



"COSI' E' SE VI PARE"

NUMERO 19

GIUGNO 2010

TERAPIA DEL DOLORE

Il dolore oncologico è ancora sottotrattato, con scarso utilizzo dei farmaci oppioidi

All'interno:

pag.2
Strategia
terapeutica a tre
gradini

pag.4
Morfina,
analgesico
oppioidi di
scelta

pag.5
Metadone

pag.6
Fentanyl
ossicodone

pag.7
Buprenorfina
Idromorfone
Ziconotide

pag.8
Consumi di
farmaci oppioidi
maggiori in Italia
e a Trieste

Il dolore oncologico rappresenta un serio problema di salute pubblica a livello mondiale, con oltre 10 milioni di nuove diagnosi di cancro e 6 milioni di decessi.

Il controllo del dolore e degli altri sintomi nelle componenti fisiche, sociali e spirituali è fondamentale; ciò comporta un approccio multidisciplinare al trattamento. Da dati pubblicati nel 2008 su *Annals of Oncology* **oltre il 40% dei pazienti affetti da tumore presenta una gestione inadeguata del dolore.**

Al momento della diagnosi il dolore oncologico cronico è presente in circa il 30% dei pazienti oncologici e nelle fasi avanzate è presente a seconda delle varie casistiche dal 60 al 80% dei pazienti.

Il dolore rappresenta uno dei sintomi più invalidanti delle neoplasie, sia per l'elevata

frequenza, sia per l'impatto sulla qualità della vita.



Le cause del dolore sono dovute ad infiltrazione tessutale, ulcerazione, infezione, metastasi ossee, interessamento viscerale, interventi chirurgici, chemioterapici e radioterapici e ad altre cause non direttamente collegate al tumore.

Nonostante esistano da anni linee guida sul dolore oncologico, **raccomandate** dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dall'European Association Palliative Care (EAPC) e nonostante la disponibilità di trattamenti efficaci,

il dolore è ancora sottotrattato. Il sottotrattamento, dai dati locali e nazionali è dovuto principalmente allo scarso utilizzo dei farmaci oppioidi.

L'uso corretto degli oppioidi analgesici consente di controllare il sintomo in circa il 70-90% dei casi.

Il D.M del 31 marzo 2010 che aggiorna le tabelle stupefacenti e **la legge n. 38 del 15 marzo 2010** in materia di cure palliative, hanno modificato significativamente il D.P.R 309/90.

Tra le novità introdotte segnaliamo la modifica dell'art. 43 che **ha introdotto la possibilità di utilizzare il ricettario SSN anche per le prescrizioni dei medicinali di cui all'allegato III bis (che prima invece potevano essere prescritti solo su ricettario a ricalco) per il trattamento dei pazienti affetti da dolore severo.**

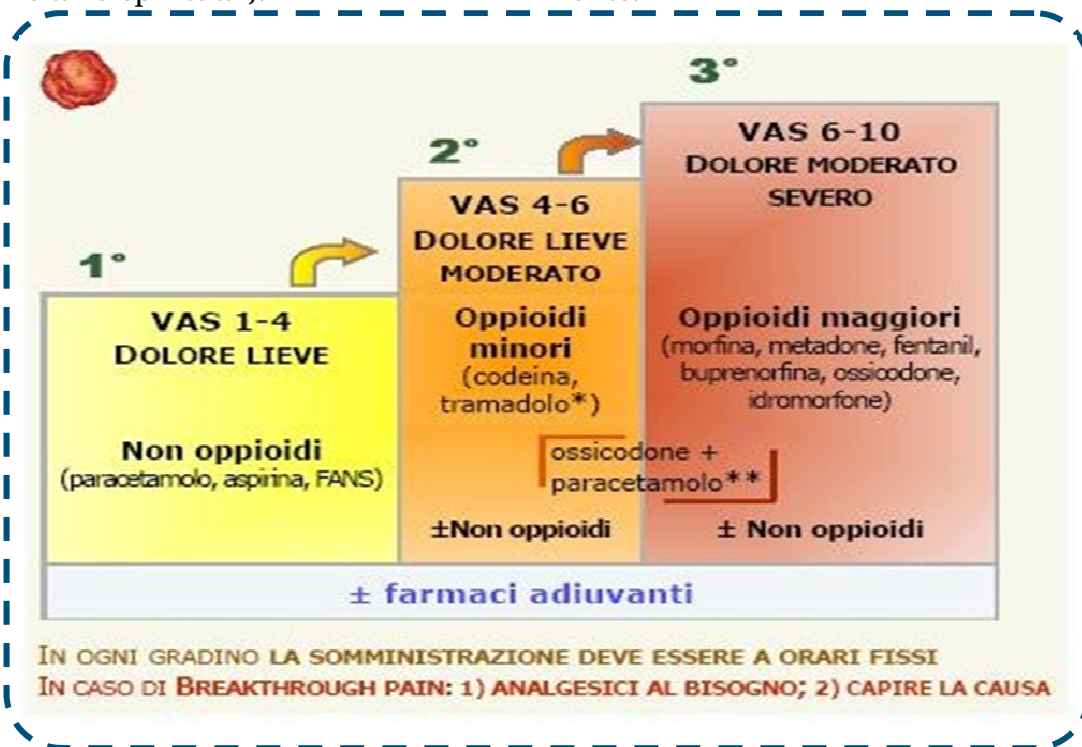
STRATEGIA TERAPEUTICA A TRE GRADINI

L'OMS fornisce indicazioni per la scelta della terapia antidolorifica che non va somministrata al bisogno ma ad **orari fissi**. Tale approccio andrebbe inserito in una strategia complessiva che comprenda anche terapie non farmacologiche (anestesiologiche, radioterapiche, fisiatriche, psicosociali e spirituali).

La conoscenza dell'intensità del dolore fornisce una guida nella scelta farmacologica più appropriata e permette di avere una valutazione più obiettiva dei risultati.

Non esistono prove sulla superiorità di una scala rispetto ad un'altra, è fondamentale sceglierne una che risulti comprensibile al paziente.

L'approccio farmacologico a tre gradini consente di controllare il dolore oncologico in circa il 90% dei casi



Numerosi studi sono stati condotti per validare tale approccio terapeutico in ambienti clinici differenziati (ospedale e territorio): le varie casistiche riportano **un'efficace controllo del dolore dal 70 al 100% dei pazienti trattati**. Il trattamento prevalente è rappresentato da **oppioidi maggiori** in quasi la metà dei giorni di trattamento e la via di somministrazione preferita è stata la **via orale** in oltre l'80% dei pazienti.

Quando il dolore non è adeguatamente controllato il passaggio da un gradino all'altro deve essere rapido.

La scelta del gradino dipende dalla tollerabilità e dall'intensità del dolore nel singolo paziente.

Nell'utilizzo degli oppioidi minori per il dolore lieve-moderato vanno considerati:

- "effetto tetto" cioè aumentando la dose di un farmaco oltre una certa soglia l'efficacia non aumenta, ma possono aumentare gli effetti indesiderati
- efficacia paragonabile ai farmaci del primo gradino, ma hanno il vantaggio di far conoscere ai pazienti gli oppiacei e permettono una prima titolazione

Se si salta il 2° gradino:

Riduzione delle giornate con dolore più intenso

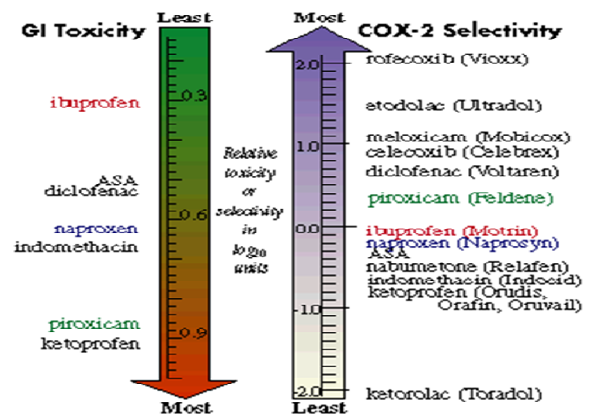
Aumento dell'incidenza di effetti collaterali (costipazione)



PRIMO GRADINO: FANS/paracetamolo

Nel dolore lieve si inizia dal primo gradino con FANS/paracetamolo a meno di specifiche controindicazioni. Le linee guida indicano fra i principi attivi di scelta **paracetamolo, ibuprofene, diclofenac, naprossene.**

L'utilizzo prolungato di FANS negli studi randomizzati e controllati (RCT) su pazienti oncologici è associato a disturbi gastrici (15%), sanguinamenti (9%) e perforazioni (3%). L'ibuprofene è il principio attivo meglio tollerato seguito da diclofenac e naprossene, mentre indometacina, ketoprofene, piritica e ketorolac hanno un rischio più elevato.



SECONDO GRADINO: tramadolo/codeina

Tramadolo: è un inibitore della serotonina e noradrenalina, ma nella maggior parte degli studi non sono stati trattati pazienti oncologici. Risulta difficile valutarne i benefici: **la linea guida SIGN conclude che il tramadolo non ha sostanziali benefici clinici rispetto ad altri oppioidi del secondo gradino.** Tuttavia si è dimostrato efficace nel dolore neuropatico.

Inoltre sono stati segnalati **effetti indesiderati gravi** (iponatriemia, convulsioni, reazioni psichiatriche gravi) a dosi appena superiori a quelle terapeutiche.

Per tale motivo bisogna prestare particolare attenzione alle dosi massime:

Adulti 50-100 mg ogni 4-6 ore. Non superare i 400 mg/die

Pazienti con più di 75 anni :300 mg /die

Insufficienza renale: 100 mg/die ogni 12 ore.

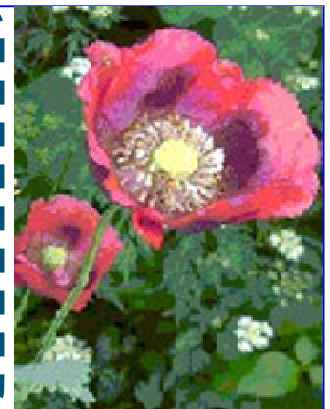
Codeina: l'aggiunta di oppioidi minori, in particolare della codeina, soprattutto se sotto dosata rispetto al solo paracetamolo o al FANS non sembrerebbe migliorare la risposta. In commercio le specialità medicinali hanno un rapporto paracetamolo/codeina non ottimale e questo non permette di raggiungere la dose massima efficace di codeina senza somministrare dosaggi tossici di paracetamolo.

Da queste considerazioni consegue che **l'utilizzo precoce della morfina a basse dosi potrebbe permettere una maggiore flessibilità nella ricerca del dosaggio ottimale nelle fasi successive della malattia.**

TERZO GRADINO: oppioidi maggiori

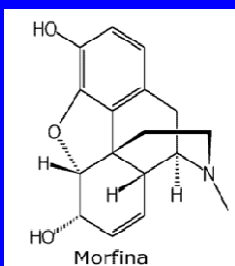
I risultati di una revisione Cochrane (2007) confermano che **nessuno degli oppioidi (ossicodone, fentanyl, idromorfone e metadone) si è dimostrato complessivamente più efficace della morfina (tra l'altro il farmaco più conosciuto) nella gestione del dolore oncologico cronico moderato-severo.**

A tale proposito è bene ricordare che le segnalazioni dell' FDA riguardo ai **cerotti di fentanyl, che vanno riservati ai pazienti già in trattamento con oppioidi e che hanno manifestato una tolleranza agli stessi e non come prima opzione analgesica.**



A partire dal 2001 con la legge 12, fino ad arrivare alla recente legge 38 sulle cure palliative del 15 marzo 2010 le varie normative per la semplificazione delle modalità prescrittive dei farmaci analgesici maggiori stanno cambiando lo scenario con una crescita dei farmaci oppiacei.

Morfina, analgesico oppioide di scelta



- La morfina è un agonista puro su tutti i sottotipi di recettore degli oppioidi e **permette un efficace controllo del dolore**.
- Per via orale la biodisponibilità è relativamente bassa con un'ampia **variabilità interindividuale** (20-65%) a causa dell'effetto di primo passaggio epatico.
- Non esistono dosi standard predefinite, si rende necessario effettuare una **titolazione** preferibilmente utilizzando la morfina a rilascio normale. La titolazione della morfina dovrebbe avvenire mediante l'impiego del preparato in gocce, con cui è possibile procedere ad incrementi di dose molto fini e graduali fino a raggiungere l'effetto analgesico desiderato: tale procedura è però possibile solo a fronte di un'elevata capacità di autocontrollo del paziente (se domiciliare) o sotto stretta sorveglianza medica (in sede ospedaliera o residenziale).
- La presenza di metaboliti attivi escreti per via renale richiede **precauzioni per l'utilizzo in pazienti con insufficienza renale** e non adeguatamente idratati.
- **Non presenta "effetto tetto"**.
- E' disponibile in **molte formulazioni e dosaggi** con costi relativamente contenuti.
- **È il farmaco maggiormente testato e solo il 4% dei pazienti trattati ha presentato effetti collaterali che hanno portato alla sospensione del trattamento.**

Pregiudizi da sfatare

La morfina è il farmaco di scelta nel trattamento del dolore oncologico da moderato a grave secondo tutte le principali linee guida.

Dipendenza psicologica: nei pazienti trattati a scopo antalgico ha una frequenza bassa (0,04%)

Dipendenza fisica: si può evitare attuando una riduzione scalare del dosaggio del 50% per 2-3 giorni fino a sospensione definitiva.

Tolleranza all'effetto farmacologico: è limitata e lenta a verificarsi e nella maggior parte dei casi è la conseguenza della progressione della malattia.

Tolleranza agli effetti indesiderati: si instaura rapidamente (5-10 giorni) ad eccezione della stipsi che non si riduce nel tempo e va sempre curata o meglio prevenuta con adeguata terapia con lassativi osmotici.

Depressione respiratoria: nell'uso terapeutico è sostanzialmente assente; può essere usata in modo continuativo per lunghi periodi.



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

La mancanza di un effetto tetto consente di somministrare dosi elevate di morfina fino ad ottenere un soddisfacente controllo del dolore.

Due terzi dei pazienti oncologici hanno un buon controllo del dolore con dosi fino a 200 mg /die di morfina orale.

La via orale andrebbe privilegiata secondo le principali linee guida, ma la somministrazione parenterale è più efficace nel dolore episodico per una più rapida insorgenza dell'effetto. In alcune situazioni cliniche caratterizzate da vomito, disfagia grave, malassorbimento, la via orale è controindicata. Dati di letteratura mostrano che il 50% dei pazienti con dolore oncologico necessita di combinare più di una via nelle ultime 4 settimane di vita.

Rilascio immediato o controllato?

Le forme farmaceutiche orali sono due:

1. rilascio immediato ogni 4 ore
2. rilascio controllato ogni 12 ore



Per una gestione ottimale della morfina secondo le linee guida OMS sono utili entrambe le formulazioni, in quanto studi RCT dimostrano che rilascio immediato e controllato sono sovrapponibili in termini di efficacia e tollerabilità.

La morfina a rilascio controllato e ossicodone possono essere prescritti (in base alla risposta terapeutica) con regimi posologici classici (due volte al giorno) o meno classici (tre volte al giorno come di recente evidenziato) proprio per l'incostante metabolismo di primo passaggio.

VIE DI SOMMINISTRAZIONE ALTERNATIVE, QUANDO PREFERIRLE?

Via sottocutanea: efficace alternativa alla via orale ed è preferibile a quella intramuscolare (più semplice, meno dolorosa, assorbimento più regolare). Aumenta la biodisponibilità (80%), evitando il metabolismo epatico di primo passaggio.

La via SC continua è preferibile: bassa incidenza tossicità acuta, evita iniezioni ripetute, con possibilità di somministrare diversi farmaci adiuvanti insieme agli oppioidi (benzodiazepine, antiemetici, neurolettici, FANS). Ha dimostrato la sua efficacia in uno studio (sia in regime ospedaliero che domiciliare).

Via endovenosa: da tenere in considerazione in presenza di complicanze della somministrazione SC (eritema, irritazioni cutanee, edema...)

Via spinale: uso limitato ai pazienti che manifestano analgesia inadeguata o che sviluppano effetti indesiderati intollerabili.

Da un ampio studio su 1205 pazienti oncologici è stato necessario ricorrere alla via spinale nell'1,3% dei casi.

In uno studio emerge che la via epidurale (106 mg morfina) comporta maggiori problemi tecnici e gestionali, dimostrandosi sovrapponibile alla via SC (375 mg morfina).

Vie di somministrazione cosa raccomandano le linee guida?

La via orale è quella da preferire.

Metadone

- E' un oppioide sintetico agonista puro.
- Biodisponibilità del 85%, non produce metaboliti attivi e viene eliminato per via fecale; può essere quindi somministrato in caso di insufficienza renale.
- Dosi ripetute portano ad accumulo del farmaco.
- In caso di uso successivo ad un altro oppioide la determinazione della dose equianalgesica è difficoltosa e richiede una titolazione prudente, che ne sconsigliano l'uso da parte di medici non esperti.

Fentanyl



- E' un agonista puro dei recettori μ .
- Ha un'elevata liposolubilità e può essere utilizzato anche per via transdermica
- Nell'uso prolungato **tende ad accumularsi**
- Non presenta "effetto tetto"
- Può essere utilizzato in presenza di insufficienza renale

In una revisione Cochrane la **morfina orale ed il fentanil transdermico mostrano lo stesso profilo di efficacia** ma una minor incidenza di stipsi per fentanil in un solo RCT.

Sono presenti segnalazioni di **eventi avversi potenzialmente letali legati a sovradosaggio di fentanil**.

Nello studio con il maggior numero di pazienti non ci sono state differenze significative fra i due trattamenti né sul controllo del dolore, né sulla qualità di vita. Una maggiore percentuale di pazienti in trattamento con il fentanil ha richiesto una terapia analgesica aggiuntiva e un aumento del dosaggio. **Tranne che per la stipsi, gli effetti collaterali sono stati più frequenti fra i pazienti in terapia con fentanil (dispnea, diarrea, nausea).**

ALERT FDA: il fentanil dovrebbe essere prescritto alla più bassa dose necessaria, in pazienti che tollerano gli oppioidi, prestando attenzione ad aumento della temperatura corporea o a fonti di calore esterno, interazioni con altri farmaci (es. inibitori del citocromo P450 3A4).

Il fentanil transdermico non può essere considerato come farmaco di prima scelta, ma come una possibile alternativa nei soggetti in cui non è praticabile la morfina nelle diverse vie di somministrazione e che presentano dolore stabilizzato.

L'FDA e le principali linee guida evidenziano che la via transdermica non rappresenta la prima scelta ma una possibile alternativa in pazienti impossibilitati ad assumere una terapia orale.

Ossicodone

- E' un oppioide semisintetico agonista puro dei recettori μ e K
- Biodisponibilità (60%), non produce metaboliti attivi, viene eliminato per via renale.
- Non presenta "effetto tetto", è in commercio in Italia dal 2005.
- Ossicodone è (insieme ai cannabinoidi) l'oppioide maggiore più accreditato dalle linee-guida nella gestione del dolore con prevalente componente neuropatica.

Una metanalisi non rileva differenze di efficacia e tollerabilità dell'ossicodone rispetto alla morfina. Tuttavia sia dimensioni e durata limitate degli studi non consentono di trarre conclusioni definitive. L'ossicodone è raccomandato dall'associazione Europea per le Cure Palliative come un **alternativa efficace alla morfina per os**.

Resta da chiarire il ruolo in terapia dell'associazione ossicodone-paracetamolo: potrebbe rappresentare una opzione terapeutica da collocare nel 2° gradino.

**Ossicodone,
alternativa
alla morfina**

- E' un agonista parziale dei recettori μ .
- Uso transdermico e transmucosa
- Tende ad accumularsi (elevata liposolubilità)

Non sono ad oggi disponibili RCT di numerosità adeguata e metodologicamente corretti che confrontino la buprenorfina con altri oppioidi.

Le più accreditate linee guida ne sconsigliano l'uso nel controllo del dolore oncologico da moderato a grave

Idromorfone

- E' un oppioide semisintetico agonista puro.
- Biodisponibilità del 50%, non produce metaboliti attivi.
- Eliminazione per via renale. Formulazione *once a day* (involucro indissolubile)
- E' circa 5 volte più potente della morfina.

Una revisione Cochrane (12 RCT) non ha evidenziato differenze di efficacia e sicurezza: **idromorfone può essere una alternativa alla morfina orale che rimane secondo la revisione l'opzione di prima scelta.**

Ziconotide

- E' un farmaco analgesico non oppioide, efficace nel dolore nocicettivo e neuropatico severo
- Somministrabile per via intratecale dopo il fallimento della morfina per la stessa via.
- È in commercio in Italia dal luglio 2007. Può essere associato ad anestetici, baclofen.

Gli scarsi dati di letteratura disponibili non consentono di stabilire il ruolo di questo farmaco e in particolare gli effetti a lungo termine sulla sicurezza.

Gestione degli effetti collaterali degli oppioidi

Tutti gli effetti collaterali degli oppioidi, tranne la stipsi, si riducono dopo alcuni giorni di trattamento

In caso di effetti collaterali inaccettabili il gruppo europeo cure palliative (EAPC):

- 1) **riduzione graduale della dose di morfina**
- 2) **cambiamenti via di somministrazione**
- 3) **rotazione degli oppioidi**
- 4) **terapia specifica degli effetti collaterali.**

Stipsi: (frequenza 40-70%) assunzione di liquidi, sospendere farmaci che la favoriscono (antidepressivi triciclici, alcaloidi della vinca, antiemetici)

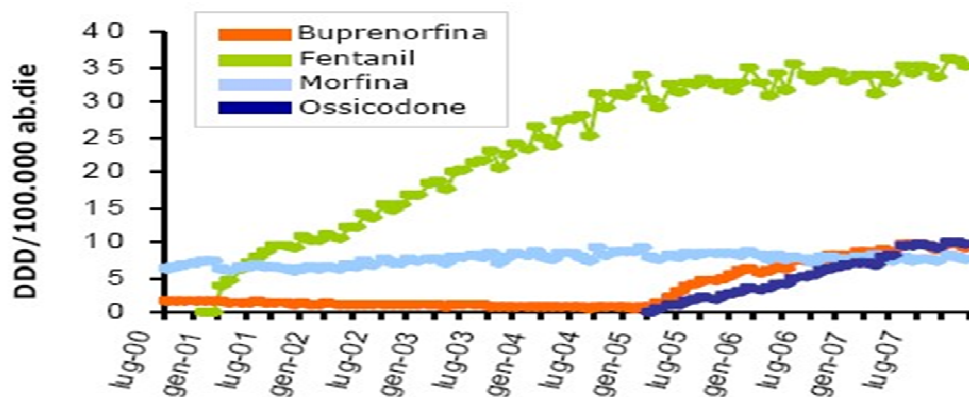
Iniziare precocemente trattamento farmacologico con lassativi (senna, lattulosio, macrogol, bisacodile)

Sedazione (frequenza 20-60%): va incontro a tolleranza nel giro di pochi giorni. L'eccesso di sonnolenza può essere motivo di preoccupazione per i familiari. Può essere risolta con l'idratazione dei pazienti.

Nausea e vomito (frequenza 15-30%): metoclopramide (20 mg X 3/die) secondo il gruppo europeo cure palliative (EAPC)

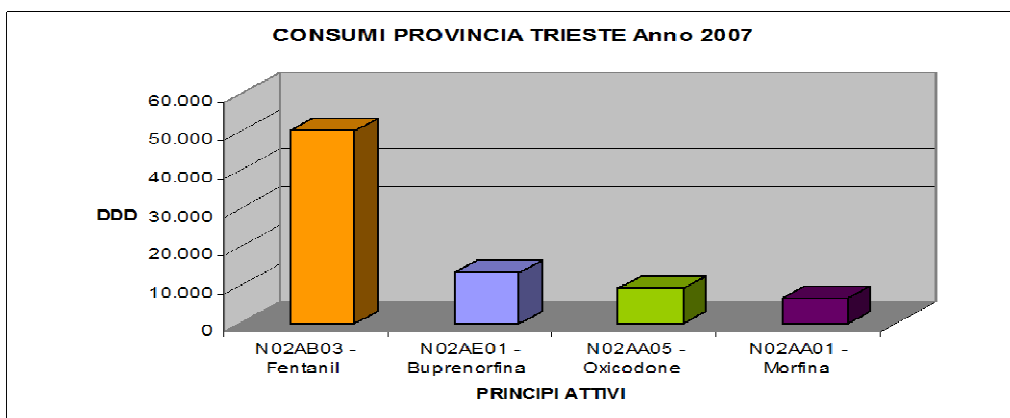
Consumi di farmaci oppioidi maggiori in Italia

L'OMS considera la morfina, farmaco essenziale ed indicatore di efficacia dei programmi di controllo del dolore oncologico



In Italia il consumo di oppioidi è sempre stato tra i più bassi del mondo. Le ragioni sono molteplici (pregiudizi, scarsa conoscenza, difficoltà prescrittive). Negli ultimi anni nell'ASS1 gli analgesici oppiacei mostrano un incremento delle quantità prescritte, in particolare del *fentanil*, che soddisfa l'ansia del paziente. Si osserva pure un incremento dei prodotti a base di *ossicodone* e della *buprenorfina* nella formulazione in cerotto. Nella scelta di un analgesico a rapida durata d'azione per le crisi intercorrenti morfina, fentanyl e tramadolo hanno un rescue specifico (morfina gtt o fiale, fentanyl lollypop, tramadolo gtt) mentre ossicodone ne è privo.

Fra gli oppioidi solo la morfina orale, farmaco di prima scelta secondo tutte le linee-guida internazionali più accreditate, registra una diminuzione.



Referente per il "Così è se vi pare":
dr. Stefano Palcic

S.C. Assistenza Farmaceutica - S.S. Servizio Farmaceutico
Direzione Sanitaria - ASS1



Per segnalazioni, integrazioni, contributi culturali:

Strada della Rosandra 24 - Tel. 0403995978 - Email: stefano.palcic@ass1.sanita.fvg.it

Il presente numero è stato redatto con l'indispensabile apporto di:

Dr. Licia Serra, Dr. Dorian Battigelli, Dr. Carlo Rotelli

Il medico prescrittore dovrebbe tenere in considerazione la presente nota informativa nella gestione dei propri assistiti, ma ad ogni modo il documento non vuole sovrapporsi alla responsabilità del singolo professionista nel prendere le giuste decisioni cliniche alla luce delle condizioni dei diversi pazienti.

-Bibliografia disponibile a richiesta-