PRINCIPALI SINTOMI IN CURE PALLIATIVE

Sommario

DOLORE

Ansia

Astenia

Delirium

Depressione

Diarrea

Dispnea

Emesi

Ipertensione endocranica

Mucosite

**OCCLUSIONE INTESTINALE**

Prurito

Singhiozzo

Stipsi

Tosse

Dolore

**DEFINIZIONE**

“E’ una sgradevole esperienza sensoriale ed emozionale associata ad un danno tissutale attuale o potenziale o descritto come tale”

IASP (International Association for the Study of Pain 1980).

Classificazione eziopatogenetica del dolore (da Orlandini 2005)

1. **TISSUTALE**

 a) superficiale -cutaneo

 -mucoso

 b) profondo -viscerale

 -somatico: muscoloscheletrico

 nerve trunk pain

2. **NEUROPATICO**

a) periferico -da persistente ipereccitabilità dei neuroni

 -da dismielinosi-neuroma

 -da deafferentazione

 b) centrale

3. **PSICOGENO**

4. **CRONICO**

**2)** **BREVE CLASSIFICAZIONE FISIOPATOLOGICA DEL DOLORE**

**DOLORE PRIMARIO**: la lesione algogena rispecchia la sede del dolore e si divide in

✓ **dolore tissutale superficiale**: può essere cutaneo o mucoso:

la cute (o mucosa) è danneggiata, il dolore è avvertito superficialmente con una distribuzione ben definita, ha carattere urente o puntorio, non è associato a deficit sensitivo-motori né ad alterazioni dei riflessi osteotendinei, si può rilevare allodinia superficiale dinamica, statica e termica (es. ustioni, odontalgie. . . );

✓ **dolore tissutale profondo viscerale**: la cute è integra; il dolore ha distribuzione localizzata o strutturata ma mal definita, ha carattere sordo, cupo o gravativo, non è associato a deficit sensitivo-motori né ad alterazioni dei riflessi osteotendinei, si può rilevare allodinia profonda nella sede del viscere, si accompagna a malessere generale e a riflessi autonomici (sudorazione, nausea, vomito, variazioni P.A. e F.C. (es. colica a partenza da organi viscerali, flogosi. . .);

✓ **dolore tissutale profondo somatico-muscoloscheletrico**: la cute è integra, il dolore ha distribuzione ben localizzata, ha carattere gravativo e/o costrittivo, non è associato a deficit sensitivo-motori né ad alterazioni dei riflessi osteotendinei, si può rilevare allodinia profonda (es. osteoartrosi, artrite. . .);

✓ **dolore tissutale profondo somatico-nerve trunk pain**: la cute è integra, il dolore ha distribuzione ben localizzata lungo il decorso di un nervo (se ne interessa un tratto breve), pseudometamerica (se ne interessa un tratto esteso), ha carattere gravativo e/o costrittivo, non è associato a deficit sensitivo-motori né ad alterazioni dei riflessi osteotendinei (attenzione ad eventuale componente neuropatica associata), si può rilevare allodinia profonda (es. lombosciatalgia. . . );

✓ **dolore neuropatico centrale**: la cute è integra, vi è rilievo anamnestico di lesione del SNC (lesione vascolare) la distribuzione è ben localizzata (cordonale o somatotopica centrale), interessa contemporaneamente i tessuti superficiali e profondi compresi i visceri, è associato a deficit sensitivo-motori ed alterazioni dei riflessi osteotendinei; si può rilevare allodinia superficiale dinamica;

✓ **dolore neuropatico periferico da persistente ipereccitabilità dei nocicettori**: la cute è integra, vi è rilievo anamnestico di un danno tissutale nella sede del dolore, la distribuzione è ben localizzata, ha carattere urente e/o disestesico, non è associato a deficit sensitivo-motori né ad alterazioni dei riflessi osteotendinei, si può rilevare allodinia superficiale statica e termica per il caldo;

✓ **dolore neuropatico periferico da dismielinolisi-neuroma**: vi è rilievo anamnestico di una lesione del sistema nervoso periferico distalmente al ganglio della radice dorsale, la distribuzione è ben localizzata, ha carattere uniforme (urente e/o disestesico) o parossisitico (folgorante e/o pugnalata), è associato a deficit sensitivo-motori e ad alterazioni dei riflessi osteotendinei (es. nevralgia del trigemino);

✓ **dolore neuropatico periferico da deafferentazione**: vi è rilievo anamnestico di una lesione del sistema nervoso periferico a livello radicolare, la distribuzione è ben localizzata, ha carattere uniforme (urente e/o disestesico) o parossisitico (folgorante e/o pugnalata), è associato a deficit sensitivo-motori e ad alterazioni dei riflessi osteotendinei lievi (es. nevralgia post-herpetica).

**3) DEFINIZIONE DEL DOLORE EPISODICO INTENSO**

il DEI (dolore episodico intenso) o breakthrough pain è la definizione di un dolore transitorio acuto di breve durata che si instaura su un dolore persistente di base altrimenti stabile perché controllato da un’adeguata terapia antalgica.

Il DEI insorge rapidamente (meno di 3 min.), ha un’intensità elevata, ma breve durata (in media circa 30 min.).

SCALA DI VALUTAZIONE

La più semplice e la NRS o scala di quantificazione numerica



 SCALA OMS PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO ONCOLOGICO


#

**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).

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

**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 (compresse 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*.*

 **1. MORFINA**

Rappresenta ancora oggi l’analgesico 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 (μ, δ, κ). 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. E’ 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**

7

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®, Skenan®, Twice® 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.

8

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 dal la 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 μ. 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, comparendo 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).

**3. OSSICODONE**

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

L’ossicodone è un oppioide semisintetico che ha un’ elevata affinità per i recettori μ, κ e δ 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 /NALOXONE**

**Targin cps 5/2.5 , 10/5 , 20/10, 40/20**

Targin è una associazione di ossicodone e naloxone a dosaggio variabile, registrata nel trattamento del dolore grave tramite procedura di mutuo riconoscimento. L'ossicodone è un oppioide semisintetico agonista puro dei recettori mu e kappa del cervello, del midollo spinale e degli organi periferici. Rappresenta una alternativa alla morfina orale di pari efficacia e tollerabilità nel trattamento del dolore grave. La stitichezza è uno dei più frequenti effetti indesiderati degli oppioidi per il quale non si instaura tolleranza; è legato all'attivazione dei recettori mu intestinali che si traduce in una riduzione della motilità e della peristalsi gastrointestinale, in una diminuzione delle secrezioni e in un aumento dell'assorbimento di liquidi. Naloxone è un antagonista di tutti i tipi di recettori per gli oppioidi. Somministrato per via orale, subisce un metabolismo di primo passaggio epatico che ne riduce la biodisponibilità a meno del 3%, rendendo improbabili effetti clinici a livello sistemico1. Il suo compito è quello di "contrastare la stipsi indotta dall'ossicodone, bloccandone l'azione a livello dei recettori per gli oppioidi del tratto gastrointestinale"1. Nei pazienti con ridotta funzionalità epatica e renale, l'assorbimento sistemico di naloxone aumenta in modo consistente1 e questo può rappresentare un problema in una popolazione anziana.

**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 μ, 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.

**Buprenorfina transdermica**

**Transtec® 35, 52.5, 70 μg/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

**Definizione**

Il dolore episodico intenso (DEI) è un’esacerbazione transitoria severa del dolore in un paziente con un dolore di

base relativamente ben controllato.

**Impatto**

Il DEI, in particolare se intenso e non controllato, diminuisce significativamente la qualità di vita del paziente ed aumenta lo sconforto psicologico e spirituale. Occorre dunque una presa a carico attiva e rapida.

**Prevalenza**

Il DEI è frequente nei pazienti con una malattia progressiva inguaribile in fase avanzata (40 - 80% dei pazienti di

cure palliative).

**Presentazione clinica**

Frequenza e durata: Può variare da poche a numerose volte al giorno e durare qualche secondo fino a diverse

ore.

**Intensità:** Per definizione, molto più intenso del dolore di base e può variare da moderato a molto forte.

**Prevedibilità:** Il DEI è spesso imprevedibile, nel senso che si manifesta senza che ci sia un evento scatenante

specifico. Tuttavia, nel caso del dolore incidente (un tipo di DEI) attività specifiche possono scatenarlo e la sua insorgenza

può essere in questo caso prevista.

**Insorgenza temporale:** Di solito insorge rapidamente ed aumenta d’intensità in modo molto veloce (nel giro di secondi fino a qualche minuto), ma l’insorgenza può essere anche graduale ed aumentare lentamente d’intensità fino a raggiungere il picco dopo alcuni minuti.

Il DEI può essere trattato con oppioidi orali a rapido rilascio o con preparazioni di fentanyl transmucosale o intranasale.

In alcuni casi queste formulazioni sono da preferire perché consentono una più rapida insorgenza dell’analgesia rispetto alle preparazioni orali a rapido rilascio ed hanno una minor durata d’azione

" Oral Transmucosal Fentanyl Citrate

" Effentora – Fentanyl Buccal Tablet

" Abstral – SubLingual Fentanyl

" Instanyl – Intra Nasal Fentanyl Spray

" PecFent – Fentanyl Pectin Nasal Spray

Quando il DEI è prevedibile e/o causato da una manovra invasive, da medicazioni dolorosa, dall’ igiene a letto si può usare la morfina solfato a rapido rilascio (Oramorph) 4gtt = 5mg

**Titolazione**

 **Titolare con morfina a rapido rilascio**

 ( 4 gtt ogni ogni 4 ore e 8 gtt alla sera)

 aumentando gradualmente il dosaggio fino a raggiungere la dose ottimale poi passare alla morfina a lento rilascio

 **SCHEMA DI DOSI EQUI-ANALGESICHE TRA OPPIOIDI**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **TRAMADOLO** | **TAPENTADOLO** | **OSSICODONE** | **Ossicodone/naloxone** | **MORFINA** | **IDROMORFONE** | **FENTANYL** | **BUPRENORFINA** |
| 50 mg |  | 5 mg | 5/2.5 mg | 10 mg |  |  |  |
| 100 mg | 50 mg | 10 mg | 10/5 mg | 20 mg | 4 mg |  |  |
| 150 mg |  |  |  | 30 mg |  |  |  |
| 200 mg  | 100 mg | 20 mg | 20/10 mg | 40 mg | 8 mg | 12 μg/h |  |
| 300 mg | 150 mg |  |  | 60 mg |  |  | 35 μg/h |
| 400 mg | 200 mg | 40 mg | 40/20 mg | 80 mg | 16 mg |  |  |
|  |  |  |  | 90 mg |  | 25 μg/h | 52.5 μg/h |
|  |  |  |  | 100 mg |  |  |  |
|  |  |  |  | 120 mg |  |  | 70 μg/h |
|  |  | 80 mg |  | 160 mg | 32 mg |  |  |
|  |  |  |  | 180 mg |  | 50 μg/h |  |
|  |  |  |  | 270 mg |  | 75 μg/h |  |
|  |  |  |  | 320 mg | 64 mg |  |  |
|  |  |  |  | 360 mg |  | 100 μg/h |  |

**DOSI EQUIANALGESICHE DI MORFINA IN BASE ALLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Morfinaorale | Morfinasottocute | Morfinaendovenosa | Morfina epidurale | Morfina intratecale |
| 10 mg | 5 mg | 3 mg | 1 mg | 0,1 mg |

 **CLASSIFICAZIONE ED UTILIZZO DI FARMACI ADIUVANTI**

gli adiuvanti sono farmaci che contribuiscono all’efficacia del trattamento analgesico e possono essere classificati in:

A- farmaci dotati di attività analgesica intrinseca;

B- farmaci che consentono l’utilizzo a dosi piene degli analgesici classici, opponendosi ai loro effetti collaterali;

C- farmaci con effetto analgesico indiretto per azione su processi morbosi algogeni.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| A- farmaci ad effetto analgesico diretto | B- farmaci ad azione contrastante gli effetti colaterali | C- farmaci ad effetto analgesico indiretto |
| antidepressivi | antiemetici | FANS/antiedemigeni |
| anticonvulsivanti | lassativi | antispastici |
| anestetici locali | stimolanti la minzione | antisecretori |
| corticosteroidi | psicostimolanti | antitussigeni |
| bifosfonati |  | miorilassanti |
| inibitori R NMDA |  | ansiolitici |
| baclofene |  | antidepressivi |
| clonidina |  | antibiotici |
| antistaminici |  | antiacidi |
| neurolettici |  |  |
| progestinici |  |  |

# Ansia

Gravi attacchi di ansia si verificano nel 35% dei pazienti con cancro in fase avanzata.

Prima di trattare escludere : scarso controllo del dolore, ipossia,stato febbrile, ipoglicemia, delirium, ipocalcemia, emorragia, embolia polmonare.

Ricordare che alti dosaggi di corticosteroidi possono scatenare attacchi di panico e i neurolettici determinare acatisia.

In cure palliative le benzodiazepine di scelta sono quelle a breve brevissima emivita

**Farmaco di scelta:** benzodiazepine (bromazepam lorazepam, alprazolam)

**Formulazioni:** gocce, compresse, fiale

**Dosi: Lorazepam (emivita 10 -20 ore)**

Lorans – Tavor cp 1-2.5 mg. ( gtt 20 =1 mg )

 **Bromazepam (emivita 8 -20 ore)**

Lexotan cp 1.5-3-6 mg (gtt 10= 1 mg)

 **Alprazolam (emivita- 6-16 ore)**

 Xanax cp 0.25-0.5-1 mg (gtt.20 =1 mg)

**Farmaco di seconda linea:** neurolettici (quando le benzodiazepine non sono sufficienti e/o ci sono sintomi di delirio)

 Aloperidolo :0.5 – 1-5 mg x 4 volte/die

Valutare anche : serotoninergici (non attivanti)

 Citalopram, Escitalopram, Sertralina

* Citalopram: da 10 mg a 60 mg die
* Sertralina: da 25 mg a 200 mg die
* Escitalopram: da 5 mg a 20 mg die

# Astenia

Uno dei sintomi più comuni del cancro in fase avanzata, è multifattoriale (sia correlata al cancro che a depressione, anemia, allettamento, farmaci, disturbi metabolici…).

Escludendo i fattori reversibili (anemia, ipopotassiemia, ipercalcemia, insonnia ….)

**Farmaco di scelta:** Megestrolo Acetato, Desametasone, Prednisone, Metilprednisolone

**Formulazioni:** compresse, gocce, fiale, fialoidi

**Dosi:**

* Megestrolo Acetato (nota 28 ): da 160 a 320 mg die
* Desametasone: da 4 a 8 mg die
* Prednisone: da 25 a 50 mg die
* Metilprednisolone: da 16 a 32 mg die

**Note:** il megestrolo acetato agisce dopo 2-3 settimane e il suo effetto perdura nel tempo mentre i cortisonici agiscono rapidamente ma perdono efficacia dopo 2-3 settimane.

Attenzione all’uso di megestrolo in pazienti con elevato rischio trombotico

#

# Delirium

Stato confusionale acuto derivante da un’alterazione globale delle funzioni mentali che ha come elementi fondamentali :disturbo di coscienza, alterazione delle facoltà cognitive, ad insorgenza rapida con eziologia organica.

Ha elevata incidenza (90 – 95%) nelle fasi che precedono la morte.

Eziologia multifattoriale . E’ da trattare solo se ipercinetico

**Farmaco di scelta:** Aloperidolo

**Formulazioni:** gocce, compresse, fiale

**Dosaggio :** Aloperidolo: da 2 a 30 mg al bisogno die

Altri farmaci :

* Promazina: da 25 mg a 100 mg die
* Lorazepam: da 0.5 a 1 mg ogni 4 ore
* Quetiapina: da 25 a 100 mg die

# L’ aloperidolo può essere utilizzato sottocute sia in 3 somministrazioni giornaliere (1/2 o 1 fiala) sia in pompa elastomerica in infusione continua associata a delorazepam 2 mg o trazodone 50mg

# Depressione

# Ha una frequenza del 15 – 25% rispetto al 6% della popolazione generale

**Farmaco di scelta:** Citalopram, Escitalopram, Sertralina, Mirtazapina

# Formulazioni: gocce, compresse

**Dosi:**

* Citalopram: da 10 mg a 60 mg die
* Sertralina: da 25 mg a 200 mg d
* Escitalopram: da 5 mg a 20 mg die
* Mirtazapina: da 15 mg a 45 mg die

**Farmaco di seconda linea:** Venlafaxina, Duloxetina, Trazodone

**Formulazioni:** compresse, gocce, fiale

**Dosi:**

* Venlafaxina: da 75 a 300 mg die
* Duloxetina:60 mg die
* Trazodone: da 75 a 300 mg die
* Se la componente ansiosa è nulla o bassa : Seroxat, duloxetina
* Se c’è componente di inibizione: Prozac, Seroxat
* Se c’è alta componente ansiosa :Laroxil, Seropram, Anafranil, Zoloft,venlafaxina
* Se ansia persistente : associare benzodiazepine o neurolettici sedativi
* Se associata insonnia : associare ipnoinducente

#

# Diarrea

Si ha diarrea nel 5- 10% dei pazienti con cancro in fase avanzata.

Occlusione intestinale intermittente ,Enterite post – attinica ,Chemioterpia (in particolare 5- FU) ,Post- chirurgica, insufficienza pancreatica (steatorrea: da trattare con enzimi pancreatici), carcinoidi, infezione batterica

**Farmaco di scelta:** Loperamide

**Formulazioni:** compresse

**Dosi:**

* Loperamide: 4 mg dopo la prima scarica, aggiungendo 2 mg dopo ogni episodio fino ad un massimo di 16 mg die

**Farmaco di seconda linea:** Octreotide

**Formulazioni**: fiale

* Octreotide: 0,1-0,2 mg sottocute ogni 8 ore

Forme particolari :

* insufficienza pancreatica (steatorrea: da trattare con enzimi pancreatici)
* Pseudo - diarrea (impattamento fecale in pazienti che utilizzano oppioidi : non trattarla come diarrea) ,

#

# Dispnea

Può essere presente nel 70% dei pazienti oncologici terminali

Cause : ostruzione neoplastica del bronco, sostituzione del parenchima polmonare, versamento pleurico, linfangite carcinomatosa, ascite che spinge in alto il diaframma, fibrosi attinica bronchiale, embolia polmonare, polmonite anemia …

Bisogna rimuovere la causa per quanto possibile e se ciò non fosse possibile :

**Farmaco di scelta:** Morfina cloridrato, fentanyl tranmucosale

**Formulazioni:** gocce, fiale, cpr

**Dosi:**

* Morfina: da 5 mg a 10 mg sottocute oppure 1 fiala da 10 mg per aerosol ripetibile ogni 4 ore

Il razionale della morfina in aerosol è la presenza a livello dei bronchi di recettori per gli oppioidi. Se sibili aggiungere salbutamolo 0.5 ml

* Ridurre l’ansia correlata alla dispnea con basse dosi di benzodiazepine (bromazepam/ lorazepam/ alprazolam)
* Fentanyl transmucosale 100 microgrammi sublinguale al bisogno (max 5)

#

# Emesi

Nausea e vomito sono presnti nel 60% dei pazienti terminali con particolare prevalenza nel ca. mammario, dello stomaco e in ca. ginecologici.

E’ multifattoriale. Può dipendere da cause fisiologiche (sindrome da stomaco piccolo, stipsi, stasi gastrica, occlusione intestinale, candidosi orale, metastasi cerebrali, epatomegalia, dolore, iperpiressia…) , relativa altrattamento (chemioterapia, radioterapia in particolare all’apparato gastro enterico e al cervello, farmaci …), metabolica (uremia, squilibrio elettrolitico, ipercalcemia, iponatriemia…) psicologica.

**Misure generali sono quindi correggere le cause reversibili, interrompere il trattamento con farmaci emetizzanti, se possibile**

**Farmaco di scelta:** Metoclopramide, Domperidone, Ondansteron

**Formulazioni:** compresse, fiale, soluzione orale

**Dosi:**

* Metoclopramide: da 10 mg a 60 mg die
* Domperidone: da 10 mg a 60 mg die
* Ondansetron: da 4 mg a 32 mg die

**Farmaco di seconda linea:** Levosulpiride, Aloperidolo, Desametasone

**Formulazioni:** compresse, gocce, fiale

**Dosi:**

* Levosulpiride: da 25 mg a 75 mg die
* Aloperidolo: 5 mg die
* Desametasone: da 4 mg a 8 mg die

#

# Ipertensione endocranica

Aumento di pressione endocranica dovuto o al tumore cerebrale primitivo o alle metastasi (soprattutto da ca. polmone, mammella, tratto gastroenterico, melanoma…) con conseguente formazione di edema.

Sintomi costanti sono cefalea, astenia, disordini della deambulazione, crisi convulsive, disturbi visivi. Si può essere comparsa di emiparesi e di alterazioni cognitive.

**Farmaco di scelta:** Desametasone, Mannitolo

**Formulazioni:** fiale, flaconi

**Dosi:**

* Desametasone: da 8 mg a 64 mg
* Mannitolo al 18%: 100 ml x 4 volte die

(se non è possible : Mannitolo 250 ml 1 flac/die)

Il mannitolo va somministrato veloce.

#

# Mucosite

Cause di mucosite nel paziente oncologico sono soprattutto radioterapia e chemioterapia.

Misure generali da consigliare : cibo a temperatura ambiente, evitare cibo speziato e acido, preferire cibi freddi e morbidi, cura del cavo orale con spazzolini morbidi e colluttori non alcolici, sciacqui con idrossido di alluminio e magnesio in sospensione

**Farmaco di scelta:** Benzidamina, Nistatina, Fluconazolo, Itraconazolo, Flumetasone

**Formulazioni:** colluttorio, compresse, soluzione orale, fiale, pomata

**Dosi:**

* Benzidamina: 10 ml fino a 4 volte die per sciacqui orali
* Nistatina: 6 ml 4 volte die
* Fluconazolo: da 50 mg a 100 mg die per os
* Itraconazolo: 100-200 mg 2 volte die
* Flumetasone: pomata da una applicazione fino a 5 applicazioni die

#

# Occlusione intestinale

Particolarmente comune nei paz. con ca.ovarico e del colon –retto

E’ causato da : Tumore primario (occlusione ab intrinseco e ab estrinseco), intussuscezione, aderenze, danno da radiazioni, oppioidi.

A grosse linee distinguiamo :

* Subocclusione
* Occlusione reversibile

 irreversibile

* occlusioni alte (intenso dolore colico, vomito precoce e profuso, tendenza alla disidratazione,addome non disteso)
* occlusioni basse( dolore colico meno intenso, vomito tardivo o assente, addome molto disteso e timpanico)

**DOLORE**

* COLICO (75% delle occlusioni) : dolore crampiforme parossistico , + alta l’occlusione + forte il dolore, assente nell’ileo dinamico. Risponde poco agli oppioidi e meglio agli antispastici (Butilbromuro di joscina 40-180 mg/24hr in sottocutanea continua)
* CONTINUO (90%) dolore costante prodotto dalle compressione della massa tumorale, dallo stiramento della glissoniana epatica o dalla compressione addominale. Responsivo alla morfina (Morfina cloridrato 20 - 60 mg/24hr in sottocutanea continua incrementabili fino al controllo del dolore)

**VOMITO**

Sono da utilizzare i farmaci antisecretori

* Butilbromuro di joscina 40-180 mg/24hr in sottocutanea continua
* Octreotide 0.2 mg. Sc. x 3/die
* Nelle occlusioni alte i farmaci antisecretori molto spesso falliscono per la presenta di notevoli quantità di secrezioni ed in quel caso è indicato il SNG

# Prurito

Si ha nel 5 – 12% dei pazienti oncologici. Le cause più comuni son : xerosi della cute, cute macerata e umida, dermatite da contatto, farmaci (oppioidi), insufficienza renale cronica, malattia epatobiliare ostruttiva, infiltrazione cutanea tumorale.

**Farmaco di scelta:** Clorfenamina, Idroxizina

**Formulazioni:** gocce, compresse, fiale

**Dosi:**

* Clorfenamina: 4 mg per os fino a 4 volte die oppure 10 mg im fino a 2 volte die
* Idroxizina: da 25 mg a 50 mg ogni 6-8 ore

**Note:** se colestasi, indicata colestiramina sospensione orale, 4 grammi 1-2 volte die

Sintomo considerato di difficile risoluzione

# Singhiozzo

Il singhiozzo del paziente terminale è di solito persistente e/o intrattabile e può determinare disidratazione, perdita del sonno, esofagite.. E’ di difficile trattamento.

**Farmaco di scelta:** Metoclopramide, Promazina, Clorpromazina, Baclofene, Aloperidolo

**Formulazioni:** compresse, gocce, fiale, soluzione orale

**Dosi:**

* Metoclopramide: da 10 mg a 60 mg die
* Promazina: da 25 mg a 100 mg die
* Clorpromazina: da 25 a 50 mg 2-3 volte die
* Baclofene: da 10 mg a 75 mg die
* Aloperidolo: da 5 mg a 10 mg die

#

# Stipsi

Molto frequente nei pazienti oncologici .

 Cause sono : farmaci (oppioidi, diuretici, ferro,anticolinergici), dieta ridotta e a basso contenuto di fibre, disidratazione, inattività, compressione intestinale, compressione midollare.

**Farmaco di scelta:** Macrogol, Lattulosio, Lattitolo

**Formulazioni:** soluzione orale, polvere

**Dosi:**

* Macrogol: 13,8 g fino a 3 volte die
* Lattulosio:10 ml fino a 3 volte die
* Lattitolo: 15 ml fino a 3 volte die

****

#

# Tosse

**Farmaco di scelta:** Levodropropizina, Destrometorfano, Morfina, Didirocodeina

**Formulazioni:** gocce, soluzione orale

**Dosi:**

* Levodropropizina: 60 mg fino a 3 volte die
* Destrometorfano: 10-20 mg fino a 4 volte die
* Morfina:da 5 mg a 10 mg per os ogni 4 ore
* Diidrocodeina:20-30 mg massimo ogni 6 ore

**Note:** per i pazienti in terapia con oppiacei usare 1/6 della dose quotidiana dell’oppiaceo in uso; la diidrocodeina viene trasformata enzimaticamente in morfina per cui non è utile la sua associazione con la morfina.

 **ORGANIZZAZIONE DELLA RETE DI CURE PALLIATIVE**

Dal **1 gennaio 2014** gli orari dei medici della rete di cure palliative (hospice e domiciliare) sono così variati:

 **Hospice :** dalle **8** alle **20**, tutti i giorni

 **Rete domiciliare** :

dalle **9** alle **17** dal lunedì al venerdì medico responsabile del caso

 dalle **8** alle **9**, dalle **17** alle **20**, reperibilità telefonica del medico presente in Hospice

nei fine settimana e nei giorni festivi reperibilità dalle 8 alle 20 del medico presente in Hospice

 **(0434/841583 – 584)**

**Fax hospice 0434/841582**

Telefoni cellulari dei medici che seguono la rete domiciliare :

 **dr.ssa Maria Anna Conte** 3204373685

 **dr.ssa Caggegi Maria Agnese** 3346186407

**dr.ssa Thomas Olivia** 3346160148

**dr.ssa Carasel Iulia**  3346188062

**dr. Tesser Giuseppe** 3351736648

**dr. Scopelliti Roberto** 335303164