

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il Dolore Oncologico nel paziente adulto

Edizione 2023



PRESENTAZIONE

Il percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) ha lo scopo di mettere a disposizione dei diversi specialisti ed operatori sanitari coinvolti nella diagnosi e nella cura del dolore delle persone affette da patologie oncologiche, uno strumento condiviso organizzativo, clinico e assistenziale, aggiornato rispetto alle evidenze scientifiche e rappresentare la premessa per creare una rete integrata per la cura dei pazienti con malattie oncologiche affette da Dolore.

Il PDTA proposto di seguito vuole essere il raccordo fra gli oncologi, gli algologi dei Centri di Terapia del Dolore di riferimento all'interno della Rete regionale per la terapia del dolore e della rete regionale per le cure palliative, integrati nella ROC, i MMG e tutti gli altri specialisti e tutte le figure professionali che, ciascuno per la propria professione e in momenti differenti intervengono nel percorso di cura del paziente oncologico affetto da dolore, come previsto al paragrafo 2, dell'articolo 5 del DL38/2010. In questo ambito va generata una integrazione cooperativa con le organizzazioni di volontariato.

Il presente PDTA sarà in grado di offrire un percorso integrato idoneo a garantire la presa in carico assistenziale dei pazienti con dolore neoplastico, nelle diverse fasi di conferma diagnostica e terapia, al fine di ridurre l'intensità del dolore e migliorare conseguentemente la qualità di vita, secondo il modello bio-psico-sociale del dolore cronico.

Il PDTA è lo strumento operativo condiviso dagli operatori dei diversi setting assistenziali a garanzia dell'equità, appropriatezza ed uniformità di cura del paziente oncologico affetto da dolore correlato al cancro e/o ai suoi trattamenti, indipendentemente dallo stadio di malattia e dal setting di cura. Il percorso descritto dal PDTA nei vari setting assistenziali si svilupperà secondo quanto previsto dal DM 71/2022.

Normative di riferimento

Emerge la necessità che questa tipologia di malati, ed i loro famigliari, ricevano da parte del Servizio Sanitario Nazionale una risposta in termini di diagnosi e cura, non generica, ma specifica ed adeguata ai bisogni caratteristici di chi soffre a causa di un dolore cronicizzato.

La Legge 38, già nel 2010, ha sancito il diritto del cittadino italiano a non soffrire inutilmente e ad avere accesso oltre che alla Rete per le Cure palliative anche alla Rete per la Terapia del Dolore, rappresentando un punto fermo normativo preso a modello a livello internazionale.

Anche da un punto di vista tassonomico la Legge 38 ha segnato un passaggio importante in quanto nell'art. 2 ha precisamente definito la "Terapia del dolore" come *"l'insieme di interventi diagnostici*

e terapeutici volti a individuare e applicare alle forme morbose croniche idonee e appropriate terapie farmacologiche, chirurgiche, strumentali, psicologiche e riabilitative, tra loro variamente integrate, allo scopo di elaborare idonei percorsi diagnostico-terapeutici per la soppressione e il controllo del dolore”

I successivi Accordi (16/12/2010) ed Intese (25/07/2012) in Conferenza Stato Regioni e il Decreto Ministeriale n.70 del 2/04/2015 contenente il “*Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi concernenti l’assistenza ospedaliera relativo ai nuovi standard ospedalieri*” hanno affinato le indicazioni affinché ciascuna regione rendesse operative le 2 Reti regionali, quella della TD e quella delle Cure Palliative pur all’interno di una cornice omogenea da un punto di vista di modello organizzativo-gestionale.

L’Intesa 25.07.2012 di definizione dei requisiti minimi e delle modalità organizzative necessari per l’accreditamento delle strutture di assistenza ai malati in fase terminale e delle unità di cure palliative e della terapia del dolore prevede la presenza di determinati requisiti soddisfatti contemporaneamente:

Strutture organizzative di erogazione e coordinamento della RTD

Strutture di erogazione della RTD; in particolare gli ambulatori dei MMG, i centri Spoke/centri ambulatoriali di TD, i centri Hub/centri ospedalieri di TD.

Tutela del cittadino ad accedere alla TD attraverso una rete che definisce percorsi diagnostici, terapeutici, riabilitativi per garantire la presa in carico e assistenza del paziente con dolore acuto o cronico, moderato o severo, riducendone il dolore e il grado di disabilità, favorendone la reintegrazione nel contesto sociale e lavorativo.

Formazione continua degli operatori

Misurazione del dolore e della disabilità e della qualità della vita

Cura attiva e globale e salvaguardia della dignità e autonomia della persona assistita

Dilemmi etici

Programmi di informazione alla popolazione sulle TD

Programmi di valutazione della TD

Programma di valutazione delle prestazioni e sistema informativo regionale.

L’Intesa 19 febbraio 2015 in materia di adempimenti relativi all’accreditamento delle strutture sanitarie prevede un cronoprogramma a 12 e 24 mesi di adeguamento per le regioni ai criteri e requisiti contenuti nel documento tecnico di cui all’Intesa Stato-Regioni del 20.12.2012; in particolare al punto *1.2 programmi per lo sviluppo delle reti assistenziali e al punto 1.2.3. Realizzazione di reti*

di cure palliative e di Terapia del Dolore per il paziente adulto e pediatrico in attuazione della legge n.38/2010; disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e TD.

Il Decreto Regione Campania 22 del 10 marzo 2015: Applicazione legge 38/2010. Costituzione della rete regionale di terapia del dolore-approvazione documento rete di terapia del dolore in Regione Campania: individuazione dei nodi della rete, requisiti, compiti, funzioni. Vista la legge 30 e gli accordi sanciti in sede di conferenza Stato-Regioni, tale decreto prevede la:

Costituzione della rete regionale di terapia del dolore

Individuazione dei nodi della rete, requisiti, compiti e funzioni, individuando al contempo i centri Hub e Spoke della rete regionale

Il decreto del presidente del Consiglio dei ministri 12 gennaio 2017 di aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) ha specificato i termini dell'assistenza specialistica ambulatoriale e del ricovero ordinario per acuti. In particolare:

art.15 Assistenza specialistica ambulatoriale. Il nomenclatore delle prestazioni di specialistica ambulatoriale prevede che la prima visita anestesiological/algologica sia finalizzata all'effettuazione della prima valutazione per TD e alla programmazione della terapia specifica, 89.7A.1.

art.38 Ricovero ordinario per acuti. Nell'ambito delle attività di ricovero ordinario sono garantite tutte le prestazioni cliniche, mediche e chirurgiche, ostetriche, farmaceutiche, strumentali e tecnologiche, necessarie ai fini dell'inquadramento diagnostico, della terapia, inclusa la TD, o di specifici controlli clinici e strumentali.

Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome, ai sensi dell'art.4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281 sul documento "Accreditamento delle Reti di Cure Palliative, ai sensi della legge 15 marzo 2010, n. 38" sul documento "Accreditamento delle reti di terapia del dolore, ai sensi della legge 15 marzo 2010 n. 38 (Rep Atti n. 119/CSR).

Delibera della Giunta Regionale Campania n. 88 del 01/03/2022, avente per oggetto:

"Recepimento degli accordi Stato Regioni Rep Atti n. 118/CSR e 119/CSR del 27 luglio 2020 e Rep Atti n. 30/CSR del 25 marzo 2021, ai sensi dell'art. 4, comma 1, del D. Lgs 281/1997. Costituzione dei Coordinamenti regionali per le Cure Palliative e la Terapia del dolore in età adulta e pediatrica. Ulteriori disposizioni".

Epidemiologia del dolore oncologico

Il dolore da cancro rimane tuttora, nonostante la sempre maggiore consapevolezza degli operatori sanitari, i programmi educazionali e gli interventi di organizzazione sanitaria finalizzati a diffondere

una cultura di attenzione a tale problematica, un sintomo diffuso e ad elevato impatto, sia sulle attività di vita quotidiana, sia a livello emozionale. Ciononostante, la letteratura al riguardo dell'incidenza e della prevalenza del dolore oncologico sono estremamente disomogenei per stadio di malattia, numero di pazienti, metodologia di studio.

Prendendo a riferimento la revisione sistematica di van de Beuken-van Everdingen (Tab. 1) si può comunque affermare che il dolore è presente in ogni fase della malattia, seppure sembra divenire più frequente con il peggioramento dello stato di salute.

Tabella 1 – Prevalenza del dolore nei pazienti oncologici: revisione sistematica ultimi 40 anni

STUDI	PAZIENTI	SETTING	PREVALENZA DEL DOLORE	
			MODERATO % (IC 95%)	SEVERO %
7	756	Trattamento curativo	33 (21-46)	Non riportato
7	1408	Trattamento avanzato	59 (44-73)	36
22	9763	Fase avanzata/metastatica/terminale	64 (58-69)	45
16	8088	Popolazioni miste di tutte le precedenti	53 (43-63)	31

Da van den Beuken – van Everdingen MHJ et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. (ref. 4) * IC = Intervallo di Confidenza

Nonostante questi dati e nella piena consapevolezza che il dolore è uno dei principali sintomi del paziente oncologico, a tutt'oggi si può affermare che il dolore oncologico purtroppo è spesso sottovalutato e sottotrattato, con un elevato impatto negativo sulla qualità della vita del malato, spesso costretto a convivere con un dolore curabile.

Una buona relazione medico-paziente, in cui il medico “legittima” l'espressione del dolore e ne riconosce la rilevanza, nonché il valore dato alla corretta comunicazione come momento di cura, consentono di lenire le sofferenze del paziente, migliorandone la qualità di vita e, in taluni casi, aumentandone la durata attraverso una maggiore aderenza alle terapie antineoplastiche.

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 fundamentalmente 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 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.).

Ricordiamoci sempre, inoltre, che 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 da 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 (Tab.) 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, tuttavia, nella pratica clinica 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, tipo il Pain Detect o il DN4 (All).

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 appropriate nelle 24 ore mediante un approccio ATC (Around The Clock, ovvero sia 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 (All) 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 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”.

L'epidemiologia e le caratteristiche del BTcP sono state ben descritte da vari studi clinici, i più rilevanti dei quali condotti in Italia, in setting diversificati, da ricercatori afferenti a terapie del dolore, oncologia e cure palliative.

Fondamentalmente 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.

Oggi sappiamo che il BTcP è prevedibile nel 30,5% dei casi ed idiopatico nel 69,5%, si presenta con una intensità elevata ($NRS \geq 7$) nel 73,0% dei casi, si verifica dalle 2 alle 4 volte al giorno, ha un onset estremamente rapido (< 10 min. nel 68,9% dei casi) e, se non trattato, dura in media circa 45 minuti per episodio.

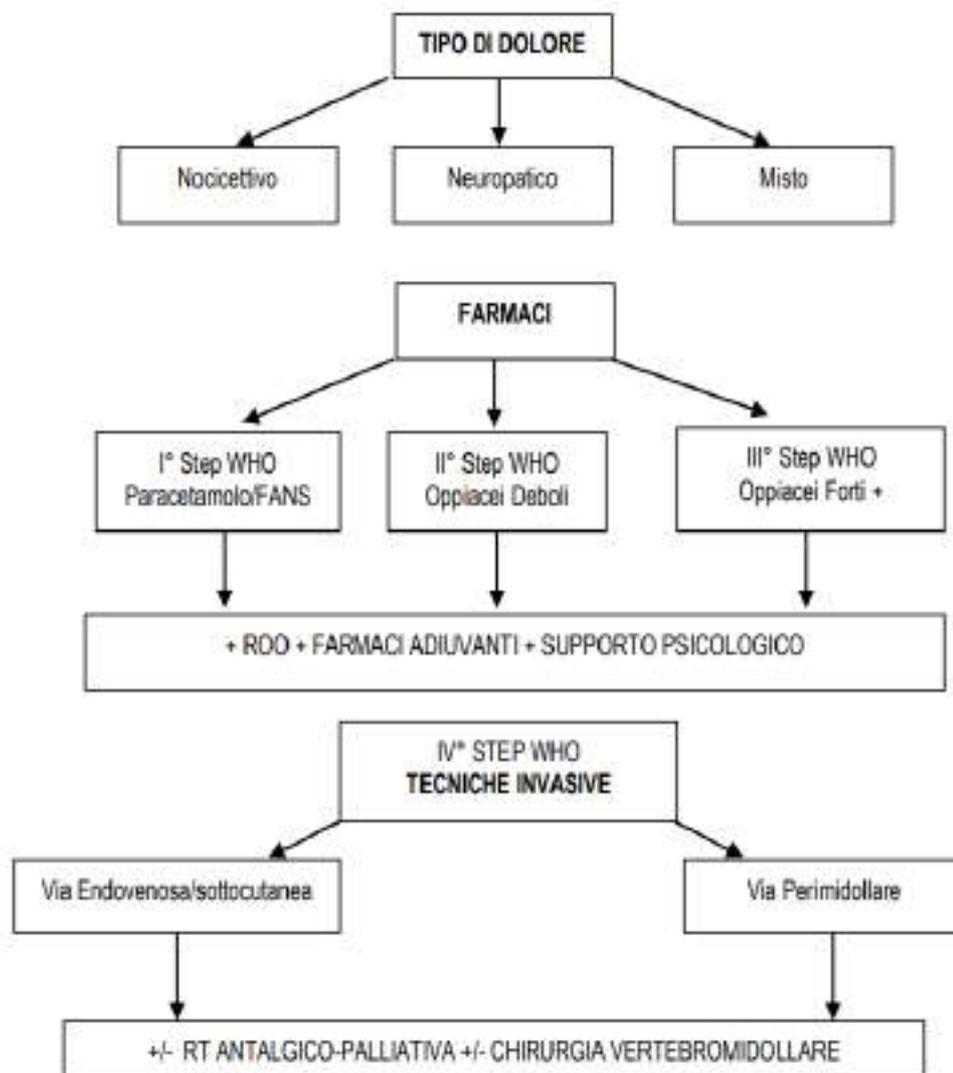
Il BreakThrough cancer Pain (BTcP) è quindi un problema clinico comune che è associato ad una varietà di complicazioni fisiche, psicologiche e sociali (e ad una diminuzione della qualità della vita). Il BTcP è un'entità clinica da considerare in maniera specifica rispetto al dolore di base presente durante la giornata. Proprio per questo motivo per la diagnosi corretta di BTcP è necessario utilizzare un algoritmo ad hoc.

Oltre che individuato con tempismo e precisione, il BTcP va trattato farmacologicamente per migliorare la qualità di vita del paziente. La farmacocinetica e la farmacodinamica degli oppioidi per via orale non rispecchiano il profilo temporale della maggior parte degli episodi di BTcP, ovvero una rapida insorgenza e una breve durata. La morfina orale a breve durata di azione (SAO, Short Acting Opioid), richiede, ad esempio, circa 20-30 minuti per fornire un iniziale effetto analgesico, che raggiunge il picco solo dopo 60 minuti per durare infine circa 4 ore. La somministrazione di morfina orale non si adatta, quindi, alle caratteristiche temporali del BTcP, se non nei casi in cui si tratti di BTcP prevedibile e programmabile, quale quello che insorge durante una medicazione o uno spostamento preventivato. I farmaci ideali per il trattamento del BTcP sono i ROO (Rapid Onset Opioids), tutti a base di Fentanyl ad utilizzo transmucosale (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).

A seconda della tipologia di dolore si impostano i relativi e specifici trattamenti, la seguente flow chart chiarisce meglio il concetto.

Flow chart Diagnostico-Terapeutica



Misurazione e Registrazione

La misurazione dell'intensità del dolore è un obbligo di legge (Art. 7 della Legge n. 38/2010) ed un momento importante di ogni visita al paziente algico sia ambulatoriale che ricoverato.

La misurazione dell'intensità del dolore 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. A tal proposito, l'algoologo di norma consegna al paziente un diario giornaliero del dolore, che riporterà ad ogni successivo controllo.

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 (All.).

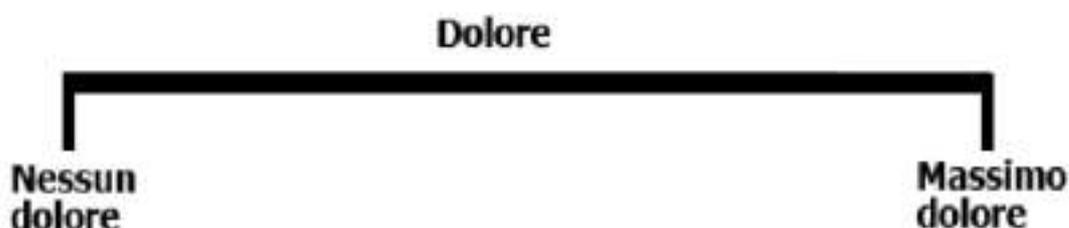
Esistono diversi tipi di scale di misurazione del dolore, suddivise in due grandi categorie: scale unidimensionali e scale multidimensionali (All.).

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.

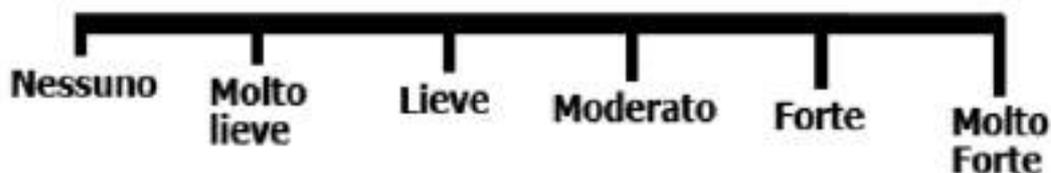
VAS (Scala Visiva Analogica)

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.

Terapia multimodale del dolore oncologico.

Nel 1986, l'OMS ha pubblicato un modello rivoluzionario sull'uso degli analgesici nel trattamento del dolore, denominato scala analgesica dell'OMS, successivamente aggiornato un decennio dopo. Questo semplice approccio è stato inizialmente sviluppato per alleviare il dolore da cancro con un tasso di successo dell'80–90% e poi è stato esteso alla maggior parte delle condizioni di dolore cronico.

Il concetto di scala è stato sviluppato su un approccio in tre fasi di uso sequenziale – dal non trattamento agli oppiacei forti – di agenti, somministrati preferibilmente per via orale, a intervalli regolari e senza un dosaggio prefissato. L'approccio farmacologico – in termini di farmaci e dosi – si basa sull'intensità del dolore riportata dai pazienti. Pertanto, 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 può essere associato a oppioidi e non oppioidi in ogni gradino della scala, al fine di ottenere sollievo dal dolore.

Pertanto, a livelli crescenti di intensità del dolore, il trattamento, secondo la Scala OMS prevede il passaggio da un non oppioide ad un oppioide debole e poi a uno forte, in associazione o meno con farmaci cosiddetti adiuvanti (antiepilettici, antidepressivi, ansiolitici, ipnoinducenti, cortisonici, ecc.) che, a tutti i livelli, possono essere utilizzati per indicazioni specifiche. Questa sequenzialità, all'inizio letta in modo assai rigido, nel tempo non è rimasta un vincolo assoluto. La logica "a gradini" e "in salita" è servita, soprattutto, a sottolineare il legame tra la quantificazione dell'intensità del dolore e l'appropriatezza della prescrizione dell'analgésico: oggi non si ritiene più necessario percorrere tutti i gradini della scala in modo sequenziale quando, ad esempio, il ricorso a farmaci del 1° gradino è intuitivamente poco efficace ma si pensa che il trattamento del paziente debba iniziare dal gradino ritenuto più appropriato rispetto all'intensità del dolore dichiarato e, in considerazione del fatto che la gran parte degli oppioidi forti ha ampia varietà di dosaggi, a partire da dosaggi molto bassi, 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.

È ormai ampiamente accettata la visione del dolore cronico oncologico come "malattia biopsicosociale": esperienza individuale unica del paziente con geni 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.

Pertanto, è necessario ripensare il concetto di gestione del dolore, che sempre più si caratterizza come una "medicina di precisione" finalizzata all'elaborazione di una terapia personalizzata.

Il trattamento della sindrome dolorosa cronica oncologica deve, pertanto, seguire un approccio multimodale, 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. Sulla base di queste promesse, proponiamo un modello semplice e intuitivo per alleviare il dolore, definito "Trolley analgesico" (All.).

In questo modello, gli agenti farmacologici e le metodiche non farmacologiche previste e codificate nella terapia del dolore sono tutti previsti e figurati in appositi "cassetti", ciascuno dei quali identifica una categoria di farmaci o una tecnica non farmacologica a diversa complessità. Sarà affidato alla competenza di ciascun clinico attingere ad uno o più cassette e scegliere nei cassette la modalità terapeutica più idonea, restando pronto a chiudere un cassetto, ad aprirne un altro, e a modificare le scelte in base a criteri terapeutici esigenze al momento della presentazione del dolore al paziente.

L'applicazione di questo modello dinamico nella pratica clinica consente di gestire il dolore oncologico in modo olistico e di fornire una terapia personalizzata per i pazienti affetti da dolore cronico oncologico.

L'applicazione di tale modello, finalizzato alla 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, fisiatristi) e sono alla base del concetto stesso di modello integrato di cura che caratterizza i GOM.

La presa in carico

Ruolo del Terapista del Dolore

Nella gestione del dolore (non solo oncologico) è ormai consolidato il ruolo centrale del Terapista del dolore, che è solitamente uno specialista in Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore che, durante il suo percorso formativo ha sviluppato conoscenze teoriche, scientifiche e professionali, l'abilità tecnica e l'attitudine necessarie ad affrontare appropriatamente, secondo gli standard nazionali ed europei, le situazioni cliniche connesse alla Terapia del Dolore, sia acuto che cronico, oltre che in ambito multidisciplinare e per le Cure Palliative.

Pertanto il Terapista del dolore è il coordinatore dell'intero percorso di cura della sindrome dolorosa; il suo intervento deve essere richiesto il più precocemente possibile, al fine di ridurre le limitazioni funzionali e migliorare la qualità di vita, nella sua globalità.

Compiti del terapista del dolore:

- la visita algologica, finalizzata all'individuazione dei meccanismi eziopatogenetici del dolore, alla sua misurazione, attraverso l'utilizzo di scale unidimensionali e multidimensionali e tools specifici per il dolore neuropatico ed il BTcP;
- l'impostazione della terapia più appropriata, personalizzata e multimodale, in accordo ed in raccordo continuo con l'oncologo curante e con tutti gli altri professionisti della salute che, congiuntamente, ritengono via via necessario coinvolgere;
- il monitoraggio della terapia, anche attraverso l'individuazione precoce di eventi avversi correlati ai farmaci analgesici utilizzati, con particolare riguardo ai farmaci oppioidi e agli adiuvanti;
- la terapia del dolore difficile, inclusi la CIPN e il dolore da danni iatrogeni e le sindromi neuropatiche post-chirurgiche;
- il follow up, anche attraverso l'uso standardizzato della telemedicina come strumento di cura;
- l'utilizzo appropriato di metodiche invasive e di tecniche interventistiche specialistiche per il controllo del dolore;
- la gestione dello switching degli oppioidi, per migliorare la risposta analgesica in caso di inefficacia e/o eventi avversi della terapia in corso;
- il raccordo con la Rete di Cure Palliative per la gestione del paziente in stato avanzato di malattia e dell'intero nucleo familiare, laddove se ne ravvisi la necessità;
- la gestione dei percorsi di fine vita, in accordo con l'oncologo.

Valutazione per Trial Clinico dei pazienti algici

Tra gli obiettivi della Rete Oncologica Campana c'è quello di favorire l'inserimento dei pazienti in studi clinici e promuovere in modo sinergico la ricerca e innovazione in campo oncologico ed è per questo motivo che nella piattaforma è stato inserito un altro servizio: *Trial Clinico*.

I pazienti che devono essere valutati per uno studio clinico, avendo dato consenso a questa valutazione, vengono inviati da qualsiasi Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) all'HUB regionale di Terapia del dolore oncologico per essere valutati, anche per eventuali studi clinici di fase I.

Ruolo dell'Oncologo

Ha in cura il paziente ed interviene con i trattamenti specifici (chemioterapia, ormonoterapia, terapia biologiche, ecc) che, in molti casi, attraverso l'effetto citoriduttivo, hanno anche effetto antalgico.

Nel percorso di cura della sindrome algica, l'oncologo:

- valuta se è presente dolore;
- individua la causa del dolore;
- imposta una terapia del dolore "di primo livello";
- indirizza il più precocemente possibile il paziente che presenta dolore persistente al terapeuta del dolore;
- è in ricordo continuo con il terapeuta del dolore, per la gestione congiunta del dolore, nell'ottica della condivisione dell'approccio interdisciplinare e multiprofessionale finalizzato alla terapia personalizzata;
- condivide con il terapeuta del dolore le modalità di presa in carico, anche alla base degli indici prognostici di cui è a conoscenza;
- gestisce, insieme al terapeuta del dolore, i percorsi di fine vita.

Ruolo del Radioterapista

Il radioterapista come l'oncologo, prende parte alla gestione del dolore oncologico in vari momenti, ha un ruolo fondamentale nel trattamento della malattia metastatica, sia come modalità esclusiva sia in associazione a terapie sistemiche. Il controllo del dolore indotto dalla radioterapia ha una duplice azione:

Palliativa, con una analgesia ad azione antiedemigena e antinfiammatoria;

Curativa, agendo direttamente sulla causa del dolore e cioè sulla neoplasia stessa.

Ruolo del MMG

La collaborazione tra medici del territorio e medici ospedalieri è una necessità strategica per migliorare l'assistenza di una popolazione che necessita di cure ad alta specialità.

L'intervento congiunto tra specialista e MMG, l'applicazione di strumenti di prevenzione, il monitoraggio attivo, la partecipazione consapevole del paziente e la gestione orientata al singolo caso,

rappresentano elementi indispensabili per la cura del dolore cronico oncologico. Ai fini della terapia del dolore, la popolazione di riferimento include i pazienti in trattamento attivo e palliativo per patologia oncologica, ma anche i pazienti che hanno concluso il loro percorso terapeutico con la guarigione (cancer survivors) ma che continuano a presentare problematiche di dolore.

Il MMG:

- applica strumenti di prevenzione e monitoraggio attivo, coordinandosi con il terapeuta del dolore;
- intercetta precocemente i pazienti ad alta complessità, che hanno necessità di cure specialistiche e li indirizza al centro ospedaliero di riferimento;
- partecipa alla gestione terapeutica applicata al singolo caso;
- assicura il monitoraggio della terapia antalgica a domicilio, anche attraverso l'utilizzo della telemedicina;
- individua precocemente la comparsa di eventi avversi e di effetti collaterali dei farmaci e provvede al trattamento appropriato, per quanto di sua competenza;
- si coordina con la Rete di Cure Palliative per la gestione del paziente in stato avanzato di malattia e dell'intero nucleo familiare, laddove se ne ravvisi la necessità.

Ruolo del Palliativista

Obiettivo delle Cure palliative è la qualità di vita in presenza di malattia attiva, progressiva e in fase avanzata o terminale, perseguibile non solo con il controllo del dolore, ma anche degli altri sintomi fisici e delle problematiche psicologiche, sociali e spirituali. Per fronteggiare la complessità di questa assistenza “globale” è spesso necessario l'intervento di diverse figure professionali, che, nella consapevolezza della posizione centrale del malato rispetto al percorso di cura, devono essere in grado di lavorare fianco a fianco: è per questo motivo che si parla di équipe delle cure palliative.

L'équipe è organizzata e coordinata da un responsabile sanitario e si riunisce periodicamente con tutti i suoi componenti.

Ovviamente nei confronti del malato oncologico con sintomo dolore (fisico) le figure operative prevalenti dell'équipe di cura sono il medico e l'infermiere, cui spetta il compito di definire il Piano di Assistenza individuale (PAI), congiuntamente e/o in accordo con il MMG e di redigere con puntuale costanza il diario assistenziale.

Compiti del medico palliativista:

valutazione e definizione del dolore, da riconsiderare ad ogni visita nel corso dell'assistenza;
trattamento del dolore, prescrivendo i farmaci secondo la scala OMS e secondo le linee guida riconosciute e/o indirizzando l'ammalato verso trattamenti anche non farmacologici;

educazione del malato e del caregiver alla corretta valutazione del dolore e alla corretta assunzione delle terapie

gestione dei device per la terapia antalgica invasiva.

Ruolo del Case Manager (CM) – infermiere

Il Case Manager (CM) è un riferimento stabile per il paziente e contribuisce a garantire la continuità del percorso clinico assistenziale; è attento ai bisogni della persona, la segue lungo l'intero percorso della malattia e verifica che le attività assicurate siano in linea con i suoi bisogni assistenziali.

Il CM incontra i pazienti immediatamente dopo la diagnosi e durante il corso del trattamento per fornire informazioni e coordinare l'assistenza di supporto. Facilita la comunicazione fra i vari membri del team, sia internamente al PDTA (professionisti coinvolti) sia esternamente (ad es. assistenti sociali, medici di medicina generale, ecc.). Assicura continuità, facilità di realizzazione e coordinamento fra le diverse attività assistenziali.

Funzioni:

Partecipa e coordina la tempistica delle riunioni del team multidisciplinare.

Fornisce assistenza diretta durante l'esecuzione di esami diagnostici invasivi.

Coordina le attività assistenziali.

Valuta la pertinenza e l'appropriatezza degli interventi assistenziali erogati nelle diverse fasi del percorso.

Garantisce il collegamento fra i diversi servizi per l'esecuzione delle prestazioni/attività.

Valuta le necessità religiose, spirituali e culturali e, se di rilevanza rispetto al tipo di trattamento, le porta all'attenzione del team.

Sempre coordinandosi con il medico di riferimento, fornisce, inoltre, informazioni specifiche sulle procedure che la paziente dovrà effettuare, al fine di ridurre lo stress emozionale.

Relativamente agli aspetti assistenziali, discute e parla del caso, se richiesto, con i familiari e con le strutture di supporto.

Continuità territoriale, Attivazione ADI attraverso la piattaforma ROC

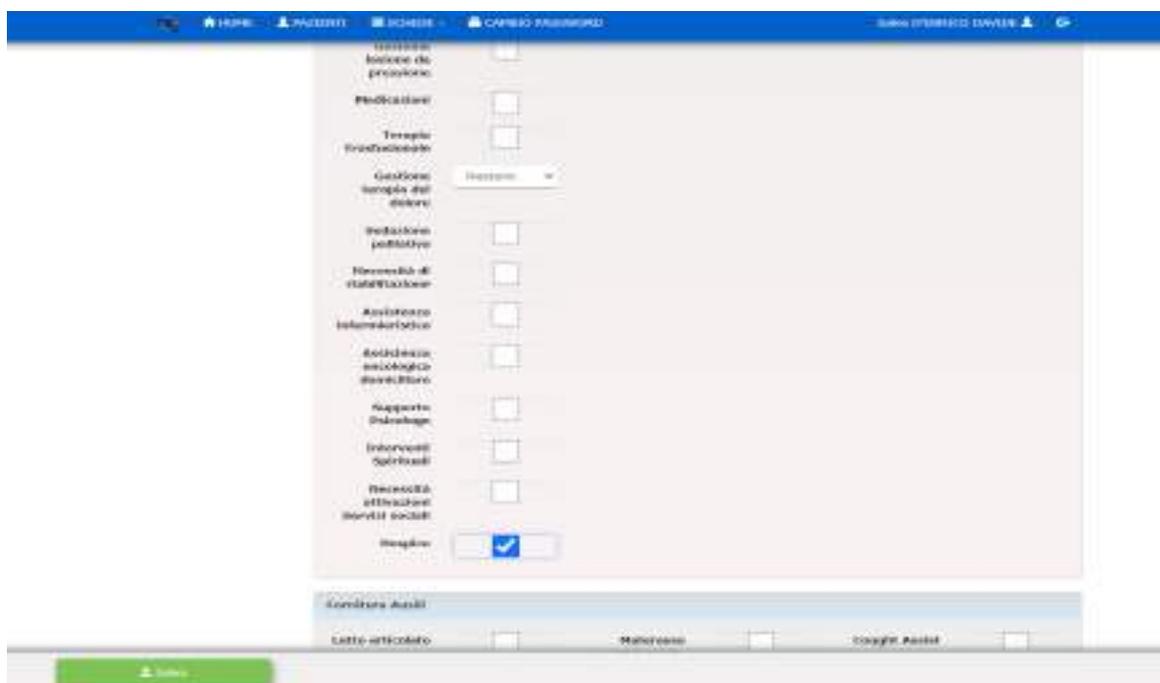
Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione della continuità territoriale e dell'Assistenza Domiciliare tramite la piattaforma ROC utilizzando la scheda servizi. Tale richiesta può avvenire sia per pazienti ancora in trattamento oncologico che per pazienti non più in cura. In accordo con le sette ASL è stata inserita un'unica scheda dei servizi, che include le informazioni cliniche del paziente e le prestazioni richieste, così da facilitare e migliorare la presa in carico del Territorio.

In piattaforma c'è anche la possibilità di richiedere la fornitura di ausili (letto articolato, materasso antidecubito, cough assist, ventilazione meccanica a lungo termine deambulatore e comunicatore). Ai fini della richiesta è obbligatorio allegare la relazione clinica del GOM e compilare in modo completo la scheda di seguito riportata in modalità informatizzata.

Tramite la piattaforma il GOM richiedente ha la possibilità di verificare la effettiva avvenuta presa in carico dal Territorio. Il MMG inviante al GOM riceverà informativa attraverso la stessa piattaforma.

Attivazione Hospice - piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione dell'Hospice tramite la piattaforma ROC. La richiesta è rivolta non solo ai pazienti in ricovero ordinario ma anche ai pazienti day hospital ed ambulatoriali. La richiesta viene valutata e confermata dal Centro delle Cure palliative dell'ASL del paziente così da procedere entro 48 ore successive al ricovero presso un Hospice pubblico o convenzionato della stessa ASL. In caso in cui non c'è disponibilità di Hospice nell'ASL del paziente, l'ASL si fa carico del paziente ed entro 48 ore successive programma il ricovero presso un Hospice pubblico o convenzionato di un'altra ASL. Nel 2023 si auspica l'attivazione del Dayhospice



The screenshot shows a web interface for the ROC platform. At the top, there is a blue navigation bar with icons for Home, Patients, Hospices, and Care Pathways. Below this, a form is displayed with several checkboxes and a dropdown menu. The 'Hospice' checkbox is checked with a blue checkmark. Other checkboxes include 'Assistenza infermieristica', 'Assistenza psicologica', 'Supporto dietetico', 'Interventi spirituali', and 'Necessità attivazione servizi sociali'. Below the main form, there is a section titled 'Combinare Ausili' (Combine Aids) with three checkboxes: 'Letto articolato', 'Materasso', and 'Cough Assist'. A green 'Invia' button is visible at the bottom left of the form area.

Ruolo dello Psiconcologo

L'intervento dello psiconcologo si articola su diversi livelli.

In particolare, gli interventi più frequentemente messi in atto si rivolgono a:
Paziente: la parte nucleare dell'intervento psiconcologico.

Compito dello psiconcologo:

- Durante la visita algologica: lo psiconcologo può fare da ponte tra le figure specialistiche coinvolte per meglio chiarire i dubbi e le perplessità del paziente, oltre ad arginare le emozioni negative, con tecniche rapide ed efficaci;
- arginare l'ansia;
- migliorare l'aderenza terapeutica e l'accettazione dei percorsi di cura proposti, attraverso un intervento su stati mentali negativi, quali umore depresso, attacchi di panico, anedonia, rabbia e problematiche relazionali.

Famiglia: solitamente, i parenti più stretti sono coinvolti nella vita del paziente oncologico e nei suoi percorsi di cura. Quando ciò avviene, anch'essi possono vivere momenti di difficoltà ed incertezza: tali situazioni possono presentarsi anche nella condivisione della terapia antalgica, nei suoi momenti prescrittivi e più propriamente terapeutici. L'intervento familiare dello psiconcologo può servire per creare un clima tranquillo che favorisca lo scambio di informazioni, la condivisione delle emozioni, anche negative, senza che queste debbano necessariamente essere mascherate e, quindi, migliorare l'aderenza terapeutica.

Operatori sanitari: Medici, infermieri, OSS e tutto il personale sanitario è considerato il *caregiver*, ossia colui che si occupa della salute e del benessere del bisognoso. Come tutte le professioni di aiuto, possono andare incontro al fenomeno del "burnout", ovvero un accumulo di stress lavorativo che porta ad un peggioramento della qualità di vita, oltre ad un distacco più o meno marcato dalle attività professionali, condotte con minor impegno ed empatia. In particolare, le professioni sanitarie che operano nel campo oncologico, sono frequentemente esposte a temi difficili come la morte, le limitazioni, l'incertezza e la sofferenza. Lo psiconcologo può aiutare il personale sanitario intervenendo sul singolo, sul gruppo oppure attuando programmi di prevenzione, formazione e informazione che aiutino a ridurre la possibilità dell'insorgenza di stati mentali negativi.

La Telemedicina

L'emergenza Covid-19 ha rivoluzionato in poche settimane il nostro sistema sanitario portando alla sperimentazione di nuove soluzioni e modalità di assistenza. Una delle grandi novità di questo periodo riguarda l'utilizzo di strumenti tecnologici per garantire ai pazienti l'assistenza medica necessaria anche a distanza. Infatti, l'emergenza in corso ha evidenziato che un sistema sanitario moderno e all'avanguardia non può prescindere dalla **telemedicina** e dalla **sanità digitale**.

La telemedicina è definita dal Ministero della Salute come *“l’insieme di tecniche mediche ed informatiche che permettono la cura di un paziente a distanza o più in generale di fornire servizi sanitari da remoto”*.

In altre parole, **la telemedicina è l’insieme di prestazioni sanitarie che avviene a distanza per via telematica**: rappresenta il connubio perfetto tra nuove tecnologie di comunicazione e modalità tradizionali di assistenza medica. Infatti, grazie a nuovi strumenti audio e video di comunicazione digitale, la telemedicina consente al medico di:

Fornire colloqui e servizi di assistenza medica da remoto;

Inviare e ricevere documenti, diagnosi e referti in modo immediato a distanza;

Monitorare costantemente i parametri vitali dei pazienti con patologie croniche da remoto.

Telemedicina è sinonimo di assistenza a distanza, tempi più rapidi e abbattimento dei costi. Questa nuova modalità sanitaria non vuole sostituire la medicina tradizionale, bensì affiancarla con tecniche innovative, moderne e efficienti in grado di ottimizzare il contatto tra medico e paziente.

L’obiettivo finale di telemedicina e sanità digitale è aiutare i pazienti a ricevere assistenza sanitaria e le migliori cure possibili anche da remoto e in situazioni critiche, proprio come quella verificatasi recentemente a causa del nuovo Coronavirus.

Fare telemedicina per un medico significa raggiungere i propri pazienti anche a distanza per fornire loro l’assistenza di cui necessitano in ogni momento. Come fare?

In realtà non servono grandi strumenti scientifici o tecnologici, basta utilizzare al meglio gli strumenti di cui si dispone. Certo, non tutti i professionisti potranno fornire consulenze mediche approfondite: chi lavora a stretto contatto con i pazienti, come per esempio un fisioterapista o un dentista, potrebbe riscontrare qualche difficoltà. Al contrario, professionisti come psicologi o nutrizionisti potrebbero utilizzare la telemedicina proprio come se operassero all’interno del loro studio medico.

L’attuale emergenza, anche all’interno di uno dei settori più colpiti come quello sanitario, si è rivelata utile per cogliere nuove opportunità di crescita e cambiamento: infatti, telemedicina e sanità digitale sono diventate strumenti indispensabili e particolarmente efficaci per assistere i pazienti anche da remoto.

È ancora presto per comprendere se la medicina da remoto potrà affermarsi anche in futuro, ma ancora una volta è certo che gli strumenti digitali, se utilizzati nel modo corretto, possono ricoprire un ruolo fondamentale per migliorare la qualità di vita delle persone.

Utilizzare i servizi di sanità digitale e telemedicina può rivelarsi molto vantaggioso sia per i professionisti della sanità che per i pazienti.

Ecco quali sono i **vantaggi per i medici**:

Il medico non dovrà più incontrare fisicamente il paziente, potrà fornire una valida assistenza sanitaria a distanza semplicemente analizzando la situazione clinica del paziente grazie a una videochiamata o visionando online documenti e referti medici condivisi;

Con l'utilizzo della telemedicina molti pazienti potranno evitare di recarsi di persona presso studi medici e ospedali: in questo modo non ci saranno più code e i medici potranno **evitare il congestionamento dei luoghi sanitari**;

Grazie alla comunicazione online, ogni professionista potrà interagire con altri medici e specialisti condividendo i documenti del paziente. In questo modo si potranno ottenere **più pareri qualificati** senza il bisogno di incontrarsi al fine di fornire al paziente la miglior cura possibile;

I servizi e le piattaforme di sanità digitale consentono di **fare formazione medica a distanza** mediante videochiamate e condivisione di documenti. In questo modo ogni professionista potrà risparmiare tempo e risorse ottenendo comunque ottimi risultati;

La telemedicina permette al medico di **gestire in modo migliore e più semplice i pazienti con patologie croniche**. Infatti, in questo modo questi pazienti non dovranno recarsi quotidianamente in studio: basterà monitorare i loro parametri vitali con una videochiamata per mantenere la situazione sotto controllo.

Ecco quali sono i **vantaggi per i pazienti**:

Con la telemedicina il paziente potrà **portare la prestazione sanitaria a casa propria** evitando lo stress dello spostamento fisico e risparmiando denaro;

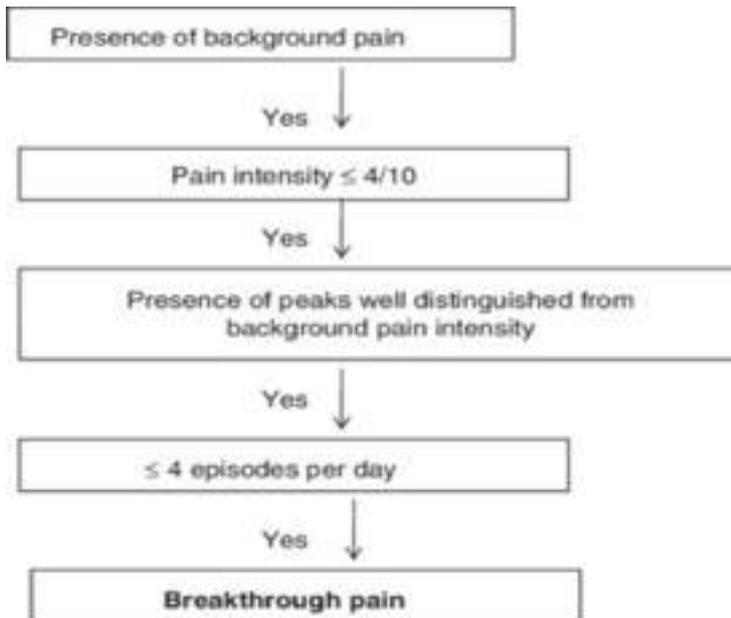
La sanità digitale facilita la ricerca di assistenza medica: basterà recarsi online per trovare gli specialisti di cui si ha bisogno e richiedere un consulto da remoto;

I servizi sanitari online garantiscono **equo accesso all'assistenza medica per chiunque e in qualsiasi luogo**: anche i pazienti che normalmente avrebbero difficoltà a raggiungere il luogo della visita potranno usufruirne direttamente da casa;

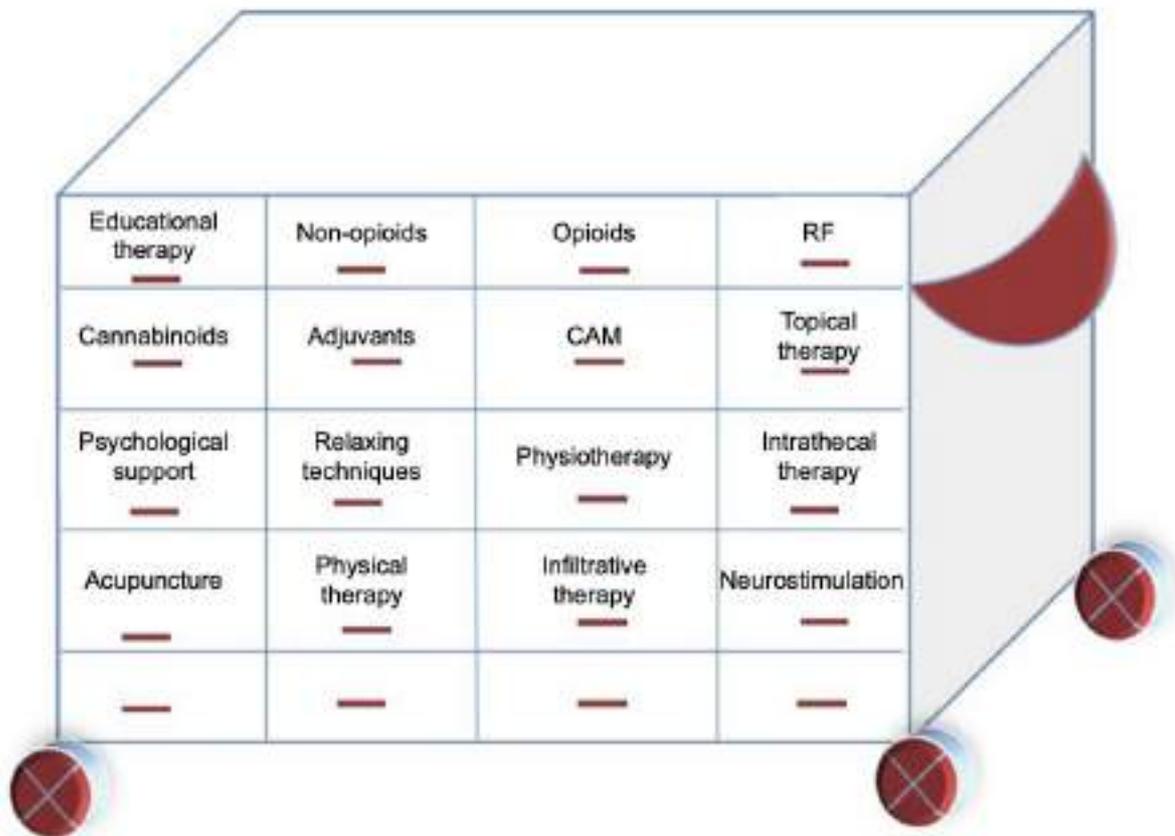
Il paziente potrà **condividere con il proprio medico esami, referti e diagnosi in modo immediato**, nel completo rispetto del trattamento dei dati personali;

La telemedicina aiuta soprattutto i pazienti con patologie croniche: infatti, grazie a una semplice videochiamata il medico potrà monitorare i parametri vitali del paziente senza che quest'ultimo si rechi presso lo studio medico.

Algoritmo per la diagnosi di BTcP



Trolley analgesico



Terapia Farmacologica

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 ed indica l'insieme delle sostanze ad azione oppiaceo-simile presenti in vivo ed 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 propriamente dette (beta-endorfine), le encefaline e le dinorfine. Nel SNC sono stati evidenziati quattro tipi di recettori per gli oppioidi endogeni, sui quali agiscono anche gli oppioidi esogeni. Vi sono recettori detti μ (mu), κ (kappa) e δ (delta) identificati in base alla particolare affinità per un oppioide, a loro volta suddivisi in sottotipi a seconda di caratteristiche specifiche all'interno dei sistemi di modulazione del dolore. 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;
- analgesici deboli o forti in base al loro utilizzo riferito all'intensità del dolore. Quest'ultima suddivisione fornisce la classificazione più usata nella pratica clinica e trova la sua visualizzazione più classica nella scala a tre gradini della OMS (All). Gli analgesici oppioidi si suddividono pertanto in:
 - oppioidi per il trattamento del dolore da lieve a moderato: codeina e tramadolo.
 - oppioidi per il trattamento del dolore da moderato a intenso: morfina, metadone, ossicodone, idromorfone, fentanyl, buprenorfina, tapentadolo.

La scelta dell'analgesico oppioide

Come decidere il farmaco necessario seguendo le linee guida: farmaci di potenza proporzionale all'intensità del dolore.

Non si può scegliere un farmaco senza conoscere l'intensità del dolore che si vuole trattare. Non si può trattare efficacemente un dolore senza conoscere la farmacologia degli analgesici disponibili. 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 (mu), κ (kappa) e δ (delta), 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:

- Agonisti puri (morfina, metadone, fentanyl, codeina, tramadolo, idromorfone, ossicodone)
- Agonisti parziali (buprenorfina)
- Agonisti-antagonisti (pentazocina)
- Antagonisti (naloxone, naltrexone).

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. Gli oppioidi agonisti parziali riescono ad attivare in modo sub-massimale il recettore. Gli oppioidi agonisti antagonisti agiscono su diversi recettori comportandosi da agonisti su alcuni e da antagonisti su altri. 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, nell'ambito della farmacologia degli oppioidi, fa ipotizzare che la predisposizione genetica influenzi la risposta agli oppioidi. Il percorso dell'analgesico oppioide dopo l'assorbimento nel circolo sanguigno, o dopo la iniezione endovenosa, 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 farmacologia. 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.

Come decidere il farmaco e razionalizzare l'uso degli analgesici

L'OMS ha predisposto una classificazione dei farmaci per la terapia del dolore correlando potenza analgesica e intensità del dolore. In questa rappresentazione a gradini, gli oppioidi sono raccomandati nel secondo e nel terzo gradino: per dolore da moderato a intenso. Non è un criterio essenziale, ma spesso si rende necessaria l'associazione degli oppioidi con farmaci adiuvanti per potenziare l'analgesia, per trattare sintomi concomitanti, per gestire alcuni effetti collaterali, per specificare l'effetto analgesico su un particolare tipo di dolore (es. dolore neuropatico).

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. Tuttavia, 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'analgia 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.

Via sottocutanea

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:

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

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.

Brevi cenni sui principali farmaci oppioidi

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

La codeina è un profarmaco e deve la sua attività analgesica alla demetilazione epatica ad opera del CYP2D6 e conseguente conversione in morfina (= 10% della dose somministrata); è associata al paracetamolo nelle preparazioni commerciali più comuni. La codeina è stata considerata per anni uno standard del secondo gradino, relativo agli oppioidi cosiddetti deboli o altrimenti indicati per il dolore di moderata intensità, della scala analgesica proposta dall’ Organizzazione Mondiale della Sanità. Viene adoperata nel range di 60-240 mg/die, oltre il quale generalmente se ne suggerisce la conversione con oppioidi forti, presumibilmente per la comparsa di un effetto tetto.

È disponibile in preparazioni per via orale, in associazione fissa con paracetamolo (30mg 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.

Tramadolo

È un analgesico centrale caratterizzato da una duplice azione: un’attività oppioide, infatti è un debole agonista puro dei recettori μ ed una attività di inibizione del reuptake di serotonina. Come per gli altri oppioidi, genotipi diversi del citocromo CYP2D6 possono pertanto modificare l’efficacia attesa della sostanza. Soggetti che metabolizzano scarsamente il tramadolo usufruiranno di un’analgesia inferiore a parità di dosaggio. I 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 media intensità, corrispondente alla definizione di oppioidi deboli, con un dosaggio tetto attorno a 400-600 mg/die. Un massimo della dose pari a 400mg suddivisa in 4 somministrazioni da 100mg è raccomandata per un adulto con funzionalità epatorenale normale, mentre dosi più basse sono raccomandate per anziani over 75 aa e per i pazienti con funzionalità renale ed epatica compromessa, per evitare convulsioni. Anche somministrato al dosaggio massimo (100mg ogni 6h) il Tramadolo non sarà mai potente come la morfina E' disponibile in gocce, compresse, fiale, supposte. Il tramadolo è inoltre disponibile in associazione fissa (37,5 mg di tramadolo con 325 mg di paracetamolo), somministrabile per via orale.

Oppioidi per dolore da moderato ad intenso

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

Morfina

La morfina è il prototipo di questa famiglia di sostanze. La morfina presenta una disponibilità per via orale abbastanza variabile, ma non oltre il 35%. La sua emivita di eliminazione 2-3 ore, è poco più breve della durata dell'effetto, per cui la tendenza all'accumulo è improbabile. La sua farmacocinetica rimane lineare anche per elevate dosi e per periodi prolungati di tempo. In realtà prevalentemente a livello epatico la morfina viene copulata con acido glucuronico nelle posizioni 3 e 6 e trasformata irreversibilmente in morfina 3-glucuronato (M3G) o morfina 6-glucuronato (M6G)] e solo in minima parte (10%) viene eliminata immodificata nelle urine. La M3G prodotta in grosse quantità è inattiva nei riguardi del recettore mentre sembra esercitare effetti extraoppioidergici di tipo eccitatorio, La M6G è una molecola abbastanza attiva e contribuisce sostanzialmente all'attività clinica globale della morfina, particolarmente per 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 quote in un senso o nell'altro. I prodotti di eliminazione sono sostanze idrofile, e pertanto passano con difficoltà la barriera emato-cerebrale, e vengono eliminate esclusivamente 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 di morfina. L'insufficienza renale condiziona fortemente l'attività della morfina amplificandone gli effetti ed aumentando la suscettibilità clinica, non tanto per la molecola progenitrice, normalmente metabolizzata a livello epatico, ma piuttosto per la

difficoltosa eliminazione dei metaboliti. Un'attività funzionale epatica ridotta non modifica in maniera rilevante la farmacocinetica della morfina, grazie alla elevata capacità del tessuto di svolgere reazioni di glucuronazione, anche una minore attività metabolica, osservabile per esempio nelle fasi avanzate di un'epatopatia cronica può modificare i rapporti tra morfina ed i suoi metaboliti e risultare in effetti imprevedibili. Il rapporto di equipotenza con la via parenterale è approssimativamente di 1:3. Esistono varie formulazioni di morfina per via orale, tra cui quella a lento rilascio che consente una maggior comodità per trattamenti prolungati, con somministrazioni ogni 12 ore, rispetto alle tradizionali quattro ore di intervallo con morfina pronta. È disponibile inoltre in formulazione pronta sotto forma di sciroppo o sospensione, e in fiale da adoperare per via parenterale.

Ossicodone

L'ossicodone è un oppioide semisintetico che si differenzia dalla morfina per delle particolarità farmacocinetiche e farmacodinamiche. La disponibilità per via orale è notevolmente superiore (superiore al 60%). È metabolizzato dal citocromo CYP2D6 e convertito in ossimorfone e in un metabolita predominante inattivo, il nor-oxycodone. L'ossimorfone presenta una notevole attività analgesica ed una maggiore affinità con il recettore μ , anche se prodotto solo in minime quantità, circa il 10% della sostanza progenitrice. Esistono soggetti che hanno scarsa propensione a sintetizzare ossimorfone per una ridotta attività dell'enzima CYP2D6. 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, che è un potente inibitore dell'enzima catalizzatore). 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. 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 il doppio, grazie alla maggiore disponibilità 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 ed anche in associazione con una dose fissa di paracetamolo (325 mg).

Fentanyl

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 morfina per via orale. La conveniente modalità d'uso, con la dismissal attraverso un sistema

transdermico, lo ha reso uno dei farmaci più popolari. Il farmaco viene trasformato in metaboliti minimamente attivi ed eliminati per via urinaria. Solo il 10% del farmaco viene eliminato immodificato nelle urine, ponendo pertanto 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 una minoranza di pazienti può richiedere intervalli di sostituzione più brevi (48-60 ore). La latenza d'azione è abbastanza lunga, raggiungendo una concentrazione plasmatica relativamente stabile dopo circa 16-24 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 trans-dermica sono equi-analgesici a 60 mg di morfina per os.

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 ore.

Il Fentanyl è disponibile anche in formulazioni a rapido onset (Rapid Onset Opioid, ROO) somministrate per via transmucosale 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, senza la dispersione da primo passaggio tipico della via orale, sfruttando l'elevata lipofilia ed il basso peso molecolare del Fentanyl e la facilità di assorbimento garantita dalle mucose orale e nasale, che sono molto vascolarizzate e non cheratizzate.

Esistono vari ROO in commercio, tutti a base di Fentanyl e ad assorbimento transmucosale, che si differenziano tra di loro per caratteristiche farmacocinetiche e tecnologia, ma tutte di estrema efficacia e maneggevolezza.

Idromorfone

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 di-idromorfina. La sua biodisponibilità si aggira tra il 1:2 e 1:8 della dose orale. Risulta 5-7 volte più potente della morfina. Dal punto di vista della farmacocinetica presenta delle analogie con la morfina. Gli effetti collaterali sono sovrapponibili a quelli della morfina. È disponibile in una unica forma farmaceutica a lento rilascio (24 ore) con dosaggio 4,8,16,32,64 mg.

Buprenorfina

La Buprenorfina viene utilizzato nella terapia del dolore cronico nella formulazione a cerotti per utilizzo transdermico.

La buprenorfina, è un analgesico oppioide derivato dell'oripavina. sintetizzata dalla tebaina, è metabolizzata nel fegato. Viene trasformata in prodotti di coniugazione e norbuprenorfina, sostanze idrosolubili eliminabili per via renale, ma inattive. Pertanto può essere somministrata in presenza di una ridotta funzionalità renale. 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, generalmente comprese sotto i 2 mg/die, così come il rischio di indurre crisi di astinenza se somministrato con morfina durante il passaggio da un farmaco all'altro. Per le sue caratteristiche di elevata solubilità e potenza, la buprenorfina, precedentemente disponibile sotto forma di compresse sublinguali o fiale per via parenterale, in ragione dello scarso assorbimento gastrointestinale, è stata formulata con un sistema trans-dermico, a vari e crescenti dosaggi, in base al farmaco rilasciato nell'unità di tempo:

5, 10 e 20 mcg/h cerotti transdermici, da sostituire ogni sette giorni;

35, 52,5, 70 mcg/h cerotti transdermici, da da sostituire al massimo ogni quattro giorni.

Metadone

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), mentre l'analgesia dura circa otto ore. 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 è un farmaco a lenta estrazione dal circolo; viene captato prevalentemente dal fegato e qui metabolizzato e convertito a mezzo di una reazione di metilazione in un metabolita metilato inattivo eliminato con le feci o per via renale con le urine. Pertanto non risente in maniera determinante di una diminuita funzionalità renale. Al contrario, condizioni di scarsa attività epatica comportano maggiori probabilità di accumulo, con un aumento dell'emivita di eliminazione. 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.

Tapentadolo

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.

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.

Le dieci regole per il corretto utilizzo dei farmaci oppioidi

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

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

Somministrazione Around The Clock (ATC): gli oppioidi vanno sempre somministrati in maniera continua, ad orari fissi e a dose prefissata

Personalizzare la posologia: in considerazione dell'età, del sesso, delle comorbidità, delle terapie concomitanti

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

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

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

Ricerca, riconoscere e curare il BTcP

Utilizzare sempre farmaci e tecniche a finalità adiuvante e coanalgesica

Effettuare regolari follow up

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 gli oppioidi forti non esiste un dosaggio massimo: la dose, pertanto, può essere aumentata fino al raggiungimento dell'analgesia desiderata.

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, poiché non esiste tolleranza crociata all'effetto analgesico tra i vari oppioidi.

Tale pratica è comunemente conosciuta come "rotazione degli oppioidi" o, con termine anglosassone "switching degli oppioidi".

La conversione da un oppioide ad un altro deve tenere conto del criterio dell'equianalgesia, che è riportato in tab. xx.

Lo stesso discorso vale per il passaggio da morfina orale a morfina per via sottocutanea, endovenosa o perimidollare.

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 equianalgesici 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.

Rotazione o conversione di un oppioide in un altro oppioide

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%. 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 incominciare da una dose pari al 100-125% della dose equianalgescica;

Il dolore refrattario

Definizione di sindrome dolorosa refrattaria

Le sindromi dolorose refrattarie al trattamento farmacologico con oppiacei per via sistemica possono presentarsi con una frequenza che varia tra il 5 e il 10%. Si parla di dolore refrattario quando persiste nonostante:

- l'aumento di dosaggio degli oppiacei e la rotazione degli oppiacei;
- trattamento "aggressivo" degli effetti collaterali importanti;
- l'ottimizzazione dei farmaci per breakthrough pain;
- l'ottimizzazione dei farmaci adiuvanti.

Valutazione complessità del paziente oncologico con dolore refrattario

È, come sempre, molto importante l'identificazione della patogenesi della sindrome dolorosa e la comprensione della fisiopatologia dei disturbi osservati. In linea generale la valutazione dei pazienti con dolore refrattario deve essere il risultato di una collaborazione con i centri specialistici e interdisciplinari che operano all'interno delle reti di terapia del dolore, tenendo anche conto che oltre gli aspetti strettamente clinici esiste una molteplicità di fattori psico-sociali che possono complicare ulteriormente il trattamento del paziente.

Tecniche non farmacologiche a diversa intensità di cura

Stimolazione elettrica percutanea (PENS):

Radiofrequenza

Blocco neurolitico del celiaco

Blocchi gangliari e perinervosi e tronculari per il dolore cervico-facciale

Vertebroplastica

Cifoplastica

Infusione analgesica per via sottocutanea continua

Infusione analgesica per via endovenosa continua

Infusione analgesica per via peridurale continua con catetere esterno parzialmente tunnelizzato

Infusione analgesica per via peridurale continua con Port sottocutaneo

Infusione analgesica per via spinale continua con Port sottocutaneo

Infusione analgesica per via spinale continua con pompa elettronica totalmente impiantata.

Alcuni pazienti sperimentano un controllo inadeguato del dolore nonostante la terapia farmacologica. Le tecniche antalgiche non farmacologiche, sono efficaci nell'eliminare o ridurre significativamente l'intensità del dolore e/o possono consentire una riduzione importante degli analgesici sistemici e, pertanto, possono essere usate per il sollievo del dolore da cancro. Quindi le indicazioni per l'invio del paziente a procedure interventistiche includono pazienti sofferenti per dolore che probabilmente può essere alleviato da blocchi nervosi (per es. blocco del plesso celiaco per pancreas e addome superiore, blocco del plesso ipogastrico superiore per addome inferiore, blocco nervi intercostali, nervi/plessi periferici) e/o in pazienti che non ottengono un'adeguata analgesia e/o che presentano effetti collaterali intollerabili. Le strategie interventistiche sotto elencate possono essere effettuate solo dopo aver ricevuto il consenso firmato del paziente e non sono appropriate se il paziente le rifiuta o nei pazienti con infezioni, coagulopatia, o aspettativa di vita molto breve. Inoltre il terapeuta del dolore che effettua gli interventi deve essere a conoscenza di tutti i farmaci che il paziente sta assumendo che possano aumentare il rischio di sanguinamento (anticoagulanti come warfarin ed eparina, agenti antiplastrinici come clopidrogel e dipiridamolo, o agenti antiangiogenetici come bevacizumab). Se occorre, il paziente deve sospendere il farmaco per un adeguato periodo di tempo prima della procedura antalgica e riprendere la somministrazione dopo la procedura solo dopo un periodo stabilito.

painDETECT PAIN QUESTIONNAIRE

Date: _____ Patient: _____ Last name: _____ First name: _____

How would you assess your pain now, at this moment?
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 none max.

How strong was the strongest pain during the past 4 weeks?
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 none max.

How strong was the pain during the past 4 weeks on average?
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 none max.

Mark the picture that best describes the course of your pain:

	Persistent pain with slight fluctuations	<input type="checkbox"/>
	Persistent pain with pain attacks	<input type="checkbox"/>
	Pain attacks without pain between them	<input type="checkbox"/>
	Pain attacks with pain between them	<input type="checkbox"/>

Please mark your main area of pain



Does your pain radiate to other regions of your body?
 yes no
 If yes, please draw the direction in which the pain radiates.

Do you suffer from a burning sensation (e.g., stinging nettles) in the marked area?
 never hardly noticed slightly moderately strongly very strongly

Do you have a tingling or prickling sensation in the area of your pain (like crawling ants or electrical tingling)?
 never hardly noticed slightly moderately strongly very strongly

Is light touching (slabbing, a blanket) in this area painful?
 never hardly noticed slightly moderately strongly very strongly

Do you have sudden pain attacks in the area of your pain, like electric shocks?
 never hardly noticed slightly moderately strongly very strongly

Is cold or heat (bath water) in this area occasionally painful?
 never hardly noticed slightly moderately strongly very strongly

Do you suffer from a sensation of numbness in the areas that you marked?
 never hardly noticed slightly moderately strongly very strongly

Does slight pressure in this area, e.g., with a finger, trigger pain?
 never hardly noticed slightly moderately strongly very strongly

(To be filled out by the physician)

never	hardly noticed	slightly	moderately	strongly	very strongly
<input type="checkbox"/> = 0 =	<input type="checkbox"/> = 1 =	<input type="checkbox"/> = 2 =	<input type="checkbox"/> = 3 =	<input type="checkbox"/> = 4 =	<input type="checkbox"/> = 5 =

Total score: out of 30

Development/Reference: R. Freynhagen, R. Baron, U. Gekke, F.R. Tolle / Curr Med Res Opin, Vol.12, No. 15 (2005) ©2005 Pfizer Pharma GmbH, used with permission.

painDETECT SCORING OF PAIN QUESTIONNAIRE

Date: _____ Patient: _____ Last name: _____ First name: _____

Please transfer the total score from the pain questionnaire:

Total score

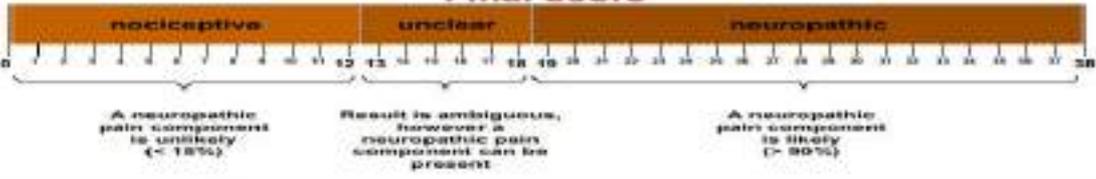
Please add up the following numbers, depending on the marked pain behavior pattern and the pain radiation. Then total up the final score:

	Persistent pain with slight fluctuations	<input type="text" value="0"/>
	Persistent pain with pain attacks	<input type="text" value="-1"/> If marked, or
	Pain attacks without pain between them	<input type="text" value="+1"/> If marked, or
	Pain attacks with pain between them	<input type="text" value="+1"/> If marked
	Radiating pains?	<input type="text" value="+2"/> If yes

Final score

Screening Result

Final score



This sheet does not replace medical diagnostics.
 It is used for screening the presence of a neuropathic pain component.

Development/Reference: R. Freynhagen, R. Baron, U. Gekke, F.R. Tolle / Curr Med Res Opin, Vol.12, No. 15 (2005) ©2005 Pfizer Pharma GmbH

painDETECT

SCORING OF PAIN QUESTIONNAIRE

Date: _____ Patient: Last name: _____ First name: _____

Please transfer the total score from the pain questionnaire:

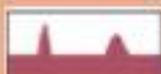
Total score

Please add up the following numbers, depending on the marked pain behavior pattern and the pain radiation. Then total up the final score:



Persistent pain with slight fluctuations

0



Persistent pain with pain attacks

- 1

if marked, or



Pain attacks without pain between them

+ 1

if marked, or



Pain attacks with pain between them

+ 1

if marked



Radiating pains?

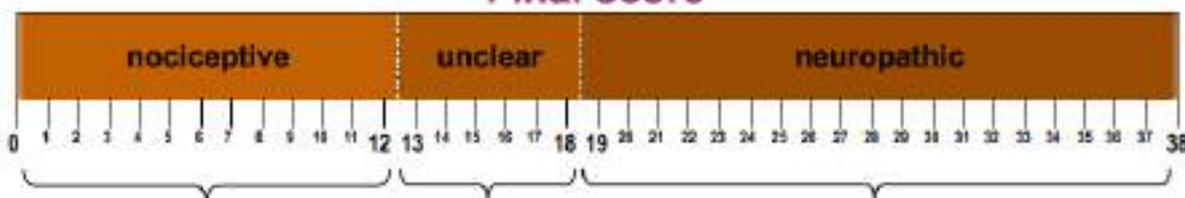
+ 2

if yes

Final score

Screening Result

Final score



A neuropathic pain component is unlikely (< 15%)

Result is ambiguous, however a neuropathic pain component can be present

A neuropathic pain component is likely (> 90%)

This sheet does not replace medical diagnostics.
It is used for screening the presence of a neuropathic pain component.

Development/Reference: R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle / Curr Med Res Opin, Vol.22, No. 16 (2006)

©2005 Pfizer Pharma GmbH


EORTC QLQ-C30 (version 3)

Con questo questionario vorremmo sapere alcune cose su di Lei e sulla Sua salute. La preghiamo di rispondere a tutte le domande ponendo un cerchio attorno al numero che meglio corrisponde alla Sua risposta. Non esiste una risposta "giusta" o "sbagliata". Le Sue informazioni verranno tenute strettamente riservate.

Per favore scriva solo le iniziali del Suo nome:

Data di nascita (g, m, a):

La data di oggi (g, m, a):

	No	Un po'	Parec- chio	Moltis- simo
1. Ha difficoltà nel fare lavori faticosi, come sollevare una borsa della spesa pesante o una valigia?	1	2	3	4
2. Ha difficoltà nel fare una <u>lunga</u> passeggiata?	1	2	3	4
3. Ha difficoltà nel fare una <u>breve</u> passeggiata fuori casa?	1	2	3	4
4. Ha bisogno di stare a letto o su una sedia durante il giorno?	1	2	3	4
5. Ha bisogno di aiuto per mangiare, vestirsi, lavarsi o andare in bagno?	1	2	3	4

Durante gli ultimi sette giorni:

	No	Un po'	Parec- chio	Moltis- simo
6. Ha avuto limitazioni nel fare il Suo lavoro o i lavori di casa?	1	2	3	4
7. Ha avuto limitazioni nel praticare i Suoi passatempi-hobby o altre attività di divertimento o svago?	1	2	3	4
8. Le è mancato il fiato?	1	2	3	4
9. Ha avuto dolore?	1	2	3	4
10. Ha avuto bisogno di riposo?	1	2	3	4
11. Ha avuto difficoltà a dormire?	1	2	3	4
12. Si è sentito debole?	1	2	3	4
13. Le è mancato l'appetito?	1	2	3	4
14. Ha avuto un senso di nausea?	1	2	3	4
15. Ha vomitato?	1	2	3	4

[Continuare alla pagina successiva](#)


EORTC QOL – CX24

Talvolta i pazienti accusano i seguenti sintomi. La preghiamo di indicare il grado con cui ha provato questi sintomi, risponda tracciando un cerchio intorno al numero che meglio definisce la Sua situazione.

Nel corso dell'ultima settimana:	No	Un po'	Parecchio	Moltissimo
31. Ha avuto crampi addominali?	1	2	3	4
32. Ha avuto perdite involontarie di feci?	1	2	3	4
33. Ha notato sangue nelle feci?	1	2	3	4
34. Ha urinato con frequenza?	1	2	3	4
35. Ha avvertito dolori o una sensazione di bruciore durante la minzione?	1	2	3	4
36. Ha avuto perdite involontarie di urina?	1	2	3	4
37. Ha avuto difficoltà a svuotare la vescica?	1	2	3	4
38. Ha avuto gonfiori a una o a entrambe le gambe?	1	2	3	4
39. Ha avuto dolori nella regione lombare?	1	2	3	4
40. Ha provato una sensazione di formicolio/intorpidimento e/o avuto minore sensibilità alle mani o ai piedi?	1	2	3	4
41. Ha avvertito irritazione o dolore alla vagina?	1	2	3	4
42. Ha avuto perdite vaginali?	1	2	3	4
43. Ha avuto emorragie vaginali?	1	2	3	4
44. Ha sofferto di vampate di calore e/o sudorazione?	1	2	3	4
45. Si è sentita fisicamente meno attraente per effetto della malattia o della terapia?	1	2	3	4
46. Si è sentita meno femminile per effetto della malattia o della terapia?	1	2	3	4
47. Si è sentita insoddisfatta del Suo corpo?	1	2	3	4

[Continua alla pagina seguente](#)

Nel corso delle ultime quattro settimane:

	No	Un- po'	Parec- chio	Moltis- simo
48. Era preoccupata che i rapporti sessuali potessero essere dolorosi?	1	2	3	4
49. In che misura è stata sessualmente attiva?	1	2	3	4

Risponda alle seguenti domande solo se è stata sessualmente attiva durante le ultime quattro settimane:

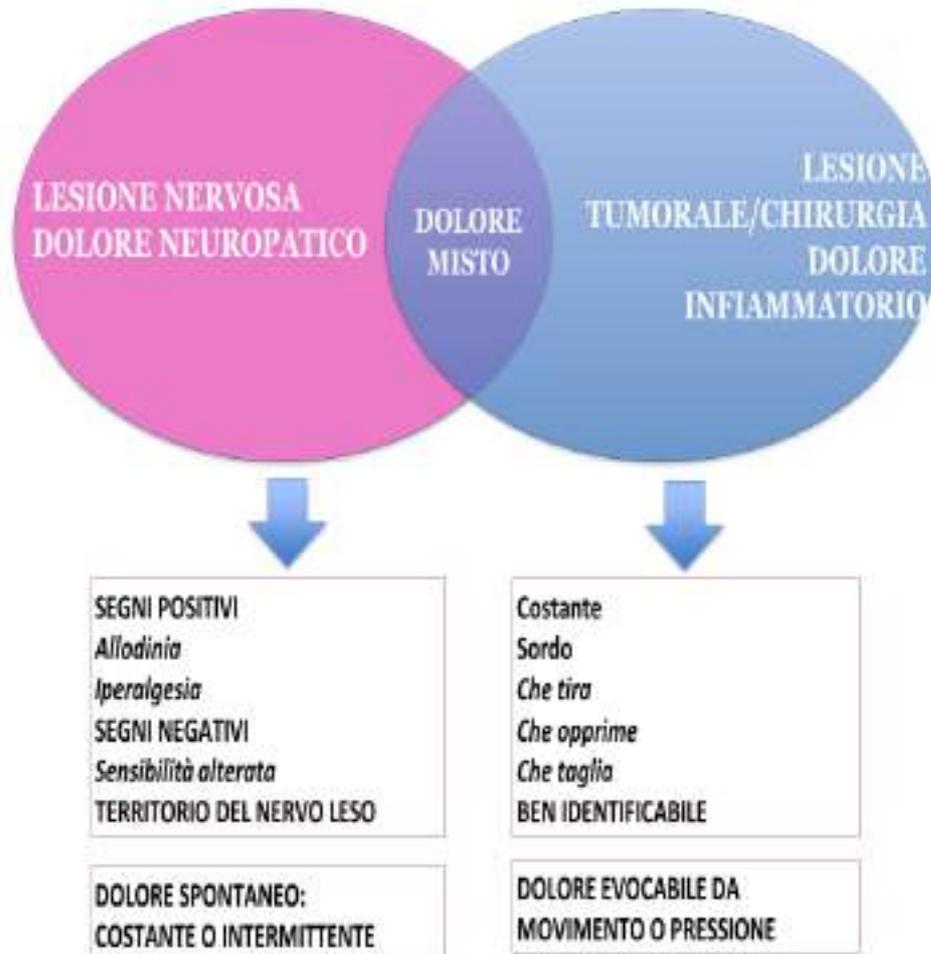
	No	Un- po'	Parec- chio	Moltis- simo
50. Ha avuto problemi di secchezza vaginale durante l'attività sessuale?	1	2	3	4
51. Ha avuto la sensazione che la vagina si fosse accorciata?	1	2	3	4
52. Ha avuto la sensazione che la vagina si fosse ristretta?	1	2	3	4
53. Ha avuto rapporti sessuali dolorosi?	1	2	3	4
54. In che misura ha provato piacere durante i rapporti sessuali?	1	2	3	4

EORTC QLO - OV28 (subscale)

Durante gli ultimi sette giorni:

	No	Un- po'	Parec- chio	Moltis- simo
55. Ha avuto sensazione di gonfiore allo stomaco/addome?	1	2	3	4
56. Ha avuto problemi di aria o gas (flatulenza)?	1	2	3	4
57. Ha perso dei capelli?	1	2	3	4
58. Risponda solo se ha perso dei capelli: In caso affermativo, la caduta dei capelli l'ha turbata?	1	2	3	4
59. Cibi e bevande hanno avuto un sapore diverso dal solito	1	2	3	4
60. Ha avuto formicolio alle mani o ai piedi?	1	2	3	4
61. Ha sentito le dita delle mani o dei piedi intorpidite?	1	2	3	4
62. Ha sentito debolezza alle braccia o alle gambe?	1	2	3	4
63. Ha avuto dolori ai muscoli o alle articolazioni?	1	2	3	4
64. Ha avuto problemi di udito?	1	2	3	4

EZIOLOGIA



Arturo Casiro

BIBLIOGRAFIA

- Bonica JJ. Treatment of cancer pain: current status and future needs. In F FHLDR (eds): advances in pain research and therapy. Raven Press, New York, NY: 1985; 589-616
- Goudas LC, Bloch R, Giaeleli-goudas M, et al. The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest* 2005; 23: 182-190
- Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kesseles AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-1449
- Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, et al. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 1995; 61:277-284
- Deandrea S, Montanari M, Moja L, et al. Prevalence of under treatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol* 2008; 19: 1985-1991
- Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al.: Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Eng J Med* 1994; 330: 592-596
- Buenaer LF, Edwards RR, Haythornthwaite JA. Pain-related catastrophizing and perceived social responses: inter-relationships in the context of chronic pain. *Pain* 2007; 234-242
- Comby MC, Filbet M. The demand for euthanasia in palliative care units: a prospective study in seven units of the “Rhone-Alpes” region. *Palliat Med* 2005; 19: 587-593
- AIOM Linee guida TERAPIA DEL DOLORE IN ONCOLOGIA ed. 2019



Tabelle di equianalgesia: A10M

Cod [*] (mg)	Tram (mg)	BTDS (mg/ora)	FTTS (mg/ora)	Ox (mg)	Id [†] (mg)	Met ^{††} (mg)	Mor (mg) OS ATC	Mor (mg) SC	Mor (mg) EV	Mor (mg) PO/SA	Mor (mg) PRN OS	Mor (mg) PAN SC/EV	OTFC ^{†††} (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	10/5,6	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 esperienze degli autori

† Rapporto idromorfone/morfina su formulazione retard di idromorfone presente in Italia

†† Rapporto OTFC/altre oppioidi basato su letteratura ed esperienze degli autori

††† Rapporto morfina/metadone non è lineare, ma cambia all'aumentare della dose di morfina

Legenda:

Cod = Codeina

Tram = Tramadol

BTDS = Buprenorfina Transdermica

FTTS = Fentanyl Transdermico

Ox = Ossicodone

Id = idromorfone

Met = Metadone

ATC = Around The Clock, a orari fissi

PRN = Pro Re Nata, al bisogno

OS = Orale

SC = Sottocutaneo

EV = Endovenoso

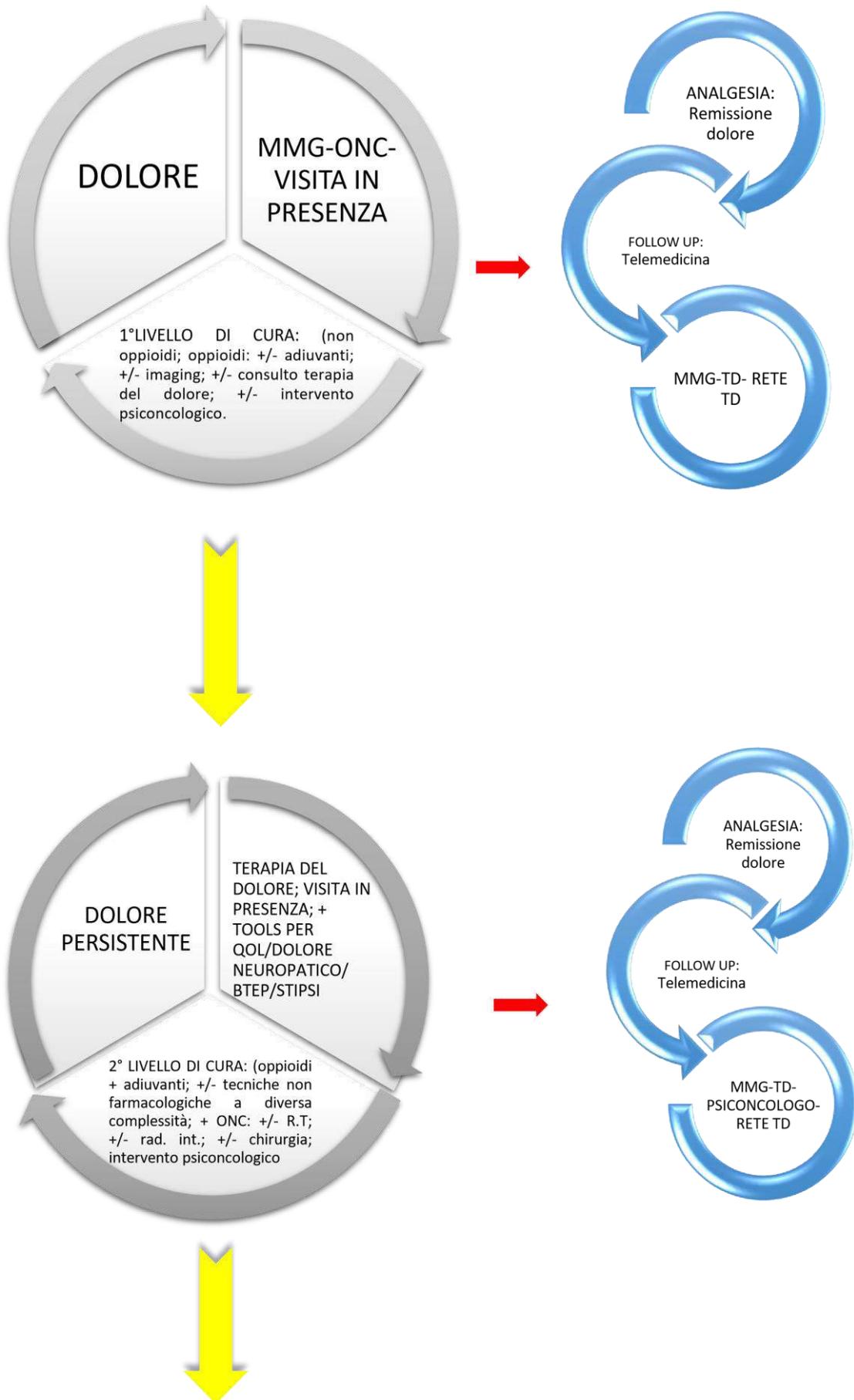
PO = Perorale

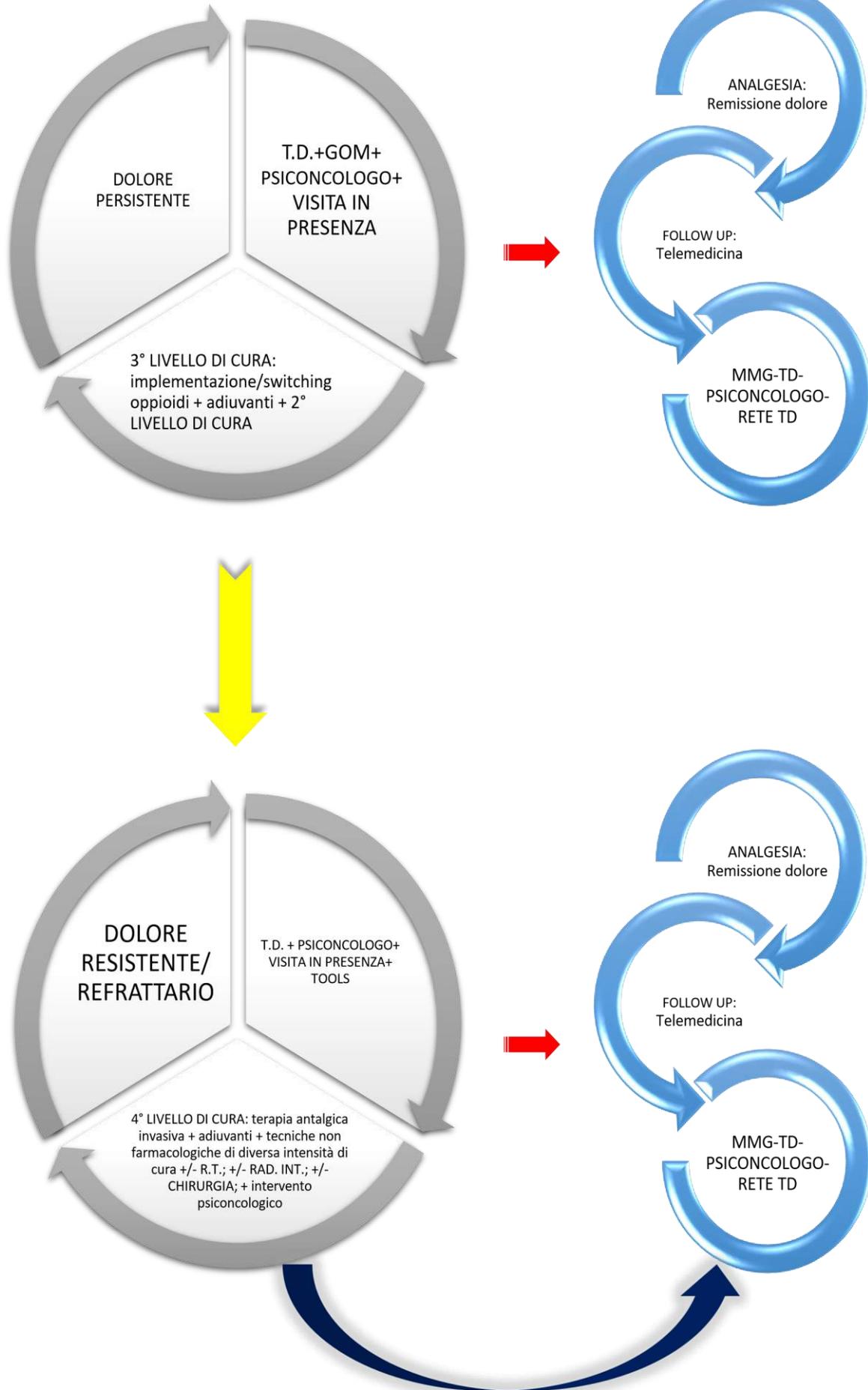
SA = Subaracnoideo

OTFC = Orale Transmucosale

Fentanyl Citrate

Il paziente oncologico





Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	A Cuomo, M Cascella, A Maddalena, C Polistina DM Laringe, G de Benedetta, C A Forte, L Celentano
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL Ferdinando Riccardi, A.O. Cardarelli Vincenzo Montesarchio, A.O Dei Colli Cesare Gridelli, A.O. Moscati Antonio Grimaldi, A.O. Rummo San Pio Michele Orditura, A.O. S. Anna S. Sebastiano Fortunato Ciardiello, A.O.U. Luigi Vanvitelli Clementina Savastano, A.O.U. Ruggi Bruno Daniele, Ospedale del Mare Sabino De Placido, Federico II Gaetano Facchini. Ospedale Santa Maria delle Grazie Pozzuoli Bruno Marra e Rodolfo Cangiano, ASL Caserta Filomena Sibilio, ASL Napoli 2 Mario Fusco, ASL Napoli 3 Giuseppe Di Lorenzo, ASL Salerno Stefano Pepe, ASL Salerno Tiziana Spinosa, ASL Napoli 1 Elena Fossi, ASL Benevento
Note Epidemiologiche a cura:	M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM (R.Bianco), CIPOMO (C. Savastano), SIMG (G.Piccinocchi)

Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA

<p>PDTA dolore</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Si auspica di provvedere quanto prima a definire chiaramente i criteri di accesso e di cooperazione nella ROC delle organizzazioni di volontariato nelle UU.OO.CC di onco-ematologia e nelle strutture di Hospice, e/o nei percorsi di Cure Palliative, ai sensi dell'Accordo Stato Regioni del 17/04/2019 - Si auspica che si rendano pubblici i dati di performance sulla tempistica di erogazione dei servizi diagnostico-terapeutici-assistenziali, previsti nei PDTA. - Si suggerisce, in quei setting di comunicazione col paziente ad elevata complessità, di far coadiuvare il case manager con lo psicologo. - Si auspica una sensibile accelerazione dei setting di formazione sul corretto uso della piattaforma ROC a favore dei MMG, e l'automatico accreditamento dei MMG i cui pazienti vengono registrati in piattaforma.
---------------------------	--