



REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

# LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO

OTTOBRE 2008

## INTRODUZIONE

---

Definizione di dolore:

*“Una sgradevole esperienza sensoriale ed emotiva, associata ad un effettivo o potenziale danno tissutale o comunque descritta come tale”.* (International Association for the Study of Pain – IASP 1979)

Il dolore è sempre un'esperienza soggettiva. Ogni individuo apprende il significato di tale parola attraverso le esperienze correlate ad una lesione durante i primi anni di vita.

La percezione dell'intensità del dolore non è proporzionale al tipo o all'estensione del danno tissutale ma dipende da una interazione tra fattori fisici, psicologici, culturali e spirituali.

Una adeguata valutazione del dolore è fondamentale per ottenere un trattamento efficace ed ha lo scopo di identificarne la causa, il tipo e la sede, la intensità e la durata, i fattori scatenanti e quelli che alleviano il sintomo, il grado di interferenza con l'attività di vita del paziente, il lavoro, la vita sociale, le emozioni, il sonno, l'appetito, il tono dell'umore, l'attività sessuale.

Per ottenere tutte queste informazioni è fondamentale instaurare una buona comunicazione tra medico e paziente e utilizzare strumenti di valutazione validati.

È stato valutato che in Italia ci siano almeno 300.000 nuovi casi di tumore/anno, con una mortalità stimata intorno ai 172.000 casi/anno (dati ISTAT 2006, pubblicati Giugno 2008).

Il dolore è un sintomo presente nel 30-40 % dei pazienti oncologici al momento della diagnosi, nel 75% dei pazienti oncologici con malattia avanzata, nel 90% dei pazienti oncologici nella fase terminale. Il dolore, quindi, sia per l'elevata frequenza che per il ben documentato impatto sulla qualità della vita del paziente (disturbi del sonno, delle principali attività quotidiane, etc.) rappresenta uno dei sintomi più invalidanti delle neoplasie.

Nonostante esistano da anni linee guida sul dolore oncologico, raccomandate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dell'European Association Palliative Care (EAPC), e nonostante la disponibilità di molti trattamenti efficaci, il dolore oncologico è ancora ampiamente sottotrattato. Il sottotrattamento è dovuto prevalentemente allo scarso utilizzo dei farmaci oppioidi.

In Italia il consumo di oppioidi è sempre stato tra i più bassi del mondo. Le ragioni di ciò sono molteplici:

- 1) pregiudizi culturali;
- 2) scarsa educazione del medico;
- 3) scarsa conoscenza da parte dei cittadini e dei pazienti della possibilità di trattare adeguatamente il dolore (sia nella fase acuta che in quella cronica);
- 4) presenza di “difficoltà” prescrittiva.

Col passare degli anni, a partire dal 2001, le varie normative per la semplificazione delle modalità prescrittive dei farmaci analgesici maggiori (oppiacei e morfina) e l'introduzione di alcuni farmaci somministrabili per via transdermica, stanno in realtà cambiando lo scenario con una crescita della prescrizione dei farmaci oppiacei.

Tuttavia l'aumentata disponibilità di formulazioni alternative alla morfina orale (preparati transdermici a base di fentanyl e buprenorfina), accanto alla facilitazione del momento prescrittivo, rappresenta

un'arma a doppio taglio in quanto se da un lato costituisce una ulteriore opzione terapeutica nel dolore da cancro, dall'altro può determinare un uso non appropriato, soprattutto quando tali farmaci sono prescritti ai pazienti come prima opzione analgesica.

A tale proposito è bene ricordare le segnalazioni della FDA con particolare attenzione al fatto che i cerotti di fentanyl dovrebbero essere usati solo nei pazienti già in trattamento con oppioidi e che hanno manifestato una tolleranza agli stessi.

Tutto ciò porta alla necessità, oggi, di linee guida condivise, che permettano di districarsi correttamente tra le diverse opzioni di trattamento disponibili con questa categoria di farmaci, partendo dalle informazioni certe e validate scientificamente che tengano conto di tutti gli aspetti della "cura e assistenza" del paziente oncologico, anche in termini di qualità di vita e compliance, nel contesto di un corretto rapporto paziente/medico, sia esso oncologo, palliativista o medico di medicina generale.

## **IL DOLORE ONCOLOGICO**

---

Il dolore oncologico è un dolore cronico nella maggior parte dei casi ed è dovuto a diverse cause come l'azione diretta del tumore per infiltrazione tissutale, interessamento viscerale, ulcerazione, infezione. Oppure può essere conseguenza dei trattamenti (chirurgia, chemioterapia, radioterapia). Ci possono essere anche cause non direttamente collegate al tumore o alle terapie come disturbi cardiovascolari, neurologici o altro.

Esiste anche un dolore acuto, definito dolore episodico intenso (breakthrough pain) che è un dolore transitorio che si manifesta in pazienti con un dolore cronico di base ben controllato da una terapia analgesica somministrata ad orari fissi; è presente nel 63-89% dei pazienti oncologici. Gli episodi dolorosi hanno frequenza variabile (1-6 al giorno) e durano 20-30 minuti. Nella pratica corrente, una frequenza superiore a 2 episodi al giorno potrebbe indicare la necessità di modificare la terapia di fondo. Nell'ambito del dolore episodico intenso (breakthrough pain) va distinto il dolore acuto incidente che è scatenato da eventi specifici (es. tosse, cambi di postura, defecazione).

### **Misurazione**

La misurazione dell'intensità del dolore è fondamentale perché su di essa si basa la scelta della terapia farmacologica più appropriata ed è possibile avere una valutazione più obiettiva dei risultati della terapia analgesica instaurata.

Le scale di misurazione sono di due tipi:

- unidimensionali, che misurano esclusivamente l'intensità del dolore (analogiche visive, numeriche, verbali)
- multidimensionali che valutano anche altre dimensioni (sensoriale-discriminativa, motivazionale-affettiva, cognitivo-valutativa).

Queste ultime sono molto complesse e perciò hanno un uso limitato nella pratica clinica.

Non esistono prove sulla superiorità di una scala rispetto ad un'altra; ma è importante utilizzarle, scegliendone una che risulti comprensibile al paziente. Per la sua semplicità nella pratica clinica è

preferibile utilizzare la scala numerica nella quale viene chiesto al paziente di indicare l'intensità del dolore in una scala che va da 1 a 10.

## **TRATTAMENTO**

### **I tre gradini del dolore**

Nel 1986 un gruppo di esperti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha elaborato una scala a tre gradini basata sull'intensità del dolore, misurata con le scale sopra menzionate, che fornisce specifiche indicazioni per la scelta della terapia antidolorifica che non va somministrata al bisogno ma a orari fissi. La scala distingue

- il dolore lieve;
- lieve-moderato;
- moderato-grave;.

Viene consigliato per il primo gradino, quello del dolore lieve, un trattamento con farmaci non oppioidi (paracetamolo, aspirina, FANS), per il secondo gradino, quello del dolore lieve-moderato, un trattamento con oppioidi minori (codeina, tramadolo) +/- non oppioidi, per il terzo gradino, quello del dolore medio-grave, gli oppioidi maggiori (morfina, metadone, fentanil, ossicodone, idromorfone) +/- non oppioidi. In tutti i gradini può essere utile l'utilizzo dei farmaci adiuvanti (es. cortisonici).

L'approccio a tre gradini, in diversi studi, ha permesso il controllo del dolore nell'88% dei pazienti. Il trattamento prevalente è rappresentato da oppioidi maggiori (49% dei giorni di trattamento).

Tra gli studi eseguiti per validare l'approccio OMS quello di Ventafridda et al., condotto su 1229 pazienti seguiti per 2 anni, ha evidenziato che il passaggio dal 1° al 2° gradino è dovuto, in circa 1 a metà dei casi, ad effetti collaterali e nell'altra metà all'inefficacia analgesica, mentre il passaggio dal 2° al 3° gradino è soprattutto dovuto all'inefficacia analgesica.

La via di somministrazione preferita è stata quella orale (per l'82% dei giorni di trattamento).

In pratica l'approccio farmacologico "a tre gradini":

- consente di controllare il dolore oncologico cronico in circa il 90% dei casi;
- fornisce specifiche indicazioni per la scelta della terapia antidolorifica che non va somministrata al bisogno ma a orari fissi;
- durante eventuali attacchi di dolore acuto è necessario utilizzare farmaci al bisogno.

I cardini della terapia del dolore nel paziente oncologico sono:

- inizio precoce
- prima scelta la via orale
- dosi prestabilite di farmaco
- somministrazione ad orari regolari
- eventuale rescue dose o dose di salvataggio
- tempestiva modifica in caso di diminuzione analgesia
- personalizzazione dei dosaggi, vie e tipi di somministrazione

Quando il dolore non è adeguatamente controllato il passaggio da un gradino all'altro deve essere rapido. L'approccio a tre gradini deve essere inserito in una strategia complessiva che comprenda

anche terapie non farmacologiche (oncologiche, anestesilogiche, radioterapiche, fisiatriche e psicosociali).

I “farmaci adiuvanti” sono quelli che pur avendo indicazioni differenti hanno un effetto analgesico in alcune situazioni cliniche specifiche (ipertensione endocranica, dolore neuropatico, dolore resistente agli oppioidi, ecc) o sono in grado di contrastare gli effetti indesiderati della terapia, quali cortisonici, antiepilettici, anestetici locali, antidepressivi, antiemetici, lassativi, ecc..

### **La scelta del gradino**

Dipende prima di tutto dall'intensità del dolore e dalla tollerabilità dei farmaci nel singolo paziente. In genere nel dolore lieve si inizia dal primo gradino (aspirina, paracetamolo, FANS) salvo che non esistano controindicazioni specifiche, utilizzando i farmaci a dosaggi adeguati (es. Paracetamolo 1 g x 3 volte al giorno per os).

Il passaggio al secondo gradino, in caso di non risposta o di effetti collaterali, è oggi controverso perché nessuno studio ha dimostrato una chiara differenza nell'efficacia dei farmaci del 1° e del 2° gradino.

L'aggiunta degli oppioidi minori, in particolare della codeina, soprattutto se sottodosata rispetto al solo paracetamolo o al FANS non sembrerebbe migliorare la risposta. Le specialità di codeina disponibili in Italia non hanno un rapporto paracetamolo/codeina ottimale e questo non permette di raggiungere la dose massima efficace di codeina (360 mg/die) senza somministrare dosaggi tossici di paracetamolo. In alternativa si può ricorrere alle preparazioni galeniche officinali di codeina (comprese e capsule da 60 mg) che però non sono rimborsabili dal SSN.

Inoltre nell'utilizzo degli oppioidi minori va considerata la presenza di un “effetto tetto”: ciò significa che aumentando la dose di un farmaco oltre una certa soglia l'efficacia non aumenta, ma possono aumentare gli effetti indesiderati.

Per quanto riguarda il Tramadolo inoltre, i benefici nel paziente oncologico sono difficili da valutare sulla base della letteratura disponibile, la maggior parte degli studi sul tramadolo sono stati effettuati su pazienti non oncologici.

Le dosi massime consigliate per il tramadolo orale sono:

- adulti: 50-100 mg ogni 4-6 ore, non superare 400 mg/die.
- pazienti >75 anni: 300 mg/die (in dosi suddivise ogni 4-6 ore).

Nell'insufficienza renale: 100 mg ogni 12 ore. Sono stati segnalati effetti indesiderati gravi con dosi superiori a quelle massime consigliate.

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

## **I FARMACI**

## 1. MORFINA

Rappresenta ancora oggi l'analgésico oppioide di prima scelta nel controllo del dolore oncologico di intensità moderata-grave (secondo le indicazioni delle principali linee guida) perché:

- 1) permette un efficace controllo del dolore;
- 2) non presenta "effetto tetto";
- 3) presenta un basso profilo di tossicità (incidenza di effetti collaterali intollerabili solo nel 4% dei pazienti).

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

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

### Farmacologia

La morfina è un agonista puro su tutti i sottotipi di recettore degli oppioidi ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ). Per via orale ha una biodisponibilità variabile (15-65%) a causa dell'effetto di primo passaggio epatico: ciò spiega la necessità di individuare il dosaggio ottimale (titolazione) per ogni paziente.

L'eliminazione avviene per via renale. È un agonista completo e non presenta effetto tetto: la dose può essere aumentata fino a raggiungere l'effetto terapeutico.

### Vie di somministrazione

Le principali linee-guida consigliano di privilegiare, nel dolore cronico, la via orale perché è efficace e agevole nella somministrazione, mentre consigliano la somministrazione parenterale nel dolore acuto per una più rapida insorgenza dell'effetto.

In nessuno studio sono state rilevate differenze tra le formulazioni a rilascio immediato e quelle a rilascio ritardato per quanto riguarda l'efficacia e la tollerabilità, così come non sono state trovate differenze tra le varie formulazioni a rilascio ritardato presenti in commercio.

Le forme farmaceutiche orali disponibili sono due:

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

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

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

### Morfina orale a rilascio immediato

**Oramorph® scir. 2 mg/ml, fialoidi 10-30-100 mg, gtt 20 mg/ml**

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

- 1) nei pazienti già trattati regolarmente con un oppioide minore: *10 mg ogni 4 ore (= 8 gocce)*;
- 2) nei pazienti che saltano il II gradino (anziani, insufficienza renale cronica): *5 mg ogni 4 ore (= 4 gocce)*;
- 3) nei pazienti già in terapia con oppioidi maggiori: *dosi da definire in base alle tabelle di equivalenza analgesica. E' prudente ridurre la prima dose del 50%*.

L'assunzione di una *dose doppia* al momento di andare a dormire è un sistema semplice ed efficace per migliorare il riposo. Non esistono studi a supporto, ma la pratica clinica è consolidata.

Quando necessario, la dose quotidiana va incrementata del 30-50% ogni 24 ore, fino a un adeguato controllo del dolore valutando gli effetti collaterali.

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

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

### **Morfina orale a rilascio prolungato**

#### **Ms Contin<sup>®</sup>, Skenan<sup>®</sup>, Twice<sup>®</sup> cps 10, 30, 60, 100 mg**

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

### **Dose massima**

La mancanza di un effetto tetto consente di somministrare dosi molto elevate di morfina fino ad ottenere un soddisfacente controllo del dolore, compatibilmente con l'accettabilità degli effetti collaterali. Due terzi dei pazienti oncologici con dolore moderato-grave hanno un buon controllo del dolore con dosi fino a 200 mg/die di morfina orale (30 mg ogni 4 ore di morfina a rilascio immediato oppure 100 mg ogni 12 ore di morfina SR); i restanti pazienti necessitano di dosi più elevate (sino a 200 mg di morfina a rilascio immediato ogni 4 ore o 600 mg di morfina SR ogni 12 ore). Eccezionalmente sono stati impiegati fino a 4500 mg/die di morfina parenterale.

Per mantenere l'iniziale effetto analgesico spesso occorre aumentare la dose del farmaco. Nella quasi totalità dei casi la necessità di incrementare la dose è la conseguenza della progressione della malattia.

La dipendenza nei pazienti trattati a scopo antalgico, a differenza delle assunzioni di oppiacei per tossicodipendenza, è molto rara. La dipendenza psicologica (necessità compulsiva del farmaco) è addirittura trascurabile, con una frequenza dello 0.04%. Per prevenire la dipendenza fisica, in pazienti non oncologici terminali, (sintomi e segni clinici da astinenza) *si può attuare una riduzione scalare del dosaggio del 50% per 2-3 giorni fino a sospensione definitiva.*

### **Effetti indesiderati**

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

### **Vie di somministrazione alternative della morfina**

In alcuni situazioni cliniche (es. vomito, disfagia grave, malassorbimento e confusione mentale) la via orale è controindicata e devono essere considerate vie di somministrazione alternative.

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

### **Via sottocutanea**

Rappresenta un'efficace alternativa alla via orale ed è preferibile a quella intramuscolare perché più semplice, meno dolorosa e con assorbimento più regolare. L'assorbimento IM infatti è variabile in rapporto al muscolo utilizzato (nel deltoide ad es. è maggiore che nel gluteo).

Utilizzando la via sottocutanea la biodisponibilità della morfina aumenta fino al 80%, evitando il metabolismo epatico di primo passaggio.

### **Via sottocutanea continua**

In certe situazioni è preferibile ricorrere alla via sottocutanea continua perché ha una più bassa incidenza di tossicità acuta (sedazione, nausea vomito, confusione), e consente di evitare iniezioni ripetute e per la possibilità di somministrare diversi farmaci adiuvanti insieme agli oppioidi consentendo di trattare più sintomi con un'unica infusione, con chiari vantaggi in termini di qualità di vita oltre che di costi.

Per questo tipo di infusione sono disponibili pompe di vario genere (elastomeriche monouso, "stringe driver", pompe peristaltiche) che si differenziano per la possibilità di boli aggiuntivi da parte del paziente, capacità e autonomia del serbatoio (1-7 giorni), possibilità di programmare l'infusione e la frequenza dei boli.

La morfina per via continua sottocutanea è stata efficace nel 70-80% dei pazienti sia in regime ospedaliero che domiciliare ed è preferita dalla maggior parte dei pazienti rispetto ad altre vie.

### **Via endovenosa**



La scelta della via endovenosa non dipende da ragioni farmacocinetiche, ma da considerazioni di tipo pratico come la disponibilità di sistemi impiantabili endovenosi a permanenza nel singolo paziente, la presenza di edema generalizzato, la presenza di complicanze della somministrazione s.c. (ad es. eritema, irritazioni cutanee o ascessi sterili in sede di iniezione, neutropenia, piastrinopenia), la presenza di disturbi della coagulazione.

### **Via spinale (epidurale o intratecale)**

L'uso della via spinale è limitato ai pazienti che manifestano analgesia inadeguata o che sviluppano effetti indesiderati intollerabili, nonostante l'uso ottimale della terapia analgesica. Il ricorso alla via spinale si rende necessario in una piccola percentuale di pazienti (circa 1.3% secondo uno studio molto ampio). Ha il vantaggio di richiedere dosi di morfina nettamente inferiori rispetto alla via sottocutanea, ma comporta problemi tecnici e gestionali.

## **2. FENTANYL TRANSDERMICO**

### **Durogesic TTS® 25, 50, 75, 100 µg/ora**

È un oppioide sintetico, agonista puro sui recettori  $\mu$ . Presenta un'elevata liposolubilità che ne consente l'uso per via transdermica. Nell'uso prolungato tende ad accumularsi: la concentrazione plasmatica si riduce del 50% dopo 16 ore dall'asportazione del cerotto.

L'assorbimento del farmaco dai sistemi transdermici ha un tempo di latenza legato alle caratteristiche del farmaco e dell'individuo, dipende in parte dallo spessore della cute e dalla temperatura corporea (con la febbre aumenta in modo clinicamente rilevante, durante la stagione estiva o in vicinanza di fonti di calore), persiste, per un tempo variabile, anche dopo la rimozione del cerotto (reservoir cutaneo).

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

Il fentanyl transdermico ha una durata di azione di circa 3 giorni, con una variabilità da individuo a individuo (48 - 60 ore). I suoi effetti analgesici non sono immediati, comparso dopo 12-24 ore dall'applicazione del cerotto e per tale ragione bisogna sempre assicurare un'azione analgesica con il farmaco utilizzato precedentemente per almeno 12 ore.

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

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

### **Fentanyl OTFC (Oral transmucosal fentanyl citrate)**

## **Actiq®**

Il farmaco è incorporato in una matrice dolce aromatizzata, su un apposito applicatore di plastica che consente di collocarlo contro la guancia e di muoverlo per facilitarne la dissoluzione, senza succhiarlo o masticarlo. Grazie alla sua liposolubilità, il fentanyl viene assorbito in parte attraverso la mucosa orale (25% circa) determinando una rapida comparsa di azione: l'effetto analgesico si manifesta dopo 5-15 minuti e, alle dosi usuali, perdura 1-2 ore poiché la maggior parte del farmaco (75%) viene deglutita e assorbita più lentamente dal tratto gastrointestinale; la biodisponibilità complessiva è del 50% circa. La concentrazione plasmatica di picco si raggiunge dopo 20-40 minuti. Per queste sue caratteristiche è indicato nel dolore acuto (breakthrough pain).

## **3. OSSICODONE**

### **Oxycontin® cps 5, 10, 20, 40, 80 mg**

L'ossicodone è un oppioide semisintetico che ha un' elevata affinità per i recettori  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$  del cervello e del midollo spinale ed è privo di proprietà antagoniste. E' ben assorbito per via orale, la cessione di ossicodone dalle compresse avviene in due fasi, con un rilascio iniziale relativamente veloce che produce una insorgenza dell'effetto analgesico precoce, seguito da un rilascio più controllato che determina una durata d'azione di 12 ore.

È circa 1,5 volte più potente della morfina, ma a dosi equianalgesiche non offre alcun vantaggio in termini di efficacia e tollerabilità rispetto alla morfina stessa. Può rappresentare un'alternativa alla morfina orale se il paziente manifesta effetti indesiderati intollerabili durante il trattamento.

Potrebbe essere impiegato nella "rotazione degli oppioidi" quando non si ottiene un effetto analgesico soddisfacente o le reazioni avverse sono insostenibili con morfina ed è proposto come un'alternativa alla morfina nei pazienti intolleranti, anche se mancano dati che ne confermino l'efficacia in queste situazioni. La quasi assenza di metaboliti attivi può essere una caratteristica utile nei casi di insufficienza renale ed epatica.

## **4. OSSICODONE + PARACETAMOLO**

### **Depalgos®**

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

## **5. IDROMORFONE**

### **Jurnista® cps 8, 16, 32 mg**

L'idromorfone è un oppioide semisintetico, agonista puro dei recettori  $\mu$ , dotato di proprietà farmacologiche e farmacocinetiche molto simili a quelle della morfina ed una potenza 7,5 volte

superiore, mentre è 2 volte più potente dell'ossicodone. A dosi equianalgesiche ha un profilo di efficacia e tollerabilità analogo a quello degli altri oppiacei potenti. Per via orale, viene assorbito rapidamente, ma in modo incompleto dal tratto gastrointestinale, con una biodisponibilità media del 50%. L'emivita plasmatica in compresse a rilascio modificato è di circa 16 ore.

Gli studi complessivamente realizzati nel dolore oncologico, valutati in una revisione sistematica, sono limitati per numero e casistica di pazienti arruolati (645 totali) e non evidenziano differenze con gli altri analgesici oppiacei potenti coi quali l'idromorfone è stato confrontato in termini di efficacia analgesica e preferenza dei pazienti. Come l'ossicodone, può essere considerato una alternativa alla morfina nei pazienti che hanno bisogno di alte dosi di morfina o presentano effetti indesiderati intollerabili con la morfina orale a rilascio controllato.

## **6. METADONE**

### **Metadone cloridrato – Eptadone flac. multidose 1 mg/ml**

È un oppioide di sintesi, agonista puro. Ha biodisponibilità orale elevata (85%) e una cinetica complessa: mentre inizialmente la durata dell'effetto analgesico è di 4-6 ore e l'emivita è di 24 ore, con una variabilità individuale elevata (13-50 ore); dosi ripetute portano all'accumulo del farmaco e all'aumento della durata dell'effetto analgesico a 8-12 ore. Il trattamento iniziale richiede fino a 6 somministrazioni giornaliere mentre nella somministrazione cronica sono sufficienti 1-2 dosi giornaliere.

Può essere somministrato in caso di insufficienza renale poiché è escreto prevalentemente per via fecale. In caso di uso successivo ad un altro oppioide la determinazione della dose equianalgesica è particolarmente difficoltosa e richiede una titolazione prudente partendo da dosi molto basse di metadone, che ne sconsigliano l'uso da parte di medici non esperti.

## **7. BUPRENORFINA**

### **Temgesic® cps s.l. 0.2 mg, fiale 0.3 mg)**

La buprenorfina è un oppioide semisintetico, agonista parziale sui dei soli recettori  $\mu$ . Ad alte dosi (>3-4 mg/die) presenta un effetto tetto. In pazienti trattati in modo prolungato con morfina, la somministrazione di buprenorfina può precipitare una crisi d'astinenza. Gli effetti della buprenorfina sono solo parzialmente antagonizzati dal naloxone. Presenta un'elevata liposolubilità che ne consente l'uso per via sublinguale e transdermica.

### **Buprenorfina transdermica**

#### **Transtec® 35, 52.5, 70 $\mu$ g/ora**

L'efficacia della formulazione transdermica è stata valutata in 3 studi randomizzati contro placebo che non hanno dato risultati univoci per quanto riguarda la significatività statistica. Inoltre la mancanza di un confronto diretto con altri oppioidi non permette di trarre conclusioni definitive sulla reale importanza clinica di questo farmaco e sulla sua collocazione nella terapia del dolore oncologico. Le più accreditate Linee Guida ne sconsigliano l'uso nel controllo del dolore oncologico da moderato a grave.

## GESTIONE DEI PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI

Gli effetti collaterali più frequenti sono:

- stipsi 40-70%;
- sedazione 20-60%;
- nausea e vomito 15-30%, prurito 2-10%.

Mentre effetti collaterali più rari sono:

- mioclono;
- compromissione cognitiva;
- xerostomia.

La rotazione degli oppioidi o il cambiamento della via di somministrazione possono migliorare la tollerabilità. Soprattutto per la nausea e la stipsi il passaggio dalla via orale a quella sottocutanea può portare a una riduzione della sintomatologia.

Anche la riduzione graduale della dose di morfina in caso di buon controllo analgesico, può risultare efficace

### 1. Stipsi

E' il problema più frequente ed è l'unico effetto collaterale per il quale non si instaura tolleranza. Per la sua prevenzione è necessario correggere eventuali fattori precipitanti (es. consigliare l'assunzione di liquidi, correggere le turbe elettrolitiche, sospendere farmaci che la favoriscono). E' bene considerare sempre la possibilità di iniziare precocemente un trattamento farmacologico con lassativi o incrementarne la dose quando vengono stabilmente aumentate le dosi di oppioidi.

Non vi sono studi che indicano la superiorità di un lassativo rispetto ad un altro e le raccomandazioni sono spesso formulate in base all'esperienza clinica. Tra i lassativi suggeriti: macrogol, docusato, senna, bisacodile e lattulosio.

### 2. Nausea e vomito

Il farmaco più utilizzato è la metoclopramide (provvisto di un effetto procinetico utile nella gastroparesi da oppiacei). Il dosaggio efficace è di 20 mg x 3/die.

### 3. Sedazione

In genere non rappresenta un problema perché va incontro a tolleranza nel giro di pochi giorni. L'eccesso di sonno potrebbe essere motivo di preoccupazione per i familiari dei malati che vanno informati prima dell'inizio della terapia analgesica.

## CONCLUSIONI

Il dolore oncologico è un problema sanitario e sociale di primaria importanza. Come detto in premessa, il dolore rappresenta nella vita delle persone un elemento di grave compromissione della vita di

relazione. Il diritto a vivere una vita senza dolore rappresenta il motivo di fondo per l'uso dei farmaci analgesici.

Questa linea guida vuole essere lo strumento per **il corretto uso dei farmaci contro il dolore**.

E' questa la raccomandazione rivolta a tutti i medici prescrittori.

## Scale di misurazione del dolore

### Scala Analogica (VAS)

Nessun dolore

Massimo dolore sopportabile

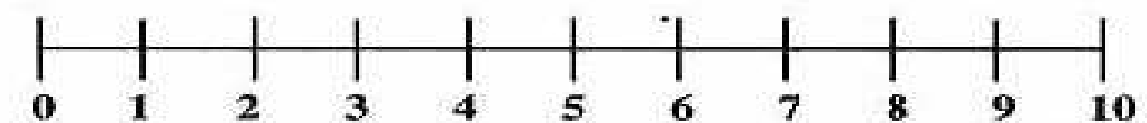


### Scala numerica

Nessun dolore

Dolore moderato

Dolore severo



La **scala analogica** è la più semplice: va da uno stato di assenza di dolore al peggior dolore possibile. La **scala numerica** è semplice e ben compresa dal paziente, in assoluto la più utilizzata è rappresentata da una scala graduata di 10 cm, non necessita di eccessiva coordinazione visiva e motoria.

## Prospetto riepilogativo dei farmaci

### CODEINA

(profarmaco viene demetilato a morfina, nell'uomo la reazione è catalizzata dal citocromo P4502D6 (CYP2D6), tra i caucasici il 7% è metabolizzatore lento)

Inizio d'azione 15-30 min

Picco d'azione 30-60 min

Durata d'azione 3-6 ore

Posologia: 15-60 mg ogni 4h; max 240 mg/die

### PARACETAMOLO

Inizio d'azione 5-30 min

Picco d'azione 0.5-2 ore

Durata d'azione 3-7 ore;

Posologia : 500/1000 mg ogni 4/6 ore; max 4 gr/die

### TRAMADOLO

Inizio d'azione 30min - 1 ora

Picco d'azione 2-3 ore

Durata d'azione 4-8 ore

Posologia: 20 gtt (50mg) ogni 4-8 ore;

cps 50 mg 1-2 cps ogni 4-8 ore;

cpr 100/150/200 mg RP monosomministrazione 1 cps ogni 24 ore

cpr 50/100/150/200 mg SR 1 ogni 12 ore;

supposte 100 mg 1 ogni 6-8 ore;

fiale 50 mg – 100 mg IM SC EV lenta sino a 8-4 fl die

Max 400 mg/die, 300 mg se > 75 aa e se IRC o Insufficienza epatica

Incompatibilità fisica con: diclofenac, flunitrazepam, diazepam, fenilbutazone, indometacina, piroxicam.

### MORFINA A RAPIDO RILASCIO

Inizio d'azione 15-30 min (40-60 min da scheda tecnica)

Picco d'azione 30-60 min

Durata d'azione 4 ore

Posologia: ORAMORPH® soluzione orale 10-20 mg (0.5-1 ml / 8-16 gtt) ogni 4 ore  
sciroppo 10-20 mg ( 5-10 ml ) ogni 4 ore  
flaconi monodose 5 ml da 10 mg, 30 mg, 100 mg

**Nei pazienti naives, > 70 aa, con disturbi epatici e renali:**

Morfina orale IR 5 mg (4 gtt o 2.5 ml sciroppo) ogni 4 ore

dopo 24 ore valutare l'effetto analgesico

Se controllo dolore: mantenere stessa dose giornaliera

Se persistenza dolore: aumentare la dose di 5 mg per somministrazione

**Nei pazienti che assumono già un oppioide debole a dosi massime ( es. tramadolo 400 mg ):**

Morfina orale IR 10 mg (8 gtt o 5 ml sciroppo) ogni 4 ore

dopo 24 ore valutare l'effetto analgesico

Se controllo dolore: mantenere stessa dose giornaliera

Se persistenza dolore: aumentare la dose di 5 mg per somministrazione

**Messaggi**

- Somministrare la morfina a dosi personalizzate e monitorare costantemente l'effetto analgesico
- Le dosi possono essere incrementate fino alla massima dose tollerata, la morfina non possiede effetto tetto
- La sensibilità e la risposta agli analgesici oppioidi sono, in parte, determinate geneticamente
- Una dose doppia va somministrata alla sera per evitare il risveglio causato dal dolore
- Se la prima o le prime dosi causano sedazione la dose deve essere ridotta del 50%
- Se la prima o le prime dosi non ottengono analgesia sufficiente, le dosi successive vanno aumentate: del 50% se > 15 mg del 100% se < 15 mg
- Se la dose di morfina a immediato rilascio non induce una remissione del dolore superiore al 75% bisogna utilizzare una dose di salvataggio (rescue dose)

Esempio: Il paziente dopo 2 ore lamenta dolore va somministrata una dose uguale alla dose utilizzata ogni 4 ore; la dose successiva va comunque somministrata all'orario previsto.

MO-IR / MO-LR dose di salvataggio = 1/6 dose/die

**MORFINA A LENTO RILASCIO**

Inizio d'azione 60-90 min

Picco d'azione 1° 150 min 2° 4-6 ore

Durata d'azione 8 ore (12 ore)

Posologia: stessa dose giornaliera della morfina IR in 2/3 somministrazioni die



#### Morfina orale

- rettale 1
- sottocute 1/3
- endovenosa 1/3
- peridurale 1/10
- subarcoidea 1/100

#### **MORFINA PER VIA SOTTOCUTANEA**

- quando il paziente non può assumere il farmaco per OS
- più semplice e meno dolorosa della via IM
- per i pazienti che richiedono morfina per via parenterale continua

Inizio d'azione 5 - 10 min

Picco d'azione 10 - 20 min

Durata d'azione 4 ore

Può essere utilizzata sia in bolo ogni 4 ore che in infusione continua

#### **MORFINA PER VIA ENDOVENOSA**

- nei pazienti con sistemi endovenosi a permanenza
- nei soggetti con edema generalizzato
- nei pazienti che sviluppano eritema, irritazione o ascessi sterili con la somministrazione sottocutanea
- nei soggetti con disturbi della coagulazione
- nei pazienti con circolazione periferica compromessa

Inizio d'azione 5 - 10 min

Picco d'azione 10 - 20 min

Durata d'azione 4 ore

#### **DOLORE EPISODICO INTENSO (BREAKTHROUGH PAIN)**

E' un'esacerbazione transitoria del dolore in un quadro peraltro stabile, in pazienti in trattamento cronico con oppioidi

- a rapida insorgenza
- intensità : severo o atroce
- durata media : 30 minuti
- ripetitività nella giornata (1-6 episodi)
- tipo di dolore: somatico, viscerale, neuropatico, misto

Può essere spontaneo cioè idiopatico o indotto da attività involontarie (tosse, singhiozzo) e/o da movimenti volontari del paziente, dolore "incidente".

Eziologia :

Dalla lesione neoplastica primitiva, da metastasi ossee, da chemioterapia, da radioterapia, da compressione midollare o nervosa periferica, da coliche addominali, da lesioni mucosa orale (scatenato dalla deglutizione e masticazione), da lesioni cutanee, da spasmi muscolari.

*D.D. con il dolore da fine dose*

Terapia:

idiopatico e non prevedibile : rescue dose (dose di salvataggio)

incidente : dose profilattica + terapia adiuvante

Vie di somministrazione: orale, orale transmucosale, SC o EV

### RAPPORTO DI POTENZA CON MORFINA PER OS

Codeina	1/10	
Tramadolo	1/5 (Tramadolo IM 1/10 cioè 100 mg di tramadolo = 10 mg di morfina fl sc)	
Metadone	se MO < 100 mg/die	4
	se MO 100-300 mg/die	8
	se MO > 300 mg/die	12
Buprenorfina sublinguale		60
Ossicodone		2

**Morfina:** come dose rescue si può proporre circa il 20% poichè, essendo la morfina un farmaco ad immediato rilascio, è possibile modificare la dose velocemente e nell'arco della stessa giornata.

Dose/die	Dose rescue	
60 mg	20% = 12 mg	1 fialoide da 10 mg
90 mg	20% = 18 mg	2 fialoidi o 1.5 da 10 mg
120 mg	20% = 24 mg	2 fialoidi da 10 mg
180 mg	20% = 36 mg	1 fialoide da 30

C. Ripamonti

## METADONE

Inizio d'azione	30-60 min
Picco d'azione	3-4 ore
Durata d'azione	4-6 ore (uso cronico fino a 48 ore)
<u>Posologia per os:</u>	dose iniziale 15-20 mg in tre somministrazioni/die dose media 20 mg/die

Confezioni : flaconcini da 5-10-20-40-80 mg

- oppioide utile se dolore neuropatico
- alta biodisponibilità orale e rapido effetto analgesico
- tolleranza crociata incompleta con gli altri agonisti
- assenza di metaboliti attivi
- ridotta induzione di tolleranza
- basso costo
- meno stipsi
- lunga emivita plasmatica
- variazioni interindividuali nella farmacocinetica
- possibilità di tossicità ritardata
- in terapia cronica limitata conoscenza del rapporto di equianalgesia con gli altri oppioidi

Interazioni

> amitriptilina, desipramina, diazepam, verapamil, chinidina, macrolidi, fluconazolo, chinolonici etc

< barbiturici, carbamazepina, rifampicina

### Conversione morfina/metadone

Morfina orale a cessione controllata 24 ore	Rapporto di conversione per:		
	EFFETTI COLLATERALI DOLORE CONTROLLATO	DOLORE NON CONTROLLATO O TOLLERANZA	DOLORE NON CONTROLLATO EFFETTI COLLATERALI
30-90 mg	4:1	4:1 + 33%	4:1 + 20%
≥90-300 mg	3:1	8:1 + 33%	8:1 + 20%
≥ 300-600 mg	12:1	12:1 + 33%	12:1 + 20%
≥ 600 mg	14:1	14:1 + 33%	14:1 + 20%

C. Ripamonti

## **BUPRENORFINA**

E' un oppioide agonista parziale che se somministrato insieme ad un agonista puro, può antagonizzare gli effetti del farmaco agonista con riduzione dell'effetto analgesico.

Ad alte dosi (>3-4mg) ha effetto tetto.

Non associare gli agonisti puri con agonisti parziali o agonisti-antagonisti.

Inizio d'azione	IM SL 15-30 min
Picco d'azione	2-5 ore
Durata d'azione	IM SL 6-9 ore
<u>Posologia:</u>	per via sublinguale cps 0.2-0.4 mg ogni 6-8 ore
	per IM fiale 0.3 mg 1-2 fl ogni 6-8 ore
	per EV fiale 0.3 mg 1-2 fl ogni 6-8 ore

## **BUPRENORFINA transdermica cerotti a matrice**

35-52.5-70 microg/h ogni 72 ore

Inizio d'azione 12 – 24 ore

60 mg morfina orale = 35 microg/ora buprenorfina = 0,8 mg die

Non è opportuno aumentare la dose prima delle 72 ore perché l'effetto della 1° somministrazione compare lentamente.

Nell'uso prolungato tende ad accumularsi: la concentrazione plasmatica si riduce del 50% dopo 30 ore dall'asportazione del cerotto. Come norma generale, non si deve somministrare un altro oppioide nelle 24 ore successive alla rimozione del cerotto.

Posologia:

paziente naive (35)

Precedente terapia con oppioidi:

codeina per OS 120-240 mg (35); 360 mg (52.5)

tramadolo per OS 150-300 (35) 450 (52.5)

per IM 100-200 mg (35) 300mg (52.5) 400 (70)

buprenorfina SL 0.4-0.8 mg (35) 1.2 (52.5)

morfina per OS 30-60 mg (35)

90mg (52.5)

120 (70)

240 (2 x 70)

## FENTANYL® cerotti transdermici a matrice

25 -50-75-100 mcg/h

1 ogni 72 h (1 ogni 60 h)

60 mg morfina orale = 25 microg/ora fentanyl = 0,6 mg die

Inizio d'azione 12-18 h

Durata d'azione 72 ore; 48 ore

Non è opportuno aumentare la dose prima delle 48 ore perché l'effetto della 1° somministrazione compare lentamente. La concentrazione plasmatica si riduce del 50% dopo 16 ore dalla rimozione del cerotto

Da scheda tecnica:

paziente naive: iniziare con 25

pazienti in terapia con oppioidi: calcolare la dose analgesica delle 24 ore precedenti, convertire la quantità risultante nella dose equianalgesica di morfina orale che andrà utilizzata per la conversione con il fentanyl cerotto.

Dosaggio raccomandato di Fentanyl in base alla dose giornaliera orale di morfina:

< 135 – 25

135-224 – 50

225-314 – 75

315-404 – 100

o dividere la dose di morfina orale delle 24 ore in mg per tre e scegliere il dosaggio più vicino dei cerotti in mcg/h

## CONVERSIONE FENTANYL / MORFINA

morfina orale a cessione controllata 24 h	morfina parenterale (Ev o SC) 24 h	Fentanyl TTS*
60 mg	20 mg	25 mcg/h
90 mg	30 mg	50 mcg/h
120 mg	40 mg	75 mcg/h
180 mg	60 mg	100 mcg/h

Bruera 1998

### Da MO-LR a Fentanyl ... e viceversa

- Quando si applica il primo cerotto, si deve assumere l'ultima dose di MO-LR
- Quando si passa dal cerotto alla MO, si deve assumere la prima dose orale 12-24 ore dopo la rimozione del cerotto ( perché lag-time 8 - 24 ore )

Indicazione all'utilizzo delle formulazioni transdermiche, se:

- effetti collaterali morfina: nausea vomito stipsi
- IRC (nessun metabolita attivo)
- disfagia

### Attenzione:

L'assorbimento del farmaco dipende dallo spessore della cute e dalla temperatura corporea.

L'effetto del farmaco persiste per un tempo variabile anche dopo la rimozione del cerotto.

### CALCOLO "DOSE RESCUE" DI MO IR:

Fentanyl transdermico (microg/h)	MO IR/die (mg/die)	dose rescue (mg)
25	= 60	10
50	= 90	20
75	=120	20
100	= 180	30

### **Traduzione delle parti più rilevanti della lettera di "ALERT" dell'FDA del luglio 2005, sulle criticità legate all'uso del Fentanyl TTS.**

- Il fentanyl cerotto è un potente analgesico oppioide che può causare morte per overdose. Dovrebbe essere sempre prescritto alla più bassa dose necessaria.
- Il fentanyl cerotto non dovrebbe essere impiegato per trattare il dolore di breve durata, instabile o post chirurgico.
- Dovrebbe essere usato solo in pazienti che tollerano gli oppioidi, che stanno già assumendo altri analgesici narcotici.
- Un paziente che usa fentanyl in cerotto può avere un improvviso e in alcuni casi pericoloso aumento nella concentrazione corporea di fentanyl se: utilizza altri sedativi, consuma alcool, presenta un aumento della temperatura corporea o è esposto a fonti di calore esterno, oppure utilizza farmaci che ne aumentano l'emivita (es.inibitori del citocromo P450 3A4)

### **FENTANYL CITRATO transmucosale**

Inizio d'azione 5-10 min

Picco d'azione 20-40 min

Durata d'azione di 1-3,5 ore

Posologia: non più di 4 dosi die

### **OSSICODONE CLORIDRATO**

Ridotta incidenza di nausea vomito, efficace nel dolore neuropatico, non ha metabolici attivi.

Non ha effetto tetto; il cibo non interferisce con l'assorbimento, biodisponibilità orale 87%, morfina 37%. Emivita moderatamente prolungata in caso di insufficienza renale ed epatica

10 mg ossicodone = 20 mg morfina

### **OSSICODONE CLORIDRATO + PARACETAMOLO**

Depalgos<sup>®</sup>

5 mg + 325

10 mg + 325 ogni 6 ore

20 mg + 325

Inizio d'azione 20-30 min

Picco d'azione 60-90 min

Durata d'azione di 4-6 ore

### **Ossicodone cloridrato a rilascio prolungato**

Rilascio bifasico controllato

Iniziale rapido 38 %

Secondario lento 62 %

Assorbimento bifasico

Iniziale 37 min

Secondario .2 ore

1 cps ogni 12 ore le cpr devono essere deglutite intere

Oxycontin<sup>®</sup> 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg

### **IDROMORFONE**

Oppioide semisintetico, agonista puro dei recettori  $\mu$

Per OS biodisponibilità media del 50%

Non ha metaboliti attivi

Circa 5 volte più potente della morfina

8 mg di idromorfone = 40 mg di morfina orale

RC durata d'azione 24 ore 1 cps ogni 24 ore le cpr devono essere deglutite intere

IR inizio d'azione 30 min durata d'azione 4-6 ore

## **REGOLE NELLA ROTAZIONE DEGLI OPIOIDI - LO SWITCHING TRA OPIOIDI**

- Tra oppioidi deboli
- Tra oppioidi deboli e forti
- Tra oppioidi forti
- Tra forme farmaceutiche diverse
- Tra vie di somministrazione
- Contemporaneo via/tipo
- Quando gli effetti collaterali prevalgono sull'analgesia
- Non sostituire mai un oppioide forte con uno debole

Quando si passa da un oppioide meno potente ad uno più potente, attenersi al valore del 50% della tavola di conversione;

Quando si ruota fra oppioidi equipotenti, attenersi al 75% dei valori teorici, sempre trattando il dolore con dosi di salvataggio.



## CONCETTI E DEFINIZIONI

**AFFINITA'**: capacità di un oppioide di legarsi con il suo recettore a formare un complesso più o meno stabile

**ATTIVITA' INTRINSECA**: capacità del complesso farmaco-recettore di raggiungere un certo effetto biologico

**AGONISTA**: sostanza con affinità per un recettore e che induce attività intrinseca

**ANTAGONISTA**: sostanza con affinità per un recettore, ma che non induce un'attività intrinseca

**OPPIOIDI AGONISTI PURI**: hanno un effetto stimolante sul loro recettore, che viene attivato in modo massimale. Presentano una dose effetto lineare e non presentano un effetto-tetto.

**OPPIOIDI AGONISTI PARZIALI**: agiscono sul recettore in modo sub-massimale, per limitata efficacia intrinseca. Delineano un rapporto dose-effetto meno rapido e presentano effetto-tetto per cui oltre certi limiti, l'aumento ulteriore non provoca aumento dell'effetto.

**OPPIOIDI ANTAGONISTI**: sono farmaci che occupano i recettori senza attivarli e sono in grado di scalzare gli altri oppioidi agonisti che stanno occupando i loro siti, prendendone il loro posto.

**OPPIOIDI AGONISTI-ANTAGONISTI**: si tratta di oppioidi che agiscono su più recettori, comportandosi come agonista su un tipo e come antagonista su un altro.

Agonisti puri : morfina, metadone, fentanyl, ossicodone

Agonisti-antagonisti : pentazocina

Agonisti parziali : buprenorfina

Antagonisti : naloxone

Efficacia = effetto prodotto da una dose di farmaco

Potenza = dose richiesta per produrre uno specifico effetto

Effetto tetto = aumentando il dosaggio oltre un certo livello non si verifica un corrispettivo aumento dell'analgesia

Tolleranza = necessità di aumentare la dose per ottenere la stessa analgesia

Lag-time = il tempo che intercorre fra la somministrazione del farmaco e il momento in cui esso è dosabile nel sangue.

Attenzione: Le dosi indicate per i farmaci oppioidi devono essere modificate se adulti con peso inferiore a 50 Kg, se insufficienza renale e/o epatica

## Tabella di equianalgesia dei farmaci oppioidi

### Equipotenza tra oppioidi somministrati attraverso diverse vie di somministrazione: linee guida

(da "Valutazione, diagnosi e trattamento del dolore da cancro" S.Mercadante-C.Ripamonti pag. 249)

Morfina orale 10 mg = morfina rettale 10 mg  
 Morfina orale 10 mg = morfina sottocute 5 mg  
 Morfina orale 10 mg = morfina intravenosa 3-5 mg  
 Morfina orale 10 mg = buprenorfina sublinguale 0,4 mg  
 Morfina orale 10 mg = tramadolo orale 100 mg

Morfina orale 60 mg = fentanyl transdermico 25 microg/ora  
 Morfina orale 90 mg = fentanyl transdermico 50 microg/ora  
 Morfina orale 120 mg = fentanyl transdermico 75 microg/ora

Morfina sottocute 10 mg = buprenorfina sottocute 3 mg

### Tabella di equianalgesia (da *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, modificato)

Farmaco	Dose (mg) equianalgesica (pari a 10 mg morfina <i>im/sc</i> )		Emivita Durata d'azione	
	<i>i.m.</i>	<i>s.c.</i>		
Morfina	10	20-30	2-3,5	3-6
Codeina		200	2-3	2-4
Ossicodone	15	30	3-4	2-4
Propossifene	-	100		2-4
Metadone	10	20	15-120	4-8
Idromorfone	1,5	7,5	2-3	2-4
Ossimorfone	1	10	2-3	3-4
Fentanyl	0,1	-	1-2	1-3
Tramadolo	100	120	6-8	4-6
Buprenorfina	0,3-0,4	0,8	2-3	6-9

## ESEMPI PRATICI DI TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO

### Dolore intensità 1-3

#### **Paracetamolo**

1 g x 3 ogni 8 ore per os. Possibile una dose supplementare di 1 g in caso di dolore non controllato. Non superare i 4 g/die.

In caso di impossibilità all'impiego della via orale: Paracetamolo f 1 g e.v. agli stessi dosaggi.

### Dolore intensità 4-6

#### **Paracetamolo-Codeina**

(Coefferalgan<sup>®</sup> 500mg/30mg – Tachidol<sup>®</sup> 500mg/30mg) – Lonarid<sup>®</sup> 400mg/10mg)

2 cpr ogni 8 ore per os. Possibile una dose supplementare di 1 g in caso di dolore non controllato. Non superare i 4 g/die.

#### **Tramadolo**

100 mg x os ogni 6 ore. Dopo stabilizzazione dell'analgesia passare alla formulazione a rilascio controllato (SR): 200 mg ogni 12 ore. In caso di risposta incompleta (riduzione del dolore di meno del 50% dopo 12 ore) aggiungere Paracetamolo 1 g x 3 per os.

In caso di impossibilità all'impiego della via orale: Tramadolo 100 mg in Soluzione Fisiologica 100 cc in 20 minuti ogni 6 ore +/- Paracetamolo e.v.

Se il dolore persiste o aumenta o in caso di intolleranza al Tramadolo passare subito al gradino successivo.

### Dolore intensità 7-10

**Morfina solfato** a rilascio immediato e ad azione rapida (Oramorph<sup>®</sup> gocce o fialoidi da 10 mg): 10 mg = 8 gtt o 1 fialoide ogni 4-6 ore per via orale. Due dosi di salvataggio da 10 mg devono essere somministrate in caso di risposta insoddisfacente. Ricalcolare il dosaggio ogni 24 ore in modo da ridistribuire in 4 somministrazioni il dosaggio effettivamente somministrato il giorno precedente. Una volta raggiunto il controllo del dolore passare a morfina solfato a rilascio controllato (es MS Contin<sup>®</sup>) all stesso dosaggio complessivo ripartito in due somministrazioni (es. 15 mg x 4 = 60 mg = 2 c da 30 mg). In caso di intolleranza alla morfina solfato si può effettuare un tentativo con **Ossicodone** 5/10/20/40/80 mg o **Idromorfone** 8/16/32 mg una volta al giorno secondo le tabelle di equianalgesia. In caso di impossibilità all'impiego della via orale utilizzare la via endovenosa con **Morfina cloridrato** inizialmente per boli ripetuti di 3 mg ogni 10 m' (e.v. lenta) e poi per infusione continua, calcolando la dose giornaliera totale. Se necessari praticare dosi di salvataggio da 3 mg. Ricalcolare il dosaggio ogni 24 ore. Se le condizioni del paziente permettono il passaggio alla via orale somministrare un dosaggio pari a 3 volte quello somministrato per vena.

**Fentanil** in pazienti con analgesia stabilmente mantenuta e con perdurante compromissione della deglutizione nei quali è desiderabile interrompere l'infusione endovenosa è possibile passare al fentanil transdermico secondo un rapporto da definire caso per caso vista la variabilità dell'assorbimento transdermico ( in genere sino a 30-40 mg di morfina cloridrato, pari a 100 mg di morfina solfato si può impiegare un cerotto da 25µg /ora.

### **ESEMPI DI TRATTAMENTO DEL DOLORE ACUTO**

Pazienti in trattamento con morfina orale:

Morfina gtt: 1/6 (circa il 20%) della dose totale assunta nelle 24h. Oppure, se la via orale non è praticabile: Morfina SC 3-6% della dose totale di morfina *orale* assunta nelle 24h. La via s.c. ha una maggiore rapidità di azione.

Pazienti già in trattamento con morfina s.c.:

1/6 (circa il 20%) della dose totale assunta nelle 24h.

Pazienti in trattamento con farmaci del secondo gradino:

lo stesso farmaco alla dose uguale alla dose giornaliera/numero di somministrazioni nelle 24 h. Oppure morfina 10 mg (8gtt). Si può valutare l'opportunità di passare a una terapia di fondo con morfina orale.

Pazienti in trattamento con Fentanil TTS:

morfina gtt o sc alla dose del 20% delle dose equianalgesica. Oppure Fentanil OTFC, formulazione ad assorbimento trans-mucoso da utilizzare come un lecca-lecca, che agisce in 5-15 m' ed ha una durata di 2 ore.