



Terapia di supporto

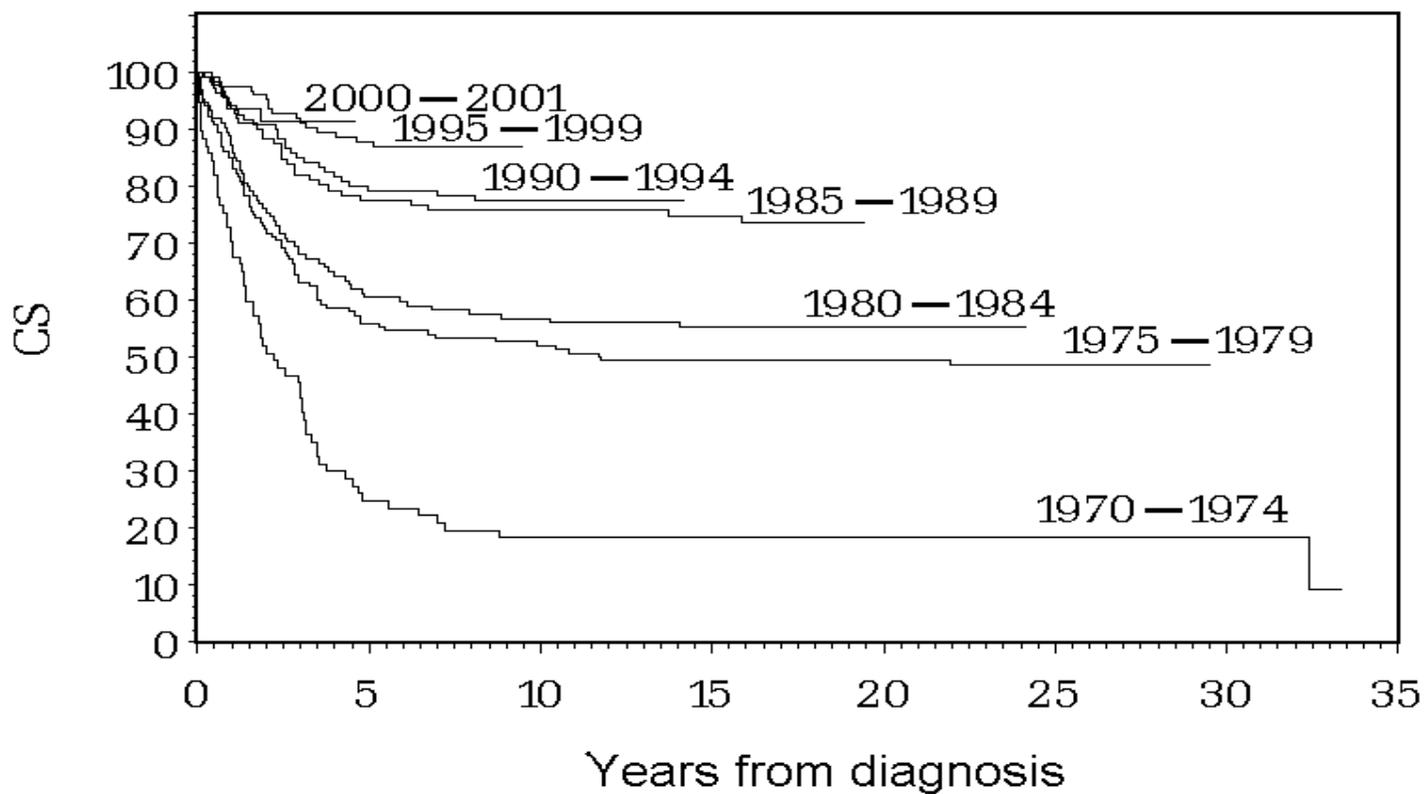
Giancarlo Izzi

Pediatria e Oncoematologia - Parma

Considerazioni

- Sembrava un tema semplice.
- Poi è cambiato: non più semplice elenco di situazioni cliniche: Infezioni – Lesi Tumorale – Coagulazione – Dolore – Aspetti metabolici - Vomito - Ipertensione arteriosa, ecc..
- Oggi: prevale l'aspetto olistico:
 - Assistenza globale
 - Simultaneous care
 - Cure di Fine vita

Storia - Considerazioni



Registro dei Tumori Infantili del Piemonte
Percentuali cumulative di sopravvivenza dei bambini con leucemia acuta linfatica.
1970-2001. Pastore et al. Eur J Pediatr 2006.

Considerazioni

- Anni '70: i **protocolli iniziano** a dare risultati positivi.
- Obiettivo primario: raggiungere guarigioni «**costi quel che costi**».
- Compaiono **insuccessi per eventi avversi** ed effetti collaterali.
- Diventa importante definire **atteggiamenti terapeutici utili** al completamento dei protocolli e il controllo degli eventi avversi (infezioni, tossicità renali, metaboliche, ecc.): **terapia di supporto**.
- Terapia di **supporto come attività di sostegno alla terapia curativa**, che resta l'obiettivo principale.
- Terapia di supporto era soprattutto «**Terapia d'organo**».

Evoluzione

- Terapia di supporto ha acquisito una diversa connotazione:
 - Non più solo supporto a contenere gli effetti collaterali.
 - I diversi centri acquisiscono conoscenze e competenze specifiche sul **proprio habitat e sulle capacità di risposta** ai bisogni clinici.
 - La **guarigione** è divenuta l'evento più probabile e la prospettiva della terapia oncologica pediatrica è ormai orientata al «**dopo la terapia**».
 - La terapia di supporto diventa una **terapia della persona, olistica**, che deve portare attenzione al soggetto nella sua totalità: **assistenza globale** con prevalere degli aspetti clinici.
 - Nell'ultimo decennio l'Oncologia ha sviluppato una diversa visione della lotta contro la malattia, dando sempre più valore alla **qualità di vita durante e dopo la terapia**, con la valutazione delle CURE PALLIATIVE sia come SIMULTANEOUS CARE, che come cure di fine vita.

Medici e Farmacisti

Quali medici e quali farmacisti
per il XXI secolo ?

Medico servitor di tre padroni

S. Spinsanti



- Nel XXI secolo è nata la terza rivoluzione della Medicina (NEMJ - Relman, 1988):
 1. **la scienza**: L'obbligo del medico di rendere conto alla scienza perché non deve fare, per il malato, tutto ciò che è possibile, ma solo ciò che è **scientificamente corretto**.
 2. **il paziente**: c'è l'esigenza di rendere conto al paziente di quanto si sta facendo a suo beneficio.
Bisogna dare servizi di provata efficacia, ma anche che sia fatto **"nel modo giusto"**. Ciò implica il **rispetto dei valori soggettivi del paziente**, la promozione della sua autonomia, la tutela della diversità culturale, intesa come un diritto irrinunciabile.
 3. **la società**: La sanità nasce da un **"patto per la salute"**, che prevede di rendere conto delle scelte mediche alla comunità.
Quanto si è speso, ma soprattutto **come si è speso**.

Farmacisti, oggi

Copyright © 2010 SDA Bocconi School of Management



Fig. 1 Gli stakeholder del farmacista

- Cittadini
- Responsabili area commerciale industria
- Referenti delle aziende sanitarie
- Responsabili di aziende di distribuzione intermedia

Farmacista
distribuzione
finale



- Responsabili del personale
- Responsabili di aree terapeutiche
- Responsabili di stabilimenti produttivi

Farmacista
industria



- Responsabili del personale
- Direttori generali

Farmacista
distribuzione
intermedia



- Referenti aziendali
- Responsabili di aree terapeutiche dell'industria

Farmacista in
azienda sanitaria
territoriale



- Referenti aziendali
- Responsabili di aree terapeutiche dell'industria

Farmacista in
azienda sanitaria
ospedaliera



- Referenti aziendali

Farmacista in
ambito
regolatorio



Farmacisti e legge 38/2010 sul dolore



Progetto 'Fa.&Do. - (<http://www.farmacista33.it/faampdo-la-cura-del-dolore-in-farmacia/politica-e-sanita/news--28942.html>)

Il farmacista come riferimento del "cittadino con dolore", promosso dall'Associazione Pazienti "Vivere senza dolore".

Il farmacista viene riconosciuto come una **figura cardine per la salute e il benessere** dei cittadini.

In Italia (2013) ci sono oltre 3.200 abitanti per farmacia. Un italiano su 4 soffre di dolore. Ogni giorno in farmacia **entrano mediamente 37,5 persone** con il problema "**dolore**", moltiplicato per 250 giorni lavorativi, in un anno il farmacista ha contatto **9.300 volte con persone con dolore**.

Nella Legge 38 non c'è menzione del farmacista.

Il presidente della Commissione ministeriale 'Terapia del dolore e cure palliative', Guido Fanelli afferma:

"Nelle fasi concitate che hanno portato alla normativa sulla terapia del dolore e le cure palliative, abbiamo dimenticato una figura che è basilare per il ruolo che svolge: **il farmacista sul territorio, ma anche il farmacista ospedaliero**. Sono perciò estremamente lieto di questa iniziativa **che ha l'obiettivo di includere il farmacista nell'approccio globale al malato con dolore**".

LA CENTRALITÀ DEL PAZIENTE



LEGGE REGIONALE dell'Emilia Romagna del 23 dicembre 2004, n. 29

NORME GENERALI SULL'ORGANIZZAZIONE ED IL FUNZIONAMENTO DEL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE.

Testo coordinato con le modifiche apportate da:

- L.R. 3 marzo 2006 n. 2
- L.R. 26 luglio 2007 n. 13
- L.R. 19 febbraio 2008 n. 4
- L.R. 23 luglio 2010 n. 7

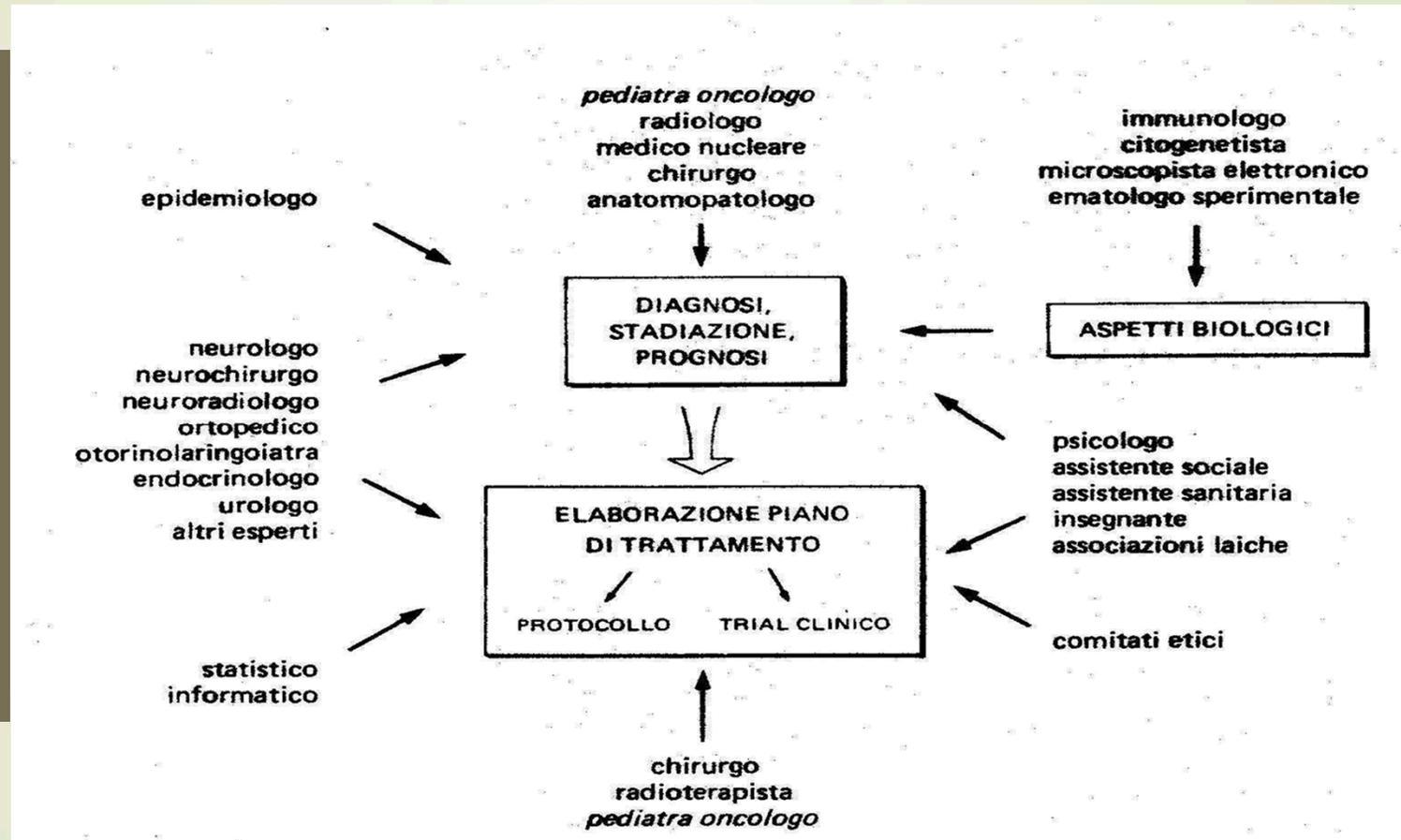
Il S.s.r. si ispira a:

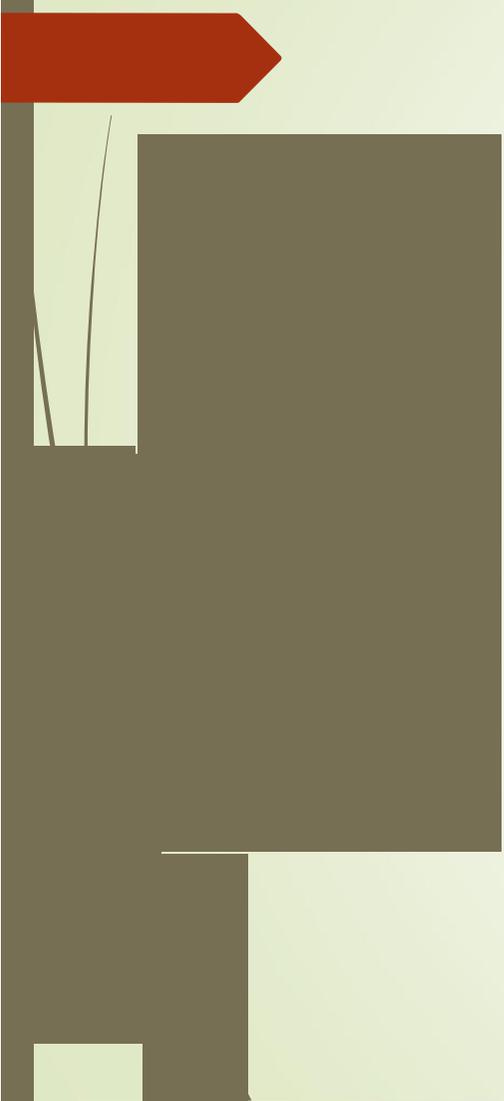
La **centralità del cittadino**, in quanto **titolare** del diritto alla salute e **partecipe** della definizione delle prestazioni, della organizzazione dei servizi e della loro valutazione.

“**Rispetto e attenzione** ai bisogni, alle preferenze e ai valori del paziente e **garanzia** che quei valori **guideranno** ogni decisione clinica”.

(Institute of Medicine -IOM – www.iom.edu)

Approccio Multidisciplinare AIEOP





Terapia di supporto e Cure palliative pediatriche

Cure Palliative Pediatriche - RER



- Legge del 15 Marzo 2010, n. 38 "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore"

APPROVAZIONE DEL PROGETTO "LA RETE DELLE CURE PALLIATIVE PEDIATRICHE DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA" IN ATTUAZIONE DELLA DELIBERAZIONE DI GIUNTA N.1568 DEL 29 OTTOBRE 2012 DI RECEPIMENTO DELL'INTESA STATO- REGIONI DEL 25 LUGLIO 2012 (REP. ATTI N.152/CSR DEL 25 LUGLIO 2012)ne Emilia-Romagna
A CURA DEL GRUPPO DI LAVORO "LA RETE DELLE CURE PALLIATIVE PEDIATRICHE" ISTITUITO CON DETERMINAZIONE DGSPS N° 5410 DEL 11.05.2011 E INTEGRATO CON DET. N. 9153 DEL 10.07.2012

- Sono definite come **"attiva presa in carico globale del corpo, della mente e dello spirito del bambino, che comprende il supporto attivo alla famiglia"** (Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children, WHO-IASP, 1998).
- Le CCP sono **modalità di intervento applicabili anche prima che la malattia evolva nella fase avanzata e comprendono anche le cure di fine vita** (o terminali), definite come presa in carico del bambino e dei genitori, nel periodo strettamente legato all'evento della morte.
- L'obiettivo: **migliorare la qualità della vita** con interventi sanitari e sociosanitari attenti al controllo dei sintomi e all'evoluzione della patologia in atto.



Categorie dei pazienti eleggibili

La Rete CPP si rivolge a pazienti con **patologie gravi/inguaribili** eleggibili alle cure palliative.

Con riferimento alle linee guida internazionali (Association for Children with Lifelimiting and Terminal Illness, Royal College of Paediatrics and Child Health 2003) sono individuate quattro categorie di bambini eleggibili alle cure palliative pediatriche:

- **bambini con patologie per le quali esistono dei trattamenti specifici**, ma non sempre efficaci (ad es. neoplasie), le cure palliative si rendono necessarie quando tali trattamenti falliscono;
- bambini le cui **patologie costituiscono una minaccia alla vita già in età precoce**, ma **trattamenti adeguati possono prolungarla** e assicurare un'adeguata qualità della vita (ad es. fibrosi cistica);
- bambini con patologie progressive per le quali il trattamento può essere **esclusivamente palliativo sin dalla diagnosi** (ad es. malattie degenerative neurologiche e metaboliche);
- **bambini con patologie irreversibili**, che causano disabilità grave e morte prematura (ad es. paralisi cerebrale, disabilità per danni cerebrali e/o midollari).

SSN - Piano Oncologico Nazionale 2010 - 2012

Cure palliative

Integrazione tra le cure oncologiche attive, con la prospettiva di guarigione, e la cura dei sintomi.

Modello simultaneous care



- La specificità delle cure palliative pediatriche riguarda la necessità di rispondere ai bisogni del bambino e della famiglia.
- Assistere pazienti con malattia inguaribile significa prendersi cura del **“dolore totale”**, ossia della sofferenza non solo fisica, ma anche psicologica, emotiva, esistenziale e sociale, sperimentata sia dal paziente che dalla sua famiglia.
- Il **bambino malato diventa dipendente** dalla struttura ospedaliera, dalle apparecchiature mediche, dai farmaci che frenano l'**autonomia** e suscitano sentimenti di **diversità, solitudine, isolamento**, non potendo più frequentare la scuola, i campi di gioco di sport, e gli amici.
- La malattia, le procedure invasive e dolorose, l'ambiente sconosciuto, le persone estranee **allontanano il bambino dalla propria vita, modificando e sottraendo** le abitudini, gli spazi vitali, le attività quotidiane, soffocandone i bisogni e le necessità evolutive.

Dimensione del problema DOLORE

Più **dell'80% dei ricoveri ospedalieri** pediatrici sono per patologie che presentano **anche dolore**.

- Infezioni, Ortopedia, Reumatologia, Oncologia, Terapie Intensive Pediatrica e Neonatale, Chirurgia Pediatrica,
- Moltissime **procedure diagnostico-terapeutiche** hanno dolore e stress e, per questo, sono **temute quanto e più** della stessa patologia di base: **prelievi ematici, ferite, medicazioni di CVC o chirurgiche, rachicentesi, aspirati, ecc.**
- Patologie infettive e/o traumi (94% dei pazienti presentano **anche dolore**), patologie ricorrenti (cefalea e dolore addominale ricorrente interessano il 15-25% dei bambini in età scolare), **patologie croniche** (oncologiche, reumatologiche, metaboliche...).
- **Autoreferenzialità**

Tab. 68.4. *Sindromi dolorose dovute direttamente al cancro secondo lo studio della Task Force dello IASP sul dolore da cancro.*

Infiltrazione tumorale di ossa e articolazioni

- Sindromi della base cranica o dovute ad altre localizzazioni ossee del cranio
- Sindromi vertebrali (sacro incluso)
- Dolore osseo diffuso
 - provocato da metastasi ossee multiple
 - provocato da infiltrazione tumorale del midollo osseo
- Dolore osseo localizzato
 - ossa lunghe
 - dolore costale per infiltrazione della parete toracica
 - lesioni del bacino
 - infiltrazione di una articolazione

Infiltrazione tumorale di visceri

- Dolore mediastinico di origine esofagea
- Dolore di una spalla legato ad infiltrazione diaframmatica
- Dolore epigastrico provocato da un tumore pancreatico o da un tumore dell'addome superiore (sindrome retroperitoneale mediana rostrale)
- Dolore al quadrante superiore destro da distensione della capsula epatica
- Dolore al quadrante superiore sinistro da splenomegalia
- Dolore addominale diffuso da malattia addominale o peritoneale, con o senza occlusione
- Infiltrazione pleurica
- Occlusione biliare
- Dolore ureterale
- Dolore sovrapubico da infiltrazione della vescica
- Dolore perineale da infiltrazione del retto o del tessuto perirettale

Infiltrazione tumorale o compressione dei tessuti nervosi

- Sindromi dei nervi periferici
 - massa paraspinale
 - massa della parete toracica
 - mononeuropatia
- Radicolopatia
 - provocata da una lesione vertebrale
 - provocata da una lesione meningea
- Polineuropatia dolorosa
 - paraneoplastica
 - altro (legata ad un mieloma, ecc.)
- Plessopatia
 - plessopatia cervicale
 - plessopatia brachiale
 - plessopatia lombosacrale
- Lesione dei nervi cranici
 - trigemino
 - glossofaringeo
- Dolore da lesione del sistema nervoso centrale
 - compressione midollare
 - lesione cerebrale che produce dolore non dovuto a ipertensione endocranica

Cefalea dovuta a ipertensione endocranica

Dolore del collo, schiena o capo da infiltrazione meningea

Tab. 68.2. *Sindromi dolorose dovute ai trattamenti (forme acute).*

Chemioterapia

- Chemoembolizzazione tumorale (soprattutto di lesioni epatiche)
- Perfusione dell'arteria epatica
- Perfusione mesenterica
- Chemioterapia intraperitoneale
- Chemioterapia ipertermica di un arto
- Somministrazione intratecale di methotrexate

Chemio-ormono-immunoterapia

- Mucosite da chemioterapia
- Dolori localizzati alle mascelle, all'addome e agli arti dopo somministrazione di chemioterapici neurotossici
- Dolore osseo diffuso dopo somministrazione di acido transretinoico o di G-CSF
- Cefalea provocata dall'acido retinoico
- *Poussée* dolorosa ossea all'inizio della somministrazione di analoghi LHRH, nel cancro della prostata
- *Poussée* dolorosa ossea all'inizio della terapia ormonale, nel cancro della mammella
- Dolori associati alla somministrazione di immunoterapia (mialgie-artralgie)
- Dolori associati al trapianto di midollo osseo in caso di GVH *disease*

Radioterapia

- Esiti postattinici precoci: mucosite, esofagite, enterite, proctite, cistite, vaginite
- Plessopatia brachiale precoce
- Mielopatia acuta transitoria

Sindromi postradioterapiche

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

Sindromi postchemioterapiche

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

Radioterapia

- Esiti postattinici precoci: mucosite, esofagite, enterite, proctite, cistite, vaginite
- Plessopatia brachiale precoce
- Mielopatia acuta transitoria

Protesi e drenaggi

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

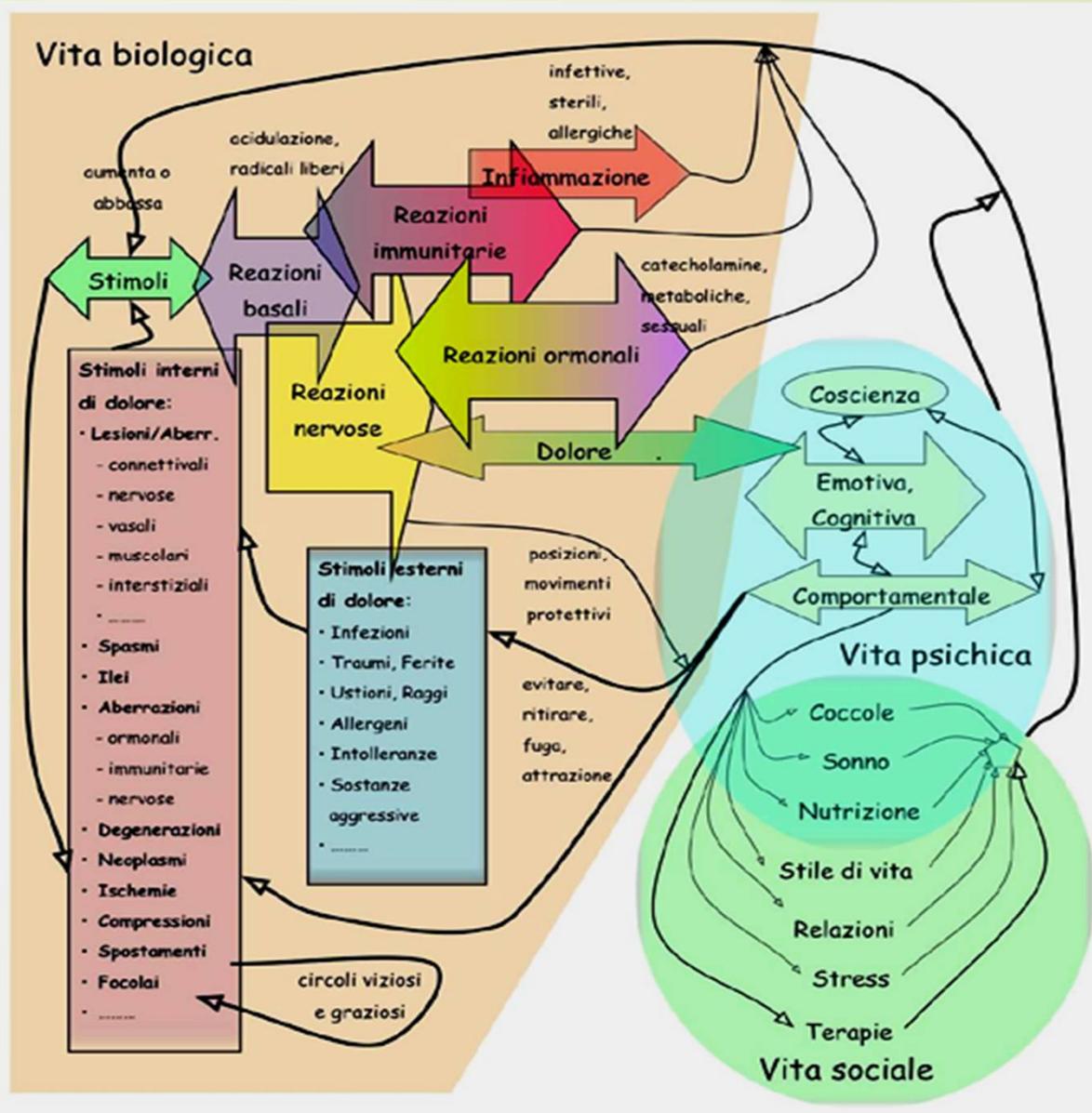
Definizione di dolore

- Il dolore è definito come esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole, associata ad un danno tessutale potenziale o in atto o descritta nei termini di tale danno.

(IASP: International Association for the Study of the Pain)

Dolore tra Vita biologica Vita psichica e Vita sociale

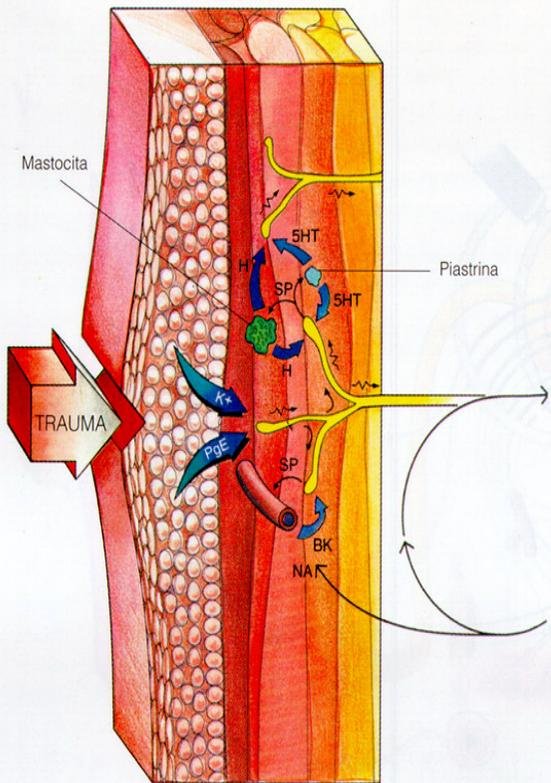
Da Wikipediat



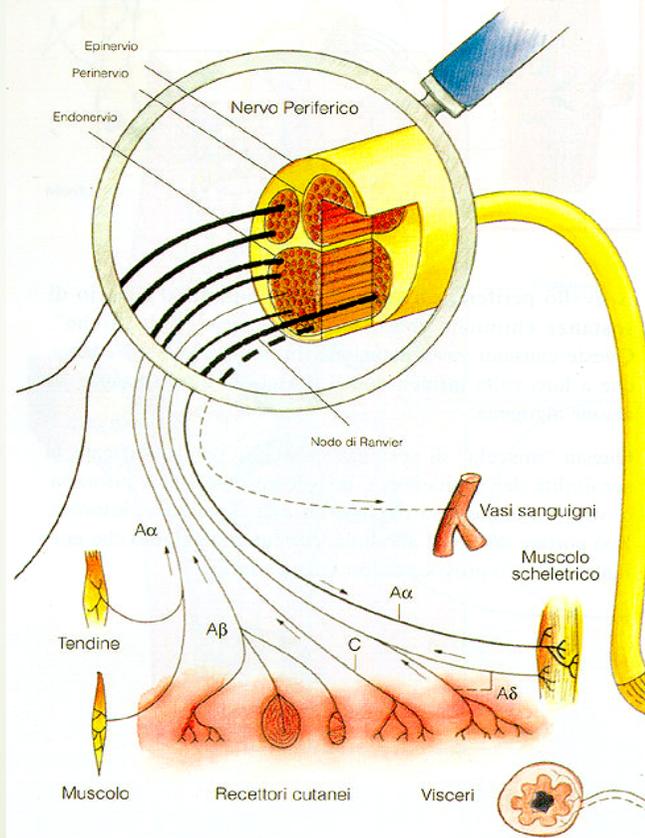
		debolezza		
		effetti collaterali delle cure		
perdita del ruolo in famiglia		malattie non cancerose		
perdita posizione sociale		cancro		difficoltà burocratiche
perdita del prestigio sul lavoro		ORIGINE SOMATICA		fallimento delle cure
perdita dei guadagni	DEPRESSIONE	DOLORE TOTALE	RABBIA	mancanza di visite di amici
insonnia		ANSIA		irreperibilità dei medici
stanchezza		paura del dolore		ritardi diagnostici
alterazioni dell'aspetto		paura della morte		
		paura dell'ospedale		
		paura del ricovero		
		preoccupazioni per la famiglia		
		problemi finanziari		
		perdita di controllo del proprio corpo		

Il dolore - fisiopatologia

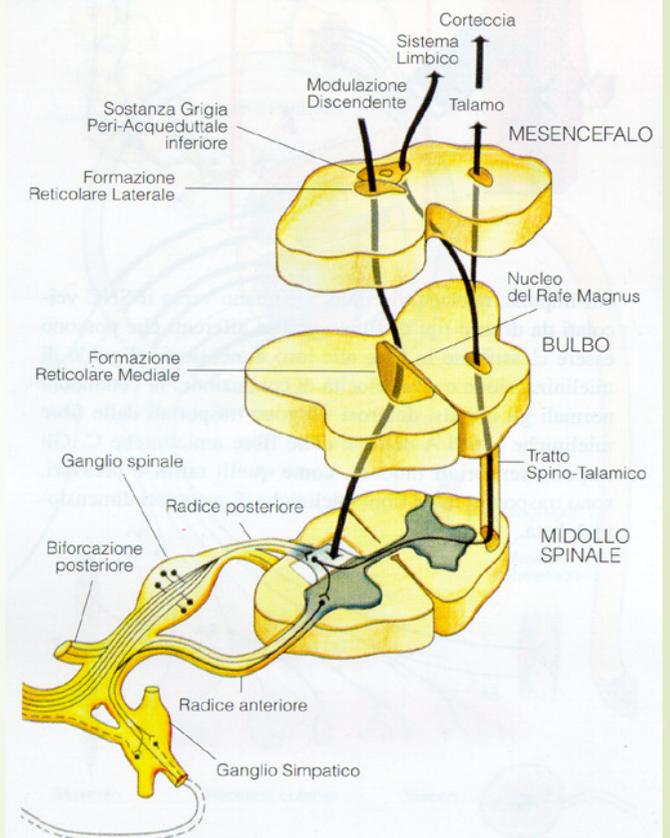
La periferia...



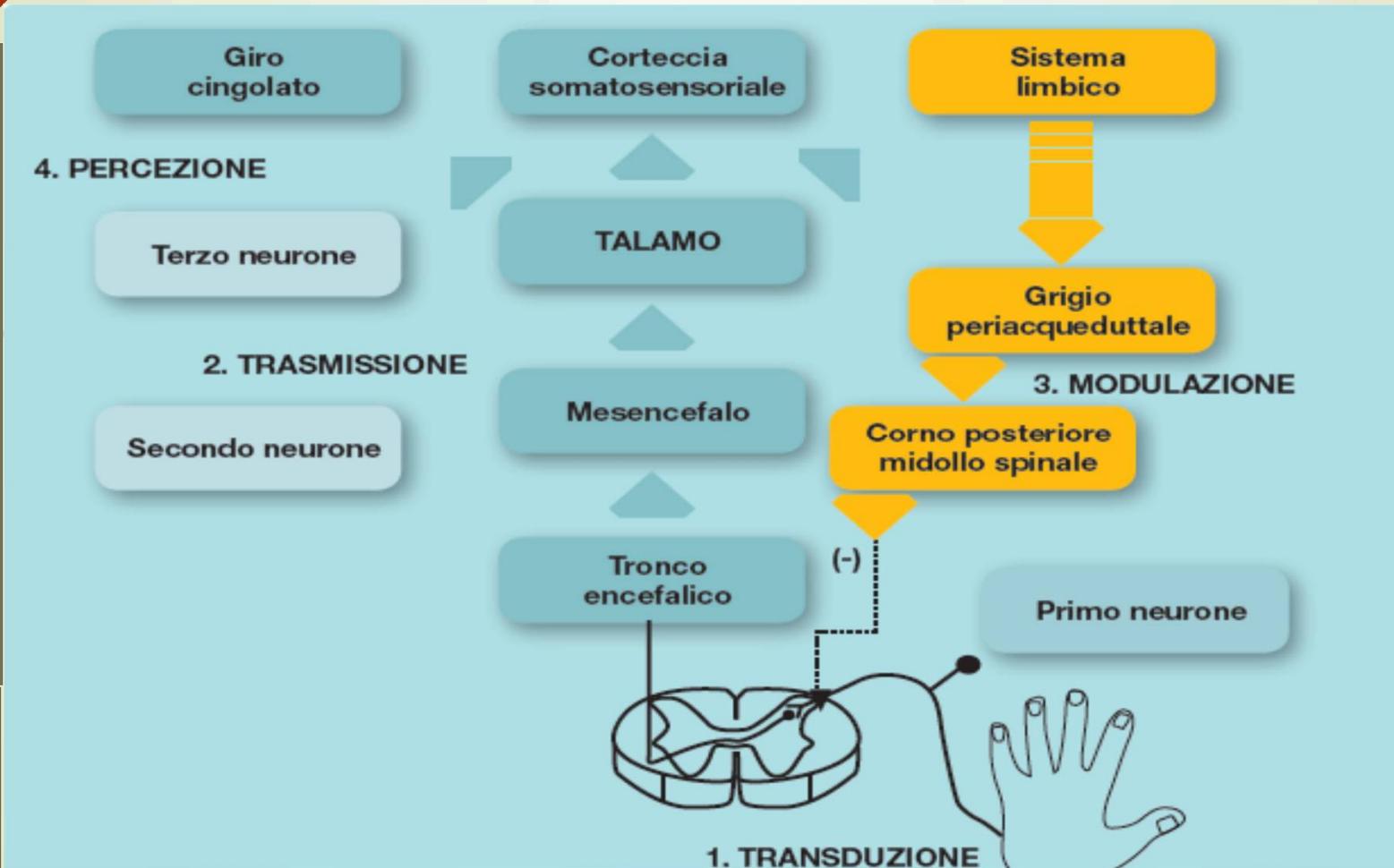
il nervo...



e il midollo spinale.

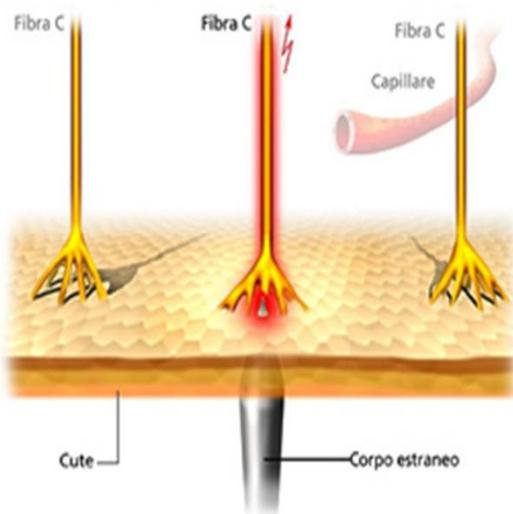


Percorso del dolore



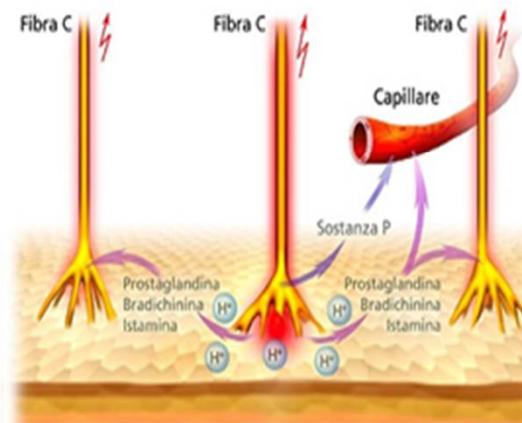
Sensibilizzazione periferica

Sensibilizzazione periferica



- Le fibre nervose rispondono agli eventi dannosi producendo un potenziale d'azione

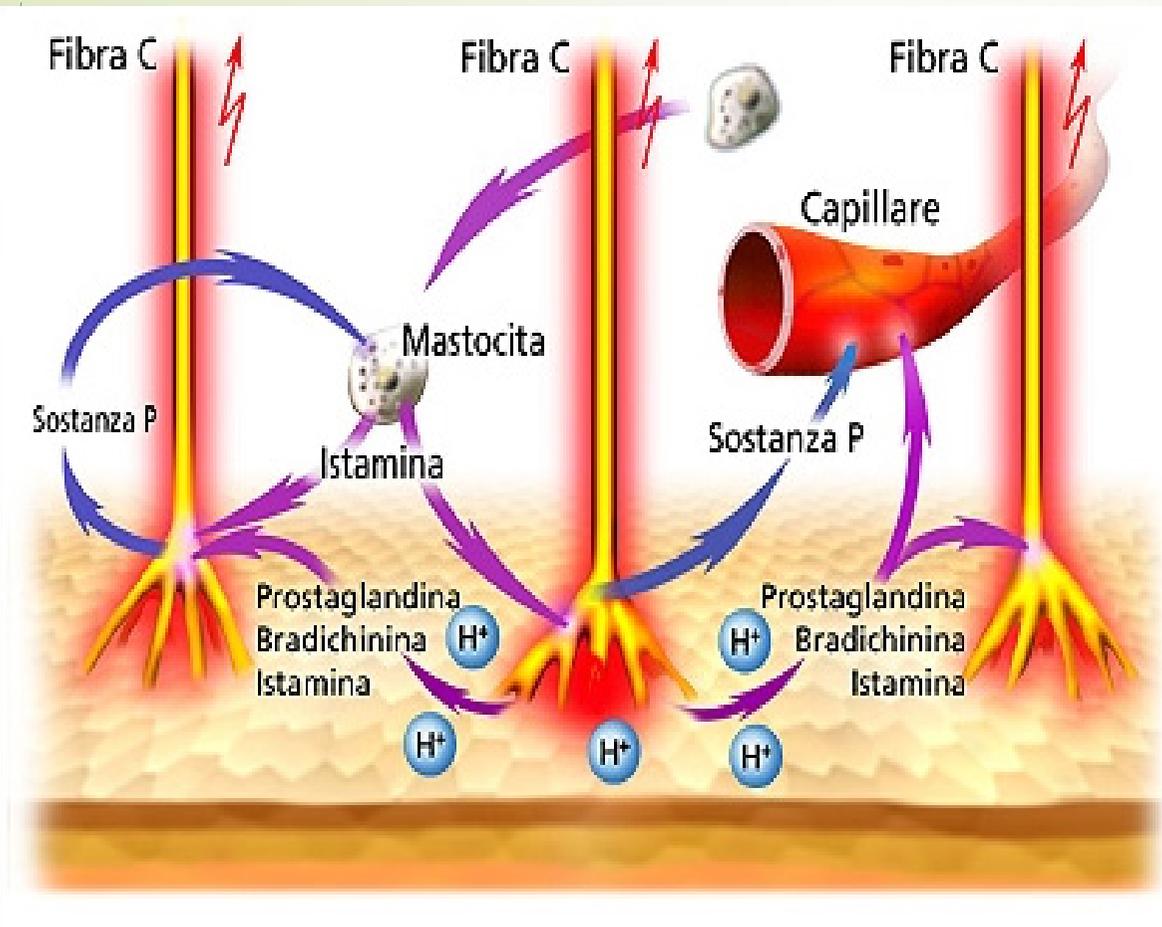
Sensibilizzazione periferica



- Il rilascio dei mediatori dell'infiammazione attiva i neuroni vicini sensibilizzando i nocicettori

↓
*Attivazione
neuroni
silenti*

Sensibilizzazione periferica



– Le fibre C rilasciano neuropeptidi in periferia:

- Sostanza P
- Peptide Correlato al gene della Calcitonina (CGRP)
- Neurochinina A



Infiammazione neurogena

Criteri generali di terapia antalgica

Non lasciare spazio all'improvvisazione ed all'inventiva individuale.

I principi-base sono i seguenti:

1. Somministrare inizialmente una **dose-carico** elevata;
2. Seguire lo **schema farmacologico dell'OMS**;
3. preferire la **via orale o sublinguale**.
4. impiegare **dosi individualizzate**;
5. se necessario, prescrivere due analgesici con **diverso meccanismo d'azione**;
6. scegliere il farmaco **in base all'intensità** del dolore;
7. evitare il **placebo**;
8. **prevenire** gli effetti collaterali.

WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. (2012)



Raccomandazione

1. Utilizzare un trattamento analgesico a due gradini a seconda del livello di intensità del dolore nel bambino.

Raccomandazione forte, qualità di evidenza molto bassa.

Dolore lieve: il paracetamolo e l'ibuprofene sono la prima opzione

Dolore da moderato a severo: somministrazione di un oppioide forte.

3° gradino: Il tramadolo non è registrato per l'uso nei bambini al di sotto dei 12 anni, poiché non sono disponibili evidenze sull'efficacia e la sicurezza, e non è stato sottoposto alle agenzie di regolazione dei farmaci.

La codeina presenta dubbi di efficacia e sicurezza correlate alla variabilità genetica nella biotrasformazione (CYP2D6), sebbene sia registrata per l'uso e sia stata ampiamente usata nei bambini.

Scala a DUE gradini

Rischi/benefici

Benefici

Il potenziale vantaggio di avere accesso ad analgesici oppioidi efficaci supera i benefici della codeina in questa fascia di età.

Rischi

I rischi associati agli oppioidi forti sono riconosciuti, ma sono accettabili rispetto all'incertezza associata alla codeina e al tramadolo.

Incertezza: Se vi sono nuove evidenze sul tramadolo o su un oppioide alternativo di potenza intermedia, la valutazione rischi-benefici può essere riconsiderata.

Valori e accettabilità

A favore

La Commissione ha attribuito elevato valore al trattamento efficace del dolore.

Contro

La Commissione riconosce le continue barriere per accedere agli oppioidi forti in molti ambienti, ma una forte raccomandazione dovrebbe superare questo sentimento negativo e promuovere un più ampio accesso agli oppioidi per il sollievo dal dolore.

Incertezza: nessuna.

WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. 2012



Un corretto uso degli analgesici è in grado di controllare il dolore nella maggior parte dei casi e si basa sui seguenti quattro concetti chiave:

Ø secondo l' orologio

Ø secondo la via più appropriata

Ø secondo il bambino

Ø secondo la scala

SECONDO L'OROLOGIO

La terapia deve essere somministrata seguendo uno **schema regolare** e non al bisogno.

I bambini devono ricevere gli analgesici ad **intervalli regolari prefissati**, con **dosi di salvezza** per il dolore che insorge nello intervallo fra le dosi e il dolore intermittente.

Non ha senso **aspettare** che tornino ad accusare dolore.

Secondo la via appropriata

- I farmaci devono essere somministrati tramite la **via più semplice, efficace e meno dolorosa**.
- Le **formulazioni orali** rappresentano la via di somministrazione più adatta e meno costosa.
- La scelta di vie alternative, come **endovenosa (IV), sottocutanea (SC), rettale o transdermica** deve basarsi sul giudizio clinico, sulla disponibilità e sulla preferenza del paziente.
- La somministrazione intramuscolare (IM) è dolorosa e **deve essere evitata**.
- La **via rettale ha una biodisponibilità inaffidabile**, sia per il paracetamolo che per la morfina, limitandone l'applicabilità.

SECONDO IL BAMBINO

Misurare e monitorare regolarmente il dolore del bambino e **adeguare la dose** degli analgesici sino a controllarlo.

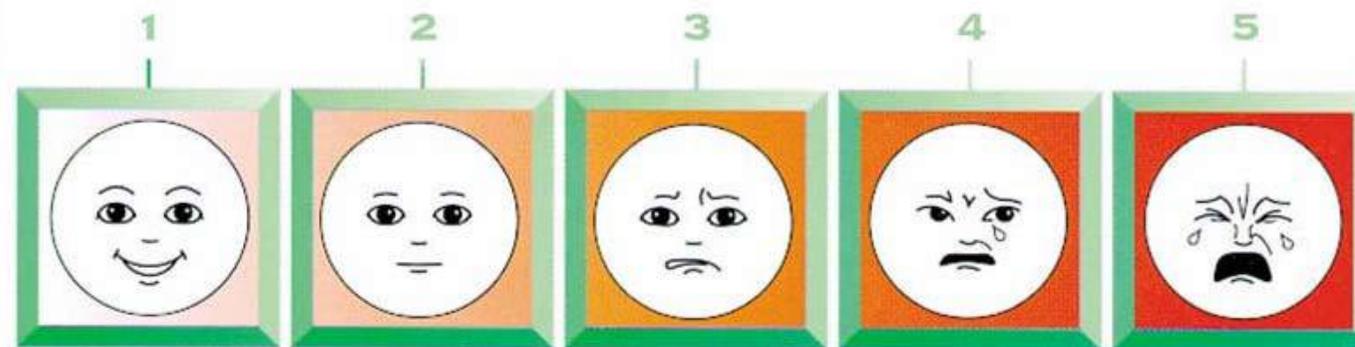
La dose di un farmaco analgesico **varia ampiamente** fra i bambini e anche nello stesso bambino **in momenti diversi**.

La valutazione del dolore pretende che esista un **DIALOGO con l'operatore**.

Le scale del dolore hanno valore per **determinarne la dimensione**, non per definire la sua presenza.

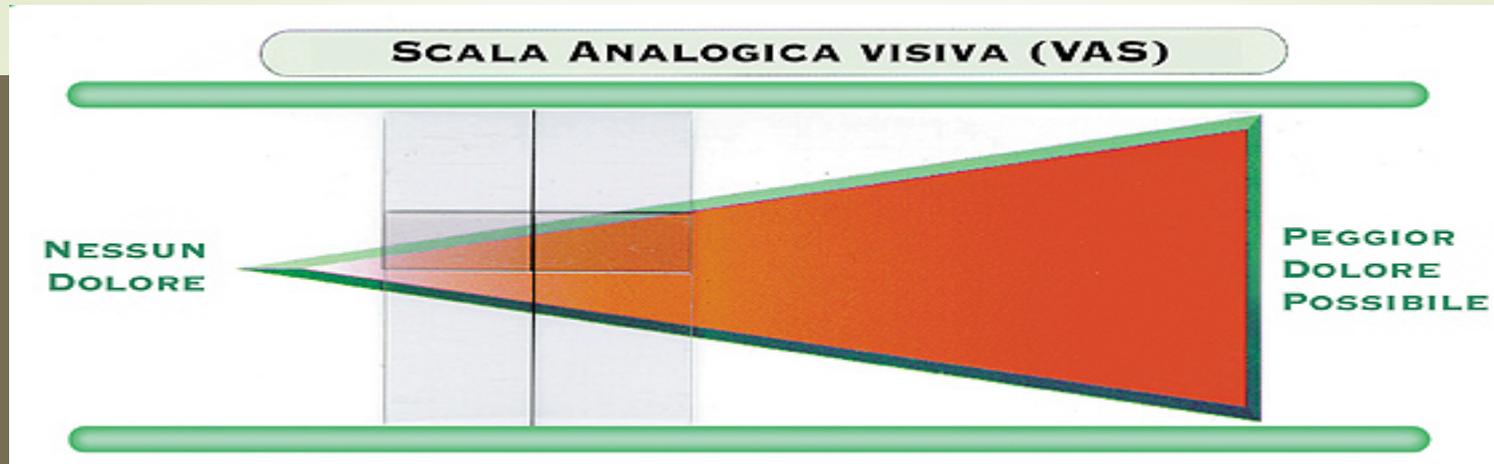
Secondo la Scala del dolore

SCALA DI VALUTAZIONE VERBALE (VRS)



Accettabile fino a Dolore Lieve

Scala del dolore



Accettabile ≤ 3

Terapia Non Farmacologica



La **Terapia Non Farmacologica** deve essere parte integrante e una componente indispensabile ed efficace di tutti gli interventi deputati al controllo del dolore in età pediatrica.

- **incoraggia la partecipazione** del bambino al trattamento,
- **mobilita le risorse** che gli sono proprie.
- **potenzia le competenze e le difese** del paziente, fino a ridurre al minimo dolore, ansia e disagio.

Terapia non farmacologica – Regione Emilia Romagna



0-2 anni:

- contatto fisico (toccare, accarezzare, cullare)
- giocattoli sopra la culla
- ascolto di musica

2-6 anni:

- respirazione, bolle di sapone, guanto magico
- interruttore del dolore
- gioco con pupazzi
- racconto di filastrocche, storie o lettura di libri
- giocoterapia (individuale e in piccoli gruppi)

6-11 anni:

- respirazione, bolle di sapone, guanto magico
- psicoterapia individuale
- lettura di libri
- video giochi

Pre-adolescenti (11-13 anni):

- respirazione, gioco dell'interruttore, storia preferita
- video giochi
- psicoterapia individuale
- psicoterapia di gruppo: gruppi di discussione

Adolescenti:

- Musica
- rilassamento muscolare
- colloqui individuali

Farmaci non oppioidi

Tabella 3.1 Analgesici non oppioidi per il sollievo dal dolore in neonati, lattanti e bambini

Farmaco	Dose (via orale)			Dose massima giornaliera
	Neonati da 0 a 29 giorni	Lattanti da 30 giorni a 3 mesi	Lattanti da 3 a 12 mesi o bambini da 1 a 12 anni	
Paracetamolo	5–10 mg/kg ogni 6–8 ore ^a	10 mg/kg ogni 4-6 ore ^a	10-15 mg/kg ogni 4-6 ore ^{a,b}	Neonati, lattanti e bambini: 4 dosi/giorno
Ibuprofene			5–10 mg/kg ogni 6–8 ore	Bambini: 40 mg/kg/giorno

^a I bambini malnutriti o con scarso stato nutrizionale sono più suscettibili alla tossicità a regimi di dosaggio standard a causa della ridotta naturale detossificazione mediata dal glutathione

^b Massimo 1 grammo alla volta, senza superare i 4 grammi al giorno.

Analgesici oppioidi

- Per ottenere una dose che da un adeguato sollievo dal dolore con un livello accettabile di effetti collaterali, le dosi di morfina o di altri oppioidi forti **devono essere aumentate gradualmente fino ad efficacia.**
- A differenza del paracetamolo e dei FANS, non vi è un limite superiore di dosaggio per gli analgesici oppioidi, perché **non vi è effetto analgesico tetto** ("ceiling").
- La **dose appropriata è quella che produce il controllo** del dolore per quel singolo bambino.
- **Titolazione:** dose che è utile per non far sentire il dolore nell'intervallo di due dosi, **usando la dose efficace più bassa.**
- Necessaria una **valutazione frequente del dolore** e con l'adeguamento delle dosi analgesiche secondo necessità.

2° gradino: dolore da moderato a severo

- Se l'intensità del dolore è valutata **da moderata a severa**, è necessaria la somministrazione di un **oppioide forte**.
- La **morfina è il farmaco di scelta** del secondo gradino,
- Altri oppioidi forti (Fentanyl, Idromorfone) devono essere disponibili come alternativa alla morfina **in caso di effetti collaterali intollerabili** (nausea, vomito, sedazione e confusione).

Formulazioni di morfina indicate nell'elenco dell'OMS dei farmaci essenziali per bambini

- • Iniezione: 10 mg in fiala da 1 ml (morfina cloridrato o morfina solfato).
- • Granuli (a rilascio prolungato) (da mescolare con acqua): 20 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg (morfina solfato).
- • Liquido orale: 10 mg/5 ml (morfina cloridrato o morfina solfato).
- • Compresse (a rilascio immediato): 10 mg (morfina solfato).
- • Compresse (a rilascio prolungato): 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg (morfina solfato).

Morfina orale a rilascio immediato e a rilascio prolungato



Raccomandazioni

- Si raccomanda vivamente che siano disponibili le **formulazioni di morfina orale a rilascio immediato** siano disponibili.
- Si raccomanda inoltre che siano disponibili le forme di **dosaggio a rilascio prolungato adatte ai bambini**.

Raccomandazioni forti, qualità di evidenza bassa

- Le compresse a rilascio immediato sono **utili per titolare** il dosaggio di morfina per il singolo bambino e definire la dose corretta per il controllo del dolore.
- Sono anche **indispensabili per gestire il dolore episodico o episodico intenso** ("breakthrough pain").

Utilizzo delle diverse formulazioni

- Le formulazioni orali a **rilascio prolungato** consentono intervalli di dosaggio più lunghi e migliorano in tal modo la compliance del paziente riducendo la frequenza della dose.
- Le formulazioni di morfina a **rilascio prolungato** sono somministrate ogni 8-12 ore (rispetto agli intervalli di 4 ore delle compresse a rilascio immediato) ma **non sono adatte al trattamento del dolore episodico intenso**.
- La disponibilità di **formulazioni a rilascio immediato** è pertanto **prioritaria** rispetto alle formulazioni di morfina a rilascio prolungato. L'impegno ad assicurarne la disponibilità deve essere una priorità.

Cambiamento dell'oppioide



Il cambiamento dell'oppioide viene definito come: **la pratica clinica di passare ad un oppioide alternativo a causa di effetto analgesico inadeguato e/o per gli effetti collaterali che ne limitano il dosaggio.**

- **La rotazione dell'oppioide viene definita come: la pratica di cambiare tra diversi oppioidi all'interno di un programma definito per prevenire potenziali effetti avversi e limitare il progressivo aumento del dosaggio.**
- **Non ci sono evidenze nei bambini o negli adulti per raccomandare la rotazione dell'oppioide al fine di prevenire gli effetti collaterali o il progressivo aumento del dosaggio.**

Trattamento del dolore acuto: vie di somministrazione

■ Orale

■ Endovenosa

■ Infusione continua

■ Dosi refratte

■ PCA

■ Peridurale

■ Infusione continua

■ PCA

■ Perinervosa

Via endovenosa continua

Mantiene livello ematico costante che non si adegua al variare della richiesta del paziente

PCA Patient Controlled Analgesia

Metodica di somministrazione farmacologica che consente al paziente di autosomministrarsi una determinata dose di farmaco in un certo periodo di tempo

PCA: indicazioni

- Pazienti sottoposti a chirurgia maggiore
- Pazienti con dolore incident
- Pazienti con dolore non costante
- Bambini > 8 anni
- Pazienti in grado di capire la tecnica
- Pazienti fortemente motivati

Fentanyl

Compresse transmucosale: 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg, 1200 mcg, 1600 mcg (come citrato).

Cerotto transdermico (rilascio esteso): 12,5 mcg/ora, 25 mcg/ora, 50 mcg/ora, 75 mcg/ora, 100 mcg/ora (come base).

Iniezione: 50 mcg/ml in fiale di diverse dimensioni (come citrato).

Dosaggio:

Dose iniziale per pazienti naive agli oppioidi.

Iniezione IV:

- **neonati o lattanti:** 1–2 mcg/kg per dose lentamente per 3–5 minuti; ripetuta ogni 2–4 ore;
- **bambini:** 1–2 mcg/kg per dose, ripetuta ogni 30-60 minuti.

Infusione IV continua:

- **neonati o lattanti:** bolo IV iniziale di 1–2 mcg/kg (lentamente per 3–5 minuti), seguito da 0,5-1 mcg/kg/ora;
- **bambini:** bolo IV iniziale di 1–2 mcg/kg (lentamente per 3–5 minuti), seguito da 1 mcg/kg/ora (titolare la dose a salire se necessario).

Continuazione: dopo una dose iniziale come indicato sopra, il dosaggio deve essere regolato al livello di efficacia (senza dose massima), ma l'aumento massimo di dosaggio è del 50% in 24 ore per pazienti non degenti. I medici prescrittori esperti possono aumentare la dose fino al 100% monitorando il paziente. (La dose IV usuale è 1–3 mcg/kg/ora, alcuni bambini richiedono fino a 5 mcg/kg/ora.)

Fentanyl

Dose per dolore episodico intenso (“breakthrough pain”)

Compresa transmucosale (fentanyl citrato orale transmucosale od OTFC):

- **bambini con più di 2 anni e più di 10 kg di peso:** 15–20 mcg/kg come dose singola (massimo 400 mcg); se sono necessarie più di 4 dosi al giorno per dolore episodico intenso, modificare il dosaggio dell’analgésico di base.

Dose in caso di cambiamento da morfina

Cerotto transdermico:

- **bambini di 2 anni o più, tolleranti agli oppioidi e con almeno 45–60 mg di morfina orale equivalente al giorno:** usare il sistema da 25 mcg/ora (o superiore, in base alla conversione a fentanyl equivalenti - vedere Note); il bambino deve avere una gestione del dolore stabile con un oppioide ad azione breve almeno per le 24 ore prima di iniziare il trattamento con un cerotto transdermico di fentanyl (con dosi supplementari quando richiesto per dolore episodico intenso); dopo il passaggio a cerotto transdermico di fentanyl; la dose può essere aumentata dopo tre giorni (in base alle necessità date dal dolore episodico intenso); usare un rapporto di 45 mg di morfina orale equivalente per 12,5 mcg/ore di aumento di dosaggio del cerotto (vedere sotto le dosi equianalgésiche). Cambiare il cerotto ogni 72 ore; nei bambini non è raccomandato un cambiamento ogni 48 ore.



Fentanyl cerotto

Cerotto transdermico:

- I cerotti transdermici con sistema a riserva (reservoir) non possono essere tagliati, poiché ciò danneggerebbe la membrana di controllo provocando rilascio rapido di fentanyl e overdose.
- Applicare su pelle pulita, asciutta, priva di peli, non irritata, intatta, non irradiata, sul tronco o sul braccio superiore; rimuovere dopo 72 ore e applicare il cerotto di ricambio in una zona diversa (evitare la stessa zona per più giorni) quando i cerotti sono rimossi dovrebbero essere piegati a metà con la parte adesiva verso l'interno e eliminati appropriatamente poiché, se non usati correttamente la quantità di fentanyl che rimane nel cerotto può essere significativa e sufficiente per intossicare un bambino o un animale.
- I cerotti transdermici devono essere usati con cautela in bambini cachettici a causa del ridotto assorbimento.

Fentanyl vs morfina per os

Dosi equianalgesiche

Le seguenti dosi di morfina per bocca /24 ore sono considerate approssimativamente uguali ai cerotti transdermici di fentanyl indicati*:

- sale di morfina 45 mg al giorno = cerotto fentanyl 12,5 mcg
- sale di morfina 90 mg al giorno = cerotto fentanyl 25 mcg
- sale di morfina 180 mg al giorno = cerotto fentanyl 50 mcg
- sale di morfina 270 mg al giorno = cerotto fentanyl 75 mcg
- sale di morfina 360 mg al giorno = cerotto fentanyl 100 mcg.

Perfusione continua di oppioidi

<u>Farmaco</u>	<u>Dose di carico</u> <u>mg/kg</u>	<u>p.c mcg/Kg/h</u>	<u>Effetti</u> <u>collaterali</u>
Morfina	0,08-0,12	20-30	Rilascio di istamina colica biliare
Fentanyl	0,5-1,5 mcg/Kg	0,5-1	Rigidità toracica

Idromorfone

Iniezione: 1 mg, 2 mg, 4 mg, 10 mg (come cloridrato); tutti i dosaggi sono in fiale da 1 ml.

Compresse: 2 mg, 4 mg, 8 mg (come cloridrato).

Soluzione orale liquida: 1 mg (come cloridrato)/ml

Dosaggio

Dose iniziale per pazienti naive agli oppioidi.

Orale (usando formulazioni a rilascio immediato):

- **bambini:** inizialmente 30 - 80 mcg/kg per dose (massimo 2 mg per dose) ogni 3-4 ore.

Sottocutanea o endovenosa:

- **bambini:** inizialmente 15 mcg/kg per dose lentamente per 2-3 minuti ogni 3-6 ore.

Dosi equianalgesiche

Idromorfone-morfina e vice versa

Secondo i produttori, l'idromorfone orale è 7,5 volte più potente della morfina; tuttavia, nel passaggio da morfina ad idromorfone, viene talvolta suggerito il rapporto 5:1 (ovvero la dose dell'idromorfone deve essere 1/5 della dose di morfina), nel passaggio da idromorfone a morfina deve essere applicato il rapporto 1:4 (ovvero la dose di morfina deve essere 4 volte quella dell'idromorfone).

Da idromorfone parenterale verso idromorfone orale

Nel passaggio da idromorfone parenterale ad orale, le dosi orali hanno *efficacia più che dimezzata* rispetto alle dosi parenterali (possono avere fino a 1/5 di efficacia). Può essere necessario titolare le dosi fino a 5 volte la dose IV.

PCA: parametri da regolare

- Dose di carico (loading dose)
- Dose incrementale (Incremental dose)
- Durata della somministrazione (Duration)
- Intervallo tra le dosi (Lock-out time)
- Infusione continua (back-ground infusion)

Dosi equianalgesiche Oppioidi (mg) IM/EV

Deboli

- | Codeina 130
- | Tramadolo 100

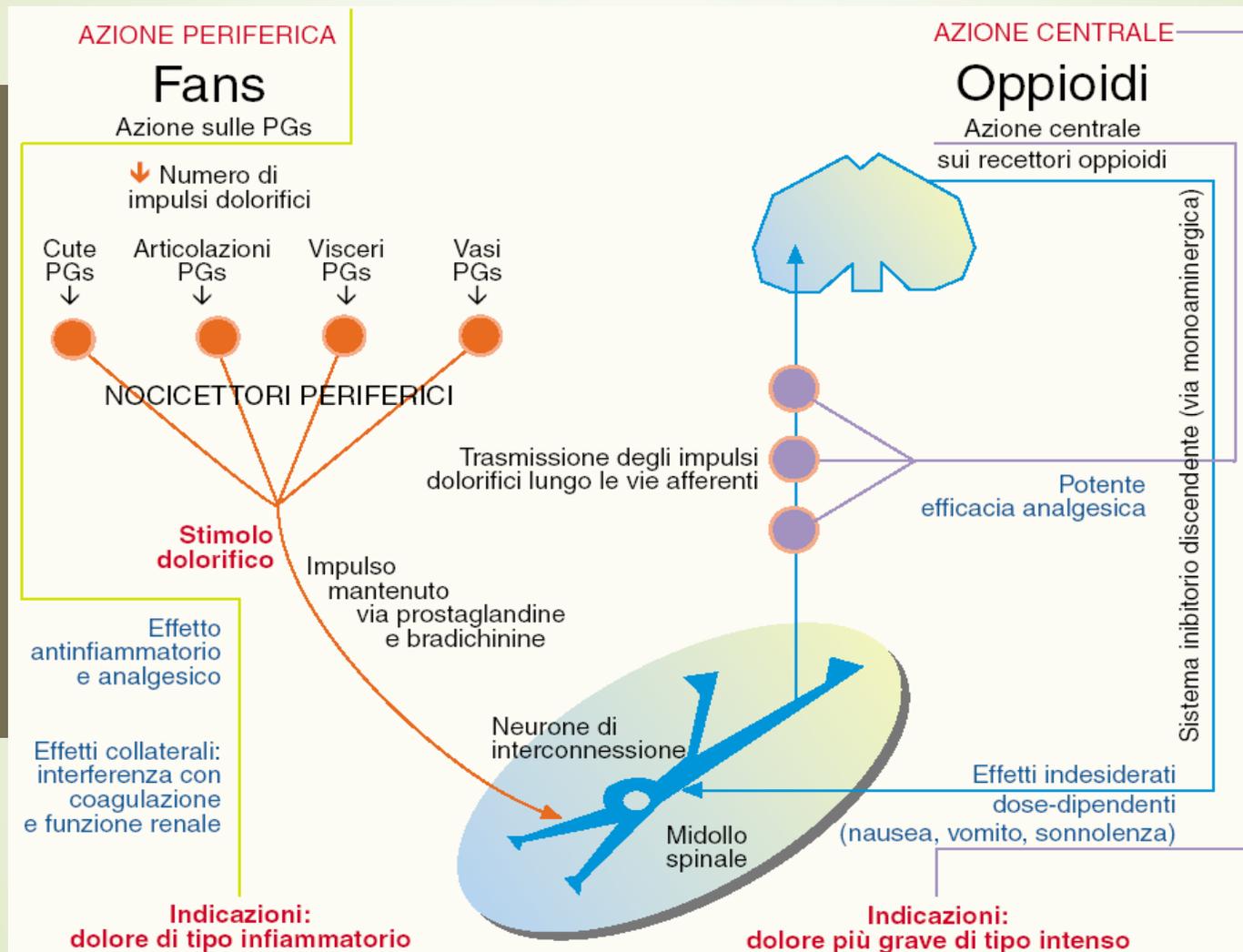
Forti

- | Morfina 10
- | Meperidina 100
- | Fentanyl 0,15
- | Sufentanyl 0,02
- | Alfentanyl 0,75-1,5
- | Metadone 10

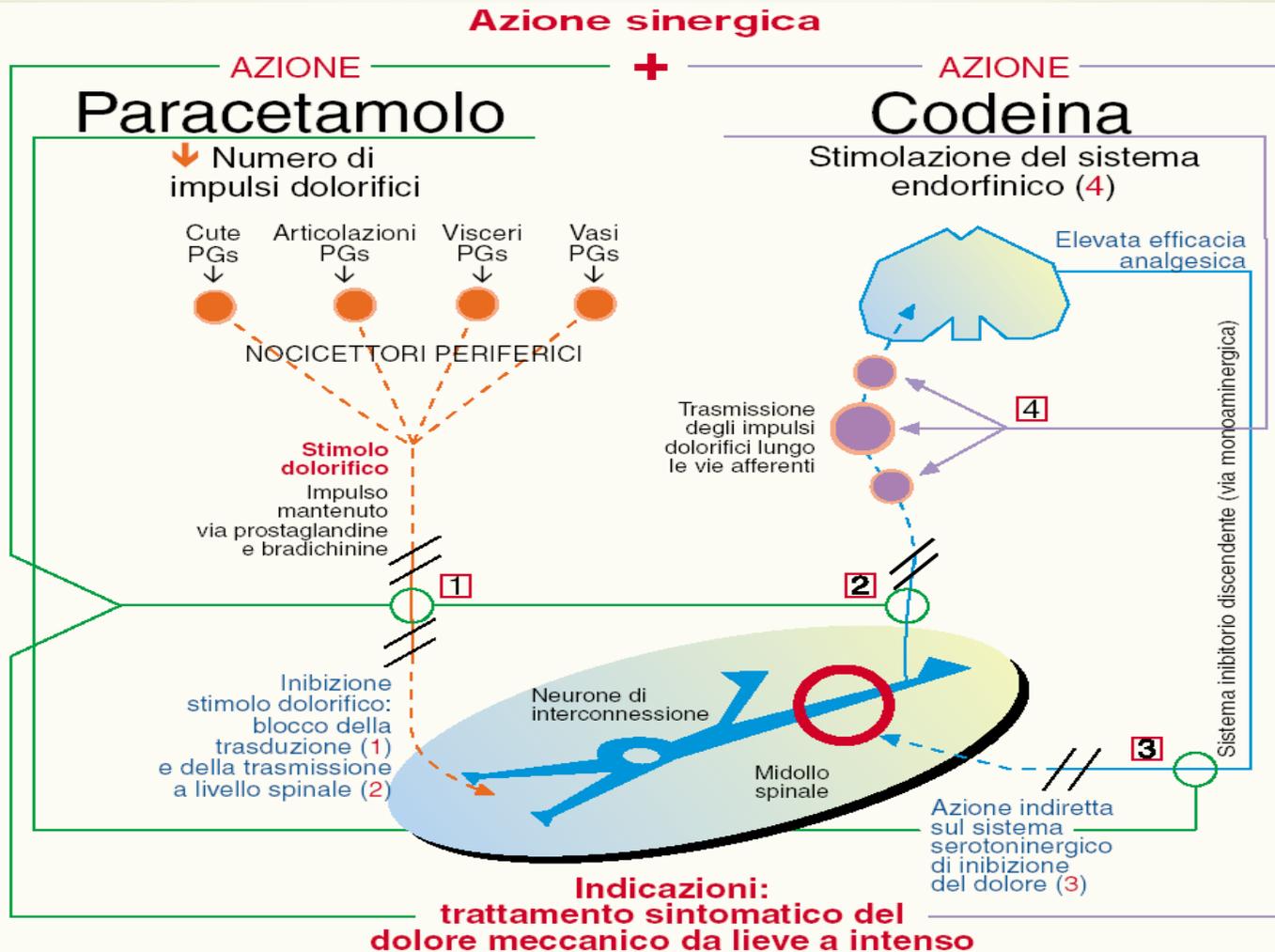
Oppioidi: effetti collaterali

Respiratorio	Depressione
Cardiovascolare	Non influenzata
Sedazione	sì
Prurito	sì
Ritenzione urinaria	sì
Gastrointestinale	Stipsi

Associazione FANS - Oppioidi



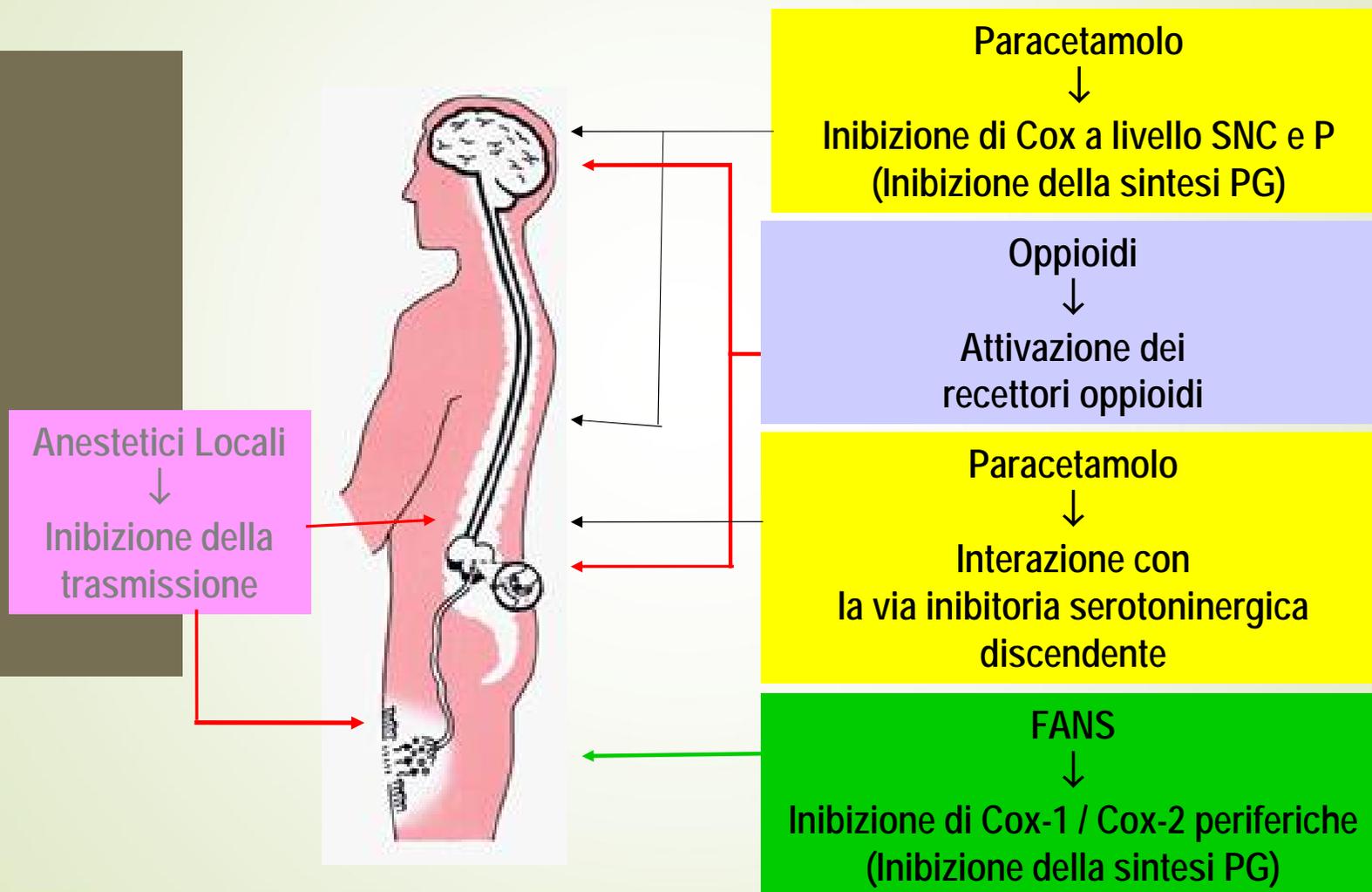
Paracetamolo/Codeina



Associazione PARACETAMOLO/CODEINA caratteristiche farmacocinetiche

	Paracetamolo	Codeina
Emivita plasmatica	2 h 30 min	2h
Insorgenza d'azione	15-30 min	30 min
Durata d'azione	6 h (4-8 h)	6h (4-8 h)

Terapia multimodale



Definizione di LISI TUMORALE

Anormalità metaboliche dovute alla distruzione acuta delle cellule neoplastiche con il conseguente rilascio nel circolo ematico delle sostanze intracellulari come acido urico, potassio e fosfati a seguito del trattamento oncologico.

L'incidenza della TLS può variare dal 3 al 20%.

Le **complicanze** più serie della TLS sono l'insufficienza renale (incidenza del 25-38%) e la morte (5-14% dei casi).

Compare in **neoplasie bulky altamente chemio sensibili**: linfomi ad alto grado, leucemie con alte conte di blasti, tumori germinali e sarcomi.

Fattori di rischio: oltre all'istotipo ed all'estensione della malattia oncologica, elevati valori pretrattamento di acido urico, LDH, creatinina, urea e potassio oppure di pH urinario acido in campione urinario concentrato.

Alterazioni metaboliche



Iperuricemia da aumentato catabolismo di RNA e DNA, conseguente all'**apoptosi** cellulare indotta dai chemioterapici.

L'**iperuricemia** è l'anomalia metabolica più comune nella TLS.

La precipitazione dell'acido urico in eccesso nell'ambiente acido dei tubuli renali distali può essere causa di insufficienza renale acuta.

L'iperuricemia può provocare **anche sintomi di letargia, nausea e vomito.**

Iperfosfatemia per rilascio di fosfati da parte delle cellule neoplastiche, inizialmente compensata dall'**aumentata escrezione renale** degli stessi. I fosfati **si combinano con il calcio** e precipitano nei tubuli renali e nei tessuti molli con conseguente sviluppo di insufficienza renale;

Ipocalcemia: può manifestarsi con **agitazione, tetania e dolori ossei.**

Anche la precipitazione di **cristalli di fosfato di calcio nei reni** può provocare vari gradi di disfunzione renale, aumento dell'**azotemia, oliguria e anuria.**

Iperpotassiemia da rilascio del potassio in circolo dalle cellule lisate.

È lo squilibrio metabolico più pericoloso dal punto di vista clinico, per la **comparsa di aritmie cardiache anche gravi con rischio di morte del paziente.**

Si accompagna a sintomi gastrointestinali, letargia, debolezza muscolare e parestesie.

Terapia della Sindrome da Lisi Tumorale

La Profilassi è l'atteggiamento terapeutico più importante.

Allopurinolo (inibitore della xantinossidasi che blocca la trasformazione delle xantine e delle ipoxantine in acido urico). La terapia deve essere **iniziata 24 ore prima dell'avvio della terapia citotossica**. Somministrato per via orale alla dose di 100 - 400 mg/die.

Idratazione e alcalinizzazione (pH urinario 7-7,5) per via endovenosa con 2000 cc/mq/24 h di soluzione fisiologica 0.9%, con aggiunta di bicarbonato di sodio q.b. al fine di ottenere un flusso urinario che permetta l'escrezione di acido urico e fosfati attraverso l'aumento del volume intravascolare, del flusso sanguigno a livello renale e della filtrazione glomerulare.



Rasburicase (Fasturtec):

è un enzima urato-ossidasi ricombinante prodotto da un ceppo **geneticamente** modificato di *Saccharomyces cerevisiae*.

Rasburicase è una proteina tetramericata con identiche subunità di massa molecolare di circa 34 kDa.

Uricolitico che catalizza l'ossidazione enzimatica di acido urico ad allantoina, che è idrosolubile ed escreta dal rene nelle urine.

L'ossidazione enzimatica di acido urico conduce alla formazione stechiometrica di **perossido di idrogeno**, possibile causa di **emolisi nei pazienti con deficit di G6PD** e nei pazienti con anemia non ereditaria.

Indicato nel trattamento e profilassi dell'iperuricemia acuta, allo scopo di prevenire l'insufficienza renale acuta, nei pazienti con neoplasie **ematologiche maligne con cospicua massa tumorale e a rischio di lisi o riduzione tumorale rapida** all'inizio della chemioterapia.

RASBURICASE



Somministrato immediatamente prima e durante l'inizio della chemioterapia. Dose p,20 mg/Kg/die.

Una volta al giorno tramite infusione endovenosa di 30 minuti in 50 ml di una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) attraverso una linea diversa da quella utilizzata per l'infusione di agenti chemioterapici oppure si deve lavare la linea con una soluzione salina tra l'infusione di agenti chemioterapici e Rasburicase.

La durata del trattamento con Rasburicase è da 3 a 7 giorni.

Come altre proteine, **può indurre reazioni allergiche nell'uomo**, per cui i pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa di effetti indesiderati di tipo allergico, specialmente **gravi reazioni di ipersensibilità compresa anafilassi**.

Deve essere usata cautela nei pazienti con anamnesi di allergie atopiche.

La somministrazione non richiede nessun **cambiamento nel tempo** o nella programmazione dell'inizio della chemioterapia citoriduttiva.

Nei pazienti con insufficienza renale o epatica: **non è necessario alcun aggiustamento della dose.**

Non è consigliato l'uso sequenziale di Fasturtec e Allopurinolo.

Eventi avversi: reazioni allergiche comuni, principalmente rash, casi di ipotensione (< 1%), broncospasmo (< 1%), rinite (< 0,1%) e gravi reazioni di ipersensibilità (< 1%), compresa anafilassi (< 0,1%) sono state attribuite anche a Fasturtec.

Non ci sono dati per consigliare cicli ripetuti di trattamento.

Studi di efficacia

In uno studio comparativo randomizzato di fase III, su 52 pazienti pediatrici,

27 pazienti sono stati trattati con rasburicase alla dose raccomandata di 0.20 mg/kg/die per via intravenosa, da 4 a 7 giorni (< 5 anni:n=11; 6-12 anni: n=11; 13-17 anni n=5),

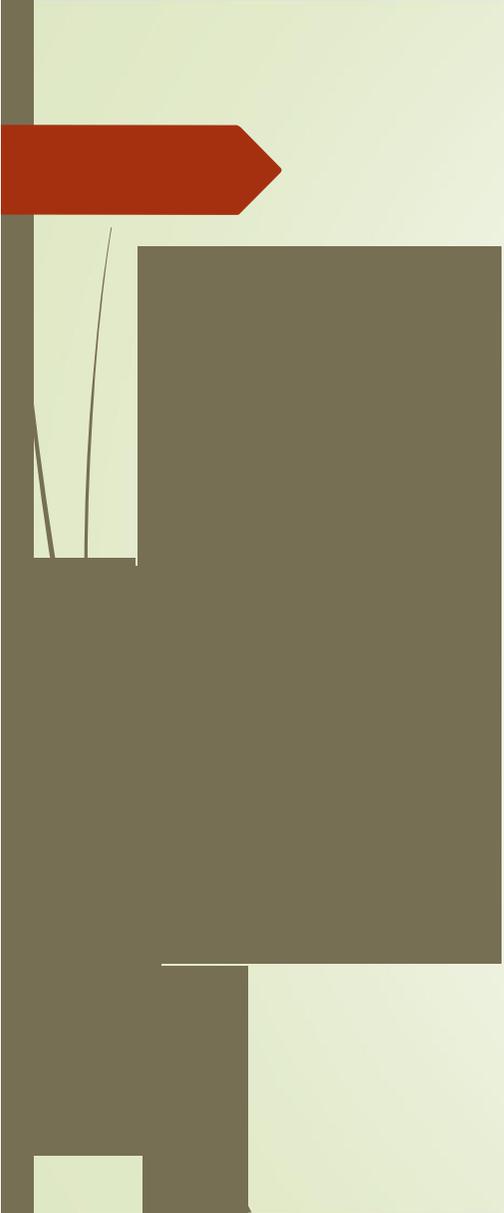
25 pazienti con allopurinolo per via orale da 4 a 8 giorni.

I risultati: 4 h dopo la prima dose c'è una differenza significativa ($p < 0,0001$) del livello basale di acido urico nel gruppo Rasburicase (-86,0%) in confronto al gruppo allopurinolo (-12,1%).

In trial clinici

246 pazienti pediatrici (età media 7 anni, tra 0 e 17 anni) trattati con rasburicase alle dosi di 0,15 mg/kg/die o 0,20 mg/kg/die per 1 - 8 giorni (principalmente da 5 a 7 giorni).

I risultati di efficacia, valutati su 229 pazienti: tasso di risposta totale (normalizzazione dei livelli di acido urico nel plasma) del 96,1%.



Terapia antivomito

Vomito da Chemioterapia

La nausea e il vomito da CT sono suddivise in tre fasi:

- I "acuta" (si verifica entro 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia),
- I "ritardata" (insorge dopo 24 ore dalla somministrazione e dura fino a 5-7 giorni)
- I "anticipatoria" (si manifesta nel giorno o nelle ore che precedono la chemioterapia)

(Gralla RJ et al. 1999; MASCC 1998)

(Schnell FM.2003-

La CT induce la produzione delle cellule enterocromaffini del tratto gastrointestinale superiore di serotonina, che agisce localmente sui recettori 5-HT₃, innescando impulsi che afferiscono al centro del vomito nel midollo allungato (Cubeddu LX et al. 1990)

Gli antagonisti selettivi del recettore 5-HT₃ agiscono bloccando questa via.

Farmaci emetizzanti

Annals of Oncology 9: 811-819, 1998
 Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)

Table 1. Approximate emetogenic potential of single chemotherapy agents.

Degree of emetogenicity	Agent
High	Cisplatin ≥ 50 mg/m ²
	Mechlorethamine
	Streptozocin
	Cyclophosphamide > 1500 mg/m ²
	Carmustine > 250 mg/m ²
Moderate-high	Dacarbazine
	Cisplatin < 50 mg/m ²
	Cytarabine > 1 g/m ²
	Carboplatin
	Ifosfamide
	Carmustine ≤ 250 mg/m ²
	Hexamethylmelamine (po)
	Cyclophosphamide ≤ 1500 mg/m ²
	Doxorubicin
	Epirubicin
	Topotecan
	Irinotecan
	Procarbazine (po)
Methotrexate > 250 mg/m ²	
Cyclophosphamide (po)	
Mitoxantrone	

Low-moderate

- Docetaxel
- Paclitaxel
- Etoposide
- Methotrexate > 50 mg and < 250 mg/m²
- Mitomycin
- Gemcitabine
- Fluorouracil < 1000 mg/m²

Low

- Bleomycin
- Busulfan
- Chlorambucil (po)
- 2-Chlorodeoxyadenosine
- Fludarabine
- Hydroxyurea
- Methotrexate ≤ 50 mg/m²
- L-phenylalanine mustard (po)
- 6-Thioguanine (po)
- Vinblastine
- Vincristine
- Vinorelbine

Downloaded from http://

Vincristine
 Vinorelbine

Tabella I – Farmaci autorizzati per il vomito, direttamente o indirettamente, con una specifica posologia nel RCP per bambini minori di 12 anni.

ATC attivo	Principio	Specialità medicinale/Ditta	Fascia di rimborsabilità	Procedura*	Indicazioni
A04 Antiemetici e antinausea					
A04AA01	Ondasetron	Zofran GSK	A 57	N	Bambini di età superiore ai 4 anni: controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia antiblastica e dalla radioterapia, bambini di età inferiore ai 4 anni controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia antiblastica; bambini di età superiore ai 2 anni profilassi e trattamento della nausea post-operatori
A04AA02	Granisetron	Kytril ROCHE	A 57	N	Indicato nella prevenzione e trattamento degli episodi acuti e ritardati di nausea e vomito indotti da chemioterapia o radioterapia, e nella prevenzione e trattamento di nausea e vomito post-operatori
A04AD49	Dimenidrinato	Lomarin Geymonat	C bis	N	Antivomito, antinausea, antivertigine nelle cinestosi
		Motozina Biomedica Foscoma	C bis	N	Mal di mare, d'aereo, d'auto e di treno
		Travelgum Meda Pharma	C bis	N	Cinestosi (nausea e vomito durante i viaggi in auto, treno, aereo e nave)
		Valontan Recordati	C bis	N	Prevenzione e trattamento della nausea, del vomito e della vertigine, propri delle naupatie (mal di mare, d'auto, di treno, d'aereo)
		Xamamina Bracco	C bis	N	Mal di mare, d'aereo, d'auto e di treno
	Proclorperazina	Stemetil Teofarma	C	N	L'indicazione principale di Stemetil è il trattamento e la prevenzione del vomito e della nausea di ogni tipo

Tabella II – Valutazione dell'efficacia dell'ondansetron vs placebo nel trattamento del vomito acuto da gastroenterite .

Misure di esito	RCT (n)	Ondansetron/ Controlli (n)	RR (95% IC)	NNT (95% IC)
Cessazione del vomito (entro 1-3 ore)	3	235/231	1,3 (1,2-1,5)	5 (4-8)
Cessazione del vomito in 24 ore	2	76/68	1,2 (0,9-1,9)	NS
Reidratazione endovena	2	181/178	0,4 (0,3-0,7)	7 (5-14)
Ospedalizzazione	3	235/231	0,6 (0,4-1,01)	NS
Nuovo ricorso al Pronto Soccorso	3	235/227	1,3 (0,8-2,2)	NS

Legenda: n = numero (studi o pazienti); RCT = Studio clinico randomizzato controllato; RR = Rischio relativo; IC = Intervallo di confidenza;
NNT: Number Needed to Treat, numero di pazienti da trattare per avere un successo terapeutico in più.
(Modificata; tratto da Szajewska H, Gieruszczak-Bialek D, Dylag M. Meta-analysis: ondansetron for vomiting in acute gastroenteritis in children.
Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 393-400).

A03 Antispastici procinetici e anticolinergici

		Peridon Italchimici	C	N	Adulti: sollievo dai sintomi quali nausea, vomito, senso di ripienezza epigastrica, fastidio al tratto addominale superiore, rigurgito del contenuto gastrico. Bambini: sollievo dai sintomi quali nausea e vomito
A03FA03	Domperidone	Motilium Janssen-Cilag	C	N	Adulti: sollievo dai sintomi quali nausea, vomito, senso di ripienezza epigastrica, fastidio al tratto addominale superiore, rigurgito del contenuto gastrico. Bambini: sollievo dai sintomi quali nausea e vomito
		Domperidone Jet Generici	C	M	Trattamento dei sintomi della dispepsia cronica postprandiale da rallentamento dello svuotamento gastrico con/o da reflusso gastroesofageo (sensazione di peso o di gonfiore epigastrico o addominale, nausea e vomito, flatulenza e bruciore epigastrico). Trattamento sintomatico di nausea e vomiti
		Domperidone Teva	C	N	Adulti: trattamento dei sintomi di nausea, vomito, senso di ripienezza epigastrica, disturbi del tratto addominale superiore, rigurgito del contenuto gastrico. Bambini: trattamento dei sintomi legati a nausea e vomito
A03FA04	Bromopride	Procirex KG Italia	C	N	Disturbi digestivi psicosomatici in soggetti ansiosi e affaticati, discinesie gastro-duodenali e biliari, colonpatie spastiche, cefalee digestive e inappetenza
A03FA06	Clebopride	Motilex Almirall	C Confezione iniettabile: classe A		Discinesie gastroduodenali. Nausea e vomito di genesi organica o funzionale. Aerofagia e meteorismo. Disturbi digestivi psicosomatici. Coadiuvante nella terapia della malattia ulcerosa gastroduodenale. Disturbi digestivi da stasi gastrica. Sindrome da reflusso gastroesofageo. Vomito da chemioterapia antineoplastica. Colonpatie funzionali. Esplorazione radiologica del tratto gastrointestinale.

Procedura di registrazione: nazionale (N), mutuo riconoscimento (M), centralizzata (E).

**Pazienti
pediatrici**

L'impiego pediatrico è previsto come indicazione registrata per ondansetron e in scheda tecnica alla voce "posologia" per granisetron nella prevenzione/trattamento di nausea e vomito indotte da chemioterapia e radioterapia (per l'ondansetron è specificato che l'età deve essere superiore a 4 anni nell'impiego in corso di radioterapia). Solo ondansetron è indicato per la prevenzione e il trattamento di nausea e vomito post-operatori nei bambini (di età > 2 anni).

La posologia riportata in scheda tecnica è la seguente:

- **ondansetron:** singola iniezione ev 5 mg/ml², immediatamente prima della chemioterapia, seguita da 4 mg per os (1 cp o 1 cp orodispersibile o 5 ml di sciroppo) dopo 12 ore. Tale regime va seguito da terapia orale al dosaggio di 4 mg due volte al giorno, fino a 5 giorni successivi al ciclo di trattamento;
- **granisetron: somministrazione ev:** 40 mcg/kg (fino ad una dose massima di 3 mg per somministrazione), da somministrare ev nell'arco di 5 minuti, prima dell'inizio della terapia citostatica. Se necessario, nell'arco di 24 ore, è possibile somministrare un'ulteriore dose da 40 mcg/kg, a distanza di almeno 10 minuti dall'infusione iniziale. Somministrazione per os: 20 mcg/kg (fino ad un massimo di 1 mg per somministrazione), due volte al giorno, durante la terapia citostatica. Una dose da 20 mcg/kg equivale a 0,1 ml/kg di soluzione orale pediatrica.

Dolasetron e palonosetron sono espressamente controindicati nei bambini e negli adolescenti < 18 anni. Per quanto riguarda tropisetron nella scheda tecnica viene specificato che l'impiego in pediatria "non è raccomandato".

La revisione sistematica effettuata nel 2006 dall' Oregon Evidence-based Practice Center ha identificato 2 RCT testa-testa di qualità almeno sufficiente, nei quali è stata valutata l'efficacia di ondansetron e granisetron in età pediatrica. Non emergono differenze di efficacia tra i due farmaci somministrati endovena. Per i dosaggi utilizzati negli studi vedi allegato 1.

Cancer Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting



Per Os : Children 4–11 years of age:

- ü Initially, 4 mg given 30 minutes before administration of moderately emetogenic chemotherapy,
- ü followed by subsequent 4-mg doses given 4 and 8 hours after first dose
- ü Continue with 4 mg every 8 hours for 1–2 days after completion of chemotherapy.[33](#)

Children •12 years of age:

- Initially, 8 mg given 30 minutes before administration of moderately emetogenic chemotherapy,
- followed by a subsequent 8-mg dose given 8 hours after first dose.[33](#)
- Continue with 8 mg every 12 hours for 1–2 days after completion of chemotherapy.[33](#)

MUCOSITE



L'istologia e la microscopia elettronica mostrano una modificazione precoce della **morfologia della sottomucosa** con danno iniziale subepiteliale con l'apoptosi dei fibroblasti e delle cellule endoteliali del microcircolo più precoce della morte epiteliale.

Wearing e Sherratt hanno osservato che le cellule endoteliali producono keratynocyte growth factor (KGF) che stimola le cellule epiteliali a dividersi e differenziarsi.

I livelli delle citochine pro-infiammatorie, del fattore di necrosi tumorale (tumor necrosis factor, TNF), dell'interleuchina-6 (IL-6) e dell'interleuchina-1 (IL-1) aumentano prima del danno clinico.

La patogenesi del danno della mucosa da CT-RT si basa su un complesso processo biologico che può essere distinto in cinque fasi."

- *Iniziazione*
- *sovrastimolazione e generazione di messaggeri*
- *trasmissione e amplificazione*
- *ulcerazione e infiammazione*
- *guarigione.*

Lo stadio dell'**ulcerazione e dell'infiammazione** evidenzia il quadro sintomatologico.

La perdita di integrità della mucosa determina **lesioni estremamente dolorose che possono inoltre infettarsi**.

Le proteine dei batteri stimolano la liberazione di citochine infiammatorie, si osserva un elevato **rischio di batteriemia e sepsi** che rappresenta un fattore prognostico sfavorevole.

La gestione della mucosite orale si articola nelle seguenti sezioni:

- controllo dell'infiammazione e del dolore
- supporto nutrizionale
- decontaminazione orale
- trattamento della xerostomia e dell' iposalivazione
- scrupolosa igiene orale
- gestione del sanguinamento orale
- interventi terapeutici per la mucosite orale.



Lo stato infiammatorio è la base primaria della mucosite orale; esso si esprime fundamentalmente con i **principali sintomi di bruciore e dolore**.

L'utilizzo di **antinfiammatori** può riflettersi nella contemporanea riduzione del dolore.

L'intensità del dolore compromette in modo significativo **sull'apporto nutrizionale e sulla qualità di vita**.

Proposte terapeutiche:

Sciacqui a base salina, pezzetti di ghiaccio e sciacqui che contengono un anestetico: la lidocaina al 2%.

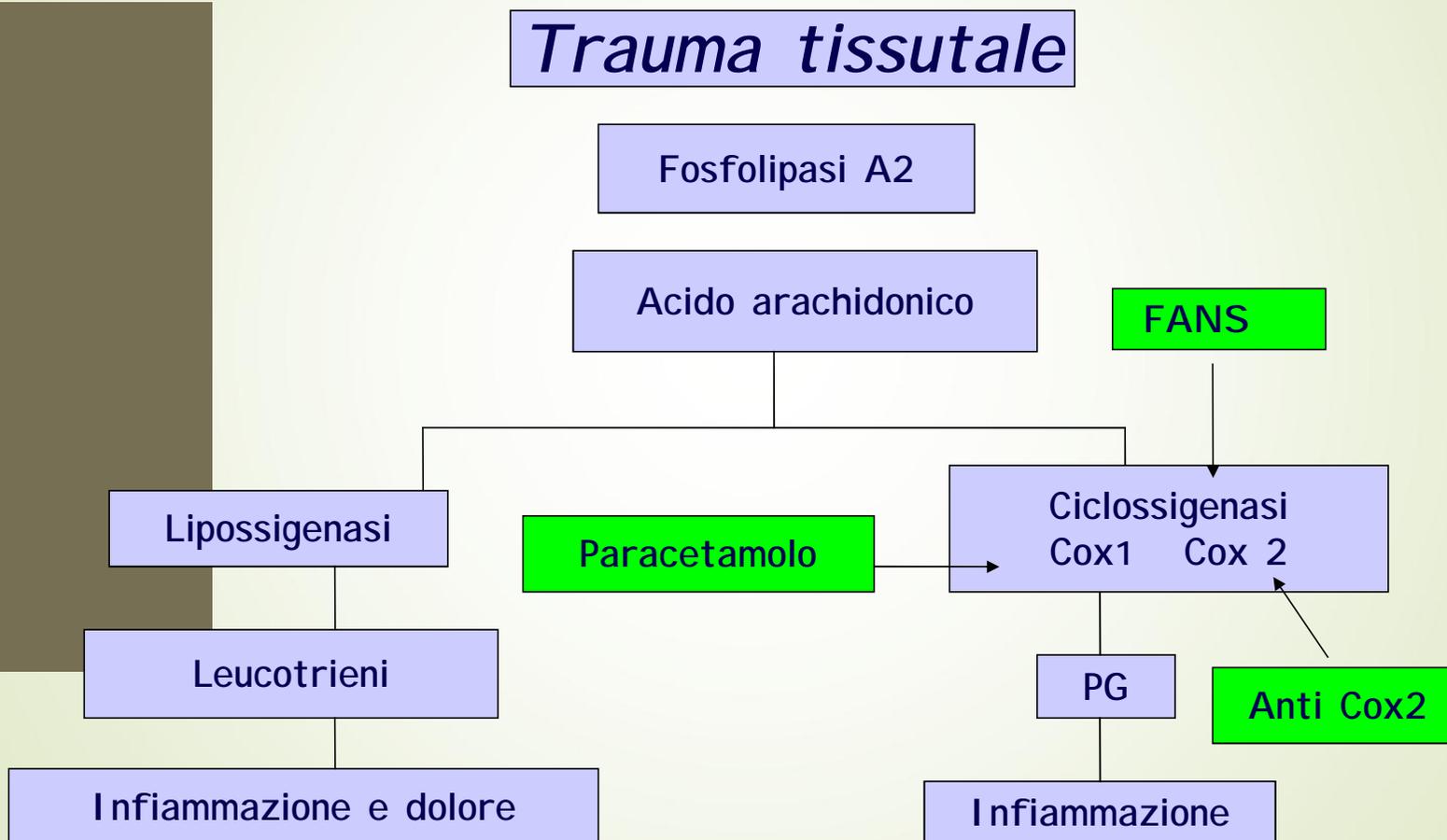
La **lidocaina** può essere mescolata con volumi uguali di **difenidramina** e un **agente di rivestimento calmante** come la combinazione idrossido di magnesio/idrossido di alluminio o il subsalicilato di bismuto in volumi uguali.



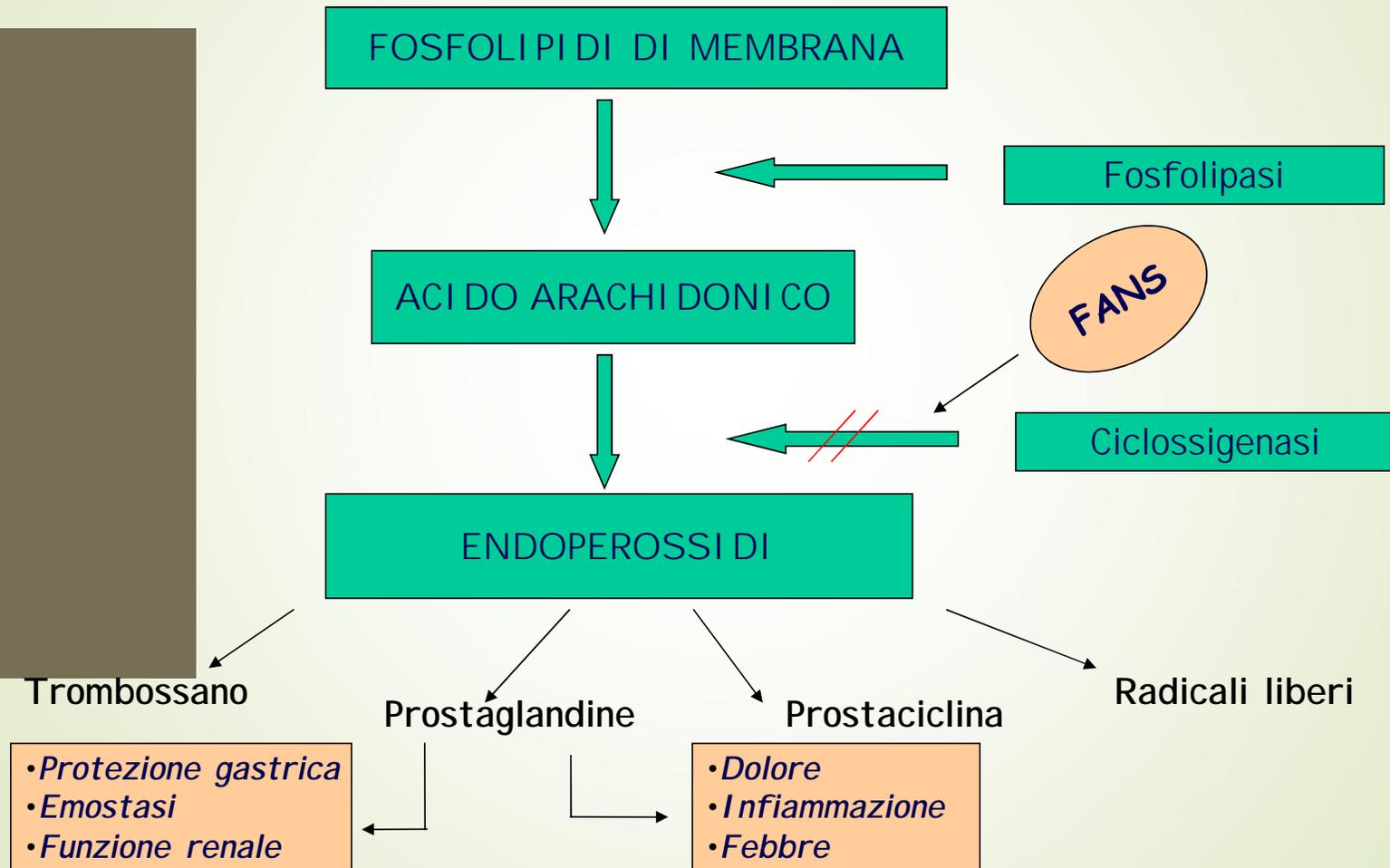
Grazie



Cascata dell'acido arachidonico



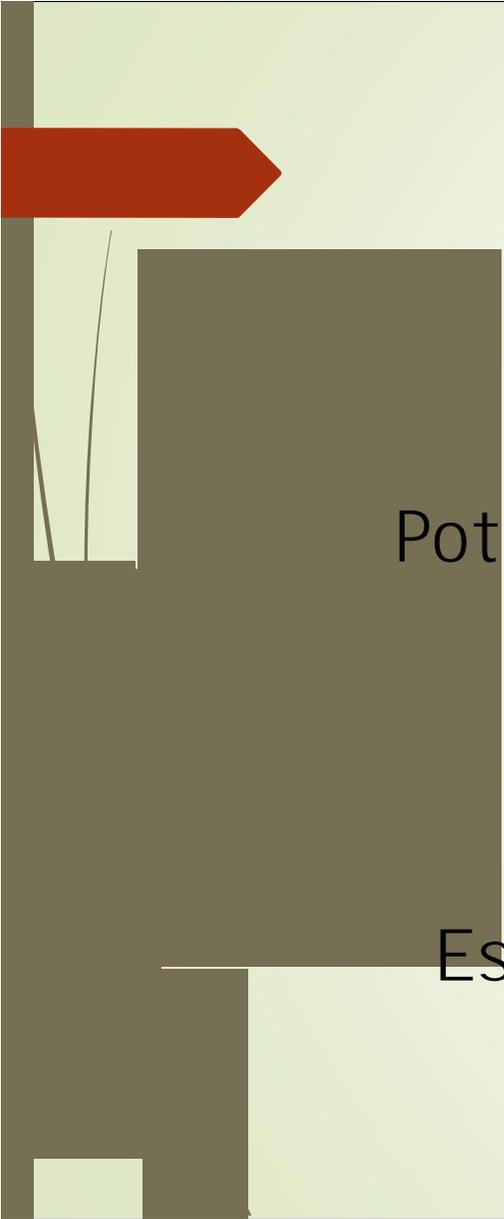
FANS



Effetti fisiologici delle PG/Tx



<u>Organo</u>	<u>PG/Tx/LT</u>	<u>Effetto</u>	<u>Fans</u>
SNC	PG	Trasmissione del dolore	Analgesia
Reni	PG	Pressione di perfusione	Ritenzione idrica
Bronchi	Tx/PG/LT	Vasocostrizione e broncodilatazione	Asma
Piastrine	Tx	Aggregazione	Emorragia
Intestino	PG	Contrazioni	Diarrea
Stomaco		Citoprotezione	Ulcere

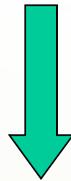


Paracetamolo: meccanismo d'azione

Debole effetto antinfiammatorio

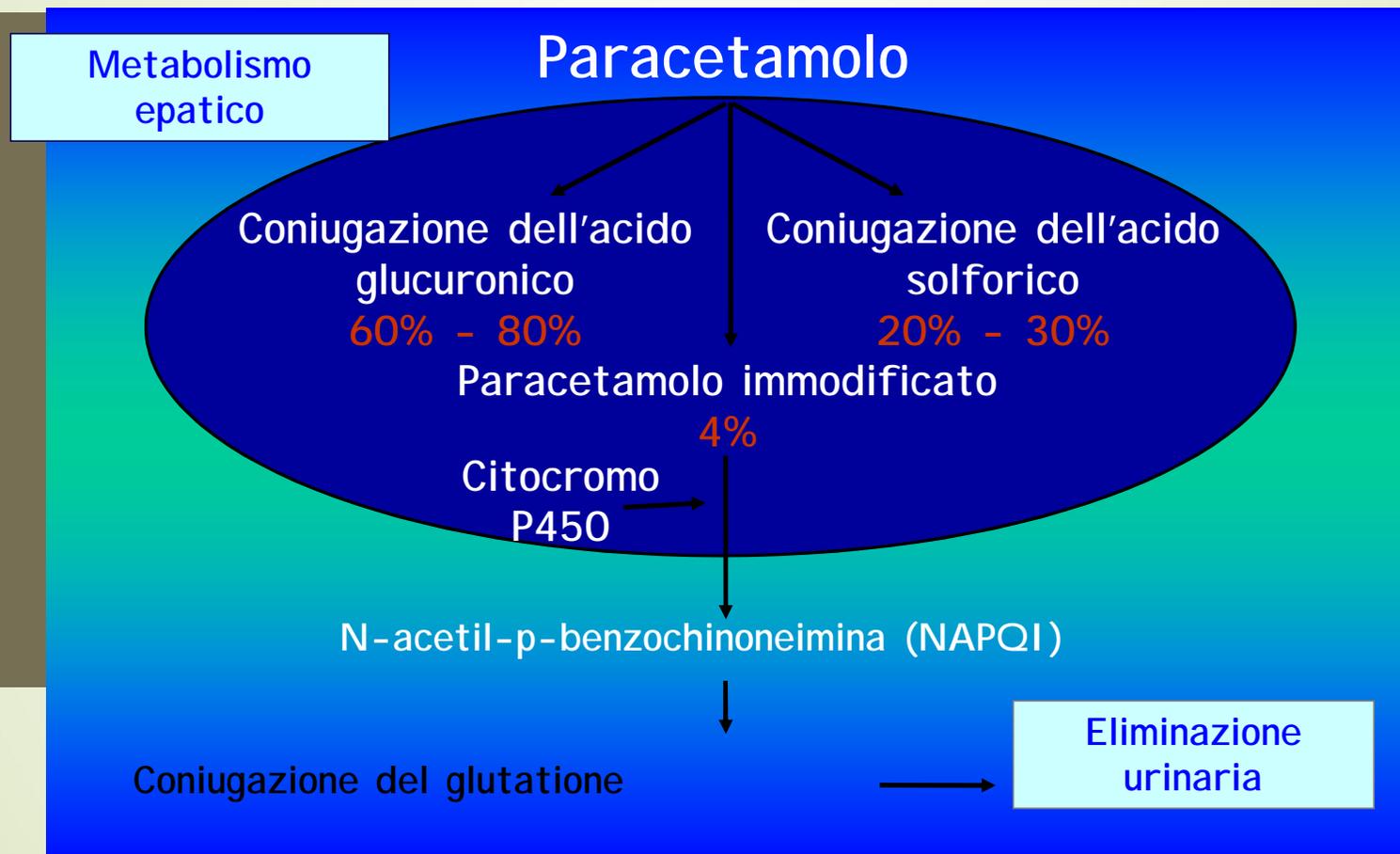
Potente effetto analgesico e antipiretico

Maggiore affinità per la Cox1



Esiste isoenzima delle Cox1 specifico ?

Paracetamolo



Paracetamolo

Serie retrospettiva di 126.779 casi: tossicità epatica del paracetamolo (<1/2.500)

La tossicità epatica era sempre correlata ad uso improprio ed al sovradosaggio (> 4 g/die)

Antidoto: acetilcisteina

Whitcomb DC et al. JAMA 1994;272(23):1845-50

Paracetamolo e.v.: profilo di sicurezza 1/2



Nessun effetto collaterale mediato centralmente¹ (ad es., sedazione, costipazione, nausea, vomito, depressione respiratoria)

Nessun effetto sull'aggregazione piastrinica, sul sanguinamento o sull'escrezione di acido urico²

Nessun effetto collaterale gastrointestinale³

1. Lechat P et al. *Thérapie* 1989;44:337-54.

2. Insel PA. McGraw Hill, 9th edition, 1996:617-57.

3. Singh G. *Am J Therapeut* 2000;7(2):115-21.

Paracetamolo e.v.: profilo di sicurezza 2/2



Fino a 4 g/die: eccellente profilo di sicurezza renale¹

Non vi sono evidenze dell'insorgenza di nefropatia cronica nel trattamento con paracetamolo²

Raccomandato dalla National Kidney Foundation come analgesico non oppioide nei pazienti con patologia renale³

1. Whelton A. *Am J Therapeut* 2000;7(2):63-74.

2. Blantz RC. *Am J Kidney Dis* 1996;28(1):S3-6.

3. Henrich WL et al. *Am J Kidney Dis* 1996;27(1):162-5

Anti Cox2



- I buprofene

- Nimesulide

Inibitori selettivi di Cox2

- Riduzione incidenza ulcera gastrica EGDS
(= placebo)
- Non determinano azione sulle piastrine
- Ritenzione idro-salina temporanea (1-3gg)
- Modesta ipertensione (> rispetto placebo)
- Inibizione prostaciclina (rischio eventi trombotici)