

GUIDA ALL'USO DEGLI OPPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO

SOMMARIO

Valutazione del dolore nel paziente oncologico	1
Cause del dolore oncologico	1
Il BreakThrough cancer Pain (BTcP)	2
Misurazione e Registrazione	3
Il controllo farmacologico del dolore	4
Terapia multimodale del dolore oncologico.	6
Cenni di farmacologia degli analgesici oppioidi	6
La scelta dell'analgesico oppioide	10
La variabilità individuale	11
Vie di somministrazione dei farmaci oppioidi	12
Criteri essenziali da seguire nel trattamento del dolore correlato al cancro	14

VALUTAZIONE DEL DOLORE NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

Il dolore costituisce uno di sintomi più frequenti nel paziente affetto da neoplasie; la frequenza varia in base al tipo di neoplasia infatti è più bassa nei pazienti affetti da leucemie e linfomi, mentre è molto più elevata nei tumori solidi. Può essere presente in ogni fase della malattia e può persistere anche dopo la remissione della neoplasia.

Per ottenere un efficace controllo del dolore occorre sempre effettuare un'accurata valutazione del dolore, con il fine di identificarne la patogenesi, il tipo e la sede, l'intensità e la temporalità, i fattori scatenanti e quelli attenuanti. Attraverso questa valutazione si ottengono tutte le informazioni riguardo l'interferenza del dolore sull'attività quotidiana, sulla vita sociale e di relazione, sul sonno, sull'appetito, sul tono dell'umore.

Applicando linee guida e raccomandazioni sulla terapia farmacologica con oppioidi per via sistemica si riesce a controllare con successo il dolore nella maggior parte dei pazienti con dolore correlato al cancro.

Spesso i pazienti oncologici lamentano più di una sede di dolore e possono essere presenti più di un tipo di dolore. Ogni tipo di dolore richiede di essere valutato considerando sede e irradiazione, fattori che lo sollecitano e lo alleviano e la temporalità e la sua intensità.

È importante conoscere la stadiazione della malattia neoplastica e gli obiettivi delle cure antitumorali; infatti deve sempre essere impostato un trattamento multidisciplinare e multimodale del dolore, nel quale gli analgesici costituiscono il cardine della terapia.

CAUSE DEL DOLORE ONCOLOGICO

La nuova classificazione del dolore cronico della IASP per l'ICD -11 identifica il dolore cronico correlato al cancro tra le sindromi dolorose croniche secondarie.

La sindrome dolorosa cronica oncologica riconosce fondamentalmente due cause:

- sindromi dolorose direttamente riconducibili al tumore, sia primitivo che metastatico: 70%.

In questi casi il meccanismo patogenetico è da ricondursi all'invasione, compressione ed infiltrazione dei tessuti da parte della massa tumorale;

- sindromi dolorose associate alla terapia antitumorali: 20%.

Ricordiamo che tutte le terapie indirizzate alla cura del tumore (chirurgia, chemioterapia classica e a nuovi target

GUIDA ALL'USO DEGLI OPPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO

molecolari, radioterapia) hanno il dolore tra gli eventi avversi. In questo caso, il dolore può avere insorgenza precoce o tardiva.

Va sottolineato il fatto che il paziente oncologico, in una piccola percentuale di casi (10%) può presentare dolore indipendente dalla malattia oncologica, nella gran parte dei casi preesistente (es. cefalea, dolore muscoloscheletrico, ecc.).

Il dolore cronico oncologico, come tutti i dolori cronici, ha una triplice componente: bio-psico-sociale, pertanto non è valutabile la sola componente fisica disgiunta dal riconoscimento delle altre due.

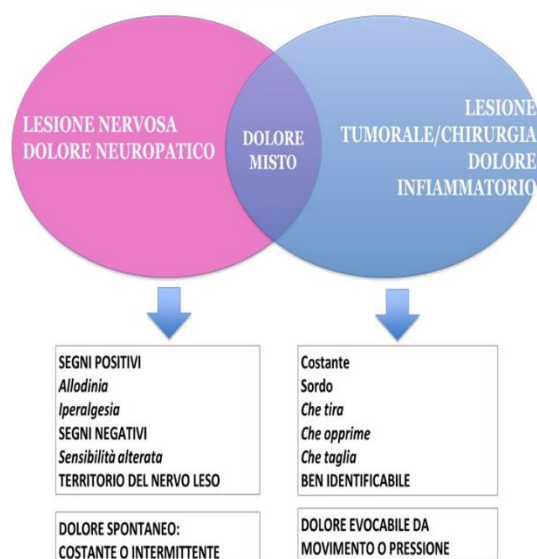
Dal punto di vista eziopatogenetico, il dolore cronico oncologico si suddivide in:

dolore nocicettivo, dovuto a stimolazione continua delle terminazioni nervose libere specificamente deputate alla conduzione degli stimoli dolorosi e presenti pressoché ubiquitariamente in tutti i tessuti, organi ed apparati, che si distingue in: dolore somatico, dovuto a stimolazione di nocicettori delle strutture somatiche come ossa e muscoli e

dolore viscerale, dovuto a stimolazione nocicettori presenti in organi cavi o nella capsula degli organi parenchimatosi; dolore neuropatico, da compressione, infiltrazione, lesione o deficit di conduzione delle strutture nervose (nervi periferici o centrali o plessi).

Clinicamente i due tipi di dolori danno sintomatologie diverse e, dal punto di vista terapeutico, mentre il dolore nocicettivo risponde efficacemente alla terapia analgesica con oppioidi, il dolore neuropatico richiede una terapia specifica. Spesso il dolore oncologico è un dolore di tipo "misto", a componente sia nocicettiva che neuropatica: durante ogni visita algologica, pertanto, è necessario ricercare la presenza di una componente neuropatica del dolore, attraverso l'utilizzo di tool specifico (es. Pain Detect).

EZIOLOGIA



IL BREAKTHROUGH CANCER PAIN (BTCP)

Un'altra considerazione che va fatta a proposito del dolore correlato al cancro è che, accanto al dolore cronico persistente, che deve essere curato con una terapia analgesica appropriata nelle 24 ore mediante un approccio ATC (Around The Clock, ovverossia con farmaci a dosi ed orari fissi) può essere presente anche un dolore acuto, ricorrente più volte nel corso della giornata, il cosiddetto BreakThrough cancer Pain (BTcP), che richiede specifica diagnosi mediante specifico e validato Algoritmo ed appropriata e specifica terapia con oppioidi a rapido onset (Rapid Onset Opioids - ROO).

Il BTcP è definito come "una esacerbazione transitoria del dolore, di intensità moderata-elevata, che insorge, sia

GUIDA ALL'USO DEGLI OPPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO

spontaneamente (BTcP idiopatico), sia a seguito di un fattore scatenante (BTcP prevedibile), in pazienti con dolore oncologico di base mantenuto per la maggior parte della giornata sotto controllo o di intensità lieve mediante terapia con oppioidi".

Riconosciamo un BTcP prevedibile, di tipo volontario (ad es. il dolore incident, legato al movimento nei pazienti affetti da metastasi ossee), non volontario (as esempio correlato a coliche viscerali) e procedurale (ad esempio quello che si presenta in corso di sedute di radioterapia o di medicazioni) ed un BTcP cosiddetto idiopatico, la cui natura eziopatogenetica non è al momento nota.

Il BreakThrough cancer Pain (BTcP) è quindi un problema clinico comune che è associato ad una varietà di complicazioni fisiche, psicologiche e sociali (e ad una diminuzione della qualità della vita). Oltre che individuato con tempismo e precisione, il BTcP va trattato farmacologicamente per migliorare la qualità di vita del paziente. I farmaci ideali per il trattamento del BTcP sono i ROO (Rapid Onset Opioids), tutti a base di Fentanyl ad utilizzo trans mucosale (nasale o orale) che sono in grado di assicurare un'analgesia rapida e di breve durata che meglio si sovrappone alle caratteristiche temporali del BTcP. (cfr. Linee Guida Aiom 2019).

MISURAZIONE E REGISTRAZIONE

La misurazione dell'intensità del dolore è un obbligo di legge (Art. 7 della Legge n. 38/2010) ed è fondamentale e propedeutica sia all'impostazione di un'appropriata terapia, sia al controllo della sua efficacia: la misurazione del dolore è necessariamente soggettiva (ogni essere umano "sente" il proprio dolore in maniera personale e differente), pertanto è indispensabile, per poter riconoscere e gestire al meglio il dolore, credere all'intensità del dolore che il paziente riferisce di provare.

Nel paziente *ambulatoriale*, la misurazione del dolore è propedeutica ad una corretta ed appropriata prescrizione terapeutica e consente, nel corso delle varie visite di controllo, di valutare l'effetto delle terapie prescritte, garantendone il monitoraggio nel tempo.

Se, invece, il paziente è *ricoverato*, il dolore viene considerato, ai fini della rilevazione, come tutti gli altri parametri vitali (pressione, temperatura, ecc.) e, pertanto, deve essere misurato e registrato in cartella clinica, da parte degli infermieri di turno, all'ingresso del paziente in reparto e, per tutta la durata del ricovero, almeno due volte al giorno e, laddove segnalata la presenza di dolore, vanno riportati anche la terapia effettuata e il suo esito. La misurazione del dolore deve essere effettuata anche prima della dimissione del paziente e riportata nella scheda di dimissione. Oltre alla misura dell'intensità, durante la visita medica specialistica, indipendentemente dal setting, si identifica anche la tipologia del dolore e si valuta anche l'impatto che hanno il dolore cronico e gli altri sintomi sulla qualità della vita: a tale scopo può essere utilizzato un questionario validato dall'EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

Fattori prognostici di dolore difficile:

- Pazienti più giovani
- Dolore neuropatico
- Dolore episodico o incident
- Distress psicologico
- Abuso di sostanze stupefacenti, pregresso o in atto, con possibilità di utilizzo inappropriato degli oppioidi o di precoce tolleranza
- Impoverimento cognitivo con difficoltà di valutazione del dolore o ridotta tollerabilità ai trattamenti farmacologici
- Elevata intensità del dolore alla presentazione iniziale

GUIDA ALL'USO DEGLI OPPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO

Esistono diversi tipi di scale di misurazione del dolore, suddivise in due grandi categorie: scale unidimensionali e scale multidimensionali.

Le scale *unidimensionali* (VAS, NRS, VRS) – le più usate – misurano solo l'intensità del dolore, e per la facilità di utilizzo sono un ottimo strumento di autovalutazione: è lo stesso paziente a misurare l'intensità del dolore.

Vediamo le scale di autovalutazione e alcune brevi "istruzioni per l'uso" utili per il primo approccio alla misurazione del dolore.

- **VAS (Scala Visiva Analogica)**
La scala è una retta di 10 cm con due estremità che corrispondono a "nessun dolore" e "massimo dolore" (il massimo di cui si ha avuto esperienza). Quantifica ciò che si percepisce come dolore oppure come sollievo, nel complesso, senza rintracciare quale componente abbia un ruolo maggiore.
- **VRS (Scala verbale)**
La scala verbale semplice, sempre unidimensionale, ripropone l'asta di 10 cm in cui la scelta viene facilitata (ma anche condizionata) dalla presenza di aggettivi che quantificano il dolore. Si ottengono migliori risultati quando vi sono almeno sei livelli di intensità.
- **NRS (Scala Numerica)** Si considera una scala da 0 a 10 in cui a 0 corrisponde l'assenza di dolore e a 10 il massimo di dolore immaginabile.

Le scale *multidimensionali* (Mc. Gill Pain Questionary, Brief Pain Inventory, ecc.) più complete e sensibili, misurano le diverse componenti del dolore (sensoriale, affettiva, cognitivo-valutativa), ma per la loro complessità, sono utilizzate solo in ambito specialistico e nella ricerca clinica

RIASSUMENDO:

La valutazione del dolore anche nel paziente oncologico deve identificare:

- il meccanismo patogenetico del dolore (dolore nocicettivo o neuropatico)
- le caratteristiche temporali (dolore acuto, continuo, episodico, persistente o cronico)
- le sedi e l'irradiazione (in caso di più sedi, classificarle secondo intensità)
- l'intensità del dolore continuo ed episodico mediante la scala NRS
- i fattori che peggiorano il dolore e i fattori in grado di alleviarlo
- la interferenza su n° ore e su qualità del sonno
- la presenza di altri sintomi
- altri bisogni (psico-sociali, economici, di riabilitazione)
- la risposta a precedenti terapie analgesiche in termini di efficacia e di eventuali effetti collaterali

IL CONTROLLO FARMACOLOGICO DEL DOLORE

Eseguita una corretta ed approfondita valutazione del dolore, la scelta basale dell'appropriata terapia analgesica è basata sulla correlazione tra l'intensità del dolore lamentata dal paziente e l'eventuale trattamento analgesico in corso.

La misurazione dell'intensità del dolore avviene mediante l'utilizzo di scale numeriche, verbali o visive, dove:

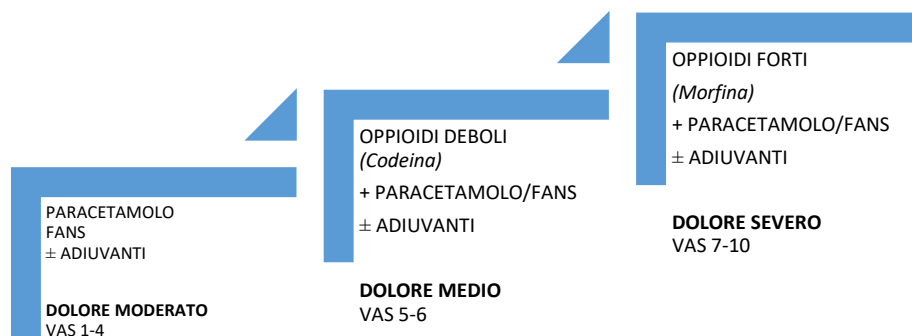
dolore lieve da 1 a 4
dolore moderato da 5 a 6
dolore severo da 7 a 10

Per la terapia del dolore, sono disponibili tre tipi di farmaci analgesici:

- un primo gruppo, i non oppioidi, è rappresentato dall'acido acetilsalicilico (ASA), dagli altri farmaci

GUIDA ALL'USO DEGLI OPPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO

- antinfiammatori non steroidei (FANS) e dal paracetamolo;
- un secondo gruppo comprende gli oppioidi;
- un terzo gruppo comprende alcuni farmaci che non sono generalmente ritenuti degli analgesici e che agiscono come adiuvanti quando somministrati in associazione con i FANS e gli oppioidi, oppure possiedono un'attività analgesica specifica nei confronti di alcuni particolari tipi di dolore.



1. WHO, Cancer pain relief, 1986

Nella prima fase il trattamento inizia con i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e altri non oppioidi (p. es., paracetamolo) per il dolore lieve. Se il dolore persiste e quindi è classificato come dolore moderato, viene iniziata la terapia con oppioidi lievi (p. es., codeina, tramadolo, da soli o in combinazione con paracetamolo). Infine, il terzo passo nel trattamento del dolore grave e persistente della malattia avanzata è l'uso di oppioidi potenti (p. es., morfina, buprenorfina, fentanil, ossicodone, idromorfone e tapentadolo), in combinazione o meno con non oppioidi. Il trattamento farmacologico adiuvante (farmaci antiepilettici, antidepressivi, ansiolitici, ipnoinducanti, cortisonici, ecc.) può essere associato a oppioidi e non oppioidi in ogni gradino della scala, al fine di ottenere sollievo dal dolore.

Questa sequenzialità non è un vincolo assoluto: alcune società scientifiche suggeriscono, per il trattamento di dolori moderati, il "salto" del secondo gradino e l'utilizzo di oppioidi forti a basso dosaggio anche per il trattamento del dolore moderato.

Per quanto riguarda la qualità della vita e la completezza del trattamento antalgico, alcuni autori hanno ideato un adattamento della scala analgesica dell'OMS, che introduce il quarto gradino. Quest'ultimo passaggio include vie invasive di somministrazione degli oppioidi (endovenosa e sottocutanea continue) e approcci interventistici (p. es., neuromodulazione perimidollare, neurostimolazione) fortemente consigliati per il controllo del dolore persistente (a prevalentemente componente neuropatica).

La Scala analgesica dell'OMS, proprio per il suo significato intrinseco di terapia rapportata all'intensità del dolore, va interpretata anche in modo bidirezionale, prevedendo, laddove ed allorquando possibile, una regressione del trattamento analgesico in parallelo con la diminuzione del dolore, a seguito, ad esempio, di regressione di malattia in risposta alle terapie antitumorali.

Negli ultimi anni, il concetto di dolore si è evoluto attraverso studi che hanno evidenziato il ruolo delle strutture cerebrali nella genesi e nel mantenimento: è ormai consolidato il concetto che il dolore non è più visto come un'esperienza lineare direttamente indotta da input sensoriali evocati dalla stimolazione di nocicettori, che è più correttamente definito come "Nocicezione", ma come un'esperienza multidimensionale evocata dall'attivazione di un network cerebrale diffuso ("Pain Matrix") che coinvolge una rete neurale ampiamente distribuita nel cervello.

 ASL Nuoro Azienda socio-sanitaria locale	REGIONE SARDEGNA - ASL Nuoro		ALL.2_IO_ OPPIOIDI_ONC O
	PROCEDURA PER LA GESTIONE DEL DOLORE CRONICO MALIGNO E DELLA TERAPIA SINTOMATICA		
GUIDA ALL'USO DEGLI OPPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO			

TERAPIA MULTIMODALE DEL DOLORE ONCOLOGICO.

È ormai ampiamente accettata la visione del dolore cronico oncologico come "malattia biopsicosociale": esperienza individuale unica del paziente con genesi multifattoriale. Il dolore, inoltre, rappresenta un'esperienza dinamica, altamente variabile in maniera spazio-temporale; quindi, non è immaginabile assumere la sua terapia come universalmente applicabile.

Il trattamento della sindrome dolorosa cronica oncologica deve, pertanto, seguire un approccio multimodale e personalizzato, mediante l'utilizzo di agenti farmacologici e non farmacologici, secondo il principio delle linee guida internazionali sulla gestione del dolore cronico e deve basarsi non solo sull'intensità del dolore, ma anche prendendo in considerazione la fisiopatologia del dolore, la complessità dei sintomi, la presenza di comorbidità, il contesto sociale, e il "tempo" della malattia. La personalizzazione della cura del dolore oncologico, presuppone un approccio multidimensionale e multiprofessionale, in cui sono individuabili livelli di cura basali, rappresentati dalle terapie farmacologiche che devono essere patrimonio di tutti i medici che intervengono nel percorso di cura e livelli di cura avanzati, che necessariamente sono ad esclusiva pertinenza specialistica (algologia, radioterapisti, psicologi, fisiatri).

CENNI DI FARMACOLOGIA DEGLI ANALGESICI OPPIOIDI

Tra i sistemi deputati alla trasmissione e modulazione del dolore, il sistema degli oppioidi endogeni (endorfine) è sicuramente quello di maggiore rilevanza. Il termine endorfina significa morfina endogena e indica l'insieme delle sostanze ad azione oppiaceo-simile presenti in vivo e in particolare nel nostro organismo. Il significato funzionale degli oppioidi endogeni è quello di agire nella regolazione di inizio, durata ed entità della percezione dolorosa nell'ambito di meccanismi analgesici endogeni. Esistono tre principali famiglie di endorfine, tutte a struttura peptidica e tutte distribuite nel SNC: le endorfine (beta-endorfine), le encefaline e le dinorfine. Nel SNC sono stati evidenziati almeno quattro tipi di recettori per gli oppioidi endogeni, sui quali agiscono anche gli oppioidi esogeni: i recettori μ (μ), kappa (κ), delta (δ) e il recettore nocicettina/orfanoFQ (NOR). Vi sono recettori identificati in base alla particolare affinità per un oppioide, a loro volta suddivisi in sottotipi (es. μ_1 , μ_2 , δ_1 , δ_2), anche se l'importanza clinica di questi sottotipi non è ancora completamente chiara. Per ogni recettore esistono sostanze agoniste, agoniste parziali e antagoniste. La stessa sostanza che agisce come agonista su di un recettore può avere azione di antagonista su un recettore di un altro gruppo, ed in questo caso viene chiamata sostanza agonista-antagonista.

Esistono diversi modi per classificare gli analgesici oppioidi a seconda che si consideri:
 la loro attività di agonisti, agonisti parziali e agonisti antagonisti;
 l'origine, naturale, semi sintetica e sintetica;
 l'efficacia e il meccanismo d'azione.

Quest'ultima suddivisione, sebbene semplificata, fornisce una classificazione utile nella pratica clinica. Un approccio classico al trattamento del dolore, soprattutto oncologico, è la scala a tre gradini della OMS.

Gli analgesici oppioidi possono essere suddivisi in:

oppioidi per il trattamento del dolore da lieve a moderato: codeina (l'efficacia è molto variabile a causa del polimorfismo genetico del CYP2D6) e tramadolo (meccanismo d'azione misto).

oppioidi per il trattamento del dolore da moderato a intenso: morfina, metadone, ossicodone, idromorfone, fentanyl, buprenorfina (agonista parziale, utilizzabile anche nel dolore di tipo cronico), tapentadolo (meccanismo d'azione simile al tramadolo).

GUIDA ALL'USO DEGLI OPPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO
OPPIOIDI DEBOLI

Si tratta, essenzialmente, di codeina e tramadolo, da soli o in associazione con il paracetamolo. Oltre al vantaggio rappresentato dalla complementarietà del meccanismo di azione, l'associazione oppioidi e Paracetamolo offre anche la possibilità di sfruttare il sinergismo a dosaggi minori per ogni singolo componente con una diminuzione della severità degli eventuali effetti collaterali.

Codeina	<p>La codeina è un profarmaco e deve la sua attività analgesica alla demetilazione epatica ad opera del CYP2D6 e conseguente conversione in morfina. La percentuale di conversione varia notevolmente tra gli individui a causa del polimorfismo genetico del CYP2D6. È associata al paracetamolo nelle preparazioni commerciali più comuni.</p> <p>Viene adoperata nel range di 60-240 mg/die, oltre il quale generalmente se ne suggerisce la conversione con oppioidi più potenti, anche se l'esistenza di un chiaro "effetto tetto" per la codeina è dibattuta.</p> <p>È disponibile in preparazioni per via orale, in associazione fissa con paracetamolo (30 mg di codeina e 500 mg di paracetamolo), e ciò può costituire un limite al suo utilizzo nella pratica clinica a causa della possibile tossicità epatica se vengono assunti più di 3,5 grammi di paracetamolo al giorno. È importante ricordare che la dose massima raccomandata di paracetamolo per gli adulti è generalmente di 4 grammi al giorno e che è fondamentale considerare i fattori di rischio per la tossicità epatica da paracetamolo.</p>
Tramadolo	<p>È un analgesico centrale caratterizzato da una duplice azione: un'attività oppioide (è un agonista debole dei recettori mu) e un'attività di inibizione del reuptake di serotonina e noradrenalina. L'attività analgesica è dovuta principalmente al suo metabolita attivo, l'O-desmetiltramadolo (M1). Come per altri oppioidi, genotipi diversi del citocromo CYP2D6 possono modificare l'efficacia attesa della sostanza. Soggetti che sono metabolizzatori lenti del tramadolo (o con ridotta attività del CYP2D6) usufruiranno di un'analgesia inferiore a parità di dosaggio. Sia il tramadolo che i suoi metaboliti vengono eliminati per via renale. In pazienti con deficit della funzionalità epatica e renale, l'emivita di eliminazione aumenta notevolmente, e gli intervalli di somministrazione dovrebbero di conseguenza essere aumentati. Viene considerato un analgesico per il dolore di intensità da lieve a moderata, con un dosaggio massimo raccomandato di 400 mg/die. Un massimo della dose pari a 400 mg suddivisa in 4 somministrazioni da 100 mg è raccomandata per un adulto con funzionalità epatorenale normale, mentre dosi più basse sono raccomandate per anziani over 75 anni e per i pazienti con funzionalità renale ed epatica compromessa, per ridurre il rischio di convulsioni. Anche somministrato al dosaggio massimo (100 mg ogni 6 ore), il tramadolo non sarà mai potente come la morfina. È disponibile in gocce, compresse, fiale, supposte e in associazione fissa con paracetamolo (37,5 mg/325 mg, orale).</p>

GUIDA ALL'USO DEGLI OPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO
OPIOIDI PER DOLORE DA MODERATO AD INTENSO

Si tratta di oppioidi classificati al terzo gradino della scala OMS: morfina, ossicodone, fentanyl, idromorfone, buprenorfina, metadone.

MORFINA	<p>La morfina presenta una biodisponibilità per via orale variabile, ma può superare il 35% in alcuni individui. La sua emivita è di 2-3 ore, ma la durata dell'effetto può essere più prolungata. L'accumulo è improbabile in pazienti con funzionalità renale normale, ma può verificarsi in caso di somministrazioni ripetute o in presenza di insufficienza renale. A livello epatico, e in misura minore in altri tessuti, la morfina viene glucuronidata con acido glucuronico nelle posizioni 3 e 6, trasformandosi irreversibilmente in morfina-3-glucuronide (M3G) e morfina-6-glucuronide (M6G). Solo una piccola parte (circa il 10%) viene eliminata immodificata nelle urine. La M3G, prodotta in grosse quantità, è inattiva sui recettori oppioidi, ma è neuroeccitatoria e può causare iperalgesia e miosi. La M6G è un metabolita attivo con una potenza analgesica superiore a quella della morfina stessa e contribuisce in modo significativo all'attività clinica globale della morfina, in particolare nelle somministrazioni prolungate. L'azione globale della morfina quindi è dettata dalla presenza contemporanea di più sostanze, almeno per somministrazioni croniche, che possono produrre attività differenti secondo le capacità individuali di metabolizzare le quote in un senso o nell'altro. I metaboliti sono sostanze idrofile e vengono eliminate principalmente per via renale. L'accumulo di queste sostanze in presenza di una clearance renale ridotta pone dei problemi rilevanti in termini di induzione di tossicità per somministrazioni ripetute. L'insufficienza renale condiziona fortemente l'attività della morfina, amplificandone gli effetti e aumentando la suscettibilità clinica, non tanto per la molecola progenitrice, quanto per la difficoltosa eliminazione dei metaboliti. Una ridotta attività epatica può influire sul metabolismo della morfina, ma l'impatto è generalmente meno significativo rispetto all'insufficienza renale. Il rapporto di equianalgesia con la via parenterale è approssimativamente di 1:3, ma può variare a seconda del paziente e della via di somministrazione. Esistono varie formulazioni di morfina per via orale (a rilascio immediato e prolungato, sciroppi, sospensioni) e in fiale per via parenterale.</p>
OSSICODONE	<p>L'ossicodone è un oppioide semisintetico che si differenzia dalla morfina per delle particolarità farmacocinetiche e farmacodinamiche. La biodisponibilità per via orale è notevolmente superiore (superiore al 60%). È metabolizzato sia dal citocromo CYP2D6, principalmente a ossimorfone, sia dal CYP3A4 a norossicodone. L'ossimorfone presenta una notevole attività analgesica ed una maggiore affinità con il recettore μ, anche se prodotto solo in quantità variabili (dipendenti dal genotipo CYP2D6 dell'individuo), con una media di circa il 10% della sostanza progenitrice. Esistono soggetti che hanno scarsa propensione a sintetizzare ossimorfone per una ridotta attività dell'enzima CYP2D6 (metabolizzatori lenti). Il norossicodone ha una minima attività oppioide. L'ossicodone interagisce con altri farmaci che in comune vengono metabolizzati dallo stesso sistema di citocromi. Considerata la via metabolica, possono essere previste delle possibili interazioni farmacocinetiche (ad esempio con la fluoxetina, un inibitore del CYP2D6, o con induttori del CYP3A4 come la rifampicina). I metaboliti sono molecole polari che vengono eliminate per via renale. L'eliminazione del farmaco o dei suoi metaboliti può pertanto essere compromessa in presenza di disfunzioni renali ed epatiche, anche se l'insufficienza renale ha un impatto maggiore. Il profilo degli effetti collaterali si sovrappone a quello della morfina. L'ossicodone possiede una potenza maggiore, rispetto alla morfina somministrata per os, di circa 1,5 volte, grazie alla maggiore biodisponibilità per via orale. È disponibile per via orale in compresse a lento rilascio a dosaggi variabili, da 5 a 80 mg, in combinazione con il Naloxone (in rapporto 2:1) per ridurre l'incidenza della stipsi da oppioidi e scoraggiare l'abuso, ed anche in associazione con una dose fissa di paracetamolo (es. 325 mg o 400 mg).</p>
FENTANYL	<p>Il Fentanyl viene utilizzato nella terapia del dolore cronico nella formulazione a cerotti per utilizzo transdermico. La via transdermica è attuabile con farmaci molto potenti e liposolubili, proprietà che favoriscono il passaggio attraverso la barriera cutanea. Il fentanyl è 80-100 volte più potente della</p>

GUIDA ALL'USO DEGLI OPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO

	<p>morfina per via endovenosa. La conveniente modalità d'uso, con la dismissione attraverso un sistema transdermico, lo ha reso uno dei farmaci più popolari. Il farmaco viene trasformato principalmente in norfentanil, un metabolita minimamente attivo, ed eliminato per via urinaria. Solo una piccola percentuale del farmaco viene eliminata imm modificata nelle urine; la maggior parte viene metabolizzata a norfentanil e altri metaboliti, che vengono poi escreti per via renale. Pertanto, pone limitati problemi nell'insufficienza renale di minore entità. E' disponibile in dosaggi da 12,5 mcg/h a 100 mcg/h. Il sistema transdermico va sostituito ogni 3 giorni, anche se alcuni pazienti possono richiedere intervalli di sostituzione più brevi (48-60 ore) in base alla risposta individuale. La latenza d'azione è abbastanza lunga, raggiungendo una concentrazione plasmatica relativamente stabile dopo circa 12-24 ore, per cui è indispensabile prevedere l'assunzione di altri analgesici in questo intervallo. La sostanza viene a concentrarsi nel tessuto sottocutaneo, dove si deposita per essere successivamente immessa nel circolo sistemico. Naturalmente tale latenza viene abolita per le somministrazioni successive grazie al deposito sottocutaneo della sostanza che funziona da intermediario per l'assorbimento plasmatico. 25 mcg/h di fentanyl per via transdermica sono equi-analgesici a circa 60 mg di morfina per os, anche se la conversione può variare tra i pazienti e deve essere gestita con cautela.</p> <p>Nell'utilizzo vanno considerate alcune precauzioni: evitare l'utilizzo in caso di febbre, poiché potrebbe verificarsi un incremento dell'assorbimento del farmaco e quindi un possibile sovradosaggio; verificare sempre che il sistema transdermico sia ben aderente alla cute in tutta la superficie di applicazione; non utilizzare quando sono richieste frequenti variazioni di dosaggio (dovrebbe essere usato solo a terapia oppiacea stabilizzata); ricordare che dalla rimozione del cerotto il decadimento della concentrazione plasmatica del farmaco perdura per almeno 12-24 ore. Il Fentanyl è disponibile anche in formulazioni a rapido onset (Rapid Onset Opioid, ROO) somministrate per via transmurale orale o nasale, con indicazione per il trattamento del BreakThrough cancer Pain (BTcP). Tale modalità di erogazione permette il rapido e completo assorbimento del farmaco.</p>
IDROMORFONE	<p>L'idromorfone è un oppioide a breve emivita, analogo strutturalmente alla morfina. Viene assorbito efficacemente per via orale e va incontro ad un metabolismo di primo passaggio epatico con la produzione di metaboliti coniugati di tipo idrosolubile, che tendono ad accumularsi in presenza di scarsa funzionalità renale, e di diidromorfina, un metabolita attivo. L'accumulo di diidromorfina può contribuire agli effetti avversi in pazienti con insufficienza renale. La sua biodisponibilità orale si aggira intorno al 30-60%. Risulta da 5 a 8 volte più potente della morfina. Dal punto di vista della farmacocinetica presenta delle analogie con la morfina, con effetti collaterali sovrapponibili. È disponibile sia in formulazioni a rilascio immediato che a lento rilascio. La formulazione a lento rilascio (24 ore) è disponibile nei dosaggi 4, 8, 16, 32 e 64 mg.</p>
BUPRENORFINA	<p>La Buprenorfina viene utilizzata nella terapia del dolore cronico nella formulazione a cerotti per utilizzo transdermico.</p> <p>La buprenorfina è un analgesico oppioide derivato dell'oripavina. Sintetizzata dalla tebaina, è metabolizzata nel fegato. Viene trasformata in prodotti di coniugazione e norbuprenorfina, una sostanza idrosolubile eliminabile per via renale. A differenza di quanto precedentemente ipotizzato, la norbuprenorfina ha dimostrato di avere una certa attività analgesica, sebbene inferiore a quella della buprenorfina stessa. Pertanto, la buprenorfina può essere somministrata in presenza di una ridotta funzionalità renale, anche se con cautela. La buprenorfina presenta delle caratteristiche differenti nei riguardi del comportamento verso il recettore; infatti, si comporta come agonista verso recettori μ e come debole antagonista verso recettori κ. La sua attività intrinseca debole ha suggerito una minore efficacia rispetto agli altri oppioidi, facendola considerare un agonista parziale. Studi più recenti hanno minimizzato l'effetto tetto per le dosi terapeutiche normalmente adoperate nel dolore non neoplastico,</p>

GUIDA ALL'USO DEGLI OPPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO

	<p>generalmente comprese sotto i 2 mg/die [citare studi, se possibile], sebbene sia importante considerare che tale effetto esiste. È necessario prestare attenzione al rischio di indurre crisi di astinenza se somministrata in concomitanza con morfina o altri agonisti oppioidi completi durante il passaggio da un farmaco all'altro. È stata formulata con un sistema trans-dermico, a vari e crescenti dosaggi, in base al farmaco rilasciato nell'unità di tempo:</p> <p>5, 10 e 20 mcg/h cerotti transdermici, da sostituire ogni sette giorni;</p> <p>35, 52,5, 70 mcg/h cerotti transdermici, da sostituire al massimo ogni tre o quattro giorni, a seconda del prodotto specifico.</p>
METADONE	<p>Il metadone presenta una disponibilità orale elevata, pari a circa l'80%. È contraddistinto da una lunga e variabile emivita di eliminazione (18-36 ore), e la durata dell'analgesia può variare significativamente da paziente a paziente e dipendere dalla dose.</p> <p>Una somministrazione prolungata pertanto, in mancanza di un monitoraggio della risposta clinica, può condurre a fenomeni di accumulo, sino al raggiungimento della fase di stabilizzazione plasmatica, quando la stessa quantità di farmaco somministrata viene eliminata. Il metadone viene metabolizzato principalmente nel fegato attraverso il sistema enzimatico del citocromo P450 (in particolare CYP3A4 e CYP2B6) tramite N-demetilazione. Il principale metabolita è l'EDDP (2-etilidene-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina), che è inattivo. L'eliminazione avviene principalmente per via renale, ma una parte significativa viene escreta anche nelle feci attraverso la bile.</p> <p>Pertanto non risente in maniera determinante di una diminuita funzionalità renale. Al contrario, condizioni di scarsa attività epatica comportano maggiori probabilità di accumulo. Il rapporto di potenza con la morfina è abbastanza variabile e certamente non si tratta di farmaci equipotenti. Per queste caratteristiche l'uso del metadone richiede un dosaggio iniziale molto basso da rivalutare nel tempo secondo la risposta clinica.</p>
TAPENTADOLO	<p>È un analgesico centrale caratterizzato da una duplice azione: un'attività oppioide, agonista dei recettori μ, ed una attività di inibizione del reuptake della noradrenalina.</p> <p>Tale meccanismo d'azione duale consente, da un lato di migliorare l'efficacia analgesica dell'oppioide, implementando i meccanismi endogeni discendenti di modulazione del dolore ed avendo anche una parziale efficacia sulla componente neuropatica del dolore, e dall'altro, di minimizzarne gli effetti collaterali. Sono disponibili solo preparazioni a lento rilascio somministrabili per via orale, da 25, 50, 100 e 200 mg. La dose iniziale è compresa tra 50-100mg per os ogni 12 h, con un massimo dosaggio pari a 500mg/die.</p>

LA SCELTA DELL'ANALGESICO OPPIOIDE

Esiste sempre un parallelismo tra la definizione dell'intensità del dolore e la scelta del trattamento farmacologico. Alcuni oppioidi, quali ad esempio la morfina, agiscono mimando gli effetti indotti da alcuni composti prodotti dalle cellule animali indicati con il termine di peptidi endogeni oppioidi o sistema degli oppioidi, la cui natura chimica, proprietà biochimiche e distribuzione anatomica sono oggi ben definite. Le diverse funzioni di questo sistema, componenti del quale sono gli agonisti naturali dei recettori degli oppioidi, includono: il controllo sensoriale, rilevante nella inibizione della risposta a stimoli dolorosi, la capacità di modulare le funzioni gastro-intestinali, endocrine ed autonome, il controllo degli stati emozionali, capacità cognitive attraverso la modulazione dell'apprendimento e della memoria. Tutti gli analgesici oppioidi si legano a recettori altamente specifici μ (μ), κ (κ) e δ (δ), localizzati in diverse aree cerebrali, particolarmente nella sostanza grigia peri-aqueduttale e nel midollo spinale. Dal legame con il recettore scaturiscono tutte le azioni biologiche di questi farmaci: quella analgesica, nel nostro caso l'effetto terapeutico ricercato, ma anche quelle a carico di organi e apparati che costituiscono gli effetti collaterali indesiderati. I differenti profili farmacologici (intensità e durata d'azione, effetti collaterali) degli analgesici oppioidi sono determinati dalla differente capacità di interagire con i singoli recettori e sottotipi recettoriali. Rispetto al tipo di rapporto che si instaura tra oppioide e recettore si distinguono:

GUIDA ALL'USO DEGLI OPPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO

Agonisti puri	morfina, metadone, fentanyl, codeina, tramadolo, idromorfone, ossicodone	Gli oppioidi agonisti puri riescono ad attivare massimamente i recettori, non possiedono effetto tetto e la loro azione analgesica aumenta in modo lineare con l'aumento della dose
Agonisti parziali	buprenorfina	Gli oppioidi agonisti parziali riescono ad attivare in modo sub-massimale il recettore.
Agonisti-antagonisti	pentazocina	Gli oppioidi agonisti antagonisti agiscono su diversi recettori comportandosi da agonisti su alcuni e da antagonisti su altri.
Antagonisti	naloxone, naltrexone	Gli oppioidi antagonisti si legano al recettore bloccandone l'attività o scalzando l'agonista che lo occupa

La velocità di distacco del farmaco dal recettore è uno dei fattori determinanti la durata d'azione. La pratica clinica indica che le dosi di oppioidi necessarie ad alleviare il dolore variano da individuo a individuo, ma anche che questa variabilità dipende:

- dalla differente biodisponibilità delle diverse molecole;
- dalla diversa intensità degli stimoli dolorosi;
- dal diverso metabolismo;
- dal differente trasporto attraverso la barriera emato-encefalica.

LA VARIABILITÀ INDIVIDUALE

Un analgesico oppioide deve lasciare il plasma per poter produrre la sua azione farmacologica, diffondersi nei tessuti e raggiungere i recettori specifici per esplicare la sua azione farmacologica. Diversi fattori influenzano il percorso del farmaco sino al sito d'azione:

- il pH del plasma;
- la capacità del farmaco di legarsi con i vari elementi circolanti (es. proteine plasmatiche)
- la liposolubilità del farmaco.

Nel plasma solo la frazione del farmaco non legata e non ionizzata può abbandonare il circolo, determinando così il gradiente di concentrazione iniziale e quindi la velocità di diffusione. Più è alta la frazione di diffusione nel plasma e più è elevata la solubilità nei lipidi, tanto più rapidamente la molecola raggiungerà il cervello. Queste caratteristiche condizionano anche la velocità con la quale l'oppioide lascia il cervello, man mano che la concentrazione plasmatica del farmaco si abbassa in conseguenza dell'eliminazione e della sua biotrasformazione. Molti oppioidi vengono metabolizzati a livello epatico da proteine dotate di attività enzimatica facenti parte della famiglia dei citocromi P450, in particolare da CYP3A4 e CYP2D6.

Variabilità individuale Anche se i meccanismi recettoriali sono comuni, essi sono sottoposti ad una serie di variabili individuali che modificano il rapporto tra dose somministrata ed effetti clinici:

- variabilità genetica nell'espressione dei recettori e dei sottotipi recettoriali;
- variabilità genetica del citocromo P450;
- produzione di diversi metaboliti attivi;
- coinvolgimento di differenti meccanismi patogenetici del dolore.

Da un paziente all'altro, esiste un'ampia variabilità riguardo alla concentrazione analgesica minima efficace, per ogni singolo oppioide. Questo fatto chiarisce come da un paziente all'altro il fabbisogno di analgesici oppioidi può essere molto diverso e, quindi, si rende sempre necessaria la personalizzazione del dosaggio.

 ASL Nuoro Azienda socio-sanitaria locale	REGIONE SARDEGNA - ASL Nuoro	ALL.2_IO- OPPIOIDI_ONCO
	PROCEDURA PER LA GESTIONE DEL DOLORE CRONICO MALIGNO E DELLA TERAPIA SINTOMATICA	
GUIDA ALL'USO DEGLI OPPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO		

VIE DI SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI OPPIOIDI

Le varie modalità di somministrazione degli analgesici presentano consolidate indicazioni, vantaggi e controindicazioni.

Via orale	Il trattamento con analgesici oppioidi per via orale è quello raccomandato per il controllo del dolore di intensità da moderata a severa. La somministrazione per questa via si dimostra, infatti, in molte situazioni efficace, sicura, semplice, ben tollerata e a basso costo. Inoltre, mantiene concentrazioni plasmatiche più stabili, evitando i picchi e riducendo, in tal modo, i rischi di effetti collaterali. Le cause che più frequentemente richiedono la sospensione della somministrazione per via orale sono correlate alle condizioni cliniche del paziente, alla presenza di importanti effetti collaterali, alla necessità di somministrare, attraverso questa via, dosi molto elevate di farmaco, che ne rendono meno agevole e più onerosa l'assunzione, nonché le comorbidità con conseguente polifarmacoterapia, che possono ridurre l'aderenza del paziente alla prescrizione medica.
Via rettale	La via rettale, per la somministrazione di analgesici, in pazienti adulti, è oggi praticamente aneddotica.
Via intramuscolare	Anche la somministrazione di analgesici per via intramuscolare, attraverso iniezioni ripetute, in pazienti adulti è oggi, di fatto, completamente abbandonata, perché, oltre che essere poco accettata dal paziente, non è in grado di assicurare livelli plasmatici stabili del farmaco somministrato.
Via endovenosa	La somministrazione di analgesici per via endovenosa permette un assorbimento sistemico completo e ed il conseguimento di un adeguato livello di analgesia in breve tempo. La somministrazione di oppioidi, a boli singoli o ripetuti, è una modalità tra le più efficaci per il controllo del dolore acuto, mentre per il dolore cronico, che necessita di un trattamento di lunga durata, è prevista un'infusione continua di farmaco attraverso pompe elastomeriche o elettromeccaniche.
Via transdermica	Per questa via vengono utilizzati sistemi (cerotti) che permettono un rilascio continuo del farmaco attraverso la cute a dosi e tempi preordinati. Attualmente gli oppioidi utilizzati per via transdermica sono il fentanyl e la buprenorfina. La velocità di rilascio è relativamente costante e dipende dalla diffusibilità attraverso gli strati epidermici e dalle caratteristiche dell'apposita membrana del cerotto. L'assorbimento varia in rapporto a molteplici fattori: Integrità della cute - Flogosi cutanea - Età del paziente - Differenze etniche - Differenze della permeabilità cutanea nelle varie regioni del corpo (nel caso del fentanyl, tuttavia, non è importante, in quanto possiede una diffusibilità attraverso la cute più lenta di quella consentita dal flusso ematico locale). È questa una via di somministrazione efficace, vantaggiosa, soprattutto per i bambini e per tutti quei pazienti, i quali non possono assumere farmaci per via orale. È una modalità non invasiva ma non è indicata all'inizio della terapia analgesica, quando, cioè non è ancora stabilito il dosaggio giornaliero, in quanto sono necessarie circa 15 ore per ottenere una concentrazione plasmatica adeguata. Allo stesso modo, non sono possibili aggiustamenti rapidi della posologia e la sua sostituzione con altri farmaci deve avvenire in modo graduale.
Via spinale	I farmaci somministrati per via spinale controllano sia il dolore tissutale (muscolo-scheletrico, viscerale), che quello neurogeno-radicolare. Producendo un'analgesia controllabile per topografia ed estensione, è un'importante misura per fronteggiare sindromi dolorose particolarmente intense, per le quali le altre vie risultano o poco efficaci, o gravate da effetti collaterali, o che richiedono elevati dosaggi di oppioidi. Gli analgesici oppioidi, con questa modalità possono essere associati ad anestetici locali e cortisonici (prevalentemente utilizzando la via peridurale). Per dolori cronici, che richiedono terapie prolungate, la somministrazione può prevedere la modalità per infusione continua, o intermittente, attraverso appositi cateteri collegati a reservoir sottocutanei.

GUIDA ALL'USO DEGLI OPPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO

Via sottocutanea	<p>Viene utilizzata in alternativa alla via orale. I farmaci possono essere somministrati a boli singoli intermittenti o in infusione continua mediante pompe elastomeriche o elettromeccaniche. L'infusione dei farmaci viene effettuata mediante aghi a farfalla o cateterini di calibro sottile posizionati nel tessuto sottocutaneo della regione toracica o addominale. I fattori coinvolti nell'assorbimento dei farmaci per via sottocutanea sono numerosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • caratteristiche fisico-chimiche della sostanza iniettata; • diffusione locale (volume iniettato, concentrazione, peso molecolare, pH locale, superficie esposta); • regione anatomica e condizione dei tessuti; • fattori biologici (flusso ematico e linfatico, età, presenza di edema); • fattori infiammatori locali, relativi a farmaci che provocano la formazione di microcristalli.
Via transmucosa	<p>Vengono utilizzate le mucose orali (sub-linguale, buccale, gengivale) e nasale. La peculiarità di questa via è che permette un rapido assorbimento degli oppioidi lipofili a basso peso molecolare, molto simile a quello endovenoso, grazie alla elevata vascolarizzazione e alla mancanza di cheratina, evitando il "first pass" epatico: il farmaco passa direttamente nel circolo sistemico.</p>

GUIDA ALL'USO DEGLI OPPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO**CRITERI ESSENZIALI DA SEGUIRE NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE CORRELATO AL CANCRO**

Criteri essenziali da seguire nel trattamento del dolore correlato al cancro:

- valutare regolarmente il dolore e gli effetti collaterali della terapia farmacologica; considerare l'approccio multimodale ed educare paziente/caregiver alla gestione del dolore;
- la somministrazione orale è -sempre dove possibile- da preferirsi alle altre vie di somministrazione. In alcune situazioni (come difficoltà di deglutizione o nausea severa) altre vie di somministrazione possono essere necessarie;
- i farmaci vanno assunti ad orari fissi e non al bisogno sebbene sia necessario prevedere anche dosi "al bisogno" per il dolore breakthrough;
- i dosaggi andrebbero sempre personalizzati (anche tenendo conto degli altri farmaci assunti);
- la scelta degli analgesici oppioidi è sempre riferita alla loro potenza ma andrebbero considerati anche il profilo degli effetti collaterali, la farmacocinetica, le interazioni farmacologiche e le condizioni del paziente;
- prima di sostituire un analgesico con un altro occorre sempre verificare che il farmaco sia stato assunto regolarmente, che sia stata aumentata adeguatamente la dose e che non sia mutata la qualità e l'intensità del dolore.

DOSAGGI

Il fabbisogno di oppioidi varia ampiamente da un paziente all'altro. Si rende necessaria una fase di titolazione degli analgesici oppioidi (effettuabile con i bassi dosaggi di ciascun oppioide) che permette di individuare non solo il dosaggio efficace per ciascun paziente, ma anche il miglior bilanciamento fra la dose efficace e gli eventuali effetti collaterali.

Per la maggior parte degli oppioidi forti, prima di passare ad un altro oppioide, la dose dovrebbe essere aumentata fino a quando compaiono gli effetti collaterali;

una volta stabilita, mediante graduali aumenti, la dose ottimale in grado di fornire una analgesia adeguata, possibilmente per almeno quattro ore, questa dovrebbe essere somministrata per il dolore cronico secondo uno schema fisso.

Somministrare gli analgesici oppioidi ad orari fissi è molto più efficace che attendere il ritorno di un forte dolore prima di somministrare la dose successiva e ciò può consentire la riduzione della dose totale.

Nel caso di comparsa di dolori intercorrenti tra una dose e l'altra, dovrebbe essere prevista la possibilità di somministrare, tra le dosi regolari, una dose aggiuntiva di oppioidi.

L'analgesia controllata dal paziente (patient controlled analgesia - PCA) con somministrazione per via endovenosa, sottocutanea o per altre vie, è attualmente ampiamente impiegata.

Una volta individuata la dose necessaria a controllare efficacemente il dolore con le formulazioni a rilascio pronto, si possono somministrare al paziente preparazioni a rilascio lento e controllato.

Nel caso in cui, pure aumentando il dosaggio, persiste scarsa risposta analgesica e/o compaiono effetti collaterali, è necessario cambiare farmaco e/o via di somministrazione. Tale pratica è comunemente conosciuta come "rotazione degli oppioidi" o, con termine anglosassone "switching degli oppioidi".

GUIDA ALL'USO DEGLI OPPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO
ROTAZIONE O CONVERSIONE DI UN OPPIOIDE IN UN ALTRO OPPIOIDE¹

Per convertire o ruotare un oppioide a un altro oppioide è consigliabile seguire la seguente procedura:

1. determinare il dosaggio attuale dell'oppioide assunto dal paziente nelle ultime 24 ore;
2. calcolare la dose equianalgescica del nuovo oppioide,
3. se il dolore era controllato ridurre il dosaggio del 25-50% per evitare sovradosaggi data la variabilità individuale nella risposta agli oppioidi. Durante le prime 24 ore titolare l'analgescico fino ad un completo effetto analgesico;
4. se invece la dose precedente era insufficiente a controllare il dolore, bisogna iniziare da una dose pari al 100-125% della dose equianalgescica;
5. monitorare attentamente il paziente durante la transizione, specialmente nelle prime 24-48 ore.

Tabelle di equianalgesia: ALOM													
Cod ¹ (mg)	Tram (mg)	BTDS (mg/ora)	FTTS (mg/ora)	Ox (mg)	Id ² (mg)	Met ³ (mg)	Mor (mg) OS ATC	Mor (mg) SC	Mor (mg) EV	Mor (mg) PD/SA	Mor (mg) PRN OS	Mor (mg) PRN SC/EV	OTFC ⁴ (mcg)
120	150		12	15	6		30	15	10	1,5/0,15	5		200
240	300	35	25	30	12	15	60	30	20	3,0/0,30	10	5/3,3	400
		52,5		45	18		90	45	30	4,5/0,45	15		400/600
		70	50	60	24	20	120	60	40	6,0/0,60	20	10/6,6	600
			75	90	36		180	90	60	9,9/0,90	30		800/1200
			100	120	48		240	120	80	12/1,2	40		1200/1600
						30	300				50		1600
[*] Rapporto codeina/morfina basato su letteratura ed esperienza degli autori [^] Rapporto idromorfone/morfina su formulazione retard di idromorfone presente in Italia ^{^^} Rapporto OTFC/altre oppioidi basato su letteratura ed esperienza degli autori [*] Rapporto morfina/metadone non è lineare, ma cambia all'aumentare della dose di morfina													
Legenda: Cod = Codeina Mor = Morfina EV = Endovenoso Tram = Tramadol Met = Metadone PD = Peridurale BTDS = Buprenorfina Transdermica ATC = Around The Clock, a orari fissi SA = Subaracnoideo FTTS = Fentanyl Transdermico PRN = Pro Re Nata, al bisogno OTFC = Oral Transmucosale Ox = Ossicodone OS = Orale Fentanyl Citrate Id = Idromorfone SC = Sottocutaneo													

La *tolleranza crociata* si riferisce al fenomeno per cui la tolleranza sviluppata verso un oppioide può estendersi, in varia misura, ad altri oppioidi. Questo significa che un paziente che ha sviluppato tolleranza a un oppioide potrebbe mostrare una ridotta sensibilità anche ad altri oppioidi, anche se non li ha mai assunti prima. A causa della tolleranza crociata, le dosi equianalgesciche calcolate potrebbero non essere del tutto accurate. In alcuni casi, potrebbe essere necessaria una dose più alta del nuovo oppioide per ottenere lo stesso effetto analgesico ma è sempre consigliabile iniziare con una dose ridotta e titolare gradualmente.

Il rapporto di equianalgesia tra morfina somministrata per via orale e morfina per via sottocutanea è normalmente compreso tra 2:1 e 3:1 (20-30 mg di morfina orale sono equianalgescici con 10 mg di morfina iniettata sottocute). Il rapporto di equianalgesia tra morfina somministrata per via orale e endovenosa è normalmente compreso tra 2:1 e 3:1, il rapporto tra morfina orale e morfina peridurale è di 10:1 e il rapporto tra morfina orale e morfina spinale è di 100:1.

¹ NB: consultare sempre tabelle di equianalgesia aggiornate

GUIDA ALL'USO DEGLI OPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO
EFFETTI COLLATERALI DEGLI OPIOIDI E LORO GESTIONE

La maggior parte degli effetti collaterali si manifesta all'inizio del trattamento ed ha carattere transitorio (fatta eccezione per la stipsi).

<p>Stipsi</p> <p><i>È causata dalla riduzione della motilità intestinale.</i></p>	<p>Misure Preventive:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lassativo stimolante +ammorbidente delle feci e aumentare la dose di lassativo in concomitanza dell'aumento di dosaggio dell'oppiaceo - Aumentare l'apporto di liquidi - Aumentare l'introduzione di fibre con la dieta - Esercizio fisico, se possibile. 	<p>Se si sviluppa la stipsi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valutare cause e gravità della stipsi - Trattare le eventuali altre cause - Titolare il fabbisogno massimo di lassativo+ ammorbidente delle feci, con l'obiettivo di una evacuazione spontanea ogni 2 giorni - Rimozione dell'ostruzione - Considerare l'utilizzo di farmaci non oppioidi, in associazione, al fine di ridurre il dosaggio degli oppioidi Se la stipsi persiste - Rivalutare cause e gravità - Considerare l'aggiunta di altra sostanza, come: idrossido di magnesio 30-60 ml/die, bisacodile 2-3 cp/die o 1 supposta /die, lattulosio 30-60 ml/die, sorbitolo 30 ml ogni 2 hx3, poi in ragione del bisogno. - Clistere - Considerare l'uso di procinetici - Considerare l'uso di antagonisti degli oppioidi (metilnaltrexone disponibile in fiale per somministrazione sottocute). - Considerare utilizzo di analgesici per via spinale o tecniche neuroablative al fine di ridurre il dosaggio degli oppioidi.
<p>Nausea</p> <p><i>Causata da stimolazione della zona trigger chemorecettoriale del midollo allungato, da ridotto svuotamento gastrico e/o aumentata eccitabilità vestibolare.</i></p>	<p>Misure Preventive:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rendere disponibili antiemetici nel momento della prescrizione degli oppioidi Se si sviluppa la nausea - prendere in considerazione altre cause del disturbo (per es. stipsi, patologie del SNC, chemioterapia, radioterapia, ipercalcemia); - prendere in considerazione l'utilizzo di farmaci non oppioidi, in associazione, al fine di ridurre il dosaggio degli oppioidi; - prendere in considerazione l'utilizzo di proclorperazina, aloperidolo 0,5-1 mg ogni 6-8 ore per os o alizapride o levosulpiride; - se la nausea persiste, somministrare antiemetici per una settimana ad orario fisso, poi passare ad una assunzione al bisogno 	<p>Se la nausea persiste oltre una settimana</p> <ul style="list-style-type: none"> - rivalutare cause e gravità della nausea - cambiare oppioide <p>Se la nausea persiste dopo la sostituzione di diversi oppioidi e la adozione delle misure precedenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rivalutare cause e gravità della nausea; - considerare la possibilità di utilizzare analgesici per via spinale o tecniche neuroablative al fine di ridurre il dosaggio degli oppioidi.

GUIDA ALL'USO DEGLI OPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO

	<ul style="list-style-type: none"> - prendere in considerazione l'aggiunta di antagonisti della serotonina (granisetron 2 mg /die per os, ondansetron 8 mg due volte al giorno per os, dolasetron 100-200 mg per os o palonosetron 300 µg/kg EV 	
Sedazione	<p>Misure Preventive:</p> <ul style="list-style-type: none"> - iniziare la somministrazione degli oppioidi con dosi appropriate sulla base delle informazioni anamnestiche e per lo stato clinico; - in caso di necessità di aumento di dosaggio, considerare l'eventualità di un aumento pari al 25-50%. Se si sviluppa la sedazione o se persiste oltre una settimana dall'inizio della terapia con oppioidi: - prendere in considerazione altre cause (per es. patologie del SNC, contemporanea assunzione di altri farmaci sedativi, disidratazione, ipercalcemia, sepsi, ipossiemia); - prendere in considerazione l'utilizzo di farmaci non oppioidi, in associazione, al fine di ridurre il dosaggio degli oppioidi. - Prendere in considerazione il cambio di oppioidi; - prendere in considerazione l'utilizzo di dosi inferiori dell'oppioide utilizzato, purché somministrato più frequentemente per ridurre il picco di concentrazione. 	<p>Se la sedazione persiste nonostante il cambio di oppioidi e l'adozione delle misure precedenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rivalutare cause e gravità sottese alla sedazione - considerare la possibilità di utilizzare analgesici per via spinale o tecniche neuroablative al fine di ridurre il dosaggio degli oppioidi.
Depressione respiratoria <i>Effetto collaterale grave (FR inferiore o uguale a 8 atti al minuto) raro da non costituire un problema ricorrente nella pratica clinica: Se si manifesta si associa sempre a riduzione del livello di coscienza.</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Se si manifestano problemi respiratori rilevanti ed improvvisi o modificazioni nello stato di coscienza, considerare la possibilità di somministrazione di naloxone. Diluire la fiala di naloxone (0,4 mg) in 10 ml di sol. fisiologica e somministrare 1 ml ogni minuto, fino a miglioramento del sintomo. Tuttavia è importante essere pronti alla somministrazione ripetuta di naloxone perché l'emivita degli oppioidi è generalmente più lunga di quella del 	<ul style="list-style-type: none"> - Se il paziente non risponde nell'arco di 10 minuti, deve essere esaminata la possibilità dell'esistenza di altre cause sottese all'alterato stato neurologico.

GUIDA ALL'USO DEGLI OPPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO

	naloxone	
Delirio	<ul style="list-style-type: none"> - Valutare innanzi tutto le cause che potrebbero essere sottese allo stato di delirio) (ipercalcemia, patologie del SNC, metastasi cerebrali, assunzione di altri farmaci psicoattivi. - Considerare il cambio di oppioidi. - Considerare l'utilizzo di analgesici non oppioidi, al fine di ridurre il dosaggio degli oppioidi. - Considerare l'utilizzo di aloperidolo 0,5-2 mg per os ogni 4-6 ore, o altro farmaco neurolettico 	
Deficit cognitivo e motorio	<i>Dosi stabili di oppioidi per un periodo superiore alle due settimane, non interferiscono con le funzioni cognitive e psicomotorie. Queste funzioni devono però essere monitorate durante la somministrazione iniziale e la successiva fase di adeguamento del dosaggio.</i>	
Ritenzione urinaria <i>A causa di contrazione dello sfintere vescicale, aumento di tono del detrusore e depressione della risposta centrale a stimoli vescicali</i>	La riduzione del farmaco può essere sufficiente a risolvere il problema in associazione a farmaci alfa-bloccanti.	
Prurito <i>Si verifica principalmente con gli oppioidi per via spinale, solitamente limitato al viso e al dorso.</i>	Può essere controllato da idrossizina per via orale.	
Sindrome da tossicità da oppioidi <i>Associata a dosi elevate di oppioidi (>100 mg di morfina /h o oppiaceo equivalente) e/o in occasione di rapido aumento del dosaggio. Si accompagna spesso a disidratazione, insufficienza renale e fase avanzata di malattia. I sintomi sono: diffusa iperalgesia, alterazioni dello stato di coscienza (sedazione o confusione, agitazione, delirio), scosse mio-cloniche.</i>	La gestione migliore della situazione consiste nella rotazione dell'oppioide.	Solo in casi estremi si rende necessaria la sospensione temporanea degli analgesici oppioidi e l'impiego di analgesici non oppioidi o l'applicazione di procedure antalgiche interventistiche.

GUIDA ALL'USO DEGLI OPPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO
LE DIECI REGOLE PER IL CORRETTO UTILIZZO DEI FARMACI OPPIOIDI

1. Iniziare la terapia preferibilmente con farmaci per **via orale**: la via orale è indicata come preferenziale nelle Linee Guida perché più gestibile in termini di efficacia e prevenzione degli effetti collaterali
2. **Start low and go slow**: iniziare sempre con dosaggi bassi ed incrementarli lentamente, nel tempo, in base alle necessità. Questo atteggiamento terapeutico consente di individuare la dose minima efficace e di minimizzare gli effetti collaterali precoci
3. **Somministrazione Around The Clock (ATC)**: gli oppioidi vanno sempre somministrati in maniera continua, ad orari fissi e a dose prefissata
4. **Personalizzare** la posologia: in considerazione dell'età, del sesso, delle comorbidità, delle terapie concomitanti
5. Illustrare al paziente gli eventuali **effetti collaterali** precoci: la comparsa di un effetto collaterale di cui non si aveva conoscenza è la principale causa di sospensione autonoma della terapia da parte del paziente
6. Prevenire e trattare gli effetti collaterali: gran parte degli effetti collaterali precoci sono transitori e rispondono a terapie causali appropriate. A tal riguardo, è buona norma vietare al paziente la guida di veicoli e tutte le attività che richiedono attenzione, almeno fino alla stabilizzazione della terapia
7. Adottare adeguata strategia terapeutica per la prevenzione e la cura della **stipsi**: la stipsi non è un effetto collaterale dei farmaci oppiacei, ma è l'espressione dell'attività recettoriale periferica di tali farmaci; pertanto, è costantemente presente in tutto il percorso di cura.
8. Ricercare, riconoscere e curare il **BTcP**
9. Utilizzare sempre farmaci e tecniche a finalità **adiuvante e coanalgesica**
10. Effettuare **regolari follow up**