

Raccomandazioni per il controllo del dolore neoplastico



ASL Ravenna

Giugno 2006

Gruppo di lavoro: Piero Amati, Antonella Cerchierini, Valeria Cremonini, Angelo Gambi, Daniela Guerrini, Margherita Guzzardi, Valter Latino, Luigi Montanari, Manlio Monti, Riccarda Suprani, Virgilio Ricci, Anna Maria Tanesini, Gian Paolo Zauli, ,

Coordinamento metodologico del gruppo di lavoro, editing della presente linea guida: Maurizio Leoni, Oncologia Medica- Ospedale Civile- Ravenna, mail: m.leoni@ausl.ra.it

Argomento, scopo e destinatari del documento

In questo documento sono presentate le prove scientifiche sull'efficacia degli interventi di diagnosi e trattamento del dolore nel paziente neoplastico e i suggerimenti per una buona pratica clinica formulati dal gruppo di lavoro che ha sviluppato il documento. Lo scopo è quello di mettere a disposizione degli operatori sanitari aziendali un documento basato sulle prove scientifiche migliori che possa fornire una guida per la pratica clinica.

I destinatari del documento sono tutti gli operatori sanitari aziendali che si occupano della problematica.

Metodi

Il presente documento è stato elaborato secondo le seguenti fasi:

1. individuazione di un gruppo multidisciplinare (GLAM) che si è costituito in ragione della preventiva identificazione da parte dei principali Dipartimenti ed Unità Operative delle figure coinvolte nella diagnosi e cura del dolore neoplastico
2. Il GLAM ha condotto una ricerca sulle principali banche dati (Cochrane Library, Pubmed, Sign, National Guideline Clearinghouse, Ontario Cancer Care, NCCN, PNLG) delle linee guida più rilevanti relative alla gestione del dolore oncologico
3. valutazione delle principali linee guida rivenute con la checklist dell' *AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation in Europe)*.
4. selezione della linea guida di riferimento sulla base del punteggio ottenuto con la griglia di valutazione *AGREE*
5. Il gruppo di lavoro ha definito adattamenti ed integrazioni alla linee guida SIGN dopo attenta discussione;
6. formulazione delle raccomandazioni

Ricerca e valutazione di linee guida

Il GLAM dopo aver condotto una ricerca sulle principali banche dati (Cochrane Library, Pubmed, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, National Guideline Clearinghouse, Ontario Cancer Care, NCCN, PNLG, RER), ha effettuato la valutazione delle linee guida reperite con la checklist dell' *AGREE Collaboration* ed ha constatato che la linea guida SIGN ha conseguito il punteggio maggiore. Pertanto la linea guida dello Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) è stata selezionata come linea guida di riferimento. Di seguito si riportano le valutazioni fatte da 3 valutatori delle 4 linee guida reperite:

SIGN		SINGAPORE	NCCN	RER
Obiettivo e motivazioni	100,00%	100,00%	86,11%	55,56%
Coinvolgimento parti in causa	66,67%	50,00%	66,67%	22,92%
Rigore elaborazione	78,57%	55,95%	47,62%	52,38%
Chiarezza e presentazione	89,58%	81,25%	68,75%	29,17%
Applicabilità	41,67%	41,67%	22,22%	5,56%
Indipendenza editoriale	75,00%	54,17%	50,00%	12,50%
Score totale	76,09%	63,04%	56,52%	34,06%

Integrazione ed adattamento della linea guida di riferimento

Il gruppo di lavoro ha definito i seguenti adattamenti ed integrazioni alla linee guida SIGN dopo attenta discussione

Raccomandazione originale	Raccomandazione adattata e/o integrata	Fonte
Difosfonati dovrebbero essere considerati nella gestione dei pazienti con neoplasia mammaria con metastasi ossee	Difosfonati dovrebbero essere considerati nella gestione dei pazienti con neoplasia mammaria e prostatica con metastasi ossee	Linee guida AIOM, ASCO e Ontario Cancer Care
I pazienti con dolore moderato dovrebbero ricevere o codeina o destropropossifene associato a paracetamolo o ad un FANS	I pazienti con dolore moderato dovrebbero ricevere o codeina o tramadolo associato a paracetamolo o ad un FANS	Destropropossifene non più in commercio in Italia

Livelli di evidenza e grado delle raccomandazioni

Le definizioni del tipo di evidenze e del grado di raccomandazione utilizzate in questa linea guida originano dalla US Agency for Health Care Policy and Research e sono di seguito presentate

Livelli di evidenza

Ia	Evidenza ottenuta da metanalisi di sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate
Ib	Evidenza ottenuta da una sperimentazione clinica controllata e randomizzata
IIa	Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato non randomizzato ben disegnato
IIb	Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi-sperimentale ben disegnato
III	Evidenza ottenuta da studi descrittivi non sperimentali ben disegnati, quali studi di correlazione e studi di casistica
IV	Evidenza ottenuta da opinioni o report di comitati di esperti o esperienze cliniche di autorità rispettabili

Grado delle raccomandazioni

A (livelli di evidenza Ia e Ib)	Richiede almeno una sperimentazione clinica controllata e randomizzata
B (livelli di evidenza IIa, IIb e III)	Richiede almeno almeno uno studio clinico non randomizzato ben disegnato
C (livelli di evidenza IV)	Richiede almeno evidenza ottenuta da opinioni o report di comitati di esperti
BPC (buona pratica clinica)	Raccomandazione basata sulla buona pratica clinica e sull'esperienza del gruppo di lavoro

Introduzione

Il dolore è stato definito in molti modi; per gli scopi di questa linea guida è utilizzata la seguente definizione: “una esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata ad effettivo o potenziale danno tissutale o descritta in termini di tale danno”.

Molti pensano che cancro e dolore siano sinonimi, ma la realtà è più complessa:

- Un terzo dei pazienti con neoplasia non ha esperienza di dolore
- Dei due terzi dei pazienti con cancro che presentano dolore severo circa l'88% possono e devono poter vedere il proprio dolore controllato con l'impiego dei principi di base di gestione del dolore oncologico.
- Dei pazienti con dolore neoplastico l'80% ha più di un tipo di dolore ed il 40% ha dolore nella fase terminale della malattia.
- Nel 70% dei pazienti il dolore è determinato dalla neoplasia, nel 20% dalle terapie antitumorali, mentre nel 10% da cause diverse sia dal tumore, sia dalle terapie.
- Il 60%, infine, presenta episodi di riacutizzazione del dolore nonostante la 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).

Un accurata valutazione di ciascun dolore è essenziale ed alcuni tipi di dolore in pazienti neoplastici sono da attribuire a cause non correlate alla neoplasia. E' importante ricordare che possono essere responsabili di dolore sia eventuali comorbidità che gli effetti collaterali dei trattamenti.

I pazienti con dolore non controllato di lunga durata ed associato a progressione neoplastica presentano sia problemi fisici che psicologici. Pertanto un efficace gestione del dolore necessita di un approccio multidisciplinare.

Ci sono almeno due importanti motivi i per produrre la presente linea guida:

- La prevalenza del dolore nei pazienti neoplastici è elevata, circa l'80%.
- Vi è evidenza di scarso controllo del dolore in un ampia proporzione di pazienti, in particolare nei contesti di cura non specialistici.

1.Valutazione del dolore nel paziente neoplastico

Un efficace controllo del dolore richiede una adeguata valutazione.

Grado	Raccomandazione
B	Prima del trattamento antidolorifico dovrebbe essere effettuata una accurata valutazione del tipo ed intensità del dolore

E' stato dimostrato che gli operatori sanitari sottostimano l'intensità di dolore che provano i pazienti e tale discrepanza di valutazione aumenta all'aumentare della severità del dolore. Il paziente, se in grado di comunicare, è quello che più affidabilmente può valutare il proprio dolore e, quando possibile, dovrebbe essere esso stesso a farlo.

Grado	Raccomandazione
B	Dovrebbe essere il paziente stesso a valutare il proprio dolore

Il dolore non è soltanto un fenomeno fisico, ma contribuiscono anche aspetti psicologici, sociali e spirituali. Una valutazione globale del dolore comprende i seguenti domini:

- Effetti fisici:
 - Manifestazioni di dolore
- Effetti funzionali:
 - Interferenza con le attività quotidiane
- Fattori psicosociali:
 - Livello di ansia, umore, paure, effetti sulle relazioni interpersonali, fattori in grado di influenzare la soglia del dolore
- Aspetti spirituali:

- Il dolore spirituale come conseguenza della malattia che minaccia l'individuo determinando una disintegrazione spirituale e isolamento.

Pertanto gli operatori sanitari dovrebbero poter captare quando è necessario od opportuno un consulente spirituale coerente con la fede o le credenze del paziente.

Grado	Raccomandazione
C	Per un efficace controllo del dolore dovrebbe essere valutata la dimensione fisica, funzionale, psicologica e spirituale del dolore

La tolleranza al dolore varia considerevolmente fra i pazienti e vari sono i fattori che possono influenzarla.

Fattori in grado di influenzare la tolleranza al dolore	
Riducono la tolleranza	Aumentano la tolleranza
Insonnia	Sollievo di sintomi
Astenia marcata	Riposo
Ansia	Sonno
Paura	Rilassamento
Rabbia	Spiegazioni/supporto
Noia	Comprensione/empatia
Tristezza	Attività diversive
Depressione	Ascolto/compagnia
Introversione/isolamento	Elevazione dell'umore
Abbandono sociale	Comprensione del significato del dolore

Grado	Raccomandazione
B	La severità del dolore ed il livello globale di distress dovrebbero essere differenziate e ciascuna trattate appropriatamente

La diagnosi di dolore ed il suo impatto funzionale e psicosociale è frutto di una valutazione globale (anamnesi, esame obiettivo, esami e strumenti validati di valutazione).

Un'anamnesi dettagliata è fondamentale per determinare:

- La sede/i e tipo/i del dolore
- L'intensità/severità del dolore
- Irradiazione del dolore
- Cronologia del dolore
- Fattori aggravanti/allevianti del dolore
- Eziologia del dolore:
 - Dolore causato direttamente dal cancro
 - Dolore causato dal trattamento
 - Dolore causato indirettamente dal cancro (ulcere da decubito, linfedema)
 - Dolore non correlato al cancro
- Tipo di dolore:
 - Nocicettivo (somatico, viscerale)
 - Neuropatico
 - Mediato dal simpatico
 - Misto
- Storia farmacologica
- Presenza di disturbi psicopatologici significativi (ansia, depressione)

Dovrebbe essere effettuato un esame obiettivo completo al fine di giungere ad una diagnosi ed impostare un trattamento efficace. Se il paziente è molto compromesso l'esame clinico mirato all'area del dolore può essere sufficiente.

Le indagini, in generale, dovrebbero essere limitate alle sole in grado di influenzare il trattamento.

Nella valutazione corrente del dolore dovrebbe essere utilizzato un semplice strumento formale di valutazione del dolore. In alcuni casi particolari può essere necessario ricorrere ad una combinazione di più scale (numerica, verbale, analogico-visiva).

Grado	Raccomandazione
B	Nella valutazione corrente dovrebbe essere utilizzato un semplice strumento formale di valutazione del dolore

Tale valutazione dovrebbe essere fatta sia sul territorio che durante un ricovero ospedaliero. A domicilio la rivalutazione del dolore sarà in funzione delle particolari circostanze. In caso di dolore difficile da controllare è opportuno e utile chiedere al paziente di valutare la severità del dolore con lo strumento formale quattro volte al giorno. Una riesacerbazione improvvisa del dolore può richiedere una visita domiciliare urgente. Le successive visite domiciliari saranno in funzione della risposta alla terapia ed al piano di gestione del dolore condiviso con il paziente e gli altri operatori sanitari.

Durante il ricovero ospedaliero, se il paziente presenta dolore o se sta assumendo analgesici, dovrebbe essere fatta e riportata in cartella, una valutazione del dolore al momento dell'ingresso e prima di iniziare ogni protocollo terapeutico. In seguito una regolare registrazione del livello di dolore riferito dal paziente consentirà un monitoraggio della risposta ai trattamenti. La frequenza di valutazione sarà in funzione della severità del dolore e della titolazione dei farmaci.

Grado	Raccomandazione
C	Il dolore severo improvviso nei pazienti con cancro dovrebbe essere riconosciuto da tutti i professionisti come un'urgenza medica e dovrebbe essere valutato senza ritardo

Al fine di consentire una accurata valutazione ed una gestione appropriata gli operatori sanitari dovrebbero essere consapevoli delle barriere e delle complessità che si frappongono ad una valutazione adeguata del dolore:

- Natura soggettiva e multidimensionale del dolore
- Assenza di un linguaggio chiaramente definito per il dolore
- Ansia e depressione
- Inadeguata comunicazione fra il paziente e gli operatori sanitari:
 - Riporto inadeguato da parte del paziente
 - Sottovalutazione da parte dei sanitari
 - Difficoltà legate al linguaggio o all'etnia
 - Riduzione dell'udito
 - Ridotta capacità cognitiva
 - Ridotto livello di coscienza
 - Attitudini scorrette ed inadeguate conoscenze dei professionisti sanitari circa l'adeguato controllo del dolore

Grado	Raccomandazione
B	Tutti i professionisti coinvolti nel processo assistenziale dovrebbero essere educati e formati nella valutazione del dolore e nei principi del suo controllo

2. Aspetti psicosociali

Il dolore è un fenomeno complesso con aspetti fisici, psicologici, sociali, comportamentali, emozionali, cognitivi e spirituali. Tale natura multidimensionale dovrebbe essere riconosciuta nella valutazione e gestione del dolore. Errate convinzioni sul dolore sia del paziente che dei professionisti possono contribuire ad uno scarso controllo del dolore. Si è rinvenuta una più alta prevalenza di disturbi depressivi in pazienti con punteggi più elevati di dolore, indipendentemente dalla precedente storia psicopatologica. Tuttavia la depressione nel paziente neoplastico è spesso misconosciuta, anche in relazione al sovrapporsi dei sintomi depressivi con i sintomi della neoplasia o con gli effetti del trattamento. In queste circostanze un attento e paziente colloquio con il paziente consente di chiarire in che misura i sintomi sono da attribuire alla neoplasia, ai trattamenti o a fattori di distress che riducono la tolleranza al dolore.

Grado	Raccomandazione
B	Dovrebbe essere effettuata una valutazione complessiva dello stato sociale e psicosociale del paziente. Questa dovrebbe includere una valutazione dello stato di ansia e, in particolare, depressione, come pure le convinzioni del paziente sul dolore
B	Dovrebbe essere posta attenzione anche a fattori culturali, linguistici, etnici che possono avere un peso sulle risposte del paziente al dolore ed al suo controllo

Un eccessivo stress familiare è spesso causa di esacerbazione di dolore in un paziente neoplastico ed a volte il paziente ed i familiari hanno un reciproco effetto dannoso l'uno sugli altri e viceversa.

Grado	Raccomandazione
C	Dovrebbe essere condotta anche una valutazione delle convinzioni dei familiari e del paziente circa il dolore e la risposta alla stesso

Diversi studi hanno rilevato che interventi psicoeducazionali, psicosociali, tecniche di rilassamento, musicoterapia o, semplicemente, il fornire informazioni possiedono effetti positivi sulla sfera emozionale e funzionale con possibile migliore controllo del dolore.

Grado	Raccomandazione
C	Al paziente con cancro dovrebbe essere fornita la opportunità di essere educato ad alcune forme di rilassamento in aggiunta al controllo farmacologico del dolore

3. Principi di gestione del dolore nei pazienti con cancro

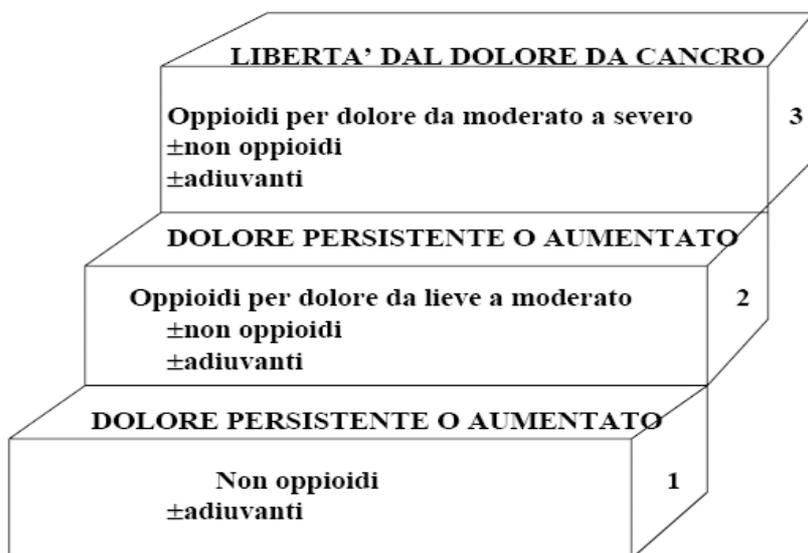
Di fronte ad un paziente oncologico che riferisce dolore tutti i professionisti dovrebbero rendersi responsabili nell'iniziare un trattamento per il sollievo immediato del dolore, in attesa di istituire altre eventuali misure di controllo della neoplasia (chirurgia, radioterapia, chemioterapia). Il coinvolgimento attivo del paziente nella gestione del trattamento migliora il controllo del dolore. L'informazione e le spiegazioni necessarie fanno parte di tale coinvolgimento.

Grado	Raccomandazione
A	I pazienti dovrebbero essere informati ed educati alla gestione del dolore ed incoraggiati a prendere una posizione attiva nella gestione

La strategia generale di trattamento sviluppata dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) si articola nella nota scala a 3 gradini (Fig.1). Tale strategia consente un controllo del dolore nell'88% dei casi.

Grado	Raccomandazione
B	Nel trattamento del dolore oncologico dovrebbero essere seguiti i principi di trattamento proposti dalla OMS
B	Tale strategia di trattamento (OMS) dovrebbe essere lo standard verso cui testare altre terapie del dolore

Fig.1. La Scala Analgesica a tre gradini dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)



Il requisito di base di ogni approccio per il controllo del dolore è rappresentato dalla completa valutazione del paziente, al fine di differenziare la severità del dolore dai fattori che ne condizionano la scarsa tollerabilità. E' la severità del dolore che determina la potenza degli analgesici necessari, mentre il tipo e la causa del dolore influenzeranno la scelta delle terapie adiuvanti (ogni farmaco che pur avendo un'azione analgesica in alcune condizioni, ha indicazioni principali in altre patologie). Pertanto un uso efficace della scala OMS dipende da una accurata valutazione del dolore.

Grado	Raccomandazione
B	Per un uso appropriato gli antidolorifici dovrebbero essere selezionati in dipendenza della valutazione iniziale del dolore e la dose dovrebbe essere titolata in funzione di una regolare rivalutazione della risposta al dolore

Il paracetamolo, l'acido acetilsalicilico e i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), gli oppioidi per il dolore moderato e gli oppioidi per il dolore severo formano la base della scala OMS a 3 gradini. Nessun dolore, a priori, è non responsivo agli oppioidi; anche il dolore neuropatico può rispondere agli oppioidi anche se incompletamente. Tutti i pazienti con dolore moderato-severo dovrebbero avere un trattamento con oppioidi.

Grado	Raccomandazione
B	Il trattamento di uno specifico paziente dovrebbe essere iniziato con il gradino della scala analgesica appropriato per la severità del dolore
B	La prescrizione analgesica dovrebbe essere sempre aggiustata nel momento in cui si altera la severità del dolore
B	Se il dolore aumenta e non è controllato con un determinato gradino, è necessario muoversi al gradino successivo. Non deve essere prescritto un analgesico appartenente allo stesso gradino e di analoga potenza
B	Tutti i pazienti con dolore moderato o severo dovrebbero ricevere un analgesico oppiaceo

Il dolore in pazienti con neoplasia ha di solito caratteri di cronicità e quando ciò si verifica è necessario mantenere adeguati livelli plasmatici di analgesici. Ciò è possibile quando il farmaco analgesico è somministrato su basi regolari ad intervalli corretti secondo i profili farmacocinetici e farmacodinamici dello stesso.

Grado	Raccomandazione
B	Un'analgesia per dolore continuo dovrebbe essere prescritta ed assunta su basi regolari e non "al bisogno"

4. Scelta del trattamento analgesico per il dolore oncologico

Gradino 1 della scala OMS: dolore lieve

Farmaci di riferimento: paracetamolo, acido acetilsalicilico, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Il paracetamolo ha una minima tossicità alle dosi raccomandate, tuttavia alle dosi più elevate (> 6 gr die) può causare epatotossicità fatale e danno renale.

L'acido acetilsalicilico può essere difficile da tollerare a dosi analgesiche per la sua ampia gamma di effetti collaterali.

Anche i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) hanno una significativa incidenza di effetti collaterali seri e potenzialmente fatali. L'incidenza di un evento fatale per sanguinamento gastrico dopo un'esposizione a FANS per via orale è stimato essere di 1 su 1200. I FANS mostrano una diretta relazione dose-risposta sia per ciò che riguarda gli effetti terapeutici che gli effetti indesiderati. Pertanto il limite della dose massima è dovuto al progressivo aumento degli effetti indesiderati all'aumentare della dose.

Grado	Raccomandazione
A	I pazienti con dolore lieve dovrebbero ricevere o un FANS o paracetamolo a dosi adeguate

A maggiore rischio di effetti gastrointestinali seri sono i soggetti anziani (>60 anni), i fumatori, i soggetti con precedenti di ulcera peptica, coloro che ricevono steroidi ed anticoagulanti, pazienti con malattie epatiche,

renali e cardiache. In tali condizioni di rischio, il misoprostol 200 µg duo o tre volte al giorno o l'omeprazolo alla dose di 20 mg die si è dimostrato efficace nel ridurre eventi gastrointestinali seri.

Grado	Raccomandazione
A	I pazienti che ricevono un FANS che sono a rischio di effetti indesiderati gastrointestinali dovrebbero ricevere misoprostol 200 µg duo o tre volte al giorno o omeprazolo 20 mg 1 volta al dì o altro inibitore della pompa protonica
A	I pazienti che ricevono FANS che sviluppano effetti indesiderati gastrointestinali che necessitano di continuare tale terapia dovrebbero ricevere misoprostol 200 µg duo o tre volte al giorno o omeprazolo 20 mg 1 volta al dì o altro inibitore della pompa protonica

Gradino 2 della scala OMS: dolore moderato

Farmaci di riferimento: codeina, tramadolo + farmaci non oppioidi del gradino 1

Quando il dolore persiste od aumenta un oppioide debole come la codeina o il tramadolo dovrebbero essere aggiunti a paracetamolo o FANS. Vi è evidenza che la combinazione di codeina 60 mg con paracetamolo 600-1000 mg è efficace nel dolore moderato. Tuttavia alcune preparazioni analgesiche di codeina e paracetamolo in associazione contengono dosi subottimali di codeina (meno di 30 mg) e tali combinazioni non devono essere raccomandate per il trattamento del dolore oncologico moderato.

A dosi terapeutiche non vi sono differenze sostanziali fra un oppioide debole ed un altro, in particolare il tramadolo possiede un effetto analgesico paragonabile a quello della codeina in combinazione con il paracetamolo, tuttavia in fase di titolazione va tenuto presente che oltre le dosi terapeutiche raccomandate può causare convulsioni.

Grado	Raccomandazione
B	I pazienti con dolore moderato dovrebbero ricevere o codeina o tramadolo associato a paracetamolo o ad un FANS
C	Se gli effetti di un oppioide per il dolore moderato a dosi ottimali non sono adeguati, non si deve passare ad un oppioide della stessa categoria. Impiegare il gradino 3 della scala OMS
C	I preparati analgesici contenenti dosi subottimali di oppioidi per il dolore lieve e moderato non dovrebbero essere impiegate per il controllo del dolore oncologico

Gradino 3 della scala WHO: dolore severo

Farmaci di riferimento di prima scelta: morfina + farmaci non oppioidi del gradino 1

Farmaci di riferimento alternativi: fentanyl, ossicodone, metadone + farmaci non oppioidi del gradino 1

L'oppioide di scelta è la morfina per uso orale. La maggioranza dei pazienti tollerano bene la morfina orale e dal momento che l'impiego della stessa, in relazione alle condizioni del paziente, è più spesso di lunga durata, la via orale è la via di somministrazione preferibile. La risposta al dolore è variabile, ma la titolazione della dose consente nella gran parte dei casi di raggiungere un livello di analgesia adeguato. Vi è una ampia gamma di formulazioni di morfina in commercio che consentono flessibilità negli intervalli di dose. Inoltre vi sono molto meno dati sulla sicurezza a lungo termine degli oppioidi alternativi rispetto alla morfina.

Grado	Raccomandazione
B	Dovrebbe essere impiegata morfina per il trattamento del dolore neoplastico severo
C	La via orale è la via di somministrazione raccomandata e dovrebbe essere impiegata ogni volta che sia possibile
B	Dovrebbe essere considerato un test con oppioidi alternativi quando la titolazione della dose di morfina è limitata dagli effetti indesiderati

5. Uso degli oppioidi nel trattamento del dolore oncologico severo

Inizio e titolazione della morfina orale

La dose utile per controllare il dolore di un individuo dipende da molti fattori, pertanto è necessario titolare la dose. Gli effetti collaterali degli oppioidi sono prevedibili e l'impossibilità di minimizzare tali effetti nel singolo paziente, in particolare la sedazione, possono limitare la titolazione fino al livello desiderato di analgesia.

Grado	Raccomandazione
B	Per ciascun paziente la dose di oppioidi dovrebbe essere titolata per ottenere il massimo di analgesia ed il minimo degli effetti indesiderati

Il tempo di comparsa dell'effetto analgesico della morfina dipende dal tempo di raggiungimento di adeguati livelli ematici del farmaco e questo dipende dalla formulazione impiegata. Le preparazioni di morfina a rilascio normale consentono una comparsa dell'analgesia in circa 20 minuti, mentre i livelli di picco vengono raggiunti, mediamente, in 60 minuti. Tali caratteristiche rendono tali preparazioni particolarmente adatte per iniziare il trattamento del dolore oncologico severo e per il trattamento del dolore parossistico (vedi dopo). Le preparazioni a rilascio normale devono essere somministrate ogni 4 ore per mantenere adeguati livelli di analgesia. Ciò corrisponde al raggiungimento di concentrazioni plasmatiche stabili e l'effetto pieno lo si osserva in 12-15 ore. Pertanto ad ogni cambio di dose il tempo di 12-15 ore è quello necessario per valutare l'effetto analgesico pieno. In pratica, durante la titolazione, l'aggiustamento di dose viene fatto ogni 24 ore a meno che il dolore non si faccia più severo, ciò che rende necessario un aggiustamento anticipato. Le preparazioni di morfina a rilascio controllato hanno un tempo di comparsa dell'effetto analgesico superiore ed un effetto di picco più tardivo. Le preparazioni di morfina a rilascio controllato che consentono 2 somministrazioni al giorno hanno un tempo di comparsa dell'effetto analgesico di 1-2 ore e raggiungono i livelli di picco a 4 ore. Pertanto tali preparazioni non permettono una rapida titolazione del dolore severo in relazione alla lentezza della comparsa dell'effetto analgesico ed ai prolungati intervalli fra le dosi. Pertanto tali formulazioni non dovrebbero essere impiegate nella fase iniziale di titolazione. I metaboliti attivi della morfina sono escreti per via renale, pertanto è necessaria cautela nei pazienti con danno renale ed in questi pazienti è più sicuro impiegare preparazioni di morfina a rilascio normale. Nella fase di passaggio dal secondo al terzo gradino della scala analgesica è opportuno iniziare con morfina a rilascio normale 5-10 mg per os ad intervalli di 4 ore. La dose immediatamente precedente al riposo notturno può essere raddoppiata, ciò renderà meno probabile una extra dose notturna.

Grado	Raccomandazione
C	Dove possibile la titolazione dovrebbe essere condotta con morfina a rilascio normale
C	Le preparazioni di morfina a rilascio normale dovrebbero essere date ogni 4 ore per mantenere costanti i livelli di analgesia
C	Quando si inizia morfina a rilascio normale si inizi con 5-10 mg per os ad intervalli di 4 ore a meno di controindicazioni

Analgesia per il dolore parossistico (breakthrough pain)

Si definisce dolore parossistico (breakthrough pain) un dolore inaspettato di grado severo che insorge in una condizione di dolore basale di lieve o, al più, moderata intensità. In tali circostanze si impiega una dose di morfina a rilascio normale pari ad un sesto della dose totale quotidiana di morfina orale impiegata. A seguito di tale somministrazione si attendono 30 minuti per valutare la risposta. Se il dolore persiste si ripete la dose precedente. Dopo ulteriori 30 minuti se il dolore persiste è necessaria una rivalutazione complessiva. In caso di dolore prevedibile in relazione ai movimenti (dolore incidente) è possibile impiegare morfina a rilascio normale 30 minuti prima di compiere il movimento. Tutto questo richiede una attenta spiegazione ai familiari ed al paziente per un corretto uso degli analgesici in caso di dolore parossistico.

Grado	Raccomandazione
C	Ogni paziente in trattamento con oppioidi per il dolore severo dovrebbero poter avere un trattamento per il dolore parossistico in forma di morfina a rilascio normale
C	Il trattamento per il dolore parossistico dovrebbe essere un sesto del totale delle dosi regolari giornaliere
C	Il trattamento per il dolore parossistico dovrebbe essere somministrato in qualsiasi momento oltre le regolari somministrazioni se il paziente presenta dolore

Ogni giorno si valuta se vi è un adeguato controllo del dolore, l'entità degli effetti collaterali e la quantità totale di morfina richiesta nelle 24 ore precedenti comprendendo le dosi per il dolore parossistico. La dose totale delle 24 ore precedenti si divide per sei, prescrivendone l'assunzione in dosi refratte ogni 4 ore ed anche la dose per il dolore parossistico deve essere aggiustata in modo analogo (cioè deve essere pari ad una singola dose somministrata ogni 4 ore, dovendo essere pari ad un sesto della dose totale).

In pazienti incapaci o non in grado di assumere dosi aggiuntive per il dolore parossistico, ma che continuano a presentare dolore, le dosi di morfina ogni 4 ore dovrebbero essere incrementate del 30-50%. Tuttavia in alcuni pazienti la titolazione della dose può essere limitata in particolare dalla sonnolenza ed in tali pazienti è necessario un tempo più lungo perchè si instauri una tolleranza verso tale effetto.

Conversione a preparazioni a rilascio controllato

Lo stesso livello di analgesia può essere ottenuto somministrando la dose totale quotidiana di morfina a rilascio normale come morfina a rilascio controllato. Quando il dolore è controllato si somma la dose totale di morfina a rilascio normale che il paziente sta assumendo e si divide tale dose in due somministrazioni di morfina a rilascio controllato. Tuttavia si deve continuare a prescrivere una adeguata dose di morfina a rilascio normale per il dolore parossistico. Nel passaggio da morfina a rilascio normale a morfina a rilascio controllato si inizi la dose a rilascio controllato alla stessa ora prevista per la dose a rilascio normale, senza che quest'ultima sia somministrata.

Grado	Raccomandazione
A	Ottenuto un adeguato controllo del dolore grazie all'impiego di morfina a rilascio normale dovrebbe essere considerata la conversione a morfina a rilascio controllato alla stessa dose totale quotidiana
B	Nella passaggio dalla morfina ogni 4 ore ad una preparazione a rilascio controllato si inizi la dose a rilascio controllato alla stessa ora prevista per la dose a rilascio normale, ovviamente, in sostituzione di quest'ultima

Effetti collaterali prevedibili della morfina e degli altri oppioidi forti

Gli oppioidi hanno effetti collaterali prevedibili. Se tali effetti non sono prevenuti o minimizzati, ciò può limitare la titolazione degli analgesici. La sedazione è il più comune effetto indesiderato e può causare un pseudo-effetto tetto.

Stitichezza

La maggioranza dei pazienti che assumono oppioidi manifestano stitichezza, rispetto alla quale non si manifesta il fenomeno della tolleranza. Pertanto il trattamento consigliato per la prevenzione della stessa è costituito dalla combinazione di lassativi stimolanti od osmotici.

Grado	Raccomandazione
B	I pazienti che ricevono oppioidi dovrebbero ricevere dosi regolari di lassativi. Possono essere indicati lassativi stimolanti od osmotici

Nausea e vomito

Nella pratica clinica si osserva che i pazienti che non hanno in precedenza assunto oppioidi, presentano nel 30-60% dei casi nausea e vomito all'assunzione degli stessi. Nella maggioranza dei pazienti in 5-10 giorni si sviluppa tolleranza. Pertanto i pazienti che iniziano un trattamento con oppioidi dovrebbero ricevere antiemetici. Metoclopramide 10 mg per tre volte al giorno o aloperidolo 1,5 mg alla sera sono efficaci nella profilassi della nausea e vomito.

Grado	Raccomandazione
BPC	I pazienti che iniziano una terapia con oppioidi dovrebbero ricevere, se necessario, un trattamento antiemetico profilattico

Sedazione

Si osserva nei primi giorni di trattamento con oppioidi per il dolore severo o successivamente in occasione degli incrementi di dose. Tale effetto può essere aumentato dal concomitante impiego di altri farmaci con azione sedativa sul sistema nervoso centrale.

Grado	Raccomandazione
BPC	I pazienti che iniziano una terapia con oppioidi devono essere avvisati che si può verificare sedazione e devono essere resi edotti del rischio derivante dalla guida di veicoli a motore o impiego di altre macchine
BPC	Dovrebbe essere razionalizzato l'uso di altri farmaci sedativi o con effetti collaterali di sedazione

Bocca secca (Xerostomia)

Si osserva occasionalmente e tale effetto può essere aumentato dalla contemporanea assunzione di altri farmaci con simile effetto indesiderato. I pazienti dovrebbero essere incoraggiati ad assumere piccoli sorsi di acqua fresca

Grado	Raccomandazione
BPC	I pazienti che iniziano una terapia con oppioidi devono educati sulla necessità di avere una buona igiene orale
BPC	Dovrebbe essere razionalizzato l'uso di farmaci che causano xerostomia, in particolare quelli ad azione anticolinergica

Effetti collaterali meno comuni

Va tenuto presente che, anche se meno frequentemente, si può osservare ipotensione, depressione respiratoria, confusione, incapacità a concentrarsi, gastroparesi, ritenzione urinaria e prurito.

Effetti tossici da oppioidi

La tossicità da oppioidi forti si presenta con agitazione, visione di ombre alla periferia del campo visivo, sogni vividi, incubi, allucinazioni uditive e visive, confusione, scosse miocloniche. La confusione e l'agitazione possono essere erroneamente interpretate come dolore non controllato e ciò può causare la somministrazione di ulteriori dosi di oppioidi. La presenza di tali effetti tossici indica che il livello plasmatico di oppioidi è troppo alto e ciò può essere espressione di alterata funzione renale.

Grado	Raccomandazione
C	La tossicità da oppioidi dovrebbe essere gestita riducendo la dose di oppioidi, assicurando una adeguata idratazione e trattando con aloperidolo alla dose di 1,5-3 mg per os o sottocute l'agitazione o la confusione.

Tolleranza farmacologica

In ambito clinico la tolleranza farmacologica agli oppioidi generalmente non si verifica. Di solito il necessario incremento degli oppioidi coincide con la progressione del dolore.

Grado	Raccomandazione
B	L'impiego degli oppioidi non dovrebbe essere ritardato per paura della tolleranza agli stessi in quanto nella pratica clinica ciò non si verifica

Dipendenza fisica e psicologica

In ambito clinico la dipendenza psicologica agli oppioidi generalmente non si verifica, mentre in pazienti in trattamento cronico con oppioidi può verificarsi dipendenza fisica. Pertanto, in alcuni casi, a seguito della improvvisa interruzione del trattamento con oppioidi può verificarsi sindrome da astinenza. In questi casi devono essere somministrate piccole dosi di oppioidi.

Grado	Raccomandazione
C	L'impiego degli oppioidi non dovrebbe essere ritardato per paura della dipendenza psicologica
B	I pazienti dovrebbero essere assicurati che essi non diverranno psicologicamente dipendenti

Somministrazione parenterale

Nei pazienti che non sono in grado di assumere farmaci per bocca può essere efficace un'infusione sottocutanea di morfina. Questo evita la necessità di ripetute iniezioni e inoltre tale via può essere impiegata per periodi prolungati. Indicazioni all'impiego parenterale sono l'incapacità a deglutire, nausea, vomito, l'ostruzione gastrointestinale e ogni causa limitante l'assorbimento gastrointestinale. In tali condizioni può essere considerato il fentanyl trasdermico. Tuttavia il dolore non controllato non rappresenta una indicazione all'impiego della via parenterale se è possibile ulteriore titolazione della dose per via orale. In caso di dolore parossistico, se è richiesta la via parenterale, la via sottocutanea è preferibile alla via intramuscolare.

Grado	Raccomandazione
B	I pazienti che richiedono oppioidi per via parenterale dovrebbero ricevere dosi appropriate di morfina per via sottocutanea

Passaggio dalla morfina orale alla morfina sottocutanea

La morfina per uso parenterale è approssimativamente tre volte più potente della morfina orale. Per passare dalla morfina orale alla somministrazione sottocutanea è necessario sommare le singole dosi delle precedenti 24 ore, comprendendo anche quelle impiegate per il dolore parossistico e dividere per 3 tale dose complessiva. La dose risultante viene somministrata come infusione continua sottocutanea.

Grado	Raccomandazione
C	Per calcolare la dose di morfina sottocutanea si divida per 3 la dose totale di morfina per os delle 24 ore. Si somministri tale dose per via sottocutanea continua nelle 24 ore
C	Quando si converte da morfina orale a sottocutanea ci si ricordi di prescrivere una dose sottocutanea per il dolore parossistico pari a 1/6 della dose totale per via sottocutanea delle 24 ore
BPC	Se il dolore è controllato si inizia l'infusione continua nel momento in cui è prevista la dose orale dovuta
BPC	Se il dolore non è controllato si inizia l'infusione al più presto e si somministra una dose aggiuntiva per il dolore parossistico come somministrazione sottocutanea in bolo

Passaggio dalla morfina sottocutanea alla morfina orale

Nei casi in cui il paziente riacquista la capacità di assumere farmaci per bocca è appropriato il passaggio dalla somministrazione per via sottocutanea alla somministrazione per via orale. La dose di morfina orale è 2 (se il dolore è controllato) o 3 (se il dolore è scarsamente controllato) volte la dose di morfina somministrata per via sottocutanea nelle precedenti 24 ore. In tali casi è bene preferire una preparazione di morfina a rilascio controllato.

Grado	Raccomandazione
C	Per calcolare la dose di morfina orale occorrente nelle 24 ore, si moltiplichi la dose giornaliera di morfina sottocute per 2 (se il dolore è stabile) o 3 (se il dolore non è soddisfacentemente controllato). Se il dolore è stabile si somministri morfina in forma di preparazione a rilascio controllato

Stabilità e compatibilità della morfina sottocutanea

Il piccolo volume con cui vengono infusi i farmaci per mezzo di dispositivi dedicati fa sì che siano somministrati ad elevate concentrazioni. Può succedere che un paziente necessiti di più farmaci in concomitanza per via sottocutanea ed in tali casi vi può essere una potenziale incompatibilità. Pertanto al momento dell'uso il personale dovrebbe poter accedere alle informazioni del produttore di ogni dispositivo di infusione sottocutanea continua.

Grado	Raccomandazione
C	Il personale che prepara tali combinazioni dovrebbe poter disporre delle informazioni sulla stabilità dei più comuni farmaci utilizzati in combinazione per infusione sottocutanea continua.
C	Il personale che usa tali dispositivi infusionali dovrebbe essere pienamente addestrato nel corretto uso degli stessi
C	Al momento dell'uso il personale dovrebbe poter accedere alle informazioni del produttore di ogni dispositivo di infusione sottocutanea continua.

6. Oppioidi alternativi

Il rationale di impiego di tali oppioidi è rappresentato dal fatto che nel singolo paziente altri oppioidi possono aver un indice terapeutico migliore rispetto alla morfina. Tuttavia non vi è evidenza che qualcuno di questi possiede una superiorità analgesica rispetto alla morfina. Il loro impiego può essere considerato quando sono richieste dosi molto alte di morfina o in caso di effetti collaterali inaccettabili,

Grado	Raccomandazione
B	Ai pazienti che non sono in grado di tollerare gli effetti indesiderati della morfina possono essere somministrati a titolo di prova oppioidi alternativi

Fentanyl

Il fentanyl è un potente agonista dei recettori μ che ha dimostrato una efficacia analgesica simile alla morfina. Trova indicazione in caso di dolore stabile ed in pazienti incapaci di deglutire, con nausea o vomito, ostruzione intestinale o in caso di inaccettabile tossicità da morfina. Il fentanyl è prodotto per l'impiego clinico in sistemi transdermici che devono essere sostituiti ogni 72 ore. La comparsa dell'effetto analgesico avviene con un ritardo di 6-12 ore dal momento dell'applicazione e nei successivi incrementi di dose sono necessarie 36-48 ore prima che si ottenga un livello plasmatico stabile, ma una volta ottenuto si mantiene senza fluttuazioni a condizione che sia assunto regolarmente. Pertanto non si dovrebbe incrementare la dose prima di 48 ore fino a quando non è raggiunto il picco ematico del farmaco. Questo lo rende non adatto nel caso di dolore instabile dove è richiesta una rapida titolazione della dose di analgesico. Vi è evidenza che il fentanyl causa stitichezza in misura minore della morfina.

Quando viene rimosso il sistema transdermico rimane un deposito sottocutaneo di fentanyl e le concentrazioni ematiche cadono al 50% in circa 16 ore. Questo significa che bisogna essere cauti quando si

passa ad altri oppioidi. In particolare quando, a causa di dolore instabile, si vuole passare a morfina sottocutanea possono essere necessarie piccole dosi di morfina per le prime 24 ore, tempo oltre il quale il fentanyl è completamente ceduto dal deposito sottocutaneo. Il fentanyl, inoltre, è stato recente immesso sul mercato italiano con una formulazione trans mucosa orale per il dolore episodico intenso.

Grado	Raccomandazione
B	Il fentanyl trasdermico è un analgesico efficace per il dolore severo e può essere usato in pazienti in condizioni di dolore stabile in alternativa alla morfina

Idromorfone

L'idromorfone, non presente nel mercato italiano, è un potente agonista dei recettori μ ed è efficace nel controllo del dolore oncologico severo. Può essere impiegato nei pazienti con sonnolenza marcata o deterioramento cognitivo che assumono morfina.

Grado	Raccomandazione
B	L'idromorfone (non presente nel mercato italiano) dovrebbe essere considerato come una valida alternativa alla morfina quando questa è causa di deterioramento cognitivo o è scarsamente tollerata.

Metadone

Il metadone, per essendo un efficace analgesico, presenta variazioni considerevoli dell'emivita fra paziente e paziente, ma anche intra-paziente e ciò rende complicata la titolazione della dose. Va rilevato che il farmaco presenta un'attività anche sul dolore neuropatico.

Grado	Raccomandazione
BPC	In caso di impiego del metadone dovrebbe essere considerata una consulenza specialistica per la definizione della dose e della strategia di titolazione

Ossicodone

L'ossicodone, di recente introduzione nel mercato italiano, è un potente agonista dei recettori μ ed è efficace nel controllo del dolore oncologico severo quanto la morfina. Il rapporto ossicodone: morfina è 1:2. Possiede una biodisponibilità maggiormente prevedibile rispetto alla morfina. L'ossicodone a rilascio controllato ha una farmacocinetica bifasica che mostra due picchi dopo somministrazione orale, consentendo una comparsa dell'effetto analgesico entro un'ora e una durata di effetto di 12 ore. Questa caratteristica farmacocinetica può essere particolarmente utile in clinica.

Grado	Raccomandazione
B	L'ossicodone dovrebbe essere considerato un'alternativa per pazienti non in grado di tollerare la morfina

7. Analgesici adiuvanti

Questi farmaci sono impiegati in associazione con gli oppioidi con cui producono un effetto sinergico ottenendo un migliore controllo del dolore e consentendo una riduzione delle dosi di oppiacei con riduzione degli effetti indesiderati degli stessi.

Antidepressivi triciclici ed anticonvulsivanti

Gli antidepressivi triciclici sono efficaci nel controllo del dolore neuropatico. Non vi sono significative differenze di efficacia fra i diversi antidepressivi triciclici.

Gli anticonvulsivanti carbamazepina, fenitoina, valproato sodico e gabapentina sono efficaci nel controllo del dolore neuropatico. In particolare vi è evidenza derivata da sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate dell'efficacia della gabapentina nel controllo del dolore neuropatico. Non vi sono differenze misurabili fra le due categorie di farmaci nel controllo del dolore neuropatico.

Grado	Raccomandazione
A	Ai pazienti con dolore neuropatico si dovrebbe somministrare un antidepressivo triciclico e/o un anticonvulsivante

Steroidi

L'esperienza clinica ha dimostrato che gli steroidi sono efficaci nel ridurre il dolore associato all'ipertensione endocranica, il dolore osseo severo, la compressione od infiltrazione dei nervi, la pressione associata all'infiltrazione o all'edema dei tessuti molli, al dolore associato a compressione midollare o da distensione della capsula epatica. Possono essere richieste alte dosi di desametasone, fino a 16 mg/24 ore, dipendendo la dose e la durata di somministrazione dalla risposta clinica al trattamento. L'ultima dose di steroide dovrebbe essere somministrata non oltre le ore 6 pomeridiane in quanto l'insonnia può diventare un problema in caso di somministrazioni più tardive.

Grado	Raccomandazione
C	In caso di ipertensione endocranica, dolore osseo severo, infiltrazione o compressione di tronchi nervosi, aumento della pressione dovuta ad edema o infiltrazione, compressione midollare o dolore da distensione della capsula epatica dovrebbe essere considerato un tentativo terapeutico con desametasone ad alte dosi, In alcuni casi può essere necessario (per esempio in caso di vomito) la somministrazione per via venosa.

Mexiletina e Ketamina.

La mexiletina, pur essendo efficace nel controllo del dolore neuropatico, è gravata da seri effetti collaterali ed il suo impiego comporta rischi elevati. Pertanto non dovrebbe essere impiegata routinariamente.

La Ketamina trova impiego nel controllo del dolore neuropatico ed è somministrata per via venosa e sottocutanea. Tuttavia può causare ipotensione e deve essere usata con cautela in caso di eventi cerebrovascolari, insufficienza cardiaca e ipertensione. Può causare allucinazioni, disforia. Pertanto l'impiego della ketamina come analgesico dovrebbe avvenire con la supervisione di uno specialista del dolore.

Grado	Raccomandazione
A	La mexiletina non dovrebbe essere impiegata routinariamente come analgesico adiuvante
BPC	L'impiego della ketamina come analgesico dovrebbe avvenire con la supervisione di uno specialista del dolore

8. Terapia antineoplastica sistemica

La chemioterapia sistemica può essere efficace nella gestione del paziente con metastasi a distanza, tuttavia il contributo al controllo del dolore può essere ritardato. Pertanto dovrebbero comunque ricevere una adeguata terapia con farmaci analgesici, pur in caso di trattamento antineoplastico farmacologico.

In caso di neoplasia mammaria o prostatica diversi trattamenti ormonali si sono dimostrati efficaci sia nel controllo della malattia neoplastica sia come contributo alla palliazione dei sintomi e quindi anche del dolore.

Grado	Raccomandazione
A	In pazienti con neoplasia mammaria metastatica che presentano un malattia in progressione dopo tamoxifene, dovrebbe essere considerato l'impiego di inibitori dell'aromatasi come letrozolo od anastrozolo o exemestane
C	Un trattamento ormonale di prima istanza dovrebbe essere considerato per tutti i pazienti con metastasi ossee dolorose da carcinoma della prostata
C	Il blocco androgenico massimale dovrebbe essere considerato per quei pazienti con neoplasia prostatica in progressione con terapia a base di agente ormonale singolo

9. Radioterapia

Una revisione sistematica relativa all'impiego della radioterapia a scopo antalgico per il dolore osseo ha mostrato un completo controllo del dolore nel 27% dei casi ed una riduzione almeno del 50% nel 42% dei casi. Un'altra revisione sistematica ha rivelato un controllo completo del dolore nel range del 21-88% negli studi considerati, pur evidenziando la grande variabilità fra gli studi in termini di tecniche, dosi e selezione dei pazienti. Se la causa del dolore viene individuata in una instabilità meccanica allora dovrebbe essere considerata una stabilizzazione chirurgica per un adeguato controllo del dolore.

In caso di metastasi ossee diffuse da carcinoma prostatico la terapia radiometabolica con isotopi radioattivi può essere efficace nel controllo del dolore osseo

Grado	Raccomandazione
C	La radioterapia dovrebbe essere considerata in caso di metastasi ossee dolorose
C	La gestione del dolore osseo meccanico è più complessa e se il paziente è in condizioni adeguate dovrebbe essere consultato un chirurgo ortopedico
B	I radionuclidi possono essere considerati per la gestione del dolore osseo diffuso nei pazienti con carcinoma prostatico metastatico
C	Dovrebbero essere considerati per la cefalea dovuta a metastasi cerebrali sia la radioterapia che l'impiego di steroidi ad alte dosi (la via orale è preferita, ma a volte la via endovenosa è necessaria, per esempio in caso di vomito)

10. Difosfonati

I bisfosfonati rappresentano un approccio alternativo in caso di metastasi ossee da neoplasia mammaria, prostatica e in caso di mieloma multiplo. Il loro impiego consente un contributo nel controllo del dolore correlato a metastasi ossee dolorose, sia nel ridurre eventi scheletrici quali fratture patologiche, fabbisogno di radioterapia o chirurgia ortopedica.

Grado	Raccomandazione
A	I difosfonati dovrebbero essere considerati in caso di mieloma multiplo
A	I difosfonati dovrebbero essere considerati nella gestione dei pazienti con neoplasia mammaria e prostatica con metastasi ossee

11. Tecniche interventistiche per il trattamento del dolore causato dal cancro

Le tecniche interventistiche possono essere usate per fornire sollievo dal dolore in pazienti il cui dolore non è controllato con metodi più semplici.

Il livello di evidenza di efficacia di alcuni di questi interventi è basso, in quanto si basano su serie di casi e spesso con bassa numerosità. Tuttavia ciò non significa che tali metodiche non sono efficaci, ma riflette la difficoltà di intraprendere studi controllati in tale area.

Grado	Raccomandazione
BPC	Le tecniche interventistiche per il trattamento del dolore da cancro dovrebbero essere considerate soltanto nei seguenti casi: <ul style="list-style-type: none"> • I trattamenti standard, come la terapia farmacologica sistemica (orale, transdermica, sottocutanea, etc) sono state impiegate senza successo. Il fallimento può essere dovuto sia ad inadeguato controllo del dolore che a effetti collaterali inaccettabili. • Dopo attenta valutazione delle condizioni personali, psicologiche e sociali del paziente (dovrebbe essere sufficientemente adatto per essere sottoposto alla procedura) • Il paziente deve essere in grado di esprimere un consenso informato. • Il dolore del paziente presenta caratteristiche tali da essere considerato responsivo alla manovra. • In presenza di servizi specialistici per il controllo del dolore.
A	In pazienti con dolore addominale superiore, in particolare secondario al carcinoma pancreatico, dovrebbe essere considerato il blocco del plesso celiaco
C	Tutti i professionisti che si prendono cura di pazienti con dolore da cancro dovrebbero essere consapevoli della gamma di tecniche anestesiolgiche e neurochirurgiche disponibili per alleviare il dolore
C	Tutti i professionisti che si prendono cura di pazienti con dolore da cancro dovrebbero poter accedere a servizi specialistici per il controllo del dolore, a loro volta in grado di offrire le suddette tecniche.
C	Se il dolore di un paziente non è controllato da altre misure allora dovrebbe essere considerata una consulenza di uno specialista del dolore con l'obiettivo di effettuare una delle suddette procedure interventistiche

Sistemi di somministrazione farmacologica epidurale ed intratecale

L'introduzione di oppioidi od anestetici locali nello spazio epidurale o intratecale consente di ottenere un'analgesia profonda con piccole dosi e scarsi effetti collaterali. L'effetto degli anestetici locali a livello midollare potenzia l'effetto degli oppioidi. Tali modalità richiedono personale competente per il posizionamento di tali sistemi ed un successivo attento monitoraggio.

Blocco del plesso celiaco

In pazienti con dolore dell'addome superiore il blocco del plesso celiaco determina una analgesia in pazienti con carcinoma pancreatico o altri carcinomi dell'addome superiore. Una recente metanalisi ha confermato l'efficacia della tecnica nel controllare il dolore nel 60-75% dei pazienti con carcinoma pancreatico con minori effetti collaterali rispetto alla terapia farmacologica.

Grado	Raccomandazione
A	In pazienti con dolore addominale superiore, in particolare secondario al carcinoma pancreatico, dovrebbe essere considerato il blocco del plesso celiaco

Cordotomia

Questa tecnica controlla il dolore localizzato in un emisoma. La cordotomia può essere effettuata come procedura chirurgica o preferibilmente per via percutanea. Consente una completa analgesia nei 2/3 dei pazienti, tuttavia il controllo del dolore non è permanente e la durata dell'analgesia è variabile.

12. Educazione degli operatori sanitari

A tutt'oggi vi è un grande divario fra controllo del dolore effettivo e possibile. Le barriere che più frequentemente sono state chiamate in causa sono:

- mancanza di educazione specifica dei professionisti in relazione alla conoscenza dei meccanismi del dolore, alla valutazione e gestione del dolore
- mancanza di conoscenza e di attitudini appropriate degli operatori sanitari, dei malati neoplastici e di chi presta loro assistenza.

I percorsi formativi delle diverse figure professionali sono carenti di programmi educazionali sulla gestione del dolore oncologico.

Inoltre i metodi educazionali tradizionali (letture, discussione di casi) si sono dimostrate poco efficaci nell'indurre i cambiamenti desiderati, pertanto dovrebbero essere impiegati metodi alternativi quali l'implementazione di linee guida, strumenti di valutazione del dolore e l'educazione della popolazione.

Grado	Raccomandazione
B	La formazione professionale delle diverse figure professionali dovrebbe porre maggiore enfasi sull'educazione alla gestione del dolore
B	Per tutti i professionisti che si prendono cura di pazienti con dolore da cancro dovrebbero essere disponibili programmi di educazione continua nella gestione del dolore

13. Educazione del paziente neoplastico e dei familiari nella gestione del dolore

Vi è ancora una tendenza a ritenere che il dolore è inevitabilmente legato alla patologia tumorale e che poco può essere fatto. Tuttavia programmi educativi condotti da professionisti qualificati e l'impiego di materiale scritto ha dimostrato di migliorare significativamente la conoscenza dei pazienti sul dolore, ridurre l'intensità del dolore e la preoccupazione sulla tolleranza e la dipendenza da oppioidi.

I familiari stessi dovrebbero essere adeguatamente educati in quanto la ricerca ha dimostrato che essi non hanno conoscenze adeguate o addirittura conservano attitudini che possono influire negativamente sull'adeguato controllo del dolore del paziente

Grado	Raccomandazione
A	Tutti i pazienti con cancro dovrebbero contare su professionisti adeguatamente qualificati ad offrire informazione e consulenza, sia scritta che verbale, in rapporto al dolore da cancro e ad una sua efficace gestione
B	Ai familiari dovrebbe essere offerta informazione ed educazione relativa ai principi della efficace gestione del dolore al fine di fare fronte alla loro mancanza di conoscenza e paura relativa alla somministrazione di analgesici e relative problematiche di tolleranza e dipendenza

14. Indicatori per il monitoraggio

Raccomandazione da monitorare	Indicatori	Obiettivo
Prima del trattamento antidolorifica dovrebbe essere effettuata una accurata valutazione del tipo ed intensità del dolore	Pazienti con evidenza di valutazione del tipo ed intensità del dolore/ Totale dei Pazienti con dolore	
Dovrebbe essere il paziente stesso a valutare il proprio dolore	Pazienti con evidenza di autovalutazione del dolore/ Totale dei Pazienti con dolore	
Nella valutazione corrente dovrebbe essere utilizzato un semplice strumento formale di valutazione del dolore	Pazienti con evidenza di scala numerica di valutazione del dolore/ Totale dei Pazienti con dolore	
Tutti i professionisti coinvolti nel processo assistenziale dovrebbero essere educati e formati nella valutazione del dolore e nei principi del suo controllo	% professionisti coinvolti nella gestione del dolore educati e formati/ Tutti professionisti coinvolti coinvolti nella gestione del dolore	
I pazienti dovrebbero essere informati ed educati alla gestione del dolore ed incoraggiati a prendere una posizione attiva nella gestione (Assistenza domiciliare)	% pazienti informati ed educati alla gestione del dolore (pz cui è stato fornito un depliant informativo)/ Totale dei Pazienti con dolore	
Nel trattamento del dolore oncologico dovrebbero essere seguiti i principi di trattamento proposti dalla OMS	Concordanza fra grado di dolore espresso alla valutazione iniziale e gradino di trattamento scelto	

15. Percorso diagnostico-terapeutico nella pratica clinica locale

Traduzione in percorso diagnostico-terapeutico			
Chi	Cosa	Quando	Come
DOVE: Ricovero Ospedaliero			
<ul style="list-style-type: none"> infermiere medico osp* 	<ul style="list-style-type: none"> Rilevazione/Misurazione dolore Valutazione e impostazione di terapia 	All'ingresso	<ul style="list-style-type: none"> Strumento formale (NRS) Valutazione e impostazione terapia in CC (in conformità a LG)
<ul style="list-style-type: none"> infermiere medico osp* 	<ul style="list-style-type: none"> Rilevazione/Misurazione dolore Rivalutazione e revisione della terapia 	Durante la degenza	<ul style="list-style-type: none"> Strumento formale (NRS) Revisione terapia in CC (in conformità a LG)
<ul style="list-style-type: none"> infermiere medico osp* 	<ul style="list-style-type: none"> Rilevazione/Misurazione dolore Rivalutazione e revisione della terapia 	Alla dimissione	<ul style="list-style-type: none"> Strumento formale (NRS) Approntamento del diario del dolore
DOVE: Day Hospital			
<ul style="list-style-type: none"> infermiere medico osp * MMG* 	<ul style="list-style-type: none"> Rilevazione/Misurazione dolore Valutazione e impostazione di terapia che il medico specialista condivide con il MMG 	<ul style="list-style-type: none"> Ad ogni inizio terapia antineoplastica Nelle fasi interciclo e nelle fascie orarie non coperta da DH il paziente si riferisce al MMG 	<ul style="list-style-type: none"> Strumento formale (NRS) Valutazione e impostazione terapia in CC (in conformità a LG)
DOVE: Ambulatorio			
<ul style="list-style-type: none"> infermiere medico osp* MMG* 	<ul style="list-style-type: none"> Rilevazione/Misurazione dolore Valutazione e impostazione di terapia che il medico specialista condivide con il MMG 	<ul style="list-style-type: none"> triage infermieristico in occasione dell'accesso ambulatoriale 	<ul style="list-style-type: none"> se il caso Strumento formale (NRS) Valutazione e impostazione terapia in CC (in conformità a LG) con programma comunicato al MMG (che rappresenta il referente terapeutico per il monitoraggio e rivalutazione del trattamento)
DOVE: Assistenza Domiciliare			
<ul style="list-style-type: none"> infermiere MMG * Medico palliativista* 	<ul style="list-style-type: none"> Ad ogni accesso se scheda già attivata Ad ogni accesso quando appropriato 		<ul style="list-style-type: none"> Strumento formale/ diario del dolore/Scheda assistenziale. Messa in atto delle strategie terapeutiche concordate Valutazione e terapia
Consulenza analgesiologica di 2 livello			
<ul style="list-style-type: none"> Medico analgesiologo ** 	<ul style="list-style-type: none"> Valutazione e impostazione di terapia appropriata 	<ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> richiesta indirizzata al Servizio di analgesia (modalità da concordare) prestazione da espletarsi entro giorni ????

* sono i medici responsabili terapeutici del paziente (oncologo, internista, MMG): sono i destinatari della messa in atto delle raccomandazioni per la gestione del dolore oncologico

** sono consulenti di 2° livello a cui ci si riferisce in caso di dolore non controllato o quando comunque appropriato in relazione alle caratteristiche del dolore

Bibliografia

- 1 US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Rockville (MD): The Agency; 1993. Clinical Practice Guideline No.1. AHCPR Publication No. 92-0023. p.107.
- 2 Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Pain 1986; S3: 1-226.
- 3 Melzack R, Wall PD. The Challenge of Pain. Penguin: Harmondsworth, 1982.
- 4 McCaffery M. Nursing management of the patient in pain. Philadelphia, Pa: JB Lippincott 1972.
- 5 Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? Pain 1997; 72: 95-7.
- 6 American Pain Society (APS): Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and chronic cancer pain: a concise guide to medical practice. Skokie IL: American Pain Society; 1992.
- 7 Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR): Management of Cancer pain: clinical practice guideline. Rockville MD: AHCPR; 1994.
- 8 Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, Stewart JA, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. N Engl J Med 1994; 330: 592-6.
- 9 Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. Pain 1995; 61: 277-84.
- 10 Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief a 10 year prospective study. Pain 1995; 63: 65-76.
- 11 Twycross R, Lack SA. Symptom Control in Advanced Cancer. London: Pitman Books Ltd, 1984.
- 12 Twycross R, Harcourt J, Bergl S. A survey of pain in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage 1996; 12: 273-82.
- 13 Doyle D. Domiciliary terminal care. Practitioner 1980; 224: 575-82.
- 14 Wilkes E. Dying now. Lancet 1984; 1: 950-2.
- 15 Hockley JM, Dunlop R, Davies RJ. Survey of distressing symptoms in dying patients and their families in hospital and the response to a symptom control team. BMJ 1988; 296: 1715-7.
- 16 Addington-Hall J, McCarthy M. Dying from cancer: results of a national population-based investigation. Palliat Med 1995; 9: 295-305.
- 17 Millar DG, Carroll D, Grimshaw J, Watt B. Palliative care at home: an audit of cancer deaths in Grampian region. Br J Gen Pract 1998; 48: 1299-302.
- 18 Mills M, Davies HT, Macrae WA. Care of dying patients in hospital. BMJ 1994; 309: 583-6.
- 19 WHO Guidelines: Cancer Pain relief (2nd edition), World Health Organization, Geneva, 1996.
- 20 Management of Cancer Pain in Adults: US Department of Health & Human Services, 1994.
- 21 Guidelines for Managing Cancer Pain in Adults: National Council for Hospice and Palliative Care Services (England, Wales & Northern Ireland), 1996.
- 22 Relief of Pain and Related Symptoms: Scottish Partnership Agency for Palliative and Cancer Care, Second Edition, June 1999.
- 23 Cummings I. The interdisciplinary team. In: Doyle D, Hanks GW, MacDonald N (editors). The Oxford Textbook of Palliative Medicine, 2nd edition. Oxford: Oxford Medical Publications, 1998. pp.19-30.
- 24 Elliott TE, Murray DM, Oken MM, Johnson KM, Braun BL, Elliott BA, et al. Improving cancer pain management in communities: main results from a randomized controlled trial. J Pain Symptom Manage 1997; 13: 191-203.
- 25 Clarke EB, French B, Bilodeau ML, Capasso VC, Edwards A, Empoliti J. Pain management knowledge, attitudes and clinical practice: the impact of nurses' characteristics and education. J Pain Symptom Manage 1996; 11: 18-31.
- 26 Breitbart W, Rosenfeld B, Passik SD. The Network Project: a multidisciplinary cancer education and training program in pain management, rehabilitation and psychosocial issues. J Pain Symptom Manage 1998; 15: 18-26.
- 27 Francke AL, Garsen B, Luiken JB, De Schepper AM, Grypdonck M, Abu-Saad HH. Effects of a nursing pain programme on patients outcomes. Psychooncology 1997; 6: 302-10.
- 28 Levin ML, Berry JI, Leiter J. Management of pain in terminally ill patients: physician reports of knowledge, attitudes, and behavior. J Pain Symptom Manage 1998; 15: 27-40.
- 29 Rimer B, Levy MH, Keintz MK, Fox L, Engstrom PF, MacElwee N. Enhancing cancer pain control regimens through patient education. Patient Educ Couns 1987; 10: 267-77.
- 30 Walker LG. Hypnosis with cancer patients. Am J Preventive Psychiatry and Neurology 1992; 3: 42-9.
- 31 De Wit R, van Dam F, Zandbelt L, van Buuren A, van der Heijden K, Leenhouts G, et al. A pain education program for chronic cancer pain patients: follow-up results from a randomised controlled trial. Pain 1997; 73: 55-69.
- 32 Glajchen M, Moul JW. Teleconferencing as a method of educating men about managing advanced cancer pain. J Psychosocial Oncol 1996; 14: 73-87.
- 33 Jones R, Pearson J, McGregor S, Cawsey AJ, Barrett A, Craig N, et al. Randomised trial of personalised computer based information for cancer patients. BMJ 1999; 319: 1241-7.
- 34 Ferrell B, Rhiner M, Rivera LM. Development and evaluation of the family pain questionnaire. J Psychosocial Oncol 1993; 10: 21-35.
- 35 Ferrell BR, Ferrell BA, Ahn C, Tran K. Pain management for elderly patients with cancer at home. Cancer 1994; 74: 2139-46.
- 36 Cleeland CS, Nakamura Y, Mendoza TR, Edwards KR, Douglas, J Serlin RC. Dimensions of the impact of cancer pain in a four country sample: new information from multidimensional scaling. Pain 1996; 67: 267-73.
- 37 Cherny NI, Coyle N, Foley KM. Suffering in the advanced cancer patient: a definition and taxonomy. J Palliat Care 1994; 10: 57-70.
- 38 Bennett GJ. Neuropathic Pain in: Melzack R, Wall PD (eds) Textbook on Pain Edinburgh: Churchill Livingstone pp.201-224, 1994.
- 39 Payne R. Cancer pain. Anatomy, physiology, and pharmacology. Cancer 1989; 63: 2266-74.

- 40 Boureau F, Doubrere JF, Luu M. Study of verbal description in neuropathic pain. *Pain* 1990; 42: 145-52.
- 41 Tearnan BH, Cleeland CS. Unaided use of pain descriptors by patients with cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5: 228-32.
- 42 Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbruch L, Lehmann KA. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1996; 64: 107-14.
- 43 Twycross R. *Symptom Management in Advanced Cancer*. Second Edition. Radcliffe Medical Press. pp.114. 1997.
- 44 Grossman SA, Sheidler VR, Swedeen K, Mucenski J, Piantadosi S. Correlation of patient and caregiver ratings of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1991; 6: 53-7
- 45 Field L. Are nurses still underestimating patients' pain postoperatively? *Br J Nurs* 1996; 13: 778-84.
- 46 Elliott BA, Elliott TE, Murray DM, Braun BL, Johnson KM. Patients and family members: the role of knowledge and attitudes in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 209-20.
- 47 Saunders CM. *The Management of Terminally Ill Patients*. Hospital Medicine Publications. London, 1967.
- 48 O'Boyle CA, Moriarty MJ, Hillard N. Clinical and psychological aspects of cancer-related pain. *Ir Psychol Med* 1988; 5: 89-92.
- 49 Derrickson BS. Spiritual work of the dying: a framework and case studies. *Hosp J* 1996; 11: 11-30.
- 50 Kearney M. *Mortally wounded*. Marino Books. Dublin, Ireland, 1996.
- 51 Mitchell D. *Health Care Chaplains' Understanding and Practice of Spiritual Care*. Unpublished Thesis, University of Glasgow, Faculty of Medicine, 1998.
- 52 Cassell EJ. The nature of suffering and the goals of medicine. *N Engl J Med* 1982; 306: 639-45.
- 53 Leriche R. *The surgery of pain* (Young A, translator). London: Balliere, Tindall & Cox; 1939. p.489.
- 54 Kaye P. *Symptom Control in Hospice and Palliative Care*. Essex, Connecticut: Hospice Education Institute 1990.
- 55 Twycross R. *Symptom Management in Advanced Cancer*. Second Edition. Radcliffe Medical Press. pp.14. 1997
- 56 Fishman B, Pasternak S, Wallenstein SL, Houde RW, Holland JC, Foley KM. The Memorial Pain Assessment Card. A valid instrument for the evaluation of cancer pain. *Cancer* 1987; 60: 1151-8.
- 57 Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain* 1983; 17: 197-210.
- 58 Melzack R. *The McGill Pain Questionnaire* in: R Melzack (Ed) *Pain Measurement and Assessment*. Raven Press: New York; 1993 pp.41-8.
- 59 Max M, Donovan M, Miaskowski C. American pain society quality improvement guidelines for the treatment of acute and chronic pain. *JAMA* 1995; 274: 1874-80.
- 60 Foley KM. Pain assessment and cancer pain syndromes. In: Doyle D, Hanks GW, MacDonald N (editors). *The Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 2nd edition. Oxford: Oxford Medical Publications, 1998. pp. 310-31.
- 61 Jacox A, Carr DB, Payne R. New clinical-practice guidelines for the management of pain in patients with cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 651-5.
- 62 Doyle D. Domiciliary palliative care. In: Doyle D, Hanks GW, MacDonald N (editors). *The Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 2nd edition. Oxford: Oxford Medical Publications, 1998. 957-73.
- 63 Barclay S, Rogers M, Todd C. Communication between GPs and cooperatives is poor for terminally ill patients. *BMJ* 1997; 315: 1235-6.
- 64 Au E, Loprinzi CL, Dhodapkar M, Nelson T, Novotny P, Hammack J, et al. Regular use of a verbal pain scale improves the understanding of oncology inpatient pain intensity. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2751-5.
- 65 Von Roenn JH, Cleeland CS, Gonin R, Poandya KJ. Results of a physician's attitude toward cancer pain management survey by ECOG. Philadelphia: American Society of Clinical Oncology, 1991.
- 66 Morgan AE, Lindley CM, Berry JI. Assessment of pain and patterns of analgesic use in hospice patients. *Am J Hosp Palliat Care* 1994; 11: 13-9, 22-5.
- 67 Quality improvement guidelines for the treatment of acute pain and cancer pain. American Pain Society Quality of Care Committee. *JAMA* 1995; 274: 1874-80.
- 68 Greenwald HP. Interethnic differences in pain perception. *Pain* 1991; 44: 157-63.
- 69 Royal College of General Practitioners/Macmillan Cancer Relief. *General Practice Palliative Care Facilitator Project 1992-1994*.
- 70 Barclay S, Todd C, Grande G, Lipscombe J. How common is medical training in palliative care? A postal survey of general practitioners. *Br J Gen Pract* 1997; 47: 800-4.
- 71 Millar DG. Palliative care experience and training of Scottish general practitioner trainees. *Health Bull (Edinb)* 1996; 54: 248-51.
- 72 Grande GE, Barclay SI, Todd CJ. Difficulty of symptom control and general practitioners' knowledge of patients' symptoms. *Palliat Med* 1997; 11: 399-406.
- 73 Breitbart W, Payne DK. Pain. In: Holland J (editor). *Psycho-Oncology*. New York: Oxford University Press, 1998. pp.450-67.
- 74 Twycross R. Attention to detail. *Progress Pall Care* 1994; 2: 222-7.
- 75 Barkwell DP. Ascribed meaning: a critical factor in coping and pain attenuation in patients with cancer-related pain. *J Palliat Care* 1991; 7: 5-14.
- 76 Bonica JJ. *Cancer Pain*. In: Bonica JJ (editor), *The management of cancer pain*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1990. pp.400-60.
- 77 Spiegel D, Sands S, Koopman C. Pain and depression in patients with cancer. *Cancer* 1994; 74: 2570-8.
- 78 Passik SD, Dugan W, McDonald MV, Rosenfeld B, Theobald DE, Edgerton S. Oncologists' recognition of depression in their patients with cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1594-600.
- 79 Smith GR. The epidemiology and treatment of depression when it coexists with somatoform disorders, somatization, or pain. *Gen Hosp Psychiatry* 1992; 14: 265-72.
- 80 Devine EC, Westlake SK. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. *Oncol Nurs Forum* 1995; 22: 1369-81.
- 81 Sindhu F. Are non-pharmacological nursing interventions for the management of pain effective? - A metaanalysis. *J Adv Nurs* 1996; 24: 1152-9.
- 82 Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. *Health Psychol* 1995; 14: 101-8.

- 83 Syrjala KL, Donaldson GW, Davis MW, Kippes ME, Carr JE. Relaxation and imagery and cognitive-behavioral training reduce pain during cancer treatment: a controlled clinical trial. *Pain* 1995; 63: 189-98.
- 84 Sloman R, Brown P, Aldana E, Chee E. The use of relaxation for the promotion of comfort and pain relief in persons with advanced cancer. *Contemp Nurs* 1994; 3: 6-12.
- 85 Beck SL. The therapeutic use of music for cancer-related pain. *Oncol Nurs Forum* 1991; 18: 1327-37.
- 86 Wallace KG. Analysis of recent literature concerning relaxation and imagery interventions for cancer pain. *Cancer Nurs* 1997; 20: 79-87.
- 87 Walker LG. Hypnosis and cancer: host defences, quality of life and survival. *Contemporary Hypnosis* 1998; 15: 34-38.
- 88 Syrjala KL, Cummings C, Donaldson GW. Hypnosis or cognitive behavioral training for the reduction of pain and nausea during cancer treatment: a controlled clinical trial. *Pain* 1992; 48 : 137-46.
- 89 McQuay H, Moore A. Bibliography and systematic reviews in cancer pain. A report to the NHS National Cancer Research and Development Programme. Oxford 1997.
- 90 Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59: 850-6.
- 91 Hansson P, Lundberg T. In: Wall P, Melzack R (editors). *Textbook of pain*. 4th edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999. pp.1341-6.
- 92 DelleMijn PL, Vanneste JA. Randomised double-blind active-placebo-controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. *Lancet* 1997; 349: 753-8.
- 93 Cherny NI, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Lapin J, Foley KM, Houde R, et al. Opioid responsiveness of cancer pain syndromes caused by neuropathic or nociceptive mechanisms: a combined analysis of controlled, singledose studies. *Neurology* 1994; 44: 857-61.
- 94 Macrae WA, Davies HT. Chronic Post-Surgical Pain. In *The Epidemiology of Chronic Pain*. Eds Crombie IK et al. IASP Press, Seattle. in press.
- 95 Scott A. Antipyretic analgesics. In: *Dukes MNG Myler's Side Effects of Drugs* Amsterdam Elsevier Science Publishers. 1992: 176.
- 96 Anonymous. Aspirin. In: *Dollery C Ed. Therapeutic Drugs Volume 1*. London: Churchill Livingstone 1991: A146.
- 97 Henry D, Page J, Whyte I, Nanra R, Hall C. Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 85-90.
- 98 Murray MD, Black PK, Kuzmik DD, Haag KM, Manatunga AK, Mullin MA, et al. Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. *Am J Med Sci* 1995; 310: 188-97.
- 99 Committee on Safety of Medicines. NSAIDs and Renal Adverse Reaction. In *Current Problems* (32) October 1991.
- 100 Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307-14.
- 101 Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769-72.
- 102 Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-8.
- 103 Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS, Duque Oliart A, Ris Romeu J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2433-9.
- 104 Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2756-65.
- 105 Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 1988; 2: 1277-80.
- 106 Raskin JB, White RH, Jaszewski R, Korsten MA, Schubert TT, Fort JG. Misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced ulcers: a prospective, double-blind, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 223-7.
- 107 Agrawal NM, Roth S, Graham DY, White RH, Germain B, Brown JA, et al. Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1991; 115: 195-200.
- 108 Raskin JB, White RH, Jackson JE, Weaver AL, Tindall EA, Lies RB, et al. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med* 1995; 123: 344-50.
- 109 Ekstrom P, Carling L, Wetterhus S, Wingren PE, Anker-Hansen O, Lundegardh G, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal antiinflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 753-8.
- 110 Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Petrillo M, Manzionna G, Montrone F, Caruso I. Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment. A double blind placebo controlled study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 43-7.
- 111 Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, Kogut DG, Peacock RA, Thomson JM, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmac Ther* 1998; 12: 135-40.
- 112 Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-34.
- 113 Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, van Rensburg CJ, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Eng J Med* 1998; 338: 719-26.
- 114 Saag K, Fischer C, McKay J et al. MK-0966, a specific COX-2 inhibitor, has clinical efficacy comparable to ibuprofen in the treatment of knee and hip osteoarthritis (OA) in a six-week controlled clinical trial. *Arthritis*

- Rheum 1998; 41 (Suppl 9):S84.
- 115 Cannon G, Caldwell J, Holt P et al. MK-0966, a specific COX-2 inhibitor, has clinical efficacy comparable to diclofenac in the treatment of knee and hip osteoarthritis (OA) in a 26-week controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (Suppl 9):S83.
- 116 Patoia L, Santucci L, Furno P, Dionisi MS, Dell'Orso S, Romagnoli M, et al. A 4-week, double-blind, parallelgroup study to compare the gastrointestinal effects of meloxicam 7.5mg, meloxicam 15mg, piroxicam 20mg and placebo by means of faecal blood loss, endoscopy and symptom evaluation in healthy volunteers. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 61-7.
- 117 Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis *Br J Rheumatol* 1998; 37: 946-51.
- 118 Myers KG, Trotman IF. Use of ketorolac by continuous subcutaneous infusion for the control of cancer related pain. *Postgrad Med J* 1994; 70: 359-62.
- 119 Dihydrocodeine. In: Dollery C Ed. *Therapeutic Drugs Volume 1*. London: Churchill Livingstone 1991: D133.
- 120 Regnard C, Tempest S. *A guide to symptom relief – advanced disease*. 4th ed. Cheshire: Hochland & Hochland: 1998. p.19.
- 121 Twycross R. *Symptom management in advanced cancer*. Second Edition. Oxford: Redcliff Medical Press; 1997. p.67.
- 122 North West Drug Information Service. *Drug information letter no.110. Palliative care prescribing*, November 1996. p.7.
- 123 Tramadol—a new analgesic. *Drug Ther Bull.* 1994; 32: 85-7.
- 124 Committee on Safety of Medicines. Tramadol (Zydol)- psychiatric reactions in *Current Problems* (21) February 1995.
- 125 Quidling H, Persson G, Ahlstrom U, Baugens S, Hellem S, Johansson G, et al. Paracetamol plus supplementary doses of codeine. An analgesic study of repeated doses. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23: 315-9.
- 126 Chary S, Goughnour BR, Moulin DE, Thorpe WR, Harsanyi Z, Darke AC. The dose-response relationship of controlled release codeine (Codeine Contin) in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 363-71.
- 127 Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain* 1999; 70: 193-201.
- 128 Morphine in cancer pain: modes of administration. Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. *BMJ* 1996; 312: 823-6.
- 129 Fallon MT, Hanks GW. Opioid resistant pain in cancer: sense or nonsense? *The Pain Clinic* 1993; 6: 205-6.
- 130 Coyle N. Continuity of care for the cancer patient with chronic cancer pain. *Cancer* 1989; 63: 2289-93.
- 131 Morphine in cancer pain: modes of administration. Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. *BMJ* 1996; 312: 823-6.
- 132 Regnard CF, Badger C. Opioids, sleep and the time of death. *Palliat Med* 1987; 1: 107-10.
- 133 Fallon MT, O'Neill WM. Spinal surgery in the treatment of metastatic back pain: three case reports. *Palliat Med* 1993; 7: 235-8.
- 134 Welsh J. A double blind crossover study of two oral formulations of morphine. *Cancer Chemotherapy and Selective Drug Development*. Harrap KR, Davis W, Calvert AH (eds). Boston. Published Nighoff. 1984, pp153-158.
- 135 Gillette JF, Ferme C, Gehanno P, Mignot L, Schach R, Vignaux JR, Besner JG, Caille L, Belpomme D. Double blind cross-over clinical and pharmacokinetic comparison of oral morphine syrup and sustained release morphine capsules in patients with cancer related pain. *Clin. Drug Invest* 1997; suppl: 1-6.
- 136 Hoskin PJ, Poulain P, Hanks GW. Controlled release morphine in cancer pain. Is a loading dose required when the formulation is changed? *Anaesthesia* 1989; 44: 897-901.
- 137 Sykes NP. A volunteer model for the comparison of laxatives in opioid-related constipation. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 363-9.
- 138 Fallon MT, Hanks GW. Morphine constipation and performance status in advanced cancer patients. *Palliat Med* 1999; 13: 159-60.
- 139 O'Neill B, Fallon M. ABC of palliative care. Principles of palliative care and pain control. *BMJ* 1997; 315: 801-4.
- 140 Foley KM. Pharmacological approaches to cancer pain management. In: *Advances in Pain Research and Therapy*. Pain (Suppl 2) Fourth World Congress on Pain, IASP, ed H Fields p.629-653. New York Raven, 1989.
- 141 Fallon MT, de Williams AC, Hanks GW, Ghodse H. Why don't patients with pain become addicted to morphine? Abstract 8th World Congress on Pain IASP, 1997. p.390.
- 142 Higgs CM, Vella-Brincat J. Withdrawal with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 1995;10: 4-5.
- 143 Fallon MT, Hanks GW. Do patients who have received intravenous opioids post-bone marrow transplant develop physical dependence? 5th Congress E.A.P.C. Sept 1997, Abstract P127.
- 144 Moulin DE, Johnson NG, Murray-Parsons N, Geoghegan MF, Goodwin VA, Chester MA. Subcutaneous narcotic infusions for cancer pain: treatment outcome and guidelines for use. *CMAJ* 1992; 146: 891-7.
- 145 Nelson KA, Glare PA, Walsh D, Groh ES. A prospective, within-patient, crossover study of continuous intravenous and subcutaneous morphine for chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 262-7.
- 146 Urch CE, Field GB, Chamberlain JH. A comparative study of syringe driver use in community, hospice and hospital. *Palliat Med* 1996; 10: 75.
- 147 Reynolds JE. Ed Martindale *The Extra Pharmacopea*. 31st Ed. London. Royal Pharmaceutical Society. 1996
- 148 Diamorphine Hydrochloride. In: Dollery C Ed. *Therapeutic Drugs Volume 1*. London: Churchill Livingstone 1991: D74
- 149 Grassby PF, Hutchings L. Drug combinations in syringe drivers: the compatibility and stability of diamorphine with cyclizine and haloperidol. *Palliat Med* 1997; 11: 217-24.
- 150 Cousins DH, Upton DR. Make infusion pumps safer to use. *Pharm Practice* 1995; 5: 401-6.
- 151 Cousins DH, Upton DR. Another fatal error with a syringe driver. *Pharmacy in Practice* 1996; 21.
- 152 Scottish Office Home and Health Department. *The Management of Infusion Systems*. 1995.
- 153 Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal Fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain:

preference, efficacy and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 254-61.

154 Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, Wanke LA, Williams R, Mahmoud R. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1588-93.

155 de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 378-84.

156 Portenoy RK, Southam MA, Gupta SK, Lapin J, Layman M, Inturrisi CE, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain. Repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1993; 78: 36-43.

157 Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, Cherry DA, Gaukroger P, Cousins MJ. The transdermal administration of fentanyl in the treatment of postoperative pain: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. *Pain* 1989; 37: 193-202.

158 Donner B, Zenz M, Strumpf M, Raber M. Long-term treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15: 168-75.

159 Lehmann KA, Zech D. Transdermal fentanyl: clinical pharmacology. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7(3 suppl): 8-16.

160 Moriarty M, McDonald IJ, Miller AJ. Randomised cross over comparison of controlled release morphine tablets in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1999; 2: 1-8.

161 De Conno F, Groff L, Brunelli C, Zecca E, Ventafridda V, Ripamonti C. Clinical experience with oral methadone administration in the treatment of pain in 196 advanced cancer patients. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2836-42.

162 Dollery Therapeutic Drugs Vol 2. Methadone p92. Churchill Livingstone 1991.

163 Anonymous. *Drug Therapy Bulletin* 1979; 18:70.

164 Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3222-9.

165 Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997; 73: 37-45.

166 Mucci-LoRusso P, berman BS, Silberstein PT, Citron ML, Bressler L, Weinstein SM, Kaiko RF, Buckley BJ, Reder RF. Controlled-release oxycodone compared with controlled release morphine in the treatment of cancer pain; a randomised, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain* 1998; 2: 239-249.

167 Kaiko R, Lacouture P, Hopf K, Brown J, Goldenheim P. Analgesic onset and potency of oral controlled release (CR) oxycodone and CR morphine. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 130.

168 Caraceni A, Zecca E, Martini C, De Conno F. Gabapentin as adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 441-5.

169 Rowbotham N, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia : a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-42.

170 Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831-6.

171 Twycross R. Pain relief in advanced cancer. Churchill Livingstone, Longman: Singapore; 1994 pp.425.

172 Meller ST. Ketamine: relief from chronic pain through actions at the NMDA receptor. *Pain* 1996; 68: 435-6.

173 Fallon MT, Welsh J. The role of ketamine in pain control. *European Journal of Palliative Care*, 1996; 3: 143-6.

174 Nikolajsen L, Hansen CL, Neilsen J, Keller J, Arndt-Nielsen L, Jensen T S. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 1996; 67: 69-77.

175 Coleman RE, Rubens RD. Bone metastases and breast cancer. *Cancer Treat Rev* 1985; 12: 251-70.

176 Scottish Intercollegiate Guideline Network. Breast Cancer in Women: A National Clinical Guideline. SIGN: Edinburgh, 1998 (SIGN publication no.29).

177 Scottish Intercollegiate Guideline Network. The Management of Lung Cancer: A National Clinical Guideline. SIGN: Edinburgh, 1998 (SIGN publication no.23).

178 Howell A, Dowsett M. Recent advances in endocrine therapy of breast cancer. *BMJ* 1997; 315: 863-6.

179 Buzdar A, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist C, Vogel CL, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2000-11.

180 Buzdar A, Jonat W, Howell A, Yin H, Lee D. Significant improved survival with Arimidex (anastrozole) versus megestrol acetate in postmenopausal advanced breast cancer: updated results of two randomised trials {abstract}. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 156.

181 Smith I, Dombrowsky P, Falkson G, Leonard R, Panasci I, Bellmont J et al. Double-blind trial in postmenopausal women with advanced breast cancer showing a dose-effect and superiority of 2.5mg letrozole over megestrol acetate. *Eur J Cancer* 1996; 32A [suppl 2] : 49.

182 Marty M, Gershanovich M, Campos B, Romnen G, Lurie H, Bonaventura T, et al. Letrozole , a new potent selective aromatase inhibitor superior to aminoglutethimide (AG) in postmenopausal women with advanced breast cancer previously treated antioestrogens [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:156.

183 Chadwick DJ, Gillatt DA, Gingell JC. Medical or surgical orchidectomy: the patients' choice. *BMJ* 1991; 302: 572.

184 Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, Naylor EM, Whiting GW, Ernstoff MS, et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology* 1997; 49: 71-8.

185 Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, Gingell JC, O'Boyle PJ. A prospective, randomised study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1996; 29: 47-54.

186 McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review. *Clin Oncol* 1997; 9: 150-4.

187 British Association of Surgical Oncology Guidelines. The management of metastatic bone disease in the United Kingdom. The Breast Specialty Group of the British Association of Surgical Oncology. *Eur J Surg Oncol* 1999;

25: 3-23.

- 188 Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, Perez CA. Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1-18.
- 189 Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austin D, Palmer SG, Yarnold JR. Prospective randomised trial of single and multi-fraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol* 1986; 6: 247-55.
- 190 Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, Dearnaley DP, Lewington VJ, Mason MD, et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994; 31: 33-40.
- 191 Dearnaley DP, Bayly RJ, A'Hern RP, Gadd J, Zivanovic MM, Lewington VJ. Palliation of bone metastases in prostate cancer. Hemibody irradiation or strontium-89? *Clin Oncol* 1992; 4: 101-7.
- 192 Scottish Cord Compression Audit. A prospective audit of the diagnosis, management and outcome of malignant cord compression. Report to the Clinical Resource and Audit Group (CRAG), 2000.
- 193 Siris ES, Hyman GA, Canfield RE. Effects of dichloromethylene diphosphonate in women with breast carcinoma metastatic to the skeleton. *Am J Med* 1983; 74: 401-6.
- 194 Berenson JR, Lichenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Efficacy of pamidronate in reducing the skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 488-93.
- 195 Purohit OP, Anthony C, Radstone CR, Owen J, Coleman RE. High-dose intravenous pamidronate for metastatic bone pain. *Br J Cancer* 1994; 70: 554-8.
- 196 Glover D, Lipton A, Keller A, Miller AA, Browning S, Fram RJ, et al. Intravenous pamidronate disodium treatment of bone metastases in patients with breast cancer. A dose-seeking study. *Cancer* 1994; 74 : 2949-55.
- 197 Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA, McCloskey E, Hanson J, Ashley S. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 59-65.
- 198 Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1785-91.
- 199 Plummer JL, Cherry DA, Cousins MJ, Gourlay GK, Onley MM, Evans KH. Long-term spinal administration of morphine in cancer and non-cancer pain: a retrospective study. *Pain* 1991; 44: 215-20.
- 200 Vainio A, Tigerstedt I. Opioid treatment for radiating cancer pain: oral administration vs. epidural techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 179-85.
- 201 Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a metaanalysis. *Anesth Analg* 1995; 80: 290-5.
- 202 Mercadante S. Celiac plexus block versus analgesics in pancreatic cancer pain. *Pain* 1993; 52: 187-92.
- 203 Ischia S, Ischia A, Polati E, Finco G. Three posterior percutaneous celiac plexus block techniques. A prospective, randomized study in 61 patients with pancreatic cancer pain. *Anesthesiology* 1992; 76: 534-40.
- 204 Polati E, Finco G, Gottin L, Bassi C, Perdezoli P, Ischia, S. Prospective randomised double-blind trial of neurolytic coeliac plexus block in patients with pancreatic cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 199-201.
- 205 Sanders M, Zuurmond W. Safety of unilateral and bilateral percutaneous cervical cordotomy in 80 terminally ill cancer patients. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1509-12.
- 206 Lahuerta J, Bowsher D, Lipton S, Buxton PH. Percutaneous cervical cordotomy: a review of 181 operations on 146 patients with a study on the location of "pain fibers" in the C-2 spinal cord segment of 29 cases. *J Neurosurg* 1994; 80: 975-85.
- 207 Ballantyne JC, Carr DB, Berkey CS, Chalmers TC, Mosteller, F. Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer. *Reg Anesth* 1996; 21: 542-56.
- 208 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN guidelines: an introduction to SIGN methodology for the development of valid evidence-based clinical guidelines. SIGN: Edinburgh; 1999. (SIGN publication no.39).
- 209 Sneddon J. Stability study of diamorphine admixtures in plastic syringes using HPLC. Paper from Strathclyde University. July 1990. Unpublished.
- 210 Evans Medical Information, in house data. Unpublished.
- 211 Regnard C, Pashley S and Westrope F. Anti-emetic/diamorphine mixture compatibility in infusion pumps. *Br J Pharm Pract* 1986; 8: 218-220.
- 212 Virdee H. Is diamorphine/ketorolac stable? *Pharmacy in Practice* 1997; 7: 82-3.
- 213 Kelly EM. A stability study of diamorphine in combination with metoclopramide, methotrimeprazine, dexamethasone. M.Sc. project, Strathclyde University 1990. Unpublished.
- 214 Kyaterekera N, et al. Stability of Octreotide in the presence of diamorphine hydrochloride. Abstract of poster presentation at BPC 1997.
- 215 Glaxo Wellcome, in house data.
- 216 Ireland D. Unpublished data from Pharmaceutical Quality Control Laboratory, Countess of Chester Hospital.

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)

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

FARMACI ADIUVANTI

FARMACO	INDICAZIONI	DOSAGGIO	NOTE
ANTICONVULSIVANTI'	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 distesie	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
ANTIDEPRESSIVI Amitriptilina	Dolore neuropatico, specialmente se continuo, associato a distesie	Iniziare con 10 mg (1 gr=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
CORTICOSTEROIDI Desametasone	Dolore causato da edema perinurale: -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 antiinfiammatori 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 giornaliera, 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
Anche il prednisone è frequentemente utilizzato			
DIFOSFONATI 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 analgetica; non ci sono risultati sul dolore incidenti; 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
ANESTETICI LOCALI Flecainide (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
BACLOFEN	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
IOSCINA BUTILBROMURO	Dolore da spasmo della muscolatura liscia (ad es. colica intestinale ed ureterale) e rautole delle fist terminali	Da 30 a 180 mg/die preferibilmente per infusione sottocutanea continua	
NEUROLETTICI Levomopromazina	Possibile efficacia per -tensione -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	L'effetto analgesico è anche da attribuire a fenomeni indiretti quali miglioramento del sonno, diminuzione dell'ansia e della nausea.
Aloperidolo,		Iniziare con 2 mg ogni 8 ore da aumentare gradualmente, se necessario, fino a 6-8 mg ogni 8 ore	

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-HT ₃ 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 metotrimoprazina 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 antistaminici, 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 bolli ulteriori per la breve emivita del naloxone

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