

**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA**

## **INDICAZIONI PER LA VALUTAZIONE E IL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO \***

Gruppo di lavoro: G. Caruso- Bologna, D. Campagnoli- Bologna, D. Guerrini- Ravenna, M. Maltoni - Forlì, L. Marziani -Fidenza (PR), T. Matarazzo- Ferrara, W. Raffaelli - Rimini. V. Ricci.- Ravenna, D. Zocchi – Bologna- Coordinamento E. Marri Servizio Presidi Ospedalieri - Regione Emilia-Romagna Responsabile del Servizio Presidi Ospedalieri, S. Liverani

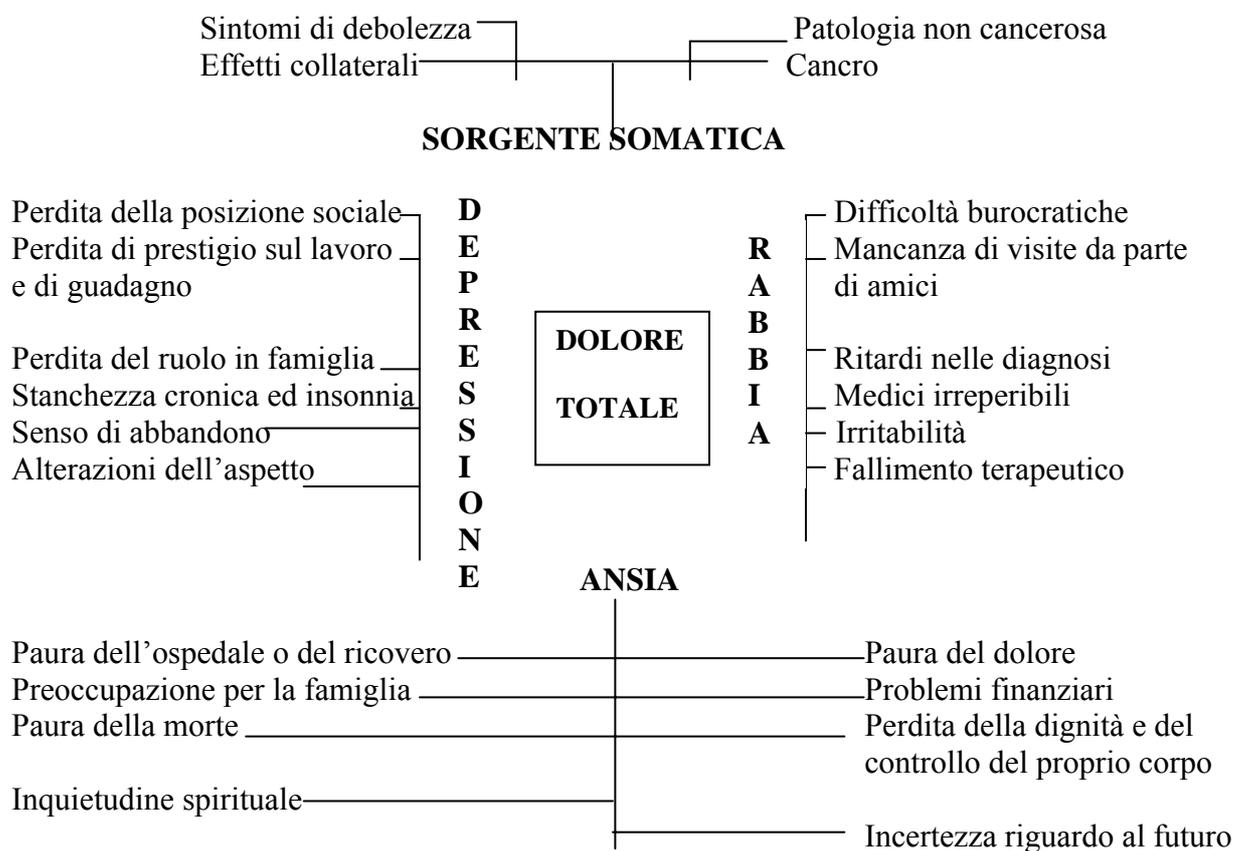
\* E' auspicabile una revisione dei contenuti del presente documento a due anni dall'applicazione. □□

## 1. Introduzione

Il dolore cronico nelle malattie oncologiche, in modo particolare nelle fasi avanzate e terminali di malattia, assume caratteristiche di dolore globale, ossia di sofferenza personale che trova la propria eziopatogenesi, oltre che nella sofferenza fisica, anche in quella inerente alla sfera psichica e sociale. (Figura 1). Per tale motivo, il corretto approccio alla terapia del dolore cronico oncologico va inserita in un approccio complessivo che dovrà valutare e farsi cura di tutto il contesto di sofferenza della persona (1,2).

Un'appropriatezza conoscenza tecnico-professionale delle linee guida e dei vincoli normativi e organizzativi, per l'erogazione di terapia del dolore e cure palliative, rappresenta la "condicio sine qua non" per affrontare in modo razionale il problema del dolore del paziente oncologico. Senza tale conoscenza approfondita, fatta di nozioni, professionalità ed esperienza, l'approccio sintomatico e palliativo corre il rischio di rimanere empirico, inefficiente e, se permeato dei diffusi pregiudizi sulla terapia con antalgici, perfino dannoso.

**Figura 1 -Fattori modificanti la percezione del dolore**



### **1.1. Epidemiologia del dolore oncologico**

Le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (1996) (2), indicano nel mondo una prevalenza di 17 milioni di persone affette da tumore e il verificarsi di 7 milioni di decessi annui per neoplasia.

Numerosi studi hanno evidenziato che circa il 50% di pazienti sottoposti a trattamento attivo ed il 70% di quelli con patologia in fase avanzatissima è portatore di dolore persistente (3).

E' stato riportato come nel 70% dei casi, il dolore dei pazienti è determinato dalla neoplasia, nel 20% dalle terapie antitumorali, mentre nel 10% da cause diverse sia dal tumore, sia dalle terapie. In diverse casistiche, dal 30% al 70% dei malati presenta due o più dolori importanti, in sedi diverse, indipendenti l'uno dall'altro, spesso anche con varia eziopatogenesi. Il 60%, infine, presenta episodi di riacutizzazione del dolore dalla copertura antalgica di base, con puntate dolorose spesso di difficile controllo, in concomitanza con movimenti volontari e con posture particolari (incident pain) o con puntate di dolore senza chiari rapporti causali nei malati nei quali è in atto un trattamento con oppioidi in grado di controllare normalmente la sintomatologia (breakthrough pain) (4).

### **1.2. Uso terapeutico degli oppioidi e uso voluttuario**

Prima dell'entrata in vigore della Legge 12/2001 (5), normative restrittive hanno penalizzato per molti anni la prescrivibilità e la possibilità d'approvvigionamento dei farmaci oppioidi. Questa penalizzazione è aggravata da un equivoco culturale purtroppo ancora oggi diffuso.

L'errata convinzione che ad una maggiore disponibilità d'oppioidi per uso terapeutico corrisponda una maggiore diffusione dell'utilizzo voluttuario è stata smentita da numerosi lavori e revisioni nazionali e internazionali. Ultima in ordine di tempo la fondamentale pubblicazione di Joranson su JAMA, che ha evidenziato negli Stati Uniti, nel periodo dal 1990/1996, come a fronte di un incremento percentuale dell'utilizzo terapeutico d'oppioidi variabile, secondo il singolo farmaco, da più 19% a più 1168%, si è assistito ad una riduzione percentuale dell'abuso d'oppioidi, sul totale d'abuso per qualunque farmaco, del 1,3%.

L'abuso d'oppioidi seguiva dunque un andamento opposto all'incremento dell'utilizzo terapeutico dei farmaci. Inoltre con il 3,8% delle segnalazioni, si collocava agli ultimi posti nella classificazione d'abuso dei farmaci, dopo analgesici non oppioidi (8,6%), alcool associato a farmaci (18,3%), farmaci illegali (33,2%) e altri farmaci (36,1%) (6).

## **2. Il dolore da Cancro: strategia clinica**

Il dolore da cancro e il suo trattamento influenzano e sono influenzati da molti altri sintomi oncologici. Il dolore può impedire il sonno ed avere impatto negativo sul movimento e sulle attività di vita quotidiana.

Il dolore da cancro è definito "dolore totale" ed è caratterizzato dalla presenza contemporanea di componenti organiche, psicologiche, sociali ed esistenziali.

I principi fondamentali per una corretta gestione del dolore oncologico comprendono:

- valutazione del paziente, dando credito a quanto riferisce;
- definizione piano di cura (diagnostico-terapeutico);
- attuazione del piano stesso;
- rivalutazione periodica del paziente e del piano di cura

### **2.1. Valutazione del dolore**

La valutazione clinica del dolore deve comprendere l'identificazione delle cause e della tipologia del dolore con rilevazione delle caratteristiche temporali, della sede e dell'intensità del dolore (7)

I tentativi di misurare il dolore utilizzando specifici strumenti, prima nella ricerca e poi nella pratica clinica, hanno confermato la validità dell'utilizzo delle scale d'intensità, che sono riportate nella Figura 2 e che comprendono:

- scale analogiche visive (VAS)

-scale numeriche (NRS)

-scale verbali (VRS).

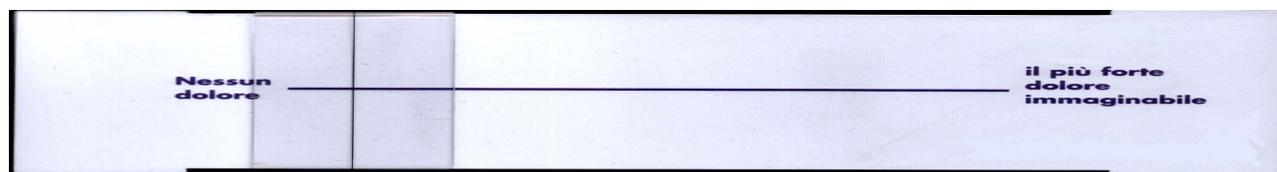
Le scale numeriche, di solito da 0 a 10, sono le più utilizzate nella pratica clinica.

**Figura 2**

**Esempio di Scala numerica**

<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
Nessun dolore					Il più forte dolore immaginabile					
<b>Lieve</b>				<b>Moderato</b>			<b>Severo</b>			
<b>0-4</b>				<b>5-6</b>			<b>7-10</b>			

**Esempio di VAS**



**Esempio di Scala Verbale (VRS)**

<b>Nessun dolore</b>	<b>Molto lieve</b>	<b>Lieve</b>	<b>Moderato</b>	<b>Forte</b>	<b>Molto forte</b>
----------------------	--------------------	--------------	-----------------	--------------	--------------------

Studi a hoc, con adeguato disegno statistico, hanno consentito definire un dolore di intensità da 1 a 4 lieve, da 5 a 6 moderato e da 7 a 10 severo (8). Una soddisfacente terapia antalgica dovrebbe mantenere il dolore a livelli  $\leq 4$ . Quando il dolore supera il valore 5, soglia oltre la quale si ritiene che il dolore inizi ad interferire in modo importante con le attività di vita quotidiana con un impatto sfavorevole sulla qualità di vita, deve essere considerata una modifica della strategia terapeutica in atto.

Altri strumenti di valutazione sono rappresentati da questionari multidimensionali, articolati per identificare e quantificare le varie dimensioni del dolore e dalle scale di sollievo, utilizzabili solo su studi di breve periodo, che sono associate alle misurazioni del tono dell'umore e del distress psicologico. Le scale di sollievo permettono di confrontare il livello attuale del dolore con quello basale, esprimendone la riduzione percentuale.

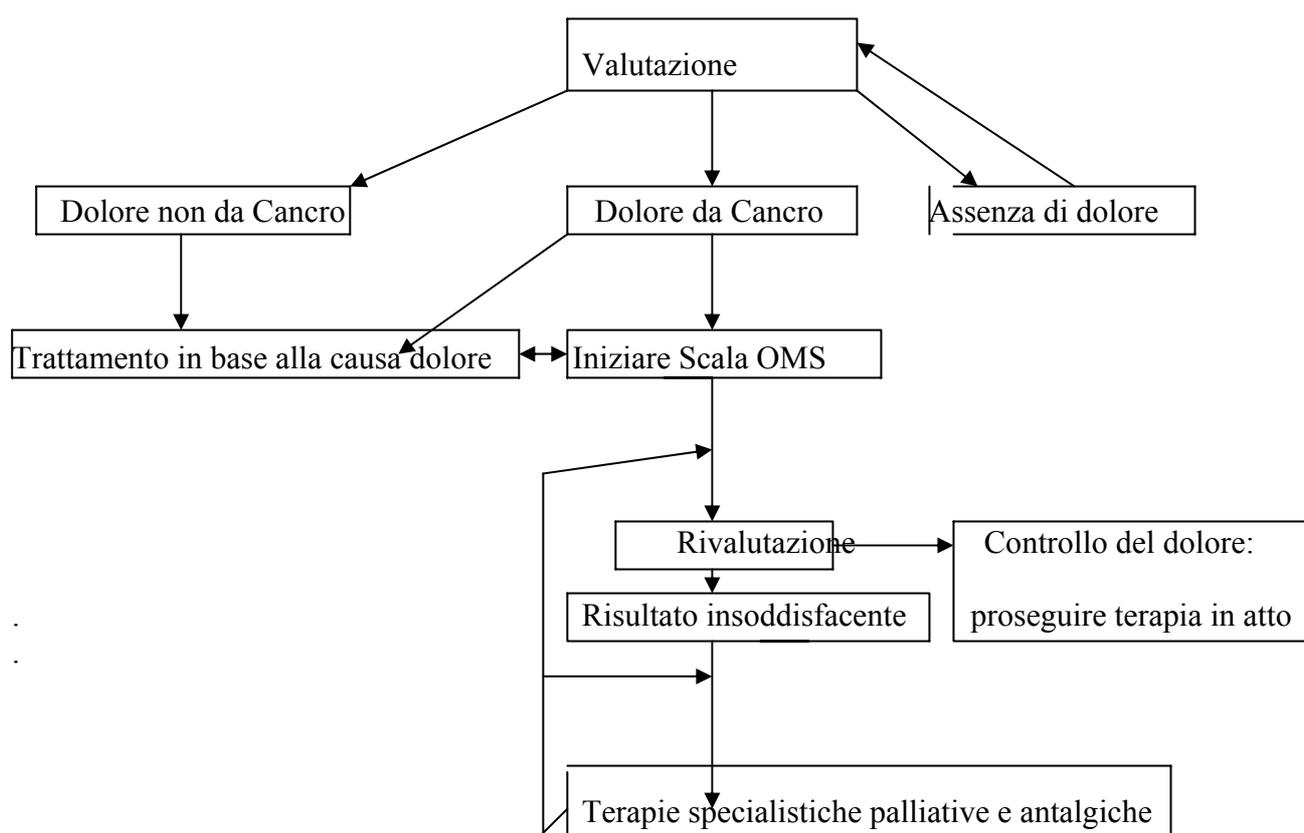
Il numero di episodi di riacutizzazione del dolore (breakthrough pain) e il numero di volte in cui è stato necessario somministrare farmaci al bisogno, costituiscono due ulteriori e importanti parametri di cui tenere conto nella valutazione complessiva del dolore.

## 2.2. Gestione della misurazione del dolore

La valutazione del dolore assume significato se è assicurata la massima visibilità di tale rilevazione, con la presenza degli strumenti di valutazione del dolore nella cartella clinica del paziente (7).

La rilevazione dell'intensità del dolore va effettuata regolarmente, nei pazienti ricoverati almeno due volte al giorno, nei pazienti seguiti in assistenza domiciliare ad ogni accesso, senza dimenticare la misurazione del dolore nei pazienti che accedono a visite programmate. Nella Figura 3 viene riportato un algoritmo suggerito per la gestione del dolore nel paziente oncologico.

**Figura 3- Algoritmo per la gestione del dolore nel paziente oncologico**



## 3. Strategia terapeutica

La strategia terapeutica suggerita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità è rappresentata dalla Scala Analgesica a tre gradini (2).

L'utilizzo ottimale della Scala Analgesica dell'OMS consente, come risulta dai dati della letteratura che ne valutano la corretta applicazione, un controllo soddisfacente del dolore in una percentuale di casi molto elevata, oltre il 70% nelle casistiche più vecchie; addirittura oltre il 95% in quelle più recenti (9). D'altra parte, le indagini sul sollievo dal dolore dei pazienti nella pratica clinica evidenziano come solo il 40-50% dei malati ritenga che il proprio dolore sia adeguatamente alleviato.

La strategia terapeutica proposta dall'OMS per il trattamento del dolore da cancro deve porsi alcuni obiettivi sequenziali che possono essere schematizzati come segue:

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

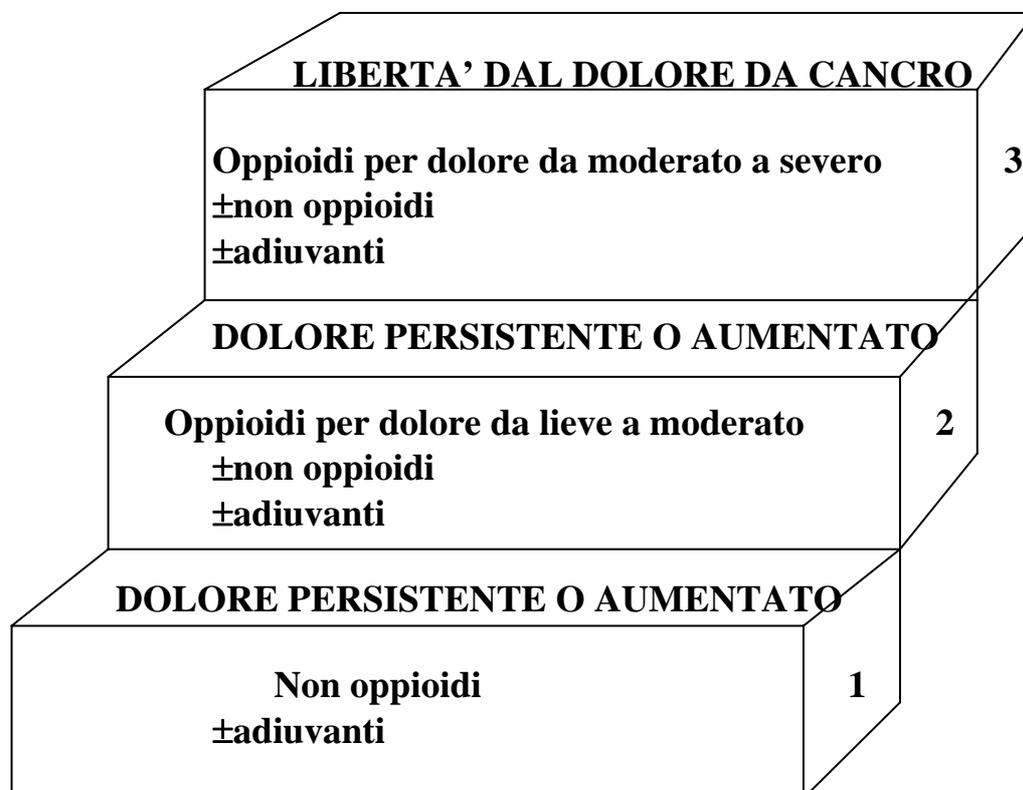
Dal punto di vista strettamente sintomatico, il cardine fondamentale della strategia terapeutica è rappresentato dalla Scala analgesica a tre gradini (Figura 4).

Secondo molti Autori, tale approccio terapeutico potrebbe essere indicato per tutti i tipi di dolore cronico, indipendentemente dall'evoluzione progressiva o meno della patologia di base. La Scala analgesica a tre gradini, come noto, prevede l'utilizzo di tre categorie di farmaci: non oppioidi (Tabella 1), oppioidi per il dolore lieve-moderato (una volta detti oppioidi deboli) ed oppioidi per il dolore moderato-severo (in passato chiamati oppioidi forti) (Tabelle 2-3) con l'integrazione o meno di farmaci adiuvanti (Tabelle 4-5). Ciascuno dei tre gradini può essere integrato, se indicato, ad altre procedure di tipo invasivo (infiltrazioni, neurolesioni, neuromodulazione o da altri trattamenti non farmacologici: di fisiokinesiterapia, di radioterapia ed interventi psico-sociali).

Mentre in passato nell'utilizzo dei farmaci dei tre gradini si era sottolineato l'approccio progressivo e sequenziale, oggi si è evidenziato come debbano essere l'intensità del dolore e le caratteristiche del paziente, e non la sequenzialità dei gradini (né tanto meno la prognosi del paziente) a dettare la scelta farmacologica con la quale iniziare un trattamento del dolore cronico.

Il suggerimento dell'OMS è di inserire la strategia terapeutica in un appropriato programma di assistenza continuativa in terapia antalgica e cure palliative (2).

**Figura 4 La Scala Analgesica a tre gradini dell'Organizzazione Mondiale della Sanità**



### 3.1. Regole di somministrazione della terapia antalgica

- Alcune regole di base per la somministrazione dei farmaci analgesici sono di seguito riassunte (10,11,12): personalizzazione del dosaggio analgesico, tenendo conto del fatto che gli oppioidi per il dolore moderato-severo od oppioidi forti non hanno, almeno teoricamente, alcun tetto massimo di dosaggio oltre il quale gli effetti collaterali siano invariabilmente maggiori degli effetti terapeutici;
- utilizzo preferenziale della via orale, la più fisiologica e la meno invasiva per trattamenti di lunga durata. Un numero sempre maggiore di farmaci è sarà disponibile anche in forma di cerotti per rilascio transdermico;
- adeguato trattamento dell'insonnia, che può contribuire a debilitare ulteriormente il paziente e a renderlo sofferente e irritabile; può essere opportuno un incremento del dosaggio prenotturno dell'antidolorifico;
- trattamento sistematico (e preventivo) degli effetti collaterali più comuni. E' nota la gastrolesività dei Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS), soprattutto nei pazienti a rischio e politrattati; in caso di trattamento per lunghi periodi sono indicate la scelta dei FANS meno gastrolesivi e la profilassi farmacologica degli effetti collaterali sul tratto gastro-enterico. Da tener presente, inoltre, le alterazioni renali farmaco-indotte e l'interferenza con altre terapie (anticonvulsivanti e antipertensivi)
- Per quanto riguarda gli oppioidi, per alcuni effetti collaterali (nausea/vomito) si può sviluppare tolleranza e può essere utile il trattamento degli stessi. Altri effetti secondari rimangono costanti nel tempo; ad esempio la stipsi che rende necessaria l'assunzione profilattica e continuativa di lassativi.
- utilizzo dei farmaci adiuvanti nel dolore cronico oncologico (13). Con tale termine viene indicata un'importante ed ampia categoria di farmaci che vengono utilizzati per il trattamento:
  - del dolore neuropatico o della componente neuropatica del dolore misto, in generale scarsamente responsivi ai farmaci precedentemente descritti (paracetamolo, FANS ed oppioidi)
  - dei sintomi dipendenti dalla malattia neoplastica o dalle terapie praticate (ad esempio lassativi e purganti per la stipsi, antiemetici per il vomito, sedativi ed ipnotici per l'ansia e l'insonnia...)

L'analisi dettagliata di tali farmaci esula dagli obiettivi di questo scritto.

Le tabelle 4 e 5 rappresentano un parziale e sommario riassunto di alcuni dei principi attivi più comunemente utilizzati quali farmaci adiuvanti.

### 4. Farmaci non oppioidi

I farmaci non oppioidi, da utilizzare per la terapia del dolore lieve, comprendono l'aspirina, i FANS e il Paracetamolo. Nei Paesi anglosassoni è largamente utilizzato l'Acido acetilsalicilico, che viene considerato il farmaco base; nel nostro Paese l'utilizzo è più diversificato. Alcuni dati hanno evidenziato che la tradizionale concezione dei FANS con meccanismo d'azione esclusivamente periferico e degli oppioidi a meccanismo d'azione esclusivamente centrale è superata, essendosi identificati recettori per i FANS a livello centrale e, viceversa, recettori periferici per gli oppioidi. L'azione prevalente dei FANS è comunque a livello di inibizione della Ciclossigenasi.

Allo stato attuale non vi è evidenza che gli Inibitori Selettivi della Ciclossigenasi-2 (COX2) presentino vantaggi terapeutici sostanziali nel trattamento del dolore.

Vi è dibattito in letteratura, in merito al fatto che il trattamento con FANS debba essere proseguito o meno anche in caso di trattamento con farmaci del II e del III gradino, con l'obiettivo di poter utilizzare dosaggi ridotti di oppioidi ed avere quindi meno effetti collaterali (azione risparmiatrice degli oppioidi:

opioid sparing effect). Oltre a tale effetto favorevole, il prolungamento del trattamento con FANS consentirebbe un'azione sinergica sul dolore, in particolare di quello meno sensibile agli oppioidi. D'altro canto, in pazienti a rischio, con polipatologia e politrattati, un farmaco in più può contribuire ad aumentare le tossicità iatrogene in modo significativo.

Studi clinici hanno evidenziato che l'effetto antalgico dei FANS è significativamente superiore a placebo e che dosi superiori rispetto alle dosi raccomandate non fanno altro che accrescere gli effetti collaterali senza aumentare l'efficacia terapeutica (evidenza clinico- sperimentale dell'“effetto tetto”). E' stato altresì evidenziato che dosi inferiori alle dosi piene raccomandate non sono esenti da effetti collaterali, senza raggiungere l'efficacia terapeutica.

## **5. Farmaci oppioidi**

I molteplici effetti biologici degli oppiacei endogeni ed esogeni dipendono dalla loro interazione con uno o più sottotipi di recettori specifici, denominati mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ): e kappa ( $\kappa$ ). Questi recettori sono stati isolati, clonati e riconosciuti molto simili sia dal punto di vista strutturale, sia funzionale. Essi appartengono alla grande famiglia dei recettori che trasducono il segnale mediante l'attivazione di proteine G.

Gli oppioidi sono in grado di ridurre la trasmissione degli impulsi nocicettivi agendo a livello soprasspinale, spinale e periferico. Gli oppioidi possono essere classificati secondo diversi criteri. Sebbene la distinzione fra composti naturali e di sintesi conservi un certo significato farmacologico, è certamente più utile differenziare i vari farmaci in base al tipo di interazione recettoriale. Da questo punto di vista, si possono distinguere agonisti puri, agonisti parziali ed agonisti-antagonisti (Tabella 2). E' evidente che gli antagonisti dei recettori per gli oppiacei, quali il naloxone ed il naltrexone, hanno un uso riservato al trattamento degli effetti da sovradosaggio di oppioidi.

La distinzione fra agonisti puri ed agonisti parziali riveste una notevole importanza clinica. Infatti, mentre l'effetto analgesico degli agonisti parziali (i cosiddetti “narcotici deboli” della scala dell'OMS) è caratterizzato da un plateau raggiunto il quale un ulteriore incremento della dose produrrà soltanto un aumento degli effetti indesiderati, l'analgesia indotta dagli agonisti puri può essere abitualmente mantenuta per tempi molto prolungati (a condizione di aumentare la dose per bilanciare lo sviluppo della tolleranza).

### **5.1. Oppioidi per il dolore lieve-moderato**

Fra gli oppioidi per il dolore lieve-moderato, i farmaci di base sono la codeina e il tramadolo, agonisti meno potenti della morfina. La codeina in Italia è prodotta anche in associazione con paracetamolo a dosaggi fissi (codeina 30 mg e paracetamolo 500 mg).

Il ruolo del II gradino della Scala Analgesica OMS è stato da alcuni messo in discussione, ipotizzando che lo stesso effetto terapeutico possa essere raggiunto con minore utilizzo di farmaci adiuvanti, iniziando l'oppioide forte subito dopo il I gradino.

### **5.2. Oppioidi per il dolore moderato-severo**

La morfina per via orale è il farmaco di riferimento del terzo gradino della Scala analgesica dell'OMS; alternative sono rappresentate da metadone, fentanyl, buprenorfina, ossicodone. Il metadone rappresenta un'efficace alternativa terapeutica alla morfina. Va sottolineato che, soprattutto durante la fase di titolazione, richiede una maggiore sorveglianza clinica.

Vi è la convinzione, piuttosto consolidata, che le differenze fra morfina e metadone siano esclusivamente di natura cinetica, ma ricerche sperimentali e cliniche recentemente condotte dimostrano che questi due farmaci presentano caratteristiche diverse anche per i loro meccanismi d'azione (14). In particolare, l'osservazione che entrambi gli enantiomeri del metadone si comportano da antagonisti dei recettori per l'NMDA (15) apre varie prospettive, fra cui quella di un'efficacia di questo oppiaceo anche contro il dolore neuropatico.

La morfina per via orale è oggi disponibile in Italia in soluzione ad immediato rilascio e in compresse a rilascio retard.

Il trattamento con oppioidi deve essere iniziato in tutti i pazienti con dolori d'intensità da moderata a severa, qualunque sia il meccanismo fisiopatologico ipotizzato. Il farmaco di partenza va scelto in base a:

-caratteristiche del malato;

-intensità del dolore;

-tipo di formulazioni disponibili

-considerazioni di farmacocinetica (nelle prime fasi, nelle quali il dosaggio va titolato, sarebbero preferibili formulazioni di farmaci ad emivita breve, che consentano tempestivi aggiustamenti verso l'alto o verso il basso);

-risposta a precedenti trattamenti con oppioidi (vi è una tolleranza crociata incompleta di diverso grado per quanto riguarda effetti terapeutici e collaterali; ciò giustifica l'utilizzo d'oppioidi diversi in modo sequenziale: cosiddetta rotazione degli oppioidi);

-patologie concomitanti (la morfina è eliminata prevalentemente per via renale, il metadone e il fentanyl per via epatica).

La scelta del dosaggio iniziale di un oppioide forte in un paziente con dolore non controllato con farmaci del II gradino è quella di un dosaggio equivalente a morfina orale 10-(20) mg ogni 4 ore. Le indicazioni per la somministrazione degli oppioidi sono quelle note e già riportate sopra per la somministrazione di tutti i farmaci analgesici: somministrazione ad orari fissi; programmazione di dosi al bisogno in aggiunta alla copertura di base, ammontanti a circa il 20% della dose d'oppioide nelle 24 ore (la valutazione di quante dosi al bisogno sono state utilizzate dal paziente nelle 24 ore rappresenta uno dei criteri per definire se il trattamento in atto è sufficiente o va modificato);

Inizialmente un dolore non controllato dovrebbe essere affrontato con un graduale aggiustamento o titolazione dell'oppioide fino a che l'effetto antalgico sia soddisfacente oppure gli effetti collaterali siano eccessivi.

E' riportato che incrementi di dose con possibilità d'impatto significativo sul dolore siano dell'ordine di almeno il 30-40% della dose precedente.

L'assenza d'effetto tetto per gli oppioidi del terzo gradino consente di affermare che non esiste dosaggio massimo per oppioidi correttamente titolati, se non per la comparsa di effetti collaterali non trattabili con semplici accorgimenti terapeutici.

Condizioni nelle quali va usata particolare prudenza sono rappresentate da età avanzata, insufficienza epatica e renale, concomitante somministrazione di farmaci ad effetto sul SNC. E' bene sottolineare, però, che le condizioni citate non rappresentano una controindicazione assoluta all'utilizzo di oppioidi, ma solo situazioni nelle quali il monitoraggio clinico in corso di terapia con oppioidi deve essere ancora più assiduo, ed in cui i dosaggi vanno individuati dopo valutazione clinica globale.

### **5.3. Vie di somministrazione degli oppioidi**

Gli oppioidi vanno somministrati per la via meno invasiva che consenta analgesia adeguata in assenza di effetti collaterali. La via orale rimane la via da privilegiare nella pratica clinica. Vie alternative sono la sottocutanea (a boli o in infusione continua), la transdermica, la sublinguale, l'endovenosa continua, la transmucosa orale e la via spinale. Il cambiamento della via di somministrazione è, insieme alla rotazione degli oppioidi, una delle strategie per affrontare situazioni cliniche nelle quali l'indice terapeutico non sia ottimale o per insufficiente analgesia, o per soddisfacente analgesia con eccesso di effetti collaterali.

### **5.4. Raccomandazioni della Società Europea Cure Palliative (16)**

- 1) L'oppioide di prima scelta nel dolore moderato-severo è la morfina.
- 2) La via ottimale di somministrazione della morfina è quella orale. Sono necessari due tipi di formulazione: a rilascio normale e a rilascio retard (per il trattamento di mantenimento).
- 3) Il metodo più semplice di titolazione della dose, è rappresentato da una dose di morfina a rilascio normale ogni 4 ore (o dalla morfina sc ogni 8-12 ore) e dalla stessa dose per il dolore episodico (breakthrough pain). Tale dose al bisogno può essere data tanto spesso quanto sia necessaria (fino a una ogni ora) ed il dosaggio quotidiano totale di morfina dovrebbe essere rivalutato

quotidianamente. La dose ad orario deve quindi essere riaggiustata tenendo conto della dose totale di morfina somministrata nelle 24 ore precedenti.

- 4) Se il dolore si ripresenta regolarmente prima della successiva dose ad orario, essa deve essere aumentata. In generale, la morfina a rilascio normale va somministrata ogni 4 ore, mentre la morfina a rilascio retard ogni 12 o 24 ore (a seconda della particolare formulazione). Anche i pazienti con dolore controllato con i dosaggi orari in atto devono potere avere libero accesso a dosi a richiesta per il dolore episodico.
- 5) Numerosi Paesi non hanno una formulazione di morfina a rilascio normale, sebbene tale formulazione sia necessaria per una gestione ottimale del dolore. Se il trattamento è iniziato con morfina a rilascio retard, la strategia terapeutica va modificata. I cambiamenti della dose a orari non devono essere effettuati più spesso di 48 ore, il che significa che la fase di titolazione della dose sarà prolungata.
- 6) Per i pazienti che ricevono morfina normale ogni 4 ore, la dose doppia prenotturna può rappresentare un modo semplice ed efficace per evitare di essere svegliati dal dolore.
- 7) Sono disponibili diverse formulazioni a rilascio modificato. Non vi è evidenza che le formulazioni a rilascio ogni 12 ore siano differenti per quanto riguarda durata dell'effetto e potenza analgesica relativa. Lo stesso vale per le formulazioni ogni 24 ore, sebbene vi sia minore evidenza scientifica cui ricorrere.
- 8) Se i pazienti non sono in grado di assumere morfina per via orale, la via alternativa preferibile è quella sottocutanea. In genere non vi è alcuna indicazione a somministrare la morfina per via intramuscolare nel dolore cronico da cancro, poiché la somministrazione sottocutanea è più semplice e meno dolorosa.
- 9) Il rapporto medio di potenza relativa della morfina orale rispetto alla via sottocutanea è tra 1:2 e 1:3 (cioè, 20-30 mg di morfina per via orale sono equianalgesici a 10 mg per via sottocutanea).
- 10) In pazienti che richiedono morfina parenterale continua, il metodo di somministrazione da preferire è l'infusione continua sottocutanea.
- 11) L'infusione endovenosa di morfina può essere preferita in pazienti che hanno già una via venosa aperta; con edema generalizzato; che sviluppano eritema, dolore o infiltrati sottocutanei con la somministrazione sottocute; con disturbi coagulativi; con circolo periferico insufficiente;
- 12) Il rapporto medio di potenza relativa della morfina orale rispetto alla via venosa è tra 1: 2 e 1:3;
- 13) Le vie buccale, sub-linguale e nebulizzata non sono raccomandate poiché attualmente non vi è evidenza di vantaggio clinico sulle vie convenzionali;
- 14) Il Fentanyl citrato transmucosa orale (OTFC) rappresenta un trattamento efficace per il dolore episodico (breakthrough pain) nei pazienti stabilizzati con morfina orale ad orari o con un oppioide alternativo del III gradino;
- 15) Una gestione efficace del dolore con terapia a base di oppioidi richiede che un'analgesia adeguata sia raggiunta senza eccessivi effetti collaterali. L'applicazione delle linee guida dell'OMS e dell'EAPC permette l'efficace controllo del dolore cronico oncologico nella maggioranza dei pazienti. Se non vi è un adeguato controllo del dolore (VAS > a 4) bisogna adottare o vie di somministrazione spinale di oppiacei/ analgesici o metodologie non farmacologiche.
- 16) Una piccola percentuale di pazienti sviluppa effetti collaterali intollerabili con la morfina. In tali pazienti il passaggio ad un altro oppioide o il cambiamento della via di somministrazione dovrebbero essere considerati;
- 17) Idromorfone e Ossicodone, se disponibili nelle formulazioni a rilascio normale e retard per via orale, sono valide alternative alla morfina orale;
- 18) Il Metadone rappresenta un'efficace alternativa, ma il suo uso può essere più complicato in confronto a quello d'altri oppioidi, per le notevoli differenze interindividuali in quanto ad emivita plasmatica, potenza analgesica relativa e durata d'azione. Il suo uso da parte di non-specialisti non è raccomandato;
- 19) Gli oppiacei per via transdermica sono efficaci alternative alla morfina, ma questa via è più adatta ai pazienti con dose stabilizzata di oppioide. Può essere particolarmente vantaggioso per i pazienti

nelle condizioni suddette non in grado di assumere morfina per via orale, come alternativa all'infusione sottocutanea;

- 20) La somministrazione spinale (epidurale o intratecale) di oppioidi in associazione ad anestetici locali o clonidina deve essere valutata in pazienti con analgesia insufficiente o con effetti collaterali intollerabili a dispetto dell'uso ottimale dei farmaci oppioidi e non-oppioidi per via sistemica

### **5.5. Variazione della via di somministrazione e rotazione degli oppioidi (17)**

Per cambiare l'oppioide o la via di somministrazione è essenziale la conoscenza delle tabelle di equianalgesia (vedi Tabella 3), il cui contenuto si è modificato nel tempo, con l'aumento delle conoscenze concernenti gli studi di terapie croniche. Per esempio nel passaggio da morfina a metadone, dati recenti evidenziano come il fattore di conversione sia dose-dipendente; per dosaggi di morfina per via orale maggiori di 300 mg/die è stato suggerito un fattore di 12 (morfina per os 1200 mg = metadone per os 100 mg), fra 90 e 300 mg un fattore di 8 (morfina per os 240 mg = metadone 30 mg), sotto i 90 mg un fattore di 4 (morfina per os 80 mg = metadone per os 20 mg).

La potenza relativa da tenere in considerazione per il passaggio dalla via orale a quella parenterale (sottocutanea, a boli o in infusione continua) è di circa 1:2 ovvero, 2 mg di morfina per os sono equianalgesici a 1 mg di morfina sottocute. Per la via venosa, tale rapporto è stato ipotizzato di 1:3 (3 mg di morfina per os = 1 mg di morfina ev). Secondo alcuni, tali formule di conversione cambiano anche in base alla direzione del cambiamento (da via orale a sottocutanea: 2 mg=1mg; da via sottocutanea a orale: 1 mg=3 mg).

### **5.6. Effetti collaterali degli oppioidi e strategie per il controllo degli stessi**

Gli effetti collaterali più comuni dei farmaci oppioidi sono (Tabella 6): stipsi, nausea (vomito) e sedazione; altri possono comparire meno frequentemente: xerostomia, confusione, disforia, vertigini, mioclonie, allucinazioni, incubi, ritenzione urinaria, prurito, sudorazione. I diversi oppioidi sembra presentino profili di tossicità differenti.

Le strategie riportate per il controllo degli effetti collaterali sono (18): riduzione del dosaggio (quando possibile), cambio d'oppioide e/o della via di somministrazione, controllo farmacologico sintomatico dell'effetto collaterale, idratazione per favorire la "diluizione" dei metaboliti e l'escrezione urinaria. Recenti studi sembrano dimostrare che, per dosaggi stabili d'oppioide, il livello cognitivo e di reattività dei pazienti in trattamento con morfina non è tale da controindicare in modo assoluto la guida di veicoli.

La depressione respiratoria, in corso di terapia cronica con farmaci oppioidi, è un evento raro, poiché l'organismo sviluppa una progressiva *tolleranza* a tali farmaci. Per tale motivo il raggiungimento graduale anche d'elevati dosaggi non determina necessariamente la comparsa di tal effetto indesiderato. In alcuni casi l'effetto della riduzione della frequenza respiratoria nei pazienti in fase terminale viene ricercato per alleviare la tachidispnea.

Particolare attenzione va posta all'utilizzo di dosaggi elevati nei pazienti che non hanno mai utilizzato morfina.

Negli ultimi tempi studi nordamericani, dopo trattamenti con oppioidi a dosi molto elevate e per prolungati periodi di tempo, hanno iniziato a riportare effetti collaterali "nuovi" di tipo eccitatorio anziché depressivo, differenti da quelli tradizionalmente noti: quali flapping tremor e irritabilità.

Inoltre si segnala l'interazione dei farmaci oppioidi con altri sistemi biologici. La letteratura riporta numerose prove riguardo l'influenza sul sistema immunitario ed endocrino. La somministrazione acuta d'oppioidi nell'uomo incrementa la secrezione di PRL, GH, TSH e ACTH mentre inibisce la secrezione del LH. Tali risposte differiscono da quelle osservate durante la somministrazione cronica. Recentemente è stato riportato in letteratura che una prolungata somministrazione di oppioidi per via intratecale induce ipogonadismo ipogonadotropico.

## **6. Procedure invasive**

L'applicazione corretta della scala sequenziale dell'OMS consente di controllare il dolore oncologico nella gran maggioranza dei casi, tuttavia in una minoranza di pazienti (dal 2 al 5 %) (9) l'approccio farmacologico non è sempre risolutivo ed è pertanto indispensabile ricorrere ad un approccio specialistico che prevede l'applicazione di procedure invasive per il controllo del dolore (19,20,21). In caso d'utilizzo di sistemi intraspinali una cura particolare va riservata nel chiarire alla persona sofferente il significato di tali procedimenti e che essi non hanno alcun collegamento con prognosi infauste.

Le procedure invasive si distinguono in procedure di tipo neuromodulativo e procedure di tipo neurolesivo.

### **6.1 Procedure di tipo neuromodulativo**

La tecnica di somministrazione spinale (epidurale, subaracnoidea o intraventricolare) può essere eseguita attraverso catetere percutaneo o tunnelizzato collegato, a sua volta, ad un terminale esterno, ad una porta sottocutanea o ad una pompa sottocutanea totalmente impiantata, e permette l'infusione continua o intermittente del farmaco.

La somministrazione degli oppiacei per via spinale è iniziata fin dagli anni '80 dopo la scoperta dei recettori endogeni nel midollo spinale. Le procedure di tipo neuromodulativo sono ancor oggi usate solo allorché approcci non invasivi si siano dimostrati inefficaci a controllare il dolore. Le tecniche si sono dimostrate scemate da rischi per la salute del paziente, purché attuate da esperti e, cosa ancor più importante, il paziente sia controllato con protocolli standardizzati.

Le recenti linee-guida della Società Americana di Anestesiologia (ASA) (19) prevedono che la somministrazione degli oppioidi per via spinale debba essere presa in considerazione quando:

- non si raggiunga un adeguato livello d'analgesia e si renda necessario l'utilizzo di farmaci quali anestetici locali, alfa-agonisti e NMDA-antagonisti
- gli effetti collaterali, legati ad altri metodi di somministrazione (via orale o parenterale), diventino intollerabili;
- il paziente ne esprima la preferenza.

La somministrazione spinale è controindicata nelle persone non motivate, non collaboranti o incapaci di esprimere un consenso informato.

Al fine di garantire una corretta gestione dei sistemi impiantabili è necessario prevedere un percorso assistenziale controllato, in particolare per ciò che riguarda l'integrazione fra ospedale e territorio.

### **6.2 Procedure neurolesive**

La terapia neurolesiva si propone, agendo a diversi livelli del sistema nervoso, di abolire la trasmissione dell'impulso nocicettivo attraverso la distruzione irreversibile delle vie nervose centrali o periferiche tramite l'utilizzo di mezzi meccanici, chimici o fisici. Tali procedure richiedono una selezione accurata del paziente, e vanno riservate ai casi in cui non vi sia una risposta antalgica efficace alle terapie tradizionali.

*Neurolisi spinale, peridurale, sottodurale, subaracnoidea*

Sono tecniche poco utilizzate e con indicazioni molto selettive. L'effetto analgesico è certo, ma con tempo di beneficio estremamente vario: da 2/3 settimane a 3/4 mesi. Vanno riservate a pazienti allettati e portatori di stomie, di algie da neoplasia di retto e/o vescica.

*Neurolisi del plesso celiaco e dei nervi splancnici.*

Il blocco neurolitico del plesso celiaco trova indicazione in tutti quei pazienti affetti da tumori dell'alto addome (pancreas, fegato, colecisti, vie biliari) in cui il dolore deriva dal coinvolgimento delle afferenze nervose viscerali. L'efficacia varia dal 10-24% dei casi quando utilizzato da solo al 70-80% quando associato ad altri trattamenti. La sua esecuzione nelle prime fasi di manifestazione della sintomatologia dolorosa è importante perché in queste fasi il dolore è verosimilmente ancora strettamente viscerale. Le complicanze, per lo più transitorie e di breve durata, sono dovute alla denervazione simpatica (ipotensione 36%, diarrea 44%) o all'irritazione di strutture vicine (dolore locale, dolore alla spalla,

disestesia, problemi di eiaculazione, paralisi diaframmatica, pneumotorace). La complicanza più grave e invalidante per il paziente, seppure molto rara, è rappresentata dalla paraplegia.

### *Rizotomia trigeminale*

Va riservata a casi selezionati di dolore limitato alle branche trigeminali se non vi è responsività alle terapie con anticonvulsivanti e oppiacei.

### *Cordotomia Percutanea Cervicale*

Realizza una termolesione a radiofrequenza del fascio spino-talamico laterale.

La cordotomia può essere indicata nelle sindromi dolorose distrettuali in cui il dolore, oltre a riconoscere un meccanismo patogenetico di tipo nocicettivo con accessi temporali di tipo “incident”, sia unilaterale e mal controllato con le terapie tradizionali (farmaci, infusioni spinali).

## **7. Bibliografia**

1. Il dolore da cancro. Manuale pratico dell'European School of Oncology. A cura di: De Conno F, Caraceni A. Raffaello Cortina Editore, Milano, 1997
2. World Health Organization: Cancer pain relief with a guide to opioid availability. World Health Organization, Geneva, 1996
3. Hearn J, Higginson IJ: Cancer pain epidemiology: a systematic review. In: Bruera E, Portenoy RK (Eds). Cancer pain, assessment and management. Cambridge University Press, Cambridge, 2003, pp19-37
4. Caraceni A, Portenoy RK: An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. International Association for the Study of Pain. Pain. 82: 263-274, 1999
5. Legge 8 febbraio 2001, n. 12 "Norme per agevolare l'impiego dei farmaci analgesici oppiacei nella terapia del dolore" pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 41 del 19 febbraio 2001
6. Joranson DE, Ryan KM, Gilson AM, Dahl JL Trends in medical use and abuse of opioid analgesics. JAMA 283:1710-1714, 2000
7. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, et al: Pain measurement tools and methods in clinic research in Palliative Care: recommendations of an Expert Working Group of the EAPC. J Pain Symptom Manage 23: 239-255, 2002
8. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, et al: When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity its interference with function. Pain 61:277-284, 1995
9. Mercadante S: Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. Cancer 85:1849-1858, 1999
10. Hanks GW, Cherny N, Fallon M: Opioid analgesic therapy. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K (Eds): Oxford Textbook of Palliative Medicine, Oxford University Press, Oxford, 2004, pp. 316-341
11. Amadori D, De Conno F (a cura di): Libro Italiano di Cure Palliative, Poletto Editore, Milano, 2003
12. Cancian M, Lora Aprile P (a cura di): Cure Palliative in Medicina Generale, Pacini Editore, Pisa, 2004
13. Portenoy RK: Adjuvant analgesics agents. Hematol Oncol Clin N Am 10:103-119, 1996
14. Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, et al: Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? J Clin Oncol 16: 3216-3221, 1998
15. Gorman AL, Zealley Helliott KJ, Inturrisi CE: The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. Neurosci Lett 223:5-8, 1997
16. Hanks GW, De Conno F, Cherny N, et al: Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer. 84:587-93, 2001
17. Indelicato RA, Portenoy RK: Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. J Clin Oncol 21(9 Suppl):87-91, 2003
18. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al: Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. J Clin Oncol. 19:2542-2554, 2001
19. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on pain management, cancer pain section. Practice guidelines for cancer pain management. Anesthesiology 84: 1243-1257, 1996
20. Ashby MA, Fleming BG, Brooksbank M, et al. Description of a mechanistic approach to pain management in advanced cancer: preliminary report. Pain 51: 153-161, 1992
21. SIAARTI recommendations on the assessment and treatment of chronic cancer pain. Minerva Anestesiol 69:697-716, 717-729, 2003

**TABELLA 1 FARMACI ANTALGICI NON OPIOIDI\***

<i>Principio attivo</i>	<i>Emivita (h)</i>	<i>Dosaggi medi per via orale</i>	<i>Massima dose giornaliera</i>	<i>Rimborsabilità e dispensazione</i>
ASA	3-12	500 mg ogni 4-6 h	6 g	C (cpr)
Paracetamolo	1-4	500 mg ogni 4-6 h	4 g 2,6 g in terapie croniche	C (sup, scir, bust, cpr)

**FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI**

<i>Principio attivo</i>	<i>Emivita (h)</i>	<i>Dosaggi medi per via orale</i>	<i>Massima dose giornaliera</i>	<i>Rimborsabilità e dispensazione</i>
Ibuprofene	2,5	400 mg ogni 6-8 h 600 mg ogni 8-12 h	1800 mg	A (im) A/66 (cpr, bust) C (cpr, cps, gtt, bust, sosp)
Naprossene	12-15	225-550 mg ogni 12 h	1100 mg	A/66 (cpr, bust, cps) C (sup, cpr, cps)
Ketoprofene	2-3	50-75 mg ogni 8 h 150 mg ogni 12 h	300 mg	A (im) A/66 (cps, cpr, bust) C (sup, cpr, gtt) H (iv)
Flurbiprofene	5-6	50-100 mg ogni 8-12 h 200 mg ogni 24 h	300 mg	A/66 (cpr, cps, scir)
Indometacina	2-3	50 mg ogni 6-12 h	200 mg	A (im, iv) A/66 (cps) C (sup)
Diclofenac	2	50 mg ogni 8 h 75 mg ogni 12 h 100 mg ogni 24 h	200 mg	A (im) A/66 (cps, cpr) C (im, sup, cpr)
Piroxicam	45	20 mg ogni 24 h	40 mg	A (im) A/66 (cps, cpr) C (cpr, sup)
Nimesulide	12	100-200 mg ogni 12 h	400 mg	A/66 ( cps, cpr, cpr.eff,bst) C (supp, gtt)

\* Tutti i principi attivi riportati in tabella sono presenti nel Prontuario Terapeutico Regionale dell'anno 2005

**TABELLA 2 CLASSIFICAZIONE DEI PRINCIPALI ANALGESICI OPIACEI RISPETTO ALLA MODALITÀ DELLA LORO INTERAZIONE RECETTORIALE**

<u>Agonisti puri</u>	<u>Agonisti parziali</u>	<u>Agonisti-antagonisti</u>
MORFINA	DESTROPROPOSSIFENE	PENTAZOCINA
METADONE	CODEINA	
IDROMORFONE		
FENTANIL	BUPRENORFINA	
OSSICODONE		
MEPERIDINA	TRAMADOLO*	

\*L'attività analgesica del tramadolo dipende anche dalla inibizione della ricaptazione sinaptica di serotonina e noradrenalina.

**TABELLA 3 ANALGESICI OPIOIDI: DOSI EQUIANALGESICHE, EMIVITA E DURATA DI AZIONE**

Farmaco	Dose (mg) equianalgesica a 10 mg IM/SC di morfina		Rapporto IM/SC:PO	Emivita (ore)	Durata di azione (ore)
	IM/SC	PO			
Morfina	10	20-30 60*	2/3:1 6:1*	2-3.5	3-6
Codeina	130	200	1.5:1	2-3	2-4
Ossicodone	15	30	2:1	3-4	2-4
Metadone	-	5-10	2:1	15-120	4-8
Fentanyl	0.1♣	-	-	1-2♠	1-3♠
Tramadolo	100	120	1.2:1	?	4-6
Buprenorfina	0.4	0.8	-	2-3	6-9

Abbreviazioni: IM, intramuscolare; SC, sottocutaneo; PO, per os

\*Derivato da studi a dose singola

♥Vedi testo (il fattore di conversione è dose dipendente)

♣Empiricamente, fentanyl transdermico 100 µg/ora= circa 100 mg morfina im/sc nelle 24 ore

♠Dati dose singola: l'infusione continua produce un accumulo lipidico ed escrezione terminale prolungata

**TABELLA 4 FARMACI ADIUVANTI**

FARMACO	INDICAZIONI	DOSAGGIO	NOTE
<b>ANTICONVULSIVANTI<sup>1</sup></b>	Dolore neuropatico		
Carbamazepina	specialmente se lancinante, "a flash"	100 mg alla sera da aumentare ogni settimana se necessario fino a 400 mg ogni 12 ore	La risposta può evidenziarsi dopo alcuni giorni; spesso è necessario raggiungere dosi anticonvulsivanti; rischio di mielotossicità; si consiglia di controllare i livelli ematici della carbamazepina
Gabapentina	specialmente se continuo, bruciante, associato a disestesie	300 mg alla sera da aumentare ogni 3 giorni di 300 mg/die raggiungendo almeno 400 mg ogni 8 ore (incrementabili fino a 3600 mg/die)	spesso è necessario raggiungere elevati dosaggi per avere una buona risposta
<b>ANTIDEPRESSIVI</b> Amitriptilina Anche gli antidepressivi di più recente introduzione (biciclici e SSRI) sono efficaci nel dolore neuropatico.	Dolore neuropatico, specialmente se continuo, associato a disestesie	Iniziare con 10 mg (1 gtt=2 mg) alla sera da aumentare di 10 mg ogni 3 giorni, se necessario, fino a 75 mg/die	La risposta può evidenziarsi dopo alcuni giorni (4-7 giorni) Può essere associata agli anticonvulsivanti
<b>CORTICOSTEROIDI</b> Desametasone  Anche il prednisone è frequentemente utilizzato	Dolore causato da edema peritumorale: -compressione di nervi, di plessi o del midollo spinale -infiltrazione d'organo con compressione di strutture vascolari, capsulari e/o duttali Cefalea da ipertensione endocranica	16-24 mg/die per os, IM o EV per almeno 5-7 giorni; successivamente diminuire il dosaggio di 2 mg al giorno fino al dosaggio minimo efficace nel controllo dei sintomi.	sono antinfiammatori e antiemetici, migliorano il tono dell'umore e stimolano l'appetito Si consiglia la somministrazione al mattino (minore interferenza con il sistema ACTH-cortisolo) o in 2 somministrazioni giornaliere, di cui l'ultima non oltre le ore 18 (per evitare insonnia) Numerose interazioni ed effetti indesiderati (iperglicemia, ritenzione idrica, patologie gastriche, candidosi del cavo orale). Possibili reazioni psicotiche ed insonnia
<b>DIFOSFONATI</b> Clodronato (1a generazione) Pamidronato (2a generazione)  Zoledronato (3a generazione)	Dolore osseo da metastasi litiche (inibiscono l'attività osteoclastica)	EV 300 mg/die per 3-5 giorni  EV 60-90 mg ogni 3-4 settimane  EV 4 mg ogni 3-4 settimane	Il pamidronato e lo zoledronato hanno dimostrato buona efficacia antalgica; non ci sono risultati sul dolore incident; gli effetti indesiderati più frequenti sono una diminuzione della calcemia in pazienti con malattia metastatica ed una sindrome simil-influenzale che scompare con la prosecuzione del trattamento
<b>ANESTETICI LOCALI</b> Flecaïnide (sono farmaci di seconda linea rispetto ad anticonvulsivanti e antidepressivi)	Dolore neuropatico	100 mg ogni 12 ore	In pazienti con insufficienza ventricolare o malattia cardiaca ischemica può essere più sicuro l'uso di mexiletina iniziando con 150 mg/die da aumentare fino a 200 mg ogni 8 ore
<b>BACLOFEN</b>	Contratture dolorose della muscolatura striata	5 mg ogni 8 ore da aumentare, se necessario, di 5 mg per somministrazione ogni 3 giorni fino a 75 mg/die	l'incremento della terapia deve avvenire gradualmente per evitare ipotonia e sedazione; può essere sostituito dal dantrolene iniziando con 25 mg/die
<b>IOSCINA BUTILBROMURO</b>	Dolore da spasmo della muscolatura liscia (ad es. colica intestinale ed ureterale) e rantolo delle fasi terminali	Da 30 a 180 mg/die preferibilmente per infusione sottocutanea continua	
<b>NEUROLETTICI</b> Levomopromazina  Aloperidolo,	Possibile efficacia per -tenesmo -sensazione fantasma dopo amputazione del retto o cistectomia	Iniziare con 12,5 mg ogni 8 ore da aumentare gradualmente, se necessario, fino a 100 mg ogni 8 ore  Iniziare con 2 mg ogni 8 ore da aumentare gradualmente, se necessario, fino a 6-8 mg ogni 8 ore	L'effetto analgesico è anche da attribuire a fenomeni indiretti quali miglioramento del sonno, diminuzione dell'ansia e della nausea.

<sup>1</sup> Utilizzabili anche Topiramato, Lamotrigina Fenitoina, Valproato, e Clonazepam

**TABELLA 5 CATEGORIZZAZIONE DEGLI ADIUVANTI IN BASE ALL'EFFETTO**

<b>Effetto analgesico diretto</b>	<b>Azione contrastante gli effetti collaterali</b>	<b>Effetto analgesico indiretto</b>
Antidepressivi	Antiemetici	Antiinfiammatori/antiedemigeni
Anticonvulsivanti	Lassativi	Antispastici
Anestetici locali	Stimolanti la minzione	Antisecretori
Corticosteroidi	Psicostimolanti	Antitussigeni
Bifosfonati		Miorilassanti
Inibitori recettori NMDA		Ansiolitici
Baclofen		Antidepressivi
Clonidina		Antibiotici
Adenosina		Antiacidi
Antiistaminici		
Neurolettici		
Progestinici		

Le indicazioni delle tabelle n. 1, 3 e 4 sono suggerite dall'esperienza clinica dei componenti il gruppo di lavoro.

**TABELLA 6****EFFETTI COLLATERALI DEGLI OPIOIDI E LORO POSSIBILI TRATTAMENTI**

Nausea e vomito	Idratazione	Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide	Antiemetici: metoclopramide aloperidolo proclorpromazina clorpromazina 5-HT3 antagonisti
Stipsi	Idratazione	Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide (trial con fentanyl transdermico o metadone)	. Dieta con fibre . Senna o lattulosio . Macrogol . Naloxone orale (in sperimentazione)
Sedazione	Idratazione, riduzione dose oppioide, sospendere o ridurre ipnotici, benzodiazepine, FANS e altri farmaci attivi sul SNC	Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide	Farmaci adiuvanti: metilfenidato (non disponibile in Italia), caffeina Non usare il naloxone
Disturbi cognitivi	Idratazione, riduzione dose oppioide, sospendere o ridurre ipnotici, benzodiazepine, FANS, ranitidina e altri farmaci attivi sul SNC	Rotazione dell'oppioide	Farmaci adiuvanti: aloperidolo metotrimetoprima clorpromazina midazolam SC o IC
Mioclonie	Idratazione	Rotazione dell'oppioide	Farmaci adiuvanti: baclofen, diazepam, clonazepam, bupivacaina spinale, midazolam, valproato, dantrolene sodico
Prurito	Idratazione	Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide	Farmaci adiuvanti antiistaminici; sperimentali: naloxone/naltrexone, butorfanolo intranasale, propofol, 5-HT-3 antagonisti
Depressione respiratoria	Ridurre o sospendere l'oppioide, sospendere o ridurre tutti i farmaci ad azione sul SNC	Ventilazione assistita se FR < 8/min, paziente cianotico coma	Diluire naloxone 400 µg in 10 ml SF, somministrare 0,5 ml (20 µg) IV ogni 2 min. fino a soddisfacente respirazione; se necessario praticare boli ulteriori per la breve emivita del naloxone

FR= frequenza respiratoria; EV= endovenosa; SNC= Sistema Nervoso Centrale; SF= soluzione fisiologica; SC= sottocute; IC= Infusione Continua

## Indice

1. Introduzione
  - 1.1 Epidemiologia del dolore oncologico
  - 1.2 Uso terapeutico e voluttuario degli oppioidi
2. Il dolore da cancro: strategia clinica
  - 2.1 Valutazione del dolore
  - 2.2 Gestione della misurazione del dolore
3. Strategia terapeutica
  - 3.1 Regole di somministrazione della terapia antalgica
4. Farmaci non oppioidi
5. Farmaci oppioidi
  - 5.1 Oppioidi per il dolore lieve-moderato
  - 5.2 Oppioidi per il dolore moderato-severo
  - 5.3 Vie di somministrazione degli oppioidi
  - 5.4 Raccomandazioni della Società Europea Cure Palliative
  - 5.5 Variazione della via di somministrazione e rotazione degli oppioidi
6. Procedure invasive
  - 6.1 Procedure di tipo neuromodulativo
  - 6.2 Procedure di tipo neurolesivo
7. Bibliografia