

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
“Lazzaro Spallanzani” - I.R.C.C.S.
Via Portuense, 292 - Roma

“Ospedale senza Dolore”

PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO

Hospice

Dipartimento Clinico e della Ricerca Clinica



SOMMARIO

Protocollo di trattamento del dolore cronico Revisione N. 0 del marzo 2009

Obiettivi, contenuti, campo di applicazione del protocollo	3
Valutazione dell'efficacia del protocollo. Responsabili della redazione	4
1. Dolore acuto e cronico	5
2. Approccio globale al trattamento del dolore cronico	7
2.1. Valutazione del dolore	7
2.2. Strategia terapeutica	8
2.2.1. Oppioidi	9
2.2.2. Raccomandazioni nell'uso della morfina e dei farmaci oppioidi alternativi	10
2.2.3. Trattamento sistematico e preventivo degli effetti collaterali più comuni degli oppioidi	12
2.2.4. Farmaci non oppioidi	13
2.2.5. Farmaci adiuvanti	14
2.2.6. Altre modalità terapeutiche	15
2.3. Assistenza continua	15
3. Definizioni	16
4. Farmaci oppioidi	17
Bibliografia principale	23
Allegato 1 - Scala numerica di valutazione del dolore	25
Allegato 2 - Questionario per la valutazione del dolore	26
Allegato 3 - Questionario per la valutazione del dolore nei pazienti con deficit cognitivi	27
Allegato 4 - Scala del dolore OMS	28
Allegato 5 - Analgesici oppioidi: dosi equianalgesiche, emivita e durata di azione	29
Allegato 6 - Grado delle raccomandazioni	30
Allegato 7 - Effetti collaterali degli oppioidi e possibili strategie per il loro controllo	31
Allegato 8 - Paracetamolo e farmaci antinfiammatori non steroidei	32
Allegato 9 - Classificazione dei farmaci adiuvanti	33
Allegato 10 - Indicatori del protocollo	34



Premesse

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) considera il consumo pro capite di morfina un indice importante della qualità di un Sistema Sanitario Nazionale. L'Italia si colloca agli ultimi posti in Europa per questo indicatore con conseguenti ricadute nella pratica clinica del controllo del dolore. Gli ostacoli ad un corretto trattamento del dolore cronico, oltre quelli derivanti dalle Istituzioni (p.e. mancanza di cultura della terapia del dolore, restrizioni legali alla prescrizione dei farmaci oppioidi e difficoltoso approvvigionamento degli stessi, mancanza di formazione accademica), sono stati identificati come barriere dovute al paziente e barriere dovute ai professionisti. Le barriere dovute al paziente (e ai familiari) sono: riluttanza a riportare il dolore e a seguire le prescrizioni di terapia del dolore; timore riguardo alla tolleranza, alla dipendenza e agli effetti collaterali dei farmaci; convinzione che il dolore sia una conseguenza inevitabile della malattia, con conseguente supina accettazione; censura del dolore come segno di progressione della malattia. Le barriere dovute ai professionisti sono state identificate in: incapacità dei medici a rilevare metodicamente il dolore e ad apprezzarne l'entità; mancanza di conoscenza nella valutazione e nel trattamento del dolore e mancata ammissione della propria ignoranza, con ipervalutazione delle proprie attitudini cliniche in questo campo; empirica riaffermazione dei "falsi miti" concernenti la terapia con oppioidi; confusione terminologica e concettuale fra tolleranza, dipendenza fisica e dipendenza psicologica.

Per migliorare l'organizzazione di processi assistenziali in funzione di controllo del dolore lo Stato, le Regioni e le Province autonome hanno stipulato nel 2001 l'Accordo "**Linee guida per la realizzazione dell'Ospedale senza dolore**". Il suddetto documento definisce le linee guida che consentono la realizzazione di progetti indirizzati al miglioramento del processo assistenziale specificamente rivolto al controllo del dolore di qualsiasi origine e raccomanda una serie di interventi per rimuovere gli ostacoli ad un corretto trattamento del dolore cronico. Oltre agli interventi legislativi (facilitare la disponibilità e la prescrivibilità dei farmaci oppioidi per utilizzo terapeutico) e all'istituzione, nell'ambito delle Aziende sanitarie e Ospedaliere del Comitato Ospedale Senza Dolore, è raccomandata l'implementazione di forme organizzative che consentano una continuità di intervento (tra le quali l'elaborazione ed adozione di linee guida-protocolli per il trattamento del dolore cronico) e favoriscano la formazione degli operatori e l'informazione divulgativa all'opinione pubblica, in particolare dentro gli ambiti ospedalieri. **Il miglioramento del processo assistenziale specificamente rivolto al controllo del dolore necessita, tra l'altro, dell'elaborazione e implementazione nelle varie aree ospedaliere, in particolare nelle strutture di Cure Palliative, di protocolli di trattamento del dolore cronico che tengano conto della scala analgesica dell'OMS.** I risultati delle fasi applicative del progetto "Ospedale senza dolore" devono essere costantemente monitorati mediante la valutazione periodica della prevalenza del dolore in ospedale, del grado di preparazione del personale sanitario, della soddisfazione dei malati e del consumo appropriato di farmaci analgesici.

Obiettivi, contenuti e campo di applicazione del protocollo

All'interno del progetto di revisione delle procedure diagnostico-terapeutiche effettuate nell'INMI, e con la recente attivazione dell'Hospice, si è reso necessario elaborare un protocollo per il trattamento del dolore cronico; infatti, il controllo del dolore e degli altri sintomi, assume nelle Cure Palliative importanza primaria insieme ai problemi psicologici, sociali e spirituali della persona malata.

L'obiettivo generale del protocollo è quello di contribuire al processo di miglioramento continuo della qualità assistenziale nell'INMI. Gli obiettivi specifici sono: garantire una soddisfacente qualità della vita, libera dal dolore, alla persona malata anche nella fase avanzata di malattia; rendere chiare ed accessibili agli operatori del Dipartimento Clinico (medici, infermieri, fisioterapisti, operatori addetti all'assistenza) le procedure diagnostico-terapeutiche da seguire per le persone con dolore cronico, oncologico e non; definire il "*core curriculum*" sul dolore cronico per i dirigenti medici; migliorare il livello di consapevolezza dell'utenza sul tipo e sull'efficacia degli interventi offerti; favorire l'implementazione di una metodologia uniforme per la valutazione dell'intensità del dolore e dell'efficacia del trattamento.

Questo documento descrive le procedure diagnostico-terapeutiche garantite ai soggetti adulti con dolore cronico, oncologico e non, ricoverati presso il Dipartimento Clinico secondo le raccomandazioni dell'OMS e dell'Associazione Europea per le Cure Palliative (EAPC).

Il protocollo nella presente versione (revisione N. 0) è composto di 4 paragrafi e 10 allegati.



Valutazione dell'efficacia del protocollo

I Dirigenti medici, le Coordinatrici del personale del comparto, gli Infermieri professionali, i Fisioterapisti, gli Operatori addetti all'assistenza del Dipartimento Clinico sono responsabili, per quanto di competenza, nell'applicazione del protocollo.

La valutazione dell'adesione al protocollo e dell'efficacia dello stesso si basa sull'uso degli indicatori di processo ed esito riportati nell'allegato 10.

Firma del Responsabile
Dott. Fabrizio Palmieri

	Nome	Funzione	Data	Firma
Responsabili della REDAZIONE	F. Palmieri (Coordinatore), R. Licordari, S. Rosati, F. Iacomi, A. Pellegrino	Direttore UOC Post-Acuzie Dirigenti Medici “ CPC “	15/03/2009	
Responsabili della VERIFICA e della APPROVAZIONE	F. Palmieri A. Antinori S. Castorina	Direttore UOC Post-Acuzie Direttore Dipartimento Clinico Direttore Sanitario	30/03/2009	
Responsabile della verifica alla data di SCADENZA	R. Licordari	Responsabile U.O. Hospice	30/03/2010	



1. DOLORE ACUTO E CRONICO

Il dolore è un'esperienza soggettiva definita come “una sgradevole esperienza sensoriale ed emotiva, associata ad un effettivo o potenziale danno tissutale o comunque descritta come tale” (International Association for the Study of Pain, 1986).

Il dolore, in generale, può avere caratteristiche di dolore acuto e di dolore cronico. Si può considerare il dolore acuto un dolore finalizzato ad allertare il corpo sulla presenza di stimoli, pericolosi o potenzialmente tali, presenti nell'ambiente o nell'organismo stesso. Tale dolore è quindi un dolore utile, che prima di essere affrontato e trattato va chiarito e inserito nel corretto nesso etiopatogenetico per un'adeguata, quando possibile, terapia della patologia causale. Quando la condizione patologica che provoca il dolore è nota e in buona parte non aggredibile, quando il dolore è persistente nel tempo, quando la sua presenza continua instaura un circolo vizioso di depressione, ansia e altri disturbi emotivi, e il dolore diviene sindrome autonoma con pesante impatto sulla vita di relazione e sugli aspetti psicologici e sociali caratteristici della persona, il dolore assume connotati di sintomo inutile e va trattato nel modo più tempestivo e completo possibile. In questo caso il dolore, sia di natura neoplastica che non, diventa esso stesso **malattia** e come tale deve essere trattato. In particolare, il dolore cronico presente nelle malattie degenerative, neurologiche, oncologiche, infettive, specie nelle fasi avanzate e terminali di malattia, assume caratteristiche di dolore GLOBALE, legato a motivazioni fisiche, psicologiche e sociali. Il dolore spesso è solo una delle manifestazioni di un complesso corredo sintomatologico che affligge i pazienti con patologie croniche degenerative e progressive, ed esige un approccio terapeutico-assistenziale-psicologico-sociale globale definito, in tutto il mondo, Cure Palliative. Si deve presumere che ciascuna persona, in assenza di diversa esplicita dichiarazione, desideri essere libera da dolore e trattata in modo tale da conseguire quanto più possibile tale fondamentale obiettivo.

La fisiopatologia del dolore cronico, in particolare da neoplasia, è estremamente complessa e variabile. Diverse sono le cause (malattia, terapia), i tessuti (spesso più di uno e in modo dinamico e progressivo nel tempo), i meccanismi, le vie, i neurotrasmettitori ed i recettori coinvolti. Il dolore cronico dal punto di vista fisiopatologico può essere suddiviso in dolore nocicettivo, neuropatico e idiopatico.

Il dolore nocicettivo è, per così dire, il dolore “fisiologico”. In esso, infatti, strutture periferiche appositamente e finalisticamente dedicate alla rilevazione di insulti e di danni tissutali, i nocicettori presenti in strutture somatiche o viscerali, vengono attivati e trasmettono l'impulso alle strutture centrali. L'integrazione, a vari livelli, della nocicezione e la percezione finale da parte del Sistema Nervoso Centrale costituiscono il dolore accusato dal paziente. In genere esso è correlato con l'entità del danno tissutale; il dolore nocicettivo somatico è spesso localizzato e può essere descritto come penetrante, urente, lancinante o gravativo; quello viscerale è più spesso poco localizzato e può essere identificato come sordo o crampiforme, se provocato dal coinvolgimento di un viscere cavo, o lancinante o penetrante, se dovuto al danno di membrane periviscerali o mesenterici. Il dolore nocicettivo, in genere, è sensibile a tutti i farmaci più comunemente utilizzati e non costituisce quasi mai un problema clinico rilevante.

Dolore neuropatico. Il dolore neuropatico è innescato o causato da una lesione o disfunzione primaria del tessuto nervoso periferico o centrale, che provoca stimolazioni nervose, croniche ed automantenenti, che esitano in alterazioni della risposta dei neuroni del sistema somatosensoriale centrale o periferico. I sintomi neurologici sensoriali nel dolore neuropatico possono essere raggruppati in: dolore spontaneo (urente, penetrante, lancinante) e sintomi evocati, positivi o negativi. Sintomi in negativo: ipoestesia al tatto e alla valutazione; ipoalgesia al pizzicamento; ipoestesia agli stimoli termici di caldo e freddo; aumento della soglia del dolore termico ai test sensoriali quantitativi. Sintomi in positivo: parestesie (sensazioni anormali non dolorose); disestesie (sensazioni anormali spiacevoli); allodinia (sensazione dolorosa evocata da uno stimolo non nocicettivo); iperalgesia (risposta anormale a uno stimolo nocicettivo); iperpatia-esagerata (risposta dolorosa a stimoli nocicettivi o non nocicettivi). Il dolore neuropatico è di controllo più difficile rispetto a quello nocicettivo puro. Alcuni Autori ne hanno riconosciuto caratteristiche comuni a quelle che si identificano in un dolore nocicettivo inizialmente molto sensibile, poi meno, agli oppioidi, così da definirlo come tolleranza precoce, con uno spostamento verso destra della curva dose-risposta agli oppioidi. In letteratura vi è un dibattito aperto sulla sensibilità o meno del dolore neuropatico agli oppioidi: la visione prevalente è che anche il dolore neuropatico oncologico sia almeno



parzialmente sensibile agli oppioidi (una review ne dimostra l'efficacia fino a 2 mesi di trattamento), che devono comunque essere somministrati nel contesto di un approccio complessivo che sfrutti in modo appropriato le sinergie terapeutiche con i farmaci adiuvanti analgesici (p.e. amitriptilina e gabapentina), considerati di prima scelta.

Il dolore idiopatico è un dolore la cui origine non sia conosciuta e non prevedibile. Per estensione, si può considerare un dolore il cui livello di intensità riportata dal paziente non abbia una corrispondente immediata motivazione organica. A parte casi specifici di somatizzazione, da identificare e diagnosticare con accuratezza, in tutti i dolori cronici è presente una componente di sofferenza psicologica di cui tenere conto nell'approccio terapeutico globale.

Il dolore cronico (specie se oncologico), è pressoché invariabilmente misto e che quindi, anziché parlare di dolore nocicettivo, neuropatico e idiopatico, sarebbe più corretto fare riferimento alle tre componenti, nocicettiva, neuropatica ed idiopatica, di qualunque dolore cronico.



2. APPROCCIO GLOBALE AL TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO

Una gestione globale del dolore cronico comprende, oltre al coinvolgimento del paziente e della famiglia nel piano di cura, la valutazione del dolore, una strategia terapeutica e l'assistenza continua.

2.1 VALUTAZIONE DEL DOLORE

La visita algologia deve comprendere anamnesi, esame obiettivo e indagini strumentali (se indicate).

La valutazione clinica del dolore deve comprendere:

- meccanismo fisiopatologico: distinzione fra dolore nocicettivo (somatico e viscerale), neuropatico (centrale e periferico), idiopatico e misto;
- topografia: sede, irradiazione, proiezione;
- cronologia: modalità di esordio, durata, periodicità (senza remissioni o periodico), continuità-intermittenza;
- caratteri:
 - incidente ("incident"): dolore prodotto da uno stimolo meccanico-termico improvviso che raggiunge rapidamente un'elevata intensità e diminuisce in poco tempo (p.e. cambi di postura, tossire, camminare, medicazione di lesioni da pressione, ecc);
 - non incidente: dolore che non cambia con il movimento, il carico e la postura;
 - episodico [intenso] ("breakthrough pain"): dolore acuto transitorio che si manifesta in pazienti con un dolore cronico di base ben controllato da una terapia analgesica somministrata ad orari fissi (episodi di "emersione" del dolore dalla copertura antalgica di base); gli episodi dolorosi possono avere una frequenza variabile (1-6 al giorno) e durano in media 20-30 minuti;
- intensità;
- fattori psicologici e sociali

La misurazione dell'intensità del dolore è fondamentale perché su di essa si basa la scelta della terapia farmacologia più appropriata ed è possibile avere una valutazione più obiettiva dei risultati della terapia analgesica instaurata. Le scale di misurazione dell'intensità del dolore sono di due tipi: unidimensionali e multidimensionali.

Le scale unidimensionali, che misurano esclusivamente l'intensità del dolore, sono le scale visive analogiche (VAS: visual analogue scale), le scale a punteggio numerico (NRS: numerical rating scale; Allegato 1) e le scale analogiche verbali (VRS: verbal rating scale).

Le scale/questionari multidimensionali sono strumenti articolati che mirano a identificare e quantificare oltre l'intensità, anche le altre dimensioni del dolore (sensoriale-discriminativa, motivazionale-affettiva, cognitivo-valutativa). Una versione semplificata di un questionario multidimensionale (Brief Pain Inventory) consente di effettuare medie di diverse misurazioni, rilevando oltre al dolore attuale, il dolore più lieve, il medio e il peggiore delle ultime 24 ore (Allegato 2); l'utilizzo di questa scala è raccomandato per rilevare le variazioni del dolore durante un periodo di alcuni giorni nel paziente stabile; va somministrata ad intervalli di 3-7 giorni.

E' fondamentale utilizzare una scala quotidianamente, scegliendone una che risulti comprensibile al paziente, sia per la valutazione nella fase iniziale sia per il monitoraggio continuo dell'efficacia della terapia analgesica.

Per la sua semplicità **nella pratica clinica è raccomandata la scala numerica** (Allegato 1) nella quale viene chiesto al paziente di indicare l'intensità del dolore in una scala che va da 0 (nessun dolore) a 10 (il peggior dolore immaginabile). La valutazione di base del dolore deve essere eseguita tre volte al giorno (mattino, pomeriggio, sera), contestualmente alla rilevazione dei parametri vitali. La misurazione dell'intensità del dolore più valida è rappresentata o dalla media dei valori di tre misurazioni quotidiane di dolore attuale, cioè presente al momento stesso della rilevazione o, in caso di impossibilità ad eseguire ripetuti monitoraggi nella giornata, dalla rilevazione del dolore peggiore, che probabilmente rimane la variabile con maggiore significato clinico. La rilevazione del dolore deve avvenire tramite intervista da parte di un operatore sanitario abilitato alla rilevazione dei parametri clinici.

Studi ad hoc hanno consentito di valutare come un dolore da 0 a 4 di intensità possa essere definito lieve, uno da 5 a 6 moderato e uno da 7 a 10 severo. **Una soddisfacente terapia antalgica dovrebbe mantenere il dolore a**



livelli < 5, soglia oltre la quale si ritiene che il dolore inizi a interferire in modo pesante con le attività di vita quotidiana e abbia impatto sfavorevole sulla qualità di vita. Il valore minimo per il quale, in base ai dati di letteratura, si deve fortemente considerare di avviare/adequare un trattamento antalgico è 5. Una riduzione del dolore durante un trattamento è considerata insufficiente se < 30%.

Nei pazienti con deficit cognitivi può essere utilizzato un questionario nel quale l'operatore valuta il dolore per osservazione diretta del paziente e da un punteggio a sei rilevazioni (vocalizzazione, espressioni facciali, cambiamenti comportamentali e nel linguaggio del corpo, alterazioni fisiologiche e corporee). La somma dei punteggi esprime la misurazione del grado di intensità del dolore (Allegato3).

Il numero di episodi di dolore episodico intenso e il numero di volte in cui è stato necessario somministrare farmaci al bisogno costituiscono due ulteriori parametri di cui tenere conto nella valutazione complessiva del dolore. **La valutazione del dolore ha significato se è assicurata la massima visibilità di tale rilevazione mediante la presenza di strumenti per la misurazione del dolore nella cartella clinica del paziente. Nei pazienti con dolore cronico la rilevazione e la misurazione del dolore deve avvenire quotidianamente al pari degli altri parametri vitali: frequenza cardiaca, pressione arteriosa, frequenza respiratoria e temperatura cutanea.**

Ovviamente, il processo tecnico di misurazione del dolore va inserito in un contesto più ampio, nel quale siano presenti: fiducia da parte del curante nell'attendibilità del paziente nel riportare l'intensità e le caratteristiche del proprio dolore; attitudine a valutare la condizione psicologica del paziente; accurata indagine anamnestica ed approfondito esame obiettivo; richiesta delle indagini strumentali considerate appropriate; impostazione del piano terapeutico antalgico; precoce rivalutazione, da mantenere periodicamente nel tempo.

2.2 STRATEGIA TERAPEUTICA

La terapia attuale si fonda sul concetto dell'OMS di "scala analgesica", concetto che presuppone un approccio graduale all'uso dei farmaci analgesici e che può essere definito un insieme di principi piuttosto che un rigido protocollo. La strategia terapeutica definita dalla scala della OMS deve essere considerata solo come un elemento della gestione globale del dolore cronico insieme alla valutazione del dolore, alle terapie non farmacologiche e all'assistenza continua.

La strategia terapeutica proposta dall'OMS deve porsi alcuni obiettivi sequenziali che possono essere schematizzati come segue:

- **aumento delle ore di sonno libere da dolore;**
- **riduzione del dolore a riposo;**
- **riduzione del dolore in posizione eretta o al movimento.**

Dal punto di vista strettamente sintomatico, il cardine fondamentale della strategia terapeutica è rappresentato dalla Scala Analgesica a Tre Gradini (Allegato 4).

La Scala Analgesica a Tre Gradini prevede l'utilizzo di tre categorie di farmaci:

- nel primo gradino farmaci non oppioidi per il dolore lieve (intensità 0-4): paracetamolo, che è il farmaco di riferimento, o in alternativa FANS;
- nel secondo gradino farmaci oppioidi deboli per il dolore moderato (intensità 5-6): tramadolo o codeina (la codeina in Italia è prodotta in associazione con paracetamolo; vedi par. 4);
- nel terzo gradino farmaci oppioidi forti per il dolore severo (intensità 7-10): morfina, che è il farmaco di riferimento, o in alternativa idromorfone, ossicodone, buprenorfina (ad alto dosaggio), fentanyl transdermico.

Oltre ai suddetti farmaci deve essere prevista l'integrazione o meno di farmaci adiuvanti in ciascuno dei tre gradini e di terapie non farmacologiche: fisioterapiche, psicologiche e antalgiche invasive (infiltrazioni, neurolesione, neuromodulazione).

L'aspetto più importante delle linee guida OMS, e il motivo del loro successo, è l'uso efficiente di oppiacei orali per il dolore moderato-forte che vanno somministrati ad orari fissi. L'utilizzo ottimale della Scala Analgesica ha consentito un controllo soddisfacente del dolore cronico nel 75-90% dei casi, riducendo la necessità e l'indicazione di approcci invasivi a casi sempre più selezionati.

Le linee guida OMS sono uno strumento di lavoro fondamentale, se pure in evoluzione, perfettibile nel trattamento del dolore cronico da cancro. Oggi il ruolo del II gradino della Scala OMS è messo in discussione,



ipotizzando che lo stesso effetto terapeutico potrebbe essere raggiunto con minore utilizzo di farmaci adiuvanti iniziando l'oppioide forte subito dopo il I gradino. Secondo alcuni esperti il passaggio al II gradino potrebbe essere sfavorevole al paziente, se il medico vi indugia in modo ingiustificato, ritardando il passaggio al III gradino ed hanno proposto che il I e il II gradino siano considerati un solo gradino. Al contrario, vi è chi riafferma l'utilità del II gradino, dato che molti pazienti con dolore moderato possono trovarsi in uno stadio relativamente precoce di malattia e si può considerare più accettabile un trattamento con un oppioide che non sia la morfina. Va considerato che in Italia la codeina è disponibile in associazione con paracetamolo a dosaggi reciproci non completamente logici (il paracetamolo è sovradosato rispetto al dosaggio di codeina); di conseguenza nella pratica clinica l'unico farmaco oppioide del II gradino è costituito dal tramadolo. E' stato inoltre proposto che al III gradino sia affiancato un IV gradino costituito dagli interventi antalgici di neurolesione/neuroablazione e neuromodulazione.

Il placebo non deve mai essere utilizzato nella gestione del dolore.

2.2.1 Oppioidi

Sono farmaci che agiscono su recettori specifici a livello del SNC (midollo spinale e sostanza grigia periacqueductale) e periferico (recettori per gli oppioidi), abitualmente occupati da sostanze endogene prodotte e secrete dallo stesso SNC (oppioidi endogeni). Tali recettori sono denominati: μ (mu): sede sovraspinale; κ (kappa): sede spinale e corticale; δ (delta): sede spinale; σ (sigma): sede dubbia.

I diversi farmaci oppioidi possiedono una affinità recettoriale molto diversificata e possono mettere in atto una attivazione del recettore (attività agonista) o un blocco dello stesso (attività antagonista).

Esistono oppioidi agonisti puri (Morfina, Metadone, Ossicodone, Fentanyl) che attivano il recettore in modo completo; agonisti parziali (Codeina, Tramadolo, Buprenorfina) che attivano il recettore solo parzialmente; agonisti/antagonisti (Pentazocina) che agiscono come agonisti su alcuni recettori e come antagonisti su altri recettori; infine farmaci antagonisti (Naloxone) che bloccano l'attività del recettore o ne scalzano l'agonista.

Un farmaco agonista-parziale possiede una bassa attività intrinseca, cosicché la sua curva dose-risposta manifesta un effetto tetto al di sotto del massimo effetto prodotto da un agonista puro. Se l'agonista parziale possiede un'affinità recettoriale maggiore di quella dell'agonista puro, quando i due farmaci dovessero essere somministrati insieme (cosa che è scorretto fare), l'agonista parziale potrebbe provocare una riduzione netta dell'effetto farmacologico complessivo, diventando in pratica antagonista, fino ad arrivare a poter causare una sindrome d'astinenza.

In base all'"effetto tetto" (dose oltre la quale la potenza analgesica non migliora con l'aumentare del rischio di effetti collaterali) si distinguono (allegato 4):

- oppioidi deboli che hanno effetto tetto (agonisti parziali): codeina e tramadolo; oltre certi dosaggi, l'aumento ulteriore non provoca aumento dell'analgesia; la buprenorfina ha effetto tetto per somministrazione sublinguale e parenterale, non per via transdermica;
- oppioidi forti che non hanno effetto tetto (agonisti puri): morfina, ossicodone, idromorfone, fentanyl, metadone. In questo gruppo di farmaci quando è aumentato il dosaggio l'effetto analgesico aumenta finché si raggiunge l'analgesia o la comparsa di effetti collaterali intollerabili; di conseguenza l'unico limite all'incremento del dosaggio è lo sviluppo di effetti collaterali.

A dettare il livello di farmaco con il quale iniziare un trattamento del dolore cronico deve essere l'intensità del dolore, e non la sequenzialità dei gradini né, tantomeno, la prognosi del paziente. **Il trattamento con oppioidi forti deve essere iniziato in tutti i pazienti con dolori di intensità da moderata in su**, qualunque sia il meccanismo fisiopatologico ipotizzato.

Per il cambio di oppioide o di via è essenziale la conoscenza delle tabelle di equianalgesia (Allegato 5). La potenza relativa è rappresentata dal rapporto di dosi di due farmaci oppioidi per ottenere lo stesso effetto analgesico. **Condizioni nelle quali va usata particolare prudenza sono rappresentate da età avanzata, insufficienza epatica e/o renale, concomitante somministrazione di farmaci ad effetto sul SNC.** E' bene sottolineare, però, che le condizioni citate non rappresentano assolutamente controindicazione all'utilizzo di oppioidi, ma solo situazioni nelle quali il monitoraggio clinico in corso di terapia con oppioidi deve essere ancora più assiduo, ed in cui i dosaggi vanno ridotti dopo una valutazione clinica globale.



2.2.2 Raccomandazioni nell'uso della morfina e dei farmaci oppioidi alternativi

Tra parentesi è indicata la forza dell'evidenza su cui si basa la raccomandazione derivante dalle linee guida dell'Associazione Europea per le Cure Palliative (Allegato 6).

1. L'oppioide di prima scelta per il dolore oncologico moderato-severo è la morfina (C)

La morfina è l'analgésico oppiaceo standard su cui vengono misurati gli altri farmaci. La morfina non ha effetti cumulativi (effetto tetto) clinicamente rilevanti ai fini dell'analgésia: le dosi di morfina orale possono variare 1000 volte o più per ottenere alla fine un controllo del dolore soddisfacente. C'è l'erronea convinzione che i problemi associati all'abuso degli oppiacei siano inscindibilmente collegati all'uso terapeutico. Le preoccupazioni relative alla dipendenza, all'eccessiva sedazione e alla depressione respiratoria, che hanno provocato un diffuso rifiuto del farmaco o un suo uso a dosaggi troppo bassi, sono assolutamente infondate. **Dosi regolari di morfina possono essere somministrate in tutta sicurezza a stadi precoci della malattia e possono essere continuate per molti mesi.** I soggetti trattati con il farmaco che manifestano un miglioramento del dolore possono ridurre il dosaggio e sospendere la morfina senza alcuna difficoltà.

Alcuni tipi di dolore non sempre rispondono bene o completamente alla morfina, soprattutto i dolori neuropatici. Tuttavia, nessuna delle alternative alla morfina ha per il momento mostrato vantaggi che la rendano preferibile come oppiaceo orale di prima scelta per il dolore oncologico.

Nonostante la morfina sia il farmaco di prima scelta nel dolore neoplastico moderato-severo, una recente review della Cochrane ha rilevato la scarsità della letteratura derivante da studi clinici controllati.

2. La via di somministrazione ottimale per la morfina è quella orale. Sono richiesti due tipi di formulazioni: quella a rilascio immediato (per la titolazione della dose corretta) e quella a rilascio prolungato (per il trattamento di mantenimento) (C)

La via orale è la più semplice e la meglio tollerata dalle persone malate. La morfina per via orale ha una biodisponibilità variabile (15-65%) a causa dell'effetto di primo passaggio epatico: ciò spiega la necessità di individuare il dosaggio giornaliero efficace (titolazione del dosaggio) per ogni paziente.

In fase di induzione è raccomandata la morfina a rilascio immediato ("pronta") in quanto ha un effetto di breve durata, consente tempestivi aggiustamenti verso l'alto o verso il basso e permette il raggiungimento dell'equilibrio farmacocinetico velocemente.

Con le formulazioni di morfina a rilascio prolungato è più difficile valutare velocemente l'efficacia dell'analgésia e procedere ad aggiustamenti posologici in fase di induzione.

3. Il metodo più semplice per calcolare il dosaggio giornaliero efficace (titolazione del dosaggio) prevede una dose di morfina a rilascio immediato ogni 4 ore e la somministrazione della stessa dose in caso di riacutizzazione improvvisa del dolore (dolore episodico/breakthrough pain). Questa dose di "soccorso" (1/6 della dose giornaliera) può essere data secondo necessità (anche ogni ora). In seguito, si deve aggiustare la dose giornaliera sommando la quantità totale di morfina di "soccorso" alla dose regolare (ogni 4 ore). La dose totale di morfina deve essere rivalutata giornalmente (C)

Di norma, le dosi orali di soccorso nel dolore episodico hanno intervalli di 1-2 ore, mentre le dosi parenterali (equivalenti alla dose parenterale che si somministra ogni 4 ore) possono essere somministrate ogni 15-30 minuti. Anche la dose di soccorso deve essere titolata (valutare l'efficacia dopo 15-30 minuti dalla somministrazione). La gestione del dolore episodico deve essere individualizzata. Una frequenza del dolore episodico superiore a 2 episodi al giorno potrebbe indicare la necessità di modificare la terapia antalgica di fondo.

4. Se il dolore ritorna consistentemente prima del momento stabilito per la somministrazione della successiva dose regolare di morfina è probabile che quest'ultima vada incrementata. Di norma, è sufficiente somministrare la morfina a rilascio immediato ogni 4 ore e la morfina a rilascio prolungato ogni 12 ore (somministrazione ad orari fissi). I pazienti stabilizzati con la morfina orale devono avere accesso continuo a una dose di "soccorso" per trattare le riacutizzazioni improvvise del dolore (dolore episodico) (A)

Una volta definito il dosaggio giornaliero efficace (per la titolazione del dosaggio sono necessari uno, massimo due giorni) con la morfina a rilascio immediato si passa alla morfina a lento rilascio. La dose ottimale per il trattamento del dolore episodico nei pazienti stabilizzati con la morfina regolare orale è di norma la stessa



dose di morfina che si somministra ogni 4 ore (come accade in fase di induzione). Gli incrementi di dose di morfina con possibilità di impatto significativo sul dolore sono dell'ordine di almeno il 30-50% della dose precedente.

5. Nei casi in cui il trattamento inizi con morfina a rilascio prolungato (opzione giustificata solo se non disponibili le formulazioni di morfina a rilascio immediato che sono di prima scelta nel trattamento iniziale) è necessario adottare una strategia diversa. Gli aggiustamenti della dose regolare dovrebbero intervenire a intervalli di almeno 48 ore, il che significa che la fase di induzione sarà prolungata (C)

Il dolore episodico è gestito secondo necessità con la somministrazione orale o sottocutanea di morfina (1/6 della dose giornaliera) o con dosi singole di farmaci non oppiacei (farmaci antinfiammatori non steroidei o paracetamolo).

6. Per i pazienti che ricevono morfina a rilascio immediato ogni 4 ore l'assunzione di una dose doppia al momento di coricarsi è un sistema semplice ed efficace per evitare di essere svegliati dal dolore (C)

Sebbene non esistano studi sperimentali a supporto, la pratica clinica della *dose doppia* al momento di andare a dormire è consolidata. In questo modo si può saltare la dose della notte nella fase di titolazione del dosaggio.

7. Sono disponibili numerose formulazioni a rilascio prolungato. Non esiste alcuna prova che permetta di affermare che le formulazioni da assumere ogni 12 ore (comprese, capsule o liquidi) siano sostanzialmente diverse in termini di potenza analgesica relativa e durata d'azione. Lo stesso vale per le formulazioni da somministrare ogni 24 ore, nonostante vi siano meno prove di riferimento (A)

Sono state preparate anche formulazioni di morfina da somministrare una volta al giorno. I profili farmacocinetici di alcune di queste formulazioni presentano marcate diversità, ma esiste prova che ciò si rifletta in differenze clinicamente significative nei pazienti (ad esclusione del costo maggiore). Tali formulazioni sembrano equivalenti per efficacia e durata d'azione.

8. Se il paziente non è in grado di assumere la morfina *per os*, la via di somministrazione alternativa più valida è quella sottocutanea. Di norma, la somministrazione di morfina per via intramuscolare non è consigliata per il dolore cronico perché la via sottocutanea è più semplice e meno dolorosa (C)

Utilizzando la via sottocutanea la biodisponibilità della morfina aumenta fino al 80%, evitando il metabolismo epatico di primo passaggio. 20-30 mg di morfina *per os* sono equianalgesici a 10 mg di morfina sottocutanea (Allegato 5). La somministrazione rettale è preferibile in alcuni pazienti; la biodisponibilità di morfina e la sua durata d'azione sono simili a quelle della via orale e la dose equianalgesica per via orale e rettale è la stessa.

9. Nei pazienti che necessitano di morfina parenterale continua, il metodo di somministrazione preferito è l'infusione sottocutanea (C)

La via sottocutanea continua (pompe elastomeriche monouso), oltre ad una bassa incidenza di tossicità acuta, permette la somministrazione contemporanea diversi farmaci adiuvanti insieme agli oppioidi (p.e. metoclopramide, aloperidolo, desametasone, butilbromuro di scopolamina) consentendo di trattare più sintomi con un'unica infusione.

10. L'infusione endovenosa di morfina dovrebbe essere preferita nei seguenti soggetti: a) nei pazienti con sistemi endovenosi a permanenza, b) nei soggetti con edema generalizzato, c) nei pazienti che sviluppano eritema, edema locale o ascessi sterili con la somministrazione sottocutanea, d) nei soggetti con disturbi della coagulazione, e) nei pazienti con circolazione periferica compromessa (C)

Il rapporto della potenza relativa media della morfina orale rispetto a quella endovenosa è di 1:3. Quando si passa dalla morfina orale a quella endovenosa, la dose dovrebbe essere divisa per 3.

11. Non è consigliabile somministrare la morfina per via boccale, sublinguale o aerosol perché allo stato attuale delle ricerche non esiste la prova di un vantaggio clinico rispetto alle vie di somministrazione tradizionali (B)

Il metadone, il fentanil e la buprenorfina, farmaci altamente lipofili, hanno un assorbimento sublinguale eccellente (la buprenorfina viene somministrata proprio per questa via).

12. Il citrato di fentanil transmucoso orale è un trattamento efficace per il dolore episodico in pazienti stabilizzati con morfina orale regolare o con un oppiaceo alternativo del "III gradino" (A)

L'esperienza clinica con fentanil transmucoso orale nel trattamento del dolore episodico è limitata (vedi Par. 4), ma, a differenza di altri oppioidi a rilasci immediato, sono presenti dati derivati da studi controllati.

13. L'applicazione delle linee guida dell'OMS e della EAPC (utilizzando la morfina come oppiaceo di prima scelta nel terzo gradino della scala OMS) permette un efficace controllo del dolore oncologico



cronico nella maggior parte dei malati. In una piccola minoranza di soggetti l'analgesia senza eccessivi effetti collaterali si può ottenere con l'uso di oppiacei alternativi, con la somministrazione spinale di analgesici o con metodi non farmacologici di controllo del dolore (B)

Le percentuali di risposta riportate (per analgesia adeguata) con l'approccio dell'OMS variano tra il 71 e il 100%.

14. Una piccola percentuale di pazienti sviluppa effetti collaterali intollerabili con la morfina orale (in associazione a un analgesico non oppiaceo e adiuvante secondo necessità) prima di ottenere un'analgesia adeguata. In questi casi è consigliabile passare a un oppiaceo alternativo o cambiare la via di somministrazione (B)

In considerazione del fatto che vi è una tolleranza crociata incompleta di diverso grado per quanto riguarda effetti terapeutici ed effetti collaterali degli oppioidi, in alcune situazioni cliniche nelle quali l'indice terapeutico non sia ottimale è consigliato l'utilizzo di oppioidi diversi in modo sequenziale: **la cosiddetta rotazione degli oppioidi**. Va comunque considerato che cambiare frequentemente oppioidi complica la gestione del dolore ed è uno svantaggio per i non specialisti.

15. L'idromorfone o l'ossicodone sono alternative efficaci alla morfina *per os* in entrambe le formulazioni a rilascio immediato o prolungato per la somministrazione orale (A)

Vedi Par. 4

16. Il metadone è un'alternativa efficace, ma può essere più complicato da usare rispetto ad altri oppiacei a causa di marcate differenze interindividuali in termini di emivita plasmatica, di potenza analgesica relativa e di durata d'azione (C)

Vedi Par. 4

17. Il fentanil transdermico è un'efficace alternativa alla morfina orale, ma andrebbe riservato ai pazienti con esigenze oppiacee stabili (dopo la titolazione del dosaggio) e, in alternativa alla morfina sottocutanea, nei soggetti che non riescono ad assumere la morfina orale (B)

Il fentanil transdermico è efficace e ben tollerato per la gestione del dolore oncologico, ma è in genere meno flessibile delle preparazioni con durata d'azione più breve (vedi Par. 4). Può complicare la gestione dei malati con dolore incostante, la cui necessità di oppiacei è fluttuante. Ha un costo più elevato rispetto alla morfina per la tecnologia utilizzata per apportare i patch a lento rilascio.

18. La somministrazione spinale (epidurale o intratecale) di analgesici oppiacei associati ad anestetici locali o a clonidina dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti che manifestano un'analgesia inadeguata o sviluppano effetti indesiderati intollerabili, nonostante l'uso ottimale di oppiacei sistemici e di non oppiacei (B)

Gli oppiacei spinali (\pm un anestetico locale o clonidina) sono indicati in pazienti che sviluppano effetti indesiderati intollerabili con gli oppiacei somministrati per via sistemica. L'aggiunta (per via epidurale) di un anestetico locale può rivelarsi particolarmente utile per gestire il dolore da movimento a insorgenza occasionale. L'aggiunta di clonidina è efficace per i dolori neuropatici.

2.2.3 Trattamento sistematico e preventivo degli effetti collaterali più comuni degli oppioidi

I pazienti che assumono farmaci analgesici devono essere strettamente monitorati per l'efficacia del farmaco e gli effetti collaterali durante l'inizio, la titolazione o ad ogni cambiamento di dose, e durante la terapia di mantenimento a lungo termine con farmaci analgesici.

Gli effetti collaterali intollerabili (con sospensione del trattamento) dovuti all'uso di morfina non superano il 4% perché l'organismo si adatta rapidamente e i disturbi si esauriscono spontaneamente. Gli effetti collaterali più comuni dei farmaci oppioidi sono (allegato 7): stipsi, sedazione, nausea e vomito; altri possono comparire meno frequentemente: prurito, xerostomia, confusione, disforia, vertigini, miocloni, allucinazioni, incubi, ritenzione urinaria, sudorazione. I diversi oppioidi sembra abbiano diverso profilo di tossicità.

Alcuni effetti collaterali degli oppioidi sviluppano tolleranza (nausea/vomito, sedazione, prurito) e vanno trattati soprattutto nella fase iniziale del trattamento (titolazione del dosaggio o aumento della dose). Altri effetti secondari rimangono costanti nel tempo e sono più frequenti nella fase di mantenimento (stipsi, secchezza delle fauci, allucinazioni, confusione, mioclonie, ritenzione urinaria, ecc.). Per la stipsi, per la quale non si instaura tolleranza, è raccomandata, nel caso di trattamento con oppioidi per via orale, l'assunzione profilattica continuativa di lassativi. La sedazione non rappresenta in genere un problema perché va incontro a



tolleranza nel giro di pochi giorni. L'eccesso di sonno potrebbe essere motivo di preoccupazione per i familiari dei malati che vanno informati prima dell'inizio della terapia analgesica.

Una depressione respiratoria di rilevanza clinica in corso di trattamento cronico con oppioidi forti è solo aneddotica (e ciononostante rimane il timore maggiore nell'immaginario di operatori sanitari senza specifica formazione in terapia del dolore e cure palliative) e, anzi, in cure palliative è raccomandato l'uso della morfina OS/SC, che innalza la soglia soggettiva di sensazione di affanno respiratorio, nel trattamento della dispnea nel paziente terminale. La depressione respiratoria può rappresentare un rischio nel caso in cui non vengano tempestivamente riconosciuti i segni, qualora presenti, di sovradosaggio per il livello di dolore presentato dal paziente: sonnolenza pesante, ottundimento, bradipnea. Il dolore antagonizza la depressione respiratoria; se il livello di intensità dolorifica viene bruscamente ridotto da qualche intervento ed il dosaggio dell'oppioide è lasciato invariato, si configura una situazione a rischio.

Nel trattamento con oppioidi è sempre raccomandato il monitoraggio ravvicinato dei risultati del trattamento, degli effetti collaterali e dell'indice terapeutico.

Le strategie riportate per il controllo degli effetti collaterali sono (allegato 7): riduzione del dosaggio (quando possibile), cambio di oppioide, e/o di via di somministrazione, controllo farmacologico sintomatico dell'effetto collaterale, idratazione per favorire la "diluizione" dei metaboliti e l'escrezione urinaria.

2.2.4 Farmaci non oppioidi

I farmaci non oppioidi (allegato 8) sono da utilizzare nel trattamento del dolore lieve; comprendono il Paracetamolo e i Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei (FANS).

Il Paracetamolo è l'analgesico non oppioide di prima scelta nel dolore lieve, anche per la scarsità degli effetti collaterali.

Alcuni esperti raccomandano che il trattamento con FANS debba essere proseguito anche in caso di trattamento con farmaci del II e del III gradino OMS, con l'obiettivo di poter utilizzare dosaggi ridotti di oppioidi ed avere quindi meno effetti collaterali ("azione risparmiatrice degli oppioidi: opioid sparing effect"); va segnalato che gli studi controllati sull'uso cronico della combinazione di oppioidi e FANS nel dolore da cancro sono scarsi. Inoltre, il prolungamento del trattamento con FANS consentirebbe un'azione sinergica sul dolore, in particolare di quello meno sensibile agli oppioidi, tipico di una minoranza di pazienti. Va comunque considerato che in pazienti a rischio, con polipatologia e politrattati, **la prolungata somministrazione di FANS attraverso i tre gradini dell'OMS aumenta in modo significativo il potenziale di tossicità gastroenterica e renale.** In particolare la possibile comparsa di tossicità renale, legata all'utilizzo a lungo termine di FANS, può precludere la possibilità di utilizzare la morfina.

I FANS hanno azione antinfiammatoria, antipiretica ed antiaggregante piastrinica e sono particolarmente raccomandati nel dolore osteoarticolare o in quello tipicamente infiammatorio. L'azione principale si manifesta come inibizione più o meno selettiva dell'enzima cicloossigenasi.

Se un FANS non funziona (un effetto analgesico pieno si ottiene in genere in una settimana) non significa che altri non funzioneranno. Valutare caso per caso la risposta del paziente (molto individuale): si dovranno considerare la precedente efficacia, gli effetti collaterali, le controindicazioni, il costo e l'emivita del farmaco che condiziona il numero di somministrazioni.

La tossicità è proporzionale alla dose, alla durata della somministrazione, all'età, alla somministrazione contemporanea di altre sostanze dotate di gastrotossicità. Studi clinici hanno evidenziato che dosi sovramassimali rispetto alle dosi raccomandate non fanno altro che accrescere gli effetti collaterali senza aumentare l'efficacia terapeutica (evidenza clinica sperimentale dell'"effetto tetto"). E' stato altresì evidenziato che dosi inferiori alle dosi piene raccomandate non sono esenti da effetti collaterali, senza raggiungere l'efficacia terapeutica.

Valutare sempre le interazioni con altri farmaci: p.e. rifampicina, fluconazolo, ACE-inibitori, beta-bloccanti, antidepressivi, antipsicotici, antidiabetici orali, dicumarolici, ecc. Gli effetti collaterali più frequenti sono: lesioni ulcerative gastroduodenali; tossicità renale; agranulocitosi; inibizione aggregazione piastrinica; broncocostrizione.

Fattori di rischio per la tossicità gastrointestinale da FANS sono: l'età avanzata (> 65 anni); anamnesi positiva per lesioni ulcerative gastroduodenali; uso concomitante di corticosteroidi ed anticoagulanti; impiego di dosaggi elevati di FANS o uso di più FANS contemporaneamente; infezione da *Helicobacter pylori*, colite ulcerosa,



morbo di Crohn; fumo di sigaretta; alcool. In caso di trattamento per lunghi periodi (vedi considerazioni sopraccitate) è indicata la scelta dei FANS meno gastrolesivi e la profilassi farmacologica degli effetti collaterali sul tratto gastro-enterico. Gli inibitori di pompa protonica sembrano fornire un discreto grado di protezione del danno da FANS.

L'Ibuprofene è indicato nella scala OMS per il dolore lieve come farmaco di prima scelta tra i FANS ed è da considerare tra i preferibili del I gradino per il favorevole profilo farmacologico. Il Ketorolac non dovrebbe essere usato per più di 5 giorni e quindi non è una scelta appropriata tra i FANS per il trattamento del dolore cronico.

Nelle terapie croniche eseguire: emocromo completo con piastrine, azotemia, creatininemia, glicemia, transaminasi, bilirubinemia, gammaGT, fosfatasi alcalina, esame urine, sangue occulto nelle feci.

Non vi sono sufficienti evidenze di efficacia clinica nelle sindromi dolorose neoplastiche per gli inibitori selettivi della COX-2.

I FANS non sono efficaci nel dolore neuropatico

Per le caratteristiche del Paracetamolo e dei FANS vedi Allegato 8.

2.2.5 Farmaci adiuvanti

Nella terapia del dolore con il termine "adiuvanti" viene compresa una grande varietà di classi di farmaci assai diverse fra loro, che trovano utilizzo nel completamento della strategia terapeutica insieme ai FANS e agli oppioidi. I farmaci adiuvanti nel dolore cronico oncologico possono essere classificati in base all'effetto (allegato 9) in tre gruppi:

- farmaci con effetto analgesico diretto (p.e. azione stabilizzante la membrana degli anticonvulsivanti, sfruttata nel dolore neuropatico);
- farmaci che riducono gli effetti collaterali degli analgesici consentendo un loro utilizzo a dosi piene;
- farmaci con effetto analgesico indiretto per azione su processi morbosi algogeni (p.e. innalzamento della soglia del dolore da parte di antidepressivi ed ansiolitici).

I farmaci adiuvanti devono adeguatamente essere titolati per raggiungere la dose minima efficace. Per alcuni farmaci la sospensione non deve essere improvvisa onde evitare effetti rebound. Sono numerose le situazioni nelle quali l'utilizzo dei farmaci adiuvanti contribuisce in modo determinante al sollievo dal dolore. In caso di terapia contemporanea con oppioidi e farmaci adiuvanti deve essere valutata la possibile riduzione del dosaggio degli oppioidi per l'efficacia analgesica degli adiuvanti.

I miorilassanti possono essere utili insieme agli analgesici per un breve periodo di tempo per il controllo degli spasmi e del dolore muscolare. Alcuni farmaci, comprese le benzodiazepine ad azione miorilassante, hanno azione centrale e possono esporre al rischio di dipendenza. Ci sono più benefici per un uso sul dolore acuto e per breve termine e non sono raccomandanti per un uso cronico. La Tizanidina è un miorilassante che potrebbe essere usato per periodi di tempo più lunghi come terapia accessoria nella fibromialgia. Il Baclofen può essere utile nel dolore neuropatico parossistico, lancinante, in caso di spasticità muscolare; va usato con cautela nell'insufficienza renale.

Le Benzodiazepine sono efficaci per il trattamento dell'ansia e dello spasmo muscolare associati al dolore acuto, ma danno un minimo beneficio nel trattamento del dolore cronico. Inoltre gli effetti collaterali di sedazione e depressione respiratoria possono limitare la quantità di oppioidi utilizzabile con sicurezza. Inducono dipendenza fisica quando usati per lungo tempo. Gli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRI) sono farmaci di scelta per il trattamento dell'ansia. L'insorgenza dell'effetto terapeutico è lenta e possono essere necessarie diverse settimane per ottenere il massimo beneficio.

Gli antidepressivi triciclici sono impiegati nel dolore neuropatico a dosaggi inferiori rispetto a quelli che trovano impiego nella terapia della depressione (circa il 50%). La loro efficacia si manifesta in 1-2 settimane. Gli antiepilettici sono farmaci di prima scelta nel trattamento del dolore neuropatico. I più utilizzati sono il pregabalin (di prima scelta), la gabapentina (alternativa), e la carbamazepina. È preferibile iniziare con dosaggi ridotti da incrementare progressivamente. Pregabalin. Dose minima efficace: cp 75 1 cp 2 volte al giorno (iniziare, soprattutto nei soggetti anziani, con 25 mg la sera; dopo 3-5 giorni 25 mg x 2/die, poi 50 mg x 2/die aumentando sempre prima la dose serale); il dosaggio può essere aumentato dopo un intervallo di 3 giorni fino ad un massimo di 600 mg/die. Per la gabapentina sono suggerite dosi crescenti da 100-300 mg/die sino a 1500-1800 mg/die per migliorare la tollerabilità. Uno schema di facile applicazione prevede una cp da 300 mg di



gabapentina la sera per tre sere, quindi due cp = 600/mg (una la mattina e una la sera) per altri 3 giorni, quindi 3 cp da 300 mg = 900 mg/die (una cp alle 8.00, una alle 16.00 e una alle 23.00) per altri 3 giorni e così via. Non superare la dose giornaliera di 3600 mg (1200 mg nell'anziano). Se riduzione del dolore maggiore del 50 %, rivalutare dopo 1-2 settimane. Per la carbamazepina dosi iniziali di 100 mg ogni 12 ore, aumentando a 200 mg ogni 12 ore dopo alcuni giorni; dose efficace 100-400 mg ogni 6-8 ore (massimo 1200 mg/die).

L'amitriptilina (*off-label* nel dolore neuropatico; sorvegliare nei soggetti cardiopatici allungamento del QT) ha inoltre dimostrato un effetto analgesico diretto; la dose iniziale di amitriptilina (Laroxyl®, 1 gtt=2 mg) può essere di 20 mg la sera, con incremento di 20 mg ogni 3 giorni fino al raggiungimento del beneficio analgesico; normalmente ciò avviene per dosi di 60 mg/die (in tre somministrazioni giornaliere). Cautela in caso di contemporaneo utilizzo di oppioidi per la possibile tossicità additiva, in particolare negli anziani. Altri antidepressivi impiegati nel dolore neuropatico sono Duloxetina (indicazione nel dolore neuropatico: iniziare 30 mg la sera per 1 settimana poi 30 mg x 2/die) e Venlafaxina.

I corticosteroidi sono utili nelle condizioni a forte componente infiammatoria-edemigena, nelle metastasi ossee, nella infiltrazione o compressione di fibre periferiche o strutture nervose centrali (ipertensione endocranica). Inoltre, migliorano il tono dell'umore e stimolano l'appetito; è raccomandato un monitoraggio continuo degli effetti collaterali. Se il loro effetto analgesico non è evidente vanno sospesi gradualmente. I più usati sono desametasone, metilprednisolone e prednisone. Dosaggi: Desametasone (preferibile per i minori effetti ritentivi) 4-8 mg EV per 1-2 volte/die (anoressia 2-4 mg/die). Metilprednisolone 20-40 mg EV per 1-2 volte/die. Prednisone 0,5-1 mg/Kg/die OS.

I bifosfonati si sono dimostrati efficaci nella terapia del dolore osseo metastatico, insieme alle terapie convenzionali (radioterapia e chemioterapia a scopo palliativo). Il razionale dell'impiego dei bifosfonati nel trattamento delle metastasi ossee e delle loro complicanze sta nella particolare affinità che essi hanno per le sedi scheletriche, e nella loro azione di inibizione dell'attività osteoclastica e di riduzione del processo di riassorbimento osseo. L'assorbimento intestinale dei bifosfonati è scarso ed è ridotto dalla presenza di cibo; per questo motivo è preferita la somministrazione endovenosa. Per esempio il clodronato disodico (300 mg in 500 ml di soluzione fisiologica/die EV per 7 giorni) ha mostrato un moderato effetto analgesico nel dolore osseo.

2.2.6 Altre modalità terapeutiche

In casi selezionati la terapia farmacologica può non essere sufficiente nel controllo del dolore. Dati recenti quantificano la percentuale di pazienti che necessitano di trattamenti neurolitici e di neuromodulazione intorno al 2-5%. Per le suddette terapie su rimanda alle raccomandazioni SIAARTI per il trattamento del dolore cronico nel paziente oncologico. Altre modalità terapeutiche, oltre alla psicoterapia, sono la radioterapia e la chirurgia, in particolare per il trattamento del dolore associato alle metastasi ossee. Nell'ambito delle cure palliative vanno inoltre considerate la fisiokinesiterapia, il massaggio, la musicoterapia, TENS, il supporto spirituale.

2.3 ASSISTENZA CONTINUA

La progressiva riduzione dell'utilizzo delle tecniche chirurgiche ed anestesiolgiche neurolesive nel controllo del dolore è il risultato, oltre che dell'introduzione della morfina per via orale, dell'inizio e sviluppo di modalità organizzative di assistenza palliativa continuativa.

Un modello di intervento continuativo deve consentire, in una determinata area, un'offerta modulare di cure palliative costituita da: cure primarie erogate da personale medico-infermieristico formato in cure palliative; cure palliative specialistiche da parte di personale che si occupa di cure palliative a tempo pieno, in regime residenziale (hospice) e domiciliare (cure palliative domiciliari); programmi di diffusione del modello di "Ospedale senza Dolore"; centri selezionati di terzo livello dove vengono effettuate manovre interventistiche di terapia antalgica per i dolori, di varia natura, che ne necessitano.

La diffusione di una cultura della terapia del dolore e delle cure palliative potrà consentire un risultato sempre più soddisfacente di controllo del dolore, consentendo ai pazienti di essere curati secondo le modalità e all'interno degli assetti assistenziali più appropriati in ciascuna situazione clinica.



3. DEFINIZIONI

Tolleranza: stato in cui, per mantenere l'iniziale effetto analgesico, occorre aumentare la dose del farmaco. La tolleranza, che costituisce un fenomeno fisiologico, maggiore per alcuni oppioidi (morfina) rispetto ad altri (metadone), è da affrontare con la dovuta appropriatezza clinica, ed è responsabile di:

- necessità di incremento dei dosaggi degli oppioidi nel corso del prolungarsi della malattia;
- cosiddetto dolore difficile. E' stato ipotizzato da alcuni autori che i dolori che risentono meno dei farmaci oppioidi e che quindi, fin da subito, necessitano di dosi maggiori di tali farmaci, siano provocati da una sorta di "tolleranza precoce", con un meccanismo per il quale fin dall'inizio i recettori per gli oppioidi siano solo parzialmente sensibile ai farmaci stessi;
- riduzione nel tempo degli effetti collaterali: è il risvolto positivo del meccanismo della tolleranza, che fortunatamente si è dimostrata diversa per gli effetti collaterali e per quelli terapeutici dei farmaci. L'organismo, a parità di dose, risente ancora degli effetti benefici e perde sensibilità agli effetti tossici.

Dipendenza psicologica: comportamento da abuso di farmaci, separato sia dalla dipendenza fisica che dalla tolleranza, caratterizzato dalla necessità compulsiva del farmaco e da eccessiva preoccupazione e bisogno di usarlo. La dipendenza psicologica è un fenomeno del tutto assente nel trattamento del dolore cronico: dati di letteratura attribuiscono a tale problematica un'incidenza dell'ordine di 4 casi su 12.000 pazienti trattati. Un cenno merita la "pseudodipendenza". Si tratta di una sindrome creata dalla cattiva pratica clinica: i pazienti che continuano a fare esperienza di dolore non controllato o di ricomparsa in tempi brevi, manifestano preoccupazione riguardo alla disponibilità di farmaci oppioidi e comportamento di desiderio del farmaco tali da simulare una dipendenza psicologica, che cessa però una volta che il dolore sia ben controllato da un incremento di dose.

Dipendenza fisica: insorgenza di sintomi e segni di astinenza se l'uso dell'oppioide viene interrotto bruscamente o se viene somministrato un oppioide antagonista. La dipendenza fisica certamente si sviluppa in modo universale, ma ha come unica ricaduta clinica pratica la necessità di attenzione e di procedimento prudentemente a gradini nel momento in cui, per effetto delle terapie specifiche o per altri motivi, sia possibile ridurre il dosaggio massimo raggiunto.



4. FARMACI OPIOIDI

Morfina a rilascio immediato (“pronta”)

Morfina cloridrato fiale

- Morfina fiale 10-20 mg SC/IM/EV

Morfina solfato orale

- ORAMORPH® fialoidi 10-30 mg/ 5 ml. ORAMORPH® soluzione orale 20 mg/ml; 10 mg=0,5 ml=8 gocce
ORAMORPH® sciroppo 2 mg/ml; 10 mg=5 ml

La morfina a rilascio immediato (da somministrare ogni 4 ore) è impiegata per individuare la dose giornaliera efficace (titolazione del dosaggio) e come dose di soccorso nel dolore episodico (breakthrough pain). **La somministrazione di morfina per via intramuscolare non è consigliata**; la via sottocutanea rappresenta un'efficace alternativa alla via orale ed è preferibile a quella intramuscolare perché più semplice, meno dolorosa e con assorbimento più regolare. Utilizzando la via sottocutanea la biodisponibilità della morfina aumenta fino al 80%, evitando il metabolismo epatico di primo passaggio. In certe situazioni è preferibile ricorrere alla via sottocutanea continua perché ha una più bassa incidenza di tossicità acuta (sedazione, nausea vomito, confusione), consente di evitare iniezioni ripetute e per la possibilità di somministrare diversi farmaci adiuvanti insieme agli oppioidi consentendo di trattare più sintomi con un'unica infusione, con chiari vantaggi in termini di qualità di vita oltre che di costi.

Il picco delle concentrazioni plasmatiche della morfina a rilascio immediato compare generalmente entro un'ora dalla somministrazione orale, con un'insorgenza relativamente veloce dell'analgesia che dura circa 4 ore. L'emivita di eliminazione plasmatica della morfina è di 2-4 ore, mentre l'equilibrio farmacocinetico si raggiunge entro 4-5 emivite (in 24 ore) dall'inizio del trattamento e dall'aggiustamento della posologia (durata della titolazione del dosaggio). Durante la fase di titolazione del dosaggio con la morfina a rilascio immediato, la dose completa che si somministra ogni 4 ore dovrebbe essere utilizzata anche come dose di “soccorso” nel dolore episodico. Una volta definita la dose giornaliera efficace di morfina a rilascio immediato, si deve somministrare la stessa dose nella formulazione a rilascio prolungato dividendola in 2 somministrazioni.

La sonnolenza diurna, il senso di instabilità e barcollamento e l'obnubilamento mentale compaiono di norma all'inizio del trattamento, ma si risolvono quando i pazienti si stabilizzano (in genere entro pochi giorni). Nella maggior parte dei soggetti trattati con dosi stabili di morfina gli effetti sulle funzionalità cognitive e motorie sono minimi. Anche la nausea e il vomito, che compaiono in circa due terzi dei pazienti all'inizio della terapia (uso di antiemetici), tendono a scomparire. Il principale effetto collaterale cronico della morfina è la stipsi, tanto che è sempre raccomandato l'uso profilattico di un lassativo (non al bisogno).

Nei soggetti con insufficienza renale e/o epatica riduzione della dose.

Rapporto di conversione morfina OS/EV= 3:1 (vedi allegato 5)

Esempi di titolazione del dosaggio della morfina

Non esistono dosi standard predefinite di morfina ad immediato rilascio o studi randomizzati che stabiliscano la dose appropriata; la posologia iniziale viene determinata sulla base dell'anamnesi farmacologica di ogni singolo paziente, sulle sue condizioni cliniche e sull'intensità del dolore. E' raccomandato un monitoraggio continuo dei risultati del trattamento (misurazione intensità), degli effetti collaterali e dell'indice terapeutico.

- Nei pazienti in cui veniva somministrato regolarmente un oppioide minore del secondo gradino della Scala OMS (codeina o tramadolo) iniziare con morfina a rilascio immediato 10 mg ogni 4 ore;
- se si salta il secondo gradino della scala analgesica (p.e. paziente naive, anziani, insufficienza renale o epatica) iniziare con 5 mg ogni 4 ore;
- i pazienti già in terapia con un oppioide del terzo gradino della Scala OMS possono aver bisogno di dosi iniziali più elevate: calcolare la dose di oppioidi assunta nelle 24 ore precedenti (vedi tabelle di equivalenza analgesica) e somministrare una dose pari al 10-20%.

Dopo 24 ore valutare l'effetto analgesico. Se controllo dolore: mantenere stessa dose giornaliera. Se dolore non controllato aumentare la dose del 30-50% rispetto alla dose delle 24 ore precedenti a seconda della intensità del dolore fino all'ottenimento di un buon controllo del sintomo (p.e. l'aumento deve essere maggiore nel dolore severo vs moderato). A questo punto si calcola la dose totale delle 24 ore che ha permesso di raggiungere una analgesia soddisfacente per il paziente (e libera da effetti collaterali importanti) e la si somministra ogni 12 ore



con la morfina a rilascio prolungato. Se la prima dose causa sedazione (paziente molto sonnolento, libero dal dolore) ridurre la dose successiva del 50%.

In caso di dolore episodico somministrare una dose di soccorso uguale alla dose somministrata ogni 4 ore (1/6 della dose giornaliera): p.e. dose/die morfina pari a 60 mg, dose di soccorso fialoide/sc10 mg. La dose successiva va comunque somministrata all'orario previsto.

Morfina a rilascio prolungato

- MS CONTIN® - TWICE®: morfina solfato; TICINAN® (morfina cloridrato): cp 10-30-60-100 mg

Le compresse, da somministrare ogni 12 ore, devono essere deglutite intere e non spezzate.

In alcuni pazienti che ricevono la morfina a rilascio prolungato l'analgesia non si mantiene per le 12 ore previste; di conseguenza, il trattamento va somministrato, solo in questi casi, ogni 8 ore.

La morfina a rilascio prolungato deve essere utilizzata per il trattamento di mantenimento. Passaggio a formulazioni a rilascio prolungato: dosaggio morfina "pronta" uguale a quello delle 24 ore diviso in due somministrazioni; oppure dose totale delle 24 ore in microinfusore per via sottocutanea.

Le formulazioni di morfina a rilascio prolungato producono il picco delle concentrazioni plasmatiche con una insorgenza ritardata dopo 2-6 ore; il picco è attenuato e l'analgesia dura 12-24 ore. Ciò significa che con la morfina a rilascio prolungato è più difficile valutare velocemente l'efficacia dell'analgesia e procedere ad aggiustamenti posologici in fase di induzione, dove deve essere utilizzata la morfina a rilascio immediato.

I pazienti stabilizzati con la morfina orale a rilascio prolungato devono comunque poter disporre al bisogno di morfina a rilascio immediato per il trattamento del dolore episodico.

Non presentando effetto tetto, la dose può essere aumentata fino a raggiungere l'effetto terapeutico: la dose giornaliera efficace può variare da 20 a 2000 mg. Due terzi dei pazienti oncologici con dolore moderato-grave hanno un buon controllo del dolore con dosi fino a 200 mg/die di morfina orale (100 mg ogni 12 ore di morfina a rilascio prolungato); i restanti pazienti necessitano di dosi più elevate (sino a 600 mg di morfina a rilascio prolungato ogni 12 ore). Nella quasi totalità dei casi la necessità di incrementare la dose è la conseguenza della progressione della malattia.

La dipendenza nei pazienti trattati a scopo antalgico, a differenza delle assunzioni di oppiacei per tossicodipendenza, è molto rara. La dipendenza psicologica (necessità compulsiva del farmaco) è addirittura trascurabile, con una frequenza dello 0.04%. Per prevenire la dipendenza fisica, in pazienti non oncologici terminali, (sintomi e segni clinici da astinenza) si può attuare una riduzione scalare del dosaggio del 50% per 2-3 giorni fino a sospensione definitiva. Riduzione della dose nell'insufficienza epatica e renale.

Ossicodone

E' disponibile in formulazioni orali sia a rilascio immediato in associazione con paracetamolo (Depalgos®) sia a rilascio modificato (Oxycontin®) da solo.

- DEPALGOS® Ossicodone cloridrato a rilascio immediato cp 5-10-20 mg associato a Paracetamolo alla dose fissa di 325 mg.

Dosaggio: 1 cp ogni 6 ore; non superare i 4 g di paracetamolo o 80 mg di Ossicodone

- OXYCONTIN® Ossicodone cloridrato a rilascio modificato cp 5-10-20-40-80 mg

Dosaggio: 1 cp ogni 12 ore. Le compresse devono essere deglutite intere e non spezzate, indipendentemente dall'assunzione di cibo. Nella formulazione a rilascio modificato l'ossicodone ha un assorbimento bifasico: il 38% è assorbito in 40 minuti e produce effetto analgesico in 1-1.5 ore, il 62% viene assorbito dopo 6 ore e mantiene ed un'efficacia terapeutica per 12 ore.

L'ossicodone è un oppioide semisintetico, agonista puro, simile alla morfina in termini di analgesia e di effetti indesiderati. Data la sua migliore disponibilità sistemica (circa 60-90%), la dose equianalgescica di ossicodone orale è compresa tra metà e due terzi di quella della morfina *per os*. Rappresenta una alternativa efficace alla morfina per OS se il paziente manifesta effetti indesiderati intollerabili con la morfina orale a rilascio prolungato; meglio tollerato nei soggetti anziani. E' riportata una minore incidenza di allucinazioni, confusione e sedazione rispetto a dosi equianalgesciche di morfina. Nell'insufficienza renale ed epatica è consigliato ridurre dosaggio del 50%.

Equianalgescia rispetto alla morfina (vedi allegato 5): 10 mg ossicodone = 20 mg morfina OS

L'ossicodone cp, da solo o in associazione al paracetamolo, è prescrivibile al dosaggio di 5 e 10 mg su ricetta medica non ripetibile o su ricetta regionale SSN.



Idromorfone

- JURNISTA® Idromorfone cloridrato cp 4-8-16-32 mg a rilascio prolungato

Le compresse, da assumere ogni 24 ore, devono essere deglutite intere e non spezzate, indipendentemente dall'assunzione di cibo.

L'idromorfone è un oppioide semisintetico, agonista puro dei recettori μ , dotato di proprietà farmacologiche e farmacocinetiche molto simili a quelle della morfina ed una potenza 5-10 volte superiore (i dati della letteratura sull'equianalgesia non sono univoci). In uno studio multicentrico controllato non sono state rilevate differenze significative tra l'idromorfone e la morfina in termini di efficacia e di effetti indesiderati se vengono utilizzati in dosi equianalgesiche. Le concentrazioni plasmatiche di picco di idromorfone a rilascio prolungato vengono raggiunte entro 13-16 ore, con un'emivita di 11 ore. E' un'alternativa efficace alla morfina nei pazienti che hanno bisogno di alte dosi di morfina, dopo titolazione con morfina "pronta", o presentano effetti indesiderati intollerabili con la morfina orale a rilascio prolungato. Nell'insufficienza renale ed epatica è consigliato ridurre dosaggio del 50%.

Equianalgesia rispetto alla morfina (vedi allegato 5): idromorfone cloridrato cp 8 mg = 60 mg morfina OS (nella scheda tecnica è riportato un rapporto equianalgesico 1:5).

Fentanyl

E' disponibile in cerotto transdermico, pastiglie OS, fiale EV (uso in anestesia).

- DUROGESIC® fentanyl cerotto transdermico 25-50-75-100 $\mu\text{g}/\text{ora}$
- MATRIFEN® fentanyl cerotto transdermico 12-25-50-75-100 $\mu\text{g}/\text{ora}$

Fattore di conversione fentanyl cerotto/morfina OS = 100:1

Cerotto fentanyl 25 $\mu\text{g}/\text{ora}$ = 600 $\mu\text{g}/\text{die}$ = 0,6 mg/die fentanyl = 60 mg morfina orale. Empiricamente, fentanyl transdermico 25 $\mu\text{g}/\text{ora}$ = circa 25 mg morfina im/sc nelle 24 ore.

Il fentanyl è un oppiaceo semi-sintetico, un noto anestetico endovenoso e un farmaco analgesico 80-100 volte più potente della morfina parenterale. Non viene utilizzato per bocca perché subisce velocemente un marcato metabolismo di primo passaggio. Il basso peso molecolare e l'elevata liposolubilità del fentanil facilitano l'assorbimento cutaneo. Dopo l'applicazione del cerotto, il fentanil transdermico non è individuabile nella circolazione sistemica per 1-2 ore, ma poi i livelli sierici aumentano, con effetti analgesici evidenti entro 8-16 ore, mentre l'equilibrio farmacocinetico si raggiunge alla settantaduesima ora. La dose di fentanil transdermico non deve essere aumentata, in caso di effetto insufficiente, prima di 48 ore, preferibilmente 72 ore.

Il cerotto si cambia ogni 72 ore; in un numero variabile (14-23%) di pazienti l'effetto può essere ridotto nel periodo 48-72 ore; in questi casi si può ridurre l'intervallo di sostituzione a 60 ore invece di 72.

Si crea un deposito intradermico di fentanyl e dopo la rimozione del cerotto i livelli sierici scendono al 50% solo dopo 16 ore. **Quando si passa dal fentanil transdermico alla morfina orale, si deve assumere la prima dose 16-24 ore dopo la rimozione del cerotto;** viceversa, quando si applica il primo cerotto, si deve assumere l'ultima dose di morfina a lento rilascio.

Il fentanyl transdermico non può essere considerato come farmaco di prima scelta nella gestione del dolore cronico oncologico, ma come una possibile alternativa nei soggetti in cui non è praticabile la morfina (p.e. per effetti collaterali non trattabili quali vomito e stipsi, per insufficienza renale, disfagia), che presentano dolore stabilizzato (pazienti non in progressione di malattia) e che hanno manifestato una tolleranza agli oppioidi. Ha rivelato una maggiore compliance vs morfina OS. Nonostante la durata d'azione di 3 giorni rappresenti un indubbio vantaggio per i pazienti con esigenze oppiacee stabili, può complicare la gestione dei malati con dolore incostante, la cui necessità di oppiacei è fluttuante. E' possibile usare la morfina a rilascio immediato come farmaco al bisogno in caso di dolore episodico (per calcolare dose al bisogno vedi allegato 5). Sperimentazioni controllate hanno dimostrato che il fentanil transdermico provoca meno stipsi della morfina OS. Dosaggio ridotto nell'insufficienza epatica.

Nei soggetti *naive*, se non possibile titolazione con morfina pronta, iniziare con cerotto 12 mcg. Il cerotto a matrice da 25 mcg si può tagliare (uso *off-label*). Il passaggio dalla dose di 25 mcg/ora a quella di 50 $\mu\text{g}/\text{ora}$, comportando il raddoppio del dosaggio dell'oppiaceo, è a volte associato a comparsa di effetti collaterali significativi, in particolare nei soggetti anziani. In questi casi è consigliato ricorrere all'uso della morfina come dosaggio intermedio (p.e. aggiungere 30 mg morfina OS nelle 24 ore prima di passare al dosaggio di 50 $\mu\text{g}/\text{ora}$);



infatti, in caso di dolore non controllato la dose di oppioide deve essere aumentata del 30-50% rispetto alla dose delle 24 ore precedenti.

Un paziente che usa fentanyl transdermico può avere un improvviso e in alcuni casi pericoloso aumento nella concentrazione corporea di fentanyl (**Alert FDA**) se: utilizza altri sedativi, consuma alcool, presenta un aumento della temperatura corporea o è esposto a fonti di calore esterno, oppure utilizza farmaci che ne aumentano l'emivita (p.e. inibitori del citocromo P450 3A4 quali quali gli Inibitori delle Proteasi, ecc.).

L'assorbimento del fentanyl transdermico dipende dallo spessore della cute.

- ACTIQ® Fentanil citrato trans mucoso orale: pastiglie (lecca-lecca) 200-400-600-800-1200-1600 µg

Il farmaco è incorporato su un apposito applicatore di plastica che consente di collocarlo contro la guancia e di muoverlo per facilitarne la dissoluzione, senza succhiarlo o masticarlo. Grazie alla sua liposolubilità, il fentanyl viene assorbito in parte attraverso la mucosa orale determinando una rapida comparsa di azione: il fentanyl citrato trans mucoso orale induce velocemente l'analgesia in 5-15 minuti e ha una durata d'azione breve di circa 2 ore. Deve essere utilizzato esclusivamente per il controllo del dolore episodico; non facile compliance. Dose equianalgessica di Fentanil citrato trans mucoso orale 200 µg = 6-12 mg morfina OS=2-4 mg morfina EV.

Iniziare con la dose di 200 µg (400 µg nei pazienti tolleranti ad alte dosi di oppiacei, se non anziani); se non efficacia dopo 30 minuti aumento progressivo del dosaggio. La dose di soccorso nel dolore episodico deve essere titolata (valutare l'efficacia dopo 15-30 minuti dalla somministrazione). Monitorare insorgenza di depressione respiratoria, soprattutto nei pazienti non tolleranti ad alte dosi di oppiacei. Un'assunzione giornaliera superiore a 2 pastiglie potrebbe indicare la necessità di modificare la terapia antalgica di fondo.

Costo dose 200 µg 10 volte superiore rispetto a dose equivalente di morfina a rilascio immediato (un euro).

Buprenorfina

- TEMGESIC® Buprenorfina f IM/EV 0,3 mg, cp sublinguali 0,2 mg
- TRANSTEC® Buprenorfina cerotti transdermici 35-52,5-70 µg/ora

Agonista parziale che a bassi dosaggi (cp 0,2 mg 3 volte/die) è considerato alternativo alla codeina. Una dose di 0,4 mg buprenorfina sublinguale (equivalente a 0,3 mg parenterale) è equianalgessica a 10 mg morfina OS.

Dopo somministrazione sublinguale inizio azione a 15 minuti; picco a due ore; durata d'azione 6-9 ore.

Via parenterale picco a 30 minuti; durata d'azione 4-7 ore

Via transdermica: inizio azione 12-24 ore, durata azione 72 ore.

Effetto tetto per somministrazione sublinguale e parenterale; oltre la dose tetto (2 mg/die) depressione respiratoria con necessità di alte dosi di naloxone (allegato 7). **Funge da antagonista se somministrato contemporaneamente ad un altro oppioide agonista puro**; quando si passa da buprenorfina OS/parenterale alla morfina orale, si deve assumere la prima dose 8 ore dopo l'assunzione di buprenorfina.

Attualmente scarse indicazioni nel trattamento del dolore cronico per le vie sublinguale e parenterale; utilizzo come farmaco iniziale nell'urgenza al posto della morfina. La via transdermica non è raccomandata come terapia di prima linea nel controllo del dolore oncologico da moderato a grave; alternativa nei soggetti in cui non è praticabile la morfina OS e che presentano dolore stabilizzato, e nei soggetti anziani (insufficienza epatica e renale).

Non effetto tetto per via transdermica. Il cerotto si cambia ogni 84 ore (3,5 giorni); la dose di buprenorfina transdermica non deve essere aumentata, in caso di effetto insufficiente, prima di 72 ore. Quando si passa da buprenorfina transdermica alla morfina orale, si deve assumere la prima dose 24 ore dopo la rimozione del cerotto. Dosaggio invariato nell'insufficienza renale, ridotto nell'insufficienza epatica.

Nei soggetti *naive*, se non possibile titolazione con morfina pronta, iniziare con metà cerotto da 35 mcg (uso *off-label*; si può tagliare).

Principio attivo rilasciato ~ dose giornaliera buprenorfina = dose equianalgessica morfina OS 24 ore:

- 35 µg /ora ~ 0,8 mg/die buprenorfina=morfina OS 60 mg
- 52,5 µg /ora ~ 1,2 mg/die buprenorfina=morfina OS 90 mg
- 70 µg /ora ~ 1,6 mg/die buprenorfina=morfina OS 120 mg



Metadone

- Metadone cloridrato soluzione orale flaconi 10-20-40-80 mg; f 10 mg
- Opiioide sintetico che agisce anche come antagonista dell'N-Metil-D-Aspartato (NMDA). Vi è una discrepanza tra la durata del suo effetto analgesico iniziale (4-6 ore) e la sua emivita di eliminazione plasmatica che dura in media 24 ore, con un range di 17-100 ore. Il farmaco si accumula con la somministrazione cronica, il che significa che gli intervalli di somministrazione dovrebbero essere di almeno 8 ore per evitare possibili effetti indesiderati. In caso si somministri il metadone dopo aver utilizzato un altro oppiaceo, è spesso difficile determinare la dose equianalgesica, soprattutto in pazienti tolleranti ad alte dosi di oppiacei (vedi allegato 5). Onset dopo somministrazione in 30-60 minuti (durata 4-7 ore). Rispetto ad altri oppioidi il suo uso è più difficile per marcate differenze interindividuali riguardo: emivita, potenza analgesica relativa, durata di azione. E' indicato nel dolore severo in caso di insufficienza renale e nella rotazione degli oppioidi. Più efficace della morfina in caso di dolore neuropatico (recettori NMDA). Il metadone presenta uno spettro più ampio di affinità per i siti recettoriali e può controllare un dolore che risponde scarsamente a dosi alte di morfina (p.e. 1000 mg o più nelle 24 ore) con delle dosi relativamente inferiori (rotazione degli oppioidi). Dosaggio invariato nell'insufficienza epatica, ridotto nell'insufficienza renale.
- Dose standard di partenza (paziente naive): 3-5 mg ogni 8 ore. Dose abituale di mantenimento: 7-10 mg ogni 8 ore. Dolore non controllato: aumento della dose di 1/3.

Codeina

La codeina in Italia è prodotta in associazione con paracetamolo.

- COEFFERALGAN® cp; TACHIDOL® buste: associazione di codeina 30 mg + paracetamolo 500 mg
- E' un alcaloide dell'oppio dotato di 1/10 della potenza antalgica della morfina (100 mg codeina=10 mg morfina OS). Gran parte dell'analgesia è da attribuire alla formazione di morfina e suoi metaboliti. Presenta effetto tetto: 360 mg/24 ore. Più costipante della morfina.
- La codeina è in associazione con paracetamolo a dosaggi reciproci non completamente logici (il paracetamolo è sovradosato rispetto al dosaggio di codeina); ciò ne limita l'uso poiché spesso non è possibile raggiungere il dosaggio efficace per la tossicità del farmaco associato (è bene non superare i 3-4 g/die di paracetamolo). **Non è raccomandato l'uso contemporaneamente con un altro oppioide agonista puro del III gradino OMS.**
- Dosaggio: 1 cp ogni 4 ore; 2 cp ogni 8 ore
- L'associazione codeina/paracetamolo (COEFFERALGAN®) è prescrivibile su ricetta medica non ripetibile da compilare insieme a ricetta regionale SSN.

Tramadolo

- CONTRAMAL® - FORTRADOL® - PRONTALGIN®:
 - "a rilascio immediato": cp 50 mg; fiale 50-100 mg IM/EV/SC; gocce 10% (1 gt = 2,5 mg); supposte 100 mg.
 - "a rilascio prolungato": cp SR 100-150-200 mg.
- Opiioide di sintesi, agonista debole. Possiede attività sul dolore neuropatico simile agli antidepressivi triciclici. In alcuni pazienti ha un'efficacia scarsa per scarsa metabolizzazione. Il naloxone contrasta solo parzialmente l'effetto analgesico del tramadolo.
- Equianalgesia rispetto alla morfina (vedi allegato 5): OS 1/5 (100 mg tramadolo=20 mg morfina OS); via parenterale 1/10 (100 mg tramadolo=10 mg morfina OS). Presenta effetto tetto: 400 mg/24 ore.
- Titolare con formulazione "a rilascio immediato" prima di passare alle formulazioni a rilascio prolungato (SR), più efficaci nel dolore cronico. **Non è raccomandato l'uso contemporaneamente con un altro oppioide agonista puro del III gradino OMS.**
- Dosaggio: 50-100 mg ogni 6-8 h nelle formulazioni "a rilascio immediato"; 100 mg due volte al giorno nelle preparazioni a rilascio prolungato (SR) fino ad un massimo di 200 mg x 2. Se il dolore persiste o aumenta o in caso di intolleranza al tramadolo passare subito agli oppioidi. Nei soggetti anziani, nell'insufficienza epatica e renale non superare la dose giornaliera di 200 mg.
- Nell'uso cronico sospensione graduale
- Il tramadolo è prescrivibile su ricetta regionale SSN (nota AIFA 3).



Tramadolo in associazione con paracetamolo

- COLIBRI® PATROL® (classe C): tramadolo 37,5 mg + paracetamolo 325 mg. Dosaggio 1 cp x 2-3/die, fino a 2 cp x 3/die

Un'alternativa efficace (con farmaci in classe A) è quella di sciogliere una cp di paracetamolo 1 g effervescente in un bicchiere d'acqua e poi aggiungere tramadolo gocce 10% 8-10 gtt (1 gt = 2,5 mg). Aumentare, se non efficace, 2 gtt per somministrazione sino a 20 gtt; massimo tre somministrazioni al giorno.



BIBLIOGRAFIA PRINCIPALE

- World Health Organization. Cancer pain relief with a guide to opioid availability, 2nd edition. WHO: Geneva, 1996.
- Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1996; 15: 1124-1132.
- Ventafridda V, Caraceni A, Sbanotto A. Cancer pain management. *Pain Reviews*, 1996; 3: 153-179.
- O'Neill B, Fallon M. ABC of palliative care: Principles of palliative care and pain control. *BMJ* 1997; 315: 801-804.
- Doyle D, Hanks GWC, MacDonanld N, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1998.
- Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain-Rationale and Clinical Aspects, *Cancer*, 1999; 86: 1856-1866.
- Ministero della Sanità. Documento di linee guida per la realizzazione dell'“Ospedale senza dolore”. *Gazzetta Ufficiale* n. 149 del 29 giugno 2001.
- Allan L, Hays H, Jensen NH, et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001; 322: 1-7.
- Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to Manage the Adverse Effects of Oral Morphine: An Evidence-Based Report. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2542-2554.
- Hanks GW, De Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-593.
- Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD003447.
- Ministero della Salute - Conferenza Stato Regioni - Fondazione Gigi Ghiotti. Approccio globale al dolore cronico. Maggio 2002 (vedi <http://www.ministerosalute.it/resources/static/primopiano/sollievo/opuscolo.doc>. Visitato il 12/02/09).
- Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, et al. Pain Measurement Tools and Methods in Clinical Research in Palliative Care: Recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Management* 2002; 23:239-255.
- Kalso E, Allan L, Dellemljn PLI, et al. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain* 2003; 7: 381-386.
- Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD004847.
- McNicol ED, Strassels S, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDS or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD005180.
- Ambrosio F, Paoletti F, Savoia G, et al. SIAARTI recommendations on the assessment and treatment of chronic cancer pain. *Minerva Anestesiol* 2003;69: 697-729.
- Ballantyne JC, Mao J. Opioid Therapy for Chronic Pain. *N Engl J Med* 2003; 349: 1943-1953.
- Gordon DB, Dahl JL, Miaskowski C, et al American Pain Society Recommendations for Improving the Quality of Acute and Cancer Pain Management. *Arch Intern Med*. 2005;165:1574-1580.
- Aronoff GM, Brennan MJ, Pritchard DD, Ginsberg B. Evidence-Based Oral Transmucosal Fentanyl Citrate (OTFC®) Dosing Guidelines. *Pain Med* 2005; 6: 305-314.
- Zeppetella G, Ribeiro MDC. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004311.
- Reid CM, Martin RM, Sterne JAC, et al. Oxycodone for Cancer-Related Pain. Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:837-843.
- Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD006146.
- Amadori D, Corli O, De Conno F, Maltoni M, Zucco F. *Libro italiano di cure palliative*. Milano: Poletto Editore, 2007.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-251.



- Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD003868.
- Mercadante S. Opioid titration in cancer pain: A critical review. *Eur J Pain* 2007; 11: 823-830.
- ESMO. Management of cancer pain: Esmo Clinical Recommendations. *Ann Oncol* 2007 18 (Suppl 2): ii92-ii94.
- Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Evidence-Based Interventions to Improve the Palliative Care of Pain, Dyspnea, and Depression at the End of Life: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 148:141-146.
- 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 Practice* 2008, 8: 287-313.
- Noble M, Tregear SJ, Phil D, et al. Long-Term Opioid Therapy for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 214-228.
- Davies AN, Dickman A, Reid C, et al. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009; 13: 331-338.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain. Version 1.2008. 2008 National Comprehensive Cancer Network, Inc.



Allegato 1



Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
“Lazzaro Spallanzani”
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

SCALA NUMERICA PER LA VALUTAZIONE DEL DOLORE

Sig.ra / Sig. _____ Letto |_|_|

Divisione _____

Cara Signora / Caro Signore

In questa scala che va da 0 a 10, 0 indica nessun dolore e 10 indica il dolore più forte che lei possa immaginare.

Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive quanto dolore ha in questo momento.

Data |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_| ora |_|_|_|_|

Nome operatore _____ Medico |_| Infermiere professionale |_|

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nessun dolore

Il dolore più forte che possa immaginare

Data |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_| ora |_|_|_|_|

Nome operatore _____ Medico |_| Infermiere professionale |_|

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nessun dolore

Il dolore più forte che possa immaginare

Data |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_| ora |_|_|_|_|

Nome operatore _____ Medico |_| Infermiere professionale |_|

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nessun dolore

Il dolore più forte che possa immaginare



Allegato 2



Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
“Lazzaro Spallanzani”
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

QUESTIONARIO PER LA VALUTAZIONE DEL DOLORE

Sig.ra / Sig. _____ Letto |_|_|

Divisione _____

Data |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_| ora |_|_|_|_|

Nome operatore _____ Medico |_| Infermiere professionale |_|

Cara Signora / Caro Signore

Le chiediamo di riempire il seguente questionario al fine di meglio individualizzare la terapia del dolore, se presente, più efficace per Lei. Consideri che questo non è un esame e che non ci sono risposte giuste o sbagliate. Non esiti a formulare ogni domanda necessaria a chiarire eventuali dubbi circa il questionario. Grazie.

- Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive **l'intensità del suo dolore peggiore nelle ultime 24 ore**
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare
- Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive **l'intensità del suo dolore più lieve nelle ultime 24 ore**
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare
- Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive **l'intensità del suo dolore in media nelle ultime 24 ore**
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare
- Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive **quanto dolore ha in questo momento**
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nessun dolore Il dolore più forte che possa immaginare



Allegato 3



Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
“Lazzaro Spallanzani”
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

QUESTIONARIO PER LA VALUTAZIONE DEL DOLORE NEI PAZIENTI CON DEFICIT COGNITIVI

Sig.ra / Sig. _____ Letto |__|__|

Divisione _____

Data |__|__||__|__||__|__|__|__| ora |__|__|__|__|

Nome operatore _____ Medico |__| Infermiere professionale |__|

Come usare la scala: mentre si osserva il soggetto, dare un punteggio alle domande da 1 a 6

1. Vocalizzazione

p.e.: gemiti, lamenti, pianto

Assente 0 Lieve 1 Moderato 2 Severo 3 |__|

2. Espressioni facciali

p.e.: aspetto teso, aggrottamento delle ciglia, espressione spaventata

Assente 0 Lieve 1 Moderato 2 Severo 3 |__|

3. Cambiamenti nel linguaggio del corpo

p.e.: agitazione, posizioni di difesa di parte del corpo, atteggiamenti di allontanamento

Assente 0 Lieve 1 Moderato 2 Severo 3 |__|

4. Cambiamenti nei comportamenti

p.e.: stato confusionale, rifiuto del cibo, alterazioni dei comportamenti abituali

Assente 0 Lieve 1 Moderato 2 Severo 3 |__|

5. Alterazioni fisiologiche

p.e.: alterazione della temperatura corporea, del polso o pressione arteriosa, sudorazione, rossore o pallore

Assente 0 Lieve 1 Moderato 2 Severo 3 |__|

6. Alterazioni corporee

p.e.: lesioni della cute, lesioni da pressione, artrite, contratture, pregresse lesioni

Assente 0 Lieve 1 Moderato 2 Severo 3 |__|

Punteggio totale del dolore |__|__|

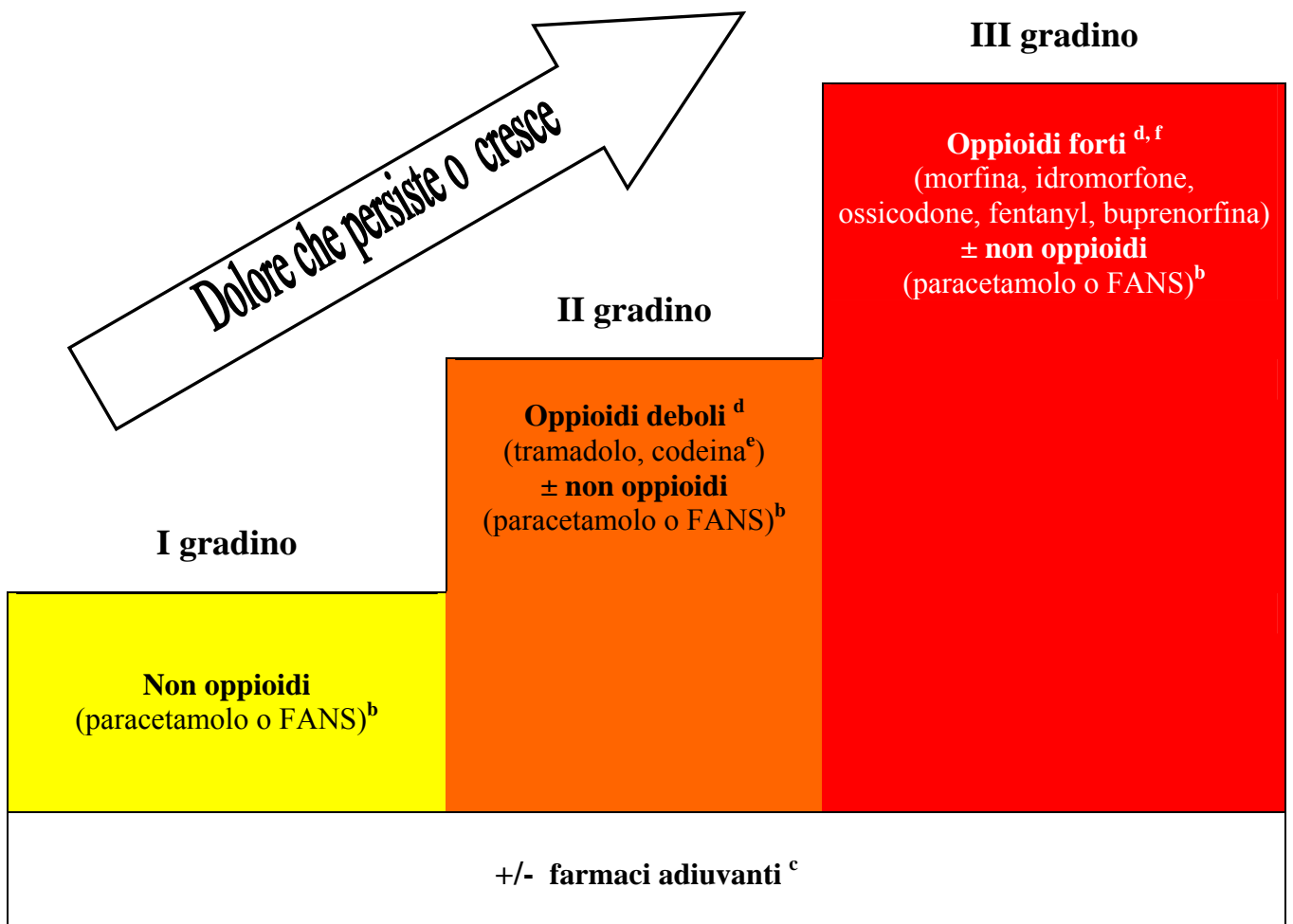
0-2 nessun dolore; 3-7 dolore lieve; 8-13 dolore moderato; > 14 dolore severo



Allegato 4

Scala analgesica dell'Organizzazione Mondiale della Sanità^a

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
lieve				moderato		severo			



^a vedi Par. 2.1-2.2

^b Par. 2.2.4

^c Allegato 9

^d Par. 2.2

^e La codeina in Italia è prodotta in associazione con paracetamolo

^f Fentanyl transdermico, pur non incluso nella scala OMS, deve essere considerato un oppioide del III gradino

**Allegato 5 - Analgesici oppioidi: dosi equianalgesiche, emivita e durata di azione**

Farmaco	Dose (mg) equianalgesica a 10 mg IM/SC di morfina		Rapporto IM/SC:OS	Emivita (ore)	Durata di azione (ore)
	IM/SC	OS			
Morfina	10	20-30	2/3:1 ^a	2-3.5	3-6
Codeina	130	200	1.5:1	2-3	2-4
Ossicodone ^b	15	30	2:1	3-4	2-4
Idromorfone ^b	1.5	7.5	5:1	2-3	2-4
Metadone	-	5-10 ^c	2:1	15-120	4-8
Fentanyl	0.1 ^d	^e	-	1-2	1-3
Tramadol	100	120	1.2:1	5-6	4-6
Buprenorfina ^f	0.4	0.8	-	2-3	6-9

^a rapporto conversione morfina OS:EV = 3:1

^b formulazioni a rilascio immediato. Vedi Par. 4

^c Nel passaggio da morfina a metadone il fattore di conversione (dati non conclusivi) è dose-dipendente; per dosaggi di morfina per via orale maggiori di 300 mg/die è stato suggerito un fattore di 12 (morfina per os 1200 mg = metadone per os 100 mg), fra 90 e 300 mg un fattore di 8 (morfina per os 240 mg = metadone 30 mg), sotto i 90 mg un fattore di 4 (morfina per os 80 mg = metadone per os 20 mg).

^d Empiricamente, fentanyl transdermico 25 µg/ora = circa 25 mg morfina im/sc nelle 24 ore (vedi Par. 4)

^e Dose equianalgesica di Fentanyl citrato orale transmucoso 200 µg = morfina OS 6-12 mg = morfina EV 2-4 mg

^f via sublinguale

Modificato da: Doyle D, Hanks GWC, MacDonanld N, eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford: Oxford University Press, 1998.

Dose equianalgesica/die	Costo SSN per un mese di trattamento (€)
60 mg di morfina orale	33,6
30 mg di ossicodone al giorno	52,4
8 mg di idromorfone al giorno	67,1
25 microgrammi di fentanyl transdermico l'ora	49,1
35 microgrammi di buprenorfina transdermica l'ora	74,3
300 mg tramadol orale	38,2



Allegato 6. Forza e consistenza della prova che classifica l'evidenza per ciascuna raccomandazione delle linee guida dell'Associazione Europea per le Cure Palliative* (Par 2.2.2)

- A** richiede almeno una sperimentazione randomizzata controllata che rientri nella letteratura di buon livello e di provata consistenza relativa alla raccomandazione specifica (livelli di evidenza Ia e Ib)
- B** richiede la disponibilità di studi clinici ben condotti, ma non di sperimentazioni cliniche randomizzate sull'argomento della raccomandazione (livelli di evidenza IIa, IIb e III)
- C** richiede l'evidenza proveniente da opinioni o rapporti di comitati di esperti e/o dalle esperienze cliniche di autorità riconosciute. Indica la mancanza di studi clinici di qualità direttamente applicabili (livello di evidenza IV)

Categorie di evidenza

- Ia evidenza proveniente da metanalisi e sperimentazioni randomizzate controllate
- Ib evidenza proveniente da almeno una sperimentazione randomizzata controllata
- IIa evidenza proveniente da almeno uno studio controllato senza randomizzazione
- IIb evidenza proveniente da almeno un tipo di studio quasi sperimentale
- III evidenza proveniente da studi descrittivi non sperimentali, quali gli studi comparativi, gli studi caso-controllo e gli studi di correlazione
- IV evidenza proveniente da opinioni o rapporti di comitati di esperti o dalle esperienze cliniche di autorità riconosciute o da entrambi

* secondo l'uso da parte della Agency for Healthcare Research and Quality USA



Allegato 7 - Effetti collaterali degli oppioidi e possibili strategie per il loro controllo

Nausea e vomito	Idratazione (favorisce la "diluizione" dei metaboliti e l'escrezione urinaria)	Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide*	Antiemetici: - metoclopramide - aloperidolo - clorpromazina - ondansetron
Stipsi	Idratazione; incoraggiare, se possibile, l'esercizio e la deambulazione	Rotazione dell'oppioide* e/o (meno efficace) della via di somministrazione	Dieta con fibre Lattulosio o Senna Macrogol
Sedazione	Idratazione, riduzione dose oppioide, sospendere o ridurre: ipnotici, benzodiazepine, FANS, e altri farmaci attivi sul SNC	Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide*	Usare Naloxone solo se depressione respiratoria
Disturbi cognitivi	Idratazione, riduzione dose oppioide, sospendere o ridurre ipnotici, benzodiazepine, FANS, ranitidina e altri farmaci attivi sul SNC	Rotazione dell'oppioide*	Farmaci adiuvanti: aloperidolo metotrimprazina clorpromazina midazolam SC
Mioclonie	Idratazione	Rotazione dell'oppioide*	Farmaci adiuvanti: baclofen, diazepam, clonazepam, midazolam, valproato, dantrolene sodico
Prurito	Idratazione	Rotazione dell'oppioide* e/o (meno efficace) della via di somministrazione	Farmaci adiuvanti antiistaminici: cloferiramina, dimetindene, cetirizina. 5-HT-3 antagonisti
Depressione respiratoria	Ridurre o sospendere l'oppioide, sospendere o ridurre tutti i farmaci ad azione sul SNC	Ventilazione assistita se frequenza respiratoria < 8/min, paziente cianotico, coma	Monitorare SaO ₂ . Somministrare FiO ₂ . Diluire Naloxone una fiala 0,4mg in 10 ml sol. fisiologica, somministrare 0,5-1 ml EV ogni 2 minuti fino a soddisfacente respirazione; se necessario praticare boli ulteriori per la breve emivita del naloxone

* Non sostituire mai un oppioide forte con uno debole. Quando si passa da un oppioide meno potente ad uno più potente, attenersi al valore del 50% della dose equianalgescica (allegato 5). Quando si ruota fra oppioidi equipotenti, attenersi al 75% dei valori teorici, sempre trattando il dolore con dosi di soccorso.
La pratica e le modalità per la rotazione degli oppioidi non si basano su studi clinici controllati.

**Allegato 8 – Paracetamolo e farmaci antinfiammatori non steroidei ^a**

Principio attivo Nome commerciale ^b	Emivita (ore)	Durata d'azione (ore)	Dosaggio giornaliero orale mg ^c	Dose giornaliera massima mg ^d	Commenti
Paracetamolo Efferalgan® Perfalgan® Tachipirina® Generico cp/supp 250/500/1000 mg f 1000 mg	2-4	4-6	1000 x 2-4 ^e	4000	Analgesico non oppioide di prima scelta nella scala OMS per il dolore lieve. Effetti collaterali infrequenti; indicato in particolare nei casi di diatesi emorragica, trombocitopenia, ulcera peptica.
Acido acetilsalicilico Aspirina® Flectadol® cp 400/500 mg; f 500- 1000 mg	3-5 ^f	4-6	500 x 6 1000 x 4	6000	Prototipo dei FANS, indicato nella scala OMS per il dolore lieve. L'effetto dell'aspirina sull'attività piastrinica non è reversibile.
Ibuprofene Brufen® Spidifen® cp-bust 400-600	2	6	400 x 4 600 x 3	1800	Indicato nella scala OMS per il dolore lieve come prima scelta tra i FANS; basso rischio di tossicità gastrointestinale
Diclofenac Voltaren® cp 50/75/100 mg; supp 100 mg; f 75 mg	2	8	50 x 3	150	Indicato nella scala OMS per il dolore lieve come alternativa tra i FANS.
Ketoprofene Generico, Orudis® cp 50 mg cp 200 mg RP f 100 mg	2-3	8-12	50 mg x 4	300	Frequenti effetti collaterali
Naprossene Naprosyn® cp 250/500 mg supp 250/500 mg	12-15	8	250-500 x 2	1000	Frequenti effetti collaterali. Indicato nella scala OMS per il dolore lieve come alternativa tra i FANS.
Indometacina Indoxen® Metacen® cp 25/50 mg; supp 50/100 mg; f 50 mg	4-5	8-12	50 x 3	200	Frequenti effetti collaterali. Indicato nella scala OMS per il dolore lieve.
Piroxicam Feldene® cp 20 mg supp 20 mg	4-5	24	20 x 1	40	Somministrazione di 40 mg/die per più di tre settimane sono associate ad alta incidenza di ulcera peptica
Ketorolac Toradol® Lixidol® cp 10 mg; gtt2% f 30 mg	4-7	12	10 x 4	90	Esperienza limitata nel trattamento del dolore cronico; effetto analgesico prevalente su quello antinfiammatorio

^a I dosaggi si riferiscono a soggetti adulti (preferire cp 1000 mg); usare FANS già efficace e tollerato nel singolo paziente; vedi Par. 2.2.4

^b I nomi commerciali non sono riportati in modo esaustivo

^c Le dosi non derivano da studi sui FANS nei pazienti con cancro

^d L'ulteriore aumento della dose giornaliera non aumenta l'efficacia terapeutica

^e 10 mg/Kg per singola somministrazione; nella scheda tecnica italiana il dosaggio massimo è 3 g/die. Nei soggetti anziani, alcolisti, con insufficienza epatica o renale è raccomandata una riduzione dal 50% al 75%.

^f L'emivita dell'aspirina aumenta (fino a 12 ore) con la dose



Allegato 9 - Classificazione dei farmaci adiuvanti*

Effetto analgesico diretto	Azione contrastante gli effetti collaterali degli analgesici	Effetto analgesico indiretto
Antidepressivi *	Antiemetici	Antiinfiammatori (FANS)/antiedemigeni
Anticonvulsivanti *	Lassativi	Antispastici
Anestetici locali *	Stimolanti la minzione	Antisecretori
Corticosteroidi	Psicostimolanti	Antitussigeni
Bifosfonati		Miorilassanti
Inibitori recettori NMDA *		Ansiolitici
Baclofen		Antidepressivi
Clonidina		Antibiotici
Antiistaminici		Antiacidi
Neurolettici		
Progestinici		
Ansiolitici		

* di scelta nel dolore neuropatico. Vedi Par. 2.2.5

**Allegato 10 - Indicatori del protocollo**

Indicatore	Raccomandazione	Indicatore di processo (P) o esito (E)	Obiettivo
1	Rilevazione del dolore	Numero pazienti in un dato giorno nei quali è eseguita almeno una volta la rilevazione del dolore / numero pazienti ricoverati in quel giorno (P)	> 90%
2	Rilevazione del dolore nella fase iniziale del trattamento	Numero pazienti nei quali la rilevazione del dolore viene eseguita almeno 2 volte al giorno durante la fase di titolazione del dosaggio / numero pazienti nei quali è iniziato un trattamento per il dolore (P)	> 95%
3	Rilevazione del dolore nella fase di mantenimento del trattamento	Numero pazienti con dolore controllato nei quali la rilevazione del dolore viene eseguita giornalmente durante nella fase di mantenimento / numero pazienti in trattamento per il dolore (P)	> 95%
4	Trattamento del dolore cronico con analgesici del II gradino OMS	Numero pazienti con dolore cronico in trattamento con analgesici II gradino OMS / numero pazienti con dolore cronico (P)	NA
5	Trattamento del dolore cronico con oppioidi del III gradino OMS	Numero pazienti con dolore cronico in trattamento con oppioidi del III gradino OMS / numero pazienti con dolore cronico (P)	NA
6	Trattamento del dolore cronico con oppioidi per via transdermica del III gradino OMS	Numero pazienti con dolore cronico in trattamento con oppioidi per via transdermica / numero pazienti con dolore cronico in trattamento con oppioidi del III gradino OMS (P)	< 30%
7	Trattamento del dolore cronico con oppioidi OS del III gradino OMS	Numero pazienti con dolore cronico in trattamento con oppioidi OS / numero pazienti con dolore cronico in trattamento con oppioidi del III gradino OMS (P)	> 70%
8	Trattamento efficace del dolore cronico di grado severo	Numero pazienti con dolore severo con intensità NRS <5 dopo 1-2 giorni dall'inizio del trattamento analgesico / numero pazienti con dolore severo in trattamento analgesico (E)	> 90%
9	Rilevazione dell'efficacia del trattamento analgesico nel dolore episodico	Numero di cartelle nelle quali è presente in grafica la misurazione del dolore dopo 30-60 minuti dalla somministrazione dell'analgesico / numero somministrazioni analgesico nel dolore episodico (P)	> 95%
10	Uso contemporaneo di analgesici del II gradino OMS e di oppioidi del III gradino OMS	Numero di pazienti con dolore cronico in trattamento contemporaneo con analgesici del II gradino OMS e con oppioidi del III gradino OMS / numero pazienti in trattamento analgesico per il dolore cronico (P)	< 10%