



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

OGGETTO: "LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL DOLORE NEOPLASTICO NELL'ADULTO" - INTEGRAZIONE ALLA DGR 470/2008

LA GIUNTA REGIONALE

VISTO il documento istruttorio, riportato in calce alla presente deliberazione, predisposto dal Servizio Salute, dal quale si rileva la necessità di adottare il presente atto;

VISTA la proposta del dirigente del Servizio Salute che contiene il parere favorevole di cui all'articolo 16, comma 1, lettera d) della legge regionale 15 ottobre 2001, n. 20 sotto il profilo della legittimità e della regolarità tecnica e l'attestazione dello stesso che dalla deliberazione non deriva, né può derivare alcun impegno di spesa a carico della Regione;

VISTO l'articolo 28, primo comma dello Statuto della Regione;

RITENUTO, per i motivi riportati nel predetto documento istruttorio e che vengono condivisi, di deliberare in merito;

Con la votazione, resa in forma palese, riportata a pagina 1;

DELIBERA

- di approvare le **"Linee di indirizzo per il trattamento farmacologico del dolore neoplastico nell'adulto"** come da allegato **"A"** parte integrante e sostanziale della presente deliberazione;
- di inserire tra i prescrittori di cannabinoidi oltre ai neurologi e agli oncologi, gli specialisti anestesisti, ad integrazione della DGR n. 470/2008;
- di disporre che le **"Linee di indirizzo per il trattamento farmacologico del dolore neoplastico nell'adulto"** costituiscano direttive vincolanti per le Aziende sanitarie e l'INRCA

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA

(Eliisa Moroni)

IL PRESIDENTE DELLA GIUNTA

(Gian Mario Pasca)



DOCUMENTO ISTRUTTORIO

Normativa di riferimento

- Decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza.
- Delibera amministrativa del 31.07.2007: nuovo Piano Sanitario per il triennio 2007-2009, in cui viene individuata come azione prioritaria la costituzione della Commissione Regionale Appropriatazza Terapeutica (CRAT);
- DGR n. 135 del 26.02.2007 "art.1, comma 796 lett. 1) punto 2 e lett. Z L. n. 296/2006 - assistenza farmaceutica anno 2007 - atto di indirizzo per le Aziende sanitarie e l'INRCA;
- Decreto del Dirigente del Servizio Salute 94 del 15.10.2007 con cui viene istituita la Sottocommissione onco-ematologica, nominati i componenti, esplicitati i compiti;
- DGR n. 470 del 01.04.2008 con cui venivano declinate le Modalità di erogazione dei cannabinoidi a carico del servizio sanitario regionale;
- DGR n. 1075 del 30.07.2008: " DM 17.3.2008 - Recepimento della codifica nazionale delle condizioni di esenzione di partecipazione alla spesa
- DGR n. 140 del 02.02.2009 "atto di indirizzo alle aziende sanitarie e all'INRCA per l'applicazione del sistema dell'appropriatezza prescrittiva e conseguente ottimizzazione della spesa farmaceutica convenzionata"
- DGR n. 274 del 09.02.2010 istituzione della "rete oncologica regionale marchigiana (r.o.re.m.): obiettivi e linee di indirizzo per la realizzazione della rete oncologica";
- Legge 15 marzo 2010, n. 38: Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore.

Motivazioni

La Regione Marche sta adottando molteplici provvedimenti (linee, guida, protocolli, raccomandazione, ecc.) in tema di prevenzione, diagnosi e cure dei tumori al fine di assicurare ai pazienti le migliori strategie diagnostico-terapeutiche nell'ambito di specifici percorsi assistenziali. Il percorso Diagnostico Terapeutico ed Assistenziale deve prevedere una integrazione tra conoscenze cliniche per patologie specifiche e competenze gestionali. Spesso il diritto dei pazienti alla migliore cura contrasta con l'esiguità delle risorse disponibili e la conseguente difficoltà per l'accessibilità ad una prestazione oncologica adeguata. Tuttavia la qualità di vita che deve essere in ogni momento garantita diviene conditio sine qua non quando si deve trattare il dolore nei pazienti neoplastici non solo nelle fasi di fine vita ma durante l'intero percorso diagnostico- terapeutico.

Il Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza come previsto dal Decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309 e successivamente modifiche regolamenta le procedure di accesso ai medicinali impiegati per la terapia del dolore.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Con la DGR n. 13572007 si determinavano gli elementi per il governo della spesa farmaceutica e costituiva la CRAT e la sottocommissione onco-ematologica al fine di avviare una politica del farmaco coerente con le esigenze della Regione e con gli obiettivi di razionalizzazione della spesa farmaceutica.

La DGR n. 470/2008 declinava le modalità di erogazione dei cannabinoidi a carico del servizio sanitario regionale allo scopo di rendere fruibili per i pazienti affetti da patologia cronica o da malattia nella fase di fine vita un ulteriore strumento terapeutico per la cura del dolore. Pertanto si ritiene opportuno ampliare agli specialisti in anestesia, oltre ai neurologi e oncologici la prescrizione dei cannabinoidi di cui alla DGR sopraindicata..

La DGR n. 140/ 2009 relativamente ai farmaci a base di morfina invita ad un maggior consumo stabilendo un limite di consumo che non deve essere inferiore a 7 milligrammi procapite sulla popolazione assistita.

Con la DGR n. 1075/2008 veniva recepita la codifica nazionale delle condizioni di esenzione di partecipazione alla spesa secondo il DM 17.3.2008 dove si specificava l'esenzione per "terapia del dolore severo" attraverso il codice TDL che va utilizzato sulla ricetta per la prescrizione dei farmaci per la terapia del dolore severo in corso di patologia neoplastica o degenerativa per una terapia non superiore a trenta giorni e il medesimo codice consente l'esenzione sulla quota di compartecipazione alla spesa.

La DGR 274/2010 che istituiva la rete Oncologica, ribadiva la necessità di garantire la continuità assistenziale attraverso le UO di Oncologia del Presidio Ospedaliero-Assistenza domiciliare-Hospice e la messa in rete dell'offerta oncologica sia per la diagnostica che per la terapia nell'ambito delle diverse specialità attraverso il coinvolgimento di tutte le professionalità necessarie nel percorso diagnostico-terapeutico dal MMG al terapista della palliazione.

La Legge n, 38 del 14 marzo 2010 detta le disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore ha la finalità di tutelare il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore nel rispetto dei principi fondamentali.:

- tutela della dignità e dell'autonomia del malato, senza alcuna discriminazione;
- tutela e promozione della qualità di vita fino al suo termine
- adeguato sostegno sanitario e socio-assistenziale della persona malata e della famiglia;

in particolare sottolinea che per "terapia del dolore" si intende "l'insieme di interventi diagnostici e terapeutici volti ad individuare e applicare alle forme morbose croniche idonee e appropriate terapie farmacologiche, chirurgiche, strumentali, psicologiche e riabilitative, tra loro variamente integrate, allo scopo di elaborare idonei percorsi diagnostico terapeutici per la soppressione ed il controllo del dolore ". La legge ribadisce ed integra il testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, del decreto presidenziale 209 /1990 e successive modifiche,



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

e norma con l'art. 10 la semplificazione delle procedure di accesso (prescrizione su ricetta SSN) ai medicinali impiegati per il controllo del dolore.

Per tutto quanto precede:

Si propone

- di approvare le **"Linee di indirizzo per il trattamento farmacologico del dolore neoplastico nell'adulto"** come da allegato "A" parte integrante e sostanziale della presente deliberazione;
- di inserire tra i prescrittori di cannabinoidi, oltre ai neurologi e agli oncologi, gli specialisti anestesisti, ad integrazione della DGR n. 470/2008;
- di disporre che le **"Linee di indirizzo per il trattamento farmacologico del dolore neoplastico nell'adulto"** costituiscano direttive vincolanti per le Aziende sanitarie e l'INRCA.

Il responsabile del procedimento
(Dr.ssa Lucia Di Furia)

PROPOSTA E PARERE DEL DIRIGENTE DEL SERVIZIO SALUTE

Il sottoscritto, considerata la motivazione espressa nell'atto, esprime parere favorevole in ordine alla regolarità tecnica e sotto il profilo della legittimità della presente deliberazione. Si attesta inoltre che dalla presente deliberazione non deriva né può derivare un impegno di spesa a carico della Regione.

IL DIRIGENTE DEL SERVIZIO
(Dr. Carmine Ruta)

La presente deliberazione si compone di n° 47 pagine, di cui n° 44 pagina di allegati che formano parte integrante della stessa.

IL SEGRETARIO DELLA GIUNTA

(Elisa Moroni)



Allegato A

**LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL
DOLORE NEOPLASTICO NELL'ADULTO**

Redatta da

- Dr. Francesco Alesiani
- Dr. Claudio Antonio Caputi
- Dr. Vincenzo Firetto
- Dr.ssa Lucia Di Furia
- Dr. Alfredo Fogliardi
- Dr. Lucio Giustini
- Dr. Luigi Filippo Nardi
- Dr. Giuseppe Visani
- Dr. Giacomo Zenobi
- Sottocommissione oncologica

Coordinatore del Gruppo

Dr.ssa Lucia Di Furia

Sommario:

| | |
|---|----|
| 1. Introduzione | 7 |
| 2. Eziopatogenesi | 8 |
| 2.1 Dolore da neoplasia..... | 10 |
| 2.2 Dolore da trattamento..... | 11 |
| 3. I farmaci nella terapia del dolore | 13 |
| 3.1 Paracetamolo..... | 13 |
| 3.2 FANS (antiinfiammatori non steroidei)..... | 13 |
| 3.3 Oppioidi..... | 15 |
| 3.3.1 Oppioidi per il dolore lieve moderato..... | 16 |
| 3.3.2 Oppioidi per il dolore moderato severo..... | 17 |
| 3.3.4 Effetti collaterali degli oppiacei..... | 24 |
| 3.3.5 Gestione della Terapia dell'oppiaceo..... | 25 |
| 3.4 Altri farmaci per il trattamento del dolore..... | 30 |
| 3.4.1 farmaci che interagiscono con le varianti citocromiche coinvolte nel metabolismo degli oppioidi e loro effetto clinico..... | 33 |
| 4. Sindromi dolorose neoplastiche | 35 |
| 4.1 Dolore osseo..... | 35 |
| 4.1.2 Sindromi da dolore viscerale..... | 37 |
| 4.1.2 Sindromi del tessuto nervoso..... | 38 |
| 4.1.3 Cefalea da lesioni endocraniche..... | 39 |
| 4.1.4 Sindromi dolorose dovute ai trattamenti ematooncologici..... | 39 |
| 5. Opzioni terapeutiche | 41 |
| 5.1 Dolore osseo trattamento..... | 41 |
| 5.2 Dolore viscerale..... | 42 |
| 5.3 Dolore neuropatico..... | 43 |
| 6. Monitoraggio | 46 |
| Allegato 1 - Scala OMS per la terapia del dolore..... | 47 |
| Bibliografia Essenziale..... | 48 |



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

1. Introduzione

Sensazione spiacevole e soggettiva, associata all'idea che qualcosa in noi sia sofferente, danneggiato: questa in sintesi la migliore definizione che possediamo del dolore, complesso fenomeno che va dal sintomo salvavita a quadri di vera e propria malattia. Come sintomo accompagna la maggioranza delle malattie, come malattia è spesso non considerato o sottovalutato. Pur non possedendo in termini fisiopatologici sostanziali differenze rispetto al dolore "non oncologico", il dolore "oncologico" in ambito scientifico internazionale viene considerato a sé stante a causa delle numerose differenze di approccio e trattamento richieste.

Nel malato oncologico infatti il dolore, spesso presente e correlato nella sua intensità alla progressione della patologia, assume significati e ricadute cliniche altamente destabilizzanti la vita dell'ammalato e del suo ambito familiare venendone a rappresentare "il sintomo" per eccellenza. La ricerca di un efficace trattamento di questo dolore ha preso spunto dalla pubblicazione nel 1987 di apposite linee guida da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, con un approccio sequenziale e correlato all'intensità del sintomo (c.d. scala a 3 gradini OMS), con i farmaci oppiacei in prima linea per il controllo del dolore di intensità da moderata a grave.

Nonostante questo, ancora oggi il dolore oncologico è di frequente scarsamente considerato e valutato da parte dei medici che prendono in cura a vario titolo il paziente, con il risultato che una elevata percentuale di malati oncologici riceve farmaci inadeguati o sotto dosati, in alcuni casi neppure questi, per controllare il proprio dolore (c.d. undertreatment). Parte di questo comportamento è legato alla esistenza di antiche paure e credenze riguardo l'uso della morfina e degli oppiacei in genere, soprattutto sulla possibilità di dipendenza e di comparsa di effetti collaterali gravi ed irreversibili, tanto da far nascere errati concetti di farmaci da "ultima spiaggia" dopo i quali c'è solo la morte. Anche la complessità di ricettazione, sempre motivata da parte del Legislatore per il controllo del potenziale abuso, ha contribuito a creare e mantenere questa opinione sia nei medici che nei malati. La semplificazione della prescrivibilità ed una maggiore sensibilità della società civile sta però migliorando la accettabilità di tali terapie tanto da essere oramai di uso frequente anche nel dolore non oncologico. Altra causa di undertreatment è rappresentata dalla difficoltà ad un corretto inquadramento della tipologia del dolore incontrata dalla maggioranza dei Medici per carenze di formazione, la medicina del dolore non è infatti oggetto di studio universitario, difficoltà od impossibilità a lavorare in Team Working con Consulenti di Medicina del Dolore, non disponibilità di strumenti di valutazione della intensità del dolore ineccepibili. Di seguito riportiamo la scala per la misurazione dell'intensità del dolore per gli adulti:

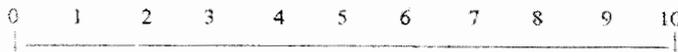


DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Scale per la misurazione dell'intensità del dolore

Per la rilevazione e misurazione sistematica del dolore, si propone un modello integrato di scala numerico-visiva costituito da una linea orizzontale di 100 mm contrassegnata da 0 a 10 ad intervalli regolari di 10 mm.

Fig 1



Nei casi in cui tale modello non risulti utilizzabili per la scarsa collaborazione o comprensione del paziente, verrà impiegata, in alternativa, una scala verbale da convertire in scala numerica secondo lo schema seguente:

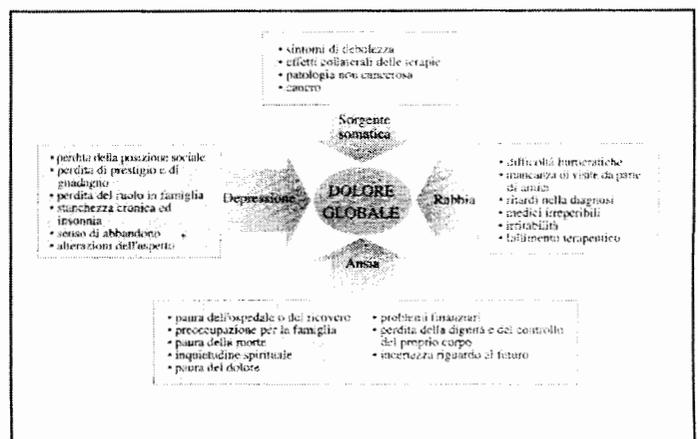
| | | |
|------------------|----|----|
| dolore assente | = | 0 |
| " lieve | <= | 3 |
| " moderato | <= | 5 |
| " forte | <= | 7 |
| " fortissimo | <= | 9 |
| " insopportabile | <= | 10 |

Nelle Marche l'undertreatment e il correlato scarso consumo di farmaci oppiacei raggiunge livelli non compatibili con la storia di civiltà, cultura, e senso del sociale proprie della regione.

È in questo contesto che nasce il lavoro di questo Sottogruppo Farmaci Antidolorifici nell'ambito del CRAT (Commissione Regionale Appropriatelyzza Terapeutica) con l'obiettivo di poter fornire linee di indirizzo regionali sulla gestione del dolore oncologico. Il lavoro del gruppo prenderà in considerazione i vari aspetti del problema, dalla eziopatogenesi del dolore oncologico, alla sua valutazione e trattamento adeguato; nell'ambito delle attività sarà riservato spazio al dolore oncologico del bambino e alla terapia non farmacologiche.

2. Eziopatogenesi

Nella malattia oncologica il dolore rappresenta se non il sintomo più frequente sicuramente quello più importante sia per il diretto impatto che possiede sulla qualità della vita e per il significato altamente negativo legato alla progressione di malattia, e quindi alla prognosi, al quale generalmente viene associato dal paziente neoplastico. Circa 3/4 di tutti i pazienti oncologici sperimentano un qualsiasi tipo di dolore nel corso della loro malattia. Le caratteristiche peculiari del dolore cronico oncologico,





DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

dolore con numerose stimate del dolore acuto ma persistente nel tempo, fanno sì che esso venga considerato a sé stante nell'ambito dello studio e del trattamento dolore cronico, tanto che la International Association for Study of Pain (IASP) ha suddiviso il dolore cronico in oncologico e non oncologico. Per quanto attiene il dolore oncologico si tratta in genere di un dolore con le caratteristiche di quello acuto, ma che persiste nel tempo, nel quale i fenomeni di neuro plasticità, propri del dolore cronico, sono molto limitati o addirittura assenti. Spesso la sua persistenza ed intensità risulta in diretta correlazione con la progressione della malattia di base. In questo tipo di pazienti un trattamento antalgico idoneo va ad incidere su di un organismo molto provato dalla malattia e dai trattamenti praticati nel tempo, per tale motivo l'adesione alla terapia risulta di frequente molto bassa. Altra caratteristica del dolore oncologico è quella di insistere su pazienti in cui il decorso della malattia ha progressivamente comportato la perdita della piena autonomia, della capacità di guadagno, del ruolo sociale, unitamente alla comparsa di angoscia per la consapevolezza del decadimento fisico e per la incertezza del proprio futuro, configurando così un quadro di dolore non più o non solo fisico, ma "totale", dove la componente psichica di ansia, depressione e rabbia si intersecano e si innestano sulle cause fisiche (vedi tab.).

Prevalenza di dolore oncologico

- Ovaio, Pancreas, 100%
- Mammella, Colon-retto, 95%
- Vie biliari, Cavo orale, 80%
- Prostata, 75%
- Laringe, 70%
- Stomaco, 65%
- Linfomi, 20%
- Leucemie, 5%

La prevalenza del dolore aumenta con l'evoluzione della malattia tanto che oltre i 2/3 dei pazienti oncologici in fase avanzata di malattia necessita di terapia antalgica. Esiste poi una precisa correlazione fra tipo di neoplasia e prevalenza di dolore (vedi tab.) che varia a seconda dell'organo colpito e del tipo di ripetizione; in alcune neoplasie, come le polmonari e le ovariche, la comparsa del dolore può precedere la diagnosi di neoplasia solida, al contrario le neoplasie del sistema ematico sono molto più raramente interessate.

In un recentissimo lavoro (Mercadante, 2008) sulla analisi di prevalenza del dolore negli ultimi 3 mesi di vita di pazienti oncologici ricoverati in ambiente ospedaliero è stato osservata nella sua drammaticità la dimensione del problema. Su 117 pazienti arruolati, il dolore nei 3 mesi precedenti il decesso veniva riferito presente nell'82,3% dei casi e nel 61% era considerato "molto penoso". Una piccola ma non trascurabile parte dei pazienti non riceveva terapia analgesica e meno dei 2/3 veniva trattato con oppiacei per il loro dolore moderato-severo. Solo il 20,2% dei pazienti in terapia antalgica riferiva totale sollievo, ed il dato era ancora più basso (15%) in quelli con il dolore più elevato, mentre il sollievo era riferito solo parziale o mancante nel 48,9% dei casi. Il sottotrattamento ed il mediocre controllo del sintomo rilevati da questi Autori confermano quanto già osservato in precedenza. Appare opportuno pertanto sottolineare l'importanza di un precoce intervento sul sintomo che si affianchi e accompagni l'iter diagnostico terapeutico (simultaneous care) con approccio diretto e proporzionale all'entità del dolore.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Il dolore oncologico riconosce come causa (vedi tab.) nella maggior parte dei casi la malattia tumorale (65-70%), in misura minore i trattamenti correlati alla cura del cancro (15-25%) e, in una più piccola percentuale, altre cause non correlate al cancro ed al suo trattamento (10-15%). Globalmente il 75% di tutti i pazienti con neoplasia presenta dolore e nell'80% di essi il sintomo è presente in 2 o più sedi, con una intensità da moderata a severa nell'80% dei casi.

Eziologia e Genesi

- Tumore primitivo e sua evoluzione, 65-70%
- Trattamento e diagnosi, 15-25%
- Indeterminato, 10-15%

- Massa tumorale
- Edema peritumorale

Stimolazione
Meccanica
Del nocicettori

Altra caratteristica del dolore oncologico è quella delle repentine riaccizzazioni in seguito ad azioni definite, dolore incidente, o senza alcun nesso causale, dolore episodico o breakthrough pain (BTP). Il BTP viene suddiviso in idiopatico o stimolo indipendente, incidentale o dipendente, da insufficiente copertura terapeutica.

Nei pazienti oncologici è fondamentale la definizione del meccanismo fisiopatologico del dolore e della sindrome dolorosa. Ogni tipo di dolore necessita di essere valutato considerando sede, fattori che lo sollecitano e lo alleviano, irradiazione e tipo di andamento nel tempo (acuto, subacuto, cronico, pousses). Il 70% dei pazienti con dolore da cancro presenta come minimo due localizzazioni dolorose e il 60% ha episodi di "breaktrough pain".

Il dolore viene classificato come dolore nocicettivo, dolore neuropatico e dolore idiopatico.

| | |
|---------------------------|--|
| Dolore nocicettivo | deriva dall'attivazione di nocicettori somatici o viscerali, correlato al danno tissutale. |
| Dolore neuropatico | causato dalla modificazione della risposta normale dei neuroni del sistema somatosensoriale centrale e/o periferica, dovute alla stimolazione cronica o a una lesione del sistema nervoso. |
| Dolore idiopatico | definizione impiegata per descrivere il dolore di origine non conosciuta, raro in Oncologia e talvolta legato a problematiche di tipo psicopatologico. |

2.1 Dolore da neoplasia

Il dolore da Neoplasia può essere determinato da crescita della neoplasia stessa o essere in altro modo correlato al tumore:

a) crescita del tumore

la crescita del tumore può a sua volta generare una serie di situazioni:

- compressione dei tronchi nervosi;
- dolore neuropatico;
- infiltrazione di varie strutture (es. invasione della pleura, di articolazioni, vertebre);
- dolore somatico;
- distensione, flogosi, ostruzione di visceri cavi;



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- dolore viscerale;
- compromissione vascolare;
- dolore ischemico maligno;
- invasione di vasi linfatici;
- metastasi.

b) correlato al tumore:

anche il dolore correlato al tumore ha diverse genesi:

- prolungata immobilità;
- deficit immunitario;

La componente neuropatica del dolore oncologico da neoplasia è stata riscontrata in diversi lavori in cui viene riportata presente fino al 30% dei pazienti studiati, con una netta prevalenza per i tumori del testa-collo, del polmone, anche se in alcuni di questi casi il dolore può essere causato più dal tentativo di radicalizzare l'escissione chirurgica piuttosto che dalla malattia.

| Dolore neuropatico correlato a un diretto coinvolgimento del tumore | |
|--|--|
| Secondario a interessamento dei nervi periferici | <ul style="list-style-type: none"> • Dovuto a massa paraspinale • Dovuto a massa della parete toracica • Dovuto a massa retroperitoneale oltre che paraspinale • Dovuto a interessamento dei tessuti molli |
| Secondario a radicolopatie e sindromi della cauda equina | <ul style="list-style-type: none"> • Dovuto a lesioni vertebrali • Dovuto a metastasi leptomeningee • Dovuto ad altre neoplasie intraspinali |
| Polineuropatie dolorose come esiti di neoplasie (paraneoplastiche), diffusa infiltrazione o mononeuriti multiple | |
| Secondario a plessopatie | <ul style="list-style-type: none"> • Brachiale • Lombosacrale • Sacrale • Cervicale |
| Secondario a interessamento dei nervi cranici | <ul style="list-style-type: none"> • Per tumori della base cranica • Per metastasi leptomeningee • Per interessamento dei tessuti molli |
| Secondario a lesioni del sistema nervoso centrale | |
| Secondario a mielopatie | |
| Secondario a lesioni intracerebrali | |

La ricerca di tale differenziazione oltre che ai fini prognostici, è necessaria per una corretta scelta del trattamento antalgico da eseguire.

2.2 Dolore da trattamento

La seconda causa di dolore nelle neoplasie è dovuta al trattamento cui i pazienti sono necessariamente sottoposti e diverse sono le situazioni che si possono realizzare:

a) Sindromi neuropatiche post chirurgiche

- Post mastectomia;
- Post linfadenectomia ascellare (sindrome del nervo intercosto bronchiale);
- Post linfadenectomia inguinale;
- Post linfadenectomia radicale del collo;
- Post toracotomia;
- Post nefrectomia;



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- Post amputazione di un arto (dolore da arto fantasma);
- Post amputazione del retto;
- Dolore da moncone.

b) *Sindromi post radioterapiche*

- Enteriti, proctiti;
- Dermite e necrosi cutanee;
- Fibrosi muscolari;
- Osteoradionecrosi;
- Fibrosi del plesso branchiale e lombosacrale;
- Mielopatia da raggi;
- Tumori postattinici dei nervi periferici.

c) *Sindromi post chemioterapiche*

- Necrosi asettica dell'osso;
- Pseudoreumatismo da steroidi;
- Polineuropatie;

d) *Protesi e drenaggi*

- Drenaggio pleurico;
- Pleurodesi chimica;
- Cateterismo biliare, dilatazione biliare;
- Nefrostomia percutanea;
- Dilatazione esofagea ed endoprotesi;
- Dilatazione rettale ed endoprotesi.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

3. I farmaci nella terapia del dolore

Doveroso in un sistema che pone al centro della salute il cittadino è controllare e tentare in ogni modo di eliminare il dolore in tutte le sue manifestazioni allo scopo di dare un senso alla parola qualità di vita del paziente oncologico. Di seguito riportiamo tutti i farmaci utili allo scopo di sopprimere il dolore richiamando l'attenzione all'uso degli oppioidi ancora molto sottoutilizzati nella cultura italiana e della nostra regione.

3.1 Paracetamolo

Azione: metabolita attivo della fenacetina ad azione analgesica e antipiretica. Inibisce le Cicloossigenasi (COX) e cioè la produzione di prostaglandine a livello cerebrale, non ha azione antiinfiammatoria. Effetti avversi sono assolutamente infrequenti. Esso è metabolizzato per il 95% a livello epatico, presenta un effetto tetto: 4000 mg/24 ore. Negli anziani vanno somministrati fino a 2700 mg/24 ore mentre nei pazienti con disfunzione epatica o renale o in quelli che abusano di alcool è raccomandata una riduzione dal 50% al 75%.

Indicazioni: dolore lieve-moderato, febbre.

Modalità di somministrazione e meccanismo d'azione: Biodisponibilità: del 60-70%; la dose os singola per effetto antalgico consigliata è di 500-1000 mg, l'inizio dell'effetto si ha in 0,5 h. Durata d'azione di 4-6 h ed Emivita plasmatica di 2-4 h.

Tossicità e Sovradosaggio: (esaurre le scorte di glutazione nel fegato) può determinare necrosi epatica acuta. Gli antidoti sono acetilcisteina e metionina orale (entrambi precursori del glutazione somministrate entro le 10-12 h dall'ingestione del paracetamolo).

3.2 FANS (antiinfiammatori non steroidei)

Azione: antinfiammatoria, antipiretica ed antiaggregante piastrinica. Sono una classe eterogenea di composti, in maggior parte acidi grassi, il cui prototipo è l'acido acetilsalicilico. Dal punto di vista chimico sono classificati in:

- **derivati dell'acido salicilico** acetilsalicilico, diflunisal;
- **derivati indoloacetici:** indometacina, sulindac, etodolac;
- **derivati eteroarilacetici:** ketorolac, diclofenac, tolmetin;
- **derivati arilpropionici:** buprofene, ketoprofene, naprossene, flurbiprofene, dexketoprofene;
- **fenamati:** ac. mefenamico, ac. meclofenamico;
- **derivati enolici:** oxicami (piroxicam, tenoxicam);
- **inibitori selettivi Cox 2:** celecoxib, rofecoxib.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Il meccanismo d'azione è prevalentemente periferico, anche se possibili effetti centrali sono previsti per le molecole con maggiore penetrazione centrale, ovvero con proprietà di liposolubilità. L'azione principale si manifesta come inibizione più o meno selettiva dell'enzima cicloossigenasi che catalizza la reazione di conversione dell'acido arachidonico a prostaglandine. Da ricordare che la ciclo-ossigenasi è presente nell'organismo in due diverse forme isomeriche:

- la ciclo-ossigenasi 1 (Cox 1): enzima di conversione costitutivo, presente nello stomaco, nei vasi sanguigni, nei reni, sintetizza le prostaglandine a funzione regolatrice;
- la ciclo-ossigenasi 2 (Cox 2): enzima che viene indotto da citochine e da altri mediatori dell'infiammazione (azione proinfiammatoria), presente a livello renale.

La maggior parte dei FANS ha azione inibitrice sia della Cox 1 che della Cox 2, anche se alcuni farmaci hanno uno spettro più vicino ai Cox 2, come l'ibuprofene. I FANS sono ben assorbiti per via orale, con alto legame proteico plasmatico e con ridotta quota libera attiva. Sono escreti per filtrazione glomerulare o per secrezione tubulare. La durata di azione dipende dalla farmacocinetica di eliminazione, li caratterizza un effetto "risparmio" (consentono una riduzione del consumo di oppioide) anche se la loro prolungata somministrazione attraverso i tre gradini dell'OMS, aumenta il potenziale di tossicità gastroenterica e renale. Esistono preparati che possono essere usati in monosomministrazione giornaliera con vantaggio per il paziente (es. Diclofenac 150 mg). Questi farmaci interagiscono con le varianti citocromiche coinvolte nel metabolismo di numerose altre molecole modificandone conseguentemente l'efficacia terapeutica e la tolleranza.

Indicazioni: tutti gli scalini della scala analgesica, particolarmente raccomandati nel dolore osteoarticolare o in quello tipicamente infiammatorio (calor, rubor tumor e functio lesa). Di seguito si riportano le caratteristiche dei FANS compreso il dosaggio:

| Farmaco | Emivita (Ore) | Dose Orale Singola (mg) | Dose Totale 24 Ore (mg) | Durata d'azione (Ore) |
|-----------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| <i>Ac. acetilsalicilico</i> | 3-5 | 500-1000 | 4000 | 4-6 |
| <i>Ibuprofene</i> | 2-4 | 600 | 2400 | 8-12 |
| <i>Flurbiprofene</i> | 3-5 | 300 | | 8 |
| <i>Naprossene</i> | 1-3 | 275 - 550 | 1250 | 6-8 |
| <i>Piroxicam</i> | 4-5 | 20 | 40 | 24 |
| <i>Ketoprofene</i> | 1-5 | 50 - 100 | 300 | 8-12 |
| <i>Indometacina</i> | 3-5 | 50-100 | 200 | 8-12 |
| <i>Diclofenac</i> | 3 | 50-100-150 | 150 | 8-12 |
| <i>Ketorolac</i> | 5 | 10-20 | 60 | 12 |
| <i>Nimesulide</i> | 2-3 | 50-200 | 400 | 12 |
| <i>Dexketoprofene</i> | 1,65 | 25-50 | 75 | 8-12 |



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Tossicità e Sovradosaggio: la tossicità è proporzionale alla dose, alla durata della somministrazione, all'età, alla somministrazione contemporanea di altre sostanze dotate di gastrotossicità. Possibili effetti collaterali sono: lesioni ulcerative gastroduodenali, tossicità renale agranulocitosi, inibizione aggregazione piastrinica, broncocostrizione.

Fattori di rischio per la tossicità gastrointestinale da FANS sono l'età avanzata, l'Anamnesi positiva per lesioni ulcerative gastroduodenali, l'uso concomitante di corticosteroidi (raddoppio del rischio di emorragia) ed anticoagulanti, dosaggi elevati o uso di più Fans contemporaneamente, infezione da Helicobacter Pylori, fumo di sigaretta, uso di alcool.

In particolare per quanto attiene il Rischio Emorragico questo si presenta nell' 1% della popolazione generale, nel 3-4 % degli ultra sessantenni e nel 10 % ultra sessantenni con storia emorragica:

- **Indometacina, piroxicam, ketorolac, diclofenac, ketoprofene:** maggiore azione gastrolesiva;
- **Ibuprofene, naprossene, nimesulide:** minore effetto gastrolesivo;
- **Indometacina, naprossene, nimesulide, diclofenac:** alterazioni cartilagini articolari.

Le lesioni gastrointestinali più frequenti si hanno a carico dello stomaco, regione antrale e del duodeno. La prevenzione del danno gastrointestinale con sucralfato non ha mostrato utilità nella prevenzione delle ulcere gastriche. Gli H2 antagonisti risultano efficaci nella prevenzione delle ulcere duodenali, ma non di quelle gastriche. Gli inibitori di pompa protonica sembrano fornire un discreto grado di protezione del danno da FANS. Possono interferire sulla funzione renale e sulla capacità aggregante piastrinica per dare luogo a reazioni da ipersensibilità (broncospasmo). Avendo un'azione principalmente periferica e il paracetamolo centrale i due tipi di farmaci possono essere utilizzati in associazione con sommazione di effetti.

Il Ketorolac, come da indicazione ministeriale, non dovrebbe essere usato per più di 3 giorni e quindi non è una scelta appropriata tra i FANS per il trattamento cronico.

I FANS hanno significative proprietà di "risparmio" sulla dose degli oppioidi e usati alternativamente potrebbero ridurre gli effetti collaterali oppioido-correlati. La possibile comparsa di tossicità renale, legata all'utilizzo a lungo termine di Fans, può precludere la possibilità di utilizzare gli oppioidi, in particolare la Morfina.

3.3 Oppioidi

Azione: agiscono su recettori specifici a livello del SNC - midollo spinale e sostanza grigia periacqueduttale e periferico (recettori per gli oppioidi), abitualmente occupati da sostanze endogene prodotti e secreti dallo stesso SNC (oppioidi endogeni).

Tali recettori sono denominati:

- **μ (mu):** sede sovraspinale → analgesia, depressione respiratoria, stipsi.
- **κ (kappa):** sede spinale e corticale → analgesia, sedazione, miosi



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- δ (**delta**): sede spinale → analgesia (effetti collaterali dubbi)
- σ (**sigma**): sede dubbia → disforia, allucinazioni, stimolazione respiratoria.

Esistono oppioidi:

- Agonisti Puri: attivano il recettore in modo completo (Morfina, Metadone, Ossicodone, Fentanyl);
- Agonisti Parziali: attivano il recettore solo parzialmente (Codeina);
- Agonisti/Antagonisti: agiscono come agonisti su alcuni recettori e come antagonisti su altri recettori. (Buprenorfina).

Antagonisti: bloccano l'attività del recettore o ne scazano l'agonista (Naloxone). Secondo l'esistenza dell'"EFFETTO TETTO" (dose oltre la quale la potenza analgesica non migliora mentre aumenta il rischio di effetti collaterali). Gli oppioidi possono essere distinti in:

- Oppioidi Deboli: hanno effetto (→ dose) tetto (agonisti parziali).
- Oppioidi Forti: non hanno effetto (→ dose) tetto (agonisti puri): se viene aumentato il dosaggio l'effetto analgesico aumenta finché si raggiunge l'analgesia o la comparsa di effetti collaterali intollerabili. Ciò significa che l'unico limite all'incremento del dosaggio è lo sviluppo di effetti collaterali.

Le indicazioni dell'OMS, Ginevra 1996, distinguono:

- oppioidi per il dolore lieve-moderato**: Codeina, Tramadolo e Destropropossifene;
- oppioidi per il dolore moderato-severo**: Morfina, Metadone, Ossicodone, Idromorfone, Fentanyl.

Indispensabile la buona conoscenza delle Tabelle di Equianalgesia per eseguire una Rotazione degli oppioidi, e per le diverse vie di somministrazione:

| Oppioide | Dosi equianalgesiche | | Durata ore |
|-------------------|----------------------|---------|---------------|
| | im/sc (mg) | os (mg) | |
| morfina | 10 | 20-30 | 3-6 |
| codeina | | 200 | 2-4 |
| tramadolo | 100 | 120 | 4-6 |
| buprenorfina | 0.3 | 0.8 sl | 6-9 |
| meperidina | 75 | | 2-4 |
| metadone | 10 | 20 | 4-8 |
| idromorfone | 1.5 | 7.5 | 2-4 |
| ossicodone | 15 | 30 | 2-4 |
| Fentanile (im/sc) | 0.1 | 3 | 1-2 |

3.3.1 Oppioidi per il dolore lieve moderato

- Codeina*: è un alcaloide dell'oppio (Metilmorfina) dotato di 1/10 della potenza antalgica della Morfina. Buon assorbimento gastrointestinale. Metabolismo epatico a codeina-6-glucuronide, norcodeina, morfina, M-3-glucuronide e M-6-glucuronide. Gran parte dell'analgesia è da attribuire alla formazione di morfina e suoi metaboli-



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ti: questo particolare rende ragione del dubbio, avanzato da alcuni Autori, sul reale beneficio d'uso. In oltre il 10% dei soggetti di razza caucasica l'enzima che metabolizza la codeina in morfina non è presente.

b. *Tramadol*: spasmolitico e antiallergico oppioide di sintesi, agonista debole (affinità molto bassa con recettori μ , κ , δ) inibitore del re-uptake della serotonina e della noradrenalina presinaptica. Attività su dolore neuropatico simile agli antidepressivi triciclici. Metabolismo epatico (circa l'85% di una dose orale viene metabolizzata nel fegato a o-demetiltramadol con attività 2-4 volte superiore al tramadol stesso). Esiste una popolazione di pazienti che non metabolizzano il tramadol e sulla quale tale farmaco risulta avere un'efficacia scarsa. L'eliminazione avviene nel 90% per via renale ed esiste un Effetto tetto: 400 mg/24 ore. Meno costipante della morfina. Il naloxone contrasta solo parzialmente l'effetto analgesico del tramadol. Equianalgesia rispetto alla morfina: per via parenterale la sua potenza è di 1/10, per os è di 1/5. Per os, ha potenza doppia della codeina e la sua Biodisponibilità è del 75-90% con dosi frazionate. L'inizio dell'effetto si ha a 30 min. Durata d'azione da 4 a 6 h. La sua Emivita plasmatica è di 6,3 h.

• **Indicazioni: dolore moderato (II gradino scala OMS)**

Precauzioni: insufficienza renale severa e danno epatico (prolungano t/2 pertanto aumentare intervallo di tempo tra somministrazioni), epilessia, aumento della pressione intracranica.

Potenzia l'azione serotoninergica di triciclici e SSRI. La carbamazepina ne aumenta il catabolismo. Effetti collaterali: nausea, vertigini, sonnolenza, delirium, allucinazioni, ansia, agitazione, tremore, debolezza motoria, tachicardia, ipotensione, depressione respiratoria, convulsioni convulsioni. Antidoto: Naloxone (aumenta rischio convulsioni da trattare con barbiturici o benzodiazepine).

Formulazioni commerciali:

- fiale 50 e 100 mg. i. m., e.v. e s.c.;
- gocce al 10% (1 gt = 2,5 mg); supposte 100 mg; cpr SR 100; 150; 200 mg

Posologia: abitualmente 50-100 mg ogni 6-8 h nelle formulazioni pronte; due volte al dì nelle preparazioni R fino a 200 x 2 volte al dì). Titolare con gtt o fiale prima di passare a formulazioni a lento rilascio.

Il Tramadol esiste associato al Paracetamol in preparazioni commerciali

- Tramadol 37,5 mg +Paracetamol 325 mg; posologia: da 2 cp die ad un max di 8 cp die

3.3.2 Oppioidi per il dolore moderato severo

a. *Morfina*: rappresenta ancora oggi l'analgesico oppioide di prima scelta nel controllo del dolore oncologico di intensità moderata-grave (secondo le indicazioni delle principali linee guida) perché permette un efficace controllo del dolore, non presenta "effetto tetto" e presenta un basso profilo di tossicità (incidenza di effetti collaterali intollerabili 4% dei pazienti).

La morfina iniziata precocemente, consente di adattare il dosaggio alle richieste analgesiche nelle varie fasi della malattia. Può essere usata in modo continuativo per lunghi periodi, è disponibile in molte formulazioni e dosaggi ed



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ha costi relativamente contenuti. L'utilizzo della morfina come farmaco di scelta nel trattamento del dolore oncologico da moderato a grave viene raccomandato da tutte le principali linee-guida.

Per ciò che riguarda la Farmacologia si può affermare che la morfina è un agonista puro su tutti i sottotipi di recettore degli oppioidi (μ , δ , κ). 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 ottimale (titolazione) per ogni paziente. L'eliminazione avviene per via renale. È un agonista completo e non presenta effetto tetto: la dose può essere aumentata fino a raggiungere l'effetto terapeutico.

Vie di somministrazione: le principali linee-guida consigliano di privilegiare, nel dolore cronico, la via orale perché è efficace e agevole nella somministrazione, mentre consigliano la somministrazione parenterale nel dolore acuto agevole nella somministrazione per una più rapida insorgenza dell'effetto. In nessuno studio sono state rilevate differenze tra le formulazioni a rilascio immediato e quelle a rilascio ritardato per quanto riguarda l'efficacia e la tollerabilità, così come non sono state trovate differenze tra le varie formulazioni a rilascio ritardato presenti in commercio.

Le forme farmaceutiche orali disponibili sono due:

- a rilascio immediato (da somministrare ogni 4 ore)
- a rilascio prolungato (da somministrare ogni 12 ore).

Per una gestione ottimale della morfina orale sono utili entrambe le formulazioni.

La morfina a rilascio immediato viene impiegata per individuare la dose efficace, dal momento che il farmaco ha una biodisponibilità che varia da paziente a paziente, e come dose di soccorso nel dolore episodico intenso (breakthrough pain).

i. Morfina orale a rilascio immediato (scir. 2 mg/ml, fialoidi 10-30-100 mg, gtt 20 mg/ml)

Non esistono dosi standard predefinite di morfina ad immediato rilascio o studi randomizzati che stabiliscano la dose appropriata; la posologia dovrebbe essere basata sull'anamnesi farmacologica di ogni singolo paziente e sulle sue condizioni cliniche. In linea di massima un modo di iniziare potrebbe essere il seguente:

| | |
|---|---|
| pazienti già trattati regolarmente con un oppioide minore: | morfina 10 mg/ 4 ore (8 gocce); |
| pazienti che saltano il II gradino (anziani, insufficienza renale cronica) | morfina 5 mg/4 ore (4 gocce); |
| pazienti già in terapia con oppioidi maggiori | dosi da definire in base alle tabelle di equivalenza analgesica. |

L'assunzione di una dose doppia al momento di andare a dormire è un sistema semplice ed efficace per migliorare il riposo. Non esistono studi a supporto, ma la pratica clinica è consolidata. Quando necessario, la dose quotidiana va incrementata del 30-50% ogni 24 ore, fino a un adeguato controllo del dolore valutando gli effetti collaterali. Una



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

volta definita la dose giornaliera efficace di morfina a immediato rilascio, si può somministrare la stessa dose nella formulazione a rilascio controllato dividendola in 2 somministrazioni (eccezionalmente in 3 somministrazioni).

La morfina in gocce può essere somministrata per via sublinguale in alcune situazioni (es. paziente con difficoltà di deglutizione o assopito, ecc) anche se non esistono dati certi sulla sua biodisponibilità e non è possibile prevedere l'effetto sul singolo paziente.

ii. Morfina orale a rilascio prolungato (cps 10, 30, 60, 100 mg)

Quando non è necessario raggiungere rapidamente il dosaggio ottimale (inizio precoce del trattamento) è possibile iniziare direttamente con le compresse a rilascio prolungato partendo con 10-20 mg (se si passa dal 1° al 3° gradino) oppure con 30 mg (se si passa dal 2° al 3° gradino ogni 12 ore e aumentando del 30-50% ogni 48 ore).

Dose massima: la mancanza di un effetto tetto consente di somministrare dosi molto elevate di morfina fino ad ottenere un soddisfacente controllo del dolore, compatibilmente con l'accettabilità degli effetti collaterali.

| | | | |
|--------------------------------|--|---|--|
| Dolore moderato - grave | morfina orale: fino a 200 mg/die | morfina a rilascio immediato 30 mg/4 ore | morfina SR: 100 mg/12 ore |
| non responsivi | morfina a rilascio immediato 200 mg / 4 h | morfina SR: sino a 600 mg /12 ore | morfina a rilascio immediato: 200 mg ogni 4 ore |

Eccezionalmente sono stati impiegati fino a 4500 mg/die di morfina parenterale. Per mantenere l'iniziale effetto analgesico spesso occorre aumentare la dose del farmaco. La dipendenza nei pazienti trattati a scopo analgesico, 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.

Effetti indesiderati: gli effetti collaterali intollerabili dovuti all'uso di morfina non superano il 4% perché l'organismo si adatta rapidamente e i disturbi si esauriscono spontaneamente. L'unico effetto collaterale che non si attenua nel tempo è la stipsi, che va quindi sempre curata, o meglio prevenuta, con adeguata terapia. Per quanto riguarda la depressione respiratoria, nell'uso terapeutico questo effetto indesiderato è sostanzialmente assente. È noto anzi l'effetto benefico degli oppioidi nel controllo della dispnea in alcune patologie come l'edema polmonare acuto e la BPCO.

Vie di somministrazione alternative della morfina: controindicata via orale se vomito, disfagia grave, malassorbimento e confusione mentale; considerare vie di somministrazione alternative.

Circa il 50% dei pazienti con dolore oncologico necessita di cambiare più di una via di somministrazione nelle ultime 4 settimane di vita.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- 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. L'assorbimento IM infatti è variabile in rapporto al muscolo utilizzato (nel deltoide ad es. è maggiore che nel gluteo). Utilizzando la via sottocutanea la biodisponibilità della morfina aumenta fino al 80%, evitando il metabolismo epatico di primo passaggio.
 - Via sottocutanea continua: 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 da 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. Per questo tipo di infusione sono disponibili pompe di vario genere (elastomeriche monouso, "stringe driver", pompe peristaltiche) che si differenziano per la possibilità di boli aggiuntivi da parte del paziente, capacità e autonomia del serbatoio (1-7 giorni), possibilità di programmare l'infusione e la frequenza dei boli. La morfina per via continua sottocutanea è stata efficace nel 70-80% dei pazienti sia in regime ospedaliero che domiciliare ed è preferita dal la maggior parte dei pazienti rispetto ad altre vie.
 - Via endovenosa: la scelta della via endovenosa non dipende da ragioni farmacocinetiche, ma da considerazioni di tipo pratico come la disponibilità di sistemi impiantabili endovenosi a permanenza nel singolo paziente, la presenza di edema generalizzato, la presenza di complicanze della somministrazione s.c. (ad es. eritema, irritazioni cutanee o ascessi sterili in sede di iniezione, neutropenia, piastrinopenia), la presenza di disturbi della coagulazione.
 - Via spinale (epidurale o intratecale): l'uso della via spinale è limitato ai pazienti che manifestano analgesia inadeguata o che sviluppano effetti indesiderati intollerabili, nonostante l'uso ottimale della terapia analgesica. Il ricorso alla via spinale si rende necessario in una piccola percentuale di pazienti (circa 1.3% secondo uno studio molto ampio). Ha il vantaggio di richiedere dosi di morfina nettamente inferiori rispetto alla via sottocutanea, ma comporta problemi tecnici e gestionali.
 - b. **Fentanyl**: oppioide sintetico, agonista puro sui recettori μ . Presenta un'elevata liposolubilità che ne consente l'uso per via transdermica. Nell'uso prolungato tende ad accumularsi: la concentrazione plasmatica si riduce del 50% dopo 16 ore dall'asportazione del cerotto. L'assorbimento del farmaco dai sistemi transdermici ha un tempo di latenza legato alle caratteristiche del farmaco e dell'individuo, dipende in parte dallo spessore della cute e dalla temperatura corporea (con la febbre aumenta in modo clinicamente rilevante, durante la stagione estiva o in vicinanza di fonti di calore), persiste, per un tempo variabile, anche dopo la rimozione del cerotto (reservoir cutaneo).
 - i. Fentanyl transdermico 12, 25, 50, 75, 100 grammi/ora
- La via transdermica il principale goal del trattamento farmacologico, così come indicato già nel 1996 dall'OMS, è quello di ottenere una buona attività analgesica riducendo al minimo gli effetti indesiderati, rendendo la terapia semplice e gradita al paziente, in modo da facilitarne l'assunzione e garantire il rispetto di quanto prescritto dal medico, chiave di successo di molti trattamenti soprattutto nei casi di cronicità. Il trattamento del dolore cronico moderato-grave non può prescindere dall'uso di analgesici centrali potenti ed in specifico degli oppioidi forti utilizzati se-



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

condo dosaggi e modalità corrette. La regolarità dell'assunzione nel tempo e la copertura di tutto l'arco delle 24 ore sono elementi fondamentali per un adeguato controllo del dolore. In questo contesto la via transdermica consente al clinico di raggiungere il goal del trattamento farmacologico. Infatti, la via transdermica rappresenta una via di somministrazione semplice, non invasiva e quindi gradita al paziente, pienamente corrispondente alle richieste espresse nel citato documento OMS, il cui senso era proprio quello di scegliere una somministrazione non disturbante, non dolorosa o fastidiosa per il paziente, tutti fattori che potrebbero portare ad una scarsa aderenza alla terapia con conseguente rischio di abbandono della stessa. Le formulazioni transdermiche garantiscono un rilascio controllato e protratto nel tempo del principio attivo ed una lunga durata d'azione. Molte sono le condizioni cliniche che portano a scegliere la formulazione transdermica:

| | |
|---|---|
| difficoltà di ingestione, deglutizione e limitata tollerabilità di farmaci per via orale | Gastrite |
| disturbi gastrointestinali | tumori gastrointestinali, ritardato svuotamento gastrico, effetti della chemioterapia come nausea e vomito |
| non autosufficienza del paziente | anziano, pazienti allettati, pazienti terminali, pazienti politraumatizzati |
| polifarmacoterapie | |

Le linee guida (Scottish Intercollegiate Guidelines Network-SIGN), sottolineando, per la prima volta, il ruolo del paziente nella scelta, in condivisione con il medico, della terapia e in particolare della via di somministrazione, pongono attenzione alla formulazione transdermica, spesso preferita soprattutto dai pazienti "attivi che non vogliono sentirsi malati" o dai pazienti non autosufficienti affidati ad un care giver. Secondo le linee guida più accreditate, non può essere considerato come farmaco di prima scelta ma come una possibile alternativa nei soggetti in cui non è praticabile la morfina nelle diverse vie di somministrazione e che presentano dolore stabilizzato. Il fentanyl transdermico ha una durata di azione di circa 3 giorni, con una variabilità da individuo a individuo (48 - 60 ore). I suoi effetti analgesici non sono immediati, comparando dopo 12-24 ore dall'applicazione del cerotto e per tale ragione bisogna sempre assicurare un'azione analgesica con il farmaco utilizzato precedentemente per almeno 12 ore.

Alcuni studi hanno confrontato fentanyl transdermico con morfina orale a rilascio ritardato rispetto a efficacia antidolorifica, effetti collaterali, preferenze dei pazienti e qualità di vita.

Non ci sono state differenze statisticamente significative tra i due trattamenti né sul controllo del dolore né sulla qualità di vita. Una maggiore percentuale di pazienti in trattamento con fentanyl ha richiesto una terapia analgesica aggiuntiva e un aumento del dosaggio. Rispetto alla morfina orale, il cerotto di fentanyl è stato preferito dal 18% in più dei pazienti. Tranne che per la stipsi, gli effetti collaterali sono stati più frequenti fra i pazienti in terapia con fentanyl (in particolare dispnea, dolori addominali, diarrea e nausea).



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ii. Fentanyl OTFC (Oral transmucosal fentanyl citrate)

Il farmaco è incorporato in una matrice dolce aromatizzata. Grazie alla sua liposolubilità, il fentanyl viene assorbito in parte attraverso la mucosa orale (25% circa) determinando una rapida comparsa di azione; l'effetto analgesico si manifesta dopo 5-15 minuti e, alle dosi usuali, perdura 1-2 ore poiché la maggior parte del farmaco (75%) viene deglutita e assorbita più lentamente dal tratto gastrointestinale; la biodisponibilità complessiva è del 50% circa. La concentrazione plasmatica di picco si raggiunge dopo 20-40 minuti. Per queste sue caratteristiche è indicato nel dolore episodico intenso (breakthrough pain). Disponibile sia in somministratori (lollipop) che in compresse orodispersibili ai dosaggi di 100-200-400-600-800-1200 mcg.)

c. Ossicodone CR cps 5,10,20,40, 80 mg: un oppioide semisintetico che ha un'elevata affinità per i recettori μ , κ e δ del cervello e del midollo spinale ed è privo di proprietà antagoniste. È ben assorbito per via orale, la cessione di ossicodone dalle compresse avviene in due fasi, con un rilascio iniziale relativamente veloce che produce una insorgenza dell'effetto analgesico precoce, seguito da un rilascio più controllato che determina una durata d'azione di 12 ore. È circa 1,5 volte più potente della morfina. Può rappresentare un'alternativa alla morfina orale se il paziente manifesta effetti indesiderati intollerabili durante il trattamento. Potrebbe essere impiegato nella "rotazione degli oppioidi" quando non si ottiene un effetto analgesico soddisfacente o le reazioni avverse sono insostenibili con morfina ed è proposto alla morfina nei pazienti intolleranti, anche se mancano dati che ne confermino l'efficacia in queste situazioni. La quasi assenza di metaboliti attivi può essere una caratteristica utile nei casi di insufficienza renale ed epatica. L'efficacia oltre che sul dolore nocicettivo anche sul dolore neuropatico e osteoarticolare. Privo di efficacia antitussigena, ha elevata biodisponibilità orale (60 – 87%). La forma a rapido rilascio inizia il suo effetto: 15 – 30', con picco a 2 ora circa. Disponibile in forma a lento e rapido rilascio; Emivita plasmatica: 3 – 5,7 ore
Il Metabolismo è epatico in norossicodone (meno potente) e in ossimorfone (molto potente ma in minime quantità) ed è Eliminato per via renale. Il metabolismo e l'eliminazione sono più lenti nel sesso femminile.

Nell'insufficienza renale ed epatica utile è opportuno ridurre dosaggio del 50%. Sembra provocare meno nausea, allucinazioni confusione e sedazione rispetto a dosi equianalgesiche di morfina. Ha una buona risposta a naloxone in caso di overdose.

Nel passaggio da ossicodone a morfina usare rapporto 1:2 per tolleranza crociata.

Altre formulazioni contenenti ossicodone:

o Ossicodone + Paracetamolo: associazione tra ossicodone a rilascio immediato e paracetamolo. Spazi limitati di impiego, infatti al dosaggio di 5 mg di ossicodone, può ritenersi più o meno equivalente all'associazione tra codeina (30 mg) e paracetamolo (500 mg) e quindi dovrebbe trovare spazio nel 2° gradino. Mentre ai dosaggi più elevati dovrebbe collocarsi in corrispondenza del 3° gradino senza alcun vantaggio nei confronti della morfina orale.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

o Ossicodone + Naloxone: la nuova associazione ossicodone/naloxone a rilascio controllato coniuga gli effetti analgesici di ossicodone CR con gli effetti antagonisti del naloxone. In particolare, il naloxone ha un'affinità 1000 volte superiore rispetto all'ossicodone per quello che riguarda i recettori μ intestinali, responsabili dell'effetto collaterale costipazione. Successivamente viene metabolizzato a livello epatico e solo il 2% rimane attivo. Di conseguenza, con questa nuova associazione è possibile ottenere un ottimo effetto analgesico, dovuto ad ossicodone ed un significativo controllo della stipsi.

d. Idromorfone cps 4, 8, 16, 32 mg: oppioide semisintetico, agonista puro dei recettori μ , dotato di proprietà farmacologiche e farmacocinetiche molto simili a quelle della morfina ed una potenza 7,5 volte superiore, mentre è 2 volte più potente dell'ossicodone. A dosi equianalgesiche ha un profilo di efficacia e tollerabilità analogo a quello degli altri oppiacei potenti. Per via orale, viene assorbito rapidamente, ma in modo incompleto dal tratto gastrointestinale, con una biodisponibilità media del 50%. L'emivita plasmatica in compresse a rilascio modificato è di circa 16 ore. Gli studi complessivamente realizzati nel dolore oncologico, valutati in una revisione sistematica, sono limitati per numero e casistica di pazienti arruolati (645 totali) e non evidenziano differenze con gli altri analgesici oppiacei potenti coi quali l'idromorfone è stato confrontato in termini di efficacia analgesica e preferenza dei pazienti. Come l'ossicodone, può essere considerato una alternativa alla morfina nei pazienti che hanno bisogno di alte dosi di morfina o presentano effetti indesiderati intollerabili con la morfina orale a rilascio controllato. Possibilità di somministrazione per via peridurale.

e. Metadone

i. Metadone cloridrato - flac. multidose 1 mg/ml

oppioide di sintesi, agonista puro che agisce su μ e δ ma anche come antagonista dell' N -methyl D-aspartato (NMDA) con effetto simile agli antidepressivi triciclici. Ha biodisponibilità orale elevata (85%) e una cinetica complessa; inizialmente la durata dell'effetto analgesico è di 4-6 ore e l'emivita è di 24 ore, con una variabilità individuale elevata (13-50 ore); dosi ripetute portano all'accumulo del farmaco e all'aumento della durata dell'effetto analgesico a 8-12 ore. Il trattamento iniziale richiede fino a 6 somministrazioni giornaliere mentre nella somministrazione cronica sono sufficienti 1-2 dosi giornaliere. Può essere somministrato in caso di insufficienza renale poiché è escreto prevalentemente per via fecale. In caso di uso successivo ad un altro oppioide la determinazione della dose equianalgesica è particolarmente difficoltosa e richiede una titolazione prudente partendo da dosi molto basse di metadone, che ne sconsigliano l'uso da parte di medici non esperti. Metabolizzato per via epatica (no metabolici attivi) ed eliminato per via renale e biliare.

indicazioni: dolore severo in caso di funzionalità renale compromessa.

Maggior efficacia vs morfina (IIC) in caso di dolore neuropatico (rec.NMDA).

L'uso di ciprofloxacina, diazepam, amitriptilina, SSRI può causare aumento dei livelli di metadone mentre carbamazepina, fenitoina e steroidi possono abbassare i livelli.

Deve essere usato solo da medici esperti.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- Dose standard di partenza: 3 – 5 mg ogni 8 ore
- Dose abituale di mantenimento: 7 – 10 mg ogni 8 ore.

f. **Buprenorfina** (cps s.l. 0.2 mg, fiale 0.3 mg): oppioide semisintetico, agonista parziale sui dei soli recettori μ . Ad alte dosi (>3-4 mg/die) presenta un effetto tetto. In pazienti trattati in modo prolungato con morfina, la somministrazione di buprenorfina può precipitare una crisi d'astinenza. È sufficiente il legame ad un modesto numero di recettori μ (5-10%) perché inizi l'effetto analgesico. La potenza analgesica di buprenorfina è 25-50 volte maggiore rispetto a quella di morfina. In base ai dati derivati da studi sia di farmacologia clinica che clinici condotti sull'uomo, si può affermare che buprenorfina a dosi analgesiche (0.2-7 mg) si comporta da agonista puro del recettore μ degli oppiacei. Gli effetti della buprenorfina sono solo parzialmente antagonizzati dal naloxone. Presenta un'elevata liposolubilità che ne consente l'uso per via sublinguale e transdermica.

- i. **Buprenorfina transdermica 35, 52.5, 70 μ g/ora**: cerotto a matrice i cui vantaggi clinici sono l'effetto analgesico continuo fino a 96 ore e la migliore tollerabilità. Buprenorfina TDS è disponibile in tre dosaggi che rilasciano rispettivamente 35, 52.5 e 70 μ g/h di buprenorfina, corrispondenti ad una dose giornaliera di 0.8, 1.2 e 1.6 mg. La concentrazione minima efficace viene raggiunta in un arco di 12-24 ore dall'applicazione; dopo rimozione del cerotto, la concentrazione plasmatica di buprenorfina diminuisce gradualmente con un'emivita di circa 30 ore (range: 22 – 26 ore). Buprenorfina è eliminata principalmente per via biliare (circa l'80 – 90%), quindi nei pazienti con insufficienza epatica la dose di buprenorfina deve essere adattata. Viceversa in caso di insufficienza renale, la cinetica di buprenorfina non subisce modificazioni importanti.

g. **Cannabinoidi**: la Regione Marche ha normato l'uso dei cannabinoidi attraverso la DGR 470 del 01 aprile 2008 avente per oggetto: "DM 18.4.2007 - Modalità di erogazione dei cannabinoidi a carico del servizio sanitario regionale"

3.3.4 Effetti collaterali degli oppiacei

Gli effetti collaterali più frequenti sono la stipsi 40-70%, la sedazione 20-60%, la nausea e vomito 15-30% e il prurito 2-10%. Mentre effetti collaterali più rari sono il mioclono, la compromissione cognitiva e la xerostomia.

La rotazione degli oppioidi o il cambiamento della via di somministrazione possono migliorare la tollerabilità. Soprattutto per la nausea e la stipsi il passaggio dalla via orale a quella sottocutanea può portare a una riduzione della sintomatologia. Anche la riduzione graduale della dose di morfina in caso di buon controllo analgesico, può risultare efficace.

- i. **La stipsi**: rappresenta il problema più frequente ed è l'unico effetto collaterale per il quale non si instaura tolleranza. Per la sua prevenzione è necessario correggere eventuali fattori precipitanti (es. consigliare l'assunzione di liquidi, correggere le turbe elettrolitiche, sospendere farmaci che la favoriscono). È bene considerare sempre la possibilità di iniziare precocemente un trattamento farmacologico con lassativi o incrementarne la dose quando vengono stabilmente aumentate le dosi di oppioidi. Non vi sono studi che indicano la superiorità di un lassativo ri-



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

petto ad un altro e le raccomandazioni sono spesso formulate in base all'esperienza clinica. Tra i lassativi suggeriti: macrogol, docusato, senna, bisacodile e lattulosio. Recente l'introduzione di associazione farmacologica di Oxicodone e Naloxone che sembra risolvere od attenuare la stipsi. Metilnaltrexone bromuro: soluzione iniettabile sc. (Fiale 0,6 ml contenenti 12 mg di metilnaltrexone) di un antagonista μ (mu) oppioide a livello periferico in tessuti quali il gastrointestinale senza interferire con gli effetti analgesici oppioide mediati sul sistema nervoso centrale.

ii. *Nausea e vomito*: indicata la metoclopramide (provvisto di un effetto procinetico utile nella gastroparesi da oppiacei). Il dosaggio efficace è di 20 mg x 3/die.

iii. *Sonno*: In genere non rappresenta 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.

3.3.5 Gestione della Terapia dell'oppiaceo

Una buona parte del dolore oncologico risponde alle terapie farmacologiche a base di analgesici e adiuvanti somministrati per via orale. La attuale terapia si fonda sul concetto di scala analgesica dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), 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. Ciò permette una notevole flessibilità nella scelta dei farmaci e la scala OMS dovrebbe essere considerata solo come un elemento della strategia complessiva per la gestione del dolore oncologico. Il trattamento farmacologico sintomatico è utilizzato in stretta associazione con le misure non farmacologiche e la terapia diretta alla patologia. L'aspetto più importante della scala OMS è l'uso efficiente di oppiacei per via orale per il dolore moderato-forte unitamente o meno a FANS ed adiuvanti. La scelta della terapia avviene in base alla componente principale del dolore (nocicettivo o neuropatico) ed alla sua intensità.

a. Titolazione

Le caratteristiche proprie di questi farmaci e la variabilità di risposta recettoriale e metabolica da individuo ad individuo, comportano nella fase iniziale del trattamento la titolazione del farmaco in relazione ai seguenti fattori:

tollerabilità ed efficacia. Le conseguenze di una mancata titolazione possono andare dalla scarsa efficacia per sottodosaggio alla comparsa di effetti collaterali severi, comportando in ogni caso una importante riduzione dell'aderenza del paziente alla terapia.

Pur esistendo criteri condivisi riguardo la corretta titolazione è opportuno farli precedere da alcune ovvie considerazioni:

- la titolazione riguarda soggetti che non assumevano in precedenza oppiacei e nei quali il dolore si presenta di intensità medio severo
- pazienti già in terapia con dosi adeguate di oppiacei deboli ed in cui il sintomo appare non ben controllato, riceveranno un adeguamento della terapia, cambio gradino, secondo le tabelle riportate in precedenza



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- pazienti già in trattamento non efficace con oppiacei forti andranno in rotazione di sostanza o di via di somministrazione
- va sempre rispettata la correlazione fra intensità del dolore e dose e potenza del farmaco

La titolazione dovrebbe essere sempre condotta con la morfina orale o parenterale, a seconda dei casi, rispettando le sue caratteristiche di emivita. La titolazione con morfina viene fortemente suggerita nella gestione dello scompenso doloroso acuto nel paziente oncologico sia già in trattamento con oppiacei forti che non (c.d. naive), quando si sia in precedenza verificata la corretta assunzione della terapia di base e della dose di soccorso (rescue dose). La disponibilità di numerose alternative alla morfina sia orali che transdermiche ha invalso la frequente consuetudine di bypassare la titolazione usando basse dosi di altri farmaci; non esiste nessuna logica in questo comportamento che va quindi vivamente sconsigliato.

Si riporta di seguito una proposta di algoritmo di trattamento del dolore oncologico non controllato nella logica già accennata della correlazione tra intensità del dolore e scelta del farmaco. Tale algoritmo, di semplice lettura, rispetta quanto disponibile in letteratura ed è in uso da circa un anno in alcuni ospedali della regione.

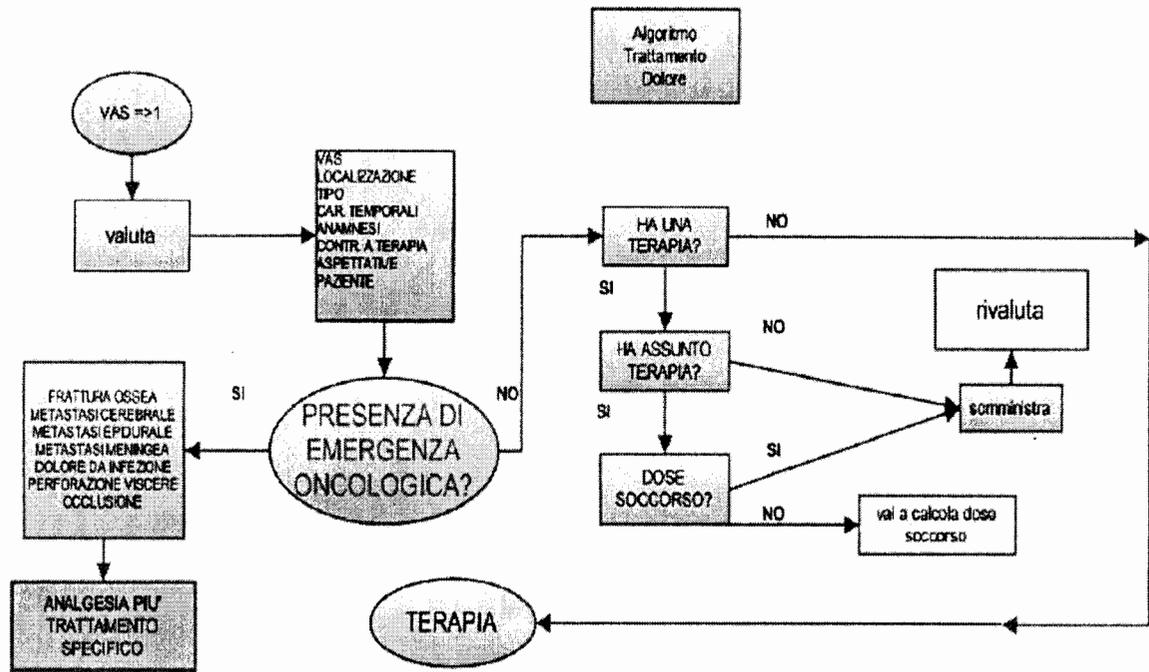
Consta di una iniziale parte VALUTATIVA, atta ad escludere la presenza delle più comuni emergenze oncologiche che necessitino di specifico trattamento. Il secondo step riguarda la corretta assunzione, se presente, della terapia analgesica di base e della dose di soccorso.

La successiva parte entra nello specifico del trattamento con la correlazione fra intensità del dolore (misurata con la VAS) e la classe di farmaco da impiegare: l'oppiaceo viene consigliato da una VAS >6. Nella logica dell'algoritmo già per un dolore da lieve e moderato viene inserita la rivalutazione a breve del paziente e suggerita la successiva decisione a seconda della risposta al farmaco.

Si entra quindi nel merito del dolore con VAS >6 e l'uso di farmaci oppiacei. I pazienti vengono suddivisi tra già esposti al farmaco e naive, viene suggerito nel primo caso il calcolo e la somministrazione della rescue dose e nel secondo la titolazione orale o parenterale con morfina. La rivalutazione a breve condiziona la successiva decisione consigliata.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

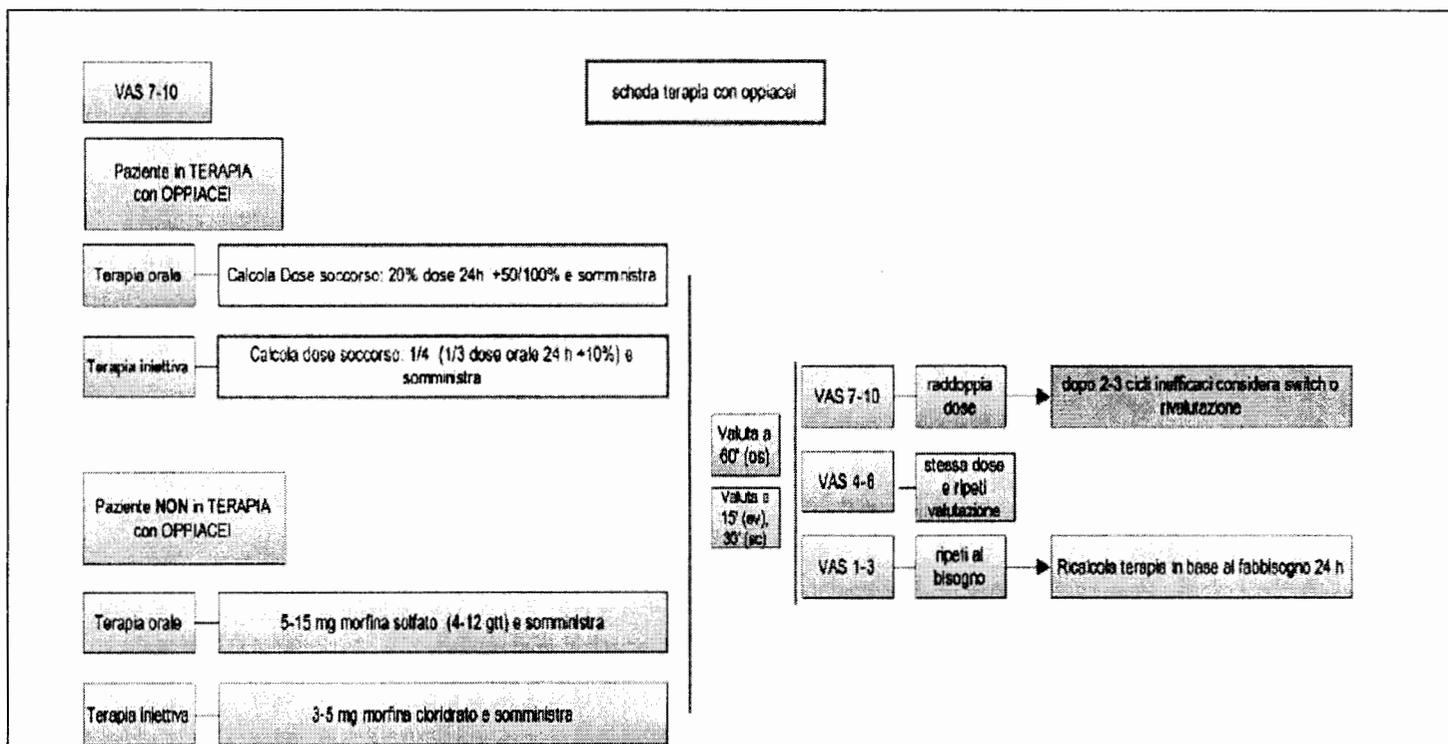


| VAS | SCALA OMS | FARMACI | |
|------|--------------|--|---|
| 7-10 | III° gradino | vedi scheda terapie con oppiacei | |
| 4-6 | II° gradino | Paracetamolo-codena 1-2 x 3die Tramadol gtt 15-20 x 3-4die +/- FANS | Somministra e poi Valuta a 60' |
| 1-3 | I° gradino | FANS (ketorolac gtt 10 x 3die, paracetamolo 0.5-1gr x 3die) | |
| | | | VAS invariata: sali gradino e/o considera adiuvanti |
| | | | VAS <3: ricalcola terapia in base al fabbisogno 24 h |

[Handwritten signature]



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE



b. rotazione (switch)

La mancanza di efficacia ad un trattamento come quello proposto in genere è legato allo sviluppo di tolleranza per quel tipo di sostanza che generalmente viene superata con la rotazione del farmaco e/o della via di somministrazione. La conversione dell'oppiaceo in uso viene sempre fatta riportando le dosi a dose equivalente di morfina orale come di seguito riportato:

CONVERSIONE MORFINA
tolleranza maggiore = dividendo minore!

Equivalenza oppiacei con MORFINA ORALE

os/sc 2-3/1
os/ev 3/1
os/fentanyl TTS 2-3mg/h=25 mcr/h
os/buprenorfina TTS 1.6 mg/h=35 mcr/h
sc/ev 2/1

codeina 1/5-1/3
tramadolo 1/6-1/10
idromorfone 1/5
ossicodone 1,5

La dose di conversione ottenuta andrà per prudenza comunque ridotta del 10-20%. Non esiste un criterio di rotazione tra farmaci fatto salvo che la morfina dovrebbe sempre essere il primo impiegato.

La rotazione della via di somministrazione segue la via: OS, transdermica, parenterale, subaracnoidea. Schema di equianalgesia per la morfina:



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Tavola di conversione morfina

- 300 mg per os
- 100 mg e.v. (1/3)
- 10 mg peridurale (1/30)
- 1-3 mg intratecale (1/100 - 1/300)

In genere, se non presente un accesso venoso centrale, si preferisce alla via venosa quella sottocutanea che presenta degli indubbi vantaggi in termini di comfort e gestione rispetto alla prima.

La via subaracnoidea viene riservata solo a quei pazienti che non rispondano in maniera soddisfacente ai farmaci o che presentino effetti collaterali non gestibili. L'infusione diretta tramite catetere sub aracnoideo in vicinanza dei recettori per gli oppiacei del midollo spinale permette infatti una drastica riduzione della dose efficace di morfina con un rapporto da 1/100 a 1/300 rispetto la via orale. Questo permette la contestuale riduzione degli effetti collaterali. Se l'aspettativa di vita lo permette, l'uso di un sistema totalmente impiantato rappresenta l'optimum. Vantaggi e svantaggi di questa via di somministrazione:

Infusione sub aracnoidea continua

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• <u>VANTAGGI</u>• Notevole riduzione dei dosaggi (1/100, 1/300)• Altissima efficacia rispetto alle vie tradizionali os, e.v., i.m.• Abbattimento effetti collaterali | <ul style="list-style-type: none">• <u>SVANTAGGI</u>• Invasività• Complessità di gestione domiciliare dei sistemi aperti• Malfunzionamenti• Sepsi infiammazioni• Costi (pompe impiantate) |
|--|--|

L'associazione degli oppiacei con c.d. adiuvanti, specie gli steroidi, i lassativi, gli ansiolitici e gli antiepilettici, è comunemente praticata con efficacia specie nelle forme ad elevata componente neuropatica.

Le caratteristiche tipiche del dolore episodico intenso, rapida insorgenza e breve durata, rendono invece necessario un trattamento sintomatico ad azione rapidissima e con un dosaggio di circa il 20% della dose giornaliera.

Come già riportato, per le caratteristiche di rapidità vengono usati sistemi transmucosali con fentanyl o boli parenterali di morfina con una risposta efficace in 15'. Se il dolore presenta una insorgenza prevedibile può essere somministrata morfina pronta 30' circa della manovra dolorosa.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

3.4 Altri farmaci per il trattamento del dolore

Farmaci adiuvanti: così definiti i farmaci che, pur non avendo una intrinseca azione analgesica, contribuiscono in modo determinante al sollievo dal dolore. Essi trovano utilizzo nel completamento della strategia terapeutica insieme ai Fans ed agli oppioidi.

Sono considerati come tali:

- agenti topici
- miorilassanti e antispastici
- ansiolitici
- gli antidepressivi;
- gli anticonvulsivanti;
- i corticosteroidi;
- i bifosfonati.

a. *Agenti Topici:* **lidocaina topica** al 5% in cerotti è stata approvata dalla FDA per la neuralgia postoperatoria e si è rivelata efficace in altre forme di dolore neuropatico. L'assorbimento sistemico è minimo e i cerotti hanno inoltre un buon profilo di sicurezza con un dosaggio programmato di 12 ore sì e 12 ore no. La **capsaicina** usata topicamente depleta i nocicettori periferici dalla sostanza P, mediatore del dolore. Sia creme che soluzioni sono state utilizzate nel trattamento del dolore neuropatico e del dolore artritico. La capsaicina dovrebbe essere applicata per almeno 6 settimane per ottenere il massimo beneficio. L'effetto collaterale più comune è il bruciore locale, che peraltro si risolve nella maggior parte dei pazienti dopo pochi giorni. È disponibile anche in forma transdermica all'8 %.

b. *Miorilassanti e antispastici:* 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 raccomandati per un uso cronico. La **Tiazidina** è un miorilassante che potrebbe essere usato per periodi di tempo più lunghi in relazione al suo meccanismo d'azione (alfa 2 simpaticomimetico).

Il **Baclofene** può essere utile nel dolore neuropatico parossistico, lancinante, in caso di spasticità muscolare. Va usato con cautela nell'insufficienza renale.

c. *Ansiolitici:* **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. L'insorgenza dell'effetto terapeutico è lenta e possono essere necessarie diverse settimane per ottenere il massimo beneficio. L'azione sedativa del trazodone può essere efficace nel trattamento dell'insonnia associate al dolore cronico.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

d. *Antidepressivi triciclici*: trovano particolare impiego nel dolore neuropatico o da deafferentazione. Il dolore neuropatico presenta particolari caratteristiche quali: parestesie, disestesie, bruciore e sensazione di scossa elettrica, episodi di dolore parossistico di tipo trafittivo, iperalgesia (aumento della percezione dolorosa ad uno stimolo che è normalmente doloroso), allodinia (dolore provocato da uno stimolo normalmente non algico).

Gli antidepressivi vengono utilizzati a dosaggi inferiori rispetto a quelli che trovano impiego nella terapia della depressione (circa il 50%). La loro efficacia si manifesta in 4-7 giorni; la dose iniziale di amitriptilina, prototipo di questa classe di farmaci, può essere di 25 mg la sera, con incremento di 25 mg ogni 3-4 giorni fino al raggiungimento del beneficio analgesico; normalmente ciò avviene per dosi di 50 mg/die. Effetti collaterali sono la secchezza delle fauci e la sedazione, che può tuttavia risultare utile nel fornire un riposo notturno efficace. Esistono farmaci alternativi con minori effetti di tipo colinergico (imipramina, desipramina).

e. *Inibitori del re-uptake della serotonina e noradrenalina*: gli Inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) hanno ridotto gli effetti collaterali rispetto ai triciclici, ma l'efficacia nel trattamento del dolore neuropatico non è pari a quella dei TCA.

Il Bupropione e gli inibitori del re-uptake di serotonina e noradrenalina (NSRI) come la Venlafaxina e la Duloxetina si sono dimostrati efficaci nella terapia del dolore neuropatico. Questi farmaci sono raccomandati per i pazienti che non hanno evidenziato adeguata risposta ai triciclici o che non li tollerano.

f. *Anticonvulsivanti*: trovano impiego nel trattamento del dolore trafittivo caratteristico delle lesioni da deafferentazione. I più adoperati sono: **carbamazepina, oxcarbamazepina, gabapentin, pregabalin**. È preferibile iniziare con dosaggi ridotti da incrementare progressivamente.

Carbamazepina si consigliano dosi iniziali di 100 mg ogni 12 ore, dose efficace 100-400 mg ogni 6-8 ore. Gli effetti collaterali più temibili nei pazienti neoplastici, riguardano la mielotossicità, con leucopenia e trombocitopenia.

Gabapentin sono suggerite dosi crescenti da 100-300 mg sino a 1500-1800 mg/die per migliorare la tollerabilità. Uno schema di facile applicazione prevede una cps da 300 mg di gabapentina la sera per tre sere, quindi due cps = 600/mg (una la mattina e una la sera) per altri 3 giorni, quindi 3 cps da 300 mg = 900 mg/die (una cps la mattina, una alle 15 e una alle 23) per altri 3 giorni e così via. Ha il vantaggio di non interferire con il metabolismo di altri farmaci, essendo eliminata per via urinaria.

Pregabalin non richiede titolazione. Dose: 75 mg 2 v. al dì. Si consiglia attenzione alla guida (sonnolenza), è opportuno incrementare gradualmente le dosi fino a 1200 mg/die e quindi rivalutare la riduzione del dolore e partire con le dosi più basse possibili 100-300 mg/die, se riduzione del dolore > del 50 %, è opportuno rivalutare la situazione dopo 1-2 settimane. Si consiglia di non superare la dose giornaliera di 3600 mg; nell'anziano non superare i 1200 mg/die e aumentare di 100 - 300 mg ogni 2-3 giorni.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

g. *Corticosteroidi*: utili nelle condizioni a forte componente infiammatoria-edemigena, nelle metastasi ossee, nella infiltrazione o compressione di fibre periferiche o strutture nervose centrali (ipertensione endocranica). Possono essere comunque efficaci temporaneamente per il loro effetto generale. Il **Desametasone** è il farmaco preferibile per i minori effetti ritentivi. Gli effetti indesiderati più noti sono l'iperglicemia, osteoporosi, danni gastrici e duodenali. Il loro uso prolungato naturalmente pone dei problemi, per cui i malati vanno monitorati continuamente. Se il loro effetto analgesico non è evidente andranno sospesi gradatamente. Dosi consigliate:

- Desametasone 4-8 mg per 2-3 volte die.
- Metilprednisolone 16-32 mg per 2-3 volte die.
- Prednisone 20-40 mg per 2-3 volte die.

Proprietà farmacologiche: buon assorbimento orale; metabolizzati a livello epatico occorre attenzione agli induttori enzimatici (Fenobarbital, Rifampicina, antiacidi ne riducono la concentrazione); l'escrezione si realizza principalmente per via renale renale. Effetti collaterali: ipertensione, iperglicemia, immunosoppressione (quindi aumentata suscettibilità alle infezioni), reazioni psicotiche, disturbi dell'umore, insonnia, euforia, osteoporosi, gastrolesività (aumento del rischio solo quando vi è associazione con i FANS).

L'uso prolungato in pazienti immunocompromessi e defedati comporta spesso la necessità di trattare le infezioni micotiche (candidosi); è opportuno ispezionare periodicamente le sedi in cui sono più frequenti (mucosa orale).

Utilizzo clinico:

- Desametasone. Ad alte dosi (24-32 mg/die) nella sindrome da compressione midollare, nell'ostruzione della vena cava superiore, nella cefalea da aumentata, pressione endocranica. Nell'anoressia 2-4 mg. Come anti-emetico 8-20 mg. Nell'ipertensione endocranica 8-16 mg;
- Metilprednisolone. 8-32 mg/die nel dolore osseo e neuropatico. Nell'anoressia 15-30 mg;
- Betametasone e Beclometasone. Alcuni derivati (esteri) esercitano un valido effetto topico e si utilizzano pertanto per applicazioni cutanee o per inalazioni bronchiali.
- L'idrocortisone non è utilizzato nelle terapie a lungo termine per la notevole idroritenzione ed una scarsa attività antiflogistica. Nella anoressia si utilizza preferenzialmente il Desametasone.

h. *Bifosfonati*: categoria di farmaci che ha un ruolo importante nella terapia del dolore osseo metastatico, insieme alle terapie convenzionali (radioterapia, chemioterapia a scopo palliativo). Il rationale dell'impiego dei bifosfonati nel trattamento delle metastasi ossee e delle loro complicanze sta nella particolare affinità che essi hanno per le sedi scheletriche, sede di patologico turnover osseo, e nella loro potenza nell'inibire il riassorbimento osseo osteoclastico. I bifosfonati oggi disponibili sono caratterizzati da una più o meno forte capacità di inibizione dell'attività osteoclastica. Essi sono distinti in bifosfonati di prima generazione: etidronato e clodronato; di seconda generazione: tiludronato e pamidronato e di terza generazione: ibandronato e zoledronato.

Questi farmaci presentano una potenza crescente, tanto che quelli di terza generazione sono 100-800 volte più potenti di quelli di seconda.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

L'assorbimento intestinale dei bifosfonati è scarso ed è ridotto dalla presenza di cibo; per questo motivo è preferita la somministrazione endovena. La maggior parte del farmaco in circolo viene attivamente captato dal tessuto osseo. Tale captazione è di circa il 50% della dose di bifosfonato assorbito ed è più elevata nei siti ad elevato rimodellamento osseo. I bifosfonati sono generalmente ben tollerati.

Gli effetti collaterali più frequenti sono stati una diminuzione della calcemia ed una sindrome similinfluenzale che regredisce spontaneamente con la prosecuzione del trattamento.

3.4.1 farmaci che interagiscono con le varianti citocromiche coinvolte nel metabolismo degli oppioidi e loro effetto clinico

Il citocromo cyp450 è il principale enzima che determina la metabolizzazione, del sistema oppioide, non tutti gli oppioidi sono metabolizzati dal/e stesse varianti al/eliche del cyp.

Le conseguenze cliniche del polimorfismo genico del cyp sono:

- in caso di metabolizzatori lenti: tossicità per diminuita inattivazione, tossicità per accumulo del farmaco, inefficacia per ridotta formazione di metaboliti attivi;
- in caso di metabolizzatori rapidi: la somministrazione di substrati od inibitori od induttori facilitano le interazioni farmacologiche con effetti collaterali anche gravi;
- in caso di metabolizzatori molto rapidi: aumentata inattivazione con inefficacia o tossicità per troppi metaboliti attivi;

Inibitori cyp 3A4

- Azoli
- Macrolidi (esclusa azitromicina)
- Fluoxetina
- Diltiazem verapamil
- Antiretrovirali: (delviradina, indinavir, ritonavir, saquinavir)

oppioidi interessati sono: codeina, fentanyl, meperidina, buprenorfina, metadone

effetto: aumento della concentrazione ematica del farmaco, riduzione attività se è il metabolita la forma efficace (vedi azoli);

Induttori cyp3A4

- rifampicina, pompelomo
- anticonvulsivanti (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital)
- antiretrovirali(efavienz, nevirapina)

oppioidi interessati: codeina fentanyl, meperidina, buprenorfina, metadone

effetto: aumento metabolismo con riduzione concentrazione ematica del farmaco, e quindi riduzione attività.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Substrati cyp3A4: Antidepressivi (Imipramina, amitriptilina, sertralina, venlaxina, nefazodone) Benzodiazepine (alprazolam, triazolam, midazolam) Antifungini (ketoconazolo, astemizolo).

Inibitori cyp2D6

Amiodarone, Chinidina, Fluoxetina, Paroxetina, Aloperidolo cimetidina, Clomipramina rotinavir indinavir

Oppioidi interessati: ossicodone codeina tramadolo

effetto: incremento plasmatico tossicità non descritti induttori.

Consigliato tra gli IPP il pantoprazolo per assente interazione con cyp 3A4 - 2D6

Tab: Vie di metabolizzazione dei diversi oppioidi e varianti del citocromo cyp 450 coinvolte

| OPPIOIDE | SEDE METABOLICA PRINCIPALE | VIA METABOLICA PRINCIPALE | METABOLITI ATTIVI | VIA ELIMINAZIONE |
|---------------|----------------------------|---------------------------|-------------------|------------------|
| Morfina | Epatica | Glicuroconiugazione | M6G(5-15%) | Renale |
| Codeina | Epatica | 2D6 + 3A4 | Morfina 10% | Renale |
| Fentanil | Epatica | 3A4 | No | Renale |
| Meperidina | Epatica | 3A4 | Normeperidina | Renale |
| Bruprenorfina | Epatica | Glicuroconiugazione +3A4 | Norbuprenorfin A | Bilo-Fecale |
| Metadone | Epatica | 3A4 | No | Bilo-Fecale |
| Ossicodone | Epatica | 2B6 | Ossimorfone 10% | Renale |
| Tramadolo | Epatica | 2D6 | M1 | Renale |

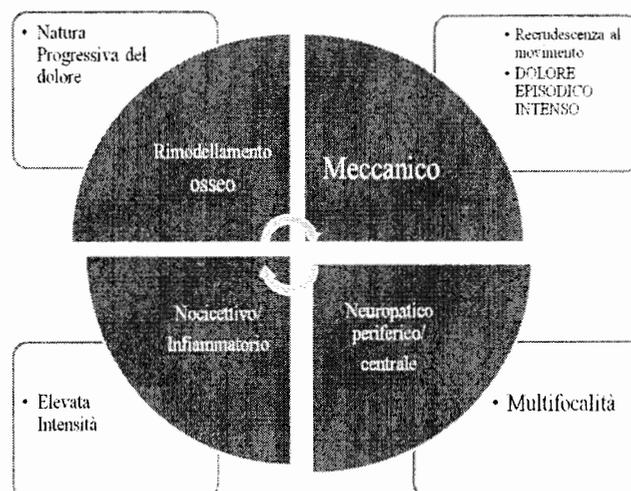
DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

4. Sindromi dolorose neoplastiche

4.1 Dolore osseo

Il dolore osseo è il più frequente in Oncologia (*42% dei pazienti*). I tumori che più frequentemente danno metastasi ossee sono il carcinoma della mammella, del polmone, della prostata, della tiroide, del rene e il mieloma multiplo, ma ogni tipo di neoplasia può interessare lo scheletro. Il dolore è il sintomo principale in circa il 75% delle metastasi ossee, nella restante parte dei casi si tratta solo di un riscontro radiologico e/o scintigrafico. La patogenesi del dolore osseo non è nota, nocicettori sono presenti nell'endostio e nel periostio. Meccanismi responsabili del dolore possono essere meccanici (aumento della pressione intraossea) o infiammatori (prostaglandine, citochine, altri mediatori chimici).

DOLORE OSSEO (CANCER-INDUCED BONE PAIN: CIBP)



NECESSITA' DI UN APPROCCIO TERAPEUTICO INTEGRATO

Il dolore osseo si presenta riferito a un'area somatica che corrisponde alla lesione ossea, aumenta con la pressione locale ed è spesso aggravato dai movimenti e dal carico sull'osso lesa. È presente rischio di frattura, che aumenta quando il carico produce dolore intenso. È però anche caratteristico un dolore riferito ad aree cutanee distanti dalla sede della lesione, che dipendono dall'innervazione scheletrotomica delle strutture ossee profonde a somiglianza del dolore viscerale riferito.

Tra queste ricordiamo:

- *Dolori al volto e cefalee da lesioni ossee:* vanno differenziate dalla cefalea da interessamento neoplastico cerebrale o meningeo, con o senza ipertensione endocranica



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

| | |
|--|---|
| <i>Sindromi della base cranica (2%)</i> | Disseminazione da neoplasie mammarie e prostatiche. Cefalea moderata e deficit nervi cranici. |
| <i>Sindrome orbitaria</i> | Dolore retro e sopraorbitario, visione sfocata e diplopia, proptosi, oftalmoplegia, papilledema omolaterale. |
| <i>Sindrome della fossa cranica media</i> | Crisi parossistiche simili alla nevralgia essenziale del trigemino o dolore continuo e sordo, parestesie e ipestesie lungo la seconda e terza branca del trigemino. |
| <i>Sindrome para sellare e del seno cavernoso</i> | Cefalea unilaterale sopraorbitaria e frontale associata a diplopia, oftalmoplegia ed edema papillare unilaterale. |
| <i>Sindrome del condilo occipitale</i> | Postura inclinata del capo dal lato affetto, rigidità del collo e dolore nucale omolaterale aggravato dalla flessione. |
| <i>Sindrome del clivo</i> | Cefalea al vertice, dolore spesso riferito dietro l'occhio con irradiazione posteriore all'occipite. |
| <i>Sindrome del seno sfenoidale ed etmoidale</i> | Cefalea frontale bilaterale, congestione nasale con rinorrea e diplopia per lesione del VI nervo cranico. |
| <i>Altre lesioni del cranio (3.5%), della teca e del massiccio faciale</i> | Possono causare dolore focale, hanno in genere una crescita esofitica, ma talvolta possono invadere le meningi e il seno sagittale, producendo meningosi, ipertensione endocranica e convulsioni. |

- Dolore osseo vertebrale (13%):* Le vertebre sono il sito metastatico più frequente e una delle sindromi dolorose più comuni. Colonna toracica: 70%, Rachide lombo-sacrale: 20%, Rachide cervicale: 10%. In genere le cellule arrivano per via ematogena e si accrescono nel corpo vertebrale portandosi posteriormente, mentre un'invasione per contiguità può verificarsi nelle localizzazioni paravertebrali di linfomi, sarcomi e tumori di Pancoast. Si distinguono un dolore locale, sordo, profondo, continuo, che si aggrava con il movimento e la posizione supina; un dolore muscolare da contrazione riflessa a livello della lesione; un dolore riferito agli arti in assenza di radicolopatia. Le complicazioni principali delle metastasi vertebrali sono i crolli vertebrali, le radicolopatie e la compressione epidurale del midollo spinale. I cedimenti somatici sono più frequenti a livello toracico, possono dare compressioni radicolari, deformità della colonna e rischio di compressione del midollo e della cauda, oltre che un'esacerbazione del sintomo dolore. L'interessamento radicolare si manifesta con dolore nei muscoli innervati dalla radice compressa e lungo il dermatomero corrispondente; il dolore alla colonna è accentuato dalle manovre che aumentano la pressione endorachidea (starnuti, colpi di tosse). Il Lasegue diretto non è specifico, mentre un Lasegue incrociato positivo (cioè il dolore irradiato da un lato per stimolazione del lato opposto) è sempre segno di una radicolopatia.

 - Lesione dell'articolazione coxo-femorale, sacro-iliaca e del bacino (10.5% delle sindromi dolorose):* Il dolore può essere riferito a sedi distanti. Una lesione dell'acetabolo o della testa femorale può essere riferita al ginocchio.
 - Infiltrazione midollo osseo e dolori ossei diffusi (11.4% delle cause di dolore in oncologia):* Più frequente nelle leucemie acute, ma non rara nei tumori solidi. Il dolore è generalizzato, migrante e di variabile intensità.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

4.1.2 Sindromi da dolore viscerale

Di seguito si riportano in maniera schematica le sindromi viscerali in base all'organo colpito la tipologia di dolore che si realizza e come si manifesta:

| | |
|---|---|
| <i>Dolore esofageo</i> | Dolore epigastrico o retro sternale irradiato al dorso o verso la regione interscapolare. Si aggrava con la deglutizione. |
| <i>Dolore gastrico</i> | Tipo ulcera, se interessamento mucoso prevalente, o spastico se rallentamento del transito per rigidità parietale o stenosi. Può essere riferito come viscerale riflesso con algie posteriori a livello del rachide dorsale (X-XI vertebra). |
| <i>Dolore epatico</i> | Dolore da distensione della glissoniana, sordo, continuo, localizzato nel quadrante addominale superiore dx e al fianco. Può essere riferito alla spalla, alla scapola e al collo. Il sanguinamento di una massa metastatica o la chemioembolizzazione possono dare dolore. La compressione delle vie biliari può dare un dolore simile alla colica biliare. |
| <i>Dolore pancreatico</i> | Il dolore da neoplasia pancreaticata si manifesta a livello dell'epigastrio e dei quadranti superiori nel 30% dei pazienti. I tumori della testa pancreaticata danno dolore epigastrico irradiato a destra, mentre quelli della coda danno un dolore irradiato a sinistra, ma spesso il dolore è centrale e mal localizzato. Il dolore di origine viscerale può essere provocato dall'infiltrazione diretta dei nervi pancreatici afferenti, dall'ostruzione delle vie pancreatiche con conseguente pancreatite, da un'occlusione biliare o da un'infiltrazione duodenale che può portare all'occlusione intestinale. Il dolore può essere accentuato dall'alimentazione. Un dolore dorsale, soprattutto nella regione lombare superiore, è presente nel 60% dei pazienti e, dal 10 al 30% dei casi, costituisce il primo sintomo. Origina dal retro peritoneo, se vi è interessamento delle strutture somatiche e non è alleviato dal blocco del plesso celiaco. |
| <i>Dolore da carcinomatosi peritoneale</i> | La carcinomatosi peritoneale è caratteristica del carcinoma ovarico, ma si può riscontrare in molte altre neoplasie, soprattutto dell'apparato gastroenterico e della mammella. Il dolore che proviene dall'irritazione del peritoneo, dall'interessamento mesenterico e dalla distensione addominale è descritto come acuto, continuo e attanagliante. Può complicarsi con ascite ed occlusione intestinale. |
| <i>Dolore da occlusione intestinale</i> | Evoluzione frequente di tumori addominopelvici in fase avanzata. Si verifica nel 25% dei tumori ovarici e nel 15-20% di quelli del colon-retto. I siti di occlusione possono essere multipli, il dolore è spesso colico, ma anche costante per distensione intestinale o sordo e continuo se associato a carcinosi peritoneale. |
| <i>Dolore pelvico e perineale</i> | I tumori ginecologici, urologici e rettali danno dolore per infiltrazione delle strutture pelviche. Il dolore perineale si presenta con parossismi lancinanti, si accentua con la posizione seduta, viene descritto spesso come un peso e si accompagna a sensazione di corpo estraneo. Origina da un'invasione tumorale perineurale, può associarsi a tenesmo rettale o vescicale e, in fase avanzata, può complicarsi con fistole e infezioni recidivanti, con l'infiltrazione del sacro o delle radici sacrali e con la compressione degli ureteri. Può essere molto difficile la diagnosi differenziale tra dolore pelvico post radioterapia e dolore da recidiva neoplastica. |



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

| | |
|---|--|
| <i>Dolore da compressione o infiltrazione ureterale</i> | Complicazione frequente nelle neoplasie pelviche, più raramente nelle adenopatie retro peritoneali, ancora più raramente nella fibrosi retro peritoneale post attinica. Può essere asintomatica o dare un dolore sordo al fianco, irradiato all'inguine e ai genitali. |
| <i>Sindrome retro peritoneale mediana e laterale</i> | Un dolore retroperitoneale mediano può essere dovuto a neoplasia del pancreas, ad adenopatie voluminose primitive o metastatiche, a sarcomi o a metastasi dei tessuti molli retro peritoneali. Un dolore retroperitoneale laterale può insorgere nel caso di metastasi surrenali che, con irradiazione anteriore, che mima il territorio di T12-L1 o dei nervi ileoipo-gastrico e ileoinguinale. |

4.1.2 Sindromi del tessuto nervoso

Le sindromi dolorose del tessuto nervoso sono responsabili di circa il 28% dei casi di dolore oncologico

| | |
|--|--|
| <i>Radicolopatie</i> | Compressione delle radici spinali dovuta in genere a metastasi ossee vertebrali o a neoformazioni paravertebrali. Lesioni a più livelli possono essere dovute a diffusione meningea (16.5%). Dolore focale e irradiato nel territorio di distribuzione, associato a deficit sensitivi e/o motori. Nelle meningosi al dolore radicolare si associano cefalea da irritazione meningea o ipertensione endocranica, dolori al rachide e sintomi dovuti a compressione dei nervi cranici e dell'encefalo. |
| <i>Plessopatia cervicale (1.6%)</i> | È dovuta a tumori testa-collo o a metastasi linfonodali cervicali. Dolore locale, disestesico e lancinante irradiato alla regione retroauricolare, alla nuca, alle spalle e alle mascelle, accompagnato da alterazioni della sensibilità. |
| <i>Plessopatia brachiale (4.5%)</i> | Tumori della mammella, polmone, linfomi. Il plesso può essere compresso o infiltrato da adenopatie o da masse neoplastiche ascellari o sopraclaveari o da tumori dell'apice polmonare. Sembra maggiormente frequente un interessamento della parte bassa del plesso (C7-T1). Dolore a livello della spalla, gomito, parte mediale dell'avambraccio insieme a una sensazione di intorpidimento del 5° dito. L'interessamento di C5-C6 si manifesta con dolore in regione paraspinale, alla spalla, alla parte laterale del braccio, al gomito e intorpidimento del pollice e dell'indice, con disestesie urenti. TAC e RMN sono necessarie per lo studio del plesso brachiale e per una diagnosi differenziale tra una forma post radioterapia e una recidiva, come pure può essere molto utile un'elettromiografia |
| <i>Plessopatia lombosacrale (5.2%)</i> | Progressione locale o metastasi linfonodali di tumori del colon-retto, della cervice e di altre neoplasie pelviche (vescica, prostata, utero, linfomi, sarcomi), ma anche metastasi di mammella, polmone e melanoma. Il dolore è presente in tutti i casi e può precedere la comparsa dei sintomi neurologici anche di mesi. Si distinguono una plessopatia superiore (L1-L4), una plessopatia inferiore (L4-S1) e una panplessopatia (L1-S3). Nella plessopatia superiore il dolore è in regione lombare, nei quadranti inferiori dell'addome, al fianco e alla parte antero-laterale della coscia. L'infiltrazione maligna dello psoas si manifesta con i sintomi di una plessopatia lombosacrale superiore: dolore al fianco e alla flessione dell'anca. La lesione selettiva di radici sacrali |



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

| | |
|-----------------------|---|
| | (1.9%) è tipica delle recidive presacrali dei tumori del retto e si manifesta con dolore perineale e ai glutei. |
| <i>Mononeuropatie</i> | Una delle più frequenti è secondaria alla lesione del nervo intercostale per infiltrazione della parete toracica da parte di tumori del polmone e mesoteliomi. L'infiltrazione del nervo trigemino può produrre sia un dolore tipico da nevralgia che episodi parossistici simili a fitte, sia un dolore sordo e continuo. Negli altri distretti corporei le mononeuropatie dolorose sono causate dalla compressione o dall'infiltrazione di un nervo da parte di metastasi ossee o di masse localizzate nei tessuti molli. |

4.1.3 Cefalea da lesioni endocraniche

Cefalea (50% dei casi), più intensa al mattino, si esacerba in concomitanza ad aumenti transitori della pressione intracranica e si accompagna anche a vomito.

4.1.4 Sindromi dolorose dovute ai trattamenti ematooncologici

Le sindromi dolorose causate da trattamento sono di solito acute, le più frequenti sono le seguenti:

- a. *dolore da mucosite (cavità orale) post terapia di condizionamento per il trapianto allogenico*: è un dolore molto intenso, che si accompagna spesso a vere proprie ulcerazioni del cavo orale, che non consente, se non è sedato, l'apertura del cavo orale (trisma), e che appare in tutti quelli che avevano nella storia, una terapia precedente (es. le leucemie), mentre è relativamente blando nelle talassemie, che non hanno ricevuto chemioterapici anti-blastici nel loro passato. È un dolore che da molti anni viene sedato con perfusione endovenosa giornaliera di morfina, iniziando appena appare.
- b. *dolore da neurotossicità dovuti a farmaci*: molto utilizzati come gli alcaloidi della vinca, i platinoderivati, i taxani, o la talidomide ed il bortezomib. La neurotossicità da Talidomide è cumulativa, e si manifesta prima con parestesie, più spesso agli arti inferiori. In una percentuale non indifferente, alla parestesia si associa, nel tempo, (e capita, visto che non solo i mielomi, che hanno situazioni che richiedono spesso più linee o molto tempo di trattamento, ma anche le displasie e le mielofibrosi, che sono frequenti e vengono trattate per lungo tempo) a dolore, con caratteristiche variabili, di nuovo più spesso agli arti inferiori, con localizzazioni che si sovrappongono spesso a quelle coinvolte dalle parestesie. Dolore a fitta, puntorio, talora urente, che sente poco i presidi minori.
- c. *Dolore da interessamento osseo (con e senza fratture patologiche)* : sia in mielomi che in altre forme (leucemie, linfomi)
- d. *Dolore da microinfarti splenici*: nelle patologie mieloproliferative croniche
- e. *Dolore da herpes zoster*: spesso a carattere atipico, e con dolore persistente anche per anni dopo la risoluzione clinica dell'herpes.

Di seguito si riporta una tabella riassuntiva delle sindromi dolorose da trattamento suddivise in acute e croniche.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

| Sindromi dolorose acute post trattamento | Forme croniche |
|--|--|
| Chemioterapia | Chemioterapia |
| Chemioembolizzazione tumorale (lesioni epatiche) Perfusione dell'arteria epatica Perfusione mesenterica Chemioterapia intraperitoneale Chemioterapia ipertermia di un arto Somministrazione intratecale di metotrexate | Polineuropatia Necrosi asettica dell'osso Pseudo reumatismo da steroidi |
| Chemio-ormono-immunoterapia | Neuropatie post-chirurgiche |
| Mucosite Dolori localizzati alle mascelle, all'addome, agli arti dopo chemioterapici neurotossici Dolori dopo somministrazione di G-CSF Dolori dopo somministrazione di acido trans retinoico Cefalea da acido retinoico Flare doloroso dopo LHRH nel carcinoma della prostata Dolori associati a immunoterapia (artralgie e mialgie) Dolori in corso di GVHD dopo TMO allogenico | Mastectomia Linfadenectomia ascellare Linfadenectomia inguinale Linfadenectomia radicale del collo Toracotomia Nefrectomia Amputazione di un arto (dolore fantasma) Dolore da moncone |
| Radioterapia | Post radioterapia |
| Esiti post-attinici precoci: mucosite, esofagite, enterite, proctite, cistite e vaginite Plessopatia brachiale precoce Mielopatia acuta transitoria | Enteriti, proctiti Dermiti e necrosi cutanee Fibrosi muscolari Osteoradionecrosi Fibrosi dei plessi Mielopatia da raggi Tumori post-attinici dei nervi periferici |
| Protesi e drenaggi | |
| Drenaggio pleurico Pleurodesi chimica Cateterismo biliare, dilatazione biliare Nefrostomia percutanea Dilatazione esofagea ed endoprotesi Dilatazione rettale ed endoprotesi | |
| Sindromi Dolorose in Ematologia | |
| Oltre a quanto indicato sopra sono da tenere presenti alcune situazioni tipiche delle patologie oncoematologiche, in particolare correlate alle alte dosi e al trapianto e/o autotrapianto, nonché all'uso di farmaci peculiari. | |

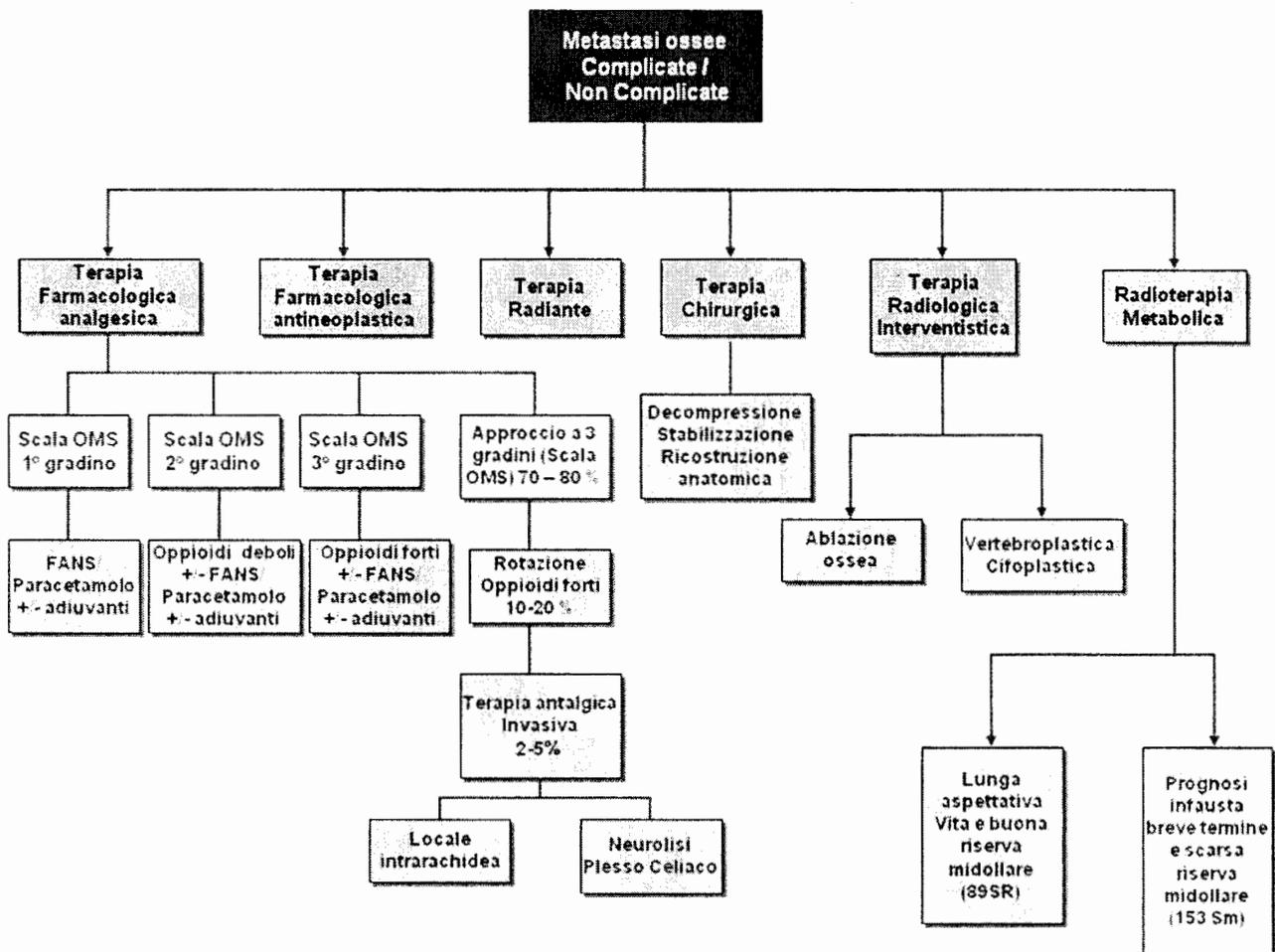
DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

5. Opzioni terapeutiche

5.1 Dolore osseo trattamento

Riportiamo di seguito l'algoritmo da seguire per il trattamento del dolore osseo che si presenta estremamente complesso e che prende in considerazione anche approcci terapeutici non esclusivamente farmacologici

Algoritmo Terapia Dolore Osseo



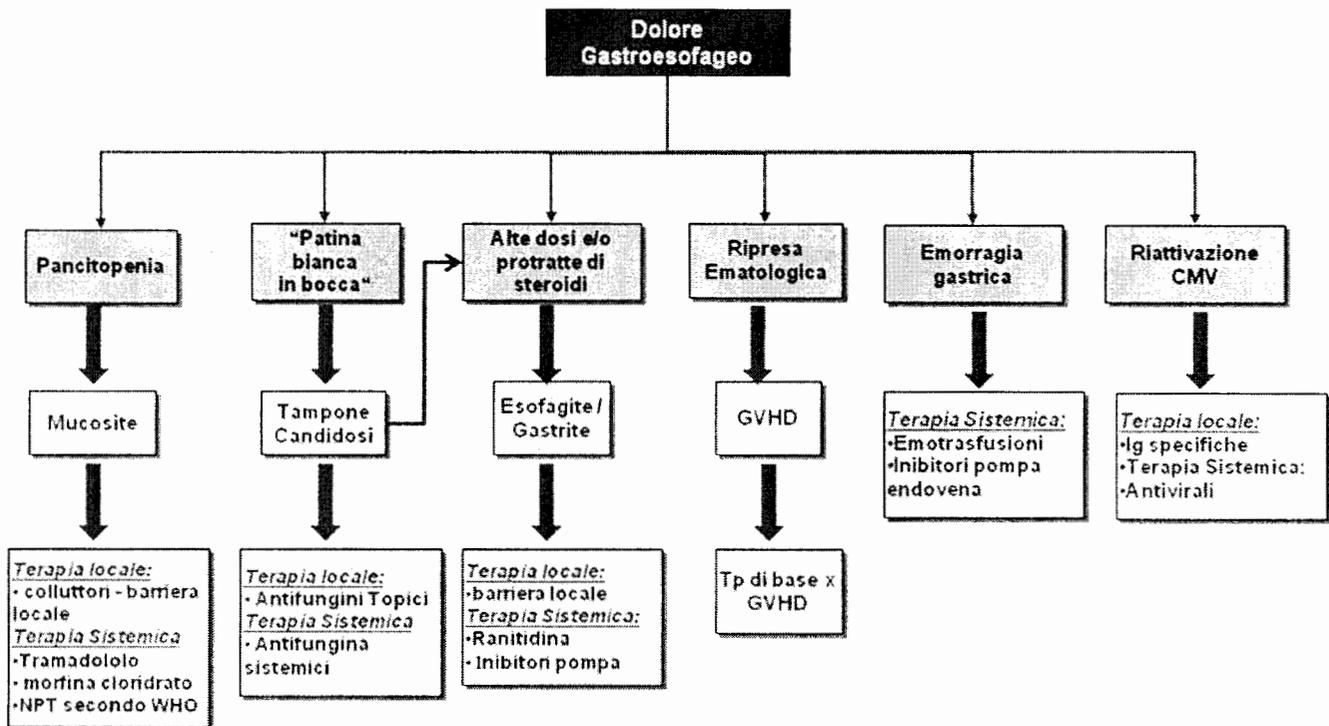


DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

5.2 Dolore viscerale

Il dolore viscerale che può avere origini diverse deve essere trattato in base all'eziopatogenesi di seguito si riportano i principali dolori ricordandone le origini e proponendo il trattamento adeguato per ogni situazione:

**Il dolore gastroesofageo
nel paziente in Chemioterapia e/o Trapiantato**





DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

5.3 Dolore neuropatico

Il dolore neuropatico si verifica quando è presente un danno al tessuto nervoso. Il dolore compare in un'area con deficit sensitivo e può essere descritto come bruciante, a fitte, urente; inoltre è accompagnato spesso da allodinia (dolore non associato a stimoli nocivi).

Il trattamento raccomandato prevede una serie di farmaci:

a. Gli antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina):

- Amitriptilina: 10-75 mg/die

L'aggiunta di un derivato fenotiazinico: flufenazina (12.5-25 mg/die) consente un significativo miglioramento della sintomatologia nei pazienti insensibili alla sola amitriptilina. Talvolta l'effetto analgesico tarda a comparire, per cui la terapia con questi farmaci va proseguita per almeno 3 settimane prima di rinunciare.

b. Gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI):

- Venlafaxina (150-225 mg/die)
- Duloxetina (60-120 mg/die)

Se il dolore persiste può essere aggiunto o dato in sostituzione.

c. Anticonvulsivanti:

- Gabapentin (300-3600 mg/die);
- Pregabalin (150-600 mg/die).

Altri farmaci antiepilettici introdotti nella terapia del dolore neuropatico stanno aprendo nuove opportunità terapeutiche, specie per quanto concerne la loro associazione con analgesici puri:

- Vigabatrin (1-3 g/die);
- Lamotrigina (200-400 mg/die);
- Fenitoina (100-300/500 mg die);
- Carbamazepina (200-1200 mg die);
- Oxcarbazepina (600-1800 mg/die);
- Topiramato (200-400 mg/die).

Quando gli anticonvulsivanti non hanno avuto effetto, si può prendere in considerazione un trattamento con farmaci antiaritmici.

d. Farmaci antiaritmici:

- Infusioni endovenose di lidocaina. Si esegue un continuo monitoraggio elettrocardiografico e si effettua un'infusione di 2 mg/kg di lidocaina in 5 minuti, seguita da un'infusione di 50 mg/kg/min per 30 minuti.
- Tocainide, antiaritmico orale: 400 mg per os tre volte die.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- Mexiletina: 200 mg per os tre volte al giorno.

e. Gli analgesici narcotici e non narcotici

Maggiormente efficaci sono:

- Tramadolo: 200-400 mg/die per via orale, in gocce o nella forma slow-release, sia associato agli antidepressivi che agli antiepilettici. Oppioide minore e non stupefacente probabilmente riesce ad agire bene per la sua funzione multipla. Infatti agisce a livello dei recettori della morfina, inibisce il reuptake di noradrenalina e serotonina (principali neurotransmettitori delle vie discendenti di modulazione del dolore) e blocca il breakthrough pain, tipico delle fasi di esacerbazione.
- Morfina: (15-300 mg/die) viene somministrata regolarmente ogni 4 ore (oppure ogni 12 o 24 ore nelle preparazioni a rilascio modificato).
- Buprenorfina (0,3-3-4 mg/die)
- Codeina, da sola o in associazione.
- Diidrocodina. La posologia della diidrocodina per bocca è in genere 30 mg ogni 4 ore; il raddoppio della dose a 60 mg può produrre più sollievo dal dolore, ma a fronte di un aumento di nausea e vomito.

f. Alfentanile, Fentanil:

- Fentanil è disponibile come cerotto transdermico da cambiare ogni 72 ore.
- Oxycodone (10-120 mg/die) è un agonista oppioide con un profilo di efficacia ed effetti indesiderati simili alla morfina.
- Petidina (100 – 200 mg die) produce analgesia immediata, ma di breve durata.
- Diamorfina (non in commercio in Italia).

g. Gli endocannabinoidi (derivati della cannabis)

- Dronabinolo (tetraidrocannabinolo orale, THC) 5-10 mg/die per tre settimane ha dato risultati significativi rispetto al placebo. Il dronabinolo era efficace nel ridurre il dolore parossistico, ma non ha dato alcun effetto sull'allodinia da stimolazione meccanica.
- I derivati della cannabis somministrabili mediante spray orale (THC 2,7 mg; cannabidiolo 2,5 mg) per il trattamento del dolore e migliorare il sonno.

h. Stimolazione delle fibre afferenti:

- TENS può raggiungere risposte positive elevate. Essa è praticamente esente da effetti collaterali, a parte una possibile irritazione cutanea dovuta agli elettrodi necessari per l'applicazione.
- SCS: stimolazione elettrica delle colonne dorsali attraverso un sistema impiantato.

i. Anestetici locali:

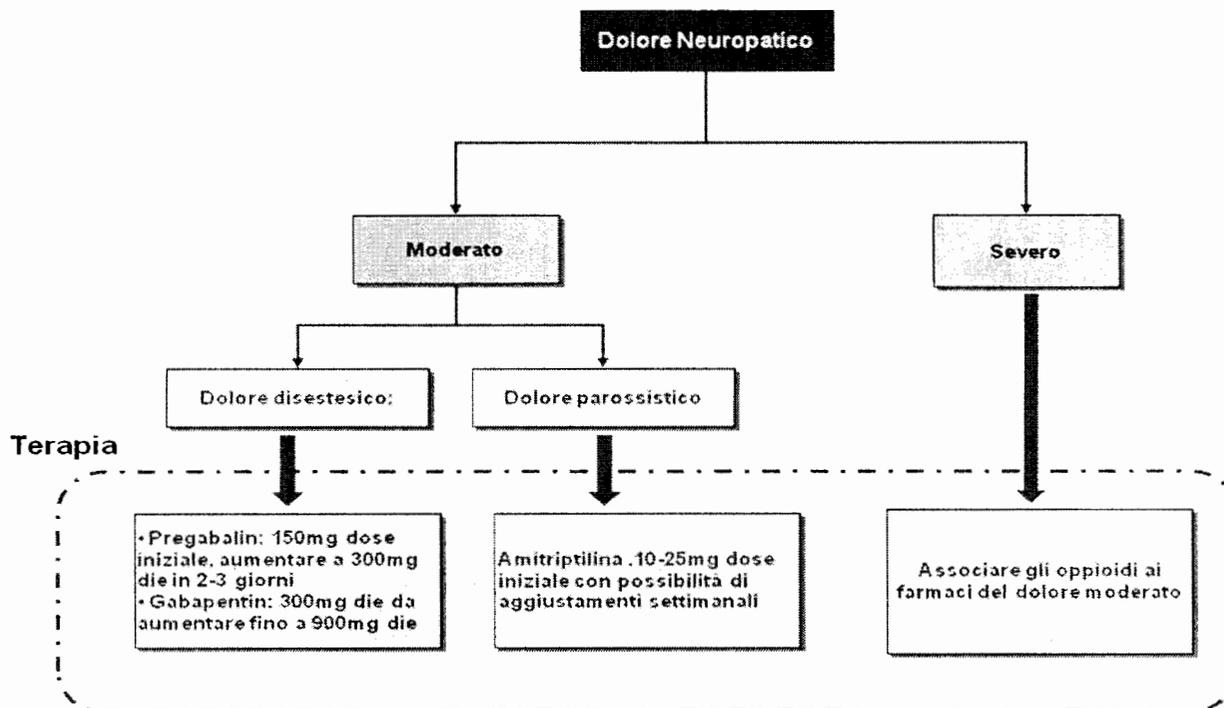
- Blocchi del simpatico (bupivacaina allo 0,5%, ropivacaina all'1%, bupivacaina allo 0,50%). I blocchi per infusione endovenosa di guanetidina, secondo Hannington-Kiff. Alla mancanza di guanetidina, non reperibile in Italia, si può ovviare con blocchi endovenosi retrogradi con lidocaina 2% o ropivacaina 1%, eseguiti giornalmente.

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

- Blocco del ganglio sfenopalatino. Il blocco può essere eseguito due volte la settimana.
- Blocco peridurale o perinervoso continuo: i pazienti che non rispondono alle terapie suddette possono trarre benefici da un prolungato blocco anestetico locale, peridurale o perinervoso continuo, inizialmente in regime di ricovero.

j. *Trattamento topico:*

- Capsaicina è una neurotossina che si ritrova naturalmente nel peperoncino. Preparazioni topiche di capsaicina allo 0,025%. È disponibile anche in cerotti transdermici con concentrazioni all'8%.
- Lidocaina locale mediante cerotti transdermici al 5% (per coprire l'area algica possono essere utilizzati fino a 4 cerotti al dì per un massimo di 12 ore, senza necessità di incremento progressivo e graduale del dosaggio).





DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

| Molecola | Meccanismo d'azione principale |
|-----------------------------|--|
| <i>Amitriptilina</i> | TCA, inibizione bilanciata della ricaptazione delle monoamine |
| <i>Capsaicina (topica)</i> | Depolarizzazione membrane tramite i recettori vanilloidi di tipo I con iniziale stimolazione fibre nervose cutanee e successivo blocco |
| <i>Carbamazepina</i> | Blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti |
| <i>Clomipramina</i> | TCA, inibizione bilanciata della ricaptazione delle monoamine |
| <i>Desipramina</i> | TCA, inibizione della ricaptazione prevalentemente a carico della noradrenalina |
| <i>Destrometorfano</i> | Antagonista dei recettori NMDA |
| <i>Duloxetina</i> | SNRI, inibizione della ricaptazione di serotonina e noradrenalina |
| <i>Gabapentin</i> | Legame alle subunità 2 dei canali del calcio presinaptici con riduzione rilascio trasmettitori presinaptici |
| <i>Imipramina</i> | TCA, inibizione bilanciata della ricaptazione delle monoamine |
| <i>Lidocaina (topica)</i> | Blocco dei canali periferici del sodio e quindi delle scariche ectopiche |
| <i>Lamotrigina</i> | Inibizione dei canali presinaptici del sodio con riduzione del rilascio dei trasmettitori pre-sinaptici |
| <i>Memantina</i> | Antagonista dei recettori NMDA |
| <i>Nortriptilina</i> | Inibizione della ricaptazione prevalentemente a carico della noradrenalina |
| <i>Oxcarbazepina</i> | Blocco dei canali voltaggio-dipendenti del sodio e del calcio |
| <i>Ossycodone</i> | Agonista dei recettori μ per gli oppiacei |
| <i>Pregabalin</i> | Legame alle subunità 2 dei canali del calcio presinaptici con riduzione rilascio trasmettitori presinaptici |
| <i>Tetraidrocannabinolo</i> | Agonista dei recettori cannabinoidi di sottotipo CB1 e CB2 |
| <i>Topiramato</i> | Blocco canali del sodio voltaggio dipendenti e inibizione del rilascio glutamato attraverso un'azione sui recettori AMPA/kainato |
| <i>Tramadolo</i> | Agonista dei recettori μ per gli oppiacei e inibizione del reuptake delle monoamine |
| <i>Valproato</i> | Incremento dei livelli cerebrali di GABA e potenziamento delle risposte GABA-mediate |
| <i>Venlafaxina</i> | SNRI, inibizione della ricaptazione di serotonina e noradrenalina |

6. Monitoraggio

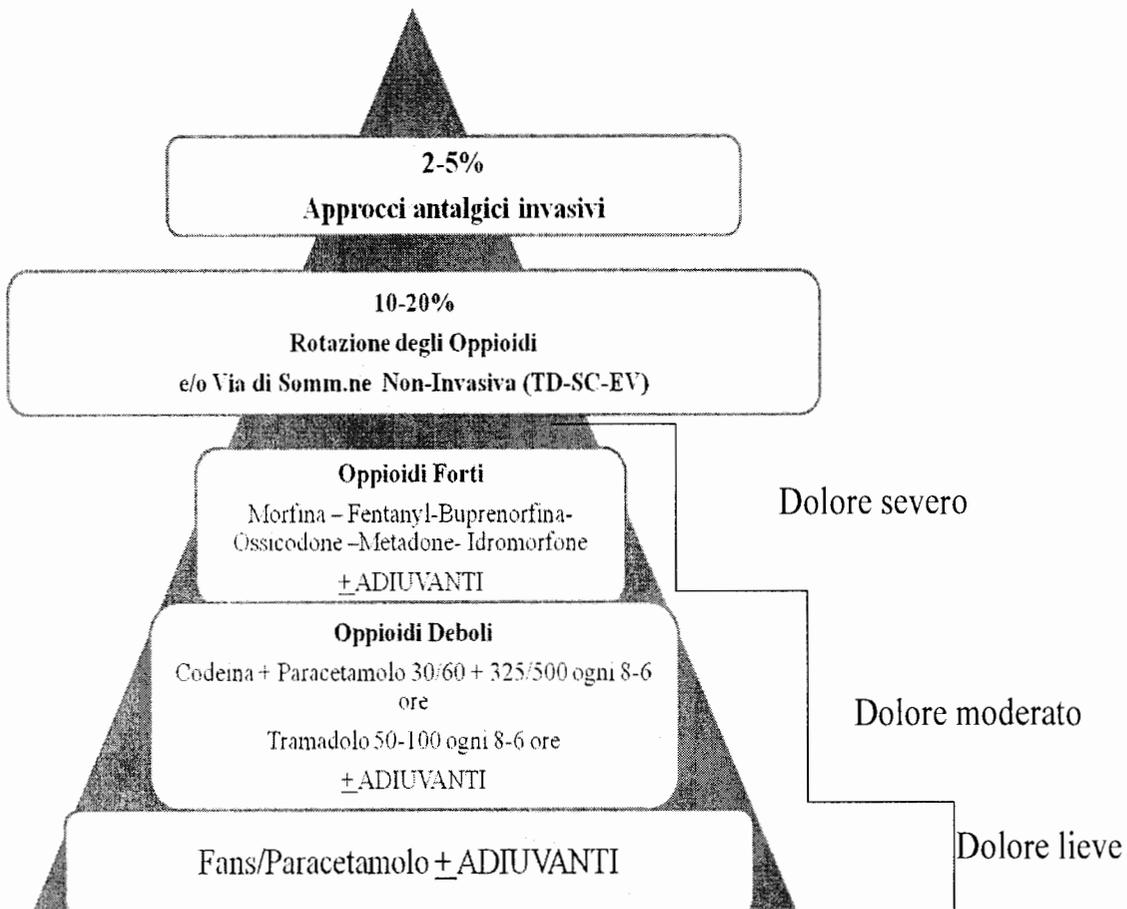
A seguito dell'introduzione delle "LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL DOLORE NEOPLASTICO NELL'ADULTO" la Sottocommissione onco-ematologica della CRAT che ha validato le stesse effettuerà un monitoraggio allo scopo di verificare se a seguito di tale atto si risconterà un aumento delle prescrizioni di farmaci per il controllo del dolore in particolare per quanto attiene i farmaci oppioidi.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Allegato 1 - Scala OMS per la terapia del dolore

SCALA OMS (1986) TERAPIA DEL DOLORE





DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Bibliografia Essenziale

1. Prevalence of Undertreatment in Cancer Pain. A Review of Published Literature S. Deandrea; M. Montanari; L. Moja; G. Apolone *Annals of Oncology*. 2008;19(12):1985-1991. © 2008 Oxford University Press
2. Pain Control for People with Cancer and AIDS Kathleen M. Foley, Judith L. Wagner, David E. Joranson, and Hellen Gelband *Disease Control Priorities Project* Copyright © 2006 IBRD/The World Bank Bookshelf
3. Prevalence and Treatment of Cancer Pain in Italian Oncological Wards Centres: a Cross-sectional Survey Mercadante S et al *Support Care Cancer* 2008
4. Prevalence, distress, management, and relief of pain during the last 3 months of cancer patients' life. Results of an Italian mortality follow-back survey"
5. M. Costantini, C. Ripamonti, M. Beccaro, M. Montella, P. Borgia, C. Casella, G. Miccinesi *Annals of Oncology* 20: 729-735, 2009
6. Libro italiano di cure palliative, seconda edizione di D. Amadori e altri, Poletto Editore (2007)
7. *Medicina Oncologica*, ottava edizione di G. Bonadonna e altri, Masson Elsevier (2007)
8. World Health Organization. *Cancer Pain Relief*. Geneva: WHO, 1986 & 1999.
9. Gruppo di lavoro specialistico del Network di Ricerca dell'Associazione Europea per le Cure Palliative. Hanks GW, De Conno F,
10. Cherny N, e Coll. La morfina e gli oppioidi alternativi nel dolore oncologico: le raccomandazioni della EAPC. *La Rivista Italiana di Cure Palliative*. 2005; Allegato al n. 1.
11. ESMO Guidelines working group. Management of cancer pain: ESMO clinical recommendations. *Annals of Oncology*. 2007; 18 (suppl.): 1192-1194.
12. Model Policy for the Use of Controlled Substances for the Treatment of Pain. (www.fsmb.org/pdf/2004_grpol_Controlled_Substances.pdf).
13. Management of Cancer Pain. AHRQ Publication N°. 01-E033 (Jan 2001). (www.ahrq.gov/clinic/epcsu/sum/canpainsum.htm).
14. The use of opioids for the treatment of Chronic pain. A consensus statement from the AAPM of the American Pain Society. (www.ampainsoc.org/advocacy/opioids.htm).
15. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, e Coll. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Europ J Neurol*. 2006; 13, 1153-69.
16. Breivick H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D.: Survey of chronic pain in europe. *Europ J Pain*. 2006; 10: 287-333.
17. Yilmaz B, Konar V, Kutlu S, Sandal S.: Influence of chronic morphine exposure on serum LH, FSH, testosterone levels, and body and testicular weights in the developing male rat. *Arch Androl*. 1999; 42, 189-196.
18. Sacerdote P.: Opioids and the immune system. *Palliat Med*. 2006; 20 suppl 1:s9-15.
19. US FDA Public Health Advisory Safety Warnings Regarding Use of Fentanyl Transdermal (Skin) Patches, 24 Dec. 2007.
20. Radbruch L.: Transdermal pain relief in palliative care Therapy. *Business Briefing: European Pharmacotherapy*. 2003; 1-3.
21. Sittl R.: Transdermal buprenorphine in clinical practice. In: Budd K., Raffa RB., *Buprenorphine - The unique opioid analgesic*.
22. *Pharmacology and clinical application*. Stuttgart (Germany), Georg Thieme Verlag KG, 2005, chapter 9.
23. Louis F.: Transdermal Buprenorphine in Pain Management - experiences from clinical practice: five cases studies. *Int J Clin Prac*. 2006; 60: 1330-4.
24. Cochrane database of systematic review, 2004.
25. Hanks G., Cherny N., Fallon M. Opioid analgesic therapy. Doyle D., Hanks G., Cherny N., Calman K., eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 3rd Ed. New York, NY: Oxford University Press, 2004, 316-41.
26. Chou R., Clark e, Helfand M., Comparative efficacy and safety of long acting oral opioids for chronic non cancer pain : a systematic review. *J Pain Sympt Manage*. 2004; 28, 194-5.
27. Kalso E., Edwards JE., Moore RA., McQuay HJ. Opioids in chronic non cancer pain : systematic review of efficacy and safety. *Pain*. 2004; 11, 372-80.
28. Ballantyne JC., Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1943-53.
29. Bloodworth D. Issues in opioid management. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005; 84 (3 Suppl): S42-55.
30. Sandoval JA., Furlan AD., Mailis-Gagnon A., Oral Metadone for chronic non cancer pain: a systematic literature review of reason for administration, prescription patterns, effectiveness and side effects. *Clin J. Pain*. 2005; 21: 503-12.
31. Evans HC., Easthope SE.: Transdermal buprenorphine. *Drugs*. 2003; 63: 1999-2010.



DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

32. Englberger W., et al.: Reversibility of the opioid receptor occupancy of buprenorphine in vivo. *Europ J Pharmac.* 2006; 34: 95-102.
33. Picard PR., Tramer MR., McQuay HJ., Moore RA.: Analgesic efficacy of peritheral opioids (all except intra-articular): a qualitative systematic review of randomized controlled trias. *Pain.* 1997; 72: 309-18
34. Sacerdote P.: La farmacologia della Buprenorfina: dalle prime evidenze alle nuove acquisizioni. *Minerva Med.* 2004; (suppl 1 al n° 3) 3-8.
35. Export Working Group of the European Association for Palliative Care. Morphine in cancer pain: modes of administration. *BMJ* 1996, 312:823-6.
36. Murray A., Hagen NA.: Hydromorphone. *J. Pain Symptom Manage.* 2005; 29: S57-S66.
37. Aronoff GM., Brennan MJ., Pritchard DD., Ginsberg B.: *Pain Medicine.* 2005; 6: 305-14.