / 24h (90 - 900mg/24h, médiane 291mg/24h)
 (oxycodone 35%, hydromorphone 30%, fentanyl 20%, morphine 10%)
- + ± 2 co-analgésiques (gabapentine, prégabaline etc)
- EVA à l'inclusion 7,7 ± 1,8
- Méthadone à l'inclusion 4,4 ± 1,4 mg/24h
- EVA à ± 30 jours 5,2 ± 2,4
- Méthadone à ± 30 jours 15,5 ± 15,9 mg/24h
- MEO à ± 30 jours 332 ± 191 mg/24h
- Dans 15/20 patients = 75%

Addition of Methadone to Another Opioid in the Management of Moderate to Severe Cancer Pain: A Case Series

Flaine Wallace, MD¹, Julia Ridley, MD^{1,2}, John Bryson, MD^{1,3},
 Ernie Mak, MD^{1,2} and Camilla Zimmermann, MD, PhD¹⁻⁴

- EVA \searrow > 2 points
- EVA \searrow = 2 points

PATIENTS TREATED WITH METHADONE AS COANALGESIC

Pt no.	Sex/age	Diagnosis	Pain type	ESAS T0	Daily routine morphine equivalent* T0	Methadone T0	ESAS T1	Daily routine morphine equivalent* T1	Methadone T1
1	F/64	Pancreatic cancer	NP	6	179.5mg	1.0mg tid	2	276.5mg	5.0mg bid
2	F/51	Pancreatic cancer	NP	10	160.0mg	2.5mg tid	5	480mg	2.5mg tid
3	F/51	Esophageal cancer	Visceral pain	6	360.0mg	5.0mg od	4	225mg	10.0mg bid
4	F/62	NSCLC	NP	8	320.0mg	2.5mg bid	9	540mg	5.0mg tid
5	F/60	Breast cancer	NP	8	90.0mg	2.5mg bid	10	90.0mg	2.5mg tid
6	F/70	Cervical cancer	NP	6	262.5mg	2.5mg bid	3	262.5mg	2.5mg bid
7	F/80	Pelvic chordoma	NP	8	359.5mg	2.5mg bid	2	359.5mg	2.5mg bid
8	M/71	Mesothelioma	NP	8	675.0mg	2.5mg bid	2	675.0mg	5.0mg bid
9	F/51	NSCLC	NP	10	240.0mg	2.5mg bid	8	300.0mg	5.0mg tid
10	M/50	Bladder cancer	NP	7	160.0mg	2.5mg bid	5	200.0mg	5.0mg bid
11	F/78	Multiple myeloma	NP	6	160.0mg	2.5mg bid	3	80.0mg	20.0mg tid
12	M/56	Anal cancer	Ischemic leg pain	9	900.0mg	1.0mg bid	7	450.0mg	5.0mg bid
13	F/59	Adenoid cystic carcinoma	NP	9	600.0mg	1.0mg bid	8	600.0mg	2.0mg tid
14	F/58	Breast cancer	NP	5	240.0mg	2.5mg bid	4	240.0mg	5.0mg bid
15	F/65	Acute myeloid leukemia	NP	8	97.0mg	2.5mg bid	5	97.0mg	5.0mg bid
16	M/63	NSCLC	NP	10	360.0mg	2.5mg bid	7	336.0mg	10.9mg bid
17	M/69	Hepatocellular cancer	NP	10	420.0mg	2.5mg bid	4	225.0mg	20.0mg tid
18	F/66	Gastric cancer	Visceral pain	8	456.5mg	2.5mg bid	4	539.0mg	7.5mg bid
19	F/65	Neuroendocrine carcinoma	NP	4	120.0mg	1.0mg bid	5	60.0mg	1.0mg tid
20	M/64	Multiple myeloma	Bone pain	8	600.0mg	1.0mg bid	6	600.0mg	5.0mg bid

Use of Methadone as a Coanalgesic

Maria McKenna, MBBS, MRCP
 Newcastle upon Tyne Hospitals NHS
 Foundation Trust
 Newcastle upon Tyne, United Kingdom

2011

Vol. 42 No. 6 December 2011

doi:10.1016/j.jpainsymman.2011.06.005

- 10 patients
- 47 à 78 ans (moyenne 62 ans)
- MEO 120 – 400mg/24h (moyenne 262mg/24h)
- \pm 3 co-analgésiques
- Méthadone à l'inclusion 10mg/24h (2,5 à 20mg/24h)
- 9/10 patients ont été améliorés
- 4/10 patients \searrow de MEO
- MEO totale \searrow à 213mg/24h (40-400mg/24h)
- Avec méthadone au final à 20mg/24h (5-30mg/24h)

Use of Methadone as a Coanalgesic: Response to McKenna and Nicholson

Conn Haughey, MRCP
 Max Watson, MRCP
 Clare White, MD, MRCP
 Northern Ireland Hospice
 Belfast, Northern Ireland

2012

doi:10.1016/j.jpainsymman.2011.12.270

- 3 patients
- Amélioration substantielle avec ajout de méthadone 2,5 à 5mg en une prise le soir titrée à 10 à 20mg en une prise le soir

2004

Sebastiano Mercadante
Patrizia Villari
Patrizia Ferrera
Alessandra Casuccio

Addition of a second opioid may improve opioid response in cancer pain: preliminary data

- 14 patients avec doublement des doses d'opiacés en une semaine sans réel soulagement
- Ajout d'un 2^{ème} opiacé dosé à 20% du premier opiacé
 - Fentanyl transdermal + ajout de morphine per os
 - Morphine per os + ajout de fentanyl transdermal
 - Morphine per os + ajout de méthadone
- Suivi sur 4 semaines
- Amélioration de l'EVA et diminution de l'escalade des doses d'opiacés
- Conclusion: l'ajout d'un 2^{ème} opiacé peut « casser » l'escalade des posologies d'un unique opiacé

Pharmacology

Original Paper

Pharmacology 2014;94:207–213
DOI: 10.1159/000365220

2014

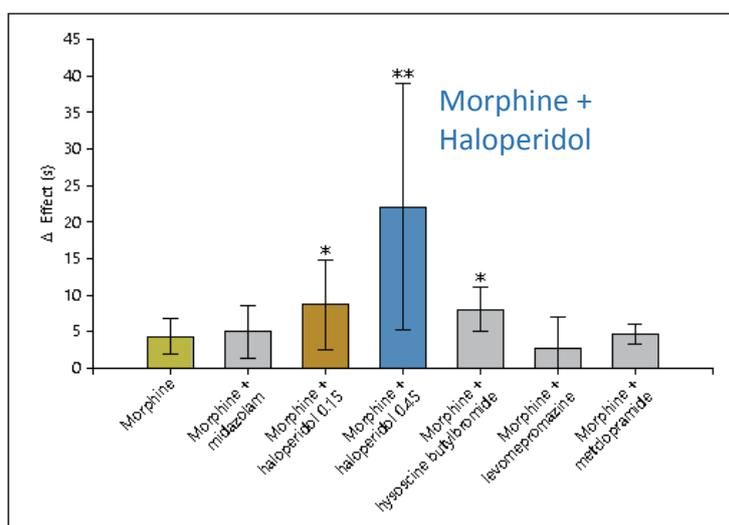
Received: May 5, 2014
Accepted after revision: June 12, 2014
Published online: November 6, 2014

Analgesic Effects of Morphine in Combination with Adjuvant Drugs in Rats

Wojciech Leppert^a Irena Okulicz-Kozaryn^b Ewa Kaminska^b Michal Szulc^b
Przemyslaw Mikolajczak^{b, c}

^aChair and Department of Palliative Medicine and ^bDepartment of Pharmacology, Poznan University of Medical Sciences, and ^cDepartment of Pharmacology and Phytochemistry, Institute of Natural Fibres and Medicinal Plants, Poznan, Poland

Fig. 1. Morphine (0.9 mg/kg) interaction with midazolam (0.3 mg/kg), haloperidol (0.15 and 0.45 mg/kg), hyoscine butylbromide (1.7 mg/kg), levomepromazine (0.35 mg/kg) and metoclopramide (1.0 mg/kg) using the tail-flick test after a combined subcutaneous injection. Δ effect = analgesic effects of morphine alone and morphine in combination with adjuvants expressed as a difference in the time of pain reaction to the light stimulus after 30 min since drug administration. Values are expressed as mean \pm SEM. Statistically significant differences vs. morphine: ** $p \leq 0.01$; * $p \leq 0.05$.



The Use of Very-Low-Dose Methadone for Palliative Pain Control and the Prevention of Opioid Hyperalgesia

Shelley R. Salpeter, MD, FACP¹, Jacob S. Buckley,² and Eduardo Bruera, MD³

- Attention à l'hyperalgésie sous opiacés!
- Méthadone est très efficace à long terme à petite doses (< 30mg/24h), des posologies plus importantes peuvent induire une hyperalgésie
- Patient admis dans un hospice en Californie entre 1.7.2011 et 1.4.2012
– 236 patients
- Patient sous opiacés à l'admission (13%, dose maximale MEO max 1200mg/24h): Douleur traitée par opiacés à libération courte à la demande, MEO 5mg / 4h; Si ≥ 2 entredoses / 24h, introduction de méthadone, 2,5 mg/24h, puis augmentation par palier de 2,5mg tous les 4 à 7 jours, maximum 15 mg/24h
- Patient sous opiacés LP à l'admission et espérance de vie > 7 jours: rotation vers méthadone entre 2,5 à 15mg/24h
- Halopéridol comme co-antalgésique (inhibiteur des récepteurs NMDA (?)), en moyenne 3mg / 24h (2-6mg/24h)

DEMOGRAPHIC AND DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS FOR PATIENT POPULATION

	Cancer	Noncancer	Total
Patient characteristics			
Patients, <i>n</i>	103	133	236
Admissions, <i>n</i>	105	135	240
Female, <i>n</i> (%)	69 (67.0%)	75 (56.4%)	144 (61.0%)
Mean age, years (SD)	75 (14)	86 (13)	81 (13)
Length of stay			
Median, days (IQR)	18 (10–38)	25 (9–59)	19 (9–49)
Range	1–237	1–231	1–237
Discharge status			
Died, <i>n</i> (%)	81 (77.1%)	83 (61.5%)	164 (68.3%)
Extended prognosis, <i>n</i> (%)	0 (0%)	7 (5.2%)	7 (2.9%)
Revoked, <i>n</i> (%)	10 (9.5%)	11 (8.1%)	21 (8.8%)
Transferred, <i>n</i> (%)	5 (4.8%)	4 (3.0%)	9 (3.8%)
Still alive, <i>n</i> (%)	9 (8.6%)	36 (22.2%)	39 (16.3%)
Disease type, <i>n</i> (%)			
Breast	20 (19.4%)	Cardiac	37 (27.8%)
Lung	19 (18.4%)	Debility	34 (25.6%)
Hepatobiliary/pancreatic	15 (14.6%)	Dementia	22 (16.5%)
Gastrointestinal	13 (12.6%)	Pulmonary	10 (7.5%)
Urological	12 (11.7%)	Cerebrovascular	10 (7.5%)
Head/neck/brain	9 (8.7%)	Neurodegenerative	9 (6.8%)
Female genital	7 (6.8%)	Hepatic	5 (3.8%)
Other	8 (7.8%)	Other	6 (4.5%)

The Use of Very-Low-Dose Methadone for Palliative Pain Control and the Prevention of Opioid Hyperalgesia

Shelley R. Salpeter, MD, FACP,¹ Jacob S. Buckley,² and Eduardo Bruera, MD³

PAIN REGIMEN: USE OF METHADONE, ADJUVANT HALOPERIDOL

236 patients en 9 mois	Cancer	Noncancer	Total
Methadone regimen			
Methadone use, <i>n</i> (% of admissions)	56 (53.3%)	37 (27.4%)	93 (38.8%)
Final daily dose, mg, median (IQR)	5 (2.5–8.1)	5 (2.5–7.5)	5 (2.5–7.5)
Use of higher-dose methadone (≥ 10 mg/day)	14 (25%)	4 (10.8%)	18 (19.4%)
Opioid conversion to methadone			
Methadone final daily dose, mg, median (IQR)	7.5 (5–15)	7.5 (6.9–9.4)	7.5 (5–15)
Opioid conversion, <i>n</i> (% of methadone use)	19 (33.3%)	4 (10.8%)	23 (24.7%)
Other long-acting opiate use, no conversion			
Patient/doctor chose to continue previous regimen	2 (1.9%)	1 (0.7%)	3 (1.3%)
Death imminent, insufficient time for conversion	4 (3.8%)	2 (1.5%)	6 (2.5%)
Scheduled adjuvant haloperidol use			
Haloperidol use (% of admissions)	27 (25.7%)	28 (20.7%)	55 (22.9%)
Final daily dose, mg, median (IQR)	3 (2–6)	2 (1–4)	3 (2–6)
Use with methadone (% of methadone use)	25 (44.6%)	16 (43.2%)	41 (44.1%)
Use with opioid conversion (% of conversions)	14 (73.7%)	2 (50%)	16 (69.6%)

The Use of Very-Low-Dose Methadone for Palliative Pain Control and the Prevention of Opioid Hyperalgesia

Shelley R. Salpeter, MD, FACP,¹ Jacob S. Buckley,² and Eduardo Bruera, MD³

PAIN SCORES, WITH RANGE, 0–10

	Cancer	Noncancer	Total
Admission pain score per patient, median (IQR)			
Methadone	3 (0–4)	2 (0–3)	3 (0–4)
Nonmethadone	0 (0–3)	0 (0–1)	0 (0–2)
Total	2 (0–4)	0 (0–2)	0 (0–3)
Median pain score per patient, median (IQR) [range]			
Methadone	0 (0–1) [0–6]	0 (0–0) [0–6]	0 (0–1) [0–6]
Nonmethadone	0 (0–1) [0–7]	0 (0–0) [0–5]	0 (0–1) [0–7]
Total	0 (0–1) [0–7]	0 (0–0) [0–6]	0 (0–0.1) [0–7]
Median pain score per patient with scores of 0 removed from analysis, median (IQR)			
Methadone	2.75 (2–3)	2.5 (2–4)	2.5 (2–3)
Nonmethadone	2.75 (2–4)	2 (2–3)	2 (2–3)
Total	2.75 (2–3)	2 (2–3)	2.5 (2–3)
Peak pain, median (IQR)			
Methadone	4 (3–6)	4 (3–7)	4 (3–6)
Nonmethadone	2 (0–4)	2 (0–3)	2 (0–3)
Total	3 (2–5)	2 (0–4)	3 (1–4)
Moderate-severe pain days per patient, median % (IQR)			
Methadone	16.5% (0%–17%)	5.6% (0%–9%)	5.9% (0%–14%)
Nonmethadone	0% (0%–8%)	0% (0%–0%)	0% (0%–0%)
Total	0% (0%–17%)	0% (0%–4.4%)	0% (0%–8%)
Patients with ≥ 3 moderate-severe pain days, <i>n</i> (%)			
Methadone	11 (20%)	6 (16%)	17 (18%)
Nonmethadone	0 (0%)	2 (2%)	2 (1%)
Total	11 (11%)	8 (6%)	19 (8%)
Patients with 0 moderate-severe pain days, <i>n</i> (%)			
Methadone	22 (39%)	14 (38%)	36 (39%)
Nonmethadone	33 (67%)	82 (84%)	115 (78%)
Total	55 (52%)	96 (71%)	151 (63%)

Moderate-severe pain defined as a score of ≥ 4 .
 IQR, interquartile range.

The Use of Very-Low-Dose Methadone for Palliative Pain Control and the Prevention of Opioid Hyperalgesia

Shelley R. Salpeter, MD, FACP,¹ Jacob S. Buckley,² and Eduardo Bruera, MD³

Discussion

- Ce traitement ne correspond pas au standards actuels des soins palliatifs
 - Actuellement, la posologie des opiacés est très souvent rapidement titrée vers le haut
 - La méthadone est le plus souvent utilisée à des doses beaucoup plus importantes
 - L'Halopéridol n'est en général pas utilisé pour le traitement des douleurs
- Mais:
- L'approche actuel des posologie d'opiacés importantes semble induire rapidement une tolérance des récepteurs opiacés et stimuler les voies pronociceptives via les récepteurs NMDA.
- Des hautes posologies de méthadone peuvent aussi produire une hyperalgésie
- Le bon contrôle de la douleur avec des petites posologies dans cette étude laisse penser que l'hyperalgésie est beaucoup plus fréquente en soins palliatifs qu'actuellement soupçonné.

2015
published
doi:10.3389/fphar.2015.00104

2015

Opioid-induced hyperalgesia in chronic pain patients and the mitigating effects of gabapentin

Nicoletta Storelli,¹ Dario Ruzsanyi,¹ Greg Weidner,¹ Michael Dorda,¹ Nicholas C. Jonick,¹ Jeffrey Yip,¹ and Sergio D. Bergese,^{1,2}

frontiers
in Pharmacology

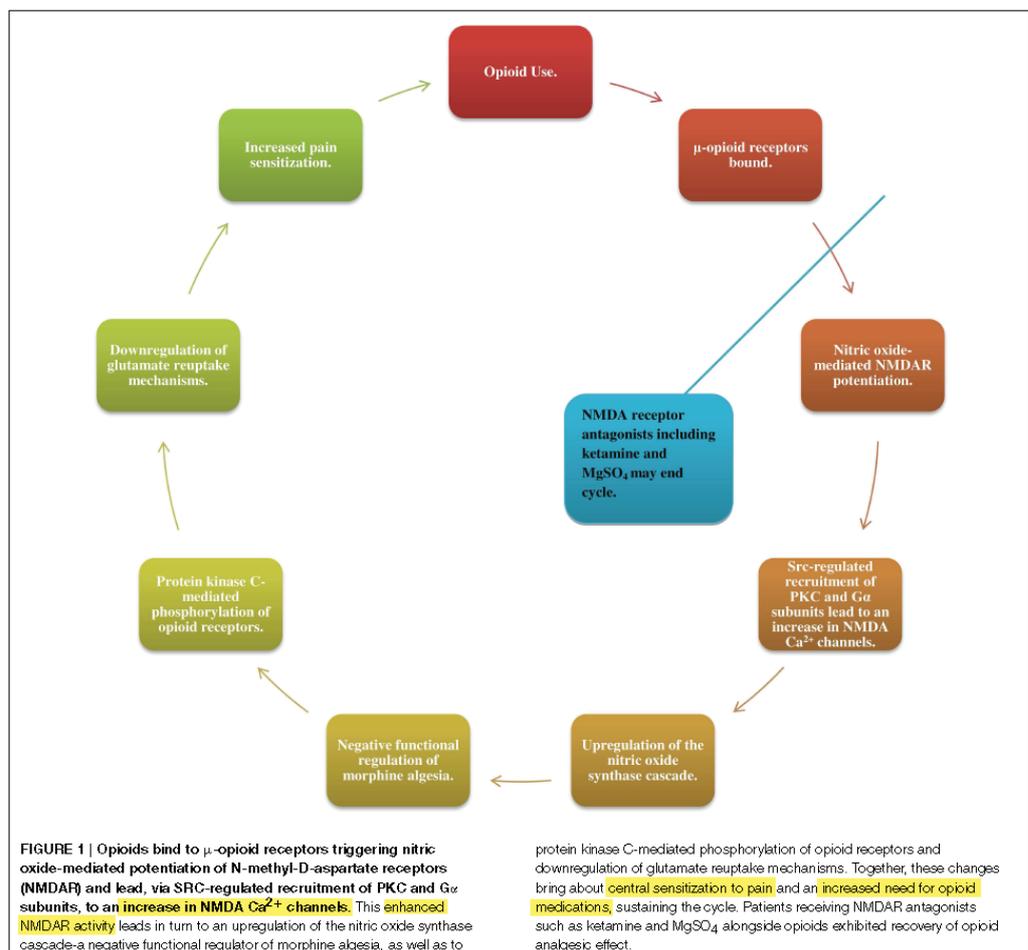


FIGURE 1 | Opioids bind to μ -opioid receptors triggering nitric oxide-mediated potentiation of N-methyl-D-aspartate receptors (NMDAR) and lead, via SRC-regulated recruitment of PKC and Gr subunits, to an increase in NMDA Ca^{2+} channels. This enhanced NMDAR activity leads in turn to an upregulation of the nitric oxide synthase cascade—a negative functional regulator of morphine analgesia, as well as to

protein kinase C-mediated phosphorylation of opioid receptors and downregulation of glutamate reuptake mechanisms. Together, these changes bring about central sensitization to pain and an increased need for opioid medications, sustaining the cycle. Patients receiving NMDAR antagonists such as ketamine and $MgSO_4$ alongside opioids exhibited recovery of opioid analgesic effect.

Focused Review

A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia

Marion Lee, MD¹, Sanford Silverman, MD², Hans Hansen, MD³, Vikram Patel, MD⁴, and Laxmaiah Manchikanti, MD⁵

OIH = Sensibilisation nociceptive (une effet pronociceptif) du à une exposition aux opiacés

Mécanismes neurobiologiques multifactoriels

- Influence génétique
- Système glutaminergique central (récepteurs NMDA)
- Libération de dynorphine au niveau spinal
- Activation de voies facilitatrices descendantes
- Inhibition de la recapture de neurotransmetteurs
- Changements neuroplastiques du système nerveux central niveau spinal et supraspinal)

Focused Review

A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia

Marion Lee, MD¹, Sanford Silverman, MD², Hans Hansen, MD³, Vikram Patel, MD⁴, and Laxmaiah Manchikanti, MD⁵

Prévalence ??? Semble largement sous-estimée

Etudes positives

- Anciens toxicomanes dans un programmes de maintenance par méthadone (sensibilité accrue au froid douloureux)
- Dans le contexte péri-opératoire - posologies opiacés intra-opératoires importantes entraînent une consommation d'opiacés post-opératoire plus importante
- Chez des volontaires en bonnes santé: exposition brève à des opiacés entraine une sensibilité accrue au froid douloureux
- Plusieurs études montrant une sensibilisation à la douleur chez des douloureux chroniques sous opiacés au long cours
- **Après utilisation de posologies d'opiacés très importantes – mais peut survenir à toute posologie!**

Special Article**Opioid-Induced Hyperalgesia (OIH): A Real Clinical Problem or Just an Experimental Phenomenon?****2015**

Elon Eisenberg, MD, Erica Suzan, MSc, and Dorit Pud, PhD

Rappaport Faculty of Medicine (E.E., E.S.), Technion—Israel Institute of Technology, Haifa; Institute of Pain Medicine (E.E., E.S.), Rambam Health Care Campus, Haifa; and Faculty of Social Welfare and Health Sciences (D.P.), University of Haifa, Haifa, Israel

Tolérance aux opiacés	Hyperalgésie due aux opiacés
L'effet d'une même dose d'opiacé diminue	La douleur est liée à la prise d'opiacé
La douleur reste limitée au siège initial	La douleur augmente et s'étend au-delà du siège initial; elle est souvent étendue (widespread pain)
La douleur diminue avec une augmentation de la dose d'opiacé	La douleur ne diminue pas avec l'augmentation de la dose d'opiacé, elle s'aggrave même éventuellement

Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy, 2015, 23(2): 278-284
Copyright © Taylor & Francis Group, LLC
ISSN: 1533-0228 print; 1538-0220 online
DOI: 10.1080/15330228.2015.1082908

CASE REPORT

**Opioid-Induced Hyperalgesia: A Diagnostic Dilemma**

Veronica Carullo, Ingrid Litz-James, and Lillise Delphin

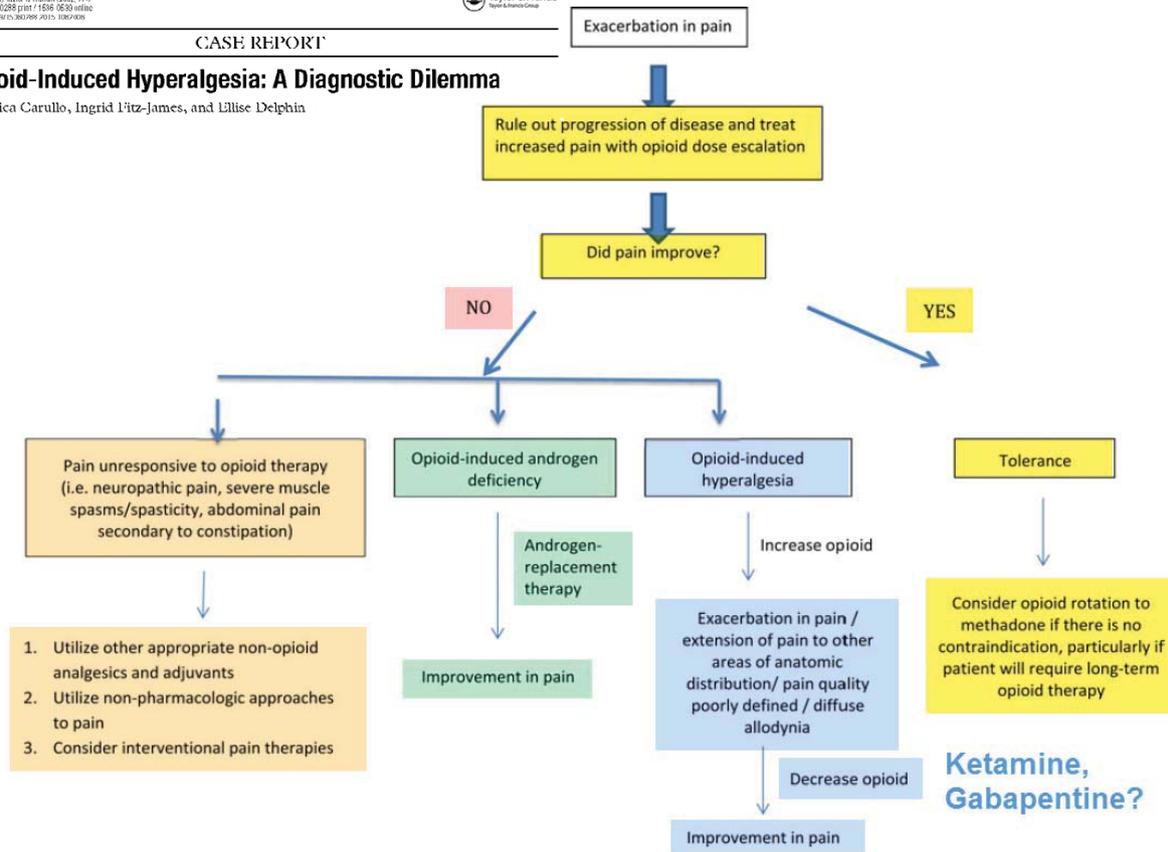


FIGURE 1. Algorithm for assessment and management of pain in opioid-tolerant patients with chronic malignant pain.

Management of chronic neuropathic pain of different causes with the combination of oral methadone along with ketamine

A report of 18 cases

2013

Maria Celoni de Mello de Godoy, Gerusa Duarte Dalmolin, Flávia Karine Rigo, Mateus Fortes Rossato, Miriam Seligman de Menezes, Manuel Antônio Alvarez, Juan José Galard Hernandes, Luis Alfonso Moreno, Mauro Sinche and Juliano Ferreira

Correspondence to Juliano Ferreira, Departamento de Química, Cidade Universitária, Universidade Federal de Santa Maria, Avenida Roraima, no. 1000, Bairro Camobi, Santa Maria, RS, Brazil
Tel: +5 555 3220 8053; fax: +5 555 3220 8031; e-mail: ferreira99@gmail.com

Published online 6 August 2013

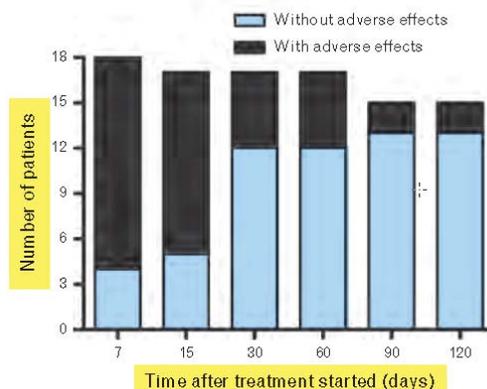
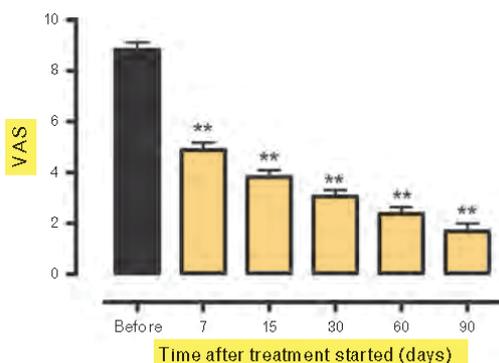
Eur J Anaesthesiol 2013; **30**:633–642

Mélange de méthadone et de kétamine sous forme de sirop:

1 mg de méthadone +
10 mg de kétamine

18 patients – 6 mois

3 mg de méthadone +
30 mg de kétamine } x 3 / 24h



Keppra - Levetiracetam

- Forme injectable IV 100mg/ml
ampoule 500mg/ml à diluer dans 100 ml de solvant (sérum physiologique, G5% ou Ringer lactate solution)
- Efficace sur un large éventail de formes d'épilepsie
- Mécanisme d'action non complètement élucidé
- Non sédatif et relativement peu d'effets secondaires
- Peu d'interactions médicamenteuses car transformation hépatique indépendant du P₄₅₀ et métabolite principal inactif
- Demi-vie 7 ± 1 heure
- Elimination rénale (adaptation en cas d'insuffisance rénale nécessaire)
- Per os = IV = SC
- Posologie initiale 250mg x 2/24h
- Posologie maximale 1,5g x 2/24h
- Taux plasmatique efficace 5 – 30µg/dL

Repeated Use of Subcutaneous Levetiracetam in a Palliative Care Patient

2013

José Mario López-Saca, MD
Jesús Vaquero, MD
Ana Larumbe, RN
Juli Urdíroz, RN
Carlos Centeno, MD, PhD
Palliative Care and Symptom Control
Clínica Universidad de Navarra
Navarra, Spain

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.01.006>

- Patiente de 70 ans avec glioblastome
- 1g dans 100ml de sérum physiologique matin et soir en SC sur 30 minutes
- Traitement durant 18 jours (36 perfusions SC)
- Détermination du taux plasmatique à J 13: 25.3 mg/dl

Age and Ageing 2016, 45: 321–322
doi: 10.1093/ageing/afv195
Published electronically 6 January 2016

© The Author 2016. Published by Oxford University Press on behalf of the British Geriatrics Society.
All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

2016

CASE REPORT

Continuous subcutaneous levetiracetam in the management of seizures at the end of life: a case report

Geoffrey Howard Wells¹, Louise D. Mason¹, Emma Foreman², John Chambers³

¹Department of Palliative Medicine, Brighton and Sussex University Hospitals NHS Trust, Brighton, UK

²Pharmacy Department, Brighton and Sussex University Hospitals NHS Trust, Brighton, UK

³Academic Department of Elderly Medicine, Brighton and Sussex University Hospitals NHS Trust, Brighton, UK

Address correspondence to: G. H. Wells. Tel: (+44) 07861 240673. Email: ghwells@doctors.org.uk

Patient de 82 ans avec métastase intracrânien d'un carcinome spinocellulaire
Mise en place d'une perfusion SC continue de levetiracetam 2g/ 24h dilué dans 100ml de sérum physiologique

BMJ
Supportive
& Palliative
Care

2016

Remember Keppra: seizure control with subcutaneous levetiracetam infusion

Fay Louise Murray-Brown and Alison Stewart

BMJ Support Palliat Care 2016 6: 12-13 originally published online
January 25, 2016
doi: 10.1136/bmjspcare-2016-001102

- Patiente de 60 ans, tumeur primaire inconnue, métastases cérébrales
- PSE continue sur 24h avec
 - 1,5 puis 2g de levetiracetam
 - + 30mg de metoclopramide
 - + 15mg puis 25mg d'oxycodone
- Dilué avec de l'eau stérile à 48ml pour perfusion à 2ml/h sur 24h
- 13 jours de traitement

REPORT

Continuous Subcutaneous Use of Levetiracetam: A Retrospective Review of Tolerability and Clinical Effects

Constanze Rémi, Stefan Lorenzl, Birgit Vyhnaelek, Karin Rastorfer, and Berend Feddersen

Septembre 2006 et Mars 2013

- 93 patients traités par levetiracetam injectable
- Dont 20 patients par voie sous-cutanée continue (12 patients avec tumeur cérébrale primaire, 6 patients avec des métastases cérébrales, 1 patient avec une maladie d'Alzheimer et 1 patients après un AVC hémorragique)
- 11 hommes, 9 femmes
- 7 patients en USP et 11 patients à domicile
- 1 à 22 jours de traitement (médiane de 5 jours)
- 19 patients (95%) ont reçu d'autres médicaments dans le même pousse-séringue (dipyronne =métamizole = noramidopyrine n=16, midazolam n=15, morphine n=9, buthylscopolamine n=7, hydromorphone n=3, levomepromazine n=4, metoclopramide n=3, dexaméthasone n=2, glycopyrrolate n=1, clonidine n=1)
- Levetiracetam en moyenne 95,8mg/h en 2ml/h
- Irritation locale de la peau chez 3 patients après 4 et 6 jours de perfusion (même aiguille)

Subcutaneous Use of Lacosamide

Constanze Rémi, MSc 2016
Viola Zwanzig, MD
Berend Feddersen, MD, PhD
Department of Palliative Medicine
University of Munich
Munich, Germany
E-mail: berend.feddersen@med.uni-muenchen.de
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.11.001>

Vol. 51 No. 2 February 2016

Vimpat 10mg/ml flacon de 20ml = 200mg

Dose initiale 50mg x 2/24h

Dose maximale 100mg x 2/24h

Patients de 41 ans avec un astrocytome multifocal

Nécessitant une quadrithérapie

Avait pris per os durant 12 mois lacosamide 200mg x 2/24h

Per os = IV = SC

Perfusion de 200mg/20ml (donc non dilué) en SC x 2 / 24h

Taux thérapeutique plasmatique 1-10µg/mL

Plusieurs déterminations: 3,56µg/mL, 5,44µg/mL, 3,67 µg/mL

Demi-vie 13 heures

Pas d'interactions au P₄₅₀, élimination rénale



MERCI