

	Dipartimento Assistenza Primaria UOSD "Terapia del dolore e Cure palliative"	LINEE DI INDIRIZZO PER LA PRESCRIZIONE E L'UTILIZZO DEGLI OPIACEI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE	GESTIONE DEL DOLORE Agosto 2019 Pag 1 di 20
---	---	---	---

LINEE DI INDIRIZZO PER LA PRESCRIZIONE E L'UTILIZZO DEGLI OPIACEI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE

INDICE

Premessa

1. Valutazione e trattamento del dolore
2. Analgesici oppiacei o oppioidi
3. Substance Use Disorder: appropriatezza terapeutica degli oppiacei a scopo antalgico e timore di addiction
4. Linee generali di indirizzo per la prescrizione e l'utilizzo degli oppiacei a scopo antalgico
5. Efficacia analgesica dei vari oppioidi
6. Principali oppioidi da prescrizione in Italia
 - 6.1 – Codeina
 - 6.2 - Associazione Codeina + Paracetamolo
 - 6.3 - Tramadolo
7. Tapentadolo
8. Oppioidi Forti
 - 8.1 - Morfina
 - 8.2 – Ossicodone
 - 8.3 – Idromorfone
 - 8.4 - Fentanil Sistema Transdermico
 - 8.5 – Fentanil Transmucosale: I R.O.O. (Rapid Onset Opioid) Per La Terapia Del Dolore Episodico Intenso (DEI o BTcP - Breakthrough Cancer Pain)
 - 8.6 – Buprenorfina
 - 8.7- Metadone
 - 8.8- Naloxone
9. Gestione Degli Effetti Collaterali Più Comuni Degli Oppiacei
10. Strategie Terapeutiche Nell'utilizzo Degli Oppiacei A Scopo Antalgico
11. Glossario

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

ALLEGATI

- Allegato A - Scala OMS per la scelta degli analgesici a seconda della severità del dolore
Allegato B – Tabella di conversione degli oppioidi
Allegato C - Flow Chart per l'utilizzo degli Oppioidi
Allegato D - Flow Chart per il Dolore episodico intenso

	Dipartimento Assistenza Primaria UOSD "Terapia del dolore e Cure palliative"	LINEE DI INDIRIZZO PER LA PRESCRIZIONE E L'UTILIZZO DEGLI OPIACEI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE	GESTIONE DEL DOLORE Agosto 2019
			Pag 2 di 20

PREMESSA

Facendo seguito alle Deliberazioni DG n. 336 del 02/04/2019 (*"Istituzione del Comitato Ospedale- Territorio senza dolore in riferimento all'art. 6 della Legge 38/2010"*) e n. 778 DG del 05/08/2019 (*"Procedura per la gestione del dolore nelle strutture territoriali e nei Presidi ospedalieri dell'azienda Sanitaria ASL Latina ai sensi della Legge 38/2010"*), l'attuale obiettivo in tema di Terapia del dolore è fornire delle linee di indirizzo aziendali uniformi per la prescrizione e l'utilizzo degli oppiacei nel trattamento del dolore, alla luce della letteratura scientifica e delle disposizioni nazionali e regionali in merito.

Purtroppo la letteratura è prevedibilmente scarsa in termini di RCTs sull'utilizzo dei singoli agenti antalgici oppioidi; sono però state di seguito riportate le principali raccomandazioni cliniche nell'uso degli oppiacei a scopo terapeutico ottenute dalle revisioni internazionali pubblicate dei principali lavori scientifici, con indicazione della valutazione di qualità (A,B,C,D) secondo la metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) e indicazione del livello di evidenza (da 1 a 4); è stata altresì riportata la forza della raccomandazione clinica graduata in base alla rilevanza clinica su 4 livelli (Positiva forte, Positiva debole, Negativa debole, Negativa forte).

I. VALUTAZIONE E TRATTAMENTO DEL DOLORE

Allo scopo di uniformare il comportamento di tutti gli operatori nei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali aziendali, nella *"Procedura per la gestione del dolore nelle strutture territoriali e nei Presidi ospedalieri dell'azienda Sanitaria ASL Latina ai sensi della Legge 38/2010"* (di cui alla Deliberazione DG n. 778 del 05/08/2019), cui si rimanda in riferimento all'obbligo di riportare la rilevazione del dolore all'interno della cartella clinica (Art. 7 Legge 38/2010), viene indicato in prima battuta l'utilizzo della scala numerica (NRS- Numeric Rating Scale: da 0- dolore assente, a 10- massimo dolore immaginabile) ovvero, nei pazienti non collaboranti, della PAINAD (Pain Assessment in Advanced Dementia); in età pediatrica sono indicate la scala Wong Baker (faccine) per i bambini in grado di parlare o, nei più piccoli, la scala FLACC (volto, gambe, attività, pianto, consolabilità).

Ai fini sia della scelta dell'analgesico che della via di somministrazione sono poi indispensabili un'accurata valutazione del paziente e della sintomatologia dolorosa; altrettanto importante è procedere a rivalutazione dopo i singoli interventi analgesici (**evidenza livello B**).

L'analgesico "ideale" dovrebbe essere semplice da usare, sicuro, efficace, avere un rapido onset e una breve durata d'azione in modo da poter essere titolato all'effetto in tutti i pazienti, con un buon rapporto costi/benefici ed essere privo di effetti collaterali e indesiderati. Purtroppo un tale farmaco non esiste.

Per la scelta terapeutica ancora oggi si fa riferimento alla Scala OMS (1986) che prevede un approccio graduato per la scelta degli analgesici a seconda della severità del dolore: 1° scalino, in cui usare analgesici non oppioidi (paracetamolo $\pm$ FANS); 2° scalino, che prevede l'uso di oppioidi "deboli" (codeina o tramadolo); 3° scalino, utilizzo di oppioidi "forti" (morfina, idromorfone, ossicodone, fentanyl o metadone). Farmaci addizionali (adiuvanti) possono essere usati in qualunque dei tre livelli di dolore.

Negli anni lo sviluppo delle conoscenze in tema di meccanismi del dolore e degli obiettivi molecolari degli analgesici ha parzialmente modificato questa rigidità di approccio terapeutico. A prescindere dall'intensità, infatti, si suggerisce l'utilizzo di steroidi o FANS per ridurre l'infiammazione nel dolore nocicettivo infiammatorio, mentre si prevede l'impiego di oppioidi e altri analgesici non oppioidi nel dolore nocicettivo non infiammatorio, includendo alcuni farmaci specifici per determinate situazioni cliniche (es. bifosfonati). Per il dolore neuropatico, invece, può essere più indicato l'uso di antidepressivi e anticonvulsivanti. La

“vecchia” scala analgesica OMS, piuttosto che un rigido protocollo graduale all’uso dei farmaci analgesici, può così essere

	Dipartimento Assistenza Primaria	LINEE DI INDIRIZZO PER LA PRESCRIZIONE E L'UTILIZZO DEGLI OPPIACEI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE	GESTIONE DEL DOLORE Agosto 2019
	UOSD “Terapia del dolore e Cure palliative”		Pag 3 di 20

oggi più propriamente definita un insieme di principi, per cui può trovare giustificazione anche l'utilizzo in prima battuta di un oppiaceo forte.

L'uso appropriato dei vari farmaci analgesici resta comunque condizionato dalla buona conoscenza dei concetti di fisiopatologia del dolore, da un'accurata raccolta anamnestica e da una diagnosi corretta su tipo ed intensità del dolore, associate ad una buona conoscenza della farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci che si utilizzano.

2. ANALGESICI OPPIACEI o OPPIOIDI

Gli oppioidi sono gli alcaloidi naturali dell'oppio (morfina, codeina e tebaina) e i loro derivati (sintetici o semisintetici). L'effetto analgesico dipende dal loro legame con specifici recettori strategicamente localizzati lungo le vie di trasmissione e regolazione del dolore e normalmente riconosciuti dai peptidi **oppioidi endogeni** (β -endorfine, encefaline, dinorfina). Questi recettori sono:

1. μ – sede sovra spinale, attività analgesica, oppioide endogeno β -endorfina, effetti collaterali: depressione respiratoria ed effetti gastroenterici;
2. κ – sede spinale e corticale, attività analgesica, oppioide endogeno dinorfina, effetti collaterali: sedazione e miosi;
3. δ – sede spinale, attività analgesica, oppioide endogeno encefaline;
4. σ – sede e oppioide endogeno ancora non ben conosciuti, attività ed effetti collaterali: disforia, allucinazioni e stimolazione respiratoria.

Gli *antagonisti* (naloxone, naltrexone) si legano al recettore bloccandone l'attività, o spiazzando un agonista che lo sta occupando (trattamento del sovradosaggio).

I recettori oppioidi μ , δ , e κ sono principalmente accoppiati a proteine G di tipo inibitorio; il recettore μ , che si può considerare il più rilevante per l'analgesia clinica, è presente a livello presinaptico sulle fibre nocicettive A delta e C, e sui neuroni postsinaptici nel midollo spinale. Il legame tra oppioide e recettore a livello spinale attiva una serie di eventi intracellulari coordinati (inibizione dell'adenilato ciclasi con diminuzione dell'attività cellulare, inibizione di canali del Calcio e apertura dei canali per il Potassio). L'apertura dei canali per il potassio determina iperpolarizzazione delle cellule (che diventano perciò meno eccitabili), mentre il blocco dei canali del Calcio causa un diminuito rilascio di neurotrasmettitori eccitatori (Sostanza P e glutammato).

Poiché i recettori per gli oppioidi sono ubiquitariamente diffusi nel SN centrale e periferico e tessuti periferici, l'azione degli oppioidi avviene a vari livelli:

- a livello periferico (i recettori per gli oppioidi sono espressi anche sulle terminazioni nervose libere dei nocicettori) si ha un primo controllo inibitorio sulla *trasduzione* degli stimoli nocicettivi in attività elettrica.
- a livello spinale si ha inibizione della *trasmissione* degli stimoli nocicettivi.
- a livello sovraspinale (cervello, sostanza grigia periacqueduttale) il legame determina l'*attivazione delle vie discendenti inibitorie* con il rilascio di peptidi oppioidi, serotonina e noradrenalina.
- A livello limbico è stata dimostrata una riduzione della componente affettivo-emozionale del dolore.

La diffusione ubiquitaria dei recettori per gli oppioidi spiega anche i possibili effetti indesiderati/collaterali, spesso presenti durante la terapia con questi farmaci e dipendenti anche dai fattori genetici, che regolando il numero e le funzioni dei recettori (espressività), determinano ampie variazioni inter-individuali sia in termini di risposta al trattamento con oppiacei, che di incidenza e gravità di effetti collaterali.

	Dipartimento Assistenza Primaria UOSD "Terapia del dolore e Cure palliative"	LINEE DI INDIRIZZO PER LA PRESCRIZIONE E L'UTILIZZO DEGLI OPIACEI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE	GESTIONE DEL DOLORE Agosto 2019
			Pag 4 di 20

3. SUBSTANCE USE DISORDER: APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA DEGLI OPIACEI A SCOPO ANTALGICO E TIMORE DI ADDICTION

Mentre nel trattamento del dolore oncologico l'utilizzo degli oppiacei anche a lungo termine è largamente condiviso e accettato a livello internazionale, nel trattamento del dolore cronico non oncologico e/o neuropatico esistono evidenze di insorgenza di complicanze e perplessità sulla loro reale efficacia.

La recente meta-analisi di studi clinici randomizzati ha evidenziato che non esistono differenze significative in termini di efficacia tra il trattamento del dolore cronico non-oncologico con oppioidi e altri trattamenti farmacologici e non-farmacologici, e ha concluso che non esistono evidenze che sostengano l'uso degli oppioidi nel trattamento di questo tipo di dolore, mentre come conseguenze del trattamento a lungo termine vengono indicate il possibile sviluppo di tolleranza, dipendenza fisica e psichica e il potenziale rischio di incorrere in un disordine da uso di sostanze oppioidi (substance use disorder o SUD, secondo la definizione del DSM V).

L'*alert* è partito nel 2011 dalla Food and Drugs Administration (FDA) degli USA, con segnalazione di fenomeni di abuso, misuso, diversione, dipendenza e overdose da farmaci oppioidi (in particolare ossicodone) prescritti per il controllo del dolore non oncologico in quasi tutte le fasce d'età. Attualmente oltre il 3% della popolazione adulta negli USA assume cronicamente oppioidi, e si registra un costante aumento di morti dovute ad overdose di oppioidi da prescrizione soprattutto nella fascia di età tra i 45 e i 54 anni.

Non è ancora del tutto chiaro se il fenomeno riguardi pazienti con dolore cronico appropriatamente diagnosticato e trattato, anziché piuttosto una fascia di soggetti che hanno sfruttato la facile prescrizione e dispensazione di oppioidi a scopo non terapeutico ma voluttuario.

È probabile che l'alta incidenza di morti da overdose e i fenomeni di dipendenza e abuso siano principalmente correlati all'uso *non-medico* degli oppioidi; tuttavia, poiché il reale rischio dell'impiego a lungo termine nel paziente con dolore cronico rimane ancora esattamente da definire, è essenziale mantenere un atteggiamento equilibrato contrastando decisamente l'uso non-medico degli oppioidi da prescrizione, ma garantendo al contempo l'accesso controllato a tutti i pazienti con dolore cronico che possano beneficiare di questi farmaci promuovendo la costante formazione dei medici prescrittori (la stessa FDA ha proposto un training obbligatorio in materia di *appropriatezza prescrittiva* e *prevenzione dell'abuso* per ogni medico prescrittore ("Risk Evaluation and Mitigation Strategy"- REMS); inoltre sono disponibili recenti Linee Guida statunitensi e Canadesi sull'uso appropriato degli oppiacei a scopo antalgico.

Recentemente è stato rivisto l'uso non medico delle prescrizioni di oppiacei anche in 5 Paesi dell'Unione Europea (Danimarca, Germania, Gran Bretagna, Spagna e Svezia): Spagna e Gran Bretagna mostrano la più alta prevalenza di uso non medico di oppioidi (18,3% e 14,6% rispettivamente).

In Italia l'utilizzo di analgesici oppiacei resta di gran lunga inferiore al Nord Europa e agli USA; tuttavia è necessaria grande attenzione per evitare il rischio di abuso, pur garantendo a tutti i pazienti con dolore il *diritto* all'accesso alle cure (Legge 38/2010).

	Dipartimento Assistenza Primaria UOSD "Terapia del dolore e Cure palliative"	LINEE DI INDIRIZZO PER LA PRESCRIZIONE E L'UTILIZZO DEGLI OPIACEI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE	GESTIONE DEL DOLORE Agosto 2019
			Pag 5 di 20

4. LINEE GENERALI DI INDIRIZZO PER LA PRESCRIZIONE E L'UTILIZZO DEGLI OPIACEI A SCOPO ANTALGICO

Gli analgesici oppiacei restano farmaci indispensabili per il trattamento del dolore, purché la loro prescrizione non venga effettuata in maniera empirica ma seguendo le indicazioni delle Linee guida disponibili e rispettando i dovuti criteri prescrittivi secondo le norme di appropriatezza indicate dall'AIFA. Le raccomandazioni cliniche generali per il corretto impiego degli oppioidi a scopo antalgico possono essere generalmente sintetizzate come segue:

- 1- La via preferibile di assunzione di tutti i farmaci analgesici è quella orale (**qualità globale evidenza SIGN: C**).
Per i pazienti con dolore moderato/severo o per quelli in cui il dolore non è adeguatamente controllato da paracetamolo o FANS assunti regolarmente per os, si può consigliare in prima battuta l'aggiunta di un oppioide del II scalino OMS per os o in alternativa un oppioide del III scalino in basse dosi (**qualità globale evidenza SIGN: B; Forza della raccomandazione clinica: Positiva debole**).
- 2- Morfina, ossicodone e idromorfone somministrati per os non presentano importanti differenze in termini di benefici e possono quindi essere indifferentemente utilizzati nel trattamento del dolore moderato-severo (**qualità evidenza SIGN: A; Forza della raccomandazione clinica: Positiva debole**).
- 3- Il metadone presenta marcate differenze interindividuali in termini di emivita plasmatica, di potenza analgesica relativa e di durata d'azione, per cui è consigliabile l'utilizzo da parte di medico esperto (**qualità evidenza SIGN: A; Forza della raccomandazione clinica: Negativa debole**).
- 4- I sistemi transdermici (fentanil TDS e buprenorfina) costituiscono un'alternativa alla via orale, soprattutto in termini di minore stipsi e per la preferenza dei pazienti (specie nei casi di assunzioni di molti farmaci per os). Per i pazienti che hanno difficoltà di deglutizione rappresentano un dispositivo efficace e poco invasivo (**qualità evidenza SIGN: A; Forza della raccomandazione clinica: Positiva debole**).
- 5- Per la titolazione della dose possono essere utilizzate le formulazioni orali di morfina, ossicodone e idromorfone, prevedendo comunque anche durante la titolazione l'integrazione con oppioidi orali a rilascio immediato somministrati al bisogno (**livello di evidenza 3; qualità globale evidenza SIGN: D; Forza della raccomandazione clinica: Positiva debole**). La personalizzazione della posologia si ottiene a partire da una dose bassa che va gradualmente incrementata fino al raggiungimento dell'effetto desiderato. La pratica consolidata di utilizzare morfina orale a rilascio immediato ogni 4 ore nella titolazione non si basa su studi clinici controllati, ma sul profilo farmacocinetico di questa formulazione (**livello di evidenza 3**).
- 6- Nei casi di impossibile o difficoltosa assunzione per os o per via transdermica, la via sottocutanea è un'alternativa semplice ed efficace per la somministrazione di morfina (**livello di evidenza I+**).
Nei casi di controindicazione anche alla via s.c. (edema periferico, alterazioni della coagulazione o della circolazione periferica, necessità di alti dosaggi) l'alternativa è la via e.v. (di elezione in caso di necessità di titolazione rapida o di rapido controllo del dolore) (**qualità evidenza SIGN: A; Forza della raccomandazione clinica: Positiva forte**). La potenza analgesica delle vie s.c. e e.v. è la stessa (3:1) (**qualità evidenza SIGN: A; Forza della raccomandazione clinica: Positiva debole**).
Nel passaggio dalla somministrazione orale a quella s.c. o e.v. la potenza analgesica relativa è 3:1 (sia per la somministrazione s.c. che per quella e.v.), anche se la velocità di sollievo del dolore è maggiore per la

via e.v. (qualità globale evidenza SIGN: A; Forza della raccomandazione clinica: Positiva debole)

	Dipartimento Assistenza Primaria UOSD "Terapia del dolore e Cure palliative"	LINEE DI INDIRIZZO PER LA PRESCRIZIONE E L'UTILIZZO DEGLI OPPIACEI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE	GESTIONE DEL DOLORE Agosto 2019
			Pag 6 di 20

- 7- Nei casi di inadeguata analgesia con un oppioide del III scalino o di effetti indesiderati severi e/o ingestibili può essere efficace effettuare la rotazione dell'oppioide (switch: cambio della molecola, o della formulazione farmaceutica, o della via di somministrazione) (**qualità evidenza SIGN: D; Forza della raccomandazione clinica: Positiva debole**). Le tabelle di conversione consentono di individuare le dosi equianalgesiche tra differenti oppioidi e diverse vie di somministrazione, iniziando da un dosaggio equianalgesico inferiore del 30% rispetto al valore riportato dalla tabella di conversione (del 50% in presenza in insufficienza epatica o renale) e somministrando, in caso di conversione da una formulazione transdermica (TDS fentanil, buprenorfina), la prima dose orale almeno 12 ore dopo la rimozione del TDS).
- 8- Nel paziente anziano, l'approccio sequenziale: paracetamolo → oppioidi deboli → oppioidi forti consente in oltre il 60% dei casi il controllo del dolore non oncologico con un favorevole rapporto efficacia/tollerabilità, tranne che nei pazienti con epatopatia cronica severa o etilisti cronici, dove non è raccomandato l'utilizzo del paracetamolo (**qualità evidenza SIGN: B; Forza della raccomandazione clinica: Positiva debole**). I FANS non dovrebbero essere impiegati nel paziente anziano con dolore non oncologico come farmaco del I° scalino (**qualità evidenza SIGN: B; Forza della raccomandazione clinica: negativa debole**), particolarmente in presenza di pluripatologie o politerapia (**qualità evidenza SIGN: B; Forza della raccomandazione clinica: negativa forte**). Possono invece trovare indicazione da soli nel dolore oncologico di lieve entità o in associazione agli oppioidi nel dolore moderato-severo da cancro laddove esista una componente infiammatoria (**livello di evidenza I+**). Nel dolore oncologico moderato-severo si raccomanda l'utilizzo tempestivo e appropriato degli oppioidi (**qualità globale evidenza SIGN: D; Forza della raccomandazione clinica: Positiva forte**), eventualmente in associazione a farmaci adiuvanti (gabapentin, pregabalin) in caso di dolore neuropatico (**qualità globale evidenza SIGN: D; Forza della raccomandazione clinica: Positiva debole**) e di corticosteroidi nel dolore a forte componente infiammatoria. Nei dati di letteratura non sono raccomandate le associazioni tra farmaci adiuvanti.
- 9- Nell'impostazione di un trattamento con oppiacei dovrebbe essere sempre prevista una profilassi dei principali effetti collaterali prevedibili (**qualità globale evidenza SIGN: C; Forza della raccomandazione clinica: Positiva forte**).
- 10- La sospensione di oppiacei assunti in basso dosaggio e per brevi periodi (settimane) non costituisce problemi; la sospensione di dosaggi superiori ai 60 mg di morfina o di altro oppiaceo in dosi analgesiche equivalenti va invece effettuata gradualmente per evitare il rischio di astinenza (indicazioni Ministero Salute).

5. EFFICACIA ANALGESICA DEI VARI OPIOIDI

I dati di letteratura non mostrano importanti differenze in termini di efficacia e/o tollerabilità tra morfina, idromorfone e ossicodone somministrati per os, per cui nel dolore severo si può utilizzare uno qualsiasi di questi farmaci come oppioide di prima scelta (**livello di evidenza I+; qualità globale evidenza SIGN: A; Forza della raccomandazione clinica: Positiva debole**).

Non sembrano esserci differenze tra metadone e morfina in termini di efficacia analgesica, anche se il metadone, agonista selettivo dei recettori μ a lunga durata d'azione (24-30 h), ha indicazione nel dolore

neuropatico per la sua azione sui recettori NMDA. Tuttavia il profilo farmacocinetico del metadone è complesso, con maggior numero di effetti collaterali (soprattutto sonnolenza, stipsi e xerostomia) e

	Dipartimento Assistenza Primaria UOSD "Terapia del dolore e Cure palliative"	LINEE DI INDIRIZZO PER LA PRESCRIZIONE E L'UTILIZZO DEGLI OPPIACEI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE	GESTIONE DEL DOLORE Agosto 2019 Pag 7 di 20
---	---	---	---

un'emivita imprevedibilmente lunga, per cui è opportuno che questo farmaco venga prescritto sotto il controllo di professionisti esperti (**livello di evidenza I+; qualità globale evidenza SIGN: A; Forza della raccomandazione clinica: Negativa debole**).

Per quanto riguarda i sistemi transdermici di fentanil e buprenorfina, in letteratura sono presenti pochissimi TCRs; tuttavia gli oppioidi transdermici possono essere considerati alternativi agli oppioidi utilizzati per via orale soprattutto in termini di minore stipsi e per la preferenza dei pazienti (specie nei casi di politerapia e nei pazienti anziani o con difficoltà di deglutizione (**livello di evidenza I+; qualità globale evidenza SIGN: A; Forza della raccomandazione clinica: Positiva debole**)).

Di seguito vengono riportate alcune linee di indirizzo che possono essere di ausilio nell'utilizzo a scopo antalgico dei principali oppioidi da prescrizione in Italia, distinti per categoria.

6. PRINCIPALI OPPIOIDI DA PRESCRIZIONE IN ITALIA

OPPIACEI DEBOLI (Codeina, Tramadolo)

Non sono state dimostrate differenze significative di efficacia tra tramadolo e associazione di codeina/ paracetamolo, sebbene il tramadolo sembri associato a maggiori effetti collaterali (**livello di evidenza I+**). Nel dolore moderato da cancro, è stato dimostrato che la morfina orale in basse dosi riduce significativamente il dolore rispetto agli oppioidi deboli, con azione più precoce e tollerabilità sovrapponibile (**livello di evidenza I+**).

6.1 - CODEINA

Nei pazienti con dolore moderato/ severo non adeguatamente controllato dal paracetamolo o dai FANS dati regolarmente per os la codeina è più efficace del placebo (**raccomandazione positiva debole**), ma con aumento del rischio di nausea, vomito e stipsi.

Permane incertezza riguardo all'entità del livello analgesico e alla sicurezza e tollerabilità a lungo termine (**livello di evidenza I+**); inoltre l'effetto antalgico della codeina dipende dalla sua metabolizzazione a morfina (demetilazione epatica ad opera della P450), e quindi dalla variabilità genetica e dall'efficienza dei processi di metabolizzazione.

6.2 - ASSOCIAZIONE CODEINA + PARACETAMOLO

Il razionale dell'associazione codeina/ paracetamolo è l'azione sinergica dei due farmaci: il paracetamolo agisce sui meccanismi biochimici centrali e periferici del dolore, mentre la codeina agisce come agonista dei recettori μ degli oppioidi. Tuttavia, i dati disponibili indicano che 150 mg di sola codeina due volte al giorno versus 60 mg di codeina + 600 mg di paracetamolo somministrato 4 volte al giorno hanno efficacia antalgica sovrapponibile (**livello di evidenza I+**).

POSOLOGIA

Via orale: Codeina 30 mg + paracetamolo 500 mg ogni 6-8 ore (max 4 vv/die).

Non superare le dosi per effetto tetto della codeina e per possibile tossicità epatica del paracetamolo (controindicazione assoluta nei casi di insufficienza epatica grave e controindicazione relativa nei casi di insufficienza epatica moderata). Il farmaco non deve essere assunto per più di **3 giorni** (indicazioni Scheda AIFA).



	Dipartimento Assistenza Primaria UOSD "Terapia del dolore e Cure palliative"	LINEE DI INDIRIZZO PER LA PRESCRIZIONE E L'UTILIZZO DEGLI OPIACEI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE	GESTIONE DEL DOLORE Agosto 2019
			Pag 8 di 20

6.3 - TRAMADOLO

Il tramadolo è un analgesico con duplice meccanismo di azione: è un agonista debole dei recettori μ e inibisce la ricaptazione di serotonina e noradrenalina, con conseguente potenziamento delle vie inibitorie serotoninergiche e adrenergiche.

Paragonato alla morfina ha prevedibilmente dimostrato minore efficacia, ma anche minor numero di effetti collaterali (**livello di evidenza I+**), in particolare minore depressione respiratoria, stitichezza e assuefazione. Sono tuttavia segnalati rischi aumentati di crisi epilettiche e di disturbi psichiatrici nei pazienti con storia di epilessia, pregressi episodi convulsivi, esiti di trauma cranico o grave insufficienza epatica e renale. È segnalato inoltre il rischio di sindrome serotoninergica nei pazienti in trattamento con antidepressivi, inibitori MAO o antipsicotici, anche a dosaggi di poco superiori a quelli normalmente impiegati in terapia. Pertanto, in caso di risposta analgesica inadeguata è opportuno scegliere un oppioide del gradino superiore piuttosto che incrementare la posologia.

Inoltre, pur non essendo classificato come sostanza controllata, specialmente nei pazienti più anziani sono possibili la manifestazione di effetti indesiderati come confusione mentale o allucinazioni e l'induzione di dipendenza similoppioidi, per cui va somministrato con cautela nei pazienti con storia di abuso di stupefacenti. In caso di sovradosaggio il Naloxone deve essere considerato il trattamento di scelta.

POSOLOGIA

Via orale: 50 (20 gtt) - 100 mg ogni 6 ore

Via im/e.v.: 100 mg ogni 4-6 ore

Nel dolore post operatorio:

- Infusione e.v. in bolo lento (100 mg in 30 minuti);
- Infusione continua: 300 mg/24 ore

7. TAPENTADOLO

Tapentadolo è un analgesico centrale con azione definibile "MOR-NRI" per il duplice meccanismo d'azione sinergico: l'agonismo sul recettore μ per gli oppioidi (rilevante soprattutto sul dolore nocicettivo) e l'inibizione della ricaptazione di noradrenalina (rilevante soprattutto sul dolore cronico e neuropatico). Per le caratteristiche di dosaggio il tapentadolo copre un range sovrapponibile a quello dei farmaci del II scalino o del III scalino a dosi moderate.

I vantaggi possibili possono essere una minore potenzialità per la dipendenza e una minore capacità di interazioni con altri farmaci metabolizzanti a livello citocromiale, dal momento che il metabolismo avviene attraverso un processo di glucuronizzazione. Le esperienze nel dolore da cancro sono ancora limitate, così come i dati relativi alla equianalgesia e ai rapporti di conversione con altri oppioidi (è plausibile un rapporto di 1: 3 con la morfina orale e un rapporto di equianalgesia tra ossicodone e tapentadolo 1:5). Una revisione Cochrane 2017 dei RCTs (**livello di evidenza I+**) ha concluso per un'efficacia in termini di analgesia pari all'ossicodone, con un migliore profilo riguardante gli effetti gastrointestinali. Il disegno dello studio, il tasso di *drop out* e i limiti di inferiorità determinano tuttavia la presenza di *bias* che potrebbero influenzare l'interpretazione dei risultati.

POSOLOGIA

Via orale - Pazienti *naive* agli oppioidi: 50 mg (una cp RP) ogni 12 ore

Posologia max: 250 mg (una cp RP) ogni 12 ore

	Dipartimento Assistenza Primaria UOSD "Terapia del dolore e Cure palliative"	LINEE DI INDIRIZZO PER LA PRESCRIZIONE E L'UTILIZZO DEGLI OPIACEI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE	GESTIONE DEL DOLORE Agosto 2019
			Pag 9 di 20

8. OPIOIDI FORTI (morfina, ossicodone, idromorfone, fentanil, buprenorfina, metadone)

Gli oppioidi forti sono considerati i farmaci di scelta nel trattamento sia nel dolore neoplastico che nei casi di dolore acuto e cronico di grado severo, e rappresentano la categoria di farmaci con il più ampio spettro di vie di somministrazione (transdermica, transmucosale, orale, i.m., e.v., peridurale, subaracnoidea).

A differenza di FANS e oppioidi deboli, non presentano effetto tetto: quindi l'effetto analgesico aumenta con l'incremento della posologia, fatti salvi i limiti imposti dagli effetti collaterali.

8.1 - MORFINA

La morfina è il farmaco di riferimento per gli analgesici forti e rappresenta ancora oggi il farmaco di prima scelta nel controllo del dolore oncologico di intensità moderato-severa (**qualità globale evidenza SIGN: C**). Presenta un basso profilo di tossicità ed è disponibile in molte formulazioni (sia a pronto rilascio che a rilascio controllato) con costi relativamente contenuti. Somministrata per via orale è ben assorbita e in dosi equianalgesiche non presenta rischi maggiori di dipendenza rispetto agli altri agonisti puri (**livello di evidenza I+**). Somministrata s.c. o e.v. la biodisponibilità aumenta fino all'80% perché si evita il metabolismo epatico di primo passaggio.

La somministrazione per os o e.v. può essere impiegata nel trattamento del dolore episodico intenso o del dolore non oncologico provocato prevedibile (dolore incidente), come il dolore al movimento (di prima scelta nella formulazione orale a rilascio immediato da assumere in maniera preventiva 30 minuti prima del dolore previsto).

POSOLOGIA

Via orale (morfina solfato):

- formulazioni a rilascio immediato: 5-10 mg ogni 4 ore (4 gocce= 5 mg), oppure con dose di soccorso come alternativa agli ROO (Rapid Onset Opioids)
- formulazioni a rilascio prolungato: somministrazione ogni 12 ore

Via s.c. (30 mg di morfina per os sono equianalgesici a 10 mg di morfina sottocutanea)

- 10 mg da 2 a 4 somministrazioni nelle 24 ore

Via e.v. (morfina cloridrato) - 10-30 mg / 24 h in infusione continua

8.2 - OSSICODONE (disponibile anche in associazione a naloxone e paracetamolo)

Agonista puro circa 2 volte più potente della morfina, probabilmente in ragione della maggiore biodisponibilità (circa il 60%).

Nella formulazione a doppio rilascio (compresse di colore diverso da 5, 10, 20, 40, 60, 80 mg) la cessione di ossicodone dalle compresse avviene in due fasi: un immediato assorbimento di circa il 35% della dose e un assorbimento residuale del rimanente 65% circa a rilascio controllato con durata d'azione di 12 ore: pertanto l'ossicodone è l'oppiode maggiormente segnalato come coinvolto nei fenomeni di abuso.

Sono disponibili formulazioni in combinazione con paracetamolo a dosi fisse (5, 10, 20 mg + 325 mg) o naloxone (5 mg/ 2,5 mg, 10 mg/5 mg, 40 mg/20 mg).

L'antagonista oppioidi naloxone è aggiunto per contrastare la stipsi (blocco dei recettori oppioidi a livello del tratto GI). La dose massima giornaliera indicata in scheda AIFA è di 160 mg di ossicodone cloridrato e 80 mg di naloxone cloridrato. Nei casi di trattamento a lungo termine è necessario adottare un accurato e regolare monitoraggio per determinare se e in quale entità il trattamento debba essere proseguito.



 	Dipartimento Assistenza Primaria UOSD "Terapia del dolore e Cure palliative"	LINEE DI INDIRIZZO PER LA PRESCRIZIONE E L'UTILIZZO DEGLI OPIACEI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE	GESTIONE DEL DOLORE Agosto 2019
			Pag 10 di 20

Nei casi di assunzione in concomitanza a medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (raccomandazione in scheda AIFA).
POSOLOGIA

Via orale

- Ossicodone e ossicodone/ naloxone: una cp ogni 12 ore, con incrementi del 25%-50% dopo *almeno* 24 ore
- Ossicodone/paracetamolo: una cp ogni 6-8 ore

Passaggio dall'ossicodone per via orale a quello per via parenterale: la dose va stabilita considerando che 2 mg di ossicodone orale equivalgono ad 1 mg di ossicodone parenterale. È opportuno sottolineare che questa è solo un'indicazione alla dose necessaria. La variabilità tra pazienti richiede che la dose appropriata sia titolata attentamente per ogni paziente (raccomandazione in Scheda tecnica AIFA).

8.3 – IDROMORFONE

Disponibile in mono somministrazione per os in compresse da 4, 8, 16, 32, 64 mg. Per le caratteristiche della formulazione (OROS *push-pull* a rilascio bifasico) presenta un basso rischio di dipendenza sia per il lento rilascio che per la difficoltà di frantumazione dell'involucro (impossibile con la sola masticazione). L'involucro in *Poliox* (che viene espulso integro con le feci) rende inoltre difficile la polverizzazione della compressa altrimenti frantumata e impossibile l'assunzione e.v. o inalatoria.

L'idromorfone può ridurre l'effetto dei diuretici nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (indicazioni del Ministero della Salute).

8.4 - FENTANIL SISTEMA TRANSDERMICO

Il fentanil transdermico è un'efficace alternativa alla morfina orale, ma va riservato ai pazienti con esigenze di oppioidi stabili e/o pazienti che non riescono ad assumere la morfina orale, o in alternativa alla morfina sottocutanea (**livello di evidenza B**).

Sono segnalati eventi avversi (potenzialmente letali) legati a sovradosaggio di fentanil in pazienti *naïve* o in pazienti tolleranti. Nel sito di applicazione si possono manifestare irritazione cutanea, dolore e ulcerazioni (indicazioni in scheda AIFA).

Sia i TDS di fentanil (12, 25, 50, 75 e 100 mcg/h) che i TDS di buprenorfina (32.5, 52.5 e 70 mcg/h) devono essere sostituiti dopo 72 ore (tre giorni). La concentrazione minima efficace si ha dopo 12- 24 ore.

8.5 – FENTANIL TRANSMUCOSALE: I R.O.O. (RAPID ONSET OPIOID) PER LA TERAPIA DEL DOLORE EPISODICO INTENSO (DEI O BTcP - BREAKTHROUGH CANCER PAIN)

Il BTcP è un'esacerbazione transitoria del dolore oncologico di intensità moderata/ elevata che insorge, sia spontaneamente sia a seguito di un fattore scatenante, in pazienti con dolore di base già in trattamento con oppioidi maggiore e controllato per la maggior parte della giornata.

L'oppioide ideale per il trattamento del BTcP è il fentanil, per le sue caratteristiche farmacocinetiche di azione analgesica a rapida insorgenza e breve durata (ROO, Rapid Onset Opioids) attraverso modalità di somministrazione trans mucosale orale o nasale facile, maneggevole e non invasiva. Il dosaggio da utilizzare è quello equivalente a 1/6 della dose utilizzata per la terapia di base in dosi analgesiche equivalenti.

Generalmente, 3-4 episodi al giorno di BTcP sono considerati compatibili con una discreta analgesia di base a meno che non si tratti di dolore indotto dal movimento (dolore incidente); per tutte le formulazioni di

	Dipartimento Assistenza Primaria UOSD "Terapia del dolore e Cure palliative"	LINEE DI INDIRIZZO PER LA PRESCRIZIONE E L'UTILIZZO DEGLI OPIACEI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE	GESTIONE DEL DOLORE Agosto 2019
			Pag 11 di 20

fentanil in commercio (sublinguale, buccale, nasale), la dose massima giornaliera prevede il trattamento di quattro episodi di DEI, superati i quali le schede tecniche raccomandano di rivedere la terapia di base somministrata, sia perché verosimilmente non adeguata, sia al fine di evitare pericolosi sovradosaggi e il potenziale abuso di fentanil.

Il fentanil transmucosale per il trattamento del Dolore Episodico Intenso (DEI – Breakthrough Pain) deve essere utilizzato esclusivamente negli adulti già sottoposti a terapia di mantenimento con oppioidi per il dolore oncologico cronico e che assumano da almeno da una settimana almeno 60 mg di morfina orale al giorno (o altro oppioide in dosi analgesico equivalenti: es. 25 microgrammi di fentanil transdermico l'ora o 30 mg di ossicodone al giorno o 8 mg di idromorfone orale al giorno o una dose equianalgesica di un altro oppioide); inoltre il trattamento deve essere iniziato e proseguito sotto la supervisione di un medico esperto nella terapia con oppioidi nei pazienti oncologici. La conversione tra le varie formulazioni di ROO non è mai 1:1 poiché la biodisponibilità di ogni formulazione è differente.

Il rischio di dipendenza legato ai ROO non è stato ancora ben determinato; tuttavia negli Stati Uniti la loro prescrizione richiede l'iscrizione al programma di valutazione e mitigazione dei rischi (REMS) della Food and Drug Administration (FDA).

Tabella 3. Vie di somministrazione del Fentanyl nel BTcP

Formulazione	Nome commerciale	Dosaggio iniziale (µg)	T _{max} (media, minuti)	Prova
Pastiglia su bastoncino, da strofinare contro la mucosa interna della guancia. Il contenuto di zucchero può aumentare la carie dentale.	ACTIQ	200 µg	20-40	RCT: vantaggio sul placebo e sulla morfina orale.
Compresa buccale. L'assorbimento può essere influenzato da mucositi. Prima dell'uso, bagnare la bocca se è asciutta.	EFFENTORA	100, 200 o 400 µg	35-45	RCT: vantaggio sul placebo. Più veloce di ossicodone.
Compresa sublinguale. L'assorbimento può essere influenzato da mucositi. Prima dell'uso, bagnare la bocca se è asciutta.	ABSTRAL	100 µg	30-60	RCT multipli di PC mostrano beneficio.
Spray nasale Il flaconcino vuoto contiene ancora Fentanyl residuo (smaltimento speciale). Non utilizzare con decongestionanti.	INSTANYL PECFENT	100 µg	15-21	DB, PC, RCT: vantaggio. Un solo RCT: vantaggio su fentanyl transmucosale e su morfina orale.

RCT = studio randomizzato controllato

DB = doppio cieco

PC = controllato con placebo

T_{max} = tempo di concentrazione massima nel sangue.

8.6 - BUPRENORFINA

La buprenorfina è un agonista parziale del recettore oppioide μ ed un antagonista del recettore oppioide κ ad alta affinità per entrambi i recettori; può essere utilizzata nel dolore neoplastico moderato-severo e nei pazienti con dolore cronico severo non neoplastico tolleranti o con anamnesi positiva per abuso di sostanze. Gli scarsi dati di letteratura (nessun RCT) mostrano un vantaggio della forma transdermica rispetto al placebo (la formulazione TDS è indicata per le caratteristiche di elevata lipofilia) ma non mostrano importanti differenze in termini di efficacia e/o tollerabilità tra buprenorfina e dosi equianalgesiche di morfina per os.

	Dipartimento Assistenza Primaria UOSD "Terapia del dolore e Cure palliative"	LINEE DI INDIRIZZO PER LA PRESCRIZIONE E L'UTILIZZO DEGLI OPIACEI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE	GESTIONE DEL DOLORE Agosto 2019
			Pag 12 di 20

La formulazione transdermica è disponibile in tre dosaggi da 5, 10 e 20 µg/ora (un TDS/settimana) e tre dosaggi da 35, 52.5 e 70 µg/ora per la durata di 72 ore (corrispondenti rispettivamente a 0.8, 1.2 e 1.6 mg/24 h).

8.7- METADONE

Il metadone è un oppioide sintetico (profilo di sicurezza anche nell'insufficienza renale) con lunga emivita (da 13 a 58 ore), azione rapida e basso costo con possibilità di molteplici vie di somministrazione (orale, intravenosa, sottocutanea e rettale).

Essendo sia agonista del recettore μ che antagonista del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA), presenta un razionale per l'impiego nel dolore neuropatico. Tuttavia sono possibili numerose interazioni farmacologiche a causa del metabolismo attraverso CYP3A4 e CYP2D6: gli induttori del sistema CYP (farmaci antiepilettici, antiretrovirali) possono ridurre l'effetto analgesico, mentre gli inibitori possono aumentare l'attività e gli effetti collaterali. Inoltre essendo un substrato della Glicoproteina P i farmaci che inibiscono l'attività di questo trasportatore (verapamil, chinidina) possono aumentarne la biodisponibilità. Infine il farmaco presenta un rischio di prolungamento del tratto QT. Tale variabilità rende necessaria la prescrizione di metadone sotto attento monitoraggio di medici esperti (Specialista di Terapia del dolore o SERD).

8.8- NALOXONE

Il naloxone ha una durata d'azione più breve di molti oppioidi, perciò sono necessari uno stretto controllo e somministrazioni ripetute secondo la frequenza respiratoria e la profondità del coma.

Gli effetti di alcuni oppioidi, come la buprenorfina, sono contrastati solo in modo parziale dal naloxone. Il metadone ha una durata d'azione molto lunga pertanto in caso di sovradosaggio la sorveglianza (monitoraggio FC, FR, FiO₂) dovrà essere prolungata per evitare che il breve effetto dell'antagonista sia sovrastato dall'oppioide.

Posologia naloxone: Via endovenosa: 0,4 - 2 mg ripetuti ad intervalli di 2-3 minuti (max 10 mg).

9.0- GESTIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI PIÙ COMUNI DEGLI OPIACEI

Gli stessi fattori genetici che regolano il numero e le funzioni dei recettori (espressività) spiegano le variazioni inter-individuali al trattamento con oppiacei sia per l'efficacia che per l'incidenza e la gravità degli effetti collaterali, i più frequenti dei quali sono: sedazione; stipsi; prurito; nausea e vomito; alterazioni cognitive; allucinazioni; vertigini; depressione respiratoria.

La sedazione è frequentemente descritta all'inizio della terapia con oppioidi (dal 14 al 77% dei pazienti in trattamento), ed è correlata con gli aumenti della posologia. Generalmente si sviluppa una rapida tolleranza (6-10 giorni) nei suoi confronti. In Italia l'utilizzo degli psicostimolanti (Metilfenidato) è *off label*, nonostante sia stato preso in considerazione dalla letteratura (**qualità globale evidenza SIGN: B; Forza della raccomandazione clinica: Negativa debole**),

La stipsi è dose dipendente e per essa non si instaura tolleranza. È il più comune effetto collaterale da oppioidi (40-80%), indotto dal legame del farmaco ai recettori μ periferici del tratto GI (con conseguenti

ridotta motilità GI, secchezza delle feci e aumentato tono dello sfintere anale). Un lassativo o un emolliente delle feci

 	Dipartimento Assistenza Primaria UOSD "Terapia del dolore e Cure palliative"	LINEE DI INDIRIZZO PER LA PRESCRIZIONE E L'UTILIZZO DEGLI OPIACEI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE	GESTIONE DEL DOLORE Agosto 2019
			Pag 13 di 20

dovrebbe essere somministrato profilatticamente sin dall'inizio del trattamento (**qualità globale evidenza SIGN: C; Forza della raccomandazione clinica: Positiva forte**). Nessuno studio ha mostrato superiorità di un lassativo rispetto a un altro.

Per il trattamento del prurito da oppioidi è raccomandato l'utilizzo di antistaminici; è possibile suggerire anche la rotazione dell'oppioide (**qualità globale evidenza SIGN: B; Forza della raccomandazione clinica: Positiva debole**).

I dati di letteratura indicano la necessità di affrontare tempestivamente, anche prevenendoli, la nausea e il vomito indotti da oppioidi (20-40% dei casi), in genere controllabili con l'impiego di farmaci comunemente utilizzati nella pratica clinica come la metoclopramide o l'aloiperidolo e i cortisonici in seconda linea (**qualità globale evidenza SIGN: B; Forza della raccomandazione clinica: Positiva debole**).

Gli oppioidi, compresi gli agonisti-antagonisti misti, possono inibire i centri del respiro e causare apnea nei pazienti con BPCO, cuore polmonare, ridotta riserva respiratoria o preesistente depressione respiratoria. I pazienti non affetti da malattie polmonari che assumono cronicamente oppioidi sono spesso tolleranti verso l'effetto di depressione respiratoria (comunque rara nei casi di trattamento del dolore dopo accurata titolazione); tuttavia il rischio è aumentato dall'assunzione contemporanea di fenotiazine, sedativi ipnotici, antidepressivi triciclici o altri depressori del SNC. Nel trattamento della depressione respiratoria indotta da oppioidi è indicato l'utilizzo di farmaci antagonisti del recettore μ (**qualità globale evidenza SIGN: B; Forza della raccomandazione clinica: Positiva forte**).

10. STRATEGIE TERAPEUTICHE NELL'UTILIZZO DEGLI OPIACEI A SCOPO ANTALGICO

1. La comprensione dei meccanismi che sono alla base del dolore è indispensabile per la messa in atto di un corretto approccio analgesico: sulla base di tali meccanismi è infatti possibile individuare i principali siti di azione delle maggiori classi di farmaci utilizzati nella terapia antalgica.

Nella pratica clinica «quotidiana» l'approccio migliore consiste nell' usare un 'analgesia *multimodale* utilizzando farmaci appartenenti ai diversi step della scala OMS con meccanismi d'azione differenti, eventualmente integrati con la medicina complementare e con interventi fisioterapici.

Con un'adeguata associazione si può raggiungere un buon effetto analgesico con dosaggi inferiori e minori effetti avversi, sintetizzando i meccanismi d'azione come segue:

- Azione sulla percezione (nocicezione periferica): FANS
- azione sulla trasduzione: oppiacei, antidepressivi, paracetamolo, etoricoxib
- azione sulla trasmissione: anestetici locali, GABA, SNRI e SSRI, antiepilettici, blocchi antalgici (tronculari, plessici, analgesia spinale)
- azione sulla modulazione: paracetamolo, cannabinoidi, oppiacei sistemici o analgesia spinale con oppioidi

2. Rivalutare con il paziente gli esiti di una terapia farmacologica non soddisfacente proponendo la rotazione degli oppiacei e delle vie di somministrazione

3. Monitorare il rischio di uso compulsivo (addiction) identificando i pazienti a maggior rischio di abuso/dipendenza (pregressa storia di abuso di sostanze, compreso l'alcool), sindromi ansioso-depressive o disturbo di personalità, iperattività patologica, ludopatia). La terapia con oppiacei nei casi di SUD pregressa non deve essere criminalizzata o evitata a priori, ma gestita congiuntamente agli specialisti SERD

	Dipartimento Assistenza Primaria UOSD "Terapia del dolore e Cure palliative"	LINEE DI INDIRIZZO PER LA PRESCRIZIONE E L'UTILIZZO DEGLI OPIACEI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE	GESTIONE DEL DOLORE Agosto 2019
			Pag 14 di 20

4. ai fini della scelta dell'oppiaceo (eventuale terapia con metadone), del dosaggio e della via di somministrazione (preferendo la via transdermica, abuso-deterrente)
5. Nei pazienti *naive* iniziare con dosi non superiori a 60 mg di equivalenti di morfina al giorno (*morphine milligram equivalents - MME*)
6. Nei pazienti non neoplastici in trattamento con oppiacei ad alto dosaggio (≥ 90 mg MED) e con un soddisfacente controllo del dolore intraprendere una riduzione graduale della dose (*tampering*), offrendo un supporto multidisciplinare fino a interrompere, se possibile, il trattamento.
7. La buona pratica clinica nel contrasto del dolore cronico prevede necessariamente l'appropriatezza prescrittiva e una buona comunicazione medico-paziente (*counseling*), che deve accompagnare tutte le fasi del percorso terapeutico concorrendo in tal modo a ridurre il rischio della diversione, del misuso e dell'abuso. Il medico prescrittore è tenuto ad informare il paziente riguardo gli effetti terapeutici e collaterali prevedibili, cercando di coinvolgerlo e responsabilizzarlo. Di fondamentale importanza è anche la condivisione del piano terapeutico con il paziente e con il suo medico di medicina generale o con altri eventuali specialisti coinvolti nel processo di cura. Potrebbe inoltre essere molto utile coinvolgere la figura dell'infermiere professionale nel ruolo di *counselor*.

II. GLOSSARIO

TOLLERANZA

Necessità di aumentare il dosaggio per raggiungere lo stesso effetto.

DIPENDENZA FISICA

Comparsa di sindrome di astinenza in caso di sospensione brusca del farmaco. La dipendenza che deriva dall'uso ripetuto o continuo di oppioidi è un insieme di sintomi tipici come il *craving* (desiderio improvviso e incontrollabile di assumere una sostanza psicoattiva), la ridotta capacità di autocontrollo nell'utilizzo indipendentemente dalla consapevolezza delle conseguenze negative, la tolleranza e l'astinenza (OMS). Gli studi epidemiologici, clinici e genetici identificano almeno tre tipi di fattori diversi nella vulnerabilità allo sviluppo di una tossicodipendenza: fattori legati agli effetti della sostanza, fattori genetici (polimorfismi genici) e fattori ambientali (condizionamento ambientale).

ADDICTION, o dipendenza psichica (dal lat. *addicere* = rendere schiavo)

L'addiction è un disturbo *psichico* (quindi diverso dalla tolleranza e dalla dipendenza **fisica**, tanto che può manifestarsi indipendentemente da esse) caratterizzato da un comportamento compulsivo di perdita di controllo nella ricerca e nell'assunzione della sostanza di abuso e che ha un *effetto di rinforzo positivo*. Le aree cerebrali legate alla dipendenza psichica sono in parte diverse dalle aree coinvolte nella modulazione del dolore a livello sovraspinale (PAG e tronco encefalico) per il controllo discendente inibitorio.

RINFORZO

Il rinforzo è la conseguenza di uno stesso stimolo che, più volte esercitato, influenza positivamente o negativamente il comportamento di un soggetto (es. biscotto al cane ogni volta che esegue un comando: rinforzo positivo). Gli effetti di rinforzo di tutte le sostanze di abuso sono dovuti alla stimolazione dei neuroni mesolimbico-corticali a prevalente attività dopaminergica, con conseguente liberazione di DOPAMINA e attivazione dei recettori μ e δ ligandi degli oppioidi endogeni e degli oppiacei. La liberazione di dopamina viene psicologicamente associata sia agli effetti della sostanza di abuso sia al contesto ambientale in cui avviene la sua somministrazione: l'attenzione a questi eventi viene in tal modo esaltata, per cui al loro ripresentarsi ne è facilitato il riconoscimento come segnali premonitori degli effetti del farmaco ("rinforzo").

L'uso terapeutico dell'oppioide invece non associa stimoli ambientali condizionanti, e le attuali evidenze cliniche nel campo della terapia del dolore al momento suggerirebbero che il fenomeno di abuso si presenti abbastanza raramente nell'assunzione a scopo terapeutico grazie al legame selettivo con i recettori μ ("finché c'è dolore non c'è dipendenza") mentre l'oppioide assunto a scopo voluttuario inibisce sia questi che il sistema inibitore GABA, lasciando il sistema dopaminergico libero di agire eccitando in continuazione.

ABUSO

Uso eccessivo ed intenzionale, sporadico o persistente di un farmaco, accompagnato da effetti potenzialmente dannosi sia fisici che psicologici.

MISUSO

Uso dell'oppioide non aderente alla prescrizione del medico, non necessariamente da comportamento aberrante teso a un uso illecito o pericoloso o dovuto a dipendenza fisica (es. aumento posologico da automedicazione per mancata efficacia terapeutica delle dosi prescritte).

DIVERSIONE

Approvvigionamento non approvato di un farmaco (scambio, condivisione, cessione o vendita illecita) non preceduto da alcuna prescrizione medica: il soggetto per il quale era stata fatta la prescrizione e che cede, condivide, scambia o vende il farmaco oppioide esercita una diversione dall'uso consentito. Ciò può avvenire volontariamente (fornitura intenzionale ad un'altra persona) o involontariamente (fornitura involontaria per perdita, furto e/o minaccia). La diversione comprende anche la mancata conservazione in luogo sicuro.

SOVRADOSAGGIO O OVERDOSE

Assunzione di una quantità eccessiva di farmaco in una singola volta o in più volte, eccedente la massima dose indicata nel foglietto illustrativo ufficiale del farmaco (consultabile nella banca dati dell'AIFA)

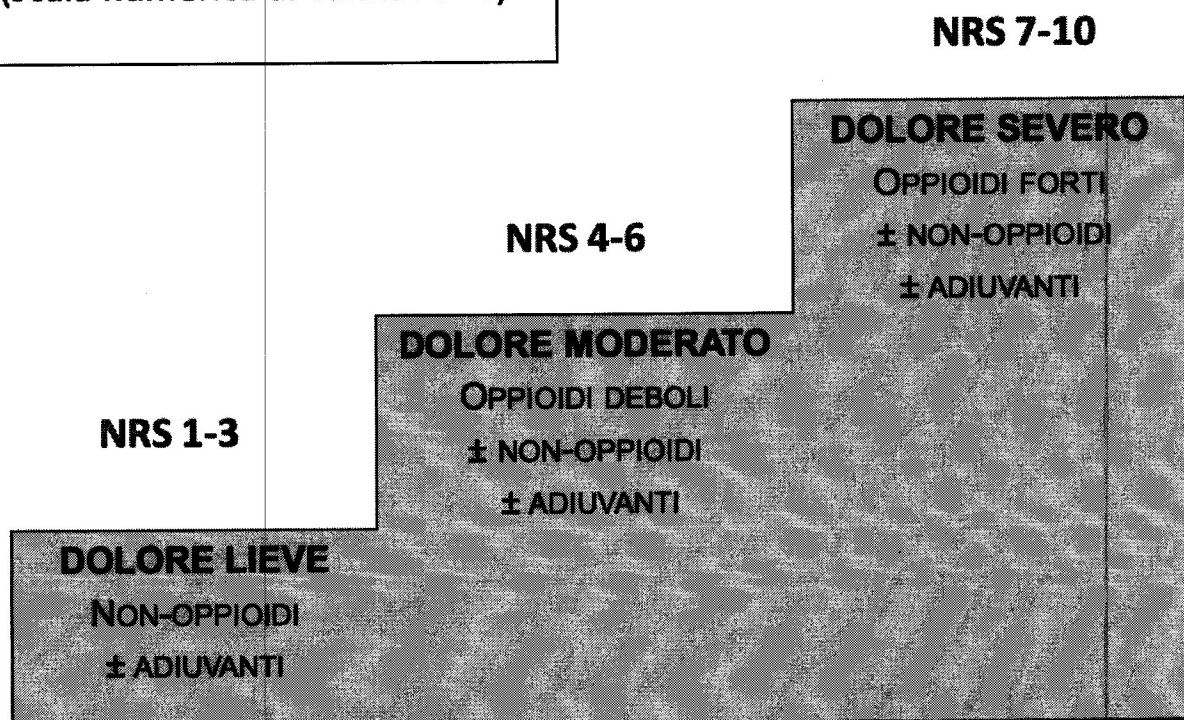
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. A. Caraceni, G. Hanks, S. Kaasa, M. I. Bennett, C. Brunelli, N. Cherny, O. Dale, F. De Conno, M. Fallon, M. Hanna, D. F. Haugen, G. Juhl, S. King, P. Klepstad, E. A. Laugsand, M. Maltoni, S. Mercadante, M. Nabal, A. Pigni, L. Radbruch, C. Reid, P. Sjogren, P. C. Stone, D. Tassinari, and G. Zeppetella: "Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC", *Lancet Oncol.*, 13: e58–e68, 2012.
2. M. Noble, S. J. Tregear, J. R. Treadwell, and K. Schoelles: "Long-Term Opioid Therapy for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety" *Journal of Pain and Symptom Management*, 35: 214–228, 2008.
3. H. Reinecke, C. Weber, K. Lange, M. Simon, C. Stein, and H. Sorgatz, "Analgesic efficacy of opioids in chronic pain: Recent meta-analyses", *British Journal of Pharmacology*, 172: 324–333, 2015.
4. B. Martell, P. O'Connor, R. Kerns, W. Becker, K. Morales, T. Kosten, and D. Fiellin, "Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction.," *Ann Intern Med*, 146:116–27, 2007.
5. A. Van Zee, "The promotion and marketing of oxycontin: Commercial triumph, public health tragedy", *American Journal of Public Health*, 99: 221–227, 2009.
6. N.D. Volkow, A.T. McLellan, "Opioid Abuse in Chronic pain-Mitigation Strategies for Opioid Abuse", *N Engl J Med.*, 374:1253-63, 2016.
7. World Health Organization, "Icd 10," Who. p. <http://www.dimdi.de/static/de/klasse/icd-10-gm/ind>, 2012.
8. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, 2016.
9. Vissers D, Stam W, Nolte T et al: efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer. *Curr Med Res Opin*; 26(5): 1037-45), May 2010
10. Linee Guida AIOM Terapia del dolore in oncologia, Edizione 2018 (aggiornamento ottobre 2018)
11. Deliberazione D.G. ASL Latina n. 778 del 05/08/2019: "Procedura per la gestione del dolore nelle strutture territoriali e nei Presidi ospedalieri dell'azienda Sanitaria ASL Latina ai sensi della Legge 38/2010"

Allegato A

**SCALA OMS PER LA SCELTA DEGLI ANALGESICI A SECONDA
DELLA SEVERITÀ DEL DOLORE**

NRS = Numerical Rating Scale
(scala numerica di valutazione)

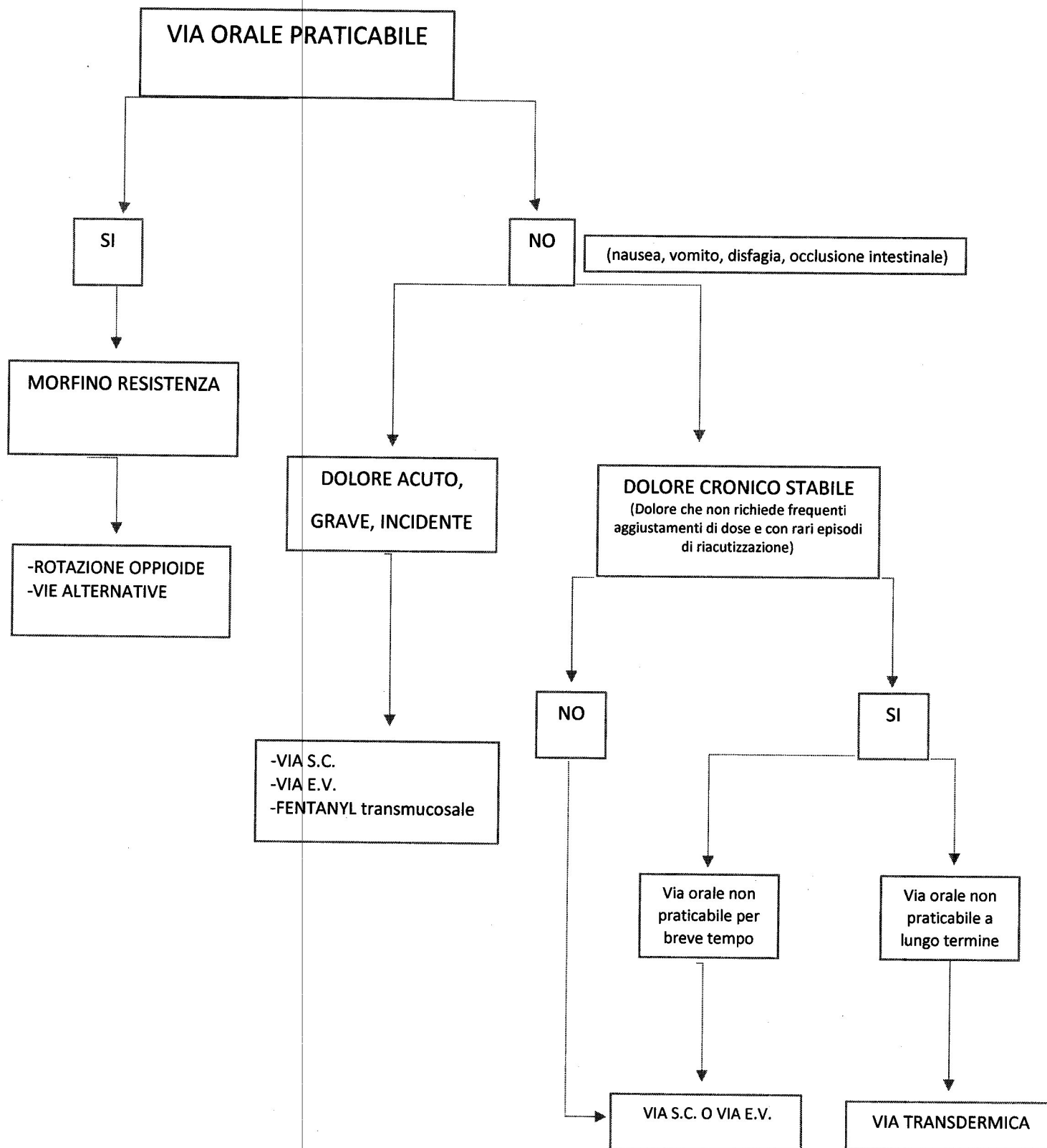


N.B.: In caso di mancato/insufficiente controllo del dolore prevedere le possibilità di rotazione degli oppioidi ("switch", 10-20% dei casi) e/o interventi di Neurolesione/ Neuroablazione/ Neuromodulazione (2-5% dei casi).

Allegato B - TABELLA DI CONVERSIONE DEGLI OPIOIDI

OPPIOIDE	DOSAGGIO EQUIANALGESICO	IMPIEGO
Morfina	15 mg	10 mg Morfina sc equivalgono a 20-30 mg per os
Ossicodone	10 mg	Formulazione orale. Disponibile anche in associazione ad antagonista per recettori μ intestinali
Idromorfone	3 mg	Disponibile in mono somministrazione orale
Fentanyl	7.5 μ g/ h $\times$ 24 h $\sim$ 15 mg morfina orale / giorno	Disponibile per via transdermica, endovenosa o transmucosa (quest'ultima a rapido onset, rapida eliminazione per il BTcP). I pazienti cachettici hanno una diminuzione dell'assorbimento del patch transdermico.
Metadone	3 mg (rapporto equianalgesico varia notevolmente per dose)	Marcate differenze inter-individuali di farmacocinetica e potenza di azione (medico esperto).
Tapentadolo	75 mg	Oppioide "atipico"
Tramadolo	150 mg	Profarmaco. Effetto tetto (max 400 mg / die), con o senza paracetamolo. Usato per dolore moderato.
Codeina	100 mg	Profarmaco. Effetto tetto (max 360 mg / die). Utilizzato con o senza paracetamolo.

Allegato C - FLOW CHART PER L'UTILIZZO DEGLI OPIOIDI



Allegato D

FLOW CHART PER DOLORE EPISODICO INTENSO

