

Il dolore cronico in Medicina Generale



Ministero della Salute



Aggiornamento, revisione editoriale e adempimenti amministrativi
a cura di Agenas - Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali

Elisa Guglielmi

Dario Fella

Pierpaolo Padovano

© Copyright - Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(compresi i microfilm e le copie fotostatiche)
senza il permesso scritto del Ministero della Salute.

Editing: Rodorigo editore Srl.

Stampato: ottobre 2013

COORDINATORI

Guido Fanelli

*Coordinatore della Commissione Ministeriale sulla Terapia del Dolore e Cure Palliative,
Ministero della Salute*

Giuseppe Ventriglia

Medico di medicina generale, Area formazione SIMG, Pinerolo (TO)

AUTORI

Franca Benini

*Responsabile del Centro Regionale Veneto di Terapia Antalgica e Cure Palliative Pediatriche,
Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Padova*

Claudio Blengini

Medico di medicina generale, FIMMG, Dogliani (CN)

Cesare Bonezzi

Centro Terapia del Dolore, IRCCS Fondazione Maugeri, Pavia

Achille Caputi

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Messina

Bruno Marcello Fusco

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Salerno

Antonio Gatti

Istituto di Anestesia e Rianimazione, Università Tor Vergata, Roma

Stefano Ivis

Medico di medicina generale, FIMMG, Este (PD)

Maria Linetti

Formazione Continua, Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali

Pierangelo Lora Aprile

Medico di medicina generale, SIMG, Desenzano sul Garda (BS)

Salvatore Mangione

Dipartimento di Anestesiologia, Università degli Studi di Palermo

Mauro Martini

Medico di medicina generale, SNAMI, Milano

Rita Maria Melotti

Agenzia Sociale Sanitaria Regionale, Regione Emilia Romagna

Carlomaurizio Montecucco

Istituto di Reumatologia, Università degli Studi di Pavia

Giovanni Pittoni

Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Policlinico di Parma

William Raffaeli

Terapia Antalgica e Cure Palliative, AUSL Rimini

Alessandro Fabrizio Sabato

Istituto di Anestesia e Rianimazione, Università Tor Vergata, Roma

Gianlorenzo Scaccabarozzi

Dipartimento Fragilità, ASL Lecco

Paolo Spriano

Medico di medicina generale, SNAMID, Milano

Giuseppe Ventriglia

Medico di medicina generale, Area formazione SIMG, Pinerolo (TO)

Vittorina Zagonel

Oncologia Medica, Istituto Oncologico Veneto, IRCCS, Padova

Giovanni Zaninetta

Hospice Casa di Cura Domus Salutis, Brescia

Stefano Maria Zuccaro

Unità Operativa Complessa di Geriatria, Ospedale Israelitico, Roma

Indice

Prefazione	XI
Introduzione	XIII
1. Il metodo didattico	1
2. Istruzioni per l'uso	5
3. La rete della terapia del dolore: il modello organizzativo e formativo	7
• Premessa	8
• Soluzioni proposte	10
<i>Definizioni e requisiti dei Centri di Terapia del Dolore</i>	15
4. Approccio al paziente con dolore da causa nota e guaribile: la terapia mirata del dolore	17
• Breve valutazione del paziente	18
• Riconoscere i pazienti nei quali è opportuno iniziare una terapia antalgica	19
• Scelta del farmaco analgesico	20
• Collegare la scelta del farmaco analgesico all'intensità del dolore secondo le categorie della scala analgesica dell'OMS	21
• Modificare la terapia analgesica in base alla risposta del paziente	22
• Prevenire e trattare gli effetti indesiderati in caso di terapia con oppiacei	23
• Sospendere un trattamento analgesico	23

5. Approccio al paziente con dolore cronico	25
• Il Medico di Medicina Generale e il dolore cronico	25
<i>Anamnesi</i>	27
<i>Come distinguere tra dolore neuropatico e nocicettivo</i>	28
<i>Valutazione dell'integrità del sistema somato-sensoriale</i>	31
<i>Il "test ai FANS"</i>	34
<i>Il "Metodo" per la diagnosi e la terapia del dolore</i>	37
<i>Il metodo diagnostico</i>	37
<i>Localizzare il dolore</i>	41
<i>Ricercare, nell'area del dolore, la presenza di alterazioni della superficie cutanea</i>	44
<i>Valutare l'integrità delle fibre coinvolte nella trasmissione dell'impulso dalla sede del dolore al midollo spinale</i>	44
<i>Valutare le soglie dei nocicettori periferici e del complesso sinaptico spinale</i>	46
<i>Epicrisi finale e ricerca di eventuali incongruenze</i>	52
• Il metodo terapeutico	54
• Consulenza con Centri di Terapia del Dolore	67
<i>Per quali patologie prevedere un percorso integrato di diagnosi e terapia specialistica? Quando attivare una consulenza specialistica?</i>	68
<i>L'attuazione dei processi diagnostici: che cosa chiedere ai vari livelli della Rete?</i>	70
<i>Ricoveri nei Centri di III livello per motivi di approfondimento diagnostico</i>	70
• L'intervento psicologico nei pazienti con dolore cronico. Quali indicazioni?	72
6. Terapia farmacologica del dolore cronico non oncologico	75
• Principi generali	76
<i>Dolore lieve-moderato: i farmaci analgesici di prima scelta</i>	77
<i>Dolore moderato-grave: i farmaci analgesici di prima scelta</i>	77
<i>Dolore lieve-moderato-grave: i farmaci "adiuvanti"</i>	79
<i>Considerazioni conclusive</i>	80
<i>I farmaci per il dolore cronico</i>	81

<i>Paracetamolo</i>	81
<i>FANS tradizionali</i>	82
<i>FANS COX-2 selettivi (coxib)</i>	88
<i>Oppiacei</i>	89
<i>Oppioidi a Rapida Azione - Rapid Opioids Onset (ROO)</i>	96
<i>Oppioidi in formulazioni Transdermiche</i>	103
<i>Associazioni paracetamolo-oppiaceo</i>	104
<i>Farmaci con Effetti Analgesici/Anestetici ad Azione Locale</i>	106
<i>Analgesici adiuvanti</i>	109
<i>Antiepilettici</i>	112
<i>I Cannabinoidi</i>	116
7. Il dolore nel paziente oncologico	121
• Cure oncologiche, cure palliative e terapia del dolore	122
• Specificità del dolore nel malato oncologico	124
<i>Rilevanza del problema</i>	125
<i>Incidenza del sintomo dolore</i>	125
<i>Patogenesi</i>	126
<i>Quadri algici secondari a trattamenti terapeutici</i>	126
• Il percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) del malato oncologico con dolore	128
<i>Ove possibile, è necessario prevenire il dolore</i>	129
• La terapia farmacologica	130
<i>Criteri per utilizzare farmaci del 1° e del 2° gradino della scala OMS</i>	131
<i>Come si inizia una terapia con farmaci oppiacei: la titolazione</i>	133
• Il dolore episodico intenso (DEI) o breakthrough pain (BP)	139
<i>Caratteristiche dei DEI</i>	140
<i>Trattamento dei DEI</i>	141
• La rotazione degli oppiacei	143
• Il dolore da metastasi ossee	146
<i>Caratteristiche</i>	146
<i>Trattamento farmacologico</i>	146
<i>Radioterapia</i>	149

<i>Tecniche chirurgiche</i>	150
<i>Tecniche antalgiche specialistiche</i>	150
• Il malato oncologico nella fase avanzata di malattia con dolore.....	151
<i>Specificità del dolore nella fase avanzata di malattia</i>	151
<i>La valutazione e la misurazione del dolore nel malato in fase avanzata di malattia</i>	154
<i>Identificare i malati oncologici che in fase di progressione potrebbero ancora beneficiare di terapie oncologiche per il sollievo del dolore</i>	155
<i>Trattamento non farmacologico del dolore in fase di progressione</i>	157
• Quando richiedere l'aiuto dello specialista algologo.....	158
<i>Premessa</i>	158
<i>Tecniche neurolesive</i>	159
<i>Casi particolari nella terapia con i farmaci oppiacei</i>	159
<i>Vie di somministrazione alternative per farmaci antalgici</i>	160
<i>Metodologia di somministrazione dei farmaci</i>	160
<i>Radioterapia antalgica (flash antalgico)</i>	160
<i>Chirurgia ortopedica</i>	161
<i>Terapie fisiche e presidi ortesici</i>	161
<i>Compressioni midollari metastatiche</i>	161
8. Indicazioni alla terapia antalgica invasiva	163
• Premessa.....	163
• Procedure invasive “minori”.....	164
<i>Procedure utilizzate</i>	164
• Procedure invasive “maggiori”.....	166
<i>Procedure utilizzate</i>	167
• La gestione.....	173
9. Informazione ed educazione al paziente con dolore cronico	175
• Il riconoscimento dello stato di malattia.....	175
• La preparazione alla cura.....	176
• Il piano di cura.....	177
• Il follow-up.....	177

10. Percorso riabilitativo per pazienti con dolore cronico e disabilità	179
• Percorso riabilitativo	179
<i>Obiettivi</i>	180
<i>Programmi riabilitativi</i>	180
<i>Operatori coinvolti</i>	181
<i>Modalità di comunicazione</i>	181
<i>Strumenti di comunicazione e valutazione</i>	182
<i>Carattere interdisciplinare del programma</i>	182
11. Controllo degli obiettivi nel paziente con dolore cronico non oncologico	183
• Premessa	184
• Obiettivi della terapia del dolore cronico	185
<i>Terapia nel dolore cronico non oncologico</i>	186
<i>Quando controllare il raggiungimento degli obiettivi</i>	168
<i>Verificare gli obiettivi della terapia del dolore:</i>	
<i>definire un obiettivo realistico</i>	188
<i>Come giudicare l'efficacia della terapia alle scadenze di follow-up: metodo, tempi e criteri di valutazione</i>	189
<i>La collaborazione con lo specialista algologo:</i>	
<i>criteri di invio</i>	191
12. Anziani e dolore	193
• Premessa	193
• Aspetti epidemiologici	194
• L'anziano fragile	194
• Difficoltà diagnostiche	195
• Le principali sindromi dolorose nell'anziano	195
• Interventi	197
• Paure e preoccupazioni dei medici e stili di cura	198
• Gli oppiacei nell'anziano	199
• Conclusioni	202
13. Bambini e dolore	205
• Perché trattare il dolore nel bambino	205
• Valutazione del dolore nel bambino	207

• Quali scale di valutazione utilizzare.....	208
• Approccio terapeutico al dolore pediatrico.....	210
<i>Terapia farmacologica</i>	210
• Memento.....	214
<i>Paracetamolo</i>	214
<i>Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)</i>	214
<i>Oppiacei</i>	215
<i>Terapia non farmacologica</i>	216
Appendice 1 – I farmaci oppiacei nella terapia del dolore	217
• Classificazione in relazione alla potenza farmacologica.....	217
• Tolleranza e dipendenza.....	219
• Farmacogenetica.....	220
• Oppiacei e interazione con il sistema neuro-immuno-ormonale.....	221
Appendice 2 – Appropriatezza d’uso degli oppiacei nel dolore cronico non oncologico	223
• Cronistoria del rischio di complicanze e abuso (o altro) nei pazienti con dolore persistente.....	223
• Situazione legislativa europea.....	224
• Cenni di neurochimica della farmaco-dipendenza: meccanismi di attivazione del “rinforzo”.....	226
• Potenziale di abuso di particolari formulazioni di farmaci oppiacei.....	228
Appendice 3 – Accredimento strutture Rete terapia del dolore (Intesa Stato - Regioni 25 luglio 2012)	231
Glossario	253
Bibliografia	255
le Schede a veloce consultazione	261

Prefazione

Renato Balduzzi

Il percorso verso il riconoscimento del dolore come condizione cui dedicare specifica attenzione clinica e adeguato trattamento, è lungo e difficile.

La definizione stessa del dolore è complessa, in quanto esso coinvolge una pluralità di aspetti relativi alla sfera fisica, psicologica, sociale, relazionale e lavorativa.

La legge 15 marzo 2010, n. 38 stabilisce “Disposizioni per garantire l’accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore”, sancendo in modo inequivoco la necessità di sviluppare una rete dedicata all’assistenza alle persone affette da dolore cronico.

La conseguente risposta organizzativa che si va dispiegando nelle regioni italiane, ha evidenziato, tra le altre, la priorità del sostegno alla formazione specifica dei professionisti chiamati ad operare nella rete assistenziale.

Il ruolo del medico di famiglia e del pediatra anche in questo campo è essenziale come primo punto di riferimento per il paziente affetto da dolore; a suo sostegno e in forma integrata con l’assistenza primaria, operano le reti specialistiche e ospedaliere, recentemente disciplinate dall’Intesa tra lo Stato e le regioni del 25 luglio 2012.

L’articolo 1 della richiamata legge n. 38 stabilisce “il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore”, mentre l’articolo 2 intende assicurare “l’equità nell’accesso all’assistenza, la qualità delle cure e la loro appropriatezza”.

Occorrono, dunque, strumenti e metodi che contribuiscano all'attuazione di tali garanzie in tutto il Paese, riducendo le disomogeneità nell'assistenza e promuovendo un più elevato livello di tutela.

Da qui la versione aggiornata del presente Manuale, al fine di fornire ai medici di famiglia un utile strumento per il proprio impegno e di consentire ai malati una migliore conoscenza di un profilo quanto mai importante del diritto alla salute.



Introduzione

Guido Fanelli

La nuova Legge sulle cure palliative e terapia del dolore approvata il 15 marzo 2010 rappresenta un grande risultato per il nostro sistema sanitario e posiziona il nostro Paese tra quelli più aggiornati in questo ambito assistenziale.

Condiviso da tutte le parti politiche e voluto fortemente dal Ministero della Salute, il testo è frutto di un lungo percorso di analisi e discussione sulle cure antalgiche che ha coinvolto, primi fra tutti, gli specialisti della Commissione ministeriale da me diretta, le associazioni e i referenti istituzionali del mondo scientifico.

Le molteplici novità introdotte permettono di realizzare una vera e propria rivoluzione nella gestione del dolore, che coinvolge tutti i livelli assistenziali e diverse professionalità sanitarie.

Il testo prevede anzitutto la costruzione di una rete territoriale di strutture sanitarie e di assistenza domiciliare, che provveda a garantire le cure palliative e la terapia del dolore su base regionale, ma in maniera omogenea. Con questo sistema viene attribuito un ruolo fondamentale ai Medici di Medicina Generale (MMG), che, in base alla zona di loro competenza, sono organizzati in Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT). I MMG presteranno le cure antalgiche direttamente alla maggior parte dei propri assistiti, mentre i casi più gravi verranno indirizzati al Centro di Terapia del Dolore (HUB) attivo sul territorio, oppure negli Ambulatori di terapia antalgica (SPOKE).

La legge introduce anche nuove modalità di prescrizione degli oppiacei, farmaci fondamentali per la cura antalgica, ma ancora oggi poco sfruttati a livello clinico. Viene infatti definitivamente eliminato il ricettario speciale per la prescrizione degli oppiacei, pertanto, d'ora in poi, il medico di famiglia potrà prescriberli mediante una semplice ricetta.

Le novità riguardano naturalmente anche gli ospedali, dove, tra l'altro, i medici e gli infermieri dovranno misurare il livello di dolore e riportare i dati nella cartella clinica.

A livello di formazione accademica, vengono istituiti specifici percorsi universitari e master ad hoc sulla terapia del dolore, al fine di creare nuove professionalità sempre più specializzate.

Da queste brevi note si comprende come la nuova Legge miri a sviluppare una sostanziale riforma culturale, alla base della quale c'è una nuova concezione del dolore, non più visto come sintomo da sopportare stoicamente, ma come vera e propria malattia da gestire. È evidente a tutti i medici, infatti, il ruolo invalidante che questo sintomo può avere sui pazienti, dal punto di vista sia fisico sia psicologico. Si pensi al dolore cronico, una sofferenza prolungata in grado, secondo gli studi, di modificare radicalmente abitudini di vita e apportare danni psicologici significativi.

Come per qualsiasi innovazione in ambito clinico, anche il successo di questo progetto dipende dalla competenza e dalla motivazione delle professionalità chiamate a collaborare. Inoltre, data la struttura territoriale del sistema assistenziale definito dalla Legge, il MMG avrà un ruolo di primaria importanza poiché si troverà a gestire la maggior parte dei pazienti che necessitano cure antalgiche, deviando invece sui centri specializzati (HUB) solo i casi più delicati e gravi.

Al fine di garantire al MMG l'aggiornamento necessario ad affrontare la clinica del dolore, abbiamo predisposto i migliori strumenti di formazione per familiarizzare con i sistemi di misurazione del dolore e i trattamenti, che dovranno diventare una pratica di routine.

Questo manuale rappresenta lo strumento di base dal quale partire. È il frutto del lavoro degli esperti italiani che, congiuntamente alle evidenze cliniche di settore, hanno voluto trasferire ai colleghi la loro esperienza nella gestione del dolore in un'ampia casistica.

Questo testo fungerà da riferimento per instaurare un dialogo e un confronto formativo che coinvolgerà tutti i MMG chiamati oggi a decretare con il loro impegno un altro successo e avanzamento del sistema sanitario italiano.

Il metodo didattico 1

Giuseppe Ventriglia, Maria Linetti

In tutti gli ambiti dell'universo assistenziale l'approccio integrato al paziente, condiviso tra cure primarie e livelli specialistici, è importante, ma senza dubbio nel campo della terapia del dolore la piena condivisione del percorso di cura diventa elemento essenziale di un processo assistenziale efficace.

La trattazione sistematica del tema "dolore" trova spesso uno spazio molto marginale nel corso degli studi universitari, sia pre-laurea sia di specializzazione, e gli stessi programmi di formazione continua dedicano scarsa attenzione a questo tema, che è invece estremamente importante. Le competenze specifiche necessarie per situazioni "dolorose" anche molto comuni non sono così diffuse e non è così raro incontrare pratiche basate su facili quanto scorrette "scorciatoie" metodologiche riconoscibili da atteggiamenti tipo "dottore ho male-prenda questo farmaco".

Ne deriva la scarsa attitudine alla gestione complessiva del "paziente con dolore", acuto o cronico, oncologico o meno, situazioni complesse che, per essere affrontate e superate, richiedono, da un lato, competenze scientifiche e capacità di gestire in modo consapevole le svariate situazioni cliniche che possono presentarsi all'attenzione del medico all'interno e fuori dell'ospedale e, dall'altro, la disponibilità personale a farsene carico, in presenza di risvolti di area emozionale e relazionale che tutti abbiamo ben presenti.

Il compito che s'intende assolvere con questo testo è fornire ai medici le basi di un "metodo-guida" applicabile fin dal momento del primo approccio diagnostico. I risultati attesi sono ambiziosi, perché l'utilizzo del "metodo" deve mettere il professionista sanitario in condizione di definire il più correttamente possibile l'origine, la tipologia e le caratteristiche del dolore, di inquadrarlo in funzione dello stato di salute complessivo del paziente, di individuare con precisione le indicazioni all'impiego di un determinato far-

maco e di impostare la terapia secondo gli schemi più adeguati al soggetto da trattare, cercando al contempo di prevenire eventuali effetti avversi.

Un “metodo”, inoltre, che da un lato aiuti a definire, condividendoli con il paziente, gli obiettivi e i tempi di risposta attesi e, dall’altro, consenta di riconoscere i soggetti per i quali potrebbe essere utile l’intervento specialistico sia per finalità diagnostiche, sia per un supporto all’impostazione terapeutica, sia infine per la messa in atto di strategie di tipo interventistico. Questi, in estrema sintesi, sono gli obiettivi che gli Autori di questo manuale si sono impegnati a raggiungere, partendo dalla seguente riflessione.

Periodicamente ascoltiamo dichiarazioni che inneggiano all’“ospedale senza dolore” o leggiamo proposte di progetti assistenziali con obiettivi simili, ma poi, analizzandoli sul piano operativo, ci si rende conto che esiste un grande rischio di fondo: fare molto rumore e lasciare poi le cose più o meno immutate, se contestualmente non si prevede un intervento formativo organico che consenta ai medici di famiglia di acquisire tutto il vasto complesso di conoscenze e di competenze necessarie a rendere realizzabile questo cambiamento di scenario.

Un cambiamento che deve peraltro coinvolgere in modo integrato, come si è detto, le cure primarie e l’ospedale, sulla base di un progetto e di un modello organizzativo assistenziale condiviso, in grado di fornire strumenti efficaci ed efficienti alla lotta contro il dolore in tutte le sue manifestazioni.

Attenzione, però; quando si parla di cambiamento di scenari si danno in genere per scontati i cambiamenti dei singoli professionisti coinvolti, dimenticando la naturale resistenza ad attuarli e ipotizzando in modo semplicistico che il semplice fatto di partecipare a un corso più o meno interessante si traduca di per sé in un miglioramento di performance operative.

Il problema, come ben sanno gli esperti di didattica, è ben più complesso e bisogna sempre tenerne conto quando si progetta un intervento formativo destinato agli adulti e ai professionisti in particolare.

Da tempo è infatti noto che le migliori possibilità di cambiamento si realizzano solo quando, a livello formativo, si creano le condizioni che favoriscono la propensione e la motivazione a migliorare le proprie performance professionali, fattori che aumentano ancora più se si percepisce che l’atti-

vità formativa concorre a raggiungere risultati positivi anche “misurabili” (*outcomes*).

Gli adulti sono motivati ad apprendere se l'attività formativa:

- è percepita come *rilevante*
- *coinvolge* direttamente i discenti e ne consente la partecipazione attiva
- è orientata verso *problemi concreti* e specifici da risolvere
- *responsabilizza* verso il proprio apprendimento
- consente di *applicare* quanto appreso
- prevede cicli di *azioni e riflessioni*
- è rinforzata da *contesti organizzativi* favorevoli alla formazione e allo sviluppo professionale
- è orientata a soddisfare soprattutto le *motivazioni intrinseche*: il desiderio di migliorare il livello di autostima, la qualità della vita, la responsabilità personale, la soddisfazione sul lavoro ecc.

Per questo motivo la progettazione dell'intervento formativo inserito nel progetto “dolore” voluto dal Ministero della Salute è stata realizzata da un gruppo interdisciplinare di MMG e di specialisti operanti con differenti profili professionali a vari livelli del percorso assistenziale ai pazienti con sindromi dolorose.

Ovviamente si sono ricercate e analizzate in via preliminare le possibili criticità cognitive e operative correlate con i principali nodi decisionali di un MMG che si trovi a dover gestire questo problema, di persona e insieme agli specialisti ove opportuno.

Questo manuale, parte integrante del percorso formativo, intende fornire le principali basi cognitive dei vari aspetti del tema “dolore”, ma ambisce anche a divenire uno “strumento di lavoro” per il professionista: questo è il motivo per cui ogni capitolo è corredato da alcune schede di agevole consultazione.

Le attività didattiche residenziali preposte alla diffusione del contenuto formativo forniranno ulteriori conoscenze e, ci si augura, le competenze applicative indispensabili per procedere secondo un modello “progressivo” ormai ben collaudato: creare un gruppo di “formatori” che poi in modo capillare, nelle sedi periferiche di lavoro, possano incontrare i colleghi seguendo un approccio formativo di tipo tutoriale che preveda anche la possibilità, per ciascun MMG, di valutare le proprie performance e confrontarsi “tra pari” (*audit*) per raggiungere il cambiamento ai livelli desiderati.

Il testo contiene inoltre tutti gli elementi necessari alla costruzione di indicatori proxy di buona pratica clinica che, se valutati con strumenti idonei, possono “misurare” l’appropriatezza diagnostica e prescrittiva dei medici.

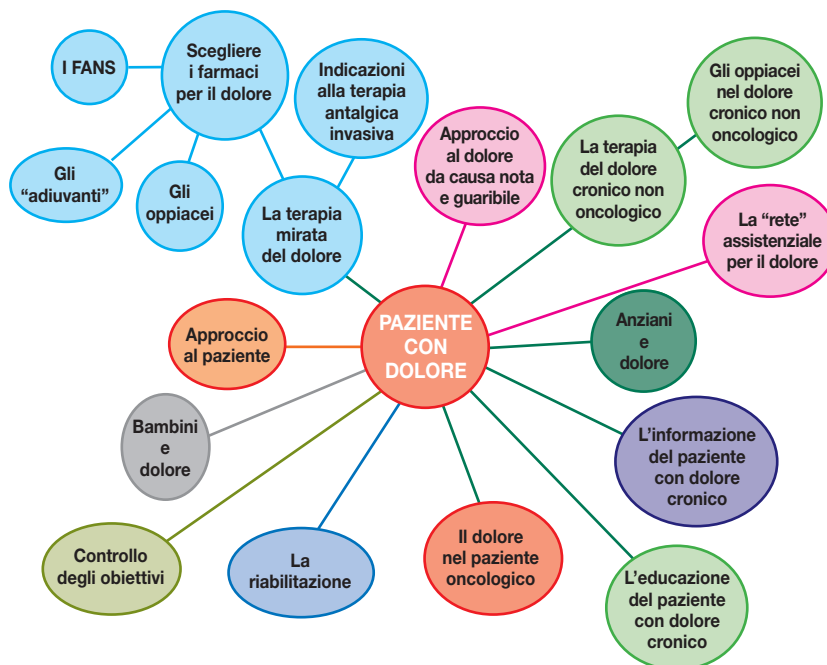
Va da sé che nella progettazione del percorso didattico si è rispettata la pertinenza (appropriatezza) dei contenuti formativi rispetto alla diversità dei ruoli dei professionisti operanti nell’ambito delle cure primarie o della medicina specialistica.

La fase iniziale del progetto prevede la “formazione dei formatori” (*Train-The-Trainers*) che, attentamente supervisionati, avranno poi la responsabilità di attuare gli interventi educativi in favore dei colleghi.

È prevista, infine, una fase di valutazione di tutto il processo formativo (*outcome evaluation*), basata su indicatori non tanto di conoscenze quanto di performance e di esiti.

Sulla base delle premesse appena illustrate, di seguito si fornisce una flow-chart che delinea il percorso cognitivo e strumentale contenuto nel manuale-guida (*Figura 1*).

Figura 1. Percorso cognitivo e strumentale proposto dal manuale-guida.



Istruzioni per l'uso **2**

Giuseppe Ventriglia

La Legge approvata (15 marzo 2010, n.38) che riforma la rete di cure palliative e quella di cura del dolore coinvolge in modo sostanziale il MMG, che diventa il referente fondamentale per la cura della maggioranza dei casi di dolore cronico. Al fine di approfondire le tematiche riguardanti la gestione del dolore nell'ampia casistica che deve affrontare, il progetto prevede un programma di formazione ampio e articolato che lo supporterà nella fase di implementazione del nuovo sistema di cure.

Questo manuale rappresenta lo strumento di base che accompagnerà il medico in questo percorso formativo. È stato messo a punto dai migliori specialisti con l'obiettivo di supportare il medico di famiglia nella pratica clinica algologica. A tal fine, la struttura editoriale è progettata per favorire una consultazione veloce e mirata sulle problematiche comuni in questo ambito. Il taglio pratico, veloce e "clinico", ne fa uno strumento essenziale al momento della valutazione del paziente e nella prescrizione dei farmaci algologici più adeguati.

Il libro non necessita di una lettura sequenziale dei capitoli, poiché ciascuno di essi tratta macrotematiche mirate, fornendo tutte le informazioni, cliniche e non, necessarie. Per esempio, due ampi capitoli sono dedicati rispettivamente al dolore non oncologico e a quello oncologico, dove il medico troverà tutte le informazioni per definire la diagnosi, la scelta dei farmaci più adeguati, i criteri per la valutazione del successo della terapia ecc. Un focus particolare è naturalmente dedicato all'utilizzo dei farmaci oppiacei, trattamenti di forte potenzialità terapeutica che la legge mira oggi a sfruttare. Inoltre, viene riservato ampio spazio al buon utilizzo degli strumenti (le scale) di misurazione del dolore, uno dei fattori fondamentali per approntare la corretta terapia. Infine, in due capitoli *ad hoc* viene descritto il trattamento del dolore in categorie particolari di pazienti: gli anziani e i bambini.

Per stimolare una lettura critica e attenta, ogni capitolo è preceduto da un box contenente gli “Obiettivi di lettura”, che raccolgono le principali tematiche approfondite nel testo.

Inoltre, per favorire i lettori che vogliano testare la propria preparazione sull’argomento trattato e per stimolare una lettura mirata e attenta, in ciascun capitolo è stato inserito un questionario di autovalutazione, composto da brevi e veloci quesiti sull’argomento affrontato.

Infine, una sezione che confidiamo risulti particolarmente gradita ai medici lettori è quella costituita dalle “Schede a veloce consultazione”, inserite in una tasca nella retrocopertina. Si tratta di schemi, tabelle e *flow-charts* contenenti in modo schematico e puntuale le indicazioni cliniche necessarie per aiutare e rendere più veloce la fase della diagnosi e la prescrizione della terapia. Queste schede, che il medico potrà tenere a portata di mano sulla scrivania, possono essere consultate rapidamente durante la visita del paziente per indirizzare il colloquio, la visita e la prescrizione in ambito algologico.

L’auspicio degli Autori è che questo manuale, da un lato, possa favorire l’acquisizione di una buona cultura in campo algologico – spendibile nella pratica quotidiana e nel confronto con colleghi e consulenti specialisti – e, dall’altro, possa essere utilizzato come un agile ma completo riferimento scientifico nell’attività clinica del medico di famiglia.

Buona lettura.

La rete della terapia del dolore: il modello organizzativo e formativo

3

Rita Maria Melotti, Stefano Ivis

Obiettivi di lettura

- Delineare l'attuale organizzazione del SSN dedicata alla diagnosi e alla terapia del dolore.
- Richiamare gli obiettivi e i contenuti del progetto "ospedale senza dolore" e dell'attuale proposta di "ospedale-territorio senza dolore".
- Illustrare il modello di rete per il trattamento del dolore acuto e cronico basato sulle cure primarie (Medicina Generale e Pediatria), sugli ambulatori di terapia antalgica (*Spoke*) e sui centri di riferimento di terapia del dolore (*Hub*).
- Descrivere il modello formativo previsto per la preparazione dei MMG e dei Pediatri alla collaborazione alla Rete.

Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Il Progetto "Ospedale senza dolore", che ha trovato scarsa applicazione, è stato il primo tentativo di dare una risposta concreta alle richieste dei pazienti ricoverati in ospedale, nei quali spesso il dolore veniva trascurato. Ricordi in quale anno fu sottoscritto il documento che ne prevedeva la realizzazione?
- Ciò che caratterizza il progetto "Ospedale e Territorio senza dolore" è l'istituzione di una Rete di Terapia del Dolore. "Formare i MMG su specifici percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali" è uno degli obiettivi principali: ricordi gli altri?
- A chi, oltre che ai MMG, è rivolto l'intervento formativo del progetto "Ospedale e Territorio senza dolore"?

PREMESSA

In Italia, agli inizi del 2010 la risposta assistenziale alla persona con dolore, nonostante l’emanazione di importanti atti normativi quali la Legge 39/99 e il progetto “Ospedale senza dolore”, era scarsa e lacunosa.

Con la sottoscrizione, in data 24 maggio 2001, di un accordo su un documento di linee guida riguardante il progetto “Ospedale senza dolore”, nella Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, s’intendeva dare una risposta ai bisogni di controllo del dolore di qualsiasi origine.

Le linee guida prevedevano la costituzione di un Comitato Ospedale Senza Dolore (COSD), con i seguenti compiti:

- assicurare un osservatorio specifico del dolore nelle Strutture Sanitarie e in particolare Ospedaliere;
- coordinare l’azione delle differenti equipe e la formazione continua dei professionisti sanitari;
- promuovere gli interventi idonei ad assicurare nelle Strutture Sanitarie la disponibilità dei farmaci analgesici, in particolare degli oppiacei, in coerenza con le indicazioni fornite dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), assicurando inoltre la valutazione periodica del loro consumo;
- promuovere protocolli di trattamento delle differenti tipologie di dolore.

Le linee guida prevedevano, inoltre, una fase di rilevazione del fabbisogno in relazione alle conoscenze già esistenti sulle tematiche del dolore, una fase informativa rivolta a tutto il personale delle Aziende Sanitarie e ai cittadini e la valutazione periodica della loro applicazione.

Nonostante l’idea progettuale fosse stata condivisa con le Regioni, nella realtà l’accordo ha trovato una scarsa applicazione; infatti, le Aziende Sanitarie che hanno attivato i COSD sono circa il 90% nel Nord, il 60% nel Centro e il 40% al Sud. La mancata realizzazione, nella quasi totalità del Paese, di quanto previsto dagli atti sopramenzionati non ha permesso di colmare le lacune nella risposta alle persone con dolore, problema ancora più evidente in ambito pediatrico.

Gli studi di Breivik et al. (2006), Melotti et al. (2009) e Apolone et al. (2009) confermano che, in Italia, un italiano su quattro soffre di dolore cronico, con durata media di 7 anni, che in ospedale vi è una sottostima (21%) del dolore che è direttamente proporzionale all'intensità del dolore e che la prevalenza di sottotrattamento del dolore nel paziente oncologico è del 25%, con picchi del 55% in alcuni gruppi. Secondo i dati IMS MIDAS, anche nel 2009 è stato confermato che l'Italia è al primo posto in Europa per il consumo pro-capite di Farmaci Antinfiammatori Non Steroidi (FANS) e all'ultimo per quello degli oppiacei.

La mancata quantificazione dei bisogni della popolazione, una "mission" indefinita e l'assenza di requisiti minimi dei centri e ambulatori di terapia antalgica hanno portato alla situazione del 2010, caratterizzata da una disomogenea distribuzione sul territorio di tali strutture, che peraltro presentavano caratteristiche strutturali, dotazioni tecnologiche e modelli organizzativi assai diversificati e garantivano prestazioni diverse, in relazione alle proprie vocazioni e non ai bisogni del bacino di utenza, come confermano i risultati dell'indagine di benchmarking sui centri di terapia del dolore condotta nel 2009 da FederDolore.

In questo contesto era evidente l'esistenza di una carenza di percorsi strutturati e condivisi tra specialisti, MMG e Pediatri. Non era quindi garantita l'equità di accesso alla Terapia del dolore, per carenza sia di strutture sia di coordinamento tra Ospedale e territorio.

Si può quindi affermare che non erano attive *reti regionali strutturate di terapia del dolore*.

Un altro punto nodale sono le carenze formative: la terapia del dolore non è tra gli insegnamenti che costituiscono il *core curriculum* dei Corsi di Laurea delle Facoltà di Medicina e Chirurgia; nel percorso post-laurea, soltanto la Scuola di Specializzazione in Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva ha fra i suoi obiettivi la terapia del dolore.

La mancanza di una formazione di base e post-laurea dei professionisti che operano sul territorio e nelle strutture ospedaliere ostacola la definizione e l'attuazione di percorsi assistenziali per le principali patologie algiche.

SOLUZIONE PROPOSTE

La Legge 15 marzo 2010, n.38 *“Disposizioni per garantire l’accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore”* ha previsto la realizzazione di una rete nazionale per le cure palliative e di una rete nazionale per la terapia del dolore, volte a garantire la continuità assistenziale del malato dalla struttura ospedaliera al suo domicilio e costituita dall’insieme delle strutture sanitarie, ospedaliere, territoriali e assistenziali, delle figure professionali e degli interventi diagnostici e terapeutici disponibili nelle regioni e nelle province autonome, dedicati all’erogazione delle cure palliative e al controllo del dolore in tutte le fasi della malattia.

Al fine di coordinare le azioni di cura del dolore, favorendone l’integrazione a livello territoriale, la legge 38 prevede inoltre che il progetto “Ospedale senza dolore” assuma la denominazione di progetto “Ospedale-Territorio senza dolore”(art.6).

Con l’implementazione di reti assistenziali per le cure palliative e la terapia del dolore, il Ministero della Salute intende riorganizzare e sistematizzare l’esistente, al fine di ottenere una maggiore facilità di accesso alle risorse assistenziali disponibili, in particolare rafforzando l’offerta assistenziale nel territorio per il paziente adulto e quello pediatrico.

Per raggiungere tale obiettivo si deve attuare un nuovo modello organizzativo, integrato nel territorio, nel quale il livello assistenziale viene scomposto in tre nodi complementari.

I nodi della rete di Terapia del dolore sono stati definiti dall’Accordo Stato Regioni del 16 dicembre 2010, che ha emanato le *“Linee guida per la promozione, lo sviluppo e il coordinamento degli interventi regionali nell’ambito delle reti di cure palliative e di terapie del dolore”* che individuano gli interventi da attuare a livello regionale. In particolare l’articolo 3 prevede:

- Ambulatori dei Medici di Medicina Generale: forme di organizzazione funzionale previste dagli accordi collettivi con la Medicina Generale
- Centri Spoke/Centri ambulatoriali di terapia del dolore
- Centri Hub /Centri Ospedalieri di terapia del dolore

Questo modello organizzativo sarà efficiente solo se si creerà una rete di MMG in grado di diventare il primo riferimento per i cittadini con dolore, di garantire una prima risposta ai loro bisogni, di indirizzarli verso i Centri di riferimento o i Centri ambulatoriali in relazione alla complessità del caso.

Questo modello, oltre a fornire una risposta assistenziale appropriata nei suoi tre nodi, dovrebbe avere come ricaduta un abbattimento degli accessi al Pronto Soccorso per patologie dolorose.

In ambito pediatrico, il problema presenta criticità e peculiarità tali da rendere necessario un modello organizzativo specifico; questo prevede l'organizzazione di centri di riferimento di terapia del dolore pediatrici (Hub), per problemi specialistici su macroarea ospedaliera e territoriale, e l'acquisizione delle competenze per la gestione di un'ampia quota delle situazioni dolorose da parte di pediatri ospedalieri e di famiglia (in rete con il Centro di riferimento).

Affinché la rete di terapia del dolore possa diventare realtà, è necessario agire anche sul piano della formazione e dell'integrazione culturale dei professionisti della rete.

Queste attività educazionali hanno costituito la prima fase del progetto formativo attuato nel 2010 in quattro Regioni (Lazio, Emilia-Romagna, Veneto e Sicilia) con il coordinamento della regione Emilia Romagna. Il cui obiettivo era migliorare l'approccio al paziente con dolore acuto e cronico da parte dei MMG e pediatri delle aree di sperimentazione attraverso:

- la Formazione di Formatori (FF), MMG e pediatri, che devono acquisire le competenze per diffondere i contenuti formativi utili al superamento delle difficoltà operative dei MMG e pediatri dell'area sede di sperimentazione – area identificata in base alla presenza di centri e di ambulatori di terapia del dolore che potranno esercitare funzioni di *Hub*. Per l'identificazione dei centri *Hub* e *Spoke* sono stati utilizzati i requisiti elaborati dalla regione Emilia Romagna che coordina il progetto (Delibera della Giunta Regionale RER n. 947/09);
- l'elaborazione di una guida a rapida consultazione, aggiornabile, comprensiva di schede operative diagnostico-terapeutiche

con algoritmi e flow-chart, finalizzata a supportare l'attività assistenziale dei MMG e pediatri.

Il progetto formativo complessivo è stato elaborato in moduli formativi distinti e al tempo stesso interdipendenti tra loro per pervenire a una preparazione dei MMG che condizioni positivamente il raggiungimento di una soluzione ottimale del trattamento del dolore e consenta di superare le disomogeneità organizzative presenti sul territorio.

Il progetto formativo si è strutturato su tre moduli formativi:

- la fase “*Train the Trainers*”;
- la formazione a distanza, che può comprendere l'autoformazione;
- l'aggiornamento del processo attraverso forme di implementazione culturale e di aggiornamento organizzativo in *e-learning*.

La formazione e l'integrazione culturale dei professionisti della rete di terapia del dolore non si esauriscono con la formazione dei MMG, se l'obiettivo è diffondere le conoscenze a tutti professionisti coinvolti nel processo assistenziale.

Il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca in accordo con il Ministero della Salute, come previsto all'art.8 della legge 38, hanno emanato i decreti relativi all'istituzione dei Master universitari di informazione e qualificazione in cure palliative e terapia del dolore del 4 aprile 2012, che hanno aperto nuovi scenari per il percorso formativo dei professionisti che lavorano nelle due reti. Affinché l'impianto legislativo e la progettualità di implementazione delle reti, rispettivamente di cure palliative e di terapia del dolore, si traducano nello sviluppo su tutto il territorio nazionale di un servizio sanitario in grado di garantire la presa in carico della persona con dolore, qualunque ne sia l'eziologia, con un approccio diagnostico-terapeutico basato sulle evidenze scientifiche, appropriato e nel rispetto dell'equità di accesso, è necessario che, a livello nazionale, vengano condivisi gli obiettivi di salute della popolazione, l'approccio diagnostico-terapeutico-assistenziale dei principali quadri patologici, le modalità di connessione dei nodi della rete e delle reti, seppure nel rispetto delle autonomie regionali.

Per monitorare e valutare l'efficienza e l'efficacia delle reti il Ministero della Salute ha istituito l'Ufficio XI della DG della Programmazione Sanitaria, in particolare finalizzato alla rilevazione dell'andamento delle prescrizioni dei farmaci per la terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative (con particolare riferimento ai farmaci analgesici oppiacei), a monitorare lo stato di avanzamento della rete su tutto il territorio nazionale e il livello di omogeneità e di adeguatezza della stessa, formulando proposte per la risoluzione dei problemi e delle criticità eventualmente rilevati, anche al fine di garantire livelli omogenei di trattamento del dolore su tutto il territorio nazionale.

Successivamente è stata approvata l'inesaa del 25 luglio 2012 in attuazione del art. 5, co.3 della L.38/2010. Il documento definisce i requisiti per l'accreditamento delle strutture di assistenza ai malati in fase terminale e dell'unità di cure palliative e della terapia del dolore. Si tratta di un atto fondamentale applicando il quale, si potranno sviluppare le reti in modo omogeneo in tutto il Paese.

Nel documento si definisce che *“Per Rete di Terapia del dolore si intende una aggregazione funzionale ed integrata delle attività di terapia del dolore erogate nei diversi setting assistenziali, che ha l'obiettivo di migliorare la qualità della vita delle persone adulte affette da dolore indipendentemente dalla sua eziopatogenesi, riducendone il grado di disabilità e favorendone la reintegrazione nel contesto sociale e lavorativo e che soddisfa contemporaneamente 10 requisiti di cui vengono declinati i criteri*

REQUISITI:

1. Struttura organizzativa regionale di coordinamento della Rete di Terapia del Dolore
2. Strutture di erogazione della Rete di Terapia del Dolore
3. Tutela del cittadino ad accedere alla Terapia del Dolore
4. Continuità delle cure
5. Operatività di equipe multi professionali dedicate
6. Formazione continua per gli operatori
7. Misurazione del dolore
8. Cura attiva e globale e salvaguardia della dignità e autonomia della persona assistita
9. Programmi di informazione alla popolazione sulla Terapia del Dolore
10. Programmi di valutazione delle prestazioni e sistema informativo regionale

In particolare si viene a definire un modello articolato sulla base della struttura organizzativa della medicina generale in grado di dare la prima risposta diagnostica e terapeutica ai bisogni della persona con dolore, di indirizzare, quando necessario e secondo criteri condivisi di appropriatezza, il paziente allo Spoke/Centro ambulatoriale di Terapia del Dolore o all'Hub/Centro ospedaliero di Terapia del Dolore, e garantire la continuità della gestione nell'ambito di percorsi definiti nella rete.

Si ribadisce che con adeguata formazione si vengono ad implementare le capacità del MMG di conoscere e applicare i Percorsi Diagnostico Terapeutici e Riabilitativi (PDT-Dolore). In particolare si sottolinea come il MMG debba essere in grado di effettuare una diagnosi del tipo di dolore, utilizzando semplici strumenti disponibili in ogni ambulatorio, misurarne la intensità e l'impatto sulla qualità di vita, registrando in cartella il dato, come previsto dall'Art. 7 della Legge 38/2010, ed impostare la terapia.

Definizioni e requisiti dei Centri di Terapia del Dolore

Hub: Centro di riferimento di Terapia del Dolore

Requisiti minimi:

- apertura minima del Centro: h12 nei giorni feriali integrata con sistema di reperibilità h 24.
 - 30 ore di attività ambulatoriale settimanale
 - erogazione di prestazioni antalgiche invasive in day-surgery/day-hospital/degenza ordinaria
 - espletamento di consulenze nel presidio
 - espletamento di consulenze per pazienti in assistenza domiciliare e hospice
 - equipe multiprofessionale di personale dedicato adeguato all'attività erogata comprendente almeno due specialisti in Anestesia e rianimazione, infermieri e psicologi in numero adeguato ai volumi e alla tipologia organizzativa
 - definizione di percorsi diagnostico-terapeutici con protocolli/procedure basati sulle evidenze
 - **Competenza individuale:** le Regioni avviano i percorsi di valutazione dei volumi e della quantità per garantire la clinical competence dei professionisti che operano nel Hub/Centro ospedaliero di Terapia del Dolore

Spoke: Ambulatorio di terapia antalgica

Requisiti minimi:

- 18 ore di attività ambulatoriale settimanale
- espletamento di consulenze per pazienti in assistenza domiciliare e hospice
- 1 medico anestesista
- definizione di percorsi diagnostico-terapeutici con protocolli/procedure basati sulle evidenze
- **Valutazione qualità prestazioni:** raccolta standardizzata dei dati per il set di indicatori da monitorare per gli audit interni e per rispondere al debito informativo nazionale.

Approccio al paziente con dolore da causa nota e guaribile: la terapia mirata del dolore **4**

Claudio Blengini, Pierangelo Lora Aprile, Mauro Martini

Obiettivi di lettura

Acquisire le conoscenze necessarie per:

- riconoscere i pazienti nei quali è opportuno iniziare una terapia antalgica (ovvero quali sono i criteri in base ai quali si può decidere di iniziare una terapia antalgica);
- scegliere il farmaco analgesico (ovvero quali sono i parametri in base ai quali si sceglie il farmaco analgesico necessario);
- sospendere un trattamento analgesico (ovvero quali sono i criteri che guidano la decisione di sospendere una terapia antalgica).

Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Sapresti indicare le condizioni in cui un dolore che impedisce al paziente di svolgere le normali attività della vita quotidiana va comunque trattato, indipendentemente da eventuali approfondimenti diagnostici?
- Sapresti fare i nomi delle scale unidimensionali validate per la valutazione del dolore?
- Conosci i valori numerici che, su una scala analgesica unidimensionale, consentono di definire le varie intensità del dolore (lieve, moderata, forte, molto forte)?
- Conosci il metodo da seguire, in linea di massima, per modificare la terapia antalgica in un paziente che non ne abbia sufficiente beneficio?
- Sapresti elencare i principali effetti collaterali correlati all'impiego degli analgesici oppiacei?
- C'è un effetto collaterale degli analgesici oppiacei che si verifica sempre e che va prevenuto con un'opportuna terapia fin dalla prima prescrizione. Qual è?
- Che cosa bisogna fare se in un paziente il dolore è ben controllato, ma gli effetti indesiderati della terapia non sono tollerati?
- Sapresti indicare le condizioni che consigliano di escludere dal trattamento antalgico un paziente?
- Sapresti elencare i casi in cui a un paziente è utile sospendere la terapia antalgica?

BREVE VALUTAZIONE DEL PAZIENTE

Il paziente che si reca nello studio di un MMG accusando dolore molte volte non è per il MMG che lo ha in cura un “paziente nuovo”, di cui non sa nulla e su cui pertanto deve cominciare *ex novo* un’anamnesi patologica prossima o remota o una diagnostica di malattia.

È questo, infatti, l’osservatorio privilegiato a disposizione del MMG. Si conosce la storia e lo scenario in cui viene rappresentata, si conoscono anche le risorse familiari e territoriali per affrontare quel determinato problema e al contempo i limiti e gli ostacoli che si presentano alla realizzazione di un progetto assistenziale per quel determinato malato in quella precisa situazione.

La prima tappa del percorso diagnostico e terapeutico di un malato con sintomatologia dolorosa serve a discriminare tra due possibilità differenti: l’episodio algico riferito dal malato si inquadra in una malattia nota e conosciuta da tempo, o può essere invece un episodio con caratteristiche e manifestazioni nuove, che pongono almeno il dubbio che non sia inquadrabile *tout court* nella malattia che già si conosce e alla quale sono stati attribuiti gli episodi dolorosi precedenti.

Il primo passo di un approccio a un malato con sintomatologia dolorosa è quindi definire se l’episodio contingente di dolore:

- sia inquadrabile nell’ennesimo episodio di riacutizzazione di una malattia nota;
- rappresenti invece la cronicizzazione persistente di un processo evolutivo di una malattia in guaribile;
- rappresenti infine il primo episodio di una nuova malattia da inquadrare e diagnosticare.

Anche nel discriminare fra queste tre possibili situazioni il MMG è di gran lunga favorito rispetto allo specialista.

Se il paziente presenta un dolore nuovo e il MMG ha dubbi su una sua corretta diagnosi o sul suo inquadramento, l’invio allo specialista per gli approfondimenti diagnostici del caso già in questa prima fase potrebbe essere l’unica scelta.

Se invece il dolore presentato dal paziente è inquadrabile nella manifestazione di una malattia già nota al MMG, è necessario impostare autonomamente la terapia analgesica di questo paziente.

È evidente che nella scelta decisionale finale giocano due fattori che hanno, di volta in volta, un peso differente: da una parte, la complessità della malattia che sottende la sintomatologia algica presentata dal paziente e, dall'altra, la sicurezza che il MMG ha nello scegliere una terapia analgesica in generale e l'esperienza che ha maturato nella gestione di una determinata patologia.

RICONOSCERE I PAZIENTI NEI QUALI È OPPORTUNO INIZIARE UNA TERAPIA ANTALGICA

È il caso di un paziente inquadrabile in una patologia nota, per la quale sono già previste linee guida di trattamento (Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali, PDTA). Qualora il medico decida di intraprendere approfondimenti diagnostici, è comunque buona pratica clinica prescrivere una terapia analgesica iniziale se il dolore riferito dal malato interferisce in modo significativo con la qualità di vita.

Nella pratica della Medicina Generale è tuttavia utile identificare i pazienti in cui il “dolore” riferito ha necessità di essere decodificato. Pur nel rispetto del principio di credere al malato che riferisce dolore, occorre tenere presente che pazienti con diagnosi nota di sindrome depressiva e/o sindrome ansiosa possono enfatizzare il problema dolore, che in tale caso è manifestazione di un disagio psichico, che esige una risposta che non consiste nei farmaci antalgici. Un altro caso non raro è rappresentato da pazienti con la cosiddetta “sindrome da indennizzo” (pazienti con pratica assicurativa aperta post-trauma) oppure da pazienti che simulano la presenza di dolore al fine di giustificare un'assenza dal lavoro.

In sintesi, per identificare il malato che necessita di terapia antalgica si possono utilizzare un criterio di inclusione e uno di esclusione.

- **Criterio di inclusione:** si tratta con terapia antalgica il dolore che accompagna la malattia nota, causa del dolore stesso, quando questo impatta sulla tollerabilità e/o sulla qualità di vita del paziente, che non può attendere la risoluzione della sindrome algica determinata dall'efficacia della terapia causale.

- **Criterio di esclusione:** si escludono dal trattamento antalgico i pazienti per i quali vi è certezza che il dolore riferito sia un sintomo psicosomatico (depressione, stato d'ansia ecc.) oppure sia espressione di simulazione.

SCELTA DEL FARMACO ANALGESICO

La prescrizione di una terapia analgesica in un malato con dolore richiede sempre alcune tappe di approccio essenziali e irrinunciabili: la definizione della sede e delle caratteristiche del dolore (al fine di evidenziarne le componenti nocicettiva e neuropatica o il caso di sindrome mista), la sua durata nel tempo, le possibili irradiazioni, i fattori che lo scatenano o lo riducono. Un'altra tappa irrinunciabile è ovviamente la definizione dell'intensità e della durata del sintomo. A questo fine esistono semplici scale analgesiche validate da somministrare ai pazienti per definire l'intensità del loro dolore. Nel caso di un dolore da causa nota, che verosimilmente è destinato a risolversi in poco tempo, sono utili le scale cosiddette unidimensionali, in quanto validate e di facile applicazione. Le principali scale unidimensionali sono:

- **VAS (*Visual Analogue Scale*, scala visuoanalogica)**, che propone un'asta di 10 cm con due estremità che corrispondono l'una a "nessun dolore" e l'altra a "il massimo dolore possibile" (oppure il massimo dolore di cui si è avuto esperienza). Questo strumento unidimensionale quantifica ciò che il malato soggettivamente percepisce come dolore oppure come sollievo nel complesso delle sue variabili fisiche e psicologiche, senza distinguere quale di queste componenti abbia un ruolo maggiore;
- **VRS (*Verbal Rating Scale*, scala verbale)**, sempre unidimensionale, che 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 risultati soddisfacenti quando vi sono almeno sei livelli di intensità: nessun dolore, molto lieve, lieve, moderato, forte, molto forte;
- **NRS (*Numerical Rating Scale*, scala numerica)**, che propone l'asta di 10 cm in cui però la scelta viene esplicitata da un numero, da zero a dieci (0 = nessun dolore, 10 = massimo dolore immaginabile).

Senza questa verifica sarebbe impossibile scegliere una terapia analgesica congrua e adeguata e la scelta del farmaco avverrebbe, come talvolta avviene, in modo empirico e senza basi razionali. Le interferenze del dolore con le normali attività della vita quotidiana, con il lavoro e con il sonno sono altrettanti elementi essenziali per valutare “l’invadenza” del dolore nella vita quotidiana del paziente e possono essere misurate, così come avviene per il dolore cronico, con strumenti opportuni, nel caso il dolore persista per molto tempo (1-3 mesi). Solo avendo indagato con attenzione e chiarito tutti questi aspetti è possibile prescrivere una terapia analgesica adeguata e valutarne l’efficacia nel tempo.

COLLEGARE LA SCELTA DEL FARMACO ANALGESICO ALL’INTENSITÀ DEL DOLORE SECONDO LE CATEGORIE DELLA SCA- LA ANALGESICA DELL’OMS

La scelta di un farmaco analgesico non può essere fatta in modo empirico. L’utilizzo delle scale analgesiche anche solo unidimensionali è un passo fondamentale e irrinunciabile per definire la strategia terapeutica in ogni singolo paziente. Le scale analgesiche unidimensionali sono di rapida somministrazione e quindi più facilmente utilizzabili in un ambulatorio di medicina generale, dove la tempistica della visita medica è contingentata. Nella scelta del farmaco analgesico il MMG deve sempre tenere conto dell’intensità del dolore riferito dal paziente rilevata con la scala analgesica. Il medico deve sempre annotare nella cartella clinica l’intensità del dolore riferita dal paziente all’inizio del trattamento e valutare, dopo la somministrazione della terapia, se la sintomatologia dolorosa sia stata modificata dall’assunzione di farmaci. Il paziente è il miglior conoscitore del proprio dolore, quindi il medico deve ascoltare con molta attenzione il racconto del paziente e credere a quanto questo dice. La scelta del farmaco analgesico deve tenere conto del tipo di dolore e delle sue caratteristiche, nonché dell’intensità del sintomo, con la prescrizione di farmaci di intensità progressivamente maggiore con il crescere dell’intensità del dolore. Una buona base di partenza per la scelta di un farmaco analgesico è l’utilizzo della scala analgesica dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che stratifica in tre gradini i farmaci analgesici sulla base della loro potenza antidolorifica. Tale approccio, nato per il dolore oncologico, nel dolore cronico non neoplastico deve essere opportunamente modificato

(come chiarito più in dettaglio nel Capitolo 7, dedicato alla terapia relativa al dolore cronico non oncologico).

Per un primo approccio si possono tenere presenti i seguenti criteri:

- *dolore di intensità lieve* (≤ 3 alla scala numerica): utilizzare paracetamolo a dosaggio antalgico (1 g ogni 8 ore). Se non controindicati e se non fanno già parte della terapia causale della malattia, aggiungere un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS). In assenza di risposta, passare allo step successivo;
- *dolore di intensità moderata, forte o molto forte* (≥ 4 alla scala numerica): utilizzare farmaci che associano al paracetamolo un oppiaceo per dolori non particolarmente intensi: paracetamolo-codeina oppure paracetamolo-tramadolo oppure paracetamolo-oxycodone oppure tramadolo. In assenza di risposta, passare a oppiacei per dolori forti (morfina, oxycodone, idromorfone, fentanyl, buprenorfina, metadone).

MODIFICARE LA TERAPIA ANALGESICA IN BASE ALLA RISPOSTA DEL PAZIENTE

La prescrizione di un farmaco analgesico va fatta come chiarito in precedenza sulla base dell'intensità del dolore. In caso di mancata o insufficiente risposta, è consigliabile incrementare il dosaggio del farmaco prescritto fino al massimo dosaggio efficace o fino alla comparsa di effetti collaterali indesiderati o mal tollerati dal paziente. È possibile che un determinato paziente non risponda o risponda poco a un dato farmaco analgesico. In questo caso esistono due opzioni: la prima è sostituire il farmaco analgesico con altro di pari potenza, ma con diverso principio attivo; la seconda è associare o passare a un analgesico di potenza maggiore. Non esiste una "ricetta universale" valida per tutti i pazienti e in tutte le occasioni; la terapia del dolore deve essere "confezionata su misura" (come un abito) per ogni singolo malato.

PREVENIRE E TRATTARE GLI EFFETTI INDESIDERATI IN CASO DI TERAPIA CON OPIACEI

È un dato ormai consolidato come la terapia con oppiacei determini nei pazienti la comparsa di effetti collaterali indesiderati. Alcuni di questi sono transitori e tendono a scomparire nel tempo con il prosieguo della terapia per un fenomeno di tachifilassi, come per esempio la nausea e il vomito. Altri, per esempio la stipsi, compaiono precocemente e sembrano perdurare anche con il prosieguo della terapia. Tutti gli effetti indesiderati devono essere trattati alla comparsa con farmaci adeguati che successivamente possono essere sospesi all'attenuazione del sintomo.

La stipsi, invece, deve essere prevenuta fin dalla prima prescrizione di oppiacei con la prescrizione contemporanea di lassativi. La depressione respiratoria, che è sempre stata uno dei motivi che hanno scoraggiato la prescrizione degli analgesici oppiacei nella terapia del dolore, è un evento raro nei pazienti con dolore, perché il dolore stesso rappresenta il miglior stimolo a livello del centro del respiro. Se l'oppiaceo viene prescritto iniziando con dosaggi bassi e titolandolo progressivamente sulla base della sintomatologia algica riferita dal paziente (effettuando correzioni di dosaggio *in itinere* con cautela e "per piccoli passi"), è quasi impossibile possa verificarsi l'evenienza di una depressione respiratoria improvvisa.

Riprendendo un'efficace espressione degli autori americani a questo proposito, "*start slow, go slow*": salvo situazioni particolari il trattamento con oppiacei deve essere iniziato con dosaggi bassi e gli incrementi della dose devono essere gradualmente proprio per prevenire o individuare immediatamente la comparsa di effetti indesiderati anche intollerabili.

SOSPENDERE UN TRATTAMENTO ANALGESICO

Esistono molteplici situazioni che possono suggerire la necessità di sospendere un trattamento analgesico, prima fra tutte la sua inefficacia. Analogamente, la comparsa di effetti indesiderati intollerabili è un altro buon motivo per la sospensione del farmaco. In entrambi questi casi diventa indispensabile modificare la scelta del farmaco o rivalutare l'orientamento diagnostico o le scelte terapeutiche. In questi casi può essere corretto che il MMG chieda una consulenza al Centro specialistico.

In caso di utilizzo di oppiacei, deve essere monitorata con attenzione la comparsa di comportamenti rischiosi (es. scarsa adesione alle indicazioni terapeutiche, richiesta anticipata di farmaci non motivata dal peggioramento della malattia) o comportamenti che possano far pensare a un uso improprio dei farmaci o a un vero e proprio abuso. In tutti questi casi la sospensione del farmaco è obbligatoria e l'invio del paziente per una più approfondita rivalutazione presso un Centro specialistico diventa l'unica scelta possibile.

In sintesi, i criteri per sospendere un farmaco antalgico quando questo sia di supporto al trattamento della malattia di base (causa del dolore) sono:

- il dolore è controllato dall'efficacia della terapia per la malattia di base (es. lo steroide ha controllato perfettamente la sintomatologia algica della polimialgia reumatica);
- il dolore non è stato controllato dall'antalgico scelto (cambiare strategia antalgica);
- il dolore è ben controllato, ma gli effetti indesiderati della terapia non sono tollerati dal paziente oppure hanno dato problemi di tossicità (es. aumento delle transaminasi nel caso di terapia con paracetamolo);
- il dolore è ben controllato con farmaci oppiacei, ma si sono manifestati nel paziente anomalie del comportamento (diversione, abuso ecc.).

La sospensione della terapia antalgica, nella maggioranza dei casi, è possibile senza particolari indicazioni. Anche nel caso della terapia con oppiacei, se il tempo di somministrazione è di alcune settimane e i dosaggi sono bassi, l'interruzione non costituisce un problema.

Diverso il caso in cui l'oppioaceo sia stato assunto per alcuni mesi e a dosaggi significativi (al di sopra di 60 mg equivalenti di morfina, vedi tabelle di equianalgesia nel Capitolo 7). In questo caso è prudente non sospendere del tutto l'oppioaceo, ma scalare il dosaggio giornaliero in modo da evitare la comparsa di una sindrome di astinenza.

Particolare attenzione deve essere posta in caso di richieste reiterate di farmaci oppiacei a rapido rilascio (tramadolo gocce, morfina a pronto rilascio, fentanyl trans mucoso) perché viene riferito malessere (non dolore) alla loro sospensione. È questo un chiaro segno di dipendenza, pertanto il paziente cerca il "flash di benessere" legato all'oppioaceo pronto e non il controllo del dolore.

Approccio al paziente con dolore cronico **5**

Definizione

Per dolore – secondo l'*International Association for the Study of Pain (IASP)* – s'intende: "una sgradevole esperienza sensoriale ed emotiva associata a un danno tissutale attuale o potenziale o descritto come tale".

Che cosa s'intende per dolore cronico? Per dolore cronico s'intende "un dolore che persiste più a lungo del corso naturale della guarigione che si associa a un particolare tipo di danno o di malattia".

Secondo altri studiosi, il dolore cronico è un dolore che persiste per un periodo maggiore di 3 mesi.

IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE E IL DOLORE CRONICO

*Claudio Blengini, Cesare Bonezzi, Stefano Ivis,
Carlomaurizio Montecucco, William Raffaelli
(contributi di Jessica Andruccioli e Alberto Vignali)*

Obiettivi di lettura

- Classificare il dolore in base agli elementi essenziali per la sua valutazione quali-quantitativa.
- Descrivere il dolore neuropatico, i sintomi "positivi" e il loro significato rispetto alla valutazione del trattamento nel tempo.
- Descrivere il dolore di origine infiammatoria e "meccanico-strutturale".
- Identificare le caratteristiche del dolore "persistente".
- Illustrare il trattamento, farmacologico e non farmacologico, del dolore e i criteri decisionali riferiti alle caratteristiche del dolore e dei farmaci antalgici e adiuvanti disponibili.
- Identificare i soggetti in cui può essere utile richiedere la consulenza dei Centri di II o III livello.
- Identificare i soggetti che possono trarre beneficio da una consulenza psicologica a fini di supporto o di trattamento.

Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Qual è la definizione di “dolore cronico”?
- Quali sono gli elementi essenziali che consentono di effettuare una valutazione qualitativa e quantitativa del dolore riferito da un paziente?
- Come si valuta l'integrità delle fibre del sistema somato-sensoriale? Perché è utile questa valutazione?
- A che cosa servono i test del cotone, della spilla da balia, delle provette con acqua calda e fredda? Sapresti eseguirli e decodificarne i risultati?
- Come si distingue un dolore neuropatico da un dolore nocicettivo?
- Qual è il significato dei seguenti termini: dolore neuropatico, soglia del dolore, allodinia, iperalgesia, analgesia, anestesia?
- Quali sono i sintomi “positivi” di un dolore neuropatico? Qual è il loro significato rispetto alla valutazione del trattamento nel tempo?
- Quali sono le caratteristiche distintive di un dolore di origine infiammatoria, di un dolore “meccanico-strutturale” e di un dolore “persistente”?
- Che cos'è il “test ai FANS” e quando si esegue?

Di fronte a un paziente con un dolore che persiste nel tempo, come si deve comportare il MMG? Quali sono le cose da fare, in quale ordine e con quale scopo? Il primo passo che il MMG deve fare di fronte a un dolore cronico, in un paziente la cui malattia non sia al momento diagnosticabile, o non guaribile, o in caso di dolore che persista dopo la guarigione della malattia stessa, è discriminare se il dolore che presenta il malato sia un dolore neuropatico o meno. Questa prima distinzione è una distinzione chiave che differenzia tra due tipi di dolore differenti: neuropatico e nocicettivo. Essi hanno eziopatogenesi differenti e devono essere curati in modo differente e con farmaci e terapie diverse. Escludere o confermare se il dolore presentato dal paziente ha una genesi neuropatica o meno è la pietra miliare di tutta la valutazione del dolore, in quanto il riscontro di un dolore sicuramente neuropatico implica la lesione di una via nervosa e impone l'invio del paziente a un centro specialistico per gli approfondimenti diagnostici del caso, prima, e per la prescrizione della terapia più adeguata, poi. Terapia che in questi casi risulta spesso problematica e complessa, visto che questo tipo di malati necessita frequentemente di un approccio multidisciplinare integrato per ottenere qualche risultato. Come fare quindi per capire se un dolore è di tipo neuropatico? (*Scheda 1*).

Anamnesi

L'anamnesi è il primo dato utile e parte sempre dal rilevare il racconto che ogni paziente fa del suo dolore. Questo racconto può avere per il medico un peso differente, a livello sia diagnostico sia terapeutico, a seconda delle situazioni, ma è comunque sempre importante che il paziente abbia il tempo di esprimere il proprio dolore e la propria sofferenza con le sue parole. Questo momento dedicato alla “raccolta della storia analgesica” assume sempre un ruolo importante nel far prendere atto al malato della disponibilità del medico all'ascolto e nel favorire il consolidamento del rapporto medico-paziente, così importante nella gestione del dolore cronico.

L'anamnesi serve quindi a capire le caratteristiche del dolore, a riconoscere dove è localizzato e dove si irradia o si diffonde, ma anche a rilevare l'intensità del sintomo, a definirne gli aspetti temporali, le sue esacerbazioni, tutti elementi, questi, che aiutano a prescrivere il farmaco ottimale alla posologia (dose/frequenza di somministrazione) appropriata. Rilevare inoltre il coinvolgimento psicologico del paziente e la sua influenza sul comportamento è un altro nodo centrale per definire la necessità di un supporto anche sul piano psicologico.

L'anamnesi ha un duplice scopo:

- diagnostico: capire dove è localizzato il dolore, dove si irradia o si diffonde;
- terapeutico: l'intensità del dolore e la sua correlazione con i diversi momenti della giornata definiscono l'andamento del sintomo nel tempo e servono a valutare l'efficacia o l'assenza di efficacia di una terapia.

Pertanto, qualsiasi sia il tipo di racconto del paziente, è importante ottenere i seguenti dati:

- da quanto tempo il paziente ha dolore e se esiste un rapporto di causa-effetto con un fattore qualsiasi (malattia, trauma, lesione ecc.);
- dove il paziente avverte il dolore principale, le sue irradiazioni e i suoi riferimenti. È fondamentale avere una mappa del dolore e, se possibile, disegnare l'area sul corpo;

- valutazione dell'intensità del dolore con una scala numerica (scala 0-10). Il valore non ha significato assoluto, o comparativo tra due persone, ma solo nella stessa persona prima e dopo un atto terapeutico. Nel dolore cronico è possibile registrare valori di dolore sem13ntri specialistici dove, al rilievo del dato, il paziente possa seguire un possibile trattamento. Si può utilizzare una scala multidimensionale riferita alle attività quotidiane per monitorare il successo di una scelta terapeutica (*Scheda 2*).

Come distinguere tra dolore neuropatico e nocicettivo

1° step: l'anamnesi

Primo quesito da porsi: il dolore è causato da una malattia nota che riporta a una lesione del sistema nervoso? Se la risposta è affermativa, esiste una probabilità del 40% che il dolore riferito dal paziente sia un dolore di tipo neuropatico.

Un secondo elemento che può aiutare a confermare o meno la diagnosi di dolore neuropatico è se la distribuzione del dolore riferita dal paziente coincida con l'innervazione di un territorio nervoso. Se vi è questa corrispondenza, esiste anche in questo caso una probabilità del 40% che il dolore sia neuropatico: a questo punto, se entrambe le ipotesi precedenti risultano vere, la probabilità passa all'80%.

Terzo elemento: la ricerca delle caratteristiche del dolore, cioè la sua semantica (es. dolore riferito dal paziente come sensazione di bruciore, di scossa elettrica, di puntura di spillo).

Queste descrizioni sono state considerate per molto tempo un elemento altamente significativo per orientare la diagnosi verso un dolore neuropatico. Alla luce degli ultimi aggiornamenti, la semantica del dolore è stata nettamente ridimensionata nel suo valore predittivo di indirizzo diagnostico e il suo contributo alla diagnosi è ora ritenuto molto inferiore, non superiore al 20%.

Tuttavia, se il dolore descritto dal paziente soddisfa tutte e tre queste caratteristiche, la probabilità che il dolore sia neuropatico diventa quasi del 100%.



L'anamnesi consente dunque di raggiungere una prima base probabilistica che la diagnosi di dolore neuropatico sia verosimile (sia pure con differenti

gradi di probabilità, come sopra indicato), anche se questa prima ipotesi diagnostica andrà sempre ulteriormente indagata e sostanziata.

Se, al contrario, al termine della raccolta dell'anamnesi non è possibile definire in modo chiaro un'area di rappresentazione del dolore, o se il dato non è certo perché il paziente riferisce il dolore in più sedi e quindi la sua rappresentazione anatomica non è così chiara e definita, il medico si trova di fronte a un'"incongruenza" nell'inquadramento dei dati raccolti che richiede un ulteriore approfondimento diagnostico.

Anche nel caso che l'area algica appaia topograficamente ben definita e ragionevolmente riconducibile a un definito territorio di innervazione, l'ipotesi diagnostica di possibile dolore neuropatico andrà (comunque) ulteriormente testata per essere confermata o esclusa.

2° step: l'esame obiettivo

La valutazione dell'area del dolore ha un duplice scopo: diagnostico, in quanto l'ispezione evidenzia la presenza di eventuali lesioni trofiche o modificazioni del trofismo superficiale o profondo (massa muscolare); il disegno e l'estensione dell'area permettono di dedurre un eventuale danno neurologico. La sua valenza è anche terapeutica, in quanto la definizione dell'area di dolore permette l'utilizzo di appropriate medicazioni topiche.

Definizioni

- *Dolore neuropatico*: dolore che origina come diretta conseguenza di una lesione o malattia che interessa il sistema somato-sensoriale. È periferico quando la lesione e la malattia interessano il sistema periferico; è centrale quando a essere interessato è il sistema nervoso centrale.
- *Soglia del dolore*: intensità minima che uno stimolo deve avere perché sia percepito come doloroso.
- *Allodinia*: dolore in risposta a uno stimolo non doloroso (riflette un abbassamento della soglia dei recettori) [Figura 2] (Scheda 3).
- *Iperalgesia*: aumentata sensibilità al dolore (vedi Figura 2) (Scheda 3).
- *Analgesia*: assenza di dolore.
- *Anestesia*: assenza di tutte le sensazioni.

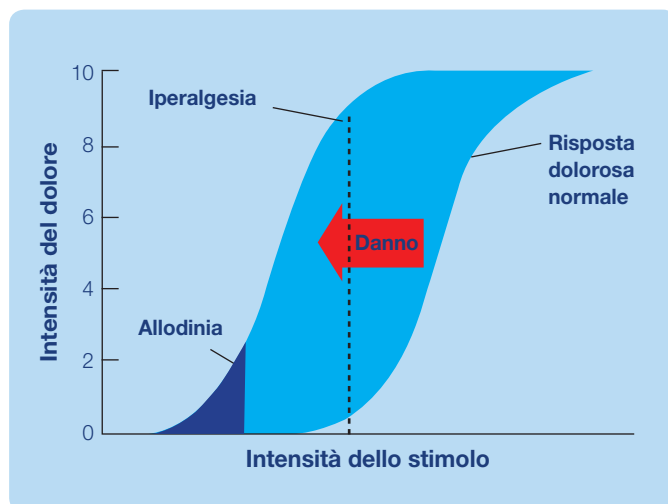


Figura 2.
Differenti
risposte a stimoli
della stessa
intensità in
soggetti normali
e in soggetti
con iperalgesia
o allodinia.

Il sistema somato-sensoriale

Il sistema somato-sensoriale coinvolto nel dolore cronico è caratterizzato da:

- Fibre di piccolo calibro nocicettive di tipo C (amieliniche) e di tipo A-delta (debolmente mielinizzate). Queste fibre decorrono nei nervi periferici e hanno la cellula nel ganglio della radice posteriore e un prolungamento centripeto che raggiunge i neuroni spinali WDRN (*Wide Dynamic Range Neurons*, neuroni ad ampio spettro dinamico).
 - Il dolore delle fibre C è un dolore lento (secondo dolore) e ha le caratteristiche di **dolore sordo, profondo, che brucia come calore**. Si pensi al dolore da infiammazione, al dolore da lesione tissutale viscerale.
 - Il dolore delle fibre A-delta è un dolore rapido (primo dolore) e ha le caratteristiche di **scarica elettrica, puntura**. Si pensi al dolore trigeminale, alle scariche del nervo periferico, al dolore improvviso articolare al carico.
- Fibre di calibro maggiore di tipo A-beta (mieliniche), che trasmettono la sensibilità tattile e propriocettiva. Queste fibre hanno anch'esse la cellula nel ganglio della radice posteriore e hanno un prolungamento centripeto che risale nel midollo spinale (senza una sinapsi spinale) e invia un ramo ai neuroni WDRN.
 - Il dolore delle fibre tattili è il cosiddetto **dolore-parestesia avvertito in forma di spilli o di aghi**. Un esempio è la sensazione che si prova alla gamba dopo averla tenuta accavallata all'altra, o le sensazioni che si avvertono dopo ischemia dell'arto provocata da manicotto pressorio.

Valutazione dell'integrità del sistema somato-sensoriale

La prima finalità dell'esame obiettivo di un paziente che accusa dolore è valutare l'integrità del sistema somato-sensoriale, ossia l'integrità delle fibre coinvolte nella trasmissione dell'impulso doloroso dalla sede del dolore al midollo spinale.

Sarà peraltro necessario procedere a questa valutazione tenendo conto che, rispetto a un ambulatorio specialistico, in un ambulatorio di medicina generale o di pediatria la strumentazione a disposizione del medico è ovviamente limitata e anche il tempo disponibile è ridotto.

Come valutare l'integrità delle fibre del sistema somato-sensoriale

Gli strumenti sono un batuffolo di cotone (es. cotton fioc o in alternativa un monofilamento), uno spillo (di solito contenuto all'interno del martelletto per l'esame neurologico) e una provetta riempita di acqua calda (è sufficiente un contenitore di plastica tipo quello per la raccolta dell'urina).

Mediante questi strumenti si potranno valutare le tre vie di conduzione del sistema somato-sensoriale:

- le fibre A-beta responsabili del tatto e della vibrazione (cotton fioc o monofilamento);
- le fibre A-delta responsabili del dolore rapido (puntura di spillo);
- le fibre C responsabili della percezione termica (caldo e freddo).

Questo semplice strumentario consente la valutazione dell'integrità delle fibre deputate alla trasmissione somato-sensoriale.

Il tempo per eseguire questi tre test non supera il paio di minuti e sono eseguibili senza problemi da ogni MMG che si trovi di fronte a un paziente con dolore.

Riassumendo, la procedura consiste nel:

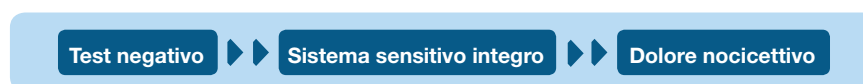
- valutare l'integrità al tatto con il cotone o il monofilamento;
- valutare la percezione del dolore con la puntura di spillo;
- valutare l'integrità della percezione del termotatto con la provetta di acqua calda.

La più significativa delle tre prove è, secondo gli studiosi, l'esame con la provetta di acqua calda.

Se il risultato dei tre test è negativo (ossia il paziente non presenta alterazioni della sensibilità nelle prove eseguite), si ha la certezza che le vie di conduzione sono integre e quindi ci si trova di fronte a un dolore nocicettivo (Figura 3) [Scheda 4].

Se invece il risultato è incerto, il medico si trova di fronte a un'"incongruenza diagnostica", che richiede esami più approfonditi presso un ambulatorio specialistico. Se infine il risultato di questo triplice test è positivo, allora si è certamente di fronte a un dolore neuropatico e può essere necessario inviare il paziente allo specialista per un primo inquadramento diagnostico approfondito.

Figura 3. *Dolore nocicettivo.*



Come valutare l'intensità delle soglie del dolore evocato

Il medico, dopo avere valutato l'integrità del sistema somato-sensoriale, deve procedere a un ulteriore approfondimento diagnostico, indagando la soglia del dolore evocato superficiale e profondo.

La soglia del dolore evocato si studia somministrando al paziente stimoli adeguati al tipo di dolore che s'intende verificare: superficiale o profondo.

Si procede a somministrare stimoli nell'area in cui il paziente riferisce dolore comparandoli con la somministrazione degli stessi nella corrispondente area sana e confrontando quindi le risposte.

- *Studio del dolore evocato superficiale*: si possono somministrare sia stimoli sottosoglia (sfioramento) sia stimoli sovrasoglia (pizzicotto, puntura).
- *Studio del dolore evocato profondo*: si possono somministrare stimoli sottosoglia (lieve pressione, movimento) o sovrasoglia (pressione elevata o movimento forzato).

Il test è positivo (soglia algica ridotta) se questi stimoli risultano dolorosi nella zona riferita come dolente dal paziente e non lo sono invece nell'area controlaterale simmetrica (nella quale il paziente non riferisce dolore).

Il test è invece negativo se lo stimolo risulta non doloroso o doloroso in eguale misura in zone topograficamente simmetriche.

Dall'esame obiettivo alla scelta terapeutica

Questo ulteriore approfondimento diagnostico ha un preciso significato perché orienta nella scelta della terapia più adeguata per controllare il dolore.

Infatti, se in un paziente con dolore nocicettivo la soglia algica al dolore evocato è normale o invece ridotta, questo dato serve a capire se esiste una componente infiammatoria nel determinismo del processo doloroso.

Una *soglia algica ridotta* è sempre indice di un processo infiammatorio e in questo caso, ma solo in questo, è raccomandata la somministrazione dei FANS (in quanto agiscono sui mediatori dell'infiammazione che sono alla base del dolore), che deve essere continuato fino alla scomparsa del dolore.

In caso contrario, cioè quando la soglia algica è normale, si è certi che il dolore non è generato da un importante processo infiammatorio: ne deriva che l'impiego dei FANS è inefficace e quindi non deve essere preso in considerazione. In questa situazione, essendo il dolore provocato da un'importante stimolazione dei nocicettori dovuta a un processo degenerativo, più che infiammatorio, si devono prescrivere analgesici quali il paracetamolo e/o gli oppiacei, e non i FANS.

Se il dolore è persistente e la soglia algica è normale, si può procedere a valutare l'importanza del movimento nel generare o acuire il dolore.

Se il dolore non viene generato dal movimento ed è continuo, la terapia deve essere programmata a orari fissi, modulando il dosaggio in base alla risposta.

Se il dolore invece si manifesta soltanto durante il movimento o quando il paziente effettua particolari gesti o manovre o esegue determinate attività, la somministrazione dell'analgesico può essere data in profilassi, consigliando al paziente di assumere il farmaco con congruo anticipo prima di eseguire una delle manovre o delle attività che gli provocano dolore.

Il “test ai FANS”

Qualora la valutazione della soglia algica sia problematica, o se per qualche motivo il test sia dubbio o non diagnostico, o ancora se si ritiene che le manovre per indagare la soglia algica possano scatenare un dolore insopportabile o risultare troppo fastidiose, un’alternativa accettabile alla procedura sopraindicata è l’esecuzione del cosiddetto “test ai FANS”.

Si somministra al paziente, in assenza di specifiche controindicazioni, un FANS per almeno 3 giorni.

Se il dolore è prodotto da una patologia infiammatoria, il controllo del sintomo si mantiene per un periodo di tempo maggiore di quanto avverrebbe qualora la risposta al farmaco fosse solo di tipo strettamente antalgico. Si deve inoltre ricordare che il dolore da causa infiammatoria migliora progressivamente con la somministrazione continua del FANS.

In questo caso il test (positivo) dimostra che la soglia algica in quel paziente è ridotta per la presenza di un processo infiammatorio e in questa situazione è giustificato proseguire il FANS – salvo il verificarsi di effetti collaterali – fino alla scomparsa della sintomatologia dolorosa.

In tutti gli altri casi l’impiego dei FANS non ha basi razionali, perché manca l’elemento “infiammazione” su cui agisce con efficacia questo tipo di farmaci.

La presenza o l’assenza di un processo infiammatorio che sottende alla genesi del dolore è quindi un punto chiave nella diagnostica del dolore, in particolare di quella del dolore cronico.

In Italia, per la terapia del dolore è stata evidenziata un’elevata prescrizione di FANS che va ben oltre lo stretto necessario, mentre al contrario sono ancora troppo poco utilizzati nella terapia del dolore cronico il paracetamolo e gli oppiacei (in particolare quelli deboli), da soli o in associazione.

I FANS sono estremamente efficaci come farmaci antinfiammatori e sono dotati di un discreto potere analgesico, ma sono anche gravati da numerosi effetti collaterali tossici significativi, il cui rischio aumenta con il prolungarsi della terapia.

In conclusione:

- definire se sia presente un processo infiammatorio che giustifichi l'utilizzo dei FANS è quindi un momento irrinunciabile nella diagnostica differenziale delle cause che producono dolore;
- prescrivere un FANS per un dolore dovuto a un processo infiammatorio per un periodo limitato di tempo fino alla remissione dell'infiammazione che produce dolore è una scelta logica e razionale.

Questa prescrizione generalmente deve essere limitata nel tempo fino alla scomparsa del processo infiammatorio, quindi l'assunzione del FANS deve essere interrotta, così da ridurre il rischio di effetti collaterali indesiderati.

Nelle malattie in cui il processo infiammatorio è cronico (es. le connettivopatie su base autoimmune), che hanno andamento persistente o ricorrente, con riacutizzazioni sintomatologiche generalizzate accompagnate da sintomatologia algica, l'utilizzo degli antinfiammatori (FANS o cortisonici) è una decisione da vagliare caso per caso.

Si deve anche tenere conto della possibilità di modulare la terapia di fondo per il controllo della malattia e avere cura di rivalutare sovente sia l'andamento sintomatologico sia la posologia della terapia antinfiammatoria che il paziente sta assumendo, apportando di volta in volta gli opportuni correttivi sulla base della risposta al trattamento riferita dal paziente. In tutti gli altri casi la prescrizione dei FANS non è indicata, perché priva di base razionale, e rischia, se prolungata nel tempo, come spesso ancora avviene, di sottoporre inutilmente il paziente al rischio di effetti collaterali indesiderati anche gravi, senza che da questa prescrizione possa trarre alcun giovamento.

Concludendo, la scelta dell'impiego del FANS deve avvenire su solide basi razionali, dopo aver individuato con l'esame obiettivo, come precedentemente descritto, se il dolore abbia come causa un processo infiammatorio.

In tutti gli altri casi è più sicuro prescrivere farmaci come il paracetamolo e gli oppiacei (deboli in prima istanza), perché queste molecole, se utilizzate alle dosi raccomandate e con gli opportuni accorgimenti prescrittivi, risultano essere di efficacia pari o superiore ai FANS e sono gravate da effetti collaterali meno gravi.

IL “METODO” PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DEL DOLORE

*Bonezzi Cesare, Caputi Achille Patrizio, Lora Aprile Pierangelo,
Ventriglia Giuseppe*

Il metodo diagnostico

Alla luce delle considerazioni esposte nella prima parte di questo capitolo, riteniamo utile per il lettore richiamare le modalità da seguire durante la visita ad un paziente che lamenti un dolore, acuto o cronico che sia. In particolare si desidera focalizzare l'attenzione sull'esame obiettivo, tralasciando deliberatamente tutti gli aspetti che riguardano “l'ascolto del paziente”, che pur sono importanti nella visione olistica del problema dolore. Essi infatti nulla aggiungono alla identificazione dei meccanismi fisiopatologici sottesi al tipo di dolore che è sotto esame. Il paziente con dolore sarà esaminato con un percorso strutturato finalizzato a rendere oggettivi i segni ed i sintomi riferiti, senza tenere conto della “semantica” del dolore che, come già detto, riveste ad oggi un ruolo marginale nel definire il tipo di dolore

Gli obiettivi della visita al paziente sono tre:

1. Descrivere con precisione la sede del dolore e capire se sia ben circoscritto oppure se interessi un'area più o meno ampia della superficie corporea;
2. Identificare il *Pain Generator*, ossia capire se il dolore sia generato da nocicettori tissutali oppure da fibre nervose (dolore neuropatico periferico);
3. Capire se esista un'amplificazione del dolore conseguente a fenomeni di sensibilizzazione spinale (*spinal sensitization*).

BOX 1***Pain Generator***

sede fisiopatologica di origine del dolore. Tre le possibilità:

1. nocicettore tessutale
2. fibra nervosa periferica (ectopia)
3. neuroni centrali, spinali o sovra spinali

Sistema somato-sensoriale

Insieme delle strutture (nocicettori, fibre) deputati alla trasduzione ed alla conduzione degli stimoli tattili, termici e dolorifici

Complesso Sinaptico Spinale

Insieme dell'elemento presinaptico, di quello post-sinaptico, dei sistemi inibitori (vie discendenti ed interneuroni) e della glia.

Sito ectopico

Sede non fisiologica di generazione di un impulso, ossia non localizzata in un nocicettore ma in una fibra

Allodinia

Definita anche “sintomo positivo”, è la risposta dolorosa all'applicazione di uno stimolo più o meno intenso che però in altra parte del corpo (in genere simmetrica a quella esaminata) non suscita alcun dolore

Raggiungere questi obiettivi vuol dire poter impostare il trattamento ed in particolare scegliere in modo razionale i farmaci da impiegare.

Si tratta di seguire in modo puntuale un “*metodo in 5 tappe*” (tab. 1) applicabile anche nel setting della medicina di famiglia e che qui descriviamo.

1. Localizzare l'area del dolore, disegnandola sulla superficie cutanea
2. Ricercare, nell'area del dolore, la presenza di alterazioni della superficie cutanea (ispezione)

3. Valutare l'integrità del sistema somato-sensoriale nella trasmissione dell'impulso, dalla sede del dolore al midollo spinale – segni negativi
4. Ricercare i segni di sensibilizzazione dei nocicettori (definire la soglia dei nocicettori attraverso la ricerca dell'allodinia primaria) e dei neuroni spinali (definire la soglia del complesso sistema sinaptico spinale attraverso la ricerca dell'allodinia secondaria) – sintomi positivi
5. Valutare il tutto alla ricerca di eventuali incongruenze

Questo Metodo, perfezionato nel corso di una serie di attività didattiche realizzate dopo la pubblicazione della prima edizione di questo Manuale, è stato condiviso con un gruppo di 390 medici generali. Un sottogruppo di 123 medici generali è stato inserito in un progetto di Audit (Compass®). Essi hanno visitato con questo Metodo 1427 pazienti nell'arco di alcuni mesi del 2011 registrando puntualmente su un'apposita scheda gli elementi rilevati (in media 11,4 pazienti per medico sperimentatore, con punte anche superiori a 100 pazienti). I medici sperimentatori hanno utilizzato il Metodo nel corso della loro pratica clinica, ambulatoriale e domiciliare, verificandone sia l'applicabilità (in termini di tempi necessari e di strumentazioni necessarie, poche e molto semplici. Fig. 1) sia l'utilità per l'orientamento diagnostico e la successiva scelta terapeutica.

Dal percorso di Audit Compass® è anche emerso che i tempi brevi richiesti dall'applicazione completa del Metodo (in media 4-5 minuti) ne consentono l'impiego nel corso della visita al paziente senza la necessità di prevedere un tempo separato da dedicare specificamente a questa procedura.

Tabella 1. Il metodo “in 5 tappe”**Il Metodo diagnostico: tappe e tempi**

1. Disegnare l'area del dolore (2 minuti)
2. Ricercare, nell'area del dolore, la presenza di alterazioni della superficie cutanea (10 sec.)
3. Valutare l'integrità del sistema somato-sensoriale, ricerca dei segni negativi (1 min.)
4. Valutare le soglie dei nocicettori periferici e del complesso sinaptico mediante ricerca dei sintomi positivi, ossia delle allodinie primarie e secondarie (2 min)
5. Valutare il tutto alla ricerca di eventuali incongruenze

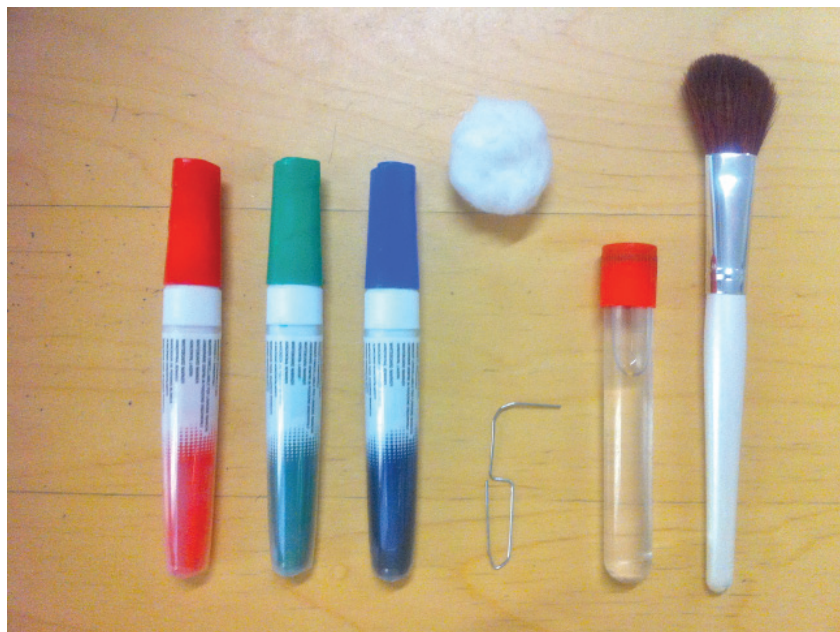
Figura 4. *Il Metodo diagnostico: i semplici strumenti necessari*

Figura. 5. *Il Metodo diagnostico: esempio di scheda di registrazione dati (scheda Pain di Millewin®)*

The image shows a screenshot of a software window titled "PAIN". It contains a form for recording pain data with the following sections:

- Durata del dolore:** "Da quanto tempo? N°" with a text input field and "di:" followed by radio buttons for Giorni, Settimane, Mesi, Anni, and Non valutabile.
- Two checkboxes: "E' la prima volta che ha avvertito il dolore in questa sede: Si No" and "Ha assunto in modo autonomo farmaci per questo dolore: Si No".
- Con periodi di remissione completa senza l'assunzione di farmaci ?** with radio buttons for Si and No.
- Tipologia:** "Localizzato: Si No" and "Irradiato neurologico: Si No".
- Frequenza:** Two groups of radio buttons. The first group is for "Pochissime volte (<= 3)" with options: al di, alla settimana, al mese, all'anno, and continuo. The second group is for "Più volte (> 3)" with options: al di, alla settimana, al mese, all'anno, and non valutabile.
- Tipo di dolore:** Radio buttons for Nocicettivo somatico, Meccan.-Strutt., Nocicettivo viscerale, Break-Trough, and Neuropatico.
- Ipersens. Spinale:** Radio buttons for Presente and Assente.
- Massima intensità algica:** Checkboxes for Mattino, Pomeriggio / Sera, Notte, and Senza Variazioni.
- Intensità del dolore:** A horizontal slider scale from 0 to 10.
- Tollerabilità:** Radio buttons for Molto tollerabile, Tollerabile, Poco tollerabile, and Insopportabile.
- Problemi a svolgere le attività quotidiane:** Radio buttons for Nessuno, Pochi, Qualche volta, Molti, and Da non riuscire a fare niente.
- Giudizio globale sul dolore nel periodo intercorso dall'ultimo controllo:** Radio buttons for Risolto, Deceduto, Migliorato, Stazionario, Peggiorato, Non valutabile, and Trasferito.
- At the bottom, there is a checkbox "Chiusura indagine" and two buttons: "OK" and "Annulla".

Localizzare il dolore

È noto che il paziente esprime sempre “con parole sue” le sensazioni, e non sfugge a questa regola neppure il momento in cui racconta la localizzazione di un dolore. “*Dottore ho mal di schiena*” si rivela quasi sempre un messaggio molto ambiguo in quanto per “schiena” egli può intendere indifferentemente l’area scapolare, la loggia renale, il passaggio lombosacrale, la zona sacro-iliaca, e così via.

Così pure l’esperienza insegna che anche nella descrizione di un dolore esteso, ossia diffuso a distanza del suo punto di origine, l’imprecisione regna sovrana. Espressioni come “*questo dolore parte dalla schiena e*

va giù per la gamba”, vanno verificate chiedendo al paziente di mostrare “fisicamente” l’area interessata, in quanto possono riservare altrettante sorprese. Eppure questo dato è fondamentale per capire se questo tipo di diffusione del dolore, ad esempio, abbia o no una distribuzione di tipo radicolare, inducendo quindi verso un preciso sospetto diagnostico.

Questo iniziale momento dell’approccio ad un paziente che riferisca qualsiasi tipo di dolore finisce per rivelarsi di estrema importanza. Come si vedrà anche in seguito, un dolore che si diffonde al di fuori dell’area in cui il paziente lo identifica come più intenso, può rappresentare di per sé un indizio della presenza di “amplificazione” del dolore per il fenomeno della sensibilizzazione spinale.

E questo è un altro elemento estremamente importante in quanto indica una precisa direzione nella scelta dei farmaci.

Cosa fare dunque per aiutare il paziente ad identificare con precisione l’area interessata dal “suo” dolore?

- a) Farsi indicare dal paziente la zona, localizzata o più o meno estesa, in cui è presente il dolore; aiutarlo a definirne i confini e delimitarli disegnando una linea con un pennarello colorato blu o nero. Attenzione, però: l’area non va individuata con manovre di induzione del dolore (ad esempio mediante digi-toppressione) ma soltanto aiutando il paziente a circoscrivere la zona interessata dal dolore. Se al momento della visita il dolore non fosse presente, bisogna chiedere al paziente di ricordare nel modo più preciso possibile dove fosse localizzato e quali aree del suo corpo fossero interessate;
- b) Identificare, all’interno di questa area, quella (o quelle) in cui il paziente riferisce che dolore è più intenso: contrassegnarla mediante un pennarello rosso.

Un consiglio

Per evitare problemi, usate pennarelli “ad acqua” ossia non indelebili: i migliori sono quelli che si usano sulle lavagne a superficie bianca e lucida e che sono adatti anche ai bambini.

I segni tracciati sulla pelle dei pazienti scompariranno facilmente con un po' di acqua e sapone.



Figura 6. *“Dottore ho male alla spalla che va giù nel braccio”.*

Con il pennarello blu il medico ha disegnato i confini dell'area del dolore; con il pennarello rosso ha identificato l'area in cui il paziente riferisce di sentire il dolore più intenso.

Ricerca, nell'area del dolore, la presenza di alterazioni della superficie cutanea

Mediante ispezione e termotatto è bene verificare se nell'area identificata come "dolorosa" dal paziente, delimitata con il pennarello colorato, siano apprezzabili alterazioni del normale aspetto o del normale stato della cute: anomalie della temperatura cutanea, arrossamenti, tumefazioni, lesioni trofiche, cicatrici, ecc.

La loro presenza potrebbe indicare la chiave per comprendere il dolore (alterazioni del trofismo, iperidrosi, i segni di una lesione erpetica, un arrossamento da ustione, una cicatrice chirurgica, un'area gonfiacalda-rossa da infezione localizzata e così via) ma anche per spiegare facilmente la particolare sensibilità dolorifica (allodinia) al tatto o allo sfioramento di una zona cutanea.

Valutare l'integrità delle fibre coinvolte nella trasmissione dell'impulso dalla sede del dolore al midollo spinale

Questa manovra è indispensabile per poter identificare il *Pain Generator* mediante ricerca di segni indicativi di alterazione del sistema somato-sensoriale. La percezione dei tre stimoli (per normale trasmissione degli impulsi al midollo spinale) segnala che le fibre nervose ed il sistema somato-sensoriale sono integri, da cui la certezza che ci si trova di fronte ad un dolore nocicettivo e non neuropatico.

Si dice anche che in questo modo si ricercano i "sintomi negativi" in un'area di dolore ("negativi" in quanto "manca" qualcosa, ossia la percezione dello stimolo applicato), situazione che indica inequivocabilmente un deficit nel sistema somato-sensoriale legato ad un danno di fibra.

Le manovre si eseguono nel modo qui descritto, toccando delicatamente in vari punti l'area del dolore prima identificata, iniziando sempre dal lato sano ed eseguendo sempre la manovra in modo comparativo sull'area sana e simmetrica:

- a) batuffolo di cotone o di garza (fibre A β); è indifferente usare l'uno o l'altro ed è sufficiente uno stimolo superficiale ed anche di breve durata;

- b) punta di una graffetta metallica o di una penna biro (fibre A δ): premere in modo che compaia sulla cute una minuscola infossatura - per essere certi che la pressione sia sufficiente ad assicurare la percezione dello stimolo puntiforme - ma senza determinare dolore (non usare quindi aghi, spille o altri oggetti appuntiti e quindi lesivi);
- c) provetta di vetro contenente acqua calda, circa 40°-42° (fibre C): poggiare il lato lungo della provetta sulla cute per assicurare una buona superficie di contatto e mantenerla ferma ogni volta per qualche secondo per coinvolgere un numero significativo di nocicettori. Ricordare che dei tre tipi di stimolo - tattile, puntorio e termico - il più significativo è quello termico (caldo). Se non è percepito orienta verso un sospetto dolore neuropatico, se percepito in modo accentuato orienta verso un dolore nocicettivo.

Ricordare anche che, a livello della prima valutazione diagnostica eseguita nel setting della medicina generale, si può ritenere “normale” (e quindi escludere che il dolore nel nostro paziente sia neuropatico, ossia che sia stato causato da un danno di fibra) la percezione dello stimolo termico anche se riferita dal paziente come un po’ diversa rispetto a quella percepita al di fuori dell’area del dolore. “*Mi sembra un po’ meno caldo... sì lo sento appena appena caldo*” non sono da considerare come “sintomo negativo”.

Tuttavia, alterazioni della sensibilità (tattile, puntoria, termica) in senso nettamente deficitario (“*sento molto meno*”) vanno ricontrollate per la possibilità che il danno della fibra nervosa sia in fase evolutiva. Durante la successiva visita di controllo sarà possibile verificare il ripristino della sensibilità oppure l’evoluzione verso un deficit assoluto. In un caso come questo, è consigliabile prenderne nota nella propria cartella clinica in modo da avere dati da confrontare nel tempo.

In presenza di un sospetto dolore neuropatico, nel setting della medicina generale può essere difficoltoso ricercare ed interpretare i sintomi positivi (allodinie), sia nell'area del danno della fibra nervosa (allodinia primaria da sensibilizzazione del sito ectopico) sia nel territorio di innervazione (allodinia da moltiplicazione di impulsi), sia al di fuori di esso (allodinia secondaria da sensibilizzazione spinale). Queste manovre, per il dolore nocicettivo, sono descritte nel punto 4 del metodo (vedi).

È bene dunque che il medico di medicina generale attivi la consulenza del Centro di riferimento di terapia del dolore, impostando peraltro fin da subito una terapia appropriata in attesa delle opportune conferme.

Valutare le soglie dei nocicettori periferici e del complesso sinaptico spinale

Di fronte ad un dolore le cui caratteristiche siano indicative di genesi nocicettiva, è importante valutare l'entità della soglia dei nocicettori periferici e del complesso sinaptico spinale.

Per ottenere queste informazioni, si procede con la ricerca delle allodinie, ovvero con l'applicazione nell'area del dolore di stimoli che in altra parte del corpo (simmetriche) non evocano dolore o sensazioni sgradevoli (disestesie).

Ricerca dei segni della sensibilizzazione spinale (allodinia secondaria)

Osservando l'area del dolore disegnata come descritto al punto 1, si rileva molto spesso che il dolore viene riferito dal paziente anche a distanza più o meno marcata dal punto di maggiore intensità. Questo fenomeno è dovuto ad un vero e proprio processo di "amplificazione" del dolore provocato dalla sensibilizzazione dei neuroni spinali indotta dal continuo arrivo di "salve" intense e ripetute di stimoli algogeni (vedi box 2).

Come si procede per la valutazione dell'entità della soglia del complesso sinaptico spinale? In altre parole, come si ricerca l'allodinia secondaria?

All'interno dell'area indicata dal paziente come sede del dolore, ricercare la comparsa di dolore evocabile mediante sfioramento con batuffolo o pennello a pelo morbido, iniziando a stimolare la cute – con sfregamenti successivi di circa 5 centimetri – a cominciare dalla periferia dell'area verso la zona definita maggiormente dolorosa e confrontando con la parte sana controlaterale. A parte i casi di allodinia particolarmente vistosa allo sfioramento, di solito si procede esercitando lievi pressioni digitali nello stesso modo.

Attenzione: non sempre nell'area estesa del dolore riferito dal paziente è possibile rilevare segni di ipersensibilizzazione mediante gli stimoli descritti. Questo significa che l'entità della sensibilizzazione spinale è poco significativa.

BOX 2

La sensibilizzazione spinale

La sensibilizzazione spinale è un processo fisiologico che si realizza sempre quando impulsi nervosi provenienti dalla periferia arrivano a livello delle corna posteriori del midollo spinale. Il grado di sensibilizzazione dipende sia dall'intensità degli stimoli in arrivo, sia dalla loro durata. Vi sono diversi farmaci in grado di interferire con il processo di sensibilizzazione spinale che è utile conoscere ed associare alla terapia specifica orientata dall'identificazione del *Pain Generator* (vedi oltre) per realizzare il cosiddetta “trattamento combinato”.

Al fine di discriminare l'utilità di un trattamento specifico contro la sensibilizzazione spinale si possono considerare due parametri: la rilevanza dei segni di allodinia secondaria (allodinia meccanica dinamica evocata dallo sfioramento o allodinia evocata dalla pressione sulla cute) ed il ruolo della sensibilizzazione sinaptica nell'evoluzione del dolore.

Rilevabilità. Vi sono casi in cui né lo sfioramento, né la pressione superficiale vengono rilevate all'interno dell'area "estesa" del dolore: in questo caso si può considerare che il processo di sensibilizzazione spinale sia "debole" e quindi possa essere facilmente controllato anche solo normalizzando la soglia del nocicettore (terapia antinfiammatoria).

Ruolo. Vi sono invece casi in cui i segni dell'allodinia secondaria sono ben rilevabili (per esempio alla digitopressione), ma la terapia finalizzata a normalizzare la soglia del nocicettore può risolvere rapidamente il problema. È il caso dei dolori acuti che già dopo poche ore provocano l'amplificazione del dolore: si pensi, ad esempio, ad un mal di denti da ascesso odontogeno che inizia in un punto preciso e che abbastanza rapidamente il paziente indica essersi esteso a mezza faccia, con allodinia (secondaria) ben rilevabile mediante stimoli superficiali. In questo caso l'utilizzo di un antibiotico e di un FANS, associati ad un antalgico "modulatore" (ad es. il paracetamolo) permette di controllare perfettamente il dolore nocicettivo.

Il fenomeno della sensibilizzazione spinale porta a due conseguenze.

La prima è che si perde la capacità di discriminare con precisione la sede dei fenomeni patologici responsabili del dolore, il quale viene così riferito ad un'area corporea più o meno estesa rispetto al punto di origine del dolore (amplificazione dell'area).

La seconda è che nell'area estesa di questo "dolore riferito" si riduce la soglia del complesso meccanismo spinale che modifica e modula gli stimoli in arrivo dalla periferia (neuroni ad ampio spettro dinamico o WDRN), per cui l'applicazione di stimoli normalmente di per sé non algogeni in quella sede, determinano la comparsa di dolore (allodinia secondaria).

In alcuni casi (peraltro meno frequenti) la sensibilizzazione spinale porta ad una riduzione di soglia così spiccata che è sufficiente anche solo sfiorare la cute (indenne da lesioni) in un'area magari lontana dalla sede della lesione algogena primitiva per provocare dolori talvolta insopportabili.

In altri casi invece (e sono comunque la maggioranza) la sensibilizzazione è meno spiccata ed è denunciata in primo luogo dalla stessa estensione dell'area dolorosa, poi dall'allodinia provocata da una pressione digitale anche poco profonda in un'area ricoperta da cute indenne e priva di strutture anatomiche a cui poter riferire la responsabilità di una tale riduzione di soglia algogena.

È il frequente caso dei soggetti che raccontano storie simili a quelle descritte nel Box 3.

BOX 3

“Dottore, ho un terribile dolore alla schiena che va giù fino alla gamba!”
Ecco un'altra sciatica...penso tra me... ma memore del “metodo” decido di procedere con ordine e scopro che...

1. Il disegno dell'area del dolore parte dalla zona della cresta iliaca, abbraccia l'intero gluteo e va giù lungo la faccia posteriore della coscia fino a metà polpaccio; l'area di maggior dolore – che ho colorato in rosso – è a livello della zona parasacrale
2. La cute è indenne all'ispezione e le masse muscolari appaiono normotrofiche
3. Gli stimoli tattili, puntiforme e caldo sono percepiti in modo regolare e simmetrico
4. Riesco ad evocare dolore allo sfioramento con un pennellino morbido intorno e dentro l'area del maggior dolore; inoltre con la digitopressione evoco dolore fino al limite inferiore del gluteo; nulla alla pressione anche profonda della coscia e del polpaccio; evoco un vivissimo dolore sull'area sacroiliaca *“sì... è lì che mi fa davvero molto molto male... esplode la paziente cercando di sottrarsi alla manovra di pressione”*. Contrassegno questi punti con un pennarello verde (vedi figura 7).
5. Non ho dubbi. L'area di diffusione del dolore non coincide con un territorio definito di innervazione, il dolore maggiore

e l'allodinia primaria sono localizzati sull'articolazione sacroiliaca, l'area estesa e la comparsa delle allodinie secondarie mi indicano la presenza di una significativa sensibilizzazione spinale.

Altro che sciatica! È una chiara sacroileite con vistosa infiammazione ed amplificazione del dolore.



Figura 7. “Dottore, ho un terribile dolore alla schiena che va giù fino alla gamba!”. In blu i confini dell'area del dolore avvertito dal paziente, in rosso l'area in cui egli avverte il dolore più intenso; in verde i punti in cui è possibile evocare allodinia.

Ricerca dei segni di sensibilizzazione dei nocicettori (allodinia primaria)

Con questa manovra è possibile studiare in modo molto semplice se la soglia dei nocicettori sia normale o abbassata. L'abbassamento della soglia dei nocicettori è denunciata dalla comparsa dell'allodinia, ossia di una sensazione dolorosa non evocabile dall'esaminatore al di fuori dell'area del dolore, meglio in una zona simmetrica. Questa allodinia è detta "primaria" in quanto riferita al sito di origine del dolore indicato dal paziente.

In assenza di alterazioni cutanee in particolare della zona descritta come quella in cui è maggiore il dolore spontaneo (ossia non evocato da alcuna manovra), la presenza di un'allodinia primaria va riferita ad sensibilizzazione dei nocicettori profondi causata da fenomeni infiammatori.

La ricerca dell'allodinia primaria si esegue nel seguente modo: all'interno dell'area in cui il paziente riferisce che il suo dolore è più intenso (quella da noi circoscritta con il pennarello rosso), si eserciti una pressione digitale più o meno profonda, sufficiente a raggiungere l'area recettoriale interessata. Se l'area interessata dal maggior dolore corrisponde ad un'articolazione, l'allodinia va ricercata mediante mobilizzazione passiva o attiva.

La comparsa di un dolore più o meno vivo in seguito a queste manovre (allodinia), non evocabile, nel segmento scheletrico controlaterale, denuncia che la soglia dei nocicettori nella zona stimolata è abbassata per fenomeni infiammatori (dolore nocicettivo con bassa soglia recettoriale).

Se l'abbassamento della soglia dei nocicettori è particolarmente importante, il dolore compare in modo spontaneo, ossia in assenza di qualsiasi stimolo applicato all'area interessata. Si pensi al dolore che insorge spontaneamente in una zona in cui è presente un ascesso.

Queste informazioni sono di grande importanza in quanto nella scelta terapeutica sarà fondamentale inserire un farmaco "eziologico" ossia diretto contro l'evento che primariamente è all'origine dello stimolo

doloroso (infiammazione) in modo da riportare la soglia dei nocicettori a livelli fisiologici.

Attenzione, però a questi due casi.

1. Cosa pensare quando nell'area indicata dal paziente come dolorosa non riusciamo ad evocare allodinie? Potrebbe trattarsi di una patologia viscerale con dolore riferito a distanza. Esempi: il dolore all'arto superiore sinistro da ischemia miocardica (l'esame dell'arto è indifferente) o il dolore alla spalla da ascesso subfrenico o una dorsalgia interscapolare da esofagite.
2. Cosa pensare quando nell'area indicata dal paziente come dolorosa evochiamo (nell'area "rossa" di maggior dolore) allodinie che però non sono spiegabili con una patologia dell'area somatica sottostante? Oppure il paziente non riesce ad identificare nell'area del dolore una più limitata area "di maggior dolore"?

Sono questi i casi in cui potrebbero esserci patologie viscerali che danno dolore e, all'esame obiettivo, allodinie in aree sovrapposta o anche lontane. Esempi: tumori addominali con infiltrazione peritoneale o tumori polmonari con infiltrazione pleurica.

Epicrisi finale e ricerca di eventuali incongruenze

Al termine di queste manovre diagnostiche (con un po' di abitudine ci si impiegano pochissimi minuti) avremo raccolto, come si è visto, una serie molto importante di dati grazie ai quali potremo orientarci sulla tipologia di dolore e scegliere in modo razionale i farmaci necessari per il suo trattamento:

- localizzazione ed estensione del dolore
- orientamento sulla tipologia del dolore (neuropatico o nocicettivo)
- possibile coinvolgimento di processi infiammatori
- presenza di fenomeni di sensibilizzazione spinale.

È però necessario verificare che non si rilevino incongruenze tra i risultati delle varie manovre diagnostiche, tali da richiedere l'invio in consulenza specialistica. Questo può essere necessario se i risultati delle manovre che compongono il “metodo” descritto non siano tra loro concordanti o qualora si rilevino dati non perfettamente comprensibili o giustificabili. È comunque consigliabile che, anche in presenza di dati chiari e coerenti, si richieda comunque la consulenza specialistica in presenza di un sospetto dolore neuropatico, al fine di valutare la possibilità di procedere ad accertamenti più approfonditi e condividere in ogni caso il trattamento.

FISIOPATOLOGIA DEL DOLORE LA DEFINIZIONE DIAGNOSTICA (PAIN GENERATOR)

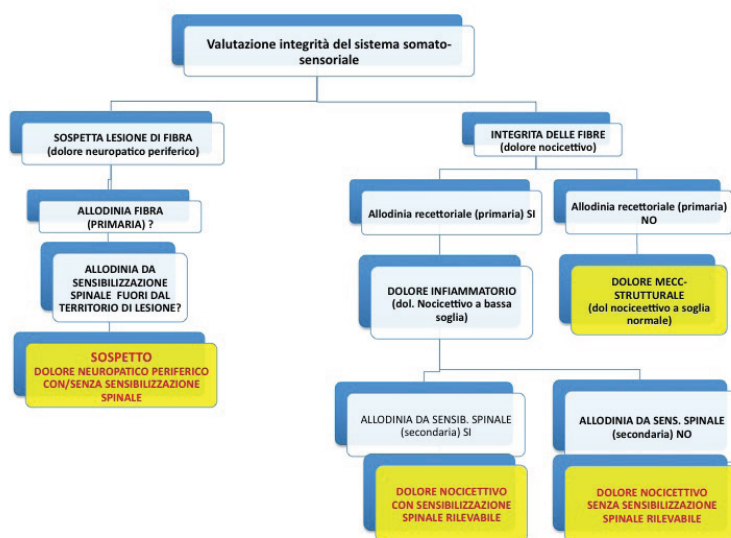


Figura 8. *Algoritmo diagnostico nel paziente con dolore. (Si ricorda che in presenza di un sospetto dolore neuropatico, nel setting della MG può essere difficile ricercare ed interpretare le allodinie, per cui – identificato il sospetto dolore neuropatico – è bene inviare il paziente in consulenza iniziando nel contempo una terapia di attesa)*

Il metodo terapeutico

La fase diagnostica, condotta secondo le tappe prima descritte, ha consentito di identificare il o i tipi di dolore del paziente (nocicettivo con o senza sensibilizzazione spinale, neuropatico, meccanico-strutturale). Si hanno quindi a disposizione i riferimenti per la scelta del trattamento farmacologico.

Mentre in un passato anche recente si consigliava una scelta farmacologica basata unicamente sull'intensità del dolore percepito, le recenti tendenze nella terapia del dolore suggeriscono un approccio farmacologico "multimodale", ossia basato sull'impiego contemporaneo di più farmaci ad azione sinergica, in modo da intervenire sui diversi siti e meccanismi patogenetici coinvolti nella genesi e nel mantenimento del dolore: nocicettori (antinfiammatori e steroidi), fibra nervosa (inibitori dei canali del sodio), sinapsi (analgesici "modulatori": paracetamolo e oppiacei; analgesici attivanti i sistemi inibitori: alfa-2-delta-ligandi, antidepressivi, baclofene, clonazepam)¹.

Ulteriore vantaggio della terapia multimodale è di poter agire con dosi di farmaco più basse con conseguente minore incidenza di effetti indesiderati.

Non bisogna peraltro sottovalutare un aspetto: l'assunzione contemporanea di più farmaci aumenta il rischio di effetti indesiderati da interazione sia tra gli stessi farmaci prescritti per il controllo del dolore, sia con quelli eventualmente già assunti dal paziente per il trattamento di patologie croniche.

Resta sempre valido il consiglio di agire con la dovuta cautela nei soggetti "fragili", in primis gli anziani, più vulnerabili agli effetti nocivi delle interazioni.

In ultima analisi, si cerca oggi di attuare scelte più ragionate, con riferimento da un lato all'intensità del dolore che rappresenta un primo

¹ Mao J, Gold MS, Backonja MM. Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. *J Pain*. 2011 Feb;12(2):157-66. Epub 2010 Sep 17

criterio di scelta relativamente alla potenza dei farmaci analgesici da impiegare (paracetamolo, oppiacei), dall'altra ai meccanismi fisiopatologici in gioco che indirizzano verso un uso ragionato dei farmaci un tempo genericamente compresi nel gruppo dei cosiddetti "adiuvanti".

Tabella 2. Il metodo terapeutico

1. Scegliere la classe/le classi di farmaci appropriati a:
 - 1) Pain Generator identificato;
 - 2) Soglia dei nocicettori periferici e del complesso sinaptico spinale
2. Definire l'intensità e l'impatto del dolore ed aggiungere il farmaco antalgico modulatore appropriato (paracetamolo/oppiacei)
3. Definire i criteri di priorità nella scelta dei farmaci per ciascuna delle azioni desiderate (antinfiammatori, analgesici modulari, analgesici attivanti i sistemi inibitori)
4. Verificare le eventuali controindicazioni specifiche ai farmaci scelti (comorbidità)
5. Verificare le possibili interazioni tra i farmaci scelti e quelli in uso
6. Scegliere, tra i farmaci di pari efficacia, quelli che il paziente ha eventualmente già sperimentato positivamente, quelli di cui si ha maggiore esperienza, quelli a minor costo.
7. Impostare la "titolazione" per i farmaci che lo richiedono
8. Adattare la terapia alle variazioni del quadro clinico (step-up, step-down)
9. Riconoscere i casi in cui è necessaria la consulenza specialistica
10. Identificare il momento in cui sospendere il trattamento

1. Scegliere la classe/le classi di farmaci appropriati

Come è stato già illustrato nel cap. 5, non esiste a tutt'oggi un definito modello di riferimento per l'impostazione della terapia farmacologica del dolore. Tuttavia, facendo riferimento ai risultati della fase diagnostica, si può affermare che l'appropriatezza prescrittiva è correlata ad una scelta che rispetti la coerenza tra la sede di origine del dolore (Pain Generator), stato delle soglie dei nocicettori e dei neuroni spinali.

Si possono osservare le seguenti possibilità (fig. 5):

Sede di origine del dolore (Pain Generator) e stato di sensibilizzazione periferica:

1. Nocicettori, assenza di sensibilizzazione periferica (soglia normale): dolore nocicettivo di natura meccanico-strutturale.
L'assenza di sensibilizzazione dei nocicettori periferici, ossia la rilevazione di un normale stato di eccitabilità (soglia normale), indica l'assenza di fenomeni infiammatori. FANS e steroidi sono inappropriati. In questi casi, sempre di difficile soluzione, sono indicati i farmaci antalgici che agiscono a livello sinaptico in qualità di "modulatori": paracetamolo e oppiacei, da soli o associati.
2. Nocicettori, presenza di sensibilizzazione periferica (soglia ridotta): dolore nocicettivo di natura infiammatoria.
La presenza di sensibilizzazione dei nocicettori periferici, ossia la rilevazione di uno stato di ipereccitabilità (soglia ridotta), indica la presenza di fenomeni infiammatori. FANS e steroidi sono appropriati.
3. Fibra nervosa (presenza di segni negativi, con o senza segni di sensibilizzazione periferica)
In presenza di un sospetto dolore neuropatico si pone l'indicazione ad una consulenza specialistica; nell'attesa, è indicata l'utilizzo di farmaci che agiscono sui canali del sodio, attivati dal danno di fibra (antidepressivi triciclici, in particolare amitriptilina), carbamazepina e oxcarbazepina, lidocaina.
Come si è detto, in questi casi è ininfluente considerare la presenza o non dei sintomi positivi nell'area di danno della fibra nervosa (sensibilizzazione del sito ectopico).

Sede di origine del dolore (Pain Generator) e segni di sensibilizzazione spinale

1. Nocicettori, assenza di sensibilizzazione periferica (soglia normale): dolore nocicettivo di natura meccanico-strutturale.
In questi casi gli stimoli dolorosi vengono veicolati dalle fibre Adelta che non producono fenomeni di sensibilizzazione spinale.
2. Nocicettori + presenza di sensibilizzazione periferica (soglia ridotta): dolore nocicettivo di natura infiammatoria + sintomi positivi (segni di sensibilizzazione spinale)
La presenza di sensibilizzazione spinale richiede la somministrazione di farmaci che agiscono sui sistemi inibitori: alfa2-delta-ligandi (gabapentin e pregabalin), antidepressivi triciclici (con particolare riferimento all'amitriptilina), duloxetina e venlafaxina, clonazepam.
3. Fibra nervosa (presenza di segni negativi, con o senza segni di sensibilizzazione periferica, con o senza segni di sensibilizzazione spinale)
Pur con tutte le difficoltà di individuare nel setting della MG i sintomi della sensibilizzazione periferica e/o centrale, può essere necessario prescrivere, oltre ai farmaci che agiscono direttamente sulla fibra (vedi sopra) uno o più farmaci attivi sulla sinapsi spinale: alfa2-delta-ligandi (gabapentin e pregabalin), duloxetina e venlafaxina, clonazepam.

2. Definire l'intensità e l'impatto del dolore

Se la valutazione dell'intensità non è stata considerata utile elemento per la definizione diagnostica del dolore, in questa fase rappresenta un indispensabile punto di riferimento per decidere se associare al farmaco attivo sul *Pain Generator* un farmaco dotato di attività modulatoria a livello sinaptico (paracetamolo, oppiacei) e quindi in grado di ridurre l'intensità del dolore indipendentemente dalla causa che lo ha generato.

Dunque, non un approccio sequenziale “a gradini” che veda – ad esempio – l’oppiaceo introdotto solo dopo il fallimento della terapia con FANS, ma prescritto fin dal primo momento insieme all’antinfiammatorio in quanto sinergici (azione combinata su *Pain Generator* e sinapsi).

Peraltro la misura dell’intensità del dolore percepito dal paziente e la registrazione nella cartella clinica del valore rilevato, associati al risultato delle sue variazioni nel tempo, rappresentano un obbligo sancito dalla recente legge 38/2010.

L’intensità del dolore è bene sia effettuata con strumenti validati (scale unidimensionali tipo VRS, NRS, VAS). Un utile elemento che completa la valutazione del dolore percepito, soprattutto in relazione all’obiettivo finale di riportare il dolore sotto la soglia di interferenza⁽²⁾ è la definizione della tollerabilità del dolore stesso e del suo impatto sugli atti della vita (vedi figura 2).

Per semplificare, insieme al farmaco per il *Pain Generator* e per l’eventuale sensibilizzazione spinale, sono indicati: nel dolore lieve e moderato (NRS <7) il paracetamolo e gli oppiacei per il dolore debole (codeina e tramadolo) da soli o in associazione; nel dolore grave (NRS ≥7) gli oppiacei per il dolore forte (buprenorfina, fentanyl, idromorfone, metadone, morfina, ossicodone, tapentadolo).

3. Definire i criteri di priorità nella scelta dei farmaci per ciascuna delle azioni desiderate (antinfiammatori, analgesici modulatori, analgesici attivanti i sistemi inibitori)

Le Linee Guida ricavate dalle evidenze prodotte dagli studi su pazienti con dolore cronico riportano i criteri per scegliere i farmaci in ragione

² *Soglia di interferenza*: livello individuale di intensità percepita del dolore rispetto alla tollerabilità da parte del paziente eed all’impatto sulle attività della vita quotidiana

Potenza analgesica: i FANS differiscono lievemente tra di loro, ma la risposta all'una o all'altra molecola dipende più dalla sensibilità individuale che da vere e proprie differenze della potenza analgesica⁽³⁾. Vale quindi il criterio generale di utilizzare il FANS che il paziente ha già sperimentato essere per lui efficace. Per il paziente che non ha avuto occasione di assumere FANS e quindi non conosce la propria sensibilità, si può affermare che "a priori" tutti i FANS hanno la stessa potenza analgesica e allora vale il principio di prescrivere il farmaco di cui il medico ha la migliore conoscenza.

Tollerabilità: è indispensabile tenere conto degli effetti che i FANS possono determinare a livello gastrico, renale e cardiovascolare.

La tollerabilità gastrica dipende dal rapporto di inibizione fra Cox-1 e Cox-2, che risulta essere più sfavorevole, ad esempio, per ketoprofene e flurbiprofene, i più gastrolesivi, e più favorevole per celecoxib ed etoricoxib, meno gastrolesivi. Peraltro in letteratura è stato indicato che i più comuni farmaci antinfiammatori possono essere suddivisi in base alla gastrolesività, in due gruppi: uno a minore gastrolesività (diclofenac, meloxicam, nimesulide, nabumetone) ed un altro a maggiore gastrolesività (ibuprofene, ketorolac, naprossene)⁽⁴⁾.

Tossicità renale: è comune a tutti i FANS e comporta riduzione della perfusione renale dose-dipendente. Ciò può costituire un problema se i FANS sono assunti per lunghi periodi di tempo o nei pazienti particolarmente a rischio (ipertesi, diabetici, pazienti con insufficienza renale). Fra i FANS quelli con maggiore incidenza di tossicità renale sono fenoprofen (non in commercio in Italia) e indometacina, con possibile insorgenza, rispettivamente, di sindrome nefritica ed iperkalemia⁽⁵⁾.

³ Goodman & Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill

⁴ Davies NM et al. Minimizing risks of NSAIDs: cardiovascular, gastrointestinal and renal. *Exper Rev Neurotherapeutics* 2006; 6: 1643-55

⁵ Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin. Drug Saf.* 2009; 8:669-81

della malattia che è all'origine del dolore: ad esempio nella polineuropatia diabetica l'amitriptilina è di prima scelta rispetto a duloxetina.

Non sono invece disponibili criteri riferiti al meccanismo "generatore" del dolore (*Pain Generator*) se non per il dolore neuropatico. Anche in quest'ultimo caso però, in considerazione dell'ultima definizione proposta da IASP (il dolore è "neuropatico" se è rilevabile una lesione delle fibre nervose e non una generica "disfunzione") non vi sono stati adeguamenti delle Linee Guida, per cui la scelta dei farmaci nel dolore neuropatico è ancora effettuata in base alla malattia (Herpes Zoster, tumore, diabete, ecc.) e non a quanto viene rilevato con l'esame obiettivo (presenza o non di segni di lesione delle fibre nervose e/o sintomi indicativi di fenomeni di sensibilizzazione).

Le considerazioni che seguono tengono conto che la "categoria farmacologica" appropriata è stata già scelta sulla base del "metodo" illustrato al precedente punto 1 ed hanno lo scopo di fornire utili riferimenti per la scelta tra le singole molecole all'interno della categoria individuata.

Steroidi

Non vi sono criteri per preferire uno steroide ad un altro se non la diversa rapidità d'azione ed un'azione più o meno spiccata sull'edema.

In linea di massima il prednisone risponde bene sia per rapidità, sia per potenza dell'azione antinfiammatoria, mentre il desametasone è preferibile quando è necessario un importante effetto antiedemigeno, ad esempio in caso di compressione radicolare da ernia discale con rilevante edema.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Nei pazienti in cui è indicato utilizzare un FANS, vi sono alcuni criteri che possono guidare la scelta di una molecola rispetto ad un'altra.

Rischio cardiovascolare: è comune a tutti i FANS, ma per l'ibuprofene è stato dimostrato un minor rischio di infarto, morte cardiovascolare e morte per qualsiasi causa, mentre per il naprossene è stato dimostrato un minor rischio di stroke (⁶).

In conclusione: la scelta del FANS va fatta soprattutto in ragione delle caratteristiche del malato con dolore, tenendo conto di alcune peculiarità delle singole molecole.

Paracetamolo

Si rimanda allo specifico capitolo di questo libro per conoscere le caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche di questa molecola che – ricordiamo – agisce a livello sinaptico come modulatore degli impulsi dolorosi. Si ricorda anche che la singola dose antalgica non deve essere minore di 1 g. Come già detto prima, la scelta di utilizzare il paracetamolo al posto dei farmaci oppiacei dipende soprattutto dalla misura dell'intensità rilevata del dolore.

Oppiacei

Quando è desiderata un'azione analgesica modulatoria, in un paziente con dolore “moderato” o “forte”, sono indicati i farmaci oppiacei. Non esistono, ad oggi, né una soddisfacente revisione della letteratura né una precisa indicazione da parte dell'OMS sulla molecola da scegliere tra quelle disponibili.

Anche in questo caso la scelta deve essere fatta mettendo al centro le caratteristiche cliniche e lo stato di salute del malato, le sue preferenze (ad esempio per via orale o trans-dermica), e da ultimo, a parità delle condizioni precedenti, la rimborsabilità ed il costo del farmaco.

Caratteristiche cliniche del malato: occorre prestare la massima attenzione alla malattia di base e soprattutto alla funzionalità renale ed epa-

⁶ Trelle S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ 2011; 342, c708

tica. La morfina, ad esempio, ha metaboliti attivi che vengono eliminati dal rene e che in caso di insufficienza renale si accumulano aumentando la tossicità: valori di filtrato glomerulare <60 ml/min devono sconsigliare l'utilizzo continuativo di questo farmaco. Il Tramadolo non è consigliabile in presenza di un'insufficienza epatica.

Interazioni tra farmaci. Una condizione che limita la scelta di alcune molecole a favore di altre è la presenza – nel malato con pluripatologia – di una terapia basata sull'assunzione di più farmaci. Ad esempio può essere devastante, per gli effetti sul malato, associare farmaci che utilizzino per il loro metabolismo la via ultima comune del CYP epatico oppure che agiscano contemporaneamente sul sistema serotoninergico. Si ricorda qui che solo pochi oppiacei hanno vie di eliminazione indipendenti dal CYP epatico (idromorfone e tapentadolo). Si ricorda poi che i farmaci che agiscono sul sistema serotoninergico, se associati, possono provocare la cosiddetta Sindrome Serotoninergica: il tramadolo, ad esempio, non dovrebbe mai essere associato a farmaci appartenenti al gruppo degli SSRI.

Preferenze del malato: un metodo per farle emergere è di rispondere insieme a lui a domande come le seguenti:

- è importante l'inizio dell'azione, ossia la rapidità dell'effetto antalgico?
- è importante la durata dell'azione antalgica necessaria?
- è importante la modalità di somministrazione?
- è importante il possibile effetto di depressione respiratoria sul paziente?
- è importante l'azione sulla vigilanza?

Farmaci che agiscono sulla sinapsi spinale

Non è affatto semplice individuare criteri che consentano di scegliere in modo appropriato una molecola o l'altra tra quelle che hanno evidenza di azione sinaptica spinale e che riducono lo stato di sensibilizzazione spinale attraverso il potenziamento dei meccanismi inibitori.

Ad oggi esistono in merito solo le indicazioni di due linee guida, una del NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) ed una della CPS (*Canadian Pain Society*). Entrambe hanno la limitazione di essere basate solo sugli RCT con risultati pubblicati, laddove è noto che esistono RCT con risultati negativi che non sono stati pubblicati. Entrambe le Linee Guida concordano sul fatto che gli antidepressivi triciclici (in particolare amitriptilina) e gli anticonvulsivanti (in particolare gabapentin e pregabalin) sono i farmaci di prima scelta. La duloxetina è di prima scelta nella polineuropatia diabetica dolorosa. In caso di inefficacia sono sostituibili o associabili l'uno con l'altro ad eccezione dell'associazione duloxetina+antidepressivo triciclico per i motivi sopra ricordati.

Tollerabilità. È bene ricordare che gli antidepressivi triciclici possono causare sonnolenza e xerostomia e che la duloxetina induce disturbi dell'equilibrio. Anche per questo gruppo di farmaci, i criteri-guida per la scelta della molecola da prescrivere debbono essere ispirati dalle caratteristiche del malato con dolore che abbiamo di fronte.

In linea di massima, se il malato non ha alcun problema cardiovascolare e dimostra di tollerare bene gli effetti indesiderati dell'amitriptilina (amaro in bocca, stipsi, sonnolenza), questo potrebbe essere il farmaco di prima scelta in considerazione delle basse dosi utilizzate a scopo analgesico (di solito 5-10 gocce in unica somministrazione serale), del basso costo e della rimborsabilità (⁷).

Pertanto si ricorda qui che la rimborsabilità di alcuni farmaci per il dolore neuropatico è condizionata dalla dimostrata intolleranza all'amitriptilina (AIFA, Nota 4).

Nel caso di intolleranza o in presenza di controindicazioni (condizione che diventa spesso la regola nel malato affetto da polipatologia e quindi politratato) i farmaci da utilizzare sono pregabalin, gabapentin e duloxetina.

⁷ L'amitriptilina è a tutti gli effetti ancora oggi *off-label* (Determinazione AIFA 18.12.2008 sulla rimborsabilità dei farmaci off-label per il dolore neuropatico).

Venlafaxina e clonazepam sono a tutt'oggi farmaci *off label*, sebbene di dimostrata efficacia, per cui potrebbero essere presi in considerazione qualora si rendesse necessaria un'associazione sinergica o prevalessero alcuni aspetti che è utile vengano trattati in considerazione dell'effetto aggiuntivo di queste molecole (su ansia, insonnia per clonazepam e sulla depressione per venlafaxina).

4. Verificare le eventuali controindicazioni specifiche ai farmaci scelti (comorbidità)

Le comorbidità del paziente con dolore possono condizionare la scelta dei farmaci da prescrivere. Seguono in modo molto sintetico alcuni esempi. Se ne è già accennato nel paragrafo precedente, ma qui ricordiamo alcuni elementi rilevanti.

Nel paziente iperteso senza complicanze, i FANS o gli steroidi potrebbero determinare un rialzo pressorio principalmente per effetto sodio-ritentivo: è sufficiente aggiungere un diuretico per qualche giorno. Non vi sono restrizioni per tutti gli altri farmaci antalgici e adiuvanti.

Nel paziente con IRC i FANS vanno assolutamente evitati, anche se assunti per brevi periodi, per il loro effetto di peggioramento sulla funzione renale. In loro sostituzione, è possibile utilizzare gli steroidi senza necessità di aggiustamento della dose⁽⁸⁾. Nessun problema per l'impiego del paracetamolo. Codeina e morfina, che hanno metaboliti attivi eliminati per via renale, in caso di insufficienza renale possono accumularsi producendo un aumento degli effetti indesiderati (nausea, vomito).

In questi casi è preferibile utilizzare un qualsiasi altro oppiaceo.

Nel paziente con scompenso cardiaco, vanno assolutamente evitati i FANS ed è opportuno scegliere i farmaci analgesici modulatori (para-

⁸ Aronoff GR, Bennett WM, Berns J, Brier E, et AL. Prescrivere farmaci nell'Insufficienza Renale-Linee Guida per il dosaggio dei farmaci negli adulti e bambini. 5a Edizione. Centro Scientifico Editore, Torino 2010

cetamolo e oppiacei). L'amitriptilina è controindicata per la sua azione cardiotossica (ipotensione ortostatica, aritmie e anomalie della conduzione).

Per il paziente in terapia antiaggregante non vi sono problemi con i farmaci analgesici (paracetamolo e oppiacei), mentre l'utilizzo concomitante dei FANS non è consigliato per l'aumento del rischio emorragico. In particolare per ibuprofene, si è dimostrato che inibisce l'azione antiaggregante dell'acido acetilsalicilico riducendone in tal modo l'effetto cardioprotettivo⁹. Questo effetto è risultato essere inferiore per diclofenac.

Paziente in terapia anticoagulante orale. L'utilizzo dei FANS è ritenuto dalla maggior parte degli Autori potenzialmente pericoloso sia per l'aumentato rischio di sanguinamento gastrico legato alle caratteristiche di danno intrinseco alla categoria, sia per la riduzione dell'aggregazione piastrinica, sia per la loro interferenza con l'INR. Per quest'ultimo aspetto sembra che non vi siano differenze tra i vari FANS. L'American Heart Association indica Ibuprofene come farmaco potenzialmente a minor effetto gastrolesivo¹⁰.

Per i Cox-2 selettivi l'interazione viene definita possibile, ma anche se non vi sono dati definitivi attendibili è necessario tenere presente le controindicazioni dell'utilizzo di questi farmaci nei pazienti con danni del sistema cardiovascolare o nei pazienti che presentino fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, tabagismo, diabete mellito).

Il Paracetamolo a basse dosi per brevi periodi sarebbe abbastanza sicuro. Nel caso di terapia antalgica a dosaggio elevato, è necessario monitorizzare più spesso l'INR¹¹. La Carbamazepina riduce l'effetto anticoagulante del warfarin, mentre l'amitriptilina al contrario ne potenzia l'effetto.

⁹ MP Schuijt, HWH Huntjens-Fleuren, M de Metz1 and EJ Vollaard. The interaction of ibuprofen and diclofenac with aspirin in healthy volunteers. British Journal of Pharmacology (2009), 157, 931–934

¹⁰ American Heart Association. Linee Guida per la TAO

¹¹ Finazzi G, Palareti G, Filippi A, Zaninelli A. Guida alla Terapia Anticoagulante Orale per Medici di Medicina Generale. FCSA – SIMG-Health Alliance - Milano, 2000

Il metamizolo non presenta in scheda tecnica alcuna interazione con la terapia anticoagulante.

I farmaci oppiacei interagiscono a diverso livello con l'assunzione di warfarin, in particolare il tramadolo, la morfina solfato e l'ossicodone, ma non sono segnalati livelli di pericolo in letteratura.

In conclusione quando è necessario l'utilizzo di un FANS, scegliere ibuprofene oppure se le caratteristiche del dolore e del paziente lo consentono, il metamizolo.

Quando è necessaria un'azione antalgica con farmaci modulatori spinali, scegliere i farmaci oppiacei monitorizzando attentamente l'INR.

5. Verificare le possibili interazioni tra i farmaci scelti e quelli in uso

Come si è accennato prima, è molto importante verificare se tra i farmaci scelti per il trattamento del dolore e quelli eventualmente in uso da parte del paziente non esistano possibilità di interazione, evento tanto più probabile quanto maggiore è il numero dei farmaci in uso.

Vi sono infine alcuni principi fondamentali nella prescrizione della terapia antalgica che qui vengono ricordati e per i quali si rimanda o agli altri capitoli di questo manuale o ai testi di medicina.

6. Scegliere, tra i farmaci di pari efficacia, quelli che il paziente ha eventualmente già sperimentato positivamente, quelli di cui si ha maggiore esperienza, quelli a minor costo.

7. Impostare la “titolazione” per i farmaci che lo richiedono

8. Adattare la terapia alle variazioni del quadro clinico (step-up, step-down)

9. Riconoscere i casi in cui è necessaria la consulenza specialistica

10. Identificare il momento in cui sospendere il trattamento

CONSULENZA CON CENTRI DI TERAPIA DEL DOLORE

Stefano Ivis, William Raffaeli

Obiettivi di lettura

- Illustrare le modalità di interazione tra i MMG e i Centri di Terapia del Dolore di II livello (*Spoke*) e III livello (*Hub*).
- Analizzare le interazioni descrivendo i diversi campi di attivazione dei processi di collaborazione suddivisi per processi finalizzati alla diagnostica, alla terapia e alla condivisione di un percorso di cura e presa in carico.

Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Nella tua pratica professionale, di fronte a un paziente con dolore cronico, quando attivi una consulenza specialistica algologica?
- Sapresti indicare gli obiettivi raggiungibili in questi pazienti con l'intervento di un centro specialistico?
- Conosci le procedure adottate in un centro algologico a scopo diagnostico?

Le aggregazioni funzionali territoriali della Medicina Generale e l'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI)

Gli strumenti organizzativi e operativi del MMG sono le aggregazioni funzionali territoriali della Medicina Generale e l'ADI. Entrambe vengono sviluppate in una logica distrettuale e funzionale, avvalendosi della collaborazione di altre figure professionali operanti nella rete delle cure primarie. Per quanto attiene i soggetti con problematiche correlate al dolore, l'ADI viene utilizzata in presenza di situazioni di disabilità temporanea o continua.

Obiettivo dell'assistenza primaria è facilitare l'accessibilità, la continuità e la presa in carico dei pazienti con dolore di difficile gestione. Quando necessario, questo modello di assistenza prevede modalità formalizzate di lavoro integrato con i professionisti operanti negli *Spoke* e negli *Hub*. →

I Centri del dolore

I primi modelli di Centri del dolore ideati da John Bonica più di 50 anni fa avevano la capacità di attuare, nel dolore cronico, una valutazione globale e onnicomprensiva di tutte le sue componenti. Anche gli Spoke e gli Hub sono progettati per agire in questa direzione, ma con organizzazioni, tipologie di pazienti e finalità differenti.

I pazienti tipici da inviare al centro Hub formato da un'equipe multidisciplinare che fa capo a un direttore specialista del settore sono quelli con dolore acuto o cronico caratterizzati dalla complessità della patologia o dalla difficoltà di inquadramento del tipo di dolore o dalla difficoltà nella selezione del trattamento elettivo con necessità di procedure specialistiche sia di routine sia innovative.

Per migliorare lo stato attuale di integrazione professionale nella gestione del dolore è indispensabile consolidare tra i Centri di Terapia del Dolore e le Unità funzionali e complesse di Medicina Generale l'adozione di alcune raccomandazioni operative da utilizzare come strumenti di gestione integrata, e cioè:

- adozione di un protocollo diagnostico-terapeutico condiviso;
- identificazione dei pazienti con dolore cronico da avviare alla gestione integrata secondo criteri di appropriatezza;
- coinvolgimento attivo dei pazienti nel percorso di cura (*patient empowerment*);
- attivazione di un sistema informativo per la valutazione del processo e degli esiti basato su indicatori identificati e condivisi dai professionisti coinvolti.

Per quali patologie prevedere un percorso integrato di diagnosi e terapia specialistica? Quando attivare una consulenza specialistica? (Scheda 5)

Dolore cronico senza una diagnosi di malattia causale

Quadro clinico in attesa di precisazione della diagnosi primaria (es. dolore toracico persistente in fase di studio da mesi) che potrebbe rivelarsi una patologia reversibile (con scomparsa o persistenza di un dolore cronico come esito secondario) o non reversibile con necessità di cura continua.

Finalità della richiesta di consulto diagnostico

- Consulto diagnostico allo specialista di riferimento per la malattia causale:
 - identificazione contemporanea sia della natura della patologia primaria (percorso tradizionale) sia della natura del dolore (processo specialistico).
- Consulto terapeutico allo specialista algologo:
 - contenimento del dolore con VAS < 4 (*Hub e Spoke*);
 - monitoraggio dei processi di cura adottati (*Hub e Spoke*);
 - controllo dei fattori critici (*Hub e Spoke*);
 - gestione integrata di schemi problematici quali, per esempio, elevate dosi di oppiacei, necessità di cicliche variazioni di molecola, sospensione della cura ecc. (*Hub e Spoke*);
 - ricorso a, e monitoraggio di, strumentazioni specialistiche (*Hub*).

Dolore cronico con diagnosi di malattia inguaribile

Soggetti con diagnosi di patologia primaria inguaribile (es. esiti di traumi chirurgici/stradali).

Finalità della richiesta di consulto diagnostico

- Identificazione del tipo di dolore in atto (es. nocicettivo, neuropatico periferico o centrale).

Finalità della richiesta di consulto terapeutico

- Contenimento del dolore con VAS < 4 (*Hub e Spoke*).
- Monitoraggio dei processi di cura adottati (*Hub e Spoke*).
- Controllo dei fattori critici in caso di dolore non controllato (*Hub e Spoke*).
- Gestione integrata di terapie complesse quali i farmaci oppiacei ad alte dosi, i cambi ciclici di molecola, la sospensione della cura ecc. (*Hub e Spoke*).
- Ricorso a, e monitoraggio di, strumentazioni specialistiche (*Hub*).

L'attuazione dei processi diagnostici: che cosa chiedere ai vari livelli della Rete?

I Livello. MMG

- Diagnostica clinica e strumentale semplice.
- Tempestivo trattamento farmacologico.
- Attivazione ADI in caso di disabilità e/o malattie concomitanti in grado di accentuarla.
- Monitoraggio e valutazione degli esiti degli interventi attraverso strumenti concordati con la Rete.
- Invio dei casi instabili o con risposta inadeguata o con patologie per le quali si è certi, fin dall'inizio, di essere in presenza di un dolore complesso o che richiede dotazioni strumentali e valutazione multispecialistica.

II Livello. Centro Spoke

- Visita specialistica: identificazione del piano di cura con procedimenti invasivi.
- Interventi farmacologici: blocco anestetico regionale/periferico/lessico/spinale.

III Livello. Centro Hub

- Necessità di rivalutazione della diagnostica della malattia di base; dolore di difficile controllo; esecuzione di procedure neurofisiologiche.

Ricoveri nei Centri di III livello per motivi di approfondimento diagnostico

È possibile prevedere ricoveri per esecuzione di indagini specialistiche allo scopo di identificare disfunzioni del sistema sensoriale e nocicettivo, diagnosi differenziali di dolori neuropatici, identificazione di soggetti con disfunzioni dei recettori per gli oppioidi, disturbi di personalità.

Potranno essere effettuate:

- indagini neurofisiologiche per lo studio delle vie della nocicezione, quali i PESS (potenziali evocati somato-sensoriali), la LEP (elettromiografia con tecnica laser per lo studio delle fibre di conduzione C e delta), la RMN funzionale;

- test specialistici invasivi quali lo studio del sistema nervoso simpatico (infusione sistemica di bloccanti noradrenergici) o del sistema nocicettivo (blocchi spinali con anestetici, blocchi di plesso nervoso);
- indagini laboratoristiche, quali la farmacogenomica (in presenza di soggetti che non rispondano ai trattamenti con oppiacei o per la caratterizzazione di popolazione ai fini di ricerca), l'esame del liquor per *elettrofocusing* (neuropatie sensitive, patologie demielinizzanti in presenza di sospetto di neuropatia centrale) o lo studio delle nocicettine/endorfine a scopo di ricerca;
- valutazione del profilo psicologico allo scopo di identificare soggetti con disturbi d'ansia, depressione, personalità patologica, mediante somministrazione di schede di autovalutazione, questionari di inquadramento della tipologia dolorosa [tipo Mac Gill, MMPI (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*) ecc.] o colloquio clinico.

L'INTERVENTO PSICOLOGICO NEI PAZIENTI CON DOLORE CRONICO. QUALI INDICAZIONI?

William Raffaeli

(contributi di Jessica Andruccioli e Alberto Vignali)

Obiettivi di lettura

- Descrivere le correlazioni tra dolore cronico e disturbi psichici.
- Definire le indicazioni per un intervento psicologico o psicoterapeutico di supporto.

Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Quali obiettivi si possono raggiungere nel paziente con dolore grazie a una consulenza psicologica?
- Sapresti indicare le categorie di pazienti con dolore cronico nelle quali è indicata una consulenza psicologica?

Come evidenziato da vari studi, esiste un'elevata correlazione (dall'86,5% al 90%) tra dolore cronico e disturbi psichici dell'Asse I del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM), in particolare Disturbo Depressivo Maggiore, Disturbi da Dipendenza o Abuso da Sostanze (analgesici, alcool, sedativi) e Disturbi d'Ansia, e una correlazione dal 40% al 59% tra dolore cronico e Disturbi di Personalità, nonché la presenza di alterazioni psicopatologiche prima dell'insorgere del dolore più frequenti (77%) rispetto a quelle riscontrate nella popolazione generale.

Data questa elevata correlazione, i pazienti affetti da dolore cronico spesso necessitano di un intervento psicologico/psicoterapeutico e specificatamente di:

- *supporto* in presenza di aspetti depressivi e/o ansiosi reattivi alle limitazioni conseguenti alla comparsa del dolore, allo scopo di favorire l'accettazione e l'adattamento a tale condizione tramite l'utilizzo di risorse di *coping* più funzionali;

- *psicoterapia* nel caso in cui i suddetti vissuti depressivi e/o ansiosi siano tanto intensi e duraturi nel tempo da diventare patologici (es. presenza di pensieri suicidari, permanenza di un quadro depressivo per più di 2 mesi dalla comparsa del dolore e dalla conseguente perdita di funzionalità, attacchi di panico, permanenza di un quadro di ansia generalizzata per più di 6 mesi);
- *psicoterapia* quando “si valuta che qualche fattore psicologico abbia un ruolo importante nell’esordio, gravità, esacerbazione o mantenimento del dolore” e che il dolore causi “malessere clinicamente significativo oppure menomazione nel funzionamento sociale, lavorativo o in altre importanti aree” (riprendendo la definizione di Disturbo Algico proposta dal DSM-IV-TR).

Rispetto all’ultimo punto, il medico può ipotizzare che il dolore sia influenzato in modo considerevole da qualche fattore psicologico e quindi deve inviare il paziente allo psicologo per una valutazione quando, accanto all’instaurarsi di una significativa invalidità, si verificano una o più delle condizioni elencate nella Tabella 1.

Tabella 1. *Possibili indicazioni per invio in consulenza psicologica-psicoterapica*

- La localizzazione e l'intensità del dolore non sono coerenti con i dati rilevati dall'esame obiettivo o sono presenti peculiarità nella sua comparsa o nella risposta ai farmaci e al placebo (es. la localizzazione del dolore è variabile, l'intensità riferita dal soggetto non è congruente con la sua mimica facciale, il paziente riporta un sollievo maggiore della media se trattato con placebo)
- Sono presenti in anamnesi disturbi psichici preesistenti all'insorgenza del dolore
- A fronte di una presa in carico specialistica per il dolore, il paziente continua a cambiare medici, strutture di riferimento e/o farmaci, senza mai trovare la cura adeguata
- Il soggetto riferisce una storia di malattia (e anche di dolore in altri distretti corporei) piuttosto lunga e precoce, che di solito costituisce un nucleo centrale della sua vita, attraverso la quale si presenta
- Il soggetto presenta un "comportamento di malattia anomalo" caratterizzato da modalità enfatiche e/o di iniziale negazione del disturbo con conseguente trascuratezza
- Il paziente ha vissuto situazioni stressanti poco prima che comparisse o si aggravasse il dolore
- Il paziente ha tratto dei "vantaggi secondari" considerevoli in seguito alla presenza del dolore, quali maggiore attenzione dei familiari, deresponsabilizzazione rispetto a compiti sgradevoli o pesanti, "giustificazione" per evitare attività o relazioni rispetto alle quali presentava già da prima difficoltà
- Il soggetto fatica a dare nome alle proprie emozioni e a esprimerle, presenta quindi caratteristiche alessitimiche, che sono risultate in più studi correlate con la tendenza a somatizzare

Terapia farmacologica del dolore cronico non oncologico 6

*Claudio Bonezzi, Alessandro Fabrizio Sabato,
William Raffaeli, Antonio Gatti*

Obiettivi di lettura

- Scegliere il trattamento, farmacologico e non farmacologico, in base alla valutazione quali-quantitativa del dolore e alle caratteristiche dei farmaci antalgici e adiuvanti, all'eventuale presenza di lesioni delle fibre nervose o di dolore centrale o di dolore meccanico-strutturale.
- Illustrare le caratteristiche dei farmaci utilizzabili nella terapia del dolore cronico non oncologico.

Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Sapresti indicare i criteri di riferimento per l'impostazione di una nuova terapia antalgica in un paziente con dolore cronico non oncologico?
- Conosci le caratteristiche e le modalità d'azione di paracetamolo, FANS e inibitori selettivi della Cox-2?
- In base a quali elementi scegli il paracetamolo o un FANS?
- Conosci bene codeina e tramadolo? In quale tipo di dolore li posizioneresti? Fino a quali dosi li impieghi normalmente?
- Quali sono attualmente gli oppiacei disponibili in commercio per il dolore di rilevante entità? Ne conosci le differenze? In base a quali elementi scegli l'una o l'altra molecola?
- Gli oppiacei hanno diversi effetti collaterali: come ti comporti per la loro prevenzione?
- A proposito di farmaci "adiuvanti", ne conosci la classificazione e le indicazioni preferenziali di impiego? In base a quali elementi scegli, per esempio, un antiepilettico o un antidepressivo? Nell'ambito di ciascun gruppo, conosci gli elementi che consentono di fare una scelta oculata di una molecola o dell'altra?

PRINCIPI GENERALI

Cesare Bonezzi

Per impostare una terapia antalgica efficace vi sono tre criteri guida che permettono di affrontare la scelta del farmaco in modo razionale.

- L'introduzione da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) della "scala" per il trattamento del dolore oncologico ha in un certo senso condizionato anche il trattamento farmacologico del dolore cronico non oncologico. La scala OMS, sebbene possa essere vista come un percorso da compiere, è in realtà più un modello di approccio in cui il farmaco e la sua potenza antalgica vengono correlati all'intensità del dolore; essa rappresenta sostanzialmente un metodo per rapportarsi al dolore e alla sua intensità per la scelta dei farmaci.
- Una seconda guida alla scelta della terapia può derivare dalla letteratura, e quindi dai lavori scientifici che mostrano l'efficacia di alcuni farmaci in precise patologie dolorose. Un esempio è dato dalla nevralgia essenziale del trigemino, dove tutta la letteratura è concorde nel consigliare l'impiego di carbamazepina e nel dichiarare il fallimento terapeutico degli analgesici periferici e centrali.
- Il terzo criterio che può contribuire a una scelta terapeutica razionale è la conoscenza dei meccanismi fisiopatologici che sottendono all'origine del dolore. Questo percorso è in genere applicabile quando la diagnosi è particolarmente accurata e permette di identificare i meccanismi periferici e centrali.

Tabella 2. *Pro e contro degli analgesici periferici antinfiammatori*

Pro	Contro
• Agiscono sul processo infiammatorio e riducono la sensibilizzazione dei recettori tissutali • L'analgesia è mediata dalla riduzione dell'infiammazione • Da non utilizzare quando la breve durata antalgica riflette un'azione centrale non strettamente antinfiammatoria	• Effetti collaterali particolarmente indesiderati nel trattamento prolungato (lesioni gastriche, renali, aumentato rischio cardiovascolare)

Dolore lieve-moderato: i farmaci analgesici di prima scelta

Analgesici periferici antinfiammatori (*Tabella 2*): possono essere utilizzati in fase di valutazione e per brevi periodi in numerose sindromi algiche in cui prevale un processo infiammatorio. La lunga durata d'azione ne consiglia la somministrazione giornaliera.

Paracetamolo (*Tabella 3*): al giusto dosaggio (1 g x 3/die) rappresenta l'analgesico di prima scelta soprattutto nelle forme di dolore lieve e continuo.

Paracetamolo-codeina (*Tabella 4*): spesso sottodosato; richiederebbe dosaggi di 2 cpr x 3/die.

Tramadolo e associazione paracetamolo-tramadolo (*Tabella 5*).

Tabella 3. Pro e contro del paracetamolo

Pro	Contro
• Effetti collaterali minimi • Buona tollerabilità	• Modesta azione antalgica

Tabella 4. Pro e contro dell'associazione paracetamolo-codeina

Pro	Contro
• Efficacia sicuramente maggiore di paracetamolo da solo • Buona tollerabilità	• Modesti effetti collaterali degli oppiacei a dosaggio pieno (sonnolenza, stipsi)

Tabella 5. Pro e contro di tramadolo e dell'associazione paracetamolo-tramadolo

Pro	Contro
• Efficacia ampiamente dimostrata	• Modesti effetti collaterali • Richiesta titolazione lenta in pazienti particolarmente sensibili per la nausea e la sonnolenza che possono indurre

Dolore moderato-grave: i farmaci analgesici di prima scelta

In pazienti con dolore moderato-grave l'impiego dei farmaci oppiacei è fondamentale e deve essere personalizzato per ciascun paziente (*Tabella 6*).

Tipo di oppiaceo, dosaggio e formulazione dovrebbero essere valutati di volta in volta.

È noto come nel dolore cronico la risposta al farmaco oppiaceo sia particolarmente soggettiva, così come la comparsa di effetti collaterali indesiderati talvolta intollerabili.

La scelta, quindi, deve essere ponderata sia nel periodo di titolazione iniziale, sia nel lungo periodo della cura.

La terapia con oppiacei dovrebbe costituire una parte di un piano terapeutico complesso, dove si dovrebbero individuare tutte le altre risorse terapeutiche disponibili, dall'intervento percutaneo mini-invasivo alla riabilitazione, alle terapie comportamentali, al supporto psicologico e altro ancora. Se nei pazienti in età avanzata ci si può permettere di affidarsi esclusivamente a una terapia con oppiacei adeguatamente prescritta, nel paziente giovane e socialmente attivo si dovrebbe agire in ogni direzione possibile.

La collaborazione tra MMG e specialista del dolore è auspicabile per poter garantire la continuità di cura e ovviamente il successo terapeutico con il minimo rischio.

Tabella 6. *Pro e contro dei farmaci oppiacei*

Pro	Contro
• Efficacia ampiamente dimostrata nel dolore di origine periferica	• Scarso successo nel dolore neuropatico centrale e nel dolore evocato di tipo meccanico • Effetti collaterali talvolta intollerabili • Problemi nelle terapie di lunga durata in pazienti in età giovanile

Dolore lieve-moderato-grave: i farmaci “adiuvanti”

Una volta costruito un piano terapeutico con i farmaci analgesici, è sicuramente opportuno valutare la sinergia e la complementarità dei cosiddetti farmaci adiuvanti.

Non esiste a tutt'oggi uno schema definito a cui ricorrere ma, alla luce del loro meccanismo d'azione, si può affermare che l'appropriatezza prescrittiva si basa sulle seguenti considerazioni.

Farmaci che agiscono in presenza di modificazioni della fibra nervosa periferica: fanno parte delle modificazioni della fibra nervosa periferica le poli-neuropatie e le mono-neuropatie in cui è presente un danno della fibra. L'impulso nasce da siti ectopici nelle sedi di danno e non dal recettore periferico.

- **Carbamazepina e oxcarbazepina:** l'indicazione principale è nella nevralgia essenziale del trigemino.
- **Antidepressivi triciclici:** gravati da alcuni effetti collaterali che ne limitano in alcuni casi l'impiego, rimangono i farmaci di prima scelta in pazienti con dolori di questo tipo.
- **Anestetici locali (lidocaina):** difficilmente somministrabili nel lungo periodo, ma efficaci in somministrazione endovenosa.

Farmaci che agiscono in presenza di sensibilizzazione dei neuroni spinali per afferenze nocicettive, riduzione dei sistemi inibitori e altro (neuroplasticità spinale). Dal punto di vista clinico questa evenienza comporta un aumento del dolore, un'estensione dell'area con comparsa di dolore riferito, una ridotta risposta ai farmaci analgesici, oppiacei e non.

- **Gabapentinoidi (gabapentin, pregabalin).**
- **Clonazepam.**
- **Antidepressivi (triciclici e non).**

Farmaci che agiscono in presenza di flogosi delle vie nervose, dove il ruolo dei recettori periferici delle piccole terminazioni nocicettive del perinervio giocano un ruolo importante.

- **Corticosteroidi.**

Considerazioni conclusive

In un recente passato si consigliava una scelta farmacologica empirica, ovvero “per tentativi”. Oggi si cerca di attuare scelte più ragionate. Si è detto che l’intensità del dolore rappresenta un primo criterio di scelta relativamente alla potenza dei farmaci analgesici a disposizione, così come il tipo di paziente e le sue patologie sottostanti. Le criticità della scelta stanno nella personalizzazione del farmaco oppiaceo, nella definizione del giusto dosaggio e nelle modalità di impiego dei farmaci adiuvanti, che in alcuni casi modificano il risultato antalgico in modo sostanziale. Per ultimo è fondamentale che il paziente sia seguito nel tempo all’interno di un piano di cura preciso e adattabile alle diverse modificazioni della patologia (*Schede 6 e 7*).

I FARMACI PER IL DOLORE CRONICO

*Bruno Marcello Fusco, Alessandro Fabrizio Sabato,
William Raffaeli, Antonio Gatti*

Paracetamolo (Scheda 8)

Il paracetamolo è un farmaco dotato di spiccate proprietà analgesiche e antipiretiche, conosciute e utilizzate da oltre un secolo, con un profilo di efficacia e tollerabilità tale da farne una delle molecole più utilizzate al mondo tra quelle disponibili in tale categoria farmacologica.

Ha un ottimo assorbimento per via orale e le numerose forme farmaceutiche in commercio (compressa tradizionale, masticabile, effervescente, bustina effervescente, gocce, sciroppo, supposte) offrono la possibilità di scegliere l'opzione più adeguata alla situazione e alle esigenze del paziente. Il paracetamolo è uno dei farmaci di prima scelta nella terapia del dolore, in particolare nel dolore cronico. È indicato per il trattamento del dolore lieve-moderato.

Il paracetamolo è stato (ed è a tutt'oggi in alcuni testi e secondo alcuni farmacologi) incluso nella categoria dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), con i quali ha in comune l'effetto analgesico e antipiretico, mentre non ne possiede l'effetto antinfiammatorio.

Il paracetamolo possiede diversi meccanismi d'azione. Come i FANS, inibisce la produzione di prostaglandine, ma senza interferire con quelle che hanno la funzione di protezione della mucosa gastrica. Un meccanismo che caratterizza l'azione analgesica esclusiva del paracetamolo è l'azione a livello del sistema dolorifico centrale, dove interferisce con varie vie, quali quelle degli oppioidi e della serotonina.

Da un punto di vista farmacocinetico, il paracetamolo dopo somministrazione per via orale è rapidamente assorbito, raggiunge la concentrazione massima nel plasma dopo 30-60 minuti e ha un'emivita di 2 ore. Il dosaggio per via orale varia fra i 500 e i 1000 mg. Non è consigliabile superare la dose di 4 g/die per il rischio di tossicità epatica: per l'Autorità Regolatoria

FDA la soglia di epatotossicità è in realtà ben inferiore ai 4 g/die. In ogni caso, oltre i 3 g/die aumenta considerevolmente il rischio di effetti collaterali gastrointestinali, soprattutto nel paziente anziano.

La disponibilità di un pro-farmaco, il pro-paracetamolo, consente anche la somministrazione parenterale: sono disponibili per uso ospedaliero fiale da 1 g per infusione endovenosa lenta.

Il paracetamolo è di solito ben tollerato e soltanto occasionalmente sono stati segnalati esantema cutaneo o altre reazioni allergiche. L'unica vera precauzione da adottare è legata alla sua potenziale tossicità epatica, pertanto nei soggetti con epatopatia il paracetamolo può indurre necrosi epatica dose-dipendente con nausea, vomito, dolore addominale e, dopo alcuni giorni, aumento delle transaminasi e della bilirubina. Il paracetamolo determina un modesto ma accertato effetto ipertensivo: stante la pronunciata inibizione COX-2 da parte del farmaco, il potenziale incremento del rischio cardiovascolare è ora oggetto di più attenta considerazione, analogamente ad altri inibitori COX-2 e FANS.

Dal punto di vista della strategia terapeutica, può essere assunto indipendentemente dai pasti, dal momento che non provoca irritazione gastrica. Agisce entro 30 minuti circa e l'effetto permane per 4-6 ore.

Le somministrazioni finalizzate al controllo preventivo del dolore cronico devono tenere conto di questi tempi di efficacia, quindi è consigliabile stabilire somministrazioni ogni 4-6 ore. Il paracetamolo può essere utilizzato singolarmente o in associazione ad altri analgesici del II° o III° gradino della scala WHO, sebbene l'utilità di tale associazione nel trattamento del dolore oncologico sia assai controversa. Al contrario, l'associazione di paracetamolo e di un altro inibitore COX-2 oltre che priva di razionale meccanicistico fisiopatologico, è inefficace e comporta un aumento del rischio di effetti collaterali gastrointestinali.

FANS tradizionali (*Schede 9 e 10*)

I FANS sono farmaci capaci di ridurre numerosi processi infiammatori dell'organismo, ma che non appartengono alla categoria dei cortisonici.

Pur essendo fra loro eterogenei per struttura chimica, i FANS sono un gruppo di composti piuttosto omogenei per quanto riguarda gli effetti indotti dalla loro somministrazione. Infatti, oltre ad agire come antinfiammatori, svolgono attività analgesica e antipiretica.

Meccanismo d'azione

I FANS esercitano il loro effetto analgesico e antinfiammatorio essenzialmente attraverso l'inibizione della ciclossigenasi (COX), un enzima che permette la trasformazione dell'acido arachidonico in prostaglandina H₂, che rappresenta il precursore di tutte le prostaglandine (PG).

In condizioni normali, le PG svolgono un ruolo importante nel garantire l'integrità della mucosa gastrica, un normale flusso plasmatico renale e una funzione piastrinica efficiente.

L'enzima COX possiede due diverse isoforme, denominate COX-1 e COX-2, la prima delle quali è presente costitutivamente nella maggior parte dei tessuti e regola la sintesi delle PG in condizioni fisiologiche, mentre la COX-2 viene prodotta prevalentemente nelle sedi in cui si verifica un'inflammatione, pur essendo presente costitutivamente in alcuni tessuti (es. rene).

L'effetto inibitorio dei FANS tradizionali, che si esplica su entrambe le forme della COX, produce necessariamente, oltre alla soppressione dell'inflammatione e del dolore, una serie di effetti dannosi, per esempio a livello dei meccanismi di protezione della mucosa gastrica.

Classificazione

Salicilati, fra cui l'acido acetilsalicilico o ASA. L'ASA è prontamente assorbito e ampiamente distribuito nell'organismo e viene poi rapidamente eliminato dal rene. L'ASA, oltre ad avere un effetto antinfiammatorio, antipiretico e analgesico, ha anche un effetto antiaggregante piastrinico a basse dosi, 100-500 mg/die. L'effetto antinfiammatorio si esplica a dosi molto superiori (> 1000 mg/die), che vengono attualmente considerate eccessivamente tossiche, in particolare gastrolesive.

Indolici, fra cui l'indometacina. Sono metabolizzati a livello epatico ed escreti sia con le urine che con le feci; dose massima 150 mg/die. L'indo-

metacina ha emivita breve e richiede tre somministrazioni/die. Trova particolare indicazione nella coxartrosi grave e nella spondilite anchilosante. È fortemente gastrolesiva.

Fenilacetici, tra cui diclofenac. Metabolizzazione a livello epatico; dose massima 150 mg/die, suddivisa in due o tre dosi, ma talora anche in unica somministrazione.

Fenamici, quali l'acido flufenamico e l'acido meclofenamico. Dose massima 300 mg/die; ben assorbiti dal tratto gastrointestinale, metabolizzati a livello epatico ed eliminati per lo più con le urine e in parte anche con la bile.

Acidi propionici, fra cui ibuprofene, ketoprofene e naproxene. Sostanze di provata efficacia e in genere meglio tollerate dei salicilici a livello gastrointestinale. Assorbiti rapidamente se assunti per via orale, questi composti sono metabolizzati dal fegato per essere infine escreti per via renale. Ibuprofene (dose massima 1800 mg/die) ha emivita molto breve e può richiedere tre o quattro somministrazioni giornaliere; è in genere considerato il FANS meno gastrolesivo. Ketoprofene e, soprattutto, naproxene hanno emivita più lunga e devono essere somministrati non più di 2 volte/die.

Pirazolonici, tra cui noramidopirina o metamizolo. Sono metabolizzati a livello epatico, escreti soprattutto per via biliare e soltanto in minima parte per via renale. È da evitare la loro associazione con insulina e antidiabetici orali per la tendenza a potenziarne l'attività con possibili interazioni farmacologiche negative. Essi, inoltre, antagonizzano l'azione di vari farmaci antipertensivi, tra cui i diuretici.

Oxicam, piroxicam (dose massima 20 mg/die), meloxicam e lornoxicam. Sono sostanze caratterizzate da una lunga emivita, tale da consentire una sola somministrazione giornaliera.

Naftilcanoni, tra cui nabumetone. Dose massima 1 g/die; dotato di lunga emivita.

Nimesulide. Il farmaco (dose massima 200 mg/die) ha emivita compresa tra 5 e 7 ore e ne è stata segnalata una particolare tossicità epatica.

Effetti dell'assunzione di FANS

L'attività farmacologica dei FANS si evidenzia in un effetto antinfiammatorio, un effetto antidolorifico (trattamento del dolore di lieve e media intensità) e un effetto antipiretico grazie al blocco della sintesi delle PG, che svolgono un ruolo importante anche nella genesi della febbre.

Indicazioni

La somministrazione orale è indicata nel trattamento sintomatico di patologie reumatiche acute e croniche quali l'artrite reumatoide, l'artrosi, ma anche tendiniti, borsiti e comunque in tutte quelle manifestazioni a carico dell'apparato muscolo-scheletrico sostenute dalla presenza di fenomeni di tipo infiammatorio.

Costituiscono il trattamento di prima scelta nei pazienti con spondilite anchilosante o altre forme di spondiloartriti sieronegative. Sono inoltre impiegati per alleviare dolori di lieve o moderata intensità anche al di fuori del sistema muscolo-scheletrico: sono infatti in grado di sedare dolori da post-partum, dolori conseguenti all'effettuazione di piccoli interventi chirurgici; possono rendersi utili in caso di cefalee, dolori mestruali, odontalgie ecc.

La somministrazione parenterale è indicata nel trattamento a breve termine (pochi giorni) di affezioni dolorose muscolo-scheletriche acute di intensità moderata o severa.

Alcuni prodotti per via iniettiva (diclofenac, ketorolac, metamizolo) trovano impiego anche nel dolore moderato o severo di origine traumatica o non traumatica, incluso il dolore post-operatorio e da spasmo della muscolatura liscia, come la colica renale.

La somministrazione topica (pomata, gel o cerotto) è indicata nelle affezioni traumatiche o reumatiche di muscoli, tendini e articolazioni superficiali.

I FANS sono considerati una terapia adiuvante di qualche efficacia nelle fasi flogistiche dolorose dell'artrosi di ginocchio.

Controindicazioni ed effetti collaterali

La più comune reazione avversa all'assunzione di FANS è la comparsa di disturbi a carico dell'apparato digerente.

Gli eventi avversi possono variare da epigastralgie e nausea sino a ulcere gastriche e duodenali, eventualmente complicate da sanguinamento e da perforazione. L'insorgenza non sembra correlata alla durata del trattamento, anche se trattamenti di durata superiore a 3 mesi possono aumentare il rischio. Fattori che aumentano il rischio sono l'età avanzata, il sesso femminile, l'associazione con altri farmaci gastrolesivi (cortisonici in particolare), la presenza di malattie gastrointestinali in atto o recenti.

Nei casi a rischio è possibile ridurre il rischio di eventi avversi utilizzando inibitori di pompa protonica (non è invece documentato un effetto gastroprotettivo degli H_2 antagonisti a basso dosaggio o degli antiacidi). Sono inoltre da mettere in atto strategie più generiche atte a ridurre il rischio, quali evitare l'assunzione di alcolici, interrompere il fumo di sigaretta, evitare l'associazione di più FANS.

È importante segnalare che i FANS possono avere un effetto lesivo anche nei confronti della mucosa intestinale: devono quindi essere utilizzati con cautela in pazienti con problemi intestinali e sono controindicati nei casi di malattia infiammatoria intestinale cronica.

A livello renale l'inibizione della ciclossigenasi blocca la sintesi delle prostaglandine E_2 , importanti vasodilatatori delle arteriole renali. In questo modo il rene riceve un'irrorazione sanguigna insufficiente che, se prolungata nel tempo, può portare a insufficienza renale.

I pazienti più anziani mostrano un rischio maggiore, così come i pazienti che fanno uso di diuretici e di ACE-inibitori e quelli con preesistente insufficienza renale. Edemi e ritenzione idrica sono talora presenti.

L'associazione tra FANS e rischio cardiovascolare è da tempo oggetto di grande attenzione e discussione. In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia l'impiego di FANS può portare a un peggioramento delle condizioni di compenso. I FANS possono ridurre l'efficacia degli antipertensivi e dei diuretici e, in soggetti predisposti e in associazione con altri farmaci

nefrolesivi, determinare o aggravare l'insufficienza renale. Per quanto riguarda il possibile aumento rischio di eventi atero-trombotici, alla luce di numerosi dati provenienti da segnalazioni spontanee, studi epidemiologici, analisi aggregate e metanalisi, dal 2012 EMA raccomanda di utilizzare i FANS e i COX-2 selettivi alla dose minima efficace e per il periodo più breve possibile, e, nel caso di trattamento a lungo termine, di considerarne periodicamente la necessità. Questa raccomandazione, di fondamentale importanza per la sicurezza del paziente, è stata raccolta dall'Agenzia Italiana del Farmaco con la Nota 66, di recente aggiornata. L'aumentato rischio di eventi cardiovascolari con i FANS sembra tuttavia indipendente dal dosaggio e dalla durata di esposizione. Da parte delle autorità internazionali di Farmacovigilanza sono in discussione le valutazioni sul rapporto beneficio-rischio di alcuni FANS in particolare, come nel caso della rivalutazione dell'aumentato rischio cardiovascolare associato all'uso di medicinali a base di Diclofenac. Una considerazione importante è legata alla prevenzione del rischio cardiovascolare: da questo punto di vista solo l'acido acetilsalicilico a basso dosaggio ha mostrato di ridurre il rischio nei soggetti predisposti, mentre per gli altri FANS non è documentata un'analoga capacità (con la possibile eccezione del naproxene a dosaggio pieno).

A livello epatico, un aumento delle transaminasi si può osservare più frequentemente con nimesulide, indolici e diclofenac.

È infine da segnalare che l'ingestione di questi farmaci può determinare la comparsa di eruzioni cutanee, soprattutto caratterizzate da prurito, rash, orticaria. Situazioni cutanee più gravi sono fortunatamente rare. Vertigini e sonnolenza non sono rare e indometacina può causare importante cefalea.

Particolare prudenza è richiesta nell'uso di questi farmaci nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali, sia per l'aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale, sia per lo spiazzamento degli anticoagulanti dal legame proteico con innalzamenti repentini e incontrollati dell'International Normalized Ratio (INR).

FANS COX-2 selettivi (coxib) (Scheda 11)

I coxib sono farmaci antinfiammatori la cui azione è diretta selettivamente contro l'isoforma 2 della ciclossigenasi (COX-2). Questa nuova classe di farmaci è stata sviluppata nel tentativo di ridurre il rischio gastrointestinale associato all'impiego degli antinfiammatori non steroidei.

Meccanismo d'azione

La ciclossigenasi (COX) è un enzima che permette la trasformazione dell'acido arachidonico in prostaglandina H₂, precursore di tutte le prostaglandine (PG), sostanze chimiche deputate al controllo di numerosi processi fisiologici e patologici. In condizioni normali, le PG svolgono un ruolo importante nel garantire l'integrità della mucosa gastrica, un normale flusso plasmatico renale e una funzione piastrinica efficiente.

L'enzima COX possiede due diverse isoforme, denominate COX-1 e COX-2, la prima delle quali è presente costitutivamente nella maggior parte dei tessuti e regola la sintesi delle PG in condizioni fisiologiche, mentre la COX-2 viene prodotta prevalentemente nelle sedi in cui si verifica un'inflammatione, pur essendo presente costitutivamente in alcuni tessuti (es. rene).

L'inibizione selettiva della COX-2 permette, in teoria, di mantenere un adeguato potere antinfiammatorio riducendo le problematiche gastriche.

Indicazioni

Attualmente in commercio vi sono due coxib, a esclusiva somministrazione orale: celecoxib (dosaggio 200 mg 1-2 volte/die) ed etoricoxib (dosaggi di 60, 90 e 120 mg in monosomministrazione giornaliera). Le indicazioni sono: artrosi, artrite reumatoide, spondilite anchilosante e gotta acuta (etoricoxib).

Controindicazioni ed effetti collaterali

Sistema gastrointestinale: l'impiego di questi farmaci porta a una riduzione del rischio gastrointestinale rispetto ai FANS tradizionali.

Renali: per questi farmaci devono essere utilizzate le stesse precauzioni che con i FANS tradizionali, in particolare nei pazienti anziani, in quelli con in-

sufficienza renale, nei soggetti trattati con diuretici e ACE-inibitori. Sono riportati con discreta frequenza edemi declivi.

Sistema cardiovascolare: per alcuni farmaci appartenenti a questa classe è stato descritto un incremento di eventi avversi cardiovascolari, in particolare di infarto del miocardio (problematica che ha portato al ritiro dal commercio di Rofecoxib® nel 2004).

Al momento non è chiaro se il problema sia legato al meccanismo d'azione dei coxib in generale o alle caratteristiche peculiari di alcuni farmaci appartenenti alla classe. Si raccomanda estrema cautela nell'uso di questi farmaci nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare o con scompenso cardiaco, così come nei pazienti con ipertensione arteriosa. Deve essere sottolineato che i coxib non possiedono attività antiaggregante piastrinica e che quindi non esercitano alcuna attività cardioprotettiva. Etoricoxib può aumentare i valori pressori.

Cute: l'utilizzo dei coxib può provocare la comparsa di eruzioni cutanee (prurito, rash, orticaria).

Oppiacei (Scheda 12)

Premessa

Le condizioni espresse di divieto o cautela al loro utilizzo che verranno esplicitate nella descrizione delle singole molecole, devono essere inserite in una valutazione differenziata a seconda della condizione morbosa che ne esprime la necessità d'uso.

È implicito che molti divieti o cautele non sono da considerarsi applicabili o vincolanti anche in termini medico legali, qualora si utilizzino a scopo palliativo specie nei pazienti affetti da patologie morbose in fasi avanzate e terminali di malattia ove vale la considerazione di opportunità clinica e **di non accanimento terapeutico**

L'uso degli oppioidi può dar luogo ad eventi avversi che si verificano con differente frequenza e gravità da molecola a molecola, da formulazione a formulazione e specialmente da soggetto a soggetto con un'ampia impre-

vedibilità sia per la miscela di eventi sia per l'intensità degli stessi e per la durata essendovi per molti degli stessi uno sviluppo di tolleranza.

Gli effetti avversi presentano un grado differente di intensità e gravità a seconda dello stato di tollerabilità presente nel paziente : condizione Naive senza uso pregresso di formulazioni oppioidi - condizioni di uso pregresso continuativo.

La specificità degli oppioidi è di generare subito una facile riconoscibilità della possibilità per il paziente di tollerarli oppure non poterli utilizzare.

Un fattore molto positivo è che la sospensione del farmaco genera una reversibilità completa dello stato sintomatologico, a meno di sovradosaggio non riconosciuto con interferenza sulle funzioni vitali (condizione impossibile in una buona pratica clinica che consideri la compliance del utente e la sua autonomia gestionale o della famiglia).

Elenco Eventi Avversi

Riportiamo qui in elenco gli eventi avversi descritti in letteratura comuni in forme ed intensità differenti a tutte le formulazioni oppioidi.

Riserviamo alla descrizione di ogni singolo prodotto , la segnalazione degli eventi avversi come riferiti in registrazione.

Generici:

Allergia al prodotto con segni orticaroidi.

Tipici:

Nausea - Vomito - Stipsi - Inappetenza - Alterazioni del gusto - Xerostomia - Prurito (poliregionale o diffuso) - Sonnolenza - Astenia - Confusione - Sedazione - Vertigini -Labilità emotiva - Allucinazioni - Cefalea - Disforia- Ritenzione urinaria con edema localizzato o diffuso - Flatulenza, aumento di volume addominale- Mioclonie (rare) - Perdita di coscienza (aneddotica) , Convulsioni (rarissima) . Broncospasmo (raro) - Calo della Libido - Spasmo al Coledoco (sfintere dell'Oddi).

Reazioni avverse tipiche delle formulazioni transdermiche:

Reazioni nel sito di applicazione che includono irritazione, dolore e ulcerazione.

Reazioni Avverse tipiche delle formulazioni transmucose/ transnasali:

Stomatiti, patologie della lingua (per esempio sensazione di bruciore, ulcere)-
ulcerazioni nasali , epistassi (rara).

Rischi correlati al uso prolungato:

Sviluppo di Tolleranza e rischi di Dipendenza psichica e Abuso (fattori favorenti: pregresso uso di droghe o abuso di sostanze - giovane età - patologie dolorose di natura non organica).

Le potenziali reazioni avverse più gravi associate all'uso degli oppiacei sono depressione respiratoria (che potrebbe causare arresto respiratorio), ipotensione e shock .

Spesso sono eventi riconducibili a sovradosaggio non trattato.

Segni concomitanti di sovradosaggio:

Miosi serrata con pupille a spillo non reattive allo stimolo - Bradipnea- Dispnea - Sopore - Bradicardia - Edema polmonare con stato di shock- Coma (rarissimo senza altre condizioni favorenti).

Eventi impliciti nell'uso di farmaci oppioidi: Miosi lieve

Segni di Astinenza:

(attenzione a monitorare segni di astinenza nell'uso prolungato anche in relazione a fattori che alterino l'assorbimento del farmaco e errori di assunzione o auto-riduzioni/ sospensioni): nausea- vomito - midriasi - orripilazione - tachicardia - brividi e sudorazione profusa - sbadigli irrefrenabili - agitazione psico-motoria - dolori diffusi muscolo-scheletrici - diarrea - shock con edema polmonare (rarissimo).

Tramadolo

Preparazioni: è disponibile sia come sostanza iniettabile (endovenosa e/o intramuscolare) sia come preparazione orale 100 mg/ml, soluzione orale 10 ml, gocce 10 ml, cps 50 mg, cps CR 100 mg, cps 150 mg, cps 200 mg, 5 fiale iniettabili 100 mg/2 ml.

Eliminazione/metabolismo: renale.

Farmacocinetica: CR: durata: 6 ore, picco d'azione entro 4-8 ore; IR: durata 6 ore; picco d'azione entro 2 ore.

Farmacodinamica: agonista puro non selettivo dei recettori kappa, mu e delta degli oppiacei con maggiore affinità per i recettori mu.

Controindicazioni: gravidanza, allattamento. Controindicato anche nell'intossicazione acuta da alcool, ipnotici, analgesici, oppiacei o psicofarmaci e nei pazienti in terapia con inibitori della MAO. La soluzione iniettabile è incompatibile (non miscelabile) con soluzioni iniettabili di diclofenac, piroxicam, indometacina, fenilbutazone, diazepam, flunitrazepam, nitroglicerina. È stata segnalata la possibile comparsa di crisi epilettica, probabilmente più come assunto teorico che reale; in ogni caso il rischio è legato a dosi unitarie pari o superiori ai 400 mg. Stante il meccanismo di azione SRI (Serotonin Reuptake Inhibitor), al tramadolo è riconosciuto un grado di interazione maggiore in combinazione con farmaci serotoninergici come gli antiemetici (metoclopramide, ondansetron), inibitori del re-uptake della serotonina (SSRIs) ed altri antidepressivi nell'insorgenza di una possibile sindrome serotoninergica.

Effetti indesiderati: nausea, vomito, stipsi, vertigini, allucinazioni, confusione.

Morfina Cloridrato/Solfato

Preparazioni:

- preparazioni rapide: formulazione monodose 10 mg soluzione orale (5 ml); formulazione monodose 30 mg soluzione orale (5 ml); soluzione orale 20 ml, 20 mg/ml; sciroppo 100 ml, 2 mg/ml;
- preparazioni retard: 10 mg cpr, 30 mg cpr, 60 mg cpr, 100 mg cpr, 200 mg cpr.

Eliminazione/metabolismo: epatica.

Farmacocinetica: preparazioni retard: latenza 60-90 minuti, picco d'azione 1-4 ore, durata 6-12 ore; preparazioni rapide: latenza 10-20 minuti, picco d'azione 30-60 minuti, durata 3-6 ore.

Farmacodinamica: agonista puro dei recettori mu.

Controindicazioni: non deve essere somministrata in caso di ipersensibilità nota alla morfina e in tutte le forme di addome acuto e ileo paralitico. Non deve essere somministrata durante un attacco di asma bronchiale, in caso

di scompenso cardiaco secondario ad affezioni croniche del polmone, dopo interventi chirurgici delle vie biliari.

Effetti indesiderati: cefalea, vertigini, miosi, nausea, vomito, stipsi, lipotimia, sincope, prurito.

Oxycodone cloridrato

Preparazioni:

- dosaggi: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg;
- uso orale; compresse da assumere a intervalli di 12 ore.

Eliminazione/metabolismo: epatica-renale.

Farmacocinetica: latenza 10-15 minuti; picco d'azione 30-60 minuti; durata 3-6 ore.

Farmacodinamica: agonista puro dei recettori kappa, mu e delta.

Controindicazioni: depressione respiratoria, trauma cranico, ileo paralitico, addome acuto, svuotamento gastrico ritardato, malattia ostruttiva grave delle vie respiratorie, asma bronchiale grave, ipercapnia, sensibilità nota agli oppiacei, malattia epatica acuta, somministrazione concomitante di inibitori della MAO.

Interazioni: con farmaci depressivi del sistema nervoso centrale, poiché ne aumenta l'effetto.

Effetti indesiderati: stipsi, debolezza, nausea, vomito, secchezza delle fauci, sonnolenza, capogiri, prurito, diminuzione della libido, broncospasmo, spasmi biliari, ipotensione.

Oxycodone/naloxone

Preparazioni:

- dosaggi 5/2.5mg, 10/5 mg, 20/10 mg, 40/20 mg,
- uso orale; compresse a rilascio ritardato da assumere a intervalli di 12 ore.

Eliminazione/metabolismo: renale/epatico

Farmacocinetica: latenza 10-15 minuti; picco d'azione 30-60 minuti; durata 3-6 ore.

Farmacodinamica: ossicodone e naloxone hanno affinità per i recettori oppioidi kappa, mu e delta, Ossicodone come agonista e naloxone come antagonista con attività sistemica minima (<3%) . A causa dell'antagonismo competitivo locale del naloxone sui recettori oppioidi intestinali, si riducono i disturbi della funzione intestinale tipici degli oppioidi. L'associazione ha dimostrato efficacia in studi clinici di dolore non-oncologico, oncologico e neuropatico; a differenza di altri oppioidi del II e III gradino WHO, Ossicodone/Naloxone comporta un minor utilizzo di lassativi ed è raccomandato per il controllo della stipsi indotta da oppioidi.

Controindicazioni: ipersensibilità alle sostanze oppioidi, grave depressione respiratoria con ipossiemia ed ipercapnia, malattia polmonare ostruttiva grave, cuore polmonare, asma bronchiale grave, ileo paralitico non indotto da oppioidi, compromissione epatica moderata o grave

Interazioni: con farmaci depressivi del sistema nervoso centrale, poiché ne aumenta l'effetto.

A concentrazioni terapeutiche il farmaco non dovrebbe causare interazioni clinicamente rilevanti, con altre sostanze attive somministrate contemporaneamente, e che sono metabolizzate tramite gli isomeri citocromiali CYP 1A2, 2A6, 2C9/19, 2D6, 2E1E 3A4.

Effetti indesiderati: debolezza, nausea, vomito, secchezza delle fauci, sonnolenza, capogiri, prurito, diminuzione della libido, broncospasmo, spasmi biliari, ipotensione.

Idromorfone cloridrato

Preparazioni: 4 mg 14 compresse, 8 mg 14 compresse, 16 mg 14 compresse, 32 mg 14 compresse. La compressa deve essere inghiottita intera a intervalli di 24 ore.

Eliminazione/metabolismo: renale.

Farmacocinetica: latenza 15-30 minuti; picco d'azione 30-60 minuti; durata 4-6 ore.

Farmacodinamica: agonista puro dei recettori μ .

Controindicazioni: stenosi intestinale, insufficienza epatica, respiratoria, stato asmatico, trattamento concomitante con inibitori della MAO.

Interazioni: alcool, sedativi, narcotici, antistaminici, fenotiazine, butirrofenoni, inibitori della MAO e antidepressivi triciclici. L'idromorfone può ridurre l'effetto dei diuretici in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia.

Effetti indesiderati: vertigini, sonnolenza; ipotensione, stipsi, nausea, vomito

Tapentadolo

Preparazioni:

- dosaggi: 50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250 mg
- uso orale: compresse da 50-250 mg, da assumere a intervalli di 12 ore

Eliminazione/metabolismo: renale/epatico (glucuronazione)

Farmacocinetica: picco d'azione 3-6 ore, molecola direttamente attiva e senza metaboliti attivi

Farmacodinamica: Attività agonista sui recettori μ degli oppioidi e di inibizione della ricaptazione della noradrenalina (attività MOR-NRI).

Tapentadolo ha dimostrato efficacia nel dolore nocicettivo, viscerale, infiammatorio e neuropatico. Sono in fase di pubblicazione studi di fase III nel dolore oncologico.

Controindicazioni: ipersensibilità al tapentadolo o agli eccipienti; depressione respiratoria, asma bronchiale o ipercapnia acuta o grave ed altre situazioni in cui sono controindicate molecole μ agonista; ileo paralitico presente o sospetto; intossicazione acuta da alcol, ipnotici, sostanze analgesiche ad azione centrale o sostanze attive psicotrope.

Interazioni: basso rischio d'interazioni farmacologiche dovute a spiazzamento dall'albumina o a interferenza sul sistema dei citocromi epatici. Dai dati pubblicati e dall'esperienza clinica non sono emerse interazioni si-

gnificative fra tapentadolo e antidepressivi e non vi sono ragioni per cui i pazienti con patologie cardiovascolari stabilizzate non possano assumere tapentadolo.

Effetti indesiderati: gli effetti indesiderati più frequenti sono a carico del tratto gastrointestinale (nausea, stipsi) e del sistema nervoso (vertigini, sonnolenza, cefalea)

Oppioidi a Rapida Azione - Rapid Opioids Onset (ROO)

I farmaci oppioidi appartenenti a questa categoria sono indicati per il solo trattamento del dolore Oncologico nel cosiddetto breakthrough cancer pain (descritto nel dettaglio nel capitolo sul Dolore nel malato Oncologico).

Rispetto alle altre formulazioni oppioide, si possono rilevare eventi avversi tipici delle formulazioni transnasali o transmucose che sono: ulcera nasale, rinorrea, epistassi, stomatite, bocca secca. In genere la tollerabilità nasale è paragonabile al placebo tranne che per prurito/starnuti ed alterazioni del gusto.

Fentanyle Citrato Spray nasale con Pectina

Preparazioni:

- dosaggi 100 microgrammi; 400 microgrammi, erogazione spray nasale, soluzione
- la dose iniziale è di 100µg. Se i pazienti necessitano di un maggiore sollievo dal dolore, la dose può essere titolata fino a 800 microgrammi, fino al raggiungimento del dosaggio efficace.

Non può essere somministrata più di una dose per singolo episodio di dolore episodico intenso.

Tecnologia PecSy; La tecnologia utilizza un sistema di assorbimento per via nasale (PecSys) che permette di modulare il trasporto e l'assorbimento di Fentanyle.

Il sistema PecSys consente l'erogazione del Fentanyl nell'area frontale della cavità nasale, sotto forma di gocce finemente bebulizzate, che si trasformano in gel a contatto con gli ioni di calcio presenti nella mucosa nasale.

Il Fentanyl diffonde dal gel e viene assorbito attraverso la mucosa nasale; questo assorbimento di Fentanyl modulato dal gel verso la mucosa nasale limita il picco di concentrazione plasmatica (Cmax), e quindi i potenziali effetti negativi di picco, consentendo però il raggiungimento efficace del tempo di picco (Tmax).

Eliminazione/metabolismo: renale/epatico

Farmacocinetica: Cmax tra 0,35 e 2,8 ng/ml; T max mediana tra 15 e 21 minuti

Biodisponibilità: 120% rispetto al Fentanyl oromucosale (biodisponibilità 50%)

Farmacodinamica: agonista puro dei recettori mu.

Controindicazioni: ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Utilizzo in pazienti mai trattati in precedenza con oppioidi. Grave depressione respiratoria o gravi condizioni di ostruzione polmonare.

Principali precauzioni di impiego: Compromissione grave del sistema nervoso centrale e uso concomitante di farmaci depressivi del sistema nervoso centrale. Impiego concomitante di inibitori della MAO.

Interazioni: farmaci induttori ed inibitori del CYP3A4

Effetti indesiderati: gli eventi avversi sono principalmente dovuti agli effetti farmacologici del Fentanyl o agli oppioidi di base utilizzati. Quelli riportati in seguito ad un ultimo trattamento con PecFent sono nausea, vertigini e vomito. La tollerabilità nasale è paragonabile al placebo tranne che per prurito/starnuti ed alterazioni del gusto.

Effetti indesiderati comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Disorientamento, Disgeusia, Capogiri, Sonnolenza, Cefalea, Epistassi, Rinorrea, Fastidio nasale, Vomito, Nausea, Costipazione, prurito.

Fentanyl citrato spray nasale in soluzione acquosa

Preparazioni:

- dosaggi 50 microgrammi; 100 microgrammi; 200 microgrammi, erogazione spray nasale, soluzione
- la concentrazione iniziale deve essere pari a 50µg in una narice, aumentando secondo necessità seguendo la scala di concentrazioni disponibili (fino a 200 microgrammi), fino al raggiungimento del dosaggio efficace. Può essere somministrata una seconda dose per lo stesso episodio di dolore episodico intenso dopo almeno 10' dalla prima somministrazione.

Eliminazione/metabolismo: renale/epatico

Farmacocinetica: Cmax tra 0,35 e 1,2 ng/ml; T max mediana tra 12 e 15 minuti. Biodisponibilità 89%

Farmacodinamica: agonista puro dei recettori mu,

Controindicazioni: ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Utilizzo in pazienti mai trattati in precedenza con oppioidi. Grave depressione respiratoria o gravi condizioni di ostruzione polmonare. Precedente radioterapia facciale. Episodi ricorrenti di epistassi.

Principali precauzioni di impiego: Compromissione grave del sistema nervoso centrale e uso concomitante di farmaci depressivi del sistema nervoso centrale. Impiego concomitante di inibitori della MAO.

Interazioni: farmaci induttori ed inibitori del CYP3A4

Effetti indesiderati: depressione respiratoria, bradicardia, ipotermia, stipsi, nausea, vomito, miosi, dipendenza fisica ed euforia, insonnia, sedazione, ipotensione, ulcera nasale, rinorrea, epistassi, stomatite, bocca secca, prurito, cefalea, vertigini, , lipotimia, mioclonia.

Effetti indesiderati comuni: ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Sonnolenza, capogiro, cefalea, vertigini, Rossore, vampate di calore , Irritazione alla gola , nausea, vomito, iperidrosi

Fentanyl citrato compresse sublinguali

Preparazioni:

- dosaggi 100 microgrammi; 200 microgrammi; 300 microgrammi, 400 microgrammi, 600 microgrammi, 800 microgrammi, in compresse sublinguali
- la dose iniziale deve essere pari a 100µg, aumentando la dose secondo necessità nel range dei dosaggi disponibili fino a 800 microgrammi. L'aggiustamento della dose deve proseguire fino al raggiungimento di una adeguata analgesia. Può essere somministrata una seconda dose per lo stesso episodio di dolore episodico intenso dopo almeno 15-30' dalla prima somministrazione.

Eliminazione/metabolismo: renale/epatico

Farmacocinetica: Cmax tra 0,2 e 1,3 ng/ml. Tmax mediana tra 22,5 e 240 minuti, biodisponibilità stimata del 70%

Farmacodinamica: agonista puro dei recettori μ ,

Controindicazioni: ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Pazienti mai trattati in precedenza con oppioidi. Grave depressione respiratoria o gravi malattie polmonari ostruttive.

Principali precauzioni di impiego: Compromissione grave del sistema nervoso centrale e uso concomitante di farmaci depressivi del sistema nervoso centrale. Impiego concomitante di inibitori della MAO.

Interazioni: farmaci e sostanze induttori ed inibitori del CYP3A4

Effetti indesiderati: Sono in generale da prevedersi i tipici eventi avversi degli oppioidi. essi tendono a ridursi di intensità con l'uso prolungato. Le potenziali reazioni avverse più gravi associate all'uso degli oppiacei sono depressione respiratoria (che potrebbe causare arresto respiratorio), ipotensione e shock

Depressione respiratoria, bradicardia, ipotermia, stipsi, nausea, vomito, miosi, dipendenza fisica ed euforia, insonnia, sedazione, ipotensione, ulcera nasale, rinorrea, epistassi, stomatite, bocca secca, prurito, cefalea, vertigini, , lipotimia, mioclonia.

Effetti indesiderati comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): nausea, Capogiri, Cefalea, Sonnolenza, Dispnea, Stomatite, Vomito, Costipazione, Secchezza delle fauci, iperidrosi, spossatezza

Fentanyl citrato compresse orosolubili

Preparazioni:

- dosaggi 100 microgrammi; 200 microgrammi; 400 microgrammi, 600 microgrammi, 800 microgrammi; compresse orosolubili che devono essere poste nella cavità buccale (tra gengiva e molare); tecnologia OraVescent.
- la dose iniziale deve essere pari a 100 μ g , con ulteriori incrementi secondo necessità in base ai dosaggi disponibili fino a 800 microgrammi; Può essere somministrata una seconda dose per lo stesso episodio di dolore episodico intenso dopo almeno 30' dalla prima somministrazione

Eliminazione/metabolismo: renale/epatico

Farmacocinetica: Cmax tra 0,39 e 2,51ng/ml; Tmax tra 20 e 40 minuti. Biodisponibilità 65%

Farmacodinamica: agonista puro dei recettori μ .

Controindicazioni: ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Pazienti mai trattati in precedenza con oppioidi. Grave depressione respiratoria o gravi malattie polmonari ostruttive.

Principali precauzioni di impiego: Compromissione grave del sistema nervoso centrale e uso concomitante di farmaci depressivi del sistema nervoso centrale. Impiego concomitante di inibitori della MAO.

Interazioni: farmaci e sostanze induttori ed inibitori del CYP3A4

Effetti indesiderati: i più comuni sono: senso di sbandamento, nausea e reazioni nella sede di applicazione; mentre i più gravi sono respiro superficiale, pressione arteriosa bassa e shock. Gli altri possibili sono quelli dei farmaci oppiacei: depressione respiratoria, bradicardia, ipotermia, stipsi,

nausea, vomito, miosi, dipendenza fisica ed euforia, insonnia, sedazione, ipotensione, ulcera nasale, rinorrea, epistassi, stomatite, bocca secca, prurito, cefalea, vertigini, , lipotimia, mioclonia.

Effetti indesiderati comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Capogiro, Cefalea, Nausea, Vomito Reazione in sede di applicazione, comprendenti sanguinamento, dolore, ulcerazione, irritazione, parestesia, anestesia, eritema, edema, gonfiore e vesciche, Candidiasi orale, Anemia, Neutropenia, Depressione, Ansia, Stato confusionale, Insonnia, anoressia, Disgeusia, Sonnolenza, Letargia, tremore, Sedazione, Ipoestesia, Emicrania, tachicardia, Ipotensione, Ipertensione, Dispnea, Dolore faringolaringeo, Costipazione, Stomatite, Boccasecca, Diarrea, Dolore addominale, Malattia da reflusso gastroesofageo, Fastidio allo stomaco Dispepsia, Mal di denti, Prurito, Iperidrosi, Rash, Mialgia, Dolore dorsale, Edema periferico, Affaticamento, Astenia, Sindrome da astinenza da droghe, Brividi, calo ponderale, cadute

Reazione in sede di applicazione, comprendenti sanguinamento, dolore, ulcerazione, irritazione, parestesia, anestesia, eritema, edema, gonfiore e vesciche, Candidiasi orale, Anemia, Neutropenia, Disgeusia, Dolore faringolaringeo, Stomatite, Boccasecca, , Mal di denti, , Iperidrosi, Rash, Mialgia, Dolore dorsale, Edema periferico, Affaticamento, Astenia, Sindrome da astinenza da droghe, Brividi, calo ponderale, cadute

Fentanyl citrato pastiglie per mucosa orale

Preparazioni:

- dosaggi 200 microgrammi; 400 microgrammi; 600 microgrammi, 800 microgrammi, 1200 microgrammi, 1600 microgrammi; pastiglie per mucosa orale con applicatore incorporato, che deve essere sfregato contro la guancia.
- la dose iniziale deve essere pari a 200 μ g , con ulteriori incrementi secondo necessità in base ai dosaggi disponibili fino a 1600 microgrammi. Può essere somministrata una seconda dose per lo stesso episodio di dolore episodico intenso dopo almeno 30' dalla prima somministrazione.

Eliminazione/metabolismo: renale/epatico

Farmacocinetica: Cmax tra 0,39 e 2,51ng/ml; Tmax tra 20 e 40 minuti , Biodisponibilità 50%

Farmacodinamica: agonista puro dei recettori mu,

Controindicazioni: ipersensibilità a Fentanyl o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Grave depressione respiratoria o gravi malattie polmonari ostruttive.

Principali precauzioni di impiego: Compromissione grave del sistema nervoso centrale e uso concomitante di farmaci depressivi del sistema nervoso centrale. Impiego concomitante di inibitori della MAO.

Interazioni: farmaci e sostanze induttori ed inibitori del CYP3A4

Effetti indesiderati: depressione respiratoria, bradicardia, ipotermia, stipsi, nausea, vomito, miosi, dipendenza fisica ed euforia, insonnia, sedazione, ipotensione, ulcera nasale, rinorrea, epistassi, stomatite, bocca secca, prurito, cefalea, vertigini, , lipotimia, mioclonia.

Effetti indesiderati comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): anoressia, confusione, ansia, allucinazioni, depressione, labilità emotiva, perdita di coscienza, convulsione, vertigine, mioclono, sedazione, parestesia (includendo iperestesia/parestesia periorale), andatura anormale/incoordinazione, alterazioni del gusto, Visione alterata (visione offuscata, visione doppia) Dispnea, nausea, vomito, stipsi, dolore addominale, bocca secca, dispepsia, stomatiti, patologie della lingua (per esempio sensazione di bruciore, ulcere), flatulenza, aumento di volume addominale, prurito, sudorazione, eruzione cutanea ritenzione urinaria astenia reazioni nel sito di applicazione che includono irritazione, dolore e ulcera. peso diminuito lesione accidentale (per esempio cadute)

Oppioidi in formulazioni Transdermiche

Fentanyl

Preparazioni:

- sistema transdermico: 12, 25, 50, 75 e 100 µg/ora. Il cerotto deve essere sostituito ogni 72 ore;

Eliminazione/metabolismo: renale/epatica.

Farmacodinamica: agonista puro dei recettori mu, privo di effetto tetto, assenza di metaboliti attivi.

Farmacocinetica: latenza: 12-18 ore, 24-72 ore (per il primo cerotto), 12-24 ore (per i successivi). Durata d'azione: 3 giorni,

Controindicazioni: compromissione grave del sistema nervoso centrale. Impiego concomitante di inibitori della MAO.

Effetti indesiderati: cefalea, vertigini, miosi, nausea, vomito, stipsi, lipotimia, sincope, prurito, ipotensione.

Buprenorfina

Preparazioni:

- 35 µg/ora, 52,5 µg/ora e 70 µg/ora. Il cerotto deve essere portato ininterrottamente per 72 ore.

Eliminazione/metabolismo: : biliare/epatico

Farmacocinetica: emivita 30 ore. Concentrazione minima efficace: 100 pg/ml dopo 12-24 ore.

Farmacodinamica: agonista parziale dei recettori mu per gli oppioidi e antagonista dei recettori kappa; a dosi analgesiche si comporta come un agonista mu puro.

Controindicazioni: insufficienza respiratoria, terapia con inibitori della MAO, miastenia gravis.

Effetti indesiderati: nausea, vertigini, sonnolenza, cefalea, stipsi.

Associazioni paracetamolo-oppiaceo

Paracetamolo-codeina.

È una formulazione presente da molto tempo in commercio, da utilizzare quando il dolore ha un'intensità lieve/moderata (VAS < 4). Va ricordato che la codeina si trasforma in parte in morfina, a cui è riferibile il potere analgesico. Tuttavia, il 15% circa della popolazione manca dell'enzima epatico che trasforma la codeina in morfina e, anche nei pazienti in cui l'enzima è presente, la capacità di trasformare codeina in morfina non è illimitata, pertanto un dosaggio elevato ha la stessa azione analgesica di un dosaggio medio-basso (effetto tetto per mancanza di enzimi metabolizzatori). In commercio è disponibile una formulazione di paracetamolo 500 mg + codeina 30 mg.

Preparazioni in commercio: compresse (paracetamolo 400 mg, codeina fosfato 10 mg); supposte adulti (paracetamolo 400 mg, codeina fosfato 20 mg); supposte bambini (paracetamolo 200 mg, codeina fosfato 5 mg); supposte lattanti (paracetamolo 60 mg, codeina fosfato 2,5 mg).

Eliminazione/metabolismo: epatica-renale.

Farmacocinetica: codeina: latenza 15-30 minuti, emivita 3 ore, picco plasmatico 30-60 minuti; paracetamolo: emivita 1-4 ore; picco plasmatico 60-90 minuti.

Controindicazioni: ipersensibilità, porfiria, insufficienza renale grave, insufficienza epatica grave, danni miocardici, anemia emolitica, tosse con pericolo di ristagno del secreto, stipsi cronica, enfisema polmonare, asma bronchiale, ostruzione intestinale.

Effetti indesiderati: reazioni cutanee, eritema multiforme, angioedema, edema alla laringe, shock anafilattico, trombocitopenia, leucopenia, anemia, agranulocitosi, alterazioni della funzionalità epatica ed epatiti, alterazioni a carico del rene, reazioni gastrointestinali e vertigini.

Paracetamolo-tramadolo.

Questa associazione, di recente introduzione sul mercato, è utilizzata in pazienti con dolore lieve-moderato ($VAS < 5$). Analogamente al tramadolo assunto da solo, in alcuni soggetti può scatenare nausea vomito.

Se in un soggetto questo effetto collaterale è già comparso oppure se sviluppa questo problema, è bene associare un farmaco antiemetico 10-15 minuti prima dell'assunzione: l'associazione di più agenti serotoninergici, quali il tramadolo e gli antiemetici metoclopramide e ondansetron, è tuttavia meritevole di attento monitoraggio da parte del medico, stante l'aumentato rischio di insorgenza di sindrome serotoninergica. È stata segnalata la possibile comparsa di crisi epilettica, probabilmente più come assunto teorico che reale; in ogni caso il rischio è legato a dosi unitarie pari o superiori ai 400 mg. In commercio è disponibile una formulazione di paracetamolo 325 mg + tramadolo 37,5 mg.

Preparazione: tramadolo cloridrato 37,5 mg e paracetamolo 325 mg. Le compresse vanno assunte a intervalli di almeno 6 ore.

Eliminazione/metabolismo: renale-epatica.

Farmacocinetica: tramadolo: emivita 5 ore, picco plasmatico 1-3 ore; paracetamolo: emivita 1-4 ore, picco plasmatico 60-90 minuti.

Farmacodinamica: tramadolo: agonista puro non selettivo dei recettori kappa, mu e delta degli oppioidi con maggiore affinità per i recettori mu; paracetamolo: analgesico-antipiretico anilido.

Controindicazioni: intossicazione acuta da alcool, insufficienza epatica, assunzione di farmaci ipnotici, analgesici centrali, oppiacei o sostanze psicotrope. Pazienti in trattamento con inibitori della MAO. Epilessia non controllata dal trattamento.

Effetti indesiderati: nausea, vomito, stipsi, vertigini, allucinazioni, confusione, cefalea, prurito, insufficienza epatica.

Paracetamolo-oxicodone.

Questa associazione, nota da più di 20 anni negli Stati Uniti, ha la caratteristica di associare al paracetamolo (325 mg) l'oxicodone a dosaggi di 5-10-20 mg. A differenza dell'associazione con tramadolo, l'azione è lenta – impiega infatti circa 40 minuti per agire completamente –, ma è sicuramente più potente, utile quando il dolore ha intensità moderata (VAS 4-6).

Preparazioni: compresse rivestite con film per uso orale: 5 mg oxicodone + 325 mg paracetamolo; 10 mg oxicodone + 325 mg paracetamolo; 20 mg oxicodone + 325 mg paracetamolo.

Eliminazione/metabolismo: epatica-renale.

Farmacocinetica: oxicodone: emivita 3,5 ore; paracetamolo: emivita 1-4 ore, picco plasmatico 60-90 minuti.

Farmacodinamica: oxicodone: agonista puro completo dei recettori kappa, mu e delta; paracetamolo: analgesico-antipiretico anilido.

Controindicazioni: porfiria, deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi e grave anemia emolitica, insufficienza epatocellulare grave, insufficienza renale grave, insufficienza respiratoria, asma bronchiale cronico, pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi.

Effetti indesiderati: stipsi, confusione mentale, nausea, vomito, sonnolenza, ipotensione ortostatica.

Farmaci con Effetti Analgesici/Anestetici ad Azione Locale

Capsaicina cerotto cutaneo (fascia H)

Indicazione: trattamento del dolore neuropatico periferico negli adulti non diabetici da solo o in associazione ad altri medicinali per il trattamento del dolore

Preparazioni:

- cerotto cutaneo da 179 mg di capsaicina; ogni cerotto misura 14cm x 20cm (280cm²) ed è costituito da un lato adesivo contenente il prin-

cipio attivo e da uno strato di supporto che costituisce la superficie esterna

- Il cerotto di capsaicina deve essere applicato sulla cute intatta, non irritata e asciutta e lasciato in sede per 30 minuti per i piedi e 60 minuti per le altre sedi; fino ad un massimo di 4 cerotti. I trattamenti possono essere ripetuti ogni 90 giorni, in caso di persistenza o comparsa del dolore. L'area da trattare deve essere pretrattata con un anestetico locale prima di applicare la formulazione attiva che genererà dolore

Farmacocinetica: il tasso di rilascio della capsaicina è lineare durante il tempo di applicazione. Si stima un assorbimento di circa l'1% della capsaicina nello stato epidermico e dermico della cute durante l'applicazione di un'ora.

Farmacodinamica: la capsaicina è un agonista altamente selettivo del recettore vanilloide 1 TRPV1. I nocicettori cutanei, in seguito alla applicazione di capsaicina, diventano meno sensibili ad una molteplicità di stimoli (desensibilizzazione). L'efficacia è prolungata nel tempo

Controindicazioni: ipersensibilità al principio attivo o ad una qualsiasi degli eccipienti.

Principali precauzioni di impiego Gli operatori sanitari devono indossare guanti in nitrile per maneggiare i cerotti e per detergere le zone da trattare. L'esposizione della pelle alla capsaicina induce eritema e sensazione di bruciore transitori e le membrane mucose sono particolarmente sensibili. L'inalazione della capsaicina dispersa nell'aria può causare tosse o starnuti. I cerotti usati devono essere smaltiti immediatamente dopo l'uso in un apposito contenitore per rifiuti sanitari. In caso di non perfetta analgesia nella sede di trattamento si può avere come conseguenza un aumento del dolore associato al trattamento; questo può generare un incremento transitorio della pressione arteriosa (in media $< 8,0$ mm Hg) durante e poco dopo il trattamento con Capsaicina

Interazioni: non sono stati effettuati studi formali di interazione con altri medicinali dal momento che con capsaicina in cerotto; sono stati dimostrati solo bassi livelli transitori di assorbimento sistemico

Effetti indesiderati: i più comuni sono bruciore dolore, eritema e prurito transitori locali nella sede di applicazione

Lidocaina cerotto 5%

Indicazione: trattamento sintomatico del dolore neuropatico associato a pregressa infezione da Herpes Zoster (nevralgia post-erpetica, NPH).

Preparazioni:

- ciascun cerotto da 10cm x14 cm contiene 700 mg (5% p/p) di lidocaina su base adesiva (50 mg di lidocaina/grammo di base adesiva) applicata su un supporto non tessuto di polietilene tereftalato e ricoperta da una pellicola protettiva. L'area dolente deve essere ricoperta dal cerotto, applicato una volta al giorno per non più di 12 ore nell'arco delle 24 ore, per un massimo di tre cerotti contemporaneamente. Se necessario, il cerotto può essere tagliato in parti più piccole. Il cerotto deve essere applicato su cute intatta, asciutta e non irritata. L'utilizzo a lungo termine della lidocaina cerotto 5%, nel corso di studi clinici ha dimostrato che il numero di cerotti da utilizzare diminuisce nel tempo.

Farmacocinetica: circa il $3 \pm 22\%$ della dose totale di lidocaina applicata si ritrova a livello sistemico dopo somministrazioni multiple. Negli studi effettuati in pazienti affetti da NPH è stata dimostrata una concentrazione media massima di lidocaina pari a 45 ng/ml dopo applicazione contemporanea di 3 cerotti, 12 ore al giorno, ripetuta fino a un anno. Non è stato riscontrata alcuna tendenza all'accumulo di lidocaina e dei suoi metaboliti. le concentrazioni allo steady state vengono raggiunte nei primi 4 giorni.

Farmacodinamica: Lidocaina cerotto 5% ha un duplice meccanismo d'azione: l'azione meccanica del cerotto idrogel che protegge la zona ipersensibile e l'attività farmacologica della lidocaina che diffondendo in modo continuo nella cute, procura un effetto analgesico locale. Il meccanismo d'azione è legato alla stabilizzazione delle membrane neuronali, che si ritiene determini una down regulation dei canali del sodio e quindi la riduzione del dolore

Controindicazioni: Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti

Principali precauzioni di impiego: Il cerotto non deve essere applicato sulle mucose. Il contatto del cerotto con gli occhi deve essere evitato.

Interazioni: Dato che le concentrazioni plasmatiche massime di lidocaina osservate nel corso degli studi clinici con il cerotto sono risultate basse, sono improbabili interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti.

Effetti indesiderati: Circa il 16% dei pazienti in trattamento può presentare reazioni avverse locali, generalmente di lieve o moderata intensità.

Effetti indesiderati comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): reazioni nella sede di applicazione (sensazione di bruciore, dermatite, eritema, prurito, rash, irritazione cutanea e vescicole)

Analgesici adiuvanti (Scheda 13).

I farmaci detti “adiuvanti” sono composti che non hanno come prima e unica indicazione registrativa il trattamento del dolore, ma che in alcuni stati patologici dolorosi, specie persistenti e caratterizzati dalla componente di natura neuropatica, determinano effetti analgesici veri e propri e spesso sono di prima indicazione in patologie specifiche

Le categorie con maggior evidenza di efficacia sono quelle afferenti ai Farmaci Antidepressivi e Antiepilettici/ Anticonvulsivanti.

Nella scala analgesica dell’OMS essi sono indicati in ognuno dei tre gradini di intensità del dolore come opzione terapeutica in associazione ai farmaci analgesici antinfiammatori, agli oppiacei minori e a quelli maggiori, per incrementare l’azione antalgica.

Il loro meccanismo d’azione li rende sia sinergici e complementari agli analgesici periferici e centrali, sia unici in alcune situazioni cliniche. Per meglio comprendere questo loro importante ruolo nella terapia del dolore, si possono suddividere in base al meccanismo d’azione.

I farmaci adiuvanti si possono distinguere in:

- farmaci che agiscono a livello sinaptico (pre- o post-sinaptico);
- farmaci che agiscono sui siti ectopici delle fibre nervose danneggiate

Un importante limite al loro impiego consiste nella restrizione della loro prescrivibilità nel trattamento del dolore, per la mancanza di indicazioni.

Attualmente nella terapia del dolore trovano indicazione i farmaci adiuvanti riportati nella Tabella 7.

Tabella 7. *Farmaci adiuvanti nel trattamento del dolore*

Farmaco	Indicazioni della Food and Drug Administration
• Carbamazepina • Gabapentin • Pregabalin • Duloxetina • Lidocaina topica	• Nevralgia essenziale del trigemino • Neuropatia post-erpetica • Neuropatia post-erpetica e diabetica • Neuropatia diabetica • Neuropatia post-erpetica

Nella Tabella 8 sono riportati i farmaci di uso consolidato nel trattamento di patologie neurologiche, utilizzabili per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio

(http://www.agenziafarmaco.it/INFO_SPER_RIC/section8b42.html).

Tabella 8. *Farmaci neurologici con estensione dell'indicazione*

Farmaco	Estensione AIFA 09.12.2008 (GU 02.01.2009)
• Amitriptilina • Carbamazepina	• Dolore neuropatico • Dolore neuropatico

Antidepressivi

Meccanismi d'azione: L'effetto degli antidepressivi sul dolore è mediato sia dall'inibizione del reuptake delle monoamine (noradrenalina e serotonina) a livello del sistema nervoso centrale, con conseguente aumento dell'attivazione delle vie discendenti di modulazione del dolore, sia dalla modulazione dei canali del sodio. È noto che sono presenti vie discendenti che modulano la trasmissione nocicettiva, tra cui i sistemi inibitori endogeni serotoninergici che originano a livello del grigio periacqueduttale e, scendendo, raggiungono le corna dorsali.

Dal locus ceruleus sorge la via inibitoria noradrenergica anch'essa diretta alle corna posteriori. Tra gli antidepressivi vi sono i cosiddetti triciclici, gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; SSRI*) e gli inibitori del reuptake della noradrenalina (*Serotonin-Noradrenalin Reuptake Inhibitor; SNRI*). Gli antidepressivi triciclici comprendono le amine terziarie (amitriptilina e clomipramina), che inibiscono il reuptake della serotonina e della noradrenalina, e le amine secondarie (nortriptilina e disipramina), relativamente selettive per il reuptake della noradrenalina. Tra i cosiddetti SNRI è annoverata venlafaxina, un antidepressivo che inibisce il reuptake sia della serotonina sia della noradrenalina e ha una minima attività muscarinica e istaminergica rispetto ai triciclici.

Impiego clinico: Numerosi autori considerano i farmaci antidepressivi, in particolar modo i triciclici, come i farmaci di prima scelta nel trattamento delle neuropatie periferiche e centrali, a eccezione della nevralgia trigeminale. La loro azione inibitoria fa sì che questi farmaci trovino indicazione nel trattamento del dolore cronico a diversa eziologia. Nel dolore cronico nocicettivo essi si dimostrano utili in sinergia con gli analgesici periferici e con quelli centrali (oppiacei), potenziandone l'azione e riducendone la richiesta in termini di dosaggio. Gli SSRI si sono dimostrati meno efficaci degli antidepressivi triciclici nel trattamento del dolore neuropatico. I risultati ottenuti nel trattamento della neuropatia post-erpetica hanno indotto alcuni autori a valutare una possibile azione preventiva somministrando antidepressivi triciclici e oppiacei nella fase acuta dell'eruzione.

I dosaggi indicati sono all'inizio limitati (10-25 mg) e in somministrazione unica prima di coricarsi, aumentano progressivamente di 10-25 mg ogni 1 o 2 settimane, fino a raggiungere 100-150 mg/die (Tabella 9). Le amine secondarie, come nortriptilina e desipramina, tendono ad avere meno effetti sedativi e minore azione anticolinergica.

Vi è la controindicazione all'impiego degli antidepressivi triciclici in pazienti con glaucoma, ipertrofia prostatica benigna, infarto miocardico. Alcuni effetti collaterali abbastanza fastidiosi ricorrono frequentemente a seguito di terapia con antidepressivi triciclici: secchezza delle fauci, confusione, stipsi, aumento ponderale, difficoltà alla minzione, perdita di memoria, ipotensione ortostatica, alterazioni della conduzione cardiaca.

Antiepilettici

Carbamazepina

Meccanismi d'azione. Questa molecola, derivata dall'iminostilbene, è strutturalmente simile agli antidepressivi triciclici, induce l'inattivazione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti riducendo le scariche ripetute ad alta frequenza dei potenziali d'azioni. L'inattivazione è voltaggio-dipendente con limitazione delle scariche aumentate dopo la depolarizzazione e ridotte dopo l'iperpolarizzazione. Questo meccanismo, che porta i canali del sodio in una condizione di inattività, ritardandone il recupero, è responsabile della riduzione delle scariche spontanee registrate nei preparati sperimentali di neuroma. L'effetto frequenza-dipendente spiega perché la carbamazepina è in grado di ridurre le scariche toniche senza modificare la conduzione normale del nervo.

Inoltre, la carbamazepina diminuisce la liberazione di neurotrasmettitori eccitatori (probabilmente sempre per l'azione sui canali del sodio), modula i canali del calcio di tipo L ad alta soglia coinvolti nel meccanismo della sensibilizzazione centrale e infine aumenta la liberazione di serotonina e accresce la trasmissione dopaminergica.

Impiego clinico. La carbamazepina rimane il farmaco di riferimento per il trattamento delle nevralgie facciali, in particolare per le forme essenziali delle nevralgie trigeminale e glossofaringea. Il dosaggio ottimale, so-

litamente compreso tra 600 e 900 mg, viene raggiunto gradualmente per evitare effetti indesiderati come sonnolenza o capogiri. Nel trattamento prolungato l'incidenza di effetti collaterali è minima e di modesta rilevanza clinica. L'impiego della carbamazepina nella neuropatia diabetica, così come nella nevralgia erpetica, è ritenuto essere efficace.

Gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin)

Meccanismo d'azione: I gabapentinoidi entrano nella modulazione del flusso ionico attraverso il canale del calcio, agendo sull'ingresso di calcio all'interno della cellula. I farmaci di questa categoria agiscono:

- a livello centrale sui canali del calcio di tipo $\alpha_2\delta$;
- attraverso i siti glicinici dei recettori complessi NMDA (N-Methyl-D-Aspartate);
- aumentando la presenza di GABA (Gamma-Aminobutyrric Acid), senza tuttavia agire direttamente sul sistema gabaergico.

Queste ipotesi farebbero rientrare i gabapentinoidi tra i farmaci, già citati, con azione sui sistemi inibitori centrali.

Questa azione si è rivelata particolarmente utile nel dolore causato dalla malattia neoplastica, dove i gabapentinoidi hanno dimostrato un'azione sinergica con gli oppiacei. I gabapentinoidi sono stati ampiamente studiati negli ultimi anni nella terapia delle neuropatie e nel dolore oncologico, partendo da studi controllati sulla loro efficacia nel dolore da neuropatia diabetica e nella neuropatia post-erpetica. La scarsità di effetti collaterali (confusione, nausea, astenia) e la flessibilità del dosaggio li indicano come farmaci di prima scelta in numerose neuropatie.

Impiego clinico: Il dosaggio di gabapentin viene individuato partendo da 300 mg/die (in dose unica serale), aumentando la dose dopo 3 giorni a 300 mg 3 volte/die e successivamente aumentando la dose di 300 mg/die a settimana.

I dati riportati in letteratura indicano che la maggior parte dei pazienti risponde a dosaggi terapeutici compresi tra 900 e 3600 mg, dosaggi talvolta

difficilmente raggiungibili per la comparsa di effetti indesiderati. Il dosaggio iniziale di pregabalin è di 75 mg 2 volte/die, successivamente aumentato fino ad arrivare a 600 mg/die (dosaggio medio tra 400 e 600 mg/die).

Clonazepam

Meccanismo d'azione: L'impiego di clonazepam nella terapia del dolore trova riscontro in pochi studi controllati che ne hanno dimostrato l'efficacia nel dolore neuropatico. Clonazepam è una benzodiazepina e quindi il suo meccanismo d'azione è leggermente diverso rispetto agli altri antiepilettici; la sua azione è infatti mediata dai recettori GABA-A con aumento della conduttanza al cloro, che crea iperpolarizzazione cellulare e quindi riduzione dell'eccitabilità. Benché i lavori pubblicati presentino casi aneddotici e utilizzo soprattutto in caso di dolore lancinante, a scarica, nella pratica clinica clonazepam si è rivelato efficace, con scarsissimi effetti collaterali, in pazienti con dolore continuo, urente, di origine centrale o periferica.

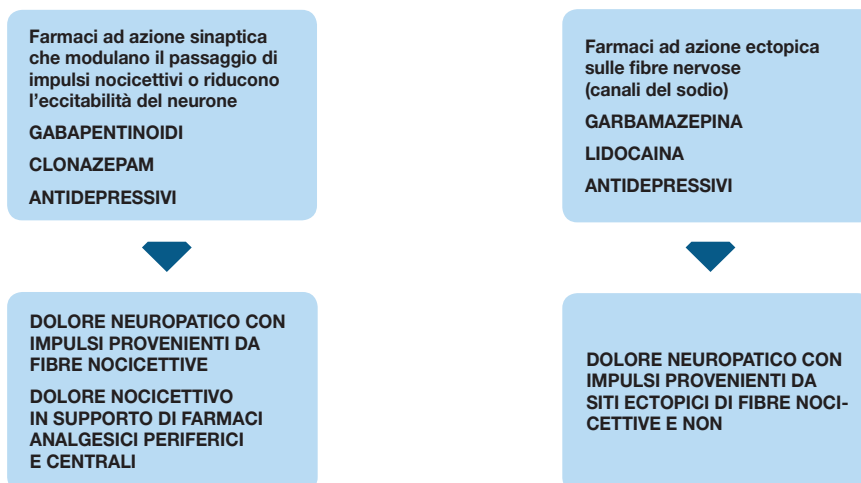
Impiego clinico: La risposta si ottiene solitamente già a un dosaggio molto basso, 1-1,5 mg/die, anche se a distanza di 1 o 2 mesi l'efficacia antalgica risulta attenuarsi e può rendersi necessario un aumento del dosaggio.

Tabella 9. Caratteristiche dei farmaci antidepressivi e antiepilettici comunemente utilizzati nella pratica clinica per il trattamento del dolore

Farmaco	Dose iniziale	Dose abituale	Interazioni	Effetti collaterali
Amitriptilina	10-25 mg/die la sera, con aumenti di 10-25 mg settimanali	50-75 mg/die (fino a 150 mg in letteratura)	Gli inibitori della MAO sono controindicati	Bocca asciutta, appetito aumentato, sonnolenza, tachicardia, confusione, costipazione, ritenzione urinaria
Nortriptilina	Come amitriptilina	Come amitriptilina	Come amitriptilina	Come amitriptilina
Carbamazepina	100 mg x 3/die, aumento graduale di 100 mg/dose e raggiungere i 200 mg x 3/die in una settimana	600-1200 (fino a 1600 mg in letteratura)	Gli inibitori della MAO sono controindicati; antagonizza lamotrigina, tramadolo, metadone	Sonnolenza, atassia, vomito, confusione, nistagmo, anemia aplastica
Pregabalin	75 mg x 2/die con aumenti di 150 mg in una settimana	300-600 mg/die		Sonnolenza, confusione, vertigini, atassia, affaticamento, dispepsia, perdita di memoria
Gabapentin	300 mg/sera x 3 sere, poi 300 x 2 x 3 giorni, poi 300 x 3 ed eventuali ulteriori graduali aumenti	1800-2100 mg/die (fino a 3600 in letteratura)	Gli antiacidi possono ridurre l'assorbimento	Sonnolenza, atassia, affaticamento, nistagmo, diplopia, tremori, dispepsia, perdita di memoria
Clonazepam		5-20 mg/die	Potenzia gli effetti centrali di antidepressivi, oppiacei e antiepilettici	Sonnolenza, confusione, perdita di memoria

Inibitori della MAO, inibitori della monoaminossidasi.

Farmaci antidepressivi e antiepilettici di comune impiego: caratteristiche e indicazioni



I Cannabinoidi

Howlett dimostrò (1986) che il THC inibiva l'enzima adenilato-ciclastasi intracellulare per il tramite di un complesso di membrana contenente una proteina G, simile al recettore degli oppioidi.

Un recettore specifico, accoppiato a una proteina G, capace da un lato di legare il THC e dall'altro di inibire l'adenilato-ciclastasi fu identificato nel cervello di ratto nel 1990 da Matsuda e nel 1992, Devane riuscì ad isolare il primo endocannabinoide, che fu chiamato anandamide (in sanscrito ananda, beatitudine). Da allora il sistema endocannabinoide fu studiato e vennero identificati i due principali siti dei recettori per i cannabinoidi, chiamati CB1 e CB2, e anche altri due endocannabinoidi. La presenza dei recettori CB sono diffusi e la loro localizzazione spesso sembra correlata con le azioni sottostanti a quei centri nervosi (corteccia cerebrale – cognizione), (ippocampo- memoria), (cervelletto, gangli Basali – Controllo motorio) e per quanto attiene la modulazione del dolore i centri

rilevati nella sostanza grigia periacqueduttale e nel corno posteriore del midollo spinale. Vi sono anche recettori periferici sui linfociti e nella milza che potrebbero essere collegati ad azioni nella modulazione della risposta immunitaria.

I Cannabinoidi sintetici

L'industria farmaceutica ha prodotto differenti cannabinoidi sintetici. Alcuni di questi sono stati registrati per uso terapeutico e vengono commercializzati in diversi Paesi. Altri sono stati immessi a punto puramente per scopi sperimentali e non sono mai stati saggiati nell'uomo. I principali sono:

- Dronabilolo
- Nabilone
- Levonantradolo
- HU-210
- Win 55212-2
- SR 141716 A

Applicazioni terapeutiche

La letteratura scientifica riporta una vasta produzione sull'uso , anche terapeutico , della cannabis ; la produzione di sostanze di sintesi ha consentito una miglior produzione scientifica per la valutazione nel impiego clinico dei cannabinoidi in diverse condizioni patologiche e malattie; tra queste si è utilizzato quale Antiemetico associato con la chemioterapia anticancro, nella spasticità cronica , e come adiuvante nel controllo del Dolore di natura neuropatica specie quello collegato alla sclerosi multipla, lesioni traumatiche del midollo spinale o nel dolore da cancro . Indicazioni vi sono anche per ridurre il dosaggio di altri analgesici centrali nelle patologie dolorose oncologiche . Tuttavia, le prove scientifiche per una specifica indicazione non riflettono necessariamente il reale potenziale terapeutico per una data malattia.

Indicazioni generali presenti in letteratura: Nausea -Vomito / Anoressia-cachessia / Spasticità / Galucoma / Epilessia / Malattie autoimmuni / Asma

Indicazione nel Dolore: Ci sono solo pochi studi clinici dei cannabinoidi in condizioni dolorose. In uno studio, il THC orale si è dimostrato efficace nel dolore da cancro in dosi di 15 o 20 mg. Tuttavia alcuni pazienti ebbero effetti collaterali intollerabili. In uno studio in doppio cieco su un singolo caso, un paziente con febbre mediterranea familiare chiaramente ridusse il suo bisogno di oppiacei quando riceveva il THC rispetto a quando riceveva il placebo. La cannabis è stata usata con successo nella moderna medicina popolare in una moltitudine di condizioni dolorose, tra cui l'emicrania e altre forme di cefalea, malattie muscolo-scheletriche, artrite, nevralgie, neuropatie, dismenorrea, dolore post-lesionale quale quello spinale. Da valutare con maggiori evidenze il ruolo dei cannabinoidi per il trattamento del dolore neuropatico, area in cui gli attuali farmaci, compresi quelli della categoria oppioide, sono spesso poco efficaci. I cannabinoidi si sono dimostrati attivi in vari modelli sperimentali di dolore neuropatico, specie di tipo Centrale dove spesso non si ha alcuna soluzione o vi sono soluzioni invasive con una complessa procedura di predittività di esito.. Tali studi dimostrano anche l'efficacia di questi composti nei riguardi dell'iperalgia e dell'allodinia. Alcuni piccoli studi su serie di pazienti confermano l'attività dei cannabinoidi in queste forme di dolore.

Prescrizione: con il d.m. salute 18/aprile / 2007 sono stati inseriti nella tabella II , sezione B , di cui all'art.14 del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990 , n. 309 , due principi attivi derivati dalla Cannabis , il Delta-9-tetraidrocannabinolo ed il Trans-delta-9-tetraidrocannabinolo (Dronabinol) , ed un principio attivo cannabinoide di sintesi , il Nabilone;

In Italia sono disponibili solo le preparazioni magistrali, mentre i farmaci registrati all'estero non sono ancora reperibili nelle farmacie aperte al pubblico.

Al momento tali farmaci possono essere importati solo alle condizioni previste dal decreto del Ministero della Sanità 11 febbraio 1997 (modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero).

Le strutture ospedaliere tramite le farmacie interne possono avviare la richiesta di autorizzazione all'importazione del medicinale al Ministero della Salute.

- La prescrizione deve essere formulata dal medico che ha in cura il paziente ; la richiesta deve essere effettuata su un apposito modulo predisposto dal ministero della salute.
- La prescrizione può contenere uno dei farmaci a base di cannabinoidi in quantità necessaria al massimo per 3 mesi di cura.
- Le norme di dispensazione dei medicinali in oggetto sono state sottoposte a differenti disposizioni legislative nelle Regioni italiane che ne rendono differenziata la possibilità di erogazione.

Il dolore nel paziente oncologico 7

*Pierangelo Lora Aprile, William Raffaeli,
Gianlorenzo Scaccabarozzi, Vittorina Zagonel, Giovanni Zaninetta*

Obiettivi di lettura

- Chiarire i concetti di cure oncologiche, cure palliative, terapia del dolore.
- Illustrare la patogenesi del dolore nel paziente oncologico.
- Definire il percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) del malato oncologico con dolore.
- Apprendere le basi per la scelta del trattamento, farmacologico e non farmacologico, del dolore in un paziente affetto da neoplasia.
- Comprendere il razionale d'impiego delle varie classi di oppiacei e le strategie di titolazione della dose, di "rotazione degli oppiacei" e di prevenzione degli effetti secondari all'impiego degli oppiacei.
- Definire i principi di riferimento e le modalità del trattamento del dolore nel malato oncologico nella fase avanzata di malattia.

Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Qual è l'obiettivo di cura prioritario nella gestione del paziente con dolore oncologico in fase di progressione? Ridurre la disabilità e migliorare la qualità di vita? Sollevare il paziente dal dolore? Rieducarlo verso una piena autonomia? Ridurre l'impatto del dolore sull'autosufficienza o sulle attività quotidiane?
- Sapresti spiegare il concetto di "dolore totale"?
- Conosci l'incidenza del sintomo dolore nella malattia oncologica in fase iniziale?
- Ci sono neoplasie in cui la frequenza del dolore è pari al 100%. Quali sono?
- Si sostiene che la causa del dolore oncologico possa essere anche diversa da quella legata alla crescita tumorale. Quali sono quelle più osservate nei pazienti oncologici?
- Facendo riferimento alla scala numerica per la definizione dell'intensità del dolore, dove zero equivale a "nessun dolore" e 10 al massimo dolore possibile, quando si può ritenere il dolore controllato?

→

- È vero che attualmente viene messa in discussione l'applicazione rigorosa della "scala a tre gradini" dell'OMS per la gestione farmacologica del dolore oncologico?
- Sapresti descrivere le caratteristiche del dolore episodico intenso (*breakthrough pain*)?
- Che cos'è una "dose di salvataggio" (*rescue dose*)?
- Qual è il riferimento per la cosiddetta "rotazione dei farmaci oppiacei"? Sapresti indicare la dose equianalgescica di codeina?
- È vero che la radioterapia effettuata a scopo antalgico sulle metastasi ossee è efficace soltanto sui tumori radiosensibili?

CURE ONCOLOGICHE, CURE PALLIATIVE E TERAPIA DEL DOLORE

Può sembrare artificioso differenziare l'approccio al dolore dei pazienti oncologici e non oncologici, poiché la sindrome dolorosa non è caratterizzata da sostanziali differenze dal punto di vista fisiopatologico.

In realtà, questo approccio è indispensabile poiché, pur essendo identico l'obiettivo primario di controllare l'intensità del dolore percepito, gli obiettivi di cura e l'approccio terapeutico si rivelano assai diversi.

Nel dolore cronico non oncologico, obiettivo prioritario è la riduzione dell'impatto del dolore sull'autosufficienza e sulle attività e relazioni quotidiane, in altre parole la riduzione della disabilità.

Lo stesso risultato è perseguibile nel dolore che si presenta nella fase iniziale della malattia oncologica, mentre nell'ambito delle cure palliative, in pazienti destinati a morire nell'arco di pochi mesi, il tentativo di ridurre la disabilità è per lo più vano, poiché la capacità di svolgere i normali atti della vita quotidiana va continuamente riducendosi a causa della progressione della malattia; non è più possibile riferirsi, in questa fase, solo alla qualità della vita, ma è necessario orientare l'assistenza verso una qualità della morte.

Ciò premesso, il sollievo dal dolore oncologico deve essere un obiettivo prioritario in ogni fase della malattia oncologica, raggiungibile, nella maggioranza dei casi, con la sola terapia farmacologica.

Tuttavia, quando il dolore si manifesta come compagno di viaggio lungo la strada che conduce alla morte, esso è aggravato dallo stato di fragilità psicologica e coinvolge tutte le dimensioni della persona, non soltanto quella somatica. Il dolore in queste condizioni è definito “dolore totale” e appare chiaro che non può essere affrontato con la sola terapia farmacologica.

Si rende necessario un approccio multidimensionale, che tenga conto anche dei bisogni psicologici, spirituali e sociali, che devono essere considerati con attenzione e affrontati contemporaneamente alla cura del dolore fisico.

Quando il livello di complessità assistenziale aumenta, per un trattamento adeguato della sofferenza (il dolore insieme al suo vissuto) si rende necessaria un’offerta di cure palliative a domicilio, in Hospice o in ospedale, in grado di rispondere puntualmente ai molteplici bisogni del malato (come detto, di ordine non solo fisico, ma anche psicologico e spirituale) e della famiglia, sulla quale quasi sempre grava il peso assistenziale maggiore, proprio nel momento di maggiore fragilità psicologica.

Questa assistenza, in accordo con i modelli avanzati di cura nei Paesi europei più evoluti, dovrebbe essere erogata a domicilio da un’“equipe di cura” in cui sono presenti, oltre al MMG e all’infermiere, il medico esperto in cure palliative, l’assistente sociale, lo psicologo, l’assistente spirituale e volontari specificamente formati.

Le diverse equipe territoriali dovrebbero essere coordinate da un unico Centro erogatore, che governi la “Rete di cure palliative”, occupandosi soprattutto della continuità delle cure tra domicilio e Centri di cura residenziali [Hospice, ma anche Ospedale e Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA)].

Per le nuove esigenze di approccio e cura del dolore nel paziente in fase avanzata di malattia è necessario superare l’isolamento del singolo MMG, sovraccarico di adempimenti burocratici e spesso privo di collegamenti, sia con gli altri MMG che operano nello stesso territorio, sia con i servizi territoriali del Distretto, sia con i Centri di riferimento ospedalieri. Il nuovo modello di assistenza deve essere fondato sul concetto di Rete.

In tal modo i cittadini malati, bisognosi di cure palliative, avranno la possibilità di essere visitati sempre da medici che conoscono la loro storia clinica, di essere guidati nei percorsi specialistici e diagnostici, di avere un'assistenza domiciliare appropriata se necessaria.

La Rete garantisce, inoltre, che tutte le componenti dei processi di cura, attualmente frammentate e disperse tra più servizi e operatori, siano sempre ricomponibili e a disposizione del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Se i Centri di terapia del dolore identificati dalle Regioni si integreranno nel Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale (PDTA), generato e condotto nell'ambito delle cure primarie da un modello avanzato di Medicina Generale, e se le Reti esistenti o in fase di realizzazione (Reti oncologiche e Reti di cure palliative) utilizzeranno al meglio la risorsa costituita dai MMG, verrà finalmente riconosciuta al problema "dolore" la stessa dignità di altre importanti malattie croniche e, soprattutto, i malati in fase terminale avranno la speranza di morire con minore sofferenza e maggiore dignità.

SPECIFICITÀ DEL DOLORE NEL MALATO ONCOLOGICO

Nel malato oncologico il dolore non è mai soltanto un problema fisico: si parla, infatti, più propriamente di "dolore totale" (o "sofferenza globale"), perché il malato di cancro manifesta una serie di bisogni funzionali, psicologici, sociali, spirituali ed esistenziali che vanno riconosciuti e affrontati nella loro complessità, e non solo nella fase avanzata terminale di malattia.

Nella persona affetta da dolore oncologico si possono manifestare, a seconda della patogenesi, prevalentemente dolori con differenti caratteristiche, che devono essere interpretate così da poter individuare il trattamento migliore per quel particolare paziente in quella fase di malattia.

La terapia del dolore in questi malati non può prescindere da un'"alleanza terapeutica" basata sulla reciproca fiducia e sulla trasparenza in cui, se il medico è riconosciuto come l'esperto del trattamento, altrettanto importante è che il malato venga riconosciuto come l'esperto del suo corpo, della sua storia, dei suoi desideri e dei suoi valori. In questa alleanza terapeutica la componente del dolore fisico e le interferenze su di esso sono strettamente legate alla consapevolezza della diagnosi, della prognosi, della possibilità di cura e della garanzia per il malato che possiamo offrire e che il paziente non dovrà soffrire, qualunque sia l'aspettativa di vita. Alla luce di queste considerazioni è necessario riaffermare che il trattamento del dolore oncologico deve essere

sempre strettamente personalizzato. È pertanto fondamentale dedicare al malato il tempo necessario perché possa fornirci tutte le informazioni sul suo dolore e ricevere da noi le informazioni sulle strategie (farmacologiche e non), da mettere in atto per controllarlo. Anche il ruolo della famiglia è essenziale nella presa in carico e nella valutazione del dolore: è necessario capire quali sono in famiglia le persone (se ce ne sono) che contano per il malato e fare leva su di loro non soltanto per accertarsi che la terapia farmacologica venga assunta nei tempi e alle dosi prescritti, ma anche per rilevare se la terapia ha realmente migliorato la qualità della vita del malato, obiettivo finale del trattamento del dolore.

Da tutto ciò si evince come l'approccio al malato oncologico debba avvenire attraverso una valutazione multidisciplinare e un approccio multidimensionale che pongano attenzione all'ascolto e alla soluzione delle diverse sfaccettature che causano la sofferenza del malato oncologico e della sua famiglia.

Rilevanza del problema

In Italia sono diagnosticati ogni anno circa 265.000 nuovi casi di tumore (140.000 nei maschi e 125.000 nelle femmine). L'incidenza dei tumori nella popolazione italiana è in aumento, sia per un reale incremento di alcuni tumori, sia per la diagnosi più accurata, sia per la crescente presenza di anziani. Le neoplasie a più alto tasso di incidenza sono quelle della mammella (111 per 100.000), del polmone negli uomini (107), della prostata (81) e del colon-retto (44). Si stima che ogni anno in Italia vi siano circa 150 mila decessi per cancro e che, nel 2008, la prevalenza nella popolazione italiana fosse di 1.800.000 persone che hanno avuto il cancro.

Nel malato oncologico, il dolore è uno dei principali sintomi, in ogni fase di malattia, purtroppo spesso sottovalutato e sottotrattato, con un elevato impatto negativo sulla qualità della vita e delle relazioni del malato e della sua famiglia. Il riconoscimento precoce del dolore fisico è indispensabile al fine di evitare che, da sintomo saltuario, possa, se non curato, diventare esso stesso una malattia.

Incidenza del sintomo dolore

Il dolore è il sintomo prevalente nel 75% dei ricoveri. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riferisce un'incidenza del 30-40% nella fase iniziale della malattia e del 60-80% nella cosiddetta "fase terminale" in tutte le forme di neoplasie.

Nel 30-70% dei pazienti possono essere presenti due o più dolori, indipendenti l'uno dall'altro. Il dolore costituisce quindi uno dei sintomi più frequenti in ogni fase di malattia e può persistere anche dopo la guarigione dal tumore.

La frequenza del dolore varia in rapporto al tipo di neoplasia: è del 20% nei malati affetti da linfomi-leucemie, del 65-70% nei pazienti affetti da carcinoma dello stomaco, utero, polmone, prostata, dell'80% nei pazienti affetti da tumori del distretto ORL e delle vie biliari, del 95% nei malati affetti da carcinoma della mammella, colon-retto, tumori cerebrali, del 100% nei malati affetti da carcinoma del pancreas, cervice uterina, ovaio.

Patogenesi

Il 70% dei casi di dolore oncologico presenta un meccanismo patogenetico di tipo compressivo e/o infiltrativo causato dal tumore che può colpire soma, visceri e nervi, generando tipologie differenti di dolore a seconda delle strutture colpite. Nel restante 30% dei casi, il dolore riconosce una causa specifica, ovvero esiste una vera e propria azione del tumore di tipo sia pro-infiammatorio sia dovuto direttamente al rilascio di sostanze algogene, quali le endoteline (ET-1), peptidi ad azione vasocostrittrice. Inoltre, il dolore di tipo neuropatico può essere dovuto anche all'azione dell'acidosi indotta dal tumore, che sensibilizza i gangli, o ancora dalla produzione di dinorfine, specie nelle metastasi ossee ove agiscono altri mediatori chimici che sensibilizzano ulteriormente i nocicettori periostali e ne abbassano la soglia di stimolazione. Infine, il dolore nel malato oncologico può essere secondario a trattamenti, complicanze, comorbidità (*Tabella 10*).

Quadri algici secondari a trattamenti terapeutici

Le interazioni fra le caratteristiche dell'ospite, il trattamento antitumorale e le comorbidità possono essere causa di sintomatologie algiche variabili e imprevedibili. Il dolore post-chemioterapia è spesso un dolore di tipo neuropatico per lesione delle piccole fibre, mentre plessi o mielopatia possono essere secondari alla radioterapia. Anche la brusca sospensione di steroidi può generare artralgie e mialgie diffuse. Alcuni tipi di dolore causati dai trattamenti possono essere almeno in parte prevenuti con specifici accorgimenti (*Tabella 11*). Ricordiamo, infine, quanto una serie di procedure invasive (agobiopsie, po-

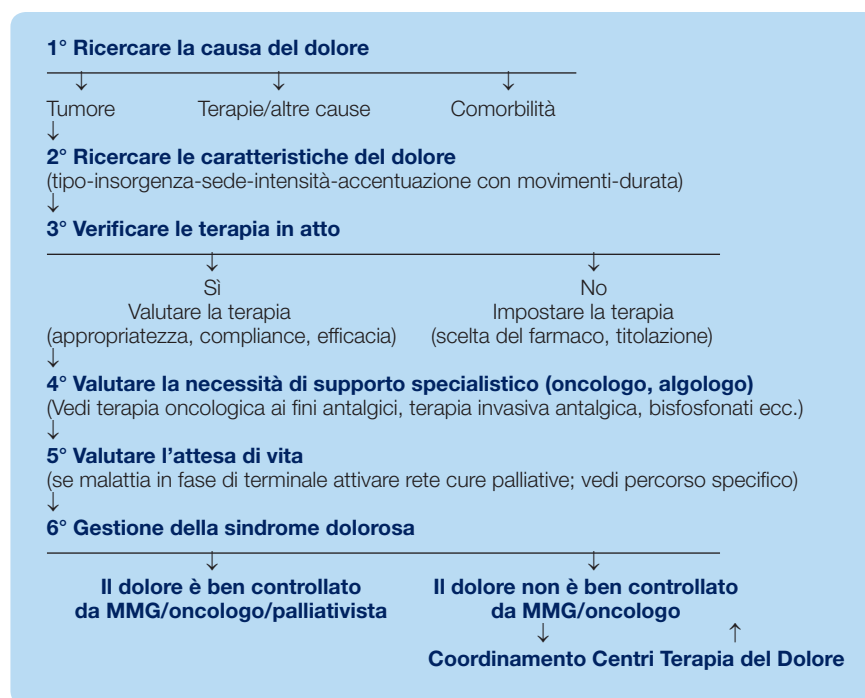
sizionamento di stent, ricerca di accessi venosi, esami endoscopici ecc.) e le loro complicanze (la “banale” fuoriuscita di farmaco in seguito a iniezione endovenosa) siano dolorose per il malato e come tali procedure debbano essere accuratamente valutate in relazione al reale beneficio, considerando la specifica situazione clinica e l’attesa di vita.

Tabella 10. *Principali sintomatologie algiche causate dai trattamenti oncologici*

Dolore post-chirurgico	Lesione nervosa periferica Sindromi aderenziali Intolleranza delle protesi
Dolore post-radioterapico	Mucosite, enterite, dermatite, gastrite cefalea, fibrosi, vasculite
Dolore post-chemioterapia	Irritazione della parete venosa, mucosite, neuropatie acute e croniche, gastrite, enterite, dermatite, cefalea, dolori ossei, crampi muscolari, febbre, sindrome similinfluenzale, necrosi di cute e sottocute, stravasamento di farmaco.
Dolore da altre terapie • Fattori di crescita emopoietici • Bisfosfonati • Cortisonici	• Sindrome influenzale, dolori ossei • Osteonecrosi mandibolare • Osteonecrosi testa-femore
Dolori a genesi indipendente dal tumore	Herpes zoster, lombalgie, sindromi muscoloscheletriche

Tabella 11. *Prevenzione delle principali sintomatologie algiche legate ai trattamenti oncologici*

Sintomatologia algica	Prevenzione
Radiodermiti	Detersione delicata, idratante lenitivo, schermi solari, vitamina E. Non utilizzare creme a base di cortisone
Enteriti	Disinfettanti intestinali, dieta, antidiarroici
Mucosite	Igiene del cavo orale, sciacqui con bicarbonato e collutorio disinfettante, antifungini topici, anestetici per uso topico. Lubrificanti per rapporti sessuali
Neuropatie periferiche	Attività fisica giornaliera, cyclette
Stipsi	Idratazione, mobilizzazione, dieta, eventualmente lassativi

Figura 4. Dolore nel malato con tumore.

IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) DEL MALATO ONCOLOGICO CON DOLORE

Risulta indispensabile instaurare un'adeguata relazione di cura con il malato, ed è essa stessa la prima terapia: un flusso bidirezionale di informazioni ed esperienze tra due persone che si aiutano reciprocamente, per raggiungere al meglio un obiettivo comune.

- La relazione di cura inizia con il chiedere al malato se ha dolore (se aspettiamo che sia lui a dircelo è già troppo tardi) e con il credere sempre al dolore che ci segnala. La soggettività della percezione del dolore trova oggi riscontro non solo nella variabilità interindividuale dal punto di vista emotivo-relazionale, ma anche da dati genetici che dimostrano una correlazione tra alcuni polimorfismi dei geni umani e, per esempio, una variabilità nell'efficacia analgesica di alcuni oppiacei per il dolore moderato-severo

- Il colloquio con il malato deve consentire di conoscere:
 - il meccanismo e il tipo di dolore;
 - la sua sede, irradiazione e intensità (da valutare mediante scale validate verbali-visive);
 - il pattern temporale;
 - i fattori che lo aggravano o alleviano;
 - l'interferenza con le attività della vita quotidiana e, soprattutto, con il sonno (uno dei principali indicatori di efficacia della terapia antalgica);
 - le interazioni con altri sintomi fisici e psichici;
 - la risposta a precedenti terapie analgesiche.
- La valutazione del dolore deve cercare di identificare:
 - la tipologia (dolore nocicettivo, neuropatico, psicogeno);
 - le caratteristiche temporali (acuto, cronico, episodico intenso);
 - l'intensità (lieve, moderata, grave).

È infatti l'intensità del dolore e la sua tipologia, più che il rispetto della successione dei gradini proposta dalla scala analgesica dell'OMS, che devono indirizzare nella scelta del trattamento antalgico.

Ove possibile, è necessario prevenire il dolore

La terapia antalgica deve essere sottoposta a monitoraggio mediante l'utilizzo di scale che misurano l'intensità del dolore (vedi Capitolo 5): una terapia efficace deve mantenere il dolore fisico a livelli inferiori a 4 della scala numerica.

È necessario inoltre valutare la tollerabilità del trattamento e analizzare fenomeni quali la tolleranza all'oppiacei in uso, che possono richiedere un processo di "rotazione" con il ricorso a un altro farmaco oppiaceo, o la comparsa di nuove patologie che richiedono differenti farmaci o procedure.

La gestione dei processi di diagnosi e cura del dolore nel malato oncologico risente dello stato di malattia. La progettazione del miglior percorso di cura e assistenza chiama in causa sia le competenze professionali sia quelle organizzativo-gestionali, nella ricerca della risposta più adeguata alla complessità dei bisogni.

Sono necessari il coordinamento e una stretta integrazione tra i diversi attori che intervengono nella presa in carico del malato, in particolare: tra MMG e oncologo (nella fase di trattamento specifico) e tra MMG e Rete delle cure palliative per la condivisione della cura e presa in carico nella fase avanzata-terminale. In ogni fase del processo, MMG e oncologo devono avere una stretta integrazione con la rete di terapia del dolore per la gestione delle patologie dolorose difficili/complesse o il supporto consulenziale sulla diagnostica differenziale o l'indicazione a trattamenti specifici.

A garanzia di un'effettiva continuità di cura tra i diversi comparti della sanità (ospedale, hospice, territorio) è necessario che il processo assistenziale si realizzi secondo criteri che garantiscano la centralità della persona malata e della sua famiglia. La continuità assistenziale rappresenta la garanzia di un percorso coordinato e accompagnato durante tutte le fasi del processo assistenziale. Nella *Figura 4* è rappresentato il percorso decisionale in presenza di un malato oncologico con dolore.

LA TERAPIA FARMACOLOGICA

La strategia terapeutica suggerita dall'OMS è rappresentata dalla scala analgesica "a tre gradini", che ha il suo fulcro nell'utilizzo dei farmaci oppiacei, dai quali non si può prescindere. La presenza di condizioni specifiche, quali la componente di tipo disestesico e di dolore neuropatico, obbliga a un uso di farmaci adiuvanti.

Le comorbidità (insonnia, ansia, depressione ecc.) richiedono terapie specifiche.

In caso di dolore non responsivo al trattamento con i farmaci indicati nella scala OMS, è necessario ricorrere a pratiche specialistiche specifiche; queste condizioni si presentano nel 5-20% dei casi.

In alcune patologie particolari (pancreas/trigemino) è necessario ricorrere a procedure specialistiche che tendono a modulare o bloccare la trasmissione del dolore con metodiche invasive.

Una ricerca sistematica degli studi sull'efficacia della scala OMS ha evidenziato difficoltà a effettuare metanalisi, ma ha riportato indici di efficacia

antalgica variabili dall'85-95% al 60-70% anche in ambienti specialistici di oncologia; gli studi che riportano un'efficacia > 90% sono riferiti a una popolazione ove nel 75% dei casi il dolore è lieve-moderato.

Di fronte a una condizione dolorosa che non risponde ai trattamenti vi sono ancora oggi molte incertezze su quale sia il ruolo del tipo di dolore, della tolleranza, della sensibilità agli oppiacei, della progressione di malattia e della via di somministrazione.

Differenze interindividuali nei processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione degli oppiacei possono determinare effetti clinici diversi in termini sia di livello di analgesia sia di sintomi collaterali, variabili da soggetto a soggetto per la stessa dose di farmaco. Questo fenomeno viene definito responsività ed è condizionato sia da fattori legati al paziente, tra cui le variabili genetiche relative all'espressione qualitativa e quantitativa dei diversi recettori per gli oppioidi, sia da fattori quali la tipologia del dolore (nocicettivo, neuropatico), sia dall'evoluzione della malattia. La responsività deve essere valutata utilizzando una serie di farmaci nelle loro diverse vie di somministrazione. In assenza di una risposta analgesica efficace deve essere sostituito il farmaco oppiaceo, variando, se necessario, anche la via di somministrazione.

Questa pratica prende il nome di "rotazione degli oppiacei" (vedi "La rotazione degli oppiacei") e si attua qualora vi sia un rapporto negativo tra efficacia analgesica ed effetti collaterali, ovvero si presenti tolleranza (l'incremento progressivo della dose di oppiaceo non genera più analgesia). La rotazione degli oppiacei trova particolare indicazione nella medicina palliativa, ove sono riportati indici di efficacia nel 70% dei casi.

Criteri per utilizzare farmaci del 1° e del 2° gradino della scala OMS

Nell'affrontare il dolore oncologico, come messo in evidenza in tutti i documenti dell'OMS, è necessaria una strategia lineare che, riconoscendo gli obiettivi prioritari, ne assicuri un raggiungimento tempestivo ed efficace.

- **Prevenzione della comparsa del dolore:** il dolore deve essere controllato con la somministrazione del farmaco a intervalli prefissati.

- **Somministrazione del farmaco attraverso la via più razionale** (di solito la via orale): ciò semplifica anche il compito del caregiver.
- **Personalizzazione della farmacoterapia:** il dosaggio, il tipo di farmaco e la via di somministrazione devono essere scelti in base alle esigenze del singolo paziente non soltanto in termini somatici, di tipo e intensità di dolore, ma anche psicologici e culturali.
- **Gradualità dell'approccio terapeutico:** dal 1986 l'OMS ha stilato la cosiddetta "scala analgesica a tre gradini", per descrivere un approccio farmacologico sequenziale proporzionato all'intensità del dolore.
- **Prevenzione degli effetti collaterali legati alla terapia.**

Seguendo questo schema si pone la questione dei criteri di scelta del farmaco adatto rispetto al tipo e all'intensità del dolore: è necessario affermare subito che l'orientamento attuale tende a mettere in secondo piano una rigida sequenzialità (FANS → oppiaceo per il dolore lieve-moderato → oppiaceo per il dolore grave) per privilegiare una prescrizione attenta all'intensità del dolore piuttosto che al "gradino" di partenza.

Queste considerazioni sono particolarmente pertinenti per quanto riguarda i FANS, che sono consigliati come primo approccio nel dolore lieve-moderato e come integrazione degli oppiacei nei gradini successivi, nel momento in cui il loro uso esclusivo perde efficacia.

Questa scelta non è considerata da tutti opportuna sia per una probabile scarsa efficacia dei FANS in presenza di un dolore grave, sia per le difficoltà di valutarne a lungo termine l'efficacia in associazione agli oppiacei a dosi crescenti.

Un impiego proponibile risulta essere invece quello di associare i FANS agli oppiacei in quei pazienti in cui la somministrazione si rivela clinicamente efficace, per consentire un minore incremento di dosaggio dell'oppiaceo stesso. Spesso è da considerare con attenzione l'eziopatogenesi del dolore: esempio classico è quello da metastasi ossee in cui gli alti livelli di prostaglandine possono giustificare un utilizzo precoce e costante dei FANS.

Alla luce delle considerazioni precedenti si comprende come sia proponibile, anche come primo approccio, l'impiego di quelli che sono definiti "oppiacei per il dolore lieve-moderato", soprattutto se sono riscontrabili controindicazioni significative all'impiego dei FANS (pazienti ultrasessantacinquenni, concomitante somministrazione di anticoagulanti o steroidi, anamnesi di ulcera gastroduodenale, insufficienza renale ecc.).

Un suggerimento pratico indica come importanti la tempestività di intervento (controllare il dolore fin da quando si presenta, senza inutili indugi) e uno stretto follow-up per correggere rapidamente la terapia in caso di ricomparsa del dolore.

Occorre peraltro non dimenticare che la ricomparsa di dolore può essere dovuta sia a sottodosaggio, sia a una scarsa compliance del paziente con errata assunzione, sia a un incremento della sensibilità nocicettiva, provocato dalla progressione del tumore.

Spesso l'impiego dei farmaci del "secondo gradino" riveste un ruolo limitato nel tempo, proprio per la progressione della malattia: le caratteristiche farmacologiche di queste molecole (essenzialmente codeina e tramadolo) suggeriscono, in caso di efficacia insoddisfacente, di passare rapidamente al "terzo gradino" evitando dolorose attese.

Si deve peraltro mettere in guardia dalla tendenza a considerare gli oppiacei "deboli" come farmaci poco rilevanti, non solo in termini di efficacia, ma anche di intensità di effetti collaterali, che possono invece essere problematici, soprattutto nell'anziano e a dosaggi relativamente elevati.

Come si inizia una terapia con farmaci oppiacei: la titolazione

La scelta di impiegare un oppiaceo per il controllo del dolore è dettata fondamentalmente dall'intensità del dolore stesso.

Dati della letteratura indicano che in presenza di dolore di intensità moderata-forte è opportuno saltare il 2° gradino OMS (oppiacei per il dolore debole), sottolineando come la scala analgesica non debba essere necessariamente percorsa in senso sequenziale.

Vi sono criteri che possono motivare la scelta di un certo tipo di oppiaceo rispetto a un altro, ma si rimanda per questo al capitolo relativo ai farmaci.

Per iniziare la terapia è opportuno comunque dare la preferenza alla via orale, in accordo con le indicazioni dell'OMS.

Uno dei principi cardine per l'utilizzo appropriato dei farmaci oppiacei riguarda il corretto processo di "titolazione" (*titration*). Il termine non ha il significato che usualmente riveste in farmacologia. In riferimento alla terapia con farmaci oppiacei, la titolazione definisce un processo in cinque fasi sequenziali il cui fine ultimo è l'ottimale controllo del dolore con il minimo degli effetti collaterali. Normalmente questa fase di titolazione dura pochi giorni.

Le cinque fasi sono:

- ricerca della giusta dose giornaliera;
- ricerca della giusta posologia;
- ricerca della via ottimale di somministrazione;
- controllo profilattico degli effetti indesiderati noti (presenti in tutti i pazienti);
- controllo degli effetti collaterali legati a quel paziente (non sempre presenti).

Ricerca della giusta dose di oppiaceo giornaliera

La quantità giornaliera di oppiaceo dipende da molti fattori che derivano fondamentalmente dal tipo di risposta di quel dato paziente e dal tipo di dolore (nocicettivo, neuropatico o sindrome mista).

Per identificare correttamente la dose giornaliera di oppiaceo occorre distinguere il caso in cui il paziente non ha mai fatto uso di farmaci oppiacei (paziente *naïve*) dal caso in cui il paziente sta già utilizzando oppiacei.

PAZIENTE NAÏVE (Scheda 14)

In questa fase, il metodo standard raccomandato dalla *European Association for Palliative Care* (EAPC) prevede di utilizzare un oppiaceo la cui formulazione farmaceutica consenta un rapido effetto. Nel caso degli oppiacei per il dolore moderato (tramadolo, codeina), si inizia in genere con una dose saggio (50 mg di tramadolo in gocce o compresse a rapido effetto

oppure codeina alla dose minima) e si valuta progressivamente l'efficacia nei giorni successivi aumentando del 30-50% la dose del giorno precedente. Quando si utilizzano farmaci oppiacei per il dolore forte, i farmaci adeguati per iniziare la terapia sono la morfina solfato in formulazione pronta (gocce, sciroppo, fiale) e l'oxicodeone in formulazione pronta, che in Italia è disponibile soltanto in associazione a paracetamolo.

Data la consuetudine ampiamente consolidata di utilizzare morfina a pronto rilascio per via orale, di seguito è descritto schematicamente il processo di titolazione raccomandato dall'EAPC.

Si inizia con 5 mg di morfina ogni 4 ore (se si utilizza morfina a pronto rilascio in gocce in soluzione 20% equivalgono a 4 gocce), concedendo una somministrazione serale doppia per non turbare il sonno del malato. Soltanto in caso di dolore molto forte la somministrazione può essere anticipata, anche a ogni ora. Al paziente viene richiesto di misurare il dolore (es. su una scala numerica) e di riportare il valore corrispondente su un foglio. Al secondo giorno il medico, in base al sollievo o meno dal dolore, modifica la posologia della singola assunzione di morfina (es. aumenta di 1-2 gocce nel caso il dolore sia ancora presente oppure diminuisce di 1-2 gocce nel caso di efficacia della terapia). In genere sono sufficienti alcuni giorni per conoscere la dose giornaliera in grado di controllare il dolore.

Questo metodo, ancorché valido e preciso, è spesso poco applicabile nel setting della Medicina Generale. Spesso il caregiver non è in grado di gestire la terapia ogni 4 ore e vi sono difficoltà a rispondere puntualmente all'eventuale bisogno del paziente quando insorgessero problemi. Un metodo alternativo, che si può suggerire per la sua praticità, consiste nell'utilizzare oppiacei per via orale a lento rilascio (morfina, oxicodeone, idromorfone), prescrivendo nel contempo un oppiaceo a rapido effetto (morfina a pronto rilascio oppure oxicodeone pronto). Si somministra il farmaco a lento rilascio alla dose minima ogni 12 ore e si spiega al paziente che in caso di dolore può utilizzare morfina a pronto rilascio (5 mg) oppure oxicodeone pronto (5 mg). Il dolore deve comunque essere misurato e il valore riportato nella cartella clinica. Dopo 2-3 giorni la somma delle dosi di farmaci oppiacei (sia a pronto rilascio, sia a lento rilascio) assunte giornalmente dal paziente costituisce la nuova dose giornaliera, che può essere facilmente calcolata, suddividendola in due somministrazioni (1 ogni 12 ore).

Può essere utile ricordare che nel processo di titolazione non è raccomandabile l'utilizzo dei farmaci transdermici, per la loro lenta cinetica iniziale che provoca ritardo nella comparsa dell'effetto analgesico; essi andrebbero riservati a pazienti con dolore controllato e stabile.

PAZIENTE GIÀ IN TERAPIA CON OPIACEI

I pazienti che già stanno assumendo un farmaco oppiaceo (es. oppiacei del 2° gradino OMS per un dolore moderato) hanno necessità di una dose di oppiaceo di partenza diversa da coloro che invece sono *naïve*.

È necessario ricercare la dose equianalgesica attraverso l'aiuto di tabelle (*Tabelle 12 e 13*) che riportano per ogni oppiaceo la quantità di farmaco necessaria per ottenere lo stesso effetto analgesico di un farmaco di riferimento (generalmente la morfina solfato per via orale) (*Scheda 15*).

La corrispondenza di queste tabelle è ritenuta indicativa e non ha valore assoluto, anche in considerazione del frequente trattamento multifarmacologico di questi pazienti.

È così possibile trovare la dose equianalgesica del nuovo farmaco, che ovviamente andrà incrementata del 30-50% nel caso di dolore non controllato dalla precedente terapia.

Ricerca della giusta posologia

Ogni farmaco ha una sua cinetica che ne condiziona lo schema posologico. Tuttavia, la posologia consigliata, determinata sostanzialmente dall'emivita del farmaco, non sempre trova corrispondenza con l'efficacia clinica o con gli aggiustamenti della dose giornaliera. Secondo il principio della personalizzazione della terapia e con attenzione ai dettagli che favoriscono una migliore compliance del paziente, in alcuni casi è utile e opportuno utilizzare schemi posologici diversi da quelli consigliati. È il caso della già citata doppia dose serale di morfina a pronto rilascio, per evitare di svegliare il paziente dopo 4 ore, oppure della somministrazione dei farmaci oppiacei a rilascio modificato somministrati ogni 8 ore in luogo delle 12 ore previste, oppure ancora dei farmaci transdermici che possono essere sostituiti prima della data indicata, per condizioni legate al paziente che ne aumentano l'assorbimento o il catabolismo.

Ricerca della via ottimale di somministrazione

La scelta delle vie di somministrazione è condizionata dalle preferenze che il paziente manifesta e dalle sue condizioni cliniche. Il paziente può preferire, per esempio, un cerotto in luogo delle compresse, oppure le gocce in luogo della somministrazione parenterale.

Alcune condizioni legate al paziente, tuttavia, a volte rendono la scelta obbligata. Si è già detto che l'impiego dei cerotti non è consigliato per il processo di titolazione, ma lo stesso può valere nella fase terminale, a causa di una scarsa sanguificazione cutanea periferica, a una frequente presenza di febbri-cola, ma soprattutto di una scarsa maneggevolezza nella modifica del dosaggio. Un'ulteriore fattore che condiziona la scelta del farmaco o della via di somministrazione, indipendentemente dalla volontà del paziente, è rappresentato dalla disfagia parziale o assoluta (indicazione ai farmaci transdermici o parenterali) oppure ancora dalla presenza di massivi edemi periferici che rende necessario scegliere la via di somministrazione orale o endovenosa.

Controllo profilattico degli effetti indesiderati noti (ovvero presenti quasi costantemente in tutti i pazienti)

Vi sono effetti collaterali intrinsecamente legati al meccanismo d'azione dei farmaci oppiacei e che si manifestano fin da subito in tutti i pazienti. Inoltre, alcune raccomandazioni da dare ai pazienti risultano così importanti, al fine di evitare molti effetti collaterali, che è necessario esplicitarle all'inizio della terapia e ricordarle nel suo prosieguo. L'informazione del paziente rispetto agli effetti collaterali è la premessa per una migliore aderenza alla terapia. Le principali raccomandazioni sono:

- idratazione. Raccomandare un adeguato apporto di liquidi onde evitare la disidratazione, condizione certa per l'instaurarsi di alcuni tra i più frequenti effetti collaterali degli oppiacei: nausea, stipsi, vertigini, confusione mentale;
- prevenzione della stipsi indotta da oppiacei (Opioid-Induced Constipation, OIC). È un evento costante e, da subito, al momento della prescrizione del farmaco oppiaceo si rende necessario prevedere una strategia anti-stipsi. Il modo più semplice per prevenire l'OIC è la somministrazione di un lassativo, tuttavia la stipsi in alcuni casi si può instaurare ugualmente, pertanto

occorre affrontare il problema con una serie di provvedimenti graduali, utilizzando se necessario anche farmaci specifici recentemente introdotti nel prontuario farmaceutico italiano (metaltrexone);

- nausea-vomito. Pur non essendo da tutti condiviso il trattamento profilattico della nausea e del vomito, in quanto non costantemente presenti, in alcuni selezionati pazienti restii alla somministrazione di oppiaceo è meglio utilizzare in via profilattica un farmaco antinausea (metoclopramide, domperidone, levopromazina ecc.).

Controllo degli effetti indesiderati legati a specifici pazienti

Alcuni pazienti manifestano effetti collaterali quali nausea e vomito, prurito, sindromi vertiginose, senso di obnubilamento del sensorio, fino al delirio e alla confusione mentale.

L'operazione di titolazione del farmaco oppiaceo non può ritenersi conclusa fino a quando questi effetti indesiderati non siano stati controllati adeguatamente.

La dose di salvataggio ("rescue dose")

Con il termine delle fasi di titolazione il paziente dovrebbe avere controllato sia il dolore, sia gli effetti collaterali. Per fronteggiare il dolore che si può manifestare durante il corso delle cure è bene che il paziente abbia a disposizione una dose aggiuntiva di farmaco oppiaceo (dose di salvataggio). La dose di salvataggio è una dose fissa che dipende dal tipo di oppiaceo utilizzato. Va da sé che sono idonei solo gli oppiacei ad azione rapida (morfina fiale, morfina a pronto rilascio per via orale, oxicodone pronto, fentanyl trans mucoso/trasnasale). Nel caso della morfina ad azione pronta per via orale, la dose di salvataggio corrisponde a 1/5-1/6 della dose giornaliera di morfina per via orale calcolata con le tabelle di equianalgesia (vedi *Tabelle 12 e 13*).

A scopo esemplificativo, se la dose giornaliera di un qualsiasi oppiaceo corrisponde a 180 mg di morfina solfato per via orale, la dose di salvataggio sarà di 30 mg di morfina a pronto rilascio per via orale ($180/6 = 30$), oppure di una fiala di morfina cloridrato sottocute (sc) [$30 \text{ mg morfina solfato}/3 = 10 \text{ mg di morfina cloridrato fiale}$].

Tabella 12. Metodo per trovare la dose equianalgescica di morfina per via orale

Codeina 30 mg	Divido per 10	Morfina = 3 mg
Tramadol 100 mg	Divido per 5	Morfina = 20 mg
Morfina fiale 10 mg	Moltiplico per 3	Morfina = 30 mg
Oxicodone 5 mg	Moltiplico per 2	Morfina = 10 mg
Idromorfone 4 mg	Moltiplico per 5	Morfina = 20 mg
Buprenorfina 35 µg/h	-	Morfina = 60 mg/die
Tapentadol 100	Divido per 3 (circa)	Morfina = 30 mg
Fentanyl 25 µg/h	-	Morfina = 60 mg/die

Tabella 13. Metodo per trovare la dose equianalgescica di morfina per via orale a...

Morfina 30 mg	Divido per 3	Morfina fiale 10 mg
Morfina 30 mg	Divido per 2	Oxicodone 15 mg
Morfina 30 mg	Moltiplico per 3 (circa)	Tapentadol 100
Morfina 20 mg	Divido per 5	Idromorfone 4 mg
Morfina 60 mg	-	Buprenorfina 35 µg/h = 1 cerotto
Morfina 60 mg	-	Fentanyl 25 µg/h = 1 cerotto

Per la formulazione ossicodone-naloxone si utilizzano le stesse equivalenze del solo Ossicodone

IL DOLORE EPISODICO INTENSO (DEI) O BREAKTHROUGH PAIN (BP)

Definizione

Con il termine Dolore Episodico Intenso (DEI) o Breakthrough Pain (BP) s'intende un aumento improvviso e di norma non prevedibile del dolore, in un paziente in trattamento con dolore di base ben controllato. Questa precisazione è molto importante perché esclude tutti quei dolori che compaiono nelle fasi di titolazione.

Esso può essere causato da movimenti (dolore incidente) oppure scatenato da colpi di tosse, cambi di posizione, distensione delle vie urinarie o intestinali.

In molti casi non viene riconosciuta una vera e propria causa (DEI idiopatico).

Un recente studio prospettico, multicentrico, longitudinale, che ha reclutato 1801 pazienti in 110 Centri italiani, ha dimostrato che il DEI era presente nel 48,2% dei pazienti oncologici osservati, con una mediana di 2,6

attacchi/die e correlava con una prognosi peggiore. Lo studio, inoltre, ha dimostrato nell'analisi multivariata una correlazione significativa della presenza di DEI con l'età < 50 anni, la presenza di dolore neuropatico, il tipo di tumore (maggiore probabilità per pazienti affetti da tumore allo stomaco, distretto ORL e apparato genitourinario), mentre la presenza di metastasi ossee non costituiva, in questa casistica, un elemento di maggiore rischio.

La letteratura è in realtà molto discordante in relazione alla prevalenza del DEI, in quanto non esiste una definizione univoca e condivisa. Le caratteristiche del DEI sono: dolore improvviso, di notevole intensità, lancinante, bruciante (il paziente riferisce spesso che se il dolore fosse durato ancora un poco non sarebbe stato in grado di sopportarlo). La sede spesso è quella del dolore di base, è prevalentemente notturno e la durata è breve (è raro che duri più di 30 minuti; nella maggioranza dei casi la durata è di 10-20 minuti). Si associa spesso ad ansia, nausea e depressione.

Un particolare DEI ha le caratteristiche del dolore incidente, ovvero è scatenato da semplici movimenti (farsi la barba, lavarsi, vestirsi, camminare, masticare ecc.). Cause scatenanti possono essere: metastasi ossee, compressione di strutture nervose, ostruzione di visceri cavi, lesioni del cavo orale, lesioni cutanee da infiltrazione dei tessuti molli.

Il DEI mina fortemente la qualità di vita, quindi il suo trattamento è una priorità clinica ed etica. La gestione ottimale del dolore episodico si potrà raggiungere solo superando gli ostacoli rappresentati da atteggiamenti non corretti e ancora abbastanza diffusi sia tra i pazienti, sia tra gli operatori sanitari. Tra questi pregiudizi figurano la convinzione dei malati (e dei medici!) di dover sopportare come ineludibile condanna le crisi di dolore acuto, dopo che è stata instaurata la terapia antalgica di base.

Caratteristiche del DEI

Caratteristiche che tendono a escludere che il dolore sia un dolore episodico

- Prossimità temporale con la dose successiva del farmaco.
- Esordio lento e durata maggiore di 30 minuti.
- Dolore da compressione midollare (neuropatico parossistico).

- Dolore in cui si riconosce una causa (mucosite, neuropatie periferiche, mioclonie).

Caratteristiche che tendono a confermare che il dolore sia un dolore episodico

- Nessun rapporto con i tempi di somministrazione del farmaco di base.
- Esordio rapido (pochi minuti).
- Dolore di tipo incidente in paziente con metastasi ossee.

Trattamento del DEI

Il DEI può prevedere due schemi di trattamento:

- Aumento della dose giornaliera di oppiaceo. Di fatto questa opzione si utilizza solo quando vi è nel contempo la necessità di favorire una maggiore sedazione del malato. Infatti può esporre il paziente a un sovradosaggio relativo, con tutto ciò che ne consegue.
- Somministrazione di farmaci ad hoc al momento del bisogno. Questa è la via senza dubbio più praticata, anche se occorre discriminare tra dolore epi sodico di tipo incidente (quindi prevedibile) e dolore episodico improvviso e imprevedibile. Infatti, nel caso di dolore episodico imprevedibile occorre agire da subito con farmaci a rapidissima azione (a seconda della molecola già in uso si può utilizzare la via iniettiva con morfina – fentanyl – buprenorfina fiale, oppure le formulazioni degli oppioidi definiti ROO a base di fentanyl per via transmurale/Transnasale), poiché altrimenti si rischia che il farmaco non controlli il dolore acuto, ma manifesti il suo effetto quando ormai il dolore si è spontaneamente risolto. Per contro, se il dolore è prevedibile (es. nel caso esso sia scatenato da movimenti o spostamenti) si può somministrare un oppiaceo pronto, la cui azione si manifesta nell'arco di 30 minuti. In questo caso il farmaco va assunto 30 minuti prima di spostare il malato o di quando il malato decide di alzarsi. Generalmente viene utilizzata la stessa dose di morfina a rapido rilascio che viene impiegata ogni 4 ore, cioè un sesto della dose giornaliera complessiva di morfina.

A scopo esemplificativo, se il malato è in terapia con morfina solfato 180 mg/die (90 mg ogni 12 ore), la dose extra potrà essere 30 mg di morfina a pronto rilascio, ovvero 24 gocce della soluzione orale oppure 1 flaconcino da 30 mg.

Volendo utilizzare oxicodone, la dose di salvataggio corrisponde a 1/4 della dose giornaliera.

La somministrazione di morfina per via endovenosa o sottocutanea oppure l'utilizzo di fentanyl trans mucoso/trasnasale, farmaci che per la particolare via di somministrazione sono molto rapidi ad agire, comporta qualche precisazione.

Per la morfina parenterale si calcola la dose conoscendo il rapporto morfina orale/morfina parenterale (2,5-3:1), pertanto si utilizzerà una fiala di morfina da 10 mg. Per i pazienti nei quali la somministrazione dei farmaci oppiacei avviene tramite pompa (elastomera, a siringa ecc.), una possibilità è l'utilizzo di dispositivi che permettono l'iniezione aggiuntiva di farmaco, per via sottocutanea o endovenosa, da parte dello stesso paziente (*Patient Controlled Analgesia*, PCA; vedi paragrafo seguente).

Trattamento del DEI :Morfina e.v. o s.c. a 1/6 della dose giornaliera equivalente di oppiaceo; oppure uno dei Rapid Onset Opioids (ROO) Fentanyl orosolubile (OTFC, buccale, sub-linguale) iniziando con 100 mcg e poi incrementando all'episodio successivo, se necessario. Con le formulazioni intranasali (soluzione, pectinato-) si inizia con 50 mcg in una narice, aumentando secondo necessità agli episodi successivi, seguendo la scala di concentrazioni disponibili (50, 100 mcg, vedi anche foglio illustrativo). Se non si raggiunge adeguata analgesia, una seconda somministrazione di uguale concentrazione può essere somministrata non prima di 15 minuti. Le formulazioni intranasali richiedono particolare istruzione d'uso al paziente e caregiver, e vanno utilizzate con cautela a domicilio.

Per poter assumere fentanyl orosolubile o inalatorio, i pazienti devono assumere almeno una dose equianalgesica di morfina 60 mg al dì.

Prevenzione del BTcP prevedibile (da movimenti programmabili come igiene, spostamenti per i pasti, andare in bagno, andare a fare esami): 30' prima dell'azione prevista somministrare Morfina e.v/s.c (pazienti ricove-

rati) oppure Morfina orale a rapida azione a 1/6 della dose giornaliera degli oppioidi in corso.

È da ricordare che nel DEI può essere utilizzato qualsiasi oppiaceo a rapido effetto, indipendentemente dal farmaco oppiaceo impiegato per la terapia di base.

Analgesia controllata dal paziente

In questo contesto va fatto cenno alla tecnica di “analgesia controllata dal paziente” (Patient Controlled Analgesia, PCA), che si avvale dell’uso di pompe d’infusione elastomeriche, meccaniche o elettroniche e consente al paziente di porre sollievo al suo dolore mediante l’autosomministrazione del farmaco analgesico oppiaceo

Tali dispositivi consentono sia la somministrazione di un bolo di farmaco solo al bisogno sia l’infusione continua più un bolo al bisogno.

Questa tecnica è particolarmente importante nel controllo del dolore incidente, allorché le dosi di farmaco, utili al controllo del dolore “a riposo”, diventano inefficaci. In tal caso la possibilità di autosomministrazione di una dose extra, al bisogno, può consentire al paziente un buon controllo del proprio dolore, valorizzandone l’autonomia.

Ovviamente questi dispositivi devono essere programmati da personale sanitario esperto e soprattutto devono essere affidati a pazienti capaci di autocontrollo, in grado quindi di utilizzare adeguatamente tali sistemi.

LA ROTAZIONE DEGLI OPIACEI

In caso di insorgenza di effetti collaterali durante il trattamento con morfina o con altri farmaci oppiacei, escluse eventuali altre concause che ne giustifichino la comparsa, si può adottare una serie di interventi tesi a migliorare il bilancio tra analgesia ed effetti collaterali.

- Riduzione della dose.
- Idratazione del paziente per evitare l’accumulo dei metaboliti attivi.
- Riduzione delle associazioni farmacologiche.
- Somministrazione di eventuali farmaci adiuvanti.

- Cambio della via di somministrazione.
- Cambio del tipo di oppiaceo (rotazione degli oppiacei).

Rotazione è il termine più utilizzato per indicare la sostituzione di un oppiaceo con un altro. Le motivazioni per cui si ricorre, nella pratica clinica, alla rotazione degli oppiacei sono:

- presenza di effetti collaterali non controllabili;
- analgesia inadeguata nonostante l'incremento del dosaggio;
- sviluppo di tolleranza al farmaco.

A scopo esemplificativo, l'utilizzo dei farmaci transdermici, in situazioni in cui vi è un buon controllo del dolore e il paziente è stabilizzato, può essere maggiormente gradito al paziente e presentare minori effetti indesiderati, specialmente riguardanti il tratto gastroenterico.

Può essere necessario scegliere di cambiare l'oppiaceo per l'insorgenza di insufficienza renale o di dolore neuropatico, oppure perché incrementando la dose del farmaco in uso si manifestano effetti indesiderati intollerabili per il paziente.

Nella rotazione degli oppiacei deve essere considerata l'equianalgesia tra i diversi oppiacei (vedi Tabelle 12 e 13). Le tabelle equianalgesiche trovano impiego nella scelta del dosaggio senza incorrere in errori di sotto- o sovra-dosaggio, ma si rammenta che esse forniscono indicazioni solo orientative e non vincolanti.

Esempi di rotazione tra farmaci oppiacei

Da morfina a metadone

Sebbene il metadone sia un eccellente farmaco oppiaceo, il suo uso abituale nella terapia desensibilizzante dei pazienti tossicodipendenti e la sua relativa minore maneggevolezza lo rendono assai poco utilizzato nei pazienti oncologici. Tuttavia, si ricorda che il metadone non ha un rapporto equianalgesico costante con la morfina: esso dipende, infatti, dal dosaggio precedentemente assunto dal paziente; pertanto è quattro volte più potente per dosi di morfina tra 30 e 90 mg/die, otto volte più potente per dosi di morfina tra 90 e 300 mg/die, 12 volte più potente per dosi di morfina superiori a 300 mg/die (Tabella 14).

Tabella 14. *Rapporto equianalgesico tra morfina a metadone*

Morfina: dose giornaliera rispetto a morfina	
< 90 mg	4:1
90-300 mg	8:1
> 300 mg	12:1

È raccomandabile che la rotazione degli oppiacei sia compiuta da soggetti esperti nella gestione della terapia del dolore, soprattutto in caso di switch morfina-metadone, o comunque in stretta collaborazione tra MMG e medico specialista.

Da morfina a buprenorfina TTS

È il caso di un paziente che non tollera la morfina per problemi gastrointestinali (nausea, vomito, costipazione), ma che ha un dolore stabilizzato, pertanto si desidera passare al prodotto transdermico, accettato volentieri dal paziente e gravato da minori effetti collaterali.

Dopo l'ultima somministrazione di morfina a lento rilascio (esempio 30 mg, una delle due dosi previste per somministrare 60 mg/die), si applica un cerotto da 35 µg/ora di buprenorfina. Tenendo conto che un cerotto da 35 µg/ora equivale a 60 mg/die di morfina solfato per os, la coda di effetto della morfina a lento rilascio può coprire la lenta ascesa della concentrazione plasmatica di buprenorfina. Questa fase può essere comunque supportata da dosi al bisogno di morfina a pronto rilascio (nel caso particolare circa 10 mg, 1/6 circa della dose quotidiana).

Da fentanyl TTS a morfina

La conversione da fentanyl a morfina può essere motivata dall'avvicinarsi della fase terminale. In questi casi è buona pratica clinica non utilizzare prodotti transdermici per le particolari condizioni di sanguificazione periferica del malato, che non garantiscono l'assorbimento transdermico, per la presenza spesso di febbre, che ne altera l'assorbimento e per la necessità di poter disporre di oppiacei rapidamente efficaci date le mutevoli condizioni del dolore. Un paziente che riceve 50 µg/ora di fentanyl rimuoverà il cerotto e contemporaneamente riceverà la prima somministrazione di morfina a lento rilascio (60 mg) con un dosaggio totale giornaliero

di 120 mg calcolato con le tabelle equianalgesiche, in modo da sovrapporre rispettivamente le farmacocinetiche di uscita e di entrata dei due farmaci.

IL DOLORE DA METASTASI OSSEE

Caratteristiche

Il dolore da metastasi ossee è un dolore particolarmente difficile da controllare, per la frequente multifocalità, l'intensità severa, accentuata in genere con i movimenti (cosiddetto dolore incidente) e il forte impatto sulla qualità di vita del paziente. Inoltre, i meccanismi eziopatogenetici alla base del dolore osseo sono molteplici, con componenti legate al cancro e all'osso. Questo dolore rappresenta circa la metà dei casi di dolore neoplastico e il rachide è la sede più frequentemente coinvolta. In genere si sviluppa gradualmente ed è di tipo sordo, profondo, persistente e localizzato. Il quadro clinico è complesso anche per le frequenti complicanze legate alle localizzazioni scheletriche del tumore: fratture patologiche, compressione midollare, ipercalcemia e depressione delle serie emopoietiche. Il dolore osseo è causato più frequentemente da metastasi da carcinoma della mammella, del rene, della prostata, del polmone o dalle localizzazioni di mieloma multiplo.

Le sindromi dolorose possono essere sia di tipo nocicettivo (stimolazione dei recettori del dolore presenti nel periostio, nell'osso trabecolare, nel midollo osseo e in sede perivasale, da parte di sostanze prodotte sia dalle cellule tumorali sia dalle cellule immunocompetenti dell'ospite) che di tipo neuropatico; frequente è il dolore incidente causato dai movimenti del paziente.

L'insorgenza di un nuovo dolore scheletrico richiede accertamenti specifici (scintigrafia ossea o Rx mirata, in prima battuta) ed esami ematochimici, al fine di prevenire eventuali complicanze.

Trattamento farmacologico

Il trattamento del dolore causato da localizzazioni scheletriche del cancro, oltre che della terapia analgesica classica (alla quale si rinvia), si avvale di una serie di altri presidi specifici e di una valutazione ortopedica per even-

tuale busto, corsetto o altri presidi di supporto alla funzionalità del distretto scheletrico interessato.

Dal punto di vista clinico, in presenza di dolore imputabile a localizzazioni scheletriche è importante differenziare il dolore nocicettivo da quello neuropatico, essendo diversa la sensibilità dei due tipi di dolore ai farmaci analgesici e pertanto anche il programma terapeutico da attuare. Tale distinzione può essere effettuata sulla base di: anamnesi, descrizione delle caratteristiche e dell'andamento temporale del dolore, presenza o meno di segni neurologici e degli esami strumentali disponibili.

Bisfosfonati

Questa categoria di farmaci ha un ruolo importante nel trattamento delle metastasi osteolitiche, in associazione alle terapie convenzionali: terapia analgesica appropriata, radioterapia, chemioterapia palliativa, eventuali procedure chirurgiche. I bisfosfonati oggi disponibili sono numerosi e caratterizzati da una più o meno forte capacità di inibizione dell'attività osteoclastica, correlata alla loro affinità per la componente minerale dell'osso. Questo giustifica l'efficacia diversa delle varie molecole. Una recente revisione di 30 studi randomizzati conclude che i bisfosfonati sono efficaci nel sollievo del dolore, specie in associazione alla terapia analgesica e alla radioterapia. Il capostipite dei bisfosfonati di terza generazione è l'acido zoledronico, che si è dimostrato 800 volte più potente del pamidronato nell'inibire il riassorbimento osseo; oltre che sugli osteoclasti l'acido zoledronico ha dimostrato di esercitare un'azione su alcuni tipi di cellule tumorali, determinando non solo un effetto analgesico, ma anche antitumorale. In particolare, studi *in vitro* hanno dimostrato la capacità dell'acido zoledronico di inibire la produzione di IL-6 e indurre apoptosi delle plasmacellule tumorali. Altri studi hanno dimostrato un effetto sinergico dell'acido zoledronico con alcuni chemioterapici (in particolare paclitaxel e tamoxifene), oltre a un effetto antiangiogenico. Nelle metastasi da carcinoma della mammella e della prostata e nel mieloma multiplo, l'acido zoledronico ha dimostrato di diminuire in modo significativo gli eventi scheletrici e aumentare il tempo alla progressione, con diminuzione della necessità di ricorrere ad altre procedure (radioterapia o chirurgia ortopedica). Una recente revisione conferma l'efficacia dell'acido zoledronico nel diminuire in modo significativo

il dolore da metastasi ossee, osservata nei primi 3 mesi di trattamento e mantenuta nel tempo.

I bisfosfonati sono generalmente ben tollerati (possibile nausea e vomito); gli effetti indesiderati più frequenti sono una diminuzione della calcemia e una sindrome similinfluenzale che regredisce spontaneamente con la prosecuzione del trattamento.

Particolare attenzione va posta alla somministrazione in pazienti con insufficienza renale (quale può riscontrarsi nel mieloma multiplo), anziani o in trattamento con altri farmaci escreti per via renale (es. morfina). La somministrazione deve essere preceduta da una valutazione stomatologica, Rx, ortopantomica e istruzione del paziente per una corretta igiene orale, per la prevenzione di una seppur rara, ma molto grave e debilitante, complicanza legata a procedure dentarie in corso di trattamento: l'osteonecrosi mandibolare, la cui eziopatogenesi non è ancora del tutto chiara. Il trattamento è in genere lungo (1-2 anni). La *Tabella 15* riporta i dosaggi dei principali bisfosfonati nel trattamento del dolore oncologico.

I bisfosfonati non trovano indicazione nel dolore incidente.

Tabella 15. *Dosaggi dei principali bisfosfonati nel trattamento del dolore oncologico*

Clodronato (1^a generazione): 300 mg/die ev (in 500 ml di soluzione fisiologica) x 3-5 giorni.

Pamidronato (2^a generazione): 60-90 mg ev (in 250 ml di soluzione fisiologica in 2 ore) ogni 3-4 settimane.

Zoledronato (3^a generazione): 4 mg ev (in 100 ml) in 20 minuti ogni 3-4 settimane.

Aggiunta di calcio e vitamina D₃, se il paziente non è ipercalcemico.

Corticosteroidi

Sono indicati non tanto come farmaci analgesici, quanto per il loro rapido effetto antiedemigeno e antinfiammatorio, specie in caso di sospetta compressione midollare, nell'infiltrazione o compressione di fibre periferiche o strutture nervose centrali (ipertensione endocranica); trovano inoltre indicazione in corso di radioterapia per metastasi ossee. I corticosteroidi devono essere ridotti progressivamente alla fine del trattamento, evitando brusche interruzioni (effetto edemigeno della radioterapia). Gli effetti in-

desiderati più noti dei corticosteroidi sono iperglicemia, osteoporosi, danni gastrici e duodenali; da evitare l'uso prolungato. Il desametasone è il farmaco preferibile per i minori effetti di ritenzione idrica. Nella *Tabella 16* si riportano i dosaggi dei principali corticosteroidi nel trattamento del dolore oncologico.

Tabella 16. *Dosaggi dei principali corticosteroidi nel trattamento del dolore oncologico*

Desametasone: 4-8 mg 2-3 volte/die
Metilprednisolone: 16-32 mg 2-3 volte/die
Prednisone: 20-40 mg 2-3 volte/die

- Preferire la somministrazione per os
- Ultima somministrazione non più tardi delle 18.00
- Associare sempre un gastroprotettore e un antifungino (collutorio)
- Somministrare per brevi periodi

Radioterapia

La radioterapia trova indicazione a scopo palliativo per ridurre il dolore da metastasi ossee con controllo del sintomo nel 70-80% dei pazienti trattati, di cui il 25% ottiene un beneficio duraturo. La rapidità e l'entità dell'effetto antalgico sono indipendenti dalla severità del dolore, dalle dimensioni della massa tumorale e dalla radiosensibilità del tumore primitivo. Inoltre, il trattamento risulta efficace sia nelle lesioni osteolitiche sia in quelle osteoaddensanti. Dopo le prime applicazioni è frequente un aumento del dolore, causato dall'edema radioindotto e/o dalla possibile compressione sui tessuti sani limitrofi. L'entità dell'edema è correlata all'estensione della lesione e alla dose di radioterapia somministrata per frazione. Per tale motivo viene in genere associata una terapia cortisonica.

I vari tipi di frazionamento sembrano avere pari efficacia nel sollievo del dolore, con durata mediana della risposta variabile da 11 a 29 settimane. È necessario un inquadramento prognostico del malato per decidere se sia più opportuno proporre una dose singola o un trattamento frazionato che, pur determinando maggiori disagi al paziente, ha dimostrato una maggiore durata dell'effetto nel tempo. È importante ricordare che il tempo di latenza dell'efficacia del trattamento è mediamente di 4 settimane, specie in presenza di neoplasie poco radiosensibili.

In alcune neoplasie, e in relazione alle condizioni cliniche del paziente, è indicato il trattamento con radioisotopi (somministrazione per os o endovena) delle metastasi ossee dolorose e multifocali, con dolore non controllato dai trattamenti analgesici convenzionali e non complicato da fratture patologiche o compressioni midollari. La pancitopenia è l'effetto indesiderato principale e va tenuta in considerazione nella scelta prescrittiva.

Tecniche chirurgiche

Le nuove tecniche chirurgiche e i nuovi materiali disponibili permettono oggi interventi locali con notevole beneficio sul dolore e sulla qualità della vita dei pazienti. Tali metodiche trovano indicazione nel caso di metastasi vertebrali osteolitiche, in particolare del tratto dorso-lombare (sottoposte a maggiore carico) e nel dolore da frattura patologica. La finalità può essere radicale (asportazione in blocco della metastasi) o palliativa (sollevio dei sintomi). Obiettivo della chirurgia ortopedica non è solo il controllo del dolore, ma il recupero funzionale e la prevenzione delle complicanze. La sede delle metastasi è determinante per la scelta del tipo di intervento, come pure le condizioni generali del paziente e il tipo di malattia (lesione singola o lesioni multiple) oltre che la prognosi. Procedure di vertebroplastica o cifoplastica aiutano a stabilizzare la colonna e a ridurre il dolore, con beneficio sul dolore nel 70-85% dei casi. Altre tecniche di recente introduzione sono rappresentate da ricostruzioni e stabilizzazioni chirurgiche, lisi tumorali con radiofrequenza, embolizzazioni, ablazioni percutanee. Tali metodiche, la cui efficacia non è del tutto stabilita, devono essere attentamente valutate considerando vantaggi e svantaggi.

Tecniche antalgiche specialistiche

L'impiego delle procedure sopraindicate può necessitare dell'ausilio di tecniche specialistiche, quali l'uso di pratiche intraspinali e/o di blocchi nervosi, per facilitare il procedimento chirurgico-radioterapico in caso di dolore intenso e non controllabile. Gli stessi procedimenti possono infine divenire indispensabili qualora le procedure chirurgico-radioterapiche non siano state in grado di garantire un sollievo dal dolore sufficiente.

IL MALATO ONCOLOGICO NELLA FASE AVANZATA DI MALATTIA CON DOLORE

Specificità del dolore nella fase avanzata di malattia

“Non ho paura della morte, ho paura di soffrire” è una frase ricorrente, quasi un luogo comune, quando si affronta colloquialmente il percorso emotivo ed esistenziale della malattia oncologica. Divenuta minoritaria la dimensione religiosa, è cambiato l’atteggiamento che considera il dolore quale mezzo di ascesi e di espiatione collocandolo nel cammino verso la vita eterna. Resta allora soltanto la paura di una sofferenza priva di significato, l’angoscia di un’insopportabile perdita di libertà senza alcuna attesa ultraterrena.

In questi orizzonti la cura del dolore nella fase terminale della malattia oncologica richiede assai più di una tecnica medica: essa deve infatti riassumere il ruolo rassicurante di tutela della qualità della vita anche nelle situazioni di crisi in cui la sopravvivenza è in pericolo. Il cancro è la malattia cronica evolutiva più temuta e carica di risonanze simboliche, che peggiorano drammaticamente la percezione stessa del dolore riferendola non soltanto a un disturbo controllabile, ma facendone una questione di vita o di morte.

Nel corso degli ultimi decenni si sono affermate, su percorsi quasi paralleli, diverse specialità mediche e chirurgiche che hanno a che fare direttamente con i pazienti affetti da cancro, proprio a causa dell’ampia diffusione di questa patologia e dalla multiformità delle sue manifestazioni. La medicina è riuscita ad aumentare la durata della sopravvivenza, ma non altrettanto efficacemente la qualità di questa vita aggiunta.

Tutte le specialità, infatti, hanno concentrato l’attenzione sulla cura della malattia, lasciando quasi sempre in ombra la cura del malato quando le prospettive terapeutiche specifiche si esauriscono.

In questo scenario l’attenzione alla cura del dolore resta ampiamente carente, soprattutto nella fase in cui il malato si trova nella situazione di passaggio tra le cure attive e le cure palliative, in cui il dolore tende frequentemente a comparire o ad aumentare senza che esista un punto di riferimento certo.

In questo scenario la figura del MMG può rappresentare il collegamento prezioso sia sul piano professionale in senso stretto sia sul piano umano nella misura in cui sappia offrire un approccio efficace e competente al dolore oncologico in tutte le fasi della malattia ma, soprattutto, nella fase più avanzata. In questa fase finale il progetto assistenziale deve valorizzare la qualità della vita poggiando sui due capisaldi fondamentali: il prendersi cura della persona malata nella sua totalità, coinvolgendone la famiglia come oggetto e soggetto di cura, e il controllo attento e puntuale non solo del dolore, oggetto della nostra trattazione, ma anche degli altri sintomi disturbanti, riconoscendo attraverso adeguati strumenti clinici il momento in cui le terapie miranti alla guarigione o a un prolungamento significativo della vita sono improponibili e devono dunque lasciare spazio alle cure palliative. Non ci occuperemo ora della complessità delle cure palliative, se non per affermare che esse non potrebbero essere ritenute adeguate se non fossero completate da una tecnica medica competente e aggiornata, in grado di offrire prestazioni di elevato e costante livello a malati che, proprio perché hanno poco tempo da vivere, non possono e non devono perdere tempo.

In questa fase di malattia il controllo della sintomatologia dolorosa rappresenta la sfida più impegnativa: la preoccupazione, infatti, di curare il dolore è sempre stata presente nella medicina, sin dal tempo in cui questa cura era quasi l'unica possibile, ma è poi passata in secondo piano rispetto alla speranza di poter definitivamente rimuovere le cause del dolore. Si è però progressivamente compreso che la sopravvivenza alle malattie mortali è un obiettivo ancora lontano, mentre il dolore e la sofferenza dei malati sono quotidiani e attuali. La necessità di una cura del dolore nasce proprio dall'aspirazione a rendere sopportabile il percorso di vita tra il prevalere della malattia cronica evolutiva e la morte. Abbiamo affermato che la terapia del dolore oncologico è una pratica assolutamente necessaria nelle fasi avanzate di malattia, ma pure drammaticamente insufficiente a contenere la quantità di problemi che insorgono con la malattia mortale.

Il raggiungimento del controllo del dolore deve essere la preoccupazione prioritaria, che consente di accedere con maggiore serenità e convinzione alla relazione umana che deve improntare il prendersi cura del malato terminale: se, infatti, non riuscissimo almeno ad attenuare il dolore, con quale

credibilità potremmo proporci al malato e alla sua famiglia per affrontare la questione del morire in tutti i suoi risvolti?

La situazione che si presenta usualmente al medico che si confronta con il dolore della malattia oncologica in fase avanzata si può definire, secondo l'ormai nota intuizione di Cicely Saunders, come "dolore totale"; in esso confluiscono le sofferenze fisiche direttamente legate al corpo, quelle psicologiche (ansia, paura del futuro), quelle spirituali (non riuscire a dare senso alla vita che resta, sperimentare la dipendenza dagli altri), quelle religiose (temere per la propria fede, se c'è, o rimpiangerne la fragilità o la mancanza, i dubbi sulla vita oltre la vita terrena), quelle economiche (la scarsità di denaro, le cure costose), quelle burocratiche (tutte le pratiche sanitarie o previdenziali, le inevitabili "code" negli uffici), quelle sociali (la perdita di un ruolo sociale o familiare, la perdita del lavoro), quelle sanitarie (i veri o presunti ritardi diagnostici e terapeutici, la percezione di indifferenza o di ostilità da parte degli operatori). Risulta evidente da questo elenco, necessariamente sintetico, che sarebbe velleitario ritenere la cura del dolore un fatto esclusivamente sanitario, esaustivo dei bisogni del malato terminale; tuttavia occorre sottolineare, poiché soprattutto in Italia ciò non è ancora scontato, che il dolore oncologico deve essere curato con continuità e competenza in maniera proporzionata alla sua intensità e al suo andamento temporale.

Tutte le opportunità terapeutiche devono essere conosciute e utilizzate costantemente da parte dei medici, ma è importante che la loro disponibilità risulti nota ai pazienti e alle loro famiglie, quale strumento di speranza di una vita più serena e quale mezzo di legittima pressione sugli operatori per ottenerne l'ascolto; è necessario, infatti, superare il fatalismo che ancora è diffuso nei confronti del dolore da cancro come scotto inevitabile da pagare alla malattia, la quale non solo uccide, ma tormenta e deruba della vita ben prima della morte.

Il trattamento del dolore nella fase della terminalità prevede di utilizzare gli stessi principi precedentemente enunciati nel precedente paragrafo, mentre è utile riportare di seguito alcune peculiarità della valutazione/misurazione del dolore, dei possibili ed eventuali trattamenti polichemioterapici ai fini antalgici e della terapia non farmacologica.

La valutazione e la misurazione del dolore nel malato in fase avanzata di malattia

Nella fase avanzata di malattia il controllo del dolore non può essere avulso dalla contemporanea valutazione (e presa in carico) di una serie di sintomi, spesso presenti, che dal malato possono addirittura essere ritenuti più disturbanti del dolore stesso.

L'avvicinamento progressivo alla morte aggiunge all'obiettivo di controllare il sintomo dolore l'obiettivo di perseguire la migliore qualità di vita possibile in quel momento in quel malato.

Accanto alla valutazione dell'intensità del dolore hanno significato altri sintomi disturbanti che possono essere più o meno strettamente connessi con la terapia del dolore: nausea, vomito, alterazione del ritmo sonno-veglia, vertigini ecc.

Vi sono strumenti validati e completi per misurare tutte le componenti del "dolore totale", ma essi sono assai poco applicabili nella pratica quotidiana del MMG. Nell'ambito delle cure domiciliari, infatti, occorre utilizzare strumenti di assoluta semplicità, che tuttavia siano validati a livello internazionale e inoltre utilizzabili da tutti gli operatori che manifestino la più alta compliance possibile.

Nel 1998, l'americana Ruth McCorkle ha proposto una scala per la valutazione dei sintomi (Symptom Distress Scale, SDS), che è stata tradotta in italiano e applicata con successo da alcuni servizi di cure palliative domiciliari del nostro Paese e si differenzia da altri strumenti per la sua semplicità di utilizzo e il limitato tempo di compilazione (5-10 minuti).

La SDS è costituita da 13 items che comprendono i sintomi ritenuti causa di maggiore stress: la frequenza e l'intensità del dolore, la frequenza e l'intensità della nausea, l'appetito, la funzione intestinale, la stanchezza, la qualità del respiro, la tosse, l'insonnia, la concentrazione, l'aspetto e lo stato d'animo. Ciascun item è valutato con una scala di Likert a 5 indicatori (0 = nessun problema, 5 = massimo problema) [Tabella 17]. Gli items che riportano valori ≥ 3 segnalano un serio stress. Un punteggio totale ≥ 25 indica uno stress moderato, mentre punteggi > 33 segnalano un forte stress e necessitano di provvedimenti immediati.

Tabella 17. *Symptom Distress Scale (SDS)*

Items SDS	Punteggi				
	1	2	3	4	5
Dolore, frequenza					
Dolore, intensità					
Nausea, frequenza					
Nausea, intensità					
Appetito					
Funzione intestinale					
Stanchezza					
Respiro					
Tosse					
Insonnia					
Concentrazione					
Aspetto					
Stato d'animo					

Identificare i malati oncologici che in fase di progressione potrebbero ancora beneficiare di terapie oncologiche per il sollievo del dolore

Non vi è dubbio che nella fase metastatica gli outcomes del paziente, in particolare il dolore e la qualità di vita, devono costituire l'obiettivo prioritario nella gestione di tutti i tipi di tumore.

I dati di letteratura oggi disponibili rendono difficile quantizzare l'impatto del trattamento medico antitumorale sulla qualità di vita in generale e sul parametro dolore in particolare dei pazienti, rispetto a un trattamento antalgico, impostato in modo ottimale per tipo, intensità, durata e sede del dolore.

Negli ultimi anni sempre più frequentemente si parla di beneficio clinico, che valuta il dolore (misurandone l'intensità e il consumo di analgesici), insieme al performance status e al calo ponderale, per definire l'efficacia "palliativa" di alcuni farmaci chemioterapici. La notevole confusione terminologica presente in letteratura sulla definizione di beneficio clinico

rende però difficoltoso un giudizio definitivo sul reale impatto delle terapie mediche oncologiche (in particolare le seconde linee di trattamento e le successive) rispetto a una terapia di supporto ottimale, sulla qualità di vita e sul dolore del malato oncologico in fase avanzata di malattia.

Ciò che emerge a oggi dalla letteratura può essere così riassunto:

- l'utilizzo di scale validate *disease-oriented* che esplorano la qualità della vita, oltre che rilevare adeguatamente i bisogni, permettono una più accurata valutazione della prognosi, che deve sempre precedere la decisione di un eventuale trattamento antitumorale in fase avanzata;
- in presenza di malattia metastatica, l'utilizzo dei trattamenti medici sistemici presenta un livello di evidenza in genere forte e un grado di raccomandazione alto per la prima linea; scarsi oggi gli studi per un giudizio definitivo sulle successive linee di trattamento;
- il trattamento deve essere discusso e concordato con il paziente, dopo attenta informazione sui vantaggi e sulla tossicità dei trattamenti. A parità di efficacia, nella scelta della terapia si terrà conto della preferenza espressa dal malato a salvaguardia della sua qualità di vita. Si deve prevedere la valutazione della risposta tumorale, per eventualmente decidere di sospendere il trattamento in caso di progressione (evitando tossicità inutili);
- per le seconde e terze linee di trattamento, laddove siano presenti più opzioni la cui attività è nota (in particolare nel cancro di mammella, colon-retto, polmone, nei linfomi e nel mieloma), in rapporto alle caratteristiche biologiche della malattia e in relazione alle condizioni generali del paziente, può essere presa in considerazione una seconda linea di trattamento;
- per altri tipi di tumore nei quali le opzioni sono minori, o i trattamenti più tossici, e la malattia in fase di progressione generalmente ha un pesante impatto sul *performances status* e sulla qualità di vita (tumori ORL, urologici, ginecologici, stomaco, esofago, vie biliari, encefalo), si devono valutare accuratamente i vantaggi e gli svantaggi di un trattamento specifico, rispetto a una terapia di supporto ottimale (controllo del dolore, nutrizio-

- ne, stanchezza, dispnea ecc.).
- In nessun caso il trattamento antitumorale sostituisce una terapia antalgica, che deve essere impostata e iniziata valutando qualità, tipo e durata del dolore, indipendentemente dalla scelta della terapia antitumorale.

Trattamento non farmacologico del dolore in fase di progressione

Nell'affrontare questo argomento è necessario prima di tutto citare, rimandando ai relativi capitoli, i trattamenti non farmacologici, legati soprattutto alla cura del dolore da metastasi ossee o a invasione delle strutture nervose in cui trovano spazio, come noto, pratiche quali la radioterapia o l'uso di radioisotopi (vedi "Radioterapia"), o interventi specialistici algologici tra cui l'uso di tecniche neurolesive (vedi "Tecniche neurolesive") o di neuromodulazioni spinali ovvero interventi di ortopedia oncologica (vedi "Chirurgia ortopedica"), in varia misura palliativi, che possono ottenere il controllo del dolore; ugualmente si possono citare gli interventi chirurgici palliativi endoscopici o laparotomici in caso di stenosi o di occlusioni di visceri cavi.

Tuttavia, questi approcci evidentemente specialistici sono limitati a relativamente pochi pazienti.

Il campo più ampio di intervento non farmacologico sul dolore oncologico riguarda da un lato l'approccio fisioterapico quale adiuvante in situazioni di dolore concomitante a quello oncologico o, più spesso, di tipo psicologico che, nel caso del paziente oncologico in fase avanzata, non possono, se non assai raramente, essere alternativi al trattamento farmacologico.

Le tecniche di pertinenza psicologica sono numerose e la loro scelta è legata al livello di maturità dell'io: in caso di io saldo e strutturato si potranno scegliere tecniche immaginative o di ristrutturazione cognitiva. Nel caso in cui prevalgano le componenti di natura emotiva, ci si dovrà orientare verso un approccio corporeo quale il rilassamento; in ogni caso è indispensabile pianificare accuratamente l'intervento riconducendolo alla stretta dimensione soggettiva.

Tra le tecniche maggiormente utilizzate vi è il training autogeno, che consente, attraverso la focalizzazione sullo stato corporeo, di ottenere un buon

rilassamento psicofisico, arrivando anche a una lieve alterazione del livello di coscienza. Una qualche analogia presenta la tecnica di rilassamento progressivo, che attraverso l'individuazione di specifiche contrazioni muscolari ne scioglie progressivamente la tensione risalendo alla causa della tensione emotiva.

L'ipnosi agisce anch'essa producendo uno stato di coscienza alterato attraverso un processo dinamico che si differenzia sia dal sonno che dalla veglia, mirando a ottenere sia una dislocazione del dolore o una dislocazione temporale dello stesso abbreviandone la durata; l'ipnosi può produrre una diminuzione dell'ansia e della tensione muscolare.

Tecniche legate prevalentemente al lavoro sul pensiero sono la distrazione, che può essere efficace in caso di dolori non molto intensi spostando il focus da uno stimolo doloroso a un altro almeno neutro; la ristrutturazione cognitiva tende a modificare i processi cognitivi disfunzionali, correlati a immagini negative o addirittura catastrofiche e che sono spesso associati alla malattia e indirettamente alla percezione del dolore.

L'impiego, infine, di immagini o di metafore può permettere al paziente di proiettare il proprio dolore e di trasformarlo, proprio agendo su di esse piuttosto che sul dolore stesso: questa tecnica richiede la capacità del paziente di produrre immagini mentali.

QUANDO RICHIEDERE L'AIUTO DELLO SPECIALISTA ALGOLOGO

Premessa

In questi anni le conoscenze di terapia del dolore sono rapidamente aumentate e sono state messe a punto particolari procedure efficaci che devono essere riservate a pazienti con sindromi dolorose specifiche e/o complesse e alla consulenza del medico specialista (algologo).

L'intervento del medico specialista risulta essenziale per una buona riuscita del progetto terapeutico di controllo del dolore, sia nella soluzione di casi "difficili" sia nella consulenza dei casi in cui è possibile ottimizzare l'approccio utilizzando ciò che di meglio oggi la medicina offre.

Tecniche neurolesive

Queste tecniche hanno vissuto negli ultimi anni periodi di enfasi e altri di oblio. Esse consistono in lesioni al sistema nervoso (cordotomia percutanea, termorizotomia e rizotomie di vario genere, alcoolizzazione in particolare del ganglio celiaco) che hanno lo scopo di distruggere il tessuto nervoso (radici, gangli) invaso dal tumore. Queste tecniche oggi state notevolmente ridimensionate e le indicazioni sono abbastanza ridotte. Si tratta di tecniche altamente specialistiche che richiedono abilità esecutiva e che, nel complesso, secondo diversi autori riguardano meno del 5% dei malati oncologici in fase avanzata.

Con l'eccezione della tecnica di alcoolizzazione del ganglio celiaco, che in caso di indicazione deve essere precoce, poiché l'agire tardivamente può non portare benefici, l'atteggiamento corretto è impiegare queste metodiche solo dopo avere utilizzato al meglio le terapie farmacologiche attraverso le vie più semplici: orale, rettale, sottocutanea ed endovenosa.

Il compito del MMG e degli specialisti che hanno in cura la persona con dolore è quello di segnalare i casi più complessi e cioè:

- indicazione alle rizotomie, in particolare perineali per tumori invasivi del retto;
- indicazioni alle neurolesioni chimiche, in particolare del ganglio celiaco per dolori gastrici e/o pancreatici;
- termorizotomie del Gasser per nevralgie del trigemino;
- cordotomie percutanee per dolori incident monolaterali non controllabili in altro modo.

Casi particolari nella terapia con i farmaci oppiacei

L'uso dei farmaci oppiacei entra sempre più nella pratica quotidiana dei MMG. Vi sono tuttavia alcuni casi che sono di difficile soluzione, poiché ogni individuo richiede una personalizzazione del trattamento dovuta alle variazioni interindividuali che, nel caso degli oppiacei, sono estremamente ampie.

Infatti, non esiste un paziente con una farmacocinetica della morfina uguale a quella di un altro individuo e anche il fenomeno della tolleranza e gli stessi effetti indesiderati si possono manifestare in modo diverso.

La collaborazione con lo specialista è opportuna anche quando la refrattarietà del sintomo dolore e/o le sue particolari caratteristiche pongono indicazione all'utilizzo del metadone, che per il suo particolare profilo farmacocinetico necessita di particolare esperienza nella fase di titolazione.

Vie di somministrazione alternative per farmaci antalgici

La via di somministrazione spinale è sicuramente di esclusiva pertinenza specialistica, in particolare la via subaracnoidea. Attualmente, l'impianto sottocutaneo di pompe infusive con catetere endorachideo permette la gestione domiciliare del paziente.

Metodologia di somministrazione dei farmaci

Una particolare metodologia di somministrazione che sta trovando largo impiego è oggi la PCA. Si tratta di una metodica di grande interesse perché permette l'autogestione del paziente, che può autosomministrarsi il farmaco (solitamente infuso con una pompa elastomerica o elettronica). Lo specialista algologo può utilizzare pompe elettroniche programmabili in modo da impedire un abuso da parte del paziente, ma oggi esistono in commercio pompe a elastomeri munite del dispositivo per PCA.

Radioterapia antalgica (flash antalgico)

La radioterapia antalgica ha spesso un ruolo risolutore importante. Si tratta di identificare le situazioni che possono beneficiare di questa metodica, il cui uso oggi è sempre più importante, essendo state notevolmente raffinate le tecniche e quindi ridotti i danni che una volta erano frequenti e drammatici. Alcuni esempi di situazioni che possono beneficiare di trattamenti terapeutici radioterapici sono:

- dispnea da ostruzione del lume bronchiale;
- disfagia da invasione dell'esofago;
- emorragie vaginali e uterine;
- sindrome mediastinica (es. da ostruzione della vena cava superiore);
- compressione midollare;
- dolori da metastasi ossee.

Chirurgia ortopedica

La chirurgia ortopedica può essere risolutiva per situazioni veramente drammatiche, dove la qualità di vita diventerebbe disumana senza il ricorso alle tecniche ortopediche. Non si può certo pensare di affrontare mesi di sopravvivenza con una frattura patologica, che impedisce qualunque tipo di movimento e quindi di autonomia.

Attualmente nuove tecniche chirurgiche permettono, con interventi a minima invasività e per via percutanea, di stabilizzare crolli vertebrali (cifo-plastica, vertebroplastica ecc.). Un aspetto molto importante per il quale l'ortopedico può essere di grande aiuto è la prevenzione delle fratture patologiche. Esistono alcuni criteri che costituiscono indicazione a intervenire:

- lesione della corticale superiore ai 2,5 cm;
- distruzione della corticale superiore al 50% del diametro dell'osso;
- persistenza di dolore o segni di progressione dopo radioterapia.

Terapie fisiche e presidi ortesici

Le terapie fisiche antalgiche possono avere un grande valore di conforto per dolori minori, come per esempio le patologie concomitanti artrosiche nel paziente affetto da cancro o le malattie degenerative. È chiaro che ridurre o abolire anche piccoli dolori può essere di grande sollievo.

I presidi ortesici non sono da sottovalutare per la prevenzione delle complicanze gravi, quali metastasi ossee a rischio di frattura.

Il ricorso al fisiatra e quindi al fisioterapista in alcune situazioni, per esempio nelle situazioni a rischio di frattura sopramenzionate, è utile e opportuno.

Compressioni midollari metastatiche

Le compressioni midollari metastatiche rappresentano un'urgenza e vi è necessità di intervenire il più precocemente possibile perché ciò può essere determinante ai fini del controllo del dolore. Gli interventi possono essere radioterapici oppure neurochirurgici (laminectomia decompressiva).

Il compito del MMG è quello di essere vigile in quei pazienti nei quali la patologia è più facilmente predisponente a rischio di crollo e soprattutto sospettare la presenza di compressione midollare al fine di segnalare precocemente in modo che sia immediatamente trattata.

Alcune caratteristiche del dolore e la presenza di sintomi associati devono far sospettare l'estensione epidurale della malattia:

- dolore spinale in crescendo, soprattutto se preceduto da un dolore stabile;
- dolore aggravato dalla posizione supina che insorga a metà della notte;
- dolore aggravato dalla manovra di Valsalva, colpo di tosse;
- radicolopatia clinicamente definita.

Indicazioni alla terapia antalgica invasiva 8

William Raffaeli

Obiettivi di lettura

- Descrivere le procedure specialistiche di tipo invasivo che possono essere utili nel paziente con dolore cronico.
- Identificare i pazienti che potrebbero beneficiare di terapia invasiva (infiltrazioni, stimolazioni, cateteri peridurali, blocchi antalgici ecc.).

Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Conosci le procedure specialistiche invasive utilizzabili nella terapia del dolore?
- Quali sono le procedure invasive “minori” e “maggiori” attuabili in caso di dolore resistente alla terapia farmacologica?
- Sapresti descrivere i tipi e le indicazioni delle infiltrazioni farmacologiche articolari e dei blocchi nervosi?
- Sai in cosa consiste e quando si impiega la neuromodulazione farmacologica?
- Qual è l'obiettivo degli interventi neurolesivi? Con quali tecniche si possono attuare?

PREMESSA

Le tecniche invasive sono utilizzate quando le opzioni farmacologiche non offrono un'analgesia adeguata o inducono effetti collaterali insopportabili. Non sono necessariamente applicate solo dopo aver esaurito le strategie farmacologiche, perché possono perfettamente integrarsi ed essere complementari ai farmaci.

I piani terapeutici devono considerare ogni possibile soluzione, ovviamente nel rispetto di una progressione che tiene conto della lesività delle scelte attuate. In alcuni casi le tecniche invasive sono le uniche opzioni possibili e offrono una rapida soluzione del problema; in altri casi, come quelli caratterizzati da dolore cronico irreversibile, esse costituiscono una cura permanente del dolore di cui modulano i sistemi di conduzione.

In altri casi ancora, la limitata efficacia nel tempo richiede la stesura di un piano terapeutico in cui si preveda la ripetizione della procedura in base alla durata dell'effetto prodotto.

PROCEDURE INVASIVE “MINORI”

Le procedure minori possono essere attuate in regime ambulatoriale o di day-hospital e riguardano abitualmente tecniche infiltrative e tecniche di blocco nervoso periferico; richiedono una sala blocchi attrezzata e a volte la disponibilità di un intensificatore di brillanza.

Questa tipologia di procedure prevede la somministrazione “single shot” di farmaci nelle sedi di origine della patologia o lungo le vie nervose afferenti sensitive o efferenti simpatiche. Deve essere inoltre predisposta una struttura adeguata al controllo delle complicanze dovute in genere al farmaco, a errata procedura o a malformazioni anatomiche.

I blocchi nervosi consistono nell'interruzione della conduzione di un nervo periferico con un anestetico locale iniettato in prossimità dei tronchi nervosi. Il metodo è in grado di interrompere la nocicezione di qualsiasi intensità, consentendo quindi il controllo del dolore.

Procedure utilizzate

Di seguito sono fornite alcune indicazioni sulle procedure di uso routinario nella pratica di terapia antalgica, indicate in differenti stati patologici indipendentemente dalla malattia primaria.

Il MMG può richiederle dopo e durante una prescrizione farmacologica antalgica come opzione aggiuntiva, al fine di ottenere un risultato migliore o una più rapida soluzione del caso.

Infiltrazione

Intra-articolare o peri-articolare con anestetici, cortisonici, acido ialuronico ecc.

Indicazioni: patologie osteo-degenerative, enteropatie, malattie reumatiche.

Blocchi perinervosi a scopo diagnostico-terapeutico: farmaci anestetici associati a medicamento se vi è l'indicazione terapeutica

Indicazioni (quadri prevalenti): patologie del comparto posteriore vertebrale volte sia a stabilire la sede di origine del dolore (ruolo diagnostico) e il successo di un'eventuale neurolesione (scopo predittivo), sia a curare i processi infiammatori (scopo terapeutico).

Un esempio significativo è costituito dal blocco anestetico delle faccette articolari intervertebrali o del nervo afferente.

Nelle sindromi algiche lombari è difficile stabilire che cosa generi il dolore. L'iniezione di anestetico nella faccetta permette la diagnosi (così come nelle articolazioni sacroiliache o nel disco).

Nello stesso tempo il blocco anestetico dell'innervazione delle faccette permette di valutare il risultato antalgico di un successivo intervento di termolesione del nervo. Molti pazienti trovano sufficiente beneficio anche con il semplice blocco della faccetta ottenuto con corticosteroidi.

Neuromodulazione farmacologica: blocco regionale continuo con cateterismo spinale (attuazione in regime ambulatoriale o di day-hospital)

Consiste nell'introduzione nello spazio peridurale, al livello dermatomerico relativo alla patologia, di un piccolo catetere collegato a una porta di ingresso sottocutanea o a una pompa esterna di somministrazione.

Attraverso questi sistemi vengono iniettati farmaci come gli anestetici locali o i morfiniti. Necessità di un controllo per almeno 2 ore dopo l'esecuzione di test farmacologico con anestetico per verificarne l'esatta sede e prevenire l'inserimento di anestetico a livello intratecale, se non previsto.

Questi sistemi richiedono un'attiva collaborazione da parte del MMG sia per verificare l'integrità e pervietà dei cateteri, sia per quanto riguarda la pulizia e la sterilità delle parti del corpo interessate (dove è presente la porta di ingresso), sia per l'eventuale comparsa di complicanze neurologiche, di astinenza o infettive, sia per la dotazione farmacologica.

Indicazioni: dolore distrettuale (es. radicolopatia del rachide, ernia paraforaminale/metastasi), neuropatia erpetica-diabetica, crolli vertebrali in attesa di stabilizzazione, arterioptia necrotizzante, dolore da cancro distrettuale.

Obiettivo: mantenimento di una condizione di controllo del dolore per un periodo prolungato (settimane).

Blocchi del sistema nervoso autonomo a livello postganglionare

Inserzione di guanetidina (il farmaco non è disponibile in Italia e viene importato sotto la responsabilità del medico iniettore). Il farmaco depleta i terminali simpatici di noradrenalina, inducendo l'effetto di una simpaticolisi distrettuale.

Indicazioni: morbo/sindrome di Raynaud, *Complex Regional Pain Syndrome* (CRPS) tipo I (ex algodistrofia).

Cicli di trattamento ogni 20-30 giorni per 3-5 volte. Monitoraggio pressorio per possibile effetto ipotensivo generalizzato.

PROCEDURE INVASIVE "MAGGIORI"

Sono per lo più procedure di natura neuroablative o neuromodulative attuate con strumenti lasciati in sede a permanenza. Richiedono in genere un ricovero ordinario o in day-hospital e necessitano di competenze specialistiche documentate.

Procedure utilizzate

Tecniche di neurolesione

Si prefiggono di interrompere (utilizzando in genere la radiofrequenza), il più selettivamente possibile e in maniera duratura, le vie di conduzione dello stimolo algico al fine di impedire la percezione dello stesso. Obiettivo è la lesione delle fibre nocicettive con risparmio delle fibre afferenti per il tatto e la proprioccezione e delle fibre nervose efferenti motorie e simpatiche. Unica eccezione è rappresentata dalla lesione trigeminale retrogasseriana, dove devono essere coinvolte soprattutto le fibre tattili. Il bersaglio neuroanatomico può essere il I neurone (neurotomie viscerali e rizotomie spinali e craniche), la giunzione I-II neurone (*Dorsal Root Entry Zone*, DREZ), il II neurone (cordotomia) o il III-IV neurone (interventi psichirurgici). Tali tecniche non prevedono il mantenimento in sede di alcun strumento.

Termolesione percutanea a radiofrequenza

Differenti sono le strutture nervose che possono essere sottoposte a denervazione a radiofrequenza. La procedura operativa consiste nell'introduzione, in anestesia locale o generale (trigemino) sotto controllo fluoroscopico radiologico, di apposite sonde elettrificate in prossimità delle strutture nervose (gangli o rami terminali) che innervano il distretto patologico che genera dolore. La sonda permette di trasmettere corrente a radiofrequenza modulata per intensità che genera una termoablazione/denervazione. Obiettivi di queste procedure sono la riduzione persistente del dolore e il miglioramento della funzione sottesa al distretto trattato.

Le procedure più frequenti sono:

- *faccette vertebrali*: viene denervata la branca mediale del ramo dorsale del nervo spinale, nel canale di Lusk. Il trattamento si propone di togliere il dolore connesso alle patologie flogistico-degenerative delle faccette articolari vertebrali; si può attuare a livello cervicale, toracico e lombare. È indicato nelle patologie di natura osteodegenerativa-reumatica non responsive al trat-

tamento farmacologico o in caso di trattamento farmacologico efficace ma non tollerato a causa di effetti collaterali;

- *nevralgie ribelli a trattamenti farmacologici*: frequenti sono quelle attuate sul nervo grande occipitale (nevralgia di Arnold), con ottima efficacia per guarire la cefalea violenta nella sede posteriore del cranio oppure al nervo sovrascapolare per la spalla dolorosa con blocco funzionale ove non sia possibile la ricostruzione chirurgica, o ancora il nervo femoro-cutaneo laterale nella patologia denominata meralgia parestesica (neuropatia da intrappolamento del nervo femoro-cutaneo laterale che dà dolore alla coscia);
- *termorizotomia retrogasseriana trigeminale percutanea*: è indicata nelle nevralgie essenziali del trigemino. Consiste nel raggiungere la struttura nervosa detta ganglio di Gasser, posta all'interno della scatola cranica, da cui si dipartono i rami periferici che innervano il viso;
- *neurotomie viscerali*: plesso celiaco, nervi splanchnici; un dolore da cancro (es. del pancreas) determina lesioni dei nervi di pertinenza dei visceri colpiti.

Tecniche di neuromodulazione

Utilizzano modalità “conservative” che tendono a modulare la trasmissione dello stimolo doloroso intervenendo su quelle che sono le normali stazioni di modulazione dello stesso. Necessitano di strumenti posizionati a permanenza.

Nella modulazione del dolore è possibile utilizzare procedimenti di neuromodulazione elettrica con l'ausilio di elettrocateri [elettrostimolazione nervosa spinale (*Spinal Nerve Stimulation*, SNS); stimolazione nervosa periferica (*Peripheral Nerve Stimulation*, PNS)] o farmacologica attraverso l'iniezione di soluzioni di farmaci (infusione spinale di sostanze medicinali).

Obiettivo degli interventi neuromodulativi è l'interferenza mediante corrente o farmaci con il passaggio degli impulsi di tipo nocicettivo o parestesico (tattile) alla base del quadro clinico. I farmaci iniettati nel cana-

le vertebrale possono agire rapidamente offrendo un risultato a dosaggi nettamente inferiori a quelli utilizzati per via sistemica (con conseguente riduzione degli effetti collaterali).

Le tecniche di seguito descritte esigono competenze professionali ed è necessario documentare i percorsi di aggiornamento e formazione del personale medico e infermieristico coinvolto. Esse comprendono:

- *stimolazione del midollo spinale* (Spinal Cord Stimulation, SCS): è una tecnica ormai consolidata per il trattamento del dolore cronico; la stimolazione riduce il dolore e genera una sensazione di formicolio (parestesia) nella/e zona/e sofferente/i (*Scheda 16*).
- La SCS è attuata mediante il posizionamento di elettrocateri (uno o due) sul midollo spinale, collegati a un piccolo generatore di impulsi totalmente impiantabile (simile a un pacemaker cardiaco). Per quanto concerne i dispositivi, il sistema maggiormente impiegato è un'unità totalmente impiantata, che utilizza un generatore di impulsi e una batteria non ricaricabile/ricaricabile. Nel caso di batteria non ricaricabile, l'unità deve essere sostituita nel tempo (dopo 2-4 anni). La procedura definitiva avviene solo dopo averne verificato l'efficacia sul dolore, mediante un periodo di prova con un sistema temporaneo.
- Occorre porre attenzione al rischio infettivo (valutare se sono presenti segni di meningismo o ipertensione o pus periferici all'uscita del sistema dalla cute). I limiti posti dalla breve durata della batteria del generatore impiantato (2-3 anni) sono oggi superati da batterie ricaricabili che garantiscono una durata di 5-15 anni (*Scheda 17*);
- *stimolazione nervosa periferica* (Peripheral Nerve Stimulation, PNS) – *stimolazione sottocutanea*: in questa procedura l'elettrodo viene posizionato direttamente attorno o sul nervo periferico oppure al di sotto, nel sottocutaneo del distretto patologico.
- Il procedimento di PNS è scelto quando la sede patologica è sita in un distretto distale a bassa rappresentanza sul midollo (es. distretto distale del nervo surale oppure interno del cavo popliteo per una lesione post-artroscopia).

- L'intervento può essere attuato mediante procedura percutanea o meglio con esposizione del ramo nervoso e inserimento dell'elettrodo *in situ*. Questa modalità ha permesso di curare patologie neuropatiche di difficile soluzione (esiti di interventi per intrappolamento di nervi quali il mediano, il surale ecc.). Questa procedura così "banale" ha dato esiti molto positivi e forse la sua efficacia è legata alla capacità di modulare sedi ove si è creata una degenerazione delle piccole fibre terminali. La facilità di esecuzione permette di valutare senza rischi l'efficacia del trattamento prima di procedere ad altre scelte a maggiore rischio;
- *neuromodulazione spinale farmacologica* (Intrathecal Therapy, *ITT*): consiste nell'impiego di sistemi (pompe spinali) composti da un serbatoio totalmente impiantabile per i medicinali, collegato a cateteri inseriti nello spazio intraspinale. Le pompe spinali possono garantire la cessione delle soluzioni medicinali per mezzo di differenti meccanismi (meccanici o elettronici). La pratica è consolidata in tutti i centri specialistici. Per quanto riguarda i farmaci somministrati, si distinguono:
 - farmaci di prima scelta: prevalente è l'uso di oppioidi (morfina o altri) miscelati o meno ad anestetici (30%). L'indicazione è costituita da: dolore cronico intrattabile, oncologico e non oncologico [vasculopatie in fase avanzata/neuropatie periferiche post-erpetiche, diabetiche, post-attiniche, patologie del rachide quali la sindrome da fallimento chirurgico spinale (*Failed Back Surgery Syndrome*, FBSS), stenosi spinale];
 - farmaci di seconda scelta: ziconotide è un potentissimo analgesico per solo uso intratecale. È stato validato in molti studi ed è dotato di un importante effetto analgesico antinocicettivo per il trattamento del dolore cronico severo. È indicato per la cura di condizioni di dolore severo, attualmente senza alcuna possibilità di trattamento. Appartengono a tali condizioni morbose le sindromi dolorose da: herpes zoster con esiti deafferentativi; esiti di lesione cerebrali (ictus cerebrali); sindrome talamica; lesioni del midollo spinale da traumi o siringomielia/neurofibromato-

si; sclerosi multipla; arto fantasma. Buone risposte si sono avute anche nel dolore da FBSS e nel dolore oncologico. La molecola è un omega-conopeptide di 25 aminoacidi derivato dal veleno del gastropode marino *Conus magus*; appartiene a una nuova classe di composti non oppioidi, antagonisti dei canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo N (NCC), ai quali ziconotide si lega inibendoli e modulando la trasmissione spinale del dolore.

- Nei pazienti con spasticità viene utilizzato baclofene, un potente miorilassante ad azione centrale sui recettori gamma spinali, utilizzato per ridurre le contrazioni severe non responsive alla somministrazione orale di miorilassanti nelle forme di spasticità a eziogenesi cerebrale (sclerosi multipla) o spinale (mielollesi).

In queste procedure il ruolo del MMG è importante in quanto si possono verificare situazioni cliniche gravi.

I soggetti portatori di sistemi spinali a cessione farmacologica necessitano di un monitoraggio a tempi prestabiliti per valutare eventi critici-efficienza del sistema e quindi la possibilità di intervenire sui parametri impostati (controllo da parte del centro di riferimento).

Attenzione! I portatori di sistemi di tipo elettronico (es. Pompe Syncromed, Medtronic) non possono essere sottoposti a RMN. Nei portatori di pompe di tipo meccanico la procedura RMN può essere attuata se indispensabile, segnalandone la presenza al radiologo.

Tecniche invasive antalgiche che agiscono sul “pain generator”

Sono tecniche che permettono di togliere, o quanto meno di ridurre, il meccanismo di generazione del dolore.

- *Peridurolisi endoscopica/endoscopia chirurgica del rachide:* tecnica innovativa in cui sia la messa a punto sia la diffusione hanno visto l'Italia protagonista. Consiste nell'introdurre nello spazio spinale una videoguia in cui si inseriscono le fibre ottiche per la visione diretta delle strutture anatomiche e gli stru-

menti operativi (Fogarty e bisturi specifici quali il resaflex) per la rimozione o cura della patologia in essere (cicatrici-fibrosi). È una procedura diffusa in molti Paesi e con una significativa esperienza italiana.

Indicazioni: dolore persistente alla schiena e alle gambe con difficoltà deambulativa (claudicatio neurogena), causato da esiti di interventi sul rachide (FBSS) oppure da una stenosi del rachide secondaria a discopatie multisegmentarie in osteopatia lieve e/o listesi. Richiede un tempo di esecuzione di circa 40 minuti, in anestesia locale con sedazione, e permette la dimissione dopo 1 giorno. L'esito di guarigione prolungata è stimato nel 65-75% dei casi trattati.

- *Nucleoplastica/anuloplastica:* procedure volte a determinare un controllo del dolore in patologie del disco intervertebrale (ernia/*bulging*). La nucleoplastica (o coablazione) agisce tramite la riduzione della pressione intradiscale per mezzo di aspirazione/dissoluzione del nucleo polposi; essa ha sostituito in circostanze ben definite (mantenimento di integrità del disco ecc.) l'intervento chirurgico tradizionale (discectomia) nei pazienti con sciatalgia secondaria a ernia del disco senza presenza di deficit motori e refrattari a un adeguato programma di trattamento conservativo.

Questa procedura può essere attuata a livello sia cervicale sia lombare. La procedura di anuloplastica (*IntraDiscal Electrothermal Therapy*, IDET) è riservata invece ai pazienti con dolore cronico da degenerazione del disco (disco nero). Sono ambedue tecniche percutanee, che si effettuano in anestesia locale e permettono dimissioni in 1 giorno. La *Food and Drug Administration* (FDA) americana le ha autorizzate fin dal 1998-1999.

- *Cifoplastica/vertebroplastica:* procedura che trova indicazione nelle lesioni vertebrali traumatiche, osteoporotiche, neoplastiche e che consiste nella stabilizzazione della frattura vertebrale e nel tentativo di correzione del danno indotto (*Schede 18 e 19*).

- *Nuove tecniche percutanee nel trattamento del dolore lombare e radicolare*: si tratta di nuove opzioni terapeutiche percutanee che possono risolvere problematiche antalgiche senza ricorrere a interventi a cielo aperto.

Esse sono: la tecnica di distanziamento mediante inserimento di un perno tra le spinose intervertebrali utilizzata per la stenosi dei forami di coniugazione e le claudicatio monoradicolari, oppure le nuove tecniche di indagine del foro di coniugazione per via endoscopica percutanea (con entrata dal fianco), con cui è possibile visualizzare la radice lombare, valutare la presenza di compressione erniaria, togliere l'ernia e liberare la radice. Sono disponibili, inoltre, sistemi di stabilizzazione percutanea mediante viti transpeduncolari.

Queste tecniche, ancora in fase di “costruzione” e di verifica, dimostrano come la terapia del dolore stia percorrendo una sua strada che mira a identificare sempre più il meccanismo d'origine del dolore, a identificarne la sede, a valutare come in quella sede si generi il dolore e a togliere, di conseguenza, il fattore che prima di tutto genera il dolore.

LA GESTIONE

Da quanto fin qui detto risulta evidente che alcune di queste tecniche sono “single shot” e rimandano il paziente alla sua vita quotidiana, altre richiedono la consapevolezza della loro temporanea efficacia e della necessità di una ripetizione a intervalli prestabiliti (nel dolore cronico esistono trattamenti cronici), altre ancora richiedono una continuità di cura perenne.

Il MMG deve essere consapevole di tutto questo, perché può condividere una scelta ripetitiva rinviando il paziente al centro non appena ricompaiono i sintomi, può collaborare nei casi in cui la cura è continua, nella gestione dei dispositivi impiantati, nella valutazione del successo o insuccesso, nella condivisione con il centro dei problemi inerenti il paziente. Nel dolore cronico il successo è strettamente legato alla capacità di gestire il dolore, il paziente e gli strumenti di cura.

Riflessioni sulle complicanze che possono manifestarsi a seguito di procedure complesse invasive

- **Complicanze gravi:** infezioni della dura (segni di meningismo) – ematomi tardivi o compressioni da fibrosi reattiva ai farmaci (effetto corpo estraneo): segni di deficit neurologici con/senza disfunzioni sfinteriali.
- **Complicanze moderate e lievi:** malfunzionamento del sistema fino ad arresto dell'infusione. Il MMG dovrebbe conoscere alcuni segni che permettono di identificare eventi avversi indesiderabili:
 - segni di astinenza da oppioide: segno patognomico: midriasi bilaterale. Trattamento: somministrare morfina intramuscolare (im); non utilizzare la via orale per la presenza di vomito e diarrea. Alternativa alla morfina: catapresan im 150 µg x 2 o 3 volte/die (copertura astinenza di circa 20 mg di morfina im per singola fiala). Inviare al centro di riferimento;
 - segni di sovradosaggio di oppioide: orripilazione, sbadigli, agitazione psicomotoria, depressione del sensorio e ventilatoria (bradipnea). Segno patognomico: miosi serrata. Trattamento: naloxone fiale im o ev e invio al pronto soccorso. Ritorno sovradosaggio dopo fine effetto narcan (1/2 ora).
 - segni di astinenza da baclofene: agitazione motoria con clonie e spasmi. Trattamento: somministrazione di baclofene orale 25 mg x 3 / uso di diazepam fiale, gocce. Inviare al centro di riferimento.
 - segni di sovradosaggio di baclofene: difficoltà respiratoria fino ad apnea (ipotrofia muscolare), sonnolenza fino a coma. Trattamento: invio urgente in pronto soccorso (non è possibile trattamento sintomatico efficace a domicilio).
 - segni di sovradosaggio di ziconotide: innalzamento dei valori sierici di CPK, agitazione psicomotoria, vertigini ortostatiche, atassia, disturbi psichiatrici. Inviare al centro di riferimento.

Informazione ed educazione al paziente con dolore cronico 9

Cesare Bonezzi

Obiettivi di lettura

- Descrivere le informazioni essenziali (trattamento farmacologico, peculiarità degli oppiacei, stili di vita, posture ecc.) da fornire al paziente contestualmente all'inizio del trattamento.
- Identificare le componenti necessarie per compilare un "progetto di cura" da condividere e aggiornare nel corso del follow-up.

Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Quanto pensi che "pesi" l'attività di informazione ed educazione a un paziente con dolore cronico rispetto all'efficacia dei trattamenti instaurati?
- Su quali argomenti, secondo il tuo parere, pensi che si debba ricercare la condivisione con un paziente con dolore cronico a proposito del piano di cura da iniziare?

La gestione del paziente con dolore cronico presenta in genere tre momenti fondamentali: il riconoscimento dello stato di malattia, la diagnosi e cura della malattia dolore, la preparazione alla continuità del trattamento.

IL RICONOSCIMENTO DELLO STATO DI MALATTIA

Ci riferiamo alla frequentissima condizione del paziente con dolore cronico che, dopo mesi o anni di continua peregrinazione sanitaria, non ha un riconoscimento del suo stato di salute o meglio si sente escluso dalla sfera dei "malati". Il non riconoscimento del dolore e delle sequele che esso causa nella persona è uno dei principali motivi di isolamento e di ulteriore sofferenza.

Il primo passo da compiere è riconoscere a questo paziente la condizione di malato e di garantirne la credibilità.

Troppo spesso il dolore di questi pazienti è definito “psicogeno” o, peggio ancora, “inventato” per chissà quali reconditi vantaggi.

LA PREPARAZIONE ALLA CURA

La maggior parte dei pazienti con dolore cronico si aspetta di ottenere la cura miracolosa che in un istante dissolva il dolore. Il primo passo è dunque quello di spiegare al paziente che il dolore cronico viene “alleviato” e non “debellato” e che per fare ciò è necessario capire quali sono le sue cause e i suoi aspetti. A questa necessità di diagnosi e di definizione segue la terapia. In genere il paziente si sente rassicurato da questa presa in carico sia perché finalmente trova il riconoscimento del suo dolore, sia perché percepisce una serietà procedurale che in genere non ha trovato nei proponenti di tecniche miracolose. In un piano di cura serio si deve procedere alla prescrizione dei farmaci, alla spiegazione delle modalità di assunzione e dei dosaggi, all’informazione sui possibili effetti collaterali e ai metodi per prevenirli o curarli. L’aspetto educativo principale, rivolto al paziente e alla famiglia (o al caregiver), riguarda la necessità di approntare una “cura continua” che duri nel tempo e che segua l’andamento del dolore.

Il dolore cronico non si cura con un trattamento acuto, con qualche giorno o settimana di farmaco, ma richiede strategie continuative adeguate all’andamento della cura e della malattia dolore. Si pone la necessità di una relazione permanente in cui i componenti dell’equipe sanitaria e della famiglia affiancano il paziente nel difficile momento in cui deve accettare di essere “cronico” e di sottostare alla relazione d’aiuto. Se questa continuità terapeutica è facile quando il paziente è portatore di un dispositivo terapeutico (elettrostimolatore o pompa di infusione dei farmaci) perché in esso riconosce il legame con la struttura, che è anche garante del funzionamento, non è altrettanto immediata quando si tratta di assumere dei farmaci, spesso molteplici, perché il dubbio di una loro tossicità o pericolosità si insinua nel paziente stesso, nella famiglia o anche nel farmacista. La chirurgia rappresenta sempre una meta ambita perché offre l’illusione di una

rapida sconfitta del dolore, perché toglie ai parenti (spesso esausti) il senso di colpa di non fare nulla, perché l'attesa dell'evento è un temporaneo ma efficace momento di sollievo.

IL PIANO DI CURA

MMG, paziente, familiari e medico specialista dovrebbero condividere e partecipare a un piano di cura in cui siano presenti i seguenti punti:

- la malattia responsabile del dolore (in corso o pregressa);
- la sede principale del dolore e le sue possibili variazioni nel tempo;
- i farmaci attivi per il dolore diagnosticato, con relativi dosaggi e ritmi di assunzione, effetti collaterali e metodo di prevenzione o trattamento;
- gli interventi antalgici potenzialmente utili, gli aspetti relativi alla loro esecuzione, con durata di efficacia, ritmo o controllo.

Questo piano di cura dovrebbe di volta in volta, a ogni sua modifica, richiedere la condivisione del paziente, che apporterà la sua firma per conoscenza e approvazione.

IL FOLLOW-UP

Con il termine follow-up si vuole definire il continuo controllo del paziente e la periodica registrazione dell'andamento della malattia e della cura approntata. È, a nostro avviso, fondamentale una programmazione delle visite, al fine di aiutare all'inizio il paziente nell'affrontare la cura e di monitorarne nel tempo l'efficacia al continuo mutare degli aspetti del dolore.

Percorso riabilitativo per pazienti con dolore cronico e disabilità **10**

Cesare Bonezzi, Carlomaurizio Montecucco, Paolo Spriano

Obiettivi di lettura

- Descrivere i principali percorsi riabilitativi utili nei pazienti con dolore cronico.
- Identificare i pazienti con dolore cronico che possono giovare di interventi riabilitativi.

Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Sapresti indicare l'obiettivo a breve/medio termine della riabilitazione di un paziente con dolore cronico non oncologico?
- Conosci i fattori oggetto di riabilitazione nelle patologie dolorose croniche?
- È vero che la ionoforesi non è utilizzata come tecnica di riabilitazione del dolore cronico?
- In che modo sono trattate le disabilità psichiche da dolore cronico?

PERCORSO RIABILITATIVO

L'obiettivo primario di questo percorso è la riduzione del dolore al di sotto della soglia di interferenza (cioè della soglia di intensità del dolore al di sopra della quale il dolore interferisce significativamente con le attività della vita quotidiana), parallelamente alla riduzione della disabilità che normalmente si associa alle patologie dolorose croniche, e in particolare: ipersensibilità agli stimoli, paresi da non uso, inattività generale, incremento del dolore con le emozioni, pensieri maladattativi, comportamenti

maladattativi, depressione, ansia, insonnia, perdita del ruolo sociale, perdita del ruolo lavorativo.

Obiettivi

A breve/medio termine:

- riduzione di intensità e durata della sintomatologia algica (o della spasticità);
- miglioramento delle capacità di adattamento alla sindrome dolorosa cronica;
- raggiungimento del livello funzionale più elevato possibile.

A lungo termine:

- mantenimento e miglioramento degli obiettivi raggiunti a breve e medio termine;
- autonomia nello svolgimento delle principali attività quotidiane;
- analisi, valutazione e affinamento delle capacità residue ai fini del reinserimento in ambito familiare, sociale e lavorativo;
- miglioramento della qualità di vita.

Programmi riabilitativi

Il programma riguardante il dolore cronico si riferisce in particolare a:

- titolazione di farmaci oppiacei, simpaticolitici e di altri farmaci per via sistemica, distrettuale, peridurale e subaracnoidea (prima e dopo impianto di pompa e di catetere);
- titolazione di baclofene, prima e dopo impianto di pompa e di catetere subaracnoideo (per pazienti neurolesi e con spasticità);
- tecniche neurolesive e neuromodulative (elettrostimolazione) delle vie nervose somatiche o simpatiche.

Il programma riguardante la disabilità prevede:

- terapie fisiche non invasive che si integrino con le terapie farmacologiche e/o le tecniche antalgiche strumentali invasive già in atto. Le terapie fisiche sono mirate al meccanismo patogenetico; della loro corretta applicazione sono responsabili i

fisioterapisti formati e dedicati a questo tipo di riabilitazione. Le principali terapie fisiche utilizzate sono: kinesiterapia passiva e attiva, stimolazione elettrica transcutanea, termoterapia esogena ed endogena, tecniche di desensibilizzazione cutanea;

- terapie psichiche: le disabilità psichiche sono trattate sia con terapia farmacologica sia con il trattamento psicoterapico, in particolare con una terapia cognitivo-comportamentale mirante a ridurre le disabilità associate a pensieri e comportamenti maladattativi. Il trattamento di queste disabilità psichiche è attuato da uno psicologo dedicato alle problematiche del dolore cronico.

Operatori coinvolti

Di seguito la composizione dei team coinvolti nella riabilitazione.

- Composizione del team operativo: algologo-anestetista, psicologo, fisiatra e fisioterapista, infermiere professionale.
- Composizione del team consulenziale: neurofisiopatologo, psichiatra, nutrizionista, radiologo, patologo clinico.

Algologo e fisiatra svolgono il compito di coordinatore e responsabile globale degli interventi terapeutici.

Infermiere professionale e fisioterapista hanno la responsabilità professionale dell'attuazione delle disposizioni mediche e del nursing.

Modalità di comunicazione

- Riunioni del team operativo per la valutazione periodica e il monitoraggio del processo terapeutico e delle varie problematiche legate alla degenza, e per la programmazione della dimissione; in aggiunta, i professionisti coinvolti utilizzano al loro interno modalità informali di comunicazione.
- Redazione di un programma di monitoraggio da realizzare sul territorio (MMG, infermieri professionali, fisioterapisti, psicologi) per la gestione a lungo termine del trattamento di mantenimento e per il miglioramento degli obiettivi raggiunti alla dimissione dal Centro di Terapia del Dolore.

Strumenti di comunicazione e valutazione

- Scheda generale comprendente i dati anamnestici e la valutazione dei principali organi e apparati.
- Scheda di valutazione funzionale e di esplicitazione degli obiettivi a breve, medio e lungo termine.
- Valutazione mediante BPI (*Brief Pain Inventory*) o altro strumento multidimensionale di valutazione.
- Scale di valutazione specifica relative alle singole patologie (descritte in allegati programmi).
- Fogli-sala termine non presente on line con diario clinico giornaliero e prescrizioni diagnostico-terapeutiche e riabilitative.
- Scheda di lavoro per l'attività rieducativa (compilata dal fisioterapista).
- Cartella infermieristica (compilata dall'infermiere professionale).

Carattere interdisciplinare del programma

L'intervento integrato del team operativo e, se necessario, di componenti del team consulenziale è attuabile, all'interno del Centro di Terapia del Dolore, soprattutto in relazione a:

- indagini diagnostico-valutative specialistiche:
 - indagini neurofisiologiche (EMG, ENG, PESS),
 - indagini radiografiche (Rx, TAC, RMN, ecografie),
 - esami ematochimici,
 - indagini cardiologiche (ECG standard e dinamico, ecocardio),
 - indagini vascolari (ecodoppler),
 - indagini di fisiopatologia respiratoria (spirometria, emogasanalisi),
 - valutazioni psicologiche,
 - valutazioni metabolico-nutrizionali;
- programmazione e attuazione di interventi terapeutici specialistici in logica sequenzialità con le indagini suddette;
- esecuzione di programmi per il contenimento di rischi specifici e per la prevenzione di recidive.

Controllo degli obiettivi nel paziente con dolore cronico non oncologico

11

*Claudio Blengini, Stefano Ivis, Pierangelo Lora Aprile,
Mauro Martini, Paolo Spriano*

Obiettivi di lettura

- Individuare le criticità del trattamento del paziente con dolore, i fattori di successo/insuccesso, i fattori di rischio associati (dipendenza, infezioni ecc.).
- Definire gli *outcomes* della terapia del dolore: raggiungimento della soglia di interferenza e ripresa dell'attività lavorativa e ricreativa; condivisione di obiettivi e indicatori.
- Descrivere le modalità di impostazione delle variazioni terapeutiche nel tempo in funzione degli obiettivi raggiunti.
- Condividere i criteri per richiedere consulenza al Centro di Terapia del Dolore.

Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- In un paziente con dolore cronico di natura non oncologica l'obiettivo, secondo alcuni, è la guarigione, secondo altri è la riduzione del dolore al di sotto della soglia di accettabilità e secondo altri ancora è la riduzione del dolore al di sotto della personale soglia di interferenza con miglioramento della disabilità. Secondo te qual è l'obiettivo?
- Sapresti illustrare il concetto di soglia di interferenza del dolore?
- Quali sono gli strumenti a disposizione del medico per raggiungere gli obiettivi nel paziente con dolore cronico?
- Esistono scadenze precise alle quali controllare il risultato della terapia prescritta o è meglio evitare di farlo per non aumentare lo stato d'ansia del paziente?

PREMESSA

Un elemento centrale del trattamento nel percorso di diagnosi e cura di un paziente con dolore è il controllo a distanza dei risultati, cioè la fase di follow-up.

Per un paziente con dolore cronico la guarigione è spesso un obiettivo impossibile, come sanno bene il MMG o il Pediatra di Libera Scelta (PLS). Questo assunto è fondamentale nel definire i possibili obiettivi di un trattamento antalgico in un paziente con dolore cronico e nel valutarne a distanza i risultati. Appare chiaro, quindi, che al medico spetta innanzitutto l'obbligo di spiegare in modo semplice e comprensibile le cause e i meccanismi della malattia o del processo che producono dolore. Accanto a questo primo tipo di informazione, il medico deve condividere e concordare con il paziente il piano di cura (Piano Diagnostico-Terapeutico Assistenziale, PDTA). In questo ruolo il MMG e il PLS sono facilitati, in quanto da sempre il rapporto con i loro assistiti, a differenza di quello tra i pazienti e lo specialista che si svolge spesso in un clima di dogmatica dipendenza, è un rapporto paritario e negoziale. Proprio per la consuetudine e confidenza (a volte si potrebbe perfino azzardare il termine di "benevola complicità") che lega il MMG o il PLS al proprio assistito e alla sua famiglia si determinano le condizioni che permettono di prendere decisioni condivise.

Durante la visita dallo specialista, il malato si trova spesso in imbarazzo, a disagio e in stato di palese inferiorità, teme quello che gli sarà detto, a volte non capisce bene quanto gli viene spiegato – talora anche frettolosamente e con termini troppo tecnici.

Di conseguenza il paziente ben difficilmente si spinge a porre domande, a chiedere chiarimenti, a opporre il proprio punto di vista o a negoziare il tipo, i modi e i tempi del trattamento. Ma, uscito dall'ambulatorio dello specialista, comincia a pensare alle soluzioni che gli sono state proposte e quando arriva nell'ambulatorio del suo MMG è ormai pronto a mettere sul tavolo le richieste di chiarimenti, i dubbi e le prevenzioni rispetto a un determinato tipo di terapia che gli è stato proposto.

Di fronte al proprio medico di fiducia non è più in soggezione, ma può esprimere con tranquillità i propri dubbi, può chiedere spiegazioni su quan-

to non ha capito, senza paura di essere zittito o liquidato rapidamente o di risultare “ignorante”. Mettere a proprio agio il paziente fa parte del bagaglio culturale della medicina generale; la confidenzialità del rapporto, insieme alla fiducia che in esso viene riposta, così come la conoscenza della persona e del nucleo familiare del paziente, consente al medico di orientare adeguatamente la discussione e al malato di esprimere senza remore o titubanze il proprio punto di vista avendo una discussione franca sui problemi che lo interessano. Proprio la negozialità del rapporto, che consente un confronto su un piano paritario e non di dipendenza, permette di affrontare la situazione, di approfondire tutte le possibili implicazioni e di condividere alla fine quella che è la scelta migliore per quel paziente in quella determinata situazione.

Questo clima consente al medico di mettere a fuoco più facilmente uno degli elementi centrali di ogni possibile trattamento del dolore cronico, cioè che il trattamento ben raramente porta a una guarigione completa e che sperare nella possibilità di eliminare totalmente il dolore è spesso un’aspettativa poco realistica, se non impossibile, e che pertanto bisogna prenderne atto, per non creare inutili aspettative prima, seguite poi da inevitabili delusioni.

Accanto a questo dato incontrovertibile è possibile condividere e darsi obiettivi plausibili, che, seppure diversi dalla guarigione, possono migliorare la convivenza del malato con il suo sintomo o la sua malattia, rendendo la vita più sopportabile e più agevole. Il porsi obiettivi realistici e realizzabili mette, da una parte, al riparo dalle delusioni dovute agli insuccessi e, dall’altra, dà al malato la chiarezza di che cosa debba fare, per quali motivi e con quali scopi.

Infine, un percorso a tappe indirizzato prima a stabilire obiettivi semplici, di minima, anche se significativi, e poi a provare a implementarli sembra una scelta coerente e sempre proficua.

OBIETTIVI DELLA TERAPIA DEL DOLORE CRONICO (*Scheda 20*)

Di fronte a un dolore cronico di natura non oncologica, l’obiettivo è raramente la guarigione, ma molto più realisticamente un sollievo accettabile dal dolore.

Terapia nel dolore cronico non oncologico

Il dolore cronico di natura non oncologica è il dolore che si manifesta in presenza di una malattia degenerativa e/o infiammatoria non guaribile. In questo caso il dolore si accentua con il progredire della patologia da cui è affetto il paziente o persiste nonostante la guarigione dal processo patologico che lo ha determinato. In questa situazione il dolore diventa esso stesso da sintomo una malattia nella malattia, o spesso una malattia a se stante, che necessita di cure e attenzioni del tutto particolari.

Avere dolore, vivere ogni giorno con dolore, senza una riduzione significativa dell'aspettativa di vita, è un handicap con cui spesso devono convivere molti pazienti. Molti di questi malati, proprio a causa di un dolore persistente, vanno incontro a una progressiva riduzione della loro autonomia e delle loro performance lavorative o nelle attività della vita quotidiana e di relazione – attività ancora più importanti quando il malato non fa più parte del mondo del lavoro perché in pensione. La capacità di essere autonomi, di compiere senza problemi le attività della vita quotidiana sia quando si svolge un'attività lavorativa, sia quando si è in pensione, è una risorsa di grande valore per la persona. La riduzione di questa capacità, con conseguente disabilità dovuta alle cause più disparate, comporta anche in questo caso (come nel dolore oncologico) implicazioni che vanno ben al di là del semplice sintomo algico.

Per un paziente in età lavorativa un dolore persistente può limitare la capacità di svolgere adeguatamente le proprie mansioni, fino a minarne in modo significativo la capacità di guadagno e di carriera. Ma anche per chi non lavora, o non lavora più, la presenza di un dolore cronico può limitare in modo significativo la capacità di svolgere normalmente e autonomamente le attività abituali della vita quotidiana, costringendo anche a limitare quelle del tempo libero; questo porta a essere sempre più dipendenti anche per la sola gestione della normale quotidianità.

Anche in questo caso il trattamento del dolore cronico deve tenere conto delle restrizioni che questo sintomo porta alla consueta attività e alla vita di relazione di un determinato individuo. Sebbene la malattia in questo caso non abbia dirette implicazioni sull'aspettativa di vita, proprio la persistente limitazione che da essa ne deriva implica che un intervento per controllare

il dolore deve proporsi obiettivi realistici, che vanno dal ripristino almeno parziale delle performance di attività (con un miglioramento anche minimo della qualità di vita) fino al raggiungimento di tutte le possibili realistiche implementazioni di autonomia. Devono quindi essere fornite al malato terapie volte sia a ridurre il sintomo dolore a un livello di accettabilità (al di sotto della sua personale soglia di interferenza), sia tali da consentirgli di migliorare la propria autonomia quotidiana (riduzione della disabilità).

L'obiettivo è pertanto fornire a ogni malato, oltre ai farmaci appropriati, quegli ausili strumentali, fisiokinesioterapici e di supporto psicologico in grado di migliorare e far recuperare il più possibile l'autonomia, anche in presenza di un dolore cronico persistente.

In sintesi, per il MMG gli obiettivi nella gestione del paziente con dolore cronico non oncologico sono:

- controllare il dolore portando la sua intensità al di sotto della soglia individuale di interferenza;
- ridurre la disabilità consentendo la ripresa, se possibile, della piena autonomia.

La soglia di interferenza del dolore è il livello di intensità che il malato ritiene essere accettabile nella percezione globale del suo stato di salute; tiene conto, quindi, sia degli effetti indesiderati dei farmaci, sia delle limitazioni funzionali che il dolore provoca, che tuttavia possono essere del tutto ininfluenti. L'anziana signora portatrice di osteoartrosi diffusa con dolore cronico grave alle ginocchia, che già abitualmente non esce di casa, ha necessità diverse dalla signora nelle stesse condizioni che ha ancora una vita attiva.

La disabilità, che si associa sempre al dolore cronico, è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [1980] come “una limitazione o una perdita – derivante da un’alterazione – della capacità di eseguire un’attività nella maniera o nel range considerato normale per un essere umano”. Il riferimento al termine “attività” è inteso, nella maggior parte dei casi, come “capacità lavorativa”, ma è necessario comprendere nel termine anche la restrizione allo svolgimento delle varie attività della vita che sono proprie degli individui di quell’età (le restrizioni allo svolgimento delle varie attività degli individui anche anziani).

La disabilità riguarda l'area della limitazione funzionale. Purtroppo non sempre il controllo del dolore è seguito dalla ripresa delle abilità. La presenza di dolore cronico e di disabilità incide sempre sulla qualità di vita, ma anche in questo caso, purtroppo, non sempre il recupero delle abilità e la scomparsa del dolore migliorano di per sé la qualità di vita, anche se sono ovviamente delle premesse ineludibili.

Quando controllare il raggiungimento degli obiettivi

Per ogni paziente deve essere stilato un PDTA *ad hoc*, che tenga conto delle limitazioni funzionali e relazionali che la patologia algica comporta, ipotizzando, a partire da queste, quali siano gli obiettivi che quel determinato paziente con dolore cronico può realisticamente raggiungere.

È opinione condivisa che la verifica dell'efficacia di una prescrizione di farmaci analgesici debba essere fatta in tempi ravvicinati, per apportare le opportune correzioni, in caso il dolore non sia sufficientemente controllato. Indicativamente si suggerisce che il controllo della terapia avvenga entro la prima settimana e successivamente a 15, 30 e 60 giorni.

Controlli più ravvicinati sono obbligatori nel caso la terapia risulti inefficace o non sufficiente, come pure qualora compaiano effetti collaterali indesiderati o inaccettabili. A tutti i pazienti deve essere chiaramente detto che, in presenza di queste due ultime situazioni, devono richiedere un nuovo controllo medico in tempi brevi.

Verificare gli obiettivi della terapia del dolore: definire un obiettivo realistico

Se il controllo totale di un dolore cronico è pressoché impossibile, l'unica opzione credibile è dare al malato un obiettivo realistico, condividendo con lui le tappe per realizzarlo. È possibile pertanto verificare il raggiungimento dei due obiettivi descritti in precedenza: riduzione dell'intensità del dolore e riduzione della disabilità.

Che cosa può essere definito come un obiettivo realistico? In linea di massima si può ritenere accettabile come obiettivo una riduzione significativa e misurabile dell'intensità del sintomo alla visita di controllo rispetto alla

valutazione iniziale o precedente, così come un miglioramento della percezione soggettiva della tollerabilità del dolore.

La disabilità può essere valutata misurando le performance e la qualità di vita. Nella pratica clinica il dato obiettivo da valutare, che stima il grado di disabilità dei pazienti, è la misura di ciò che i pazienti non riescono a fare e la riduzione della qualità di vita intesa come distanza tra ciò che il malato desidera fare e ciò che può fare.

Parametri importanti, quindi da valutare per definire se il trattamento è stato almeno parzialmente efficace, sono un miglioramento della capacità di autonomia funzionale (cioè la capacità di muoversi in modo più autonomo nell'espletare le normali attività della vita quotidiana) o l'aver recuperato almeno in parte, con un disagio accettabile, la vita di relazione. Parimenti, anche l'aver ripreso almeno parzialmente la normale attività lavorativa, magari con una semplificazione delle mansioni e dei compiti, può essere motivo di soddisfazione sia per il paziente sia per il medico ed essere ritenuta una performance accettabile.

Come giudicare l'efficacia della terapia alle scadenze di follow-up: metodo, tempi e criteri di valutazione

Per rispondere alla domanda se la terapia messa in campo sia risultata efficace e in che misura non è sufficiente affidarsi a una valutazione generica e soggettiva, ma è importante un'oggettivazione del giudizio secondo parametri condivisi tra medico, paziente e specialista. Di seguito si suggeriscono alcuni criteri di giudizio da applicare durante i controlli che il medico effettua nel tempo al paziente: una valutazione globale (giudizio del medico) e una valutazione più analitica relativa a intensità, tollerabilità e impatto sulle attività quotidiane, oltre al giudizio globale del medico prima menzionato.

Valutazione globale di minima

La valutazione viene eseguita stilando un giudizio globale da parte del medico dopo aver interrogato il paziente. Il livello di giudizio si può riportare nel diario della cartella clinica del medico.

LIVELLI DI GIUDIZIO

- *Ottimo*: per avere questa valutazione il malato, dopo aver assunto la terapia prescritta per il tempo indicato, deve dichiarare al controllo la totale scomparsa del dolore. Questa affermazione sarà confermata dalla rilevazione da parte del medico di un valore pari a zero sulla scala numerica di valutazione del dolore e dalla ripresa della normale attività lavorativa del paziente.
- *Abbastanza buono*: per avere questa valutazione il malato al termine della terapia deve dichiarare un netto miglioramento del dolore rispetto al momento iniziale. Detta affermazione sarà confermata dal medico con la rilevazione sulla scala numerica di un dolore ≤ 2 e con un miglioramento di almeno due *step* nella tolleranza soggettiva al dolore e nella performance di attività del paziente.
- *Sufficiente*: per avere questa valutazione il malato al termine della terapia deve manifestare un sufficiente miglioramento del dolore rispetto al momento iniziale. Detta affermazione sarà confermata dal medico con la rilevazione sulla scala numerica di un dolore ≤ 4 e con un miglioramento di almeno uno *step* nella tolleranza soggettiva al dolore e nella performance di attività del paziente.
- *Stazionario*: il malato al termine della terapia non riferisce alcun miglioramento del dolore rispetto al momento iniziale.
- *Peggiorato*: il malato al termine della terapia riferisce un peggioramento del dolore rispetto al momento iniziale.

Valutazione analitica

Si tratta di un insieme di *items* tratti da una scala (il *Brief Pain Inventory*) che per la sua complessità non può essere utilizzata nel setting della Medicina Generale.

La misurazione del dolore deve tenere conto almeno di tre *items*: intensità, tollerabilità, problemi a svolgere le attività della vita quotidiana.

L'intensità riferita dal paziente dà una misura unidimensionale del dolore (vedi scale di misurazione), mentre non aiuta a comprendere la percezione che il paziente ha rispetto al sua capacità di sopportazione. La misurazione

del grado di disabilità nell'eseguire i compiti quotidiani completa il quadro della valutazione.

Si propone pertanto uno schema nel quale riportare:

- intensità del dolore valutata utilizzando la scala NRS (da 0 a 10);
- tollerabilità del dolore: scala a 4 *items* (molto tollerabile, tollerabile, poco tollerabile, insopportabile);
- problemi a svolgere le attività quotidiane: scala a 5 *items* (nessuno, pochi, qualche volta, molti, da non riuscire a fare niente).

È indubbio che è un grande vantaggio per il MMG che utilizza una cartella informatizzata poter disporre di uno strumento validato per la valutazione/misurazione del dolore. Esiste una scheda elettronica già predisposta, attualmente in corso di validazione, in un software molto diffuso nella Medicina Generale italiana, denominata PAIN VALUTAZIONE®, a cui si accede dal campo accertamenti e che, se compilata, permette la registrazione codificata del dato. Ciò rende possibile il rilevamento dell'efficacia terapeutica, il monitoraggio nel tempo del dolore e, non ultimo, la possibilità di estrarre dal database indicatori di performance ai fini dell'audit clinico.

La collaborazione con lo specialista algologo: criteri di invio

Quando inviare il paziente allo specialista? È opinione degli esperti che il MMG o il PLS debbano inviare il paziente allo specialista nei seguenti casi. Innanzitutto se, nonostante la terapia, il dolore non migliora (dolore stazionario) o, a maggior ragione, nel caso il paziente risulti peggiorato. In quest'ultimo caso l'invio allo specialista deve avvenire in tempi brevi, facendo uso di un canale preferenziale che consenta di effettuare la visita in tempi ragionevolmente rapidi. Anche un dolore che persiste immutato, nonostante un trattamento ritenuto appropriato condotto per 30-45 giorni, necessita di una rivalutazione specialistica. Il malato va inviato anche quando MMG o PLS ritengano che il paziente abbia necessità, per controllare il dolore, di una terapia strumentale o invasiva, o nel caso sia necessario ipotizzare, per ottenere qualche risultato, una gestione integrata del problema dolore. Parimenti sono da inviare al collega algologo i malati con dolore cronico non oncologico per i quali il medico ritenga possa essere indicata

ed efficace una terapia continuativa con oppiacei per il dolore forte, al fine di condividerne la scelta terapeutica.

Altre situazioni che possono consigliare l'invio allo specialista sono il desiderio da parte del paziente o dei suoi familiari di un altro parere.

Inoltre, è appropriato l'invio allo specialista ogni qual volta il MMG si senta inadeguato nella gestione di quel particolare tipo di dolore, oppure in presenza di una risposta inadeguata rispetto alle aspettative (pur in presenza di una diagnosi corretta).

Infine è corretto inviare il malato quando il MMG avverta la necessità di una conferma specialistica per il piano di trattamento intrapreso.

Si invia allo specialista algologo il paziente che:

- Non raggiunge o raggiunge parzialmente gli obiettivi prefissati dopo un periodo di tempo ritenuto adeguato (30-45 giorni).
- Presenta dolore cronico non oncologico in corso di terapia continuativa con oppiacei per il dolore forte.
- Desidera la visita algologica per sindrome ansiosa giustificata.
- Presenta un quadro clinico che genera nel MMG dubbio/paura/incertezza per cui il MMG richiede la visita algologica per conferma/supporto.

Anziani e dolore 12

Stefano Maria Zuccaro

Obiettivi di lettura

- Esaminare le procedure raccomandate per la valutazione delle sindromi dolorose nell'anziano fragile.
- Richiamare le principali sindromi dolorose dell'anziano.
- Delineare le strategie di cura indicate per l'anziano fragile.
- Illustrare le peculiarità di impiego degli analgesici oppiacei e non oppiacei nell'anziano.

Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- Sapresti descrivere le caratteristiche della "fragilità" dell'anziano in grado di influenzare il processo diagnostico e terapeutico in presenza del problema "dolore"?
- Ricordi le principali sindromi dolorose dell'anziano?
- Conosci le raccomandazioni per l'impiego degli analgesici oppiacei e non oppiacei nell'anziano?

PREMESSA

L'approccio al tema del dolore nel paziente anziano rappresenta certamente una sfida difficile. In questo contesto ogni fase del percorso diagnostico-terapeutico è resa problematica dalla scarsità di elementi obiettivi di rilevamento, dalla presenza di dati bio-umoralistici aspecifici e talora da situazioni di inaffidabilità descrittiva del paziente, che rende incerta l'interpretazione del tutto. A questo va aggiunto che, una volta definita la presenza di un dolore, di una sede precisa e di una diagnosi clinica, la decisione di trattamento è subordinata a una valutazione globale del rischio di effetti collaterali, che nei pazienti multiproblematici e pluritrattati è sempre presente. Decidere chi e quando trattare è sempre difficile. A fronte di tutto ciò, molte

narrazioni quotidiane di pazienti ambulatoriali e interviste epidemiologiche effettuate su larga scala evidenziano il tema del dolore come problema ricorrente nella popolazione anziana e come uno dei determinanti della fragilità. In attesa di studi più precisi e in una logica di appropriatezza, pare dunque opportuno dare un contributo analitico sul tema disegnando alcune possibili soluzioni.

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

L'incremento della vita media è, per i Paesi industrializzati, il problema prioritario. Al fisiologico invecchiare si aggiungono aspetti di progressiva fragilità (40% degli ultraottantenni), disabilità (30% degli ultrasessantenni) e la presenza contemporanea di malattie e condizioni patologiche (70% degli ultraottantenni) che aumentano la complessità decisionale relativa a questi pazienti.

I tre obiettivi geriatrici da perseguire in relazione all'incremento della vita media sono: garantire la sopravvivenza, mantenere altresì un alto livello di autonomia e, al contempo, una buona qualità di vita. Tutto ciò richiede una specifica strategia che concorra a garantire che le principali patologie minanti questa autonomia non si manifestino in forma aggressiva e siano sottoposte a una gestione controllata.

Uno dei sintomi prevalenti per incidenza e per interferenza con l'autonomia dei soggetti colpiti è il dolore: esso influenza profondamente la capacità di svolgere le funzioni quotidiane e influisce negativamente sulla sfera emozionale, specie in quegli anziani con polipatologie che sottendono una vulnerabilità clinica e assistenziale, e fragili per vulnerabilità biologica.

L'ANZIANO FRAGILE

Un altro aspetto della complessità dell'anziano, e più tipico del grande vecchio, è la fragilità, che è caratterizzata da una sindrome complessa causata da un declino in molteplici sistemi e organi, con ridotta resistenza allo stress, favorita inoltre dalla comorbidità e dal disagio sociale, soprattutto dopo i 75 anni; si tratta di una situazione dinamica ed evolutiva verso situazioni di progressiva disabilità e vulnerabilità fino alla compromissione

dell'autonomia personale e alla dipendenza totale e che, dal punto di vista biologico, viene a essere attribuita allo squilibrio tra mediatori poliormonali (estrogeni, testosterone, GH, DHEA) in riduzione e citochine (TNF, IL-6) in netto aumento. Tale squilibrio, mediato sia dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene sia dalla costellazione delle leptine, si estrinseca a livello fenotipico in una classica riduzione scheletrica e muscolare detta osteosarcopenia che, accomunata a un tono emotivo depresso, è all'origine della sindrome anoressia-cachessia che, in particolari contesti patologici, diviene sindrome della cachessia cardiaca o polmonare. Tale condizione sfocia rapidamente nella fragilità dolorosa sia per la componente scheletrica e muscolare sia per quella inerente l'eccesso citochinico-ossidativo. Pertanto, governare la fragilità dell'anziano con dolore significa disinnescare i tre aspetti descritti attraverso interventi finalizzati a ridurre il dolore, a recuperare un miglioramento della qualità della vita, senza esasperazione diagnostica e considerando il rischio di interazioni tra farmaci.

DIFFICOLTÀ DIAGNOSTICHE

Nell'anziano fragile la presentazione dei quadri clinici è di norma atipica, con il sintomo più eclatante che, invece di esprimere il danno a carico dell'apparato corrispondente, indica un'incapacità dell'intero soggetto a mantenere l'integrazione del suo sistema complesso adattativo in relazione a un evento disturbante.

LE PRINCIPALI SINDROMI DOLOROSE NELL'ANZIANO

Il dolore è stato da tempo evidenziato dai cittadini anziani di differenti comunità (Goteborg-Chicago) come l'elemento che più di ogni altro correla con il numero delle patologie e impatta sulla qualità di vita valutata con il *Nottingham Health Profile* (NHP); proprio le patologie più tipicamente dolorose (gono- e coxartosi, lombalgia, vasculopatie, tumori) sono quelle che limitano la qualità e la fruizione delle relazioni familiari e sociali di vita.

Nel post-operatorio, inoltre, il dolore è la regola ed è descritto come intenso dal 45% dei pazienti. Il 50-75% di essi, però, non riceve risposta adeguata e nel 25% dei casi la terapia analgesica non risulta neppure prescritta durante l'intera degenza. In particolare, i pazienti con decadimento cognitivo, che rappresentano più della metà degli operati, e che nulla ci

autorizza a credere che sentano meno dolore, ricevono analgesici soltanto in un terzo dei casi.

Il dolore dell'anziano con frattura d'anca non si esaurisce nel periodo peri-operatorio. In uno studio recente, 180 ultraottantenni operati per frattura di collo di femore nei 4 mesi successivi, intervistati direttamente e visitati, riferivano persistenza di dolore moderato nel 42% dei casi e intenso nel 27%. Le valutazioni condotte mostravano una correlazione tra dolore e perdita di autonomia (*Activities of Daily Living*, ADL) e scadimento della qualità di vita (QoL, SF-36). I predittori della persistenza del dolore risultarono essere la perdita di massa muscolare glutea e dei quadricipiti (sarcopenia-fragilità), il numero di comorbidità, la depressione (*Yesavage Mood Score*, YMS), vale a dire il grado di complessità come precedentemente definita. Solo il 35% assumeva antidolorifici con regolarità e il 22% non ne assumeva affatto.

Condizione geriatrica dilagante e altrettanto dolorosa è l'osteoporosi fratturativa vertebrale, responsabile di incremento di morbidità e di disfunzione toraco-polmonare.

Ottimizzare la gestione di tali fratture, oltre che dare comfort, migliora gli *outcomes* a distanza e impedisce l'instaurarsi di un dolore cronico. Il binomio poliartrosi-dolore è la maggiore causa della disabilità progressiva dell'anziano e dell'assunzione di FANS con i ben noti effetti collaterali renali e gastroenterici. Essi, unitamente ai farmaci anticoagulanti e antiaritmici, sono chiamati in causa nell'alta incidenza di eventi farmacologici avversi fatali, che negli Stati Uniti rappresentano per l'anziano la causa del 18% dei decessi ospedalieri. Una tale incidenza è fortemente correlata alla polifarmacoterapia prescritta all'anziano (12% con > 10 farmaci assunti a settimana) che comporta l'impennata di effetti collaterali e lo scarso utilizzo, invece, di farmaci a beneficio dimostrato.

INTERVENTI

Il tema del dolore nel mondo degli anziani rappresenta una sfida specifica per la comunità scientifica e richiede interventi mirati. La prima tappa, soprattutto in ambito residenziale e ospedaliero, è ridurre le condizioni predisponenti quali il contenimento motorio, migliorare il comfort dei presidi e attivare tutte quelle iniziative capaci di rallentare la progressiva compromissione dei tradizionali domini della fragilità (nutrizionale, emotivo, cognitivo, biofunzionale e socio-tutelare), il cui peggioramento può condurre al decondizionamento doloroso e al mutismo acinetico. Il controllo (privazione) del dolore può essere proprio “l’elemento primario” per innescare la spirale virtuosa dell’inversione di questa tendenza. Infatti, nella valutazione dei pazienti anziani collaboranti andrebbe implementata la valutazione puntuale e ripetuta del dolore a riposo e sotto carico, per verificare quanto esso incida nel promuovere patologie e comportamenti di astensione-rifiuto della deambulazione.

Sulla popolazione anziana sarebbe auspicabile attuare una valutazione sistematica del dolore attraverso progetti specifici, possibili con il coinvolgimento diretto dei MMG e degli infermieri nelle unità complesse di assistenza primaria, nell’assistenza domiciliare e nelle residenze protette. La valutazione del dolore è auspicabile venga considerato quale quinto parametro vitale di monitoraggio infermieristico.

Un utilizzo sapiente degli usuali criteri di appropriatezza permetterà di coinvolgere le competenze riabilitative per i benefici globali che possono apportare al vissuto doloroso dell’anziano.

Specifiche linee guida costruite sul consenso professionale potrebbero permettere un più facile raggiungimento degli obiettivi concordati, incluso l’adeguamento della cura.

Data l’obiettivo difficoltà di valutazione del dolore nei pazienti con problemi comportamentali e con demenze, nei quali il dolore si esprime soprattutto o solo con sintomi vocali, posturali, motori e mimici (agitazione, irrequietezza, lamentazione, pianto, grida, affaccendamento, insonnia), è necessario utilizzare scale appropriate (Tabella 18) con una maggiore frequenza di osservazione. La valutazione del dolore e dell’efficacia della terapia andrebbe inserita tra gli indicatori di governo clinico.

Un aiuto mnemonico per i punti da non trascurare nella valutazione del dolore nell'anziano demente è dato dall'acronimo BODIES (Behaviour, Often, Duration, Intensity, Effectiveness, Start-Stop).

Tabella 18. Scale validate per rilevare e quantificare il dolore nell'anziano demente

ABBEY	The Abbey Pain Scale	Abbey et al. 2004
CNPI	Checklist of NonVerbal Pain Indicators	Feldt, 1998
DOLOPLUS	The Doloplus 2	Wary et al. 1999
NOPPAIN	Non-Communicative Patient's Pain Assessment Instrument	Snow et al. 2004
PADE	Pain Assessment for the Dementing Elderly	Villaneuva, 2003
PAINAD	Pain Assessment in Advanced Dementia	Warden et al. 2003

PAURE E PREOCCUPAZIONI DEI MEDICI E STILI DI CURA

Tutt'oggi l'anziano, soprattutto quando fragile, può convivere con il dolore manifestandolo solo indirettamente. Quando è acuto, il dolore è accompagnato da aspetti fisici ed emozionali disturbanti cronicamente perché fortemente intrisi di ansia, depressione, alterazioni del sonno che si influenzano e si esacerbano scambievolmente e costituiscono il corteo sintomatologico del dolore neuropatico cronico. In altri casi esiste un dolore negato, quello scontato, quello misconosciuto, talora accompagnato da un'esagerata riluttanza a somministrare antidolorifici maggiori (oppiofobia), sulla quale è importante intervenire in un'ottica di alleanza professionale tra medici specialisti e MMG. I pochi studi sulla possibilità di migliorare la gestione del dolore nell'anziano fragile istituzionalizzato mostrano, come in quello recente di Rhode Island, che con corsi formativi protratti per più mesi a personale infermieristico a densità potenziata focalizzati sull'utilizzo delle scale di misurazione del dolore e della qualità di vita e con periodici gruppi di *audit*, si ottiene certamente una migliore correttezza certificativa (valutazione, uso di scale e interventi non farmacologici) con incrementi fino all'80%. Molto minori risultano i miglioramenti dell'efficacia e della componente farmacoprescrittiva, soprattutto quella programmata a orari fissi (15%) e quella basata sui farmaci appartenenti al 3° gradino della scala dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [solo il 12%].

GLI OPIACEI NELL'ANZIANO (Scheda 21)

Recenti evidenze dimostrano che l'impiego degli oppiacei nel paziente anziano (soprattutto se fragile) affetto da dolore cronico è preferibile a quello dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per le gravi conseguenze sul tubo gastroenterico, sulla funzionalità renale e cardiovascolare che questi ultimi possono provocare. Quando vi sono incertezze su quale sia la terapia più adeguata o quale regime sia superiore nel garantire l'effetto analgesico, il farmaco più appropriato andrebbe scelto in base a considerazioni di sicurezza e tollerabilità e la terapia del paziente deve essere personalizzata sulla base dei dati clinici e anamnestici disponibili. Molto comune nell'anziano è la presenza di comorbidità, quali l'insufficienza renale ed epatica, che richiedono aggiustamenti posologici, come riportato nelle *Tabelle 19 e 20*.

Per quanto riguarda l'insufficienza renale, le linee guida più accreditate raccomandano cautela nell'impiego degli oppiacei, con riduzione dei dosaggi e della frequenza delle somministrazioni.

Tabella 19. Effetti della ridotta funzionalità epatica sulla farmacocinetica degli oppiacei

Oppiaceo	T _½	Concentrazione metabolici plasmatici	Raccomandazioni	Livello di evidenza
Morfina	↑	↓	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)
Oxycodone	↑	↑	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)
Idromorfone	?	?	Ridurre il dosaggio	IV (basso)
Fentanyl TD	↑	?	Ridurre il dosaggio	III (medio/basso)
Buprenorfina TD	↑	↑	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)

Tabella 20. Effetti clinici dell'impiego di oppiacei nei pazienti con ridotta funzionalità renale

Oppiaceo	T _½	T _½ dei metaboliti	Risultati clinici della ridotta funzionalità renale	Raccomandazioni	Livello di evidenza
Morfina	↑	↑↑	L'aumento dei metaboliti attivi M3G e M6G può determinare una depressione respiratoria duratura	Ridurre il dosaggio	Ia (medio)
Oxycodone	↑	↑	Clearance del farmaco e dei metaboliti ridotto	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)
Idromorfone	↑	↑↑	Accumulo dei metaboliti	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)
Fentanyl TD	↑	↑	Ridotta clearance nell'anziano	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)
Buprenorfina TD	=	=	Nessuna modifica rilevante	Eventuale aggiustamento della dose	Ia (medio)

Raccomandazioni generiche per il trattamento del paziente anziano affetto da dolore cronico (American Geriatric Society, 2002)

- Utilizza la via di somministrazione meno invasiva.
- Se possibile scegli formulazioni a rilascio prolungato.
- Introduci un agente alla volta, a bassi dosaggi, seguito da titolazione lenta.
- Osserva un intervallo di tempo sufficientemente lungo nell'introduzione di nuovi farmaci per consentirne la valutazione dell'efficacia e della tollerabilità.
- Il trattamento deve essere monitorato costantemente e, se necessario, modificato al fine di migliorare l'efficacia e limitare gli eventi avversi.
- Può essere necessario cambiare un oppiaceo con un altro.

Raccomandazioni specifiche (American Geriatric Society, maggio 2009) per la terapia del dolore nel paziente anziano

Farmaci non oppiacei

- Il **paracetamolo** viene raccomandato come terapia iniziale e a lungo termine nel trattamento del dolore persistente, in particolare nel dolore di origine muscolo-scheletrica (alta qualità di evidenza; raccomandazione forte).
 - A. Controindicazioni assolute: grave insufficienza epatica (alta qualità di evidenza; raccomandazione forte).
 - B. Controindicazioni relative e precauzioni: insufficienza epatica, abuso cronico di alcol o dipendenza (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte).
 - C. Il dosaggio giornaliero massimo raccomandato è di 4 g nelle 24 ore (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- **FANS** non selettivi e inibitori selettivi di COX-2 possono essere utilizzati, raramente, per brevi periodi e con estrema cautela, in pazienti altamente selezionati (alta qualità di evidenza; raccomandazione forte).
 - A. Controindicazioni assolute: ulcera peptica in fase attiva (bassa qualità di evidenza; raccomandazione forte), insufficienza renale cronica (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte), insufficienza cardiaca (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte).
 - B. Controindicazioni relative e precauzioni: ipertensione, *Helicobacter pylori*, storia di ulcera peptica, utilizzo concomitante di corticosteroidi o SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors).
 - C. I pazienti anziani sottoposti a terapia con FANS non selettivi o COX-2 dovrebbero assumere un inibitore di pompa protonica o misoprostolo per la protezione gastrointestinale (alta qualità di evidenza; raccomandazione forte).
 - D. I pazienti non dovrebbero assumere contemporaneamente più di un FANS/COX-2 per il controllo del dolore (bassa qualità di evidenza; raccomandazione forte).

- E. Tutti i pazienti che assumo un FANS o un inibitore COX-2 dovrebbero essere monitorati per la possibile comparsa di tossicità gastrointestinale e renale, ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca e per altre interazioni tra farmaci e patologie (bassa qualità di evidenza; raccomandazione forte).

Oppiacei

- Tutti i pazienti con dolore cronico moderato-severo, che influisce sulla qualità di vita, sulle relazioni sociali e sullo stato funzionale dovrebbero essere sottoposti a terapia farmacologica con oppiacei (bassa qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- È di fondamentale importanza prevedere, accertare e identificare gli eventi avversi potenzialmente legati agli oppiacei (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- Quando si utilizzano dosi fisse di oppiacei in combinazione con paracetamolo e/o FANS è opportuno ridurre il dosaggio di questi ultimi.
- Quando vengono prescritte preparazioni a lento rilascio di oppiacei, il dolore acuto incidente dovrebbe essere prevenuto, accertato o trattato con farmaci oppiacei ad azione rapida (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- I pazienti in trattamento con oppiacei dovrebbero essere rivalutati per verificare il raggiungimento degli obiettivi terapeutici, gli eventi avversi e la sicurezza nel loro utilizzo (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte).

CONCLUSIONI

Il problema dolore nell'anziano fragile riporta all'esigenza di interventi pubblici coordinati e finalizzati a disinnescare le tante componenti della fragilità. Gli ambiti di intervento potranno essere quello ospedaliero, a cura dei medici specialisti in occasione del ricovero, oppure residenziale, ambulatoriale o domiciliare a cura dei MMG. Nell'ambito delle reciproche responsabilità professionali è opportuno creare un linguaggio e priorità comuni che permet-

tano di aggregare chiunque sia interessato al problema; lo strumento della formazione condivisa può essere il più efficace a produrre un cambiamento generalizzato in tempi relativamente brevi. Il governo clinico del dolore passa anche attraverso logiche gestionali e organizzative. La proposta di sperimentare una rete professionale dedicata basata su tre livelli assistenziali (unità di assistenza primaria complessa, *Spoke*, *Hub*) ha indubbiamente un ruolo prioritario, sia per le potenzialità di grande accessibilità e appropriatezza organizzativa offerte, sia come risposta etica del mondo medico alle problematiche del paziente e del suo nucleo familiare.

Bambini e dolore 13

*Franca Benini, Egidio Barbi, Michele Gangemi,
Luca Manfredini, Andrea Messeri, Patrizia Papacci*

Obiettivi di lettura

- Descrivere le procedure per lo studio e la valutazione del dolore nel bambino.
- Individuare le strategie farmacologiche e non farmacologiche per il trattamento del dolore in età pediatrica.
- Esaminare le peculiarità d'impiego e le raccomandazioni per l'uso dei farmaci analgesici oppiacei e non oppiacei.

Questionario di autovalutazione e stimolo alla lettura

- A parità di stimolo, secondo te, un neonato sente più o meno male di un adulto?
- Come si può valutare il dolore in un bambino di 7 anni?
- È vero che nel bambino è impossibile valutare il dolore?
- È vero che i farmaci analgesici non andrebbero impiegati in età pediatrica perché dannosi e pericolosi?
- È vero che il trattamento antalgico deve essere negato perché, coprendo il sintomo, si limita o si ritarda la diagnosi?
- Conosci le raccomandazioni per la posologia del paracetamolo, dei FANS e degli oppiacei in età pediatrica?
- È vero che non vi sono limiti d'età all'utilizzo degli oppiacei a domicilio?
- Quando si parla di terapia non farmacologica, in ambito pediatrico, a che cosa ci si riferisce?

PERCHÉ TRATTARE IL DOLORE NEL BAMBINO

Come nell'adulto, anche in ambito pediatrico il dolore è un sintomo frequente in corso di malattia: è, fra tutti, il sintomo più temuto da bambino e genitori, con un notevole impatto sulla qualità della vita durante e dopo la malattia.

È ormai certo, che non esistono limiti d'età alla percezione del dolore: a partire dalla fine del secondo trimestre di gestazione, il feto possiede la struttura anatomica e neurochimica adeguata per percepire il dolore, e sin dall'età neonatale esiste una "memoria del dolore". Sono state inoltre confermate, da più lavori in letteratura, le conseguenze a breve (peggioramento clinico, complicanze, prolungamento dell'ospedalizzazione...) e lungo termine (dolore cronico, alterazione della soglia del dolore, problemi psico-relazionali...) provocate da stimolazioni nocicettive ripetute in età neonatale-pediatria, non coperte in maniera adeguata con terapia antalgica.

Studi anatomico-fisiologici e comportamentali hanno dimostrato, inoltre, che nocicezione e percezione del dolore presentano in ambito neonatale-pediatria specifiche peculiarità che condizionano in maniera importante l'approccio globale al dolore, a livello sia di valutazione che di terapia.

A oggi, le conoscenze raggiunte nell'algologia pediatrica (valutazione e terapia) sono tali e tante da poter assicurare un corretto ed efficace approccio antalgico nella maggior parte delle situazioni di dolore pediatrico. Nella realtà clinica attuale, tuttavia, l'entità delle terapie antalgiche offerte è ancora lontana dalle reali possibilità.

Pregiudizi/atteggiamenti da evitare nella gestione del bambino con dolore

- Minimizzare il sintomo e negare la capacità di percezione e ricordo del bambino.
- Considerare impossibile la valutazione del dolore.
- Considerare alcuni segni/sintomi (pianto, irritabilità...), come "normali" per l'età, senza cercare e/o prendere in considerazione un'eventuale genesi algica.
- Non considerare/negare gli effetti negativi del dolore sulla prognosi e sulla qualità della vita del bambino.
- Non utilizzare farmaci analgesici perché dannosi e pericolosi in età pediatrica.
- Negare il trattamento antalgico per timore che coprendo il sintomo si limiti e/o ritardi la diagnosi.

VALUTAZIONE DEL DOLORE NEL BAMBINO

La valutazione del dolore in ambito pediatrico presenta alcune problematiche specifiche: limiti sono posti, infatti, dall'età del bambino, dal livello di sviluppo neuroevolutivo, dalla situazione clinica e socioculturale, nonché dalla frequente presenza di fattori affettivi ed emozionali quali paura e ansia. Per questo non esiste un metodo/scala di valutazione del dolore validi per tutta l'età pediatrica, mentre sono disponibili scale/metodi diversi in grado di indagare, nelle diverse fasi di sviluppo cognitivo, comportamentale, relazionale e nelle diverse situazioni, l'entità del dolore provato (scale di autovalutazione ed eterovalutazione, metodi comportamentali e fisiologici).

Anche nel bambino, la valutazione del dolore prevede:

- **raccolta dell'anamnesi** con domande, rivolte direttamente al bambino e/o ai genitori, che mettano in luce soprattutto:
 - precedenti esperienze dolorose e risposte messe in atto,
 - descrizione del dolore attuale (sede, andamento, situazioni esacerbanti e limitanti, risposta ai farmaci) e modificazione del ritmo circadiano e della qualità della vita (sonno, gioco, alimentazione, scuola, relazioni con familiari e amici),
 - situazione affettiva e familiare;
- **esame obiettivo generale** con particolare attenzione a:
 - posizione e motilità spontanea del bambino; atteggiamento globale (interessato o meno, cooperante o meno...),
 - accentuazione/scatenamento della sintomatologia durante manovre specifiche (palpazione, mobilizzazione) e risposta a strategie attentive (far parlare, far giocare, distrarre...),
 - lesioni/sintomi di accompagnamento (lesioni traumatiche, segni di flogosi, alterazioni cutanee e mucose, sudorazione palmare, frequenza cardiaca e respiratoria, pressione arteriosa...);

- **valutazione del dolore** mediante metodi fisiologici, comportamentali e di auto- e/o eterovalutazione:
 - i *metodi fisiologici* valutano l'effetto del dolore su parametri fisiologici: i più frequenti sono aumento della frequenza cardiaca (FC), della frequenza respiratoria (FR) e della pressione arteriosa (PA) e sudorazione palmare. Non sono in realtà indicatori specifici di dolore, ma misurano lo stress fisico ed emozionale che al dolore si accompagna. Sono utili in pazienti ove, per età e/o situazione clinica, non sia possibile applicare metodi di autovalutazione,
 - i *parametri comportamentali* valutano le risposte comportamentali secondarie al dolore. Non forniscono una valutazione diretta delle caratteristiche quali-quantitative dello stimolo nocicettivo, ma rappresentano la risposta globale (sensoriale ed emozionale) all'esperienza dolorosa. I parametri comportamentali più utilizzati sono la postura, la mimica facciale, il movimento, il pianto, le modificazioni del ritmo circadiano. Risultano utili nei bambini che per età e/o situazione clinica non sono in grado di dare un'autovalutazione del dolore,
 - i *metodi di autovalutazione* costituiscono il gold-standard. Si basano sulla descrizione che il bambino riesce a dare del proprio dolore. I limiti sono posti soprattutto dall'età del paziente e dalle sue capacità cognitive e comunicative. Si utilizzano sopra i 4 anni d'età,
 - nei *metodi di eterovalutazione*, persone diverse dal bambino (genitori/operatori sanitari) valutano e danno una misurazione del dolore provato dal bambino stesso. Sono utili nella valutazione del dolore in bambini con handicap cognitivo e/o neuromotorio.

QUALI SCALE DI VALUTAZIONE UTILIZZARE

Sono state individuate, fra le molte a disposizione, tre scale algometriche (Tabella 21 e Figure 5 e 6) che, per efficacia, efficienza e applicabilità, risultano le più indicate per la valutazione del dolore in soggetti da 0 a 18 anni.

Tabella 21. Neonato e bambino in età pre-verbale al di sotto dei 3 anni: scala FLACC. Ognuna delle cinque categorie – Volto (V); Gambe (G); Attività (A); Pianto (P); Consolabilità (C) – viene conteggiata da 0 a 2, con un punteggio totale tra 0 e 10

Categoria	Punteggio		
	0	1	2
Volto	Espressione neutra o sorriso	Smorfie occasionali o sopracciglia corrugate, espressione distaccata, disinteressata	Da frequente a costante aggrottamento delle sopracciglia, bocca serrata, tremore del mento
Gambe	Posizione normale o rilassata	Si agita, è irrequieto, teso	Scalcia, o raddrizza le gambe
Attività	Posizione quieta, normale, si muove in modo naturale	Si contorce, si dondola avanti e indietro, teso	Inarcato, rigido o si muove a scatti
Pianto	Assenza di pianto (durante la veglia o durante il sonno)	Geme o piagnucola, lamenti occasionali	Piange in modo continuo, urla o singhiozza, lamenti frequenti
Consolabilità	Soddisfatto, rilassato	È rassicurato dal contatto occasionale, dall'abbraccio o dal tono della voce, è distraibile	Difficile da consolare o confortare

Fonte: University of Michigan 2002 (riprodotta con autorizzazione).

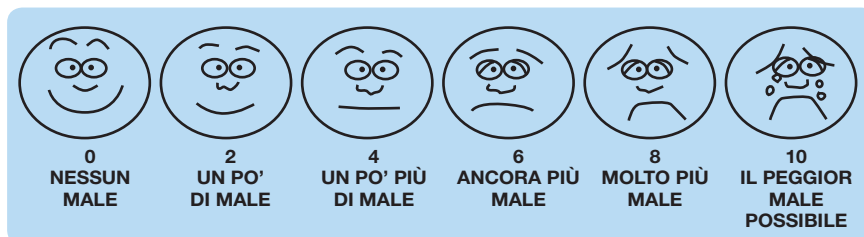


Figura 5. Bambino di età > 3 anni. Scala di Wong-Baker FACES. Deve essere somministrata al bambino chiedendogli di indicare “la faccia che corrisponde al male o al dolore che provi in questo momento”. A ogni scelta corrisponde un numero che va da 0 a 10. Si utilizza generalmente il termine “male” per età dai 3 ai 5 anni e il termine “dolore” per età dai 6 ai 7 anni



Figura 6. Bambino di età ≥ 8 anni: scala numerica. Si chiede al bambino di indicare l'intensità del dolore che prova scegliendo o indicando il numero corrispondente. La scala numerica va da 0, che corrisponde a "nessun dolore", a 10 che corrisponde a "il peggiore dolore possibile"

APPROCCIO TERAPEUTICO AL DOLORE PEDIATRICO

Il dolore è un'esperienza soggettiva e individuale, risultato di una complessa interazione di fattori diversi: fisiologici, clinici, ambientali, psicologici, sociali e culturali.

Pertanto, nel controllo del dolore, soprattutto pediatrico, diventa necessario proporre strategie diversificate, farmacologiche e non farmacologiche, in grado di interagire con i molteplici fattori che intervengono nella genesi e nel mantenimento del sintomo.

Terapia farmacologica

Attualmente i farmaci indicati nella gestione del dolore in età pediatrica sono diversi e possono essere suddivisi in quattro categorie principali: analgesici non oppiacei, oppiacei, adiuvanti e anestetici locali. La scelta dipende da molti fattori, che comprendono l'età del bambino, l'eziologia del dolore, la durata prevista della terapia, le condizioni generali del bambino e la sua capacità di adattamento al trattamento proposto.

Indipendentemente dalla molecola, le raccomandazioni d'uso della terapia analgesica sono:

- scelta del farmaco appropriato per tipologia di dolore;
- se possibile, profilassi del dolore;
- scheda di somministrazione adeguata e individualizzata, possibilmente nel rispetto del ritmo circadiano;
- scelta della via di somministrazione meno invasiva;

- anticipazione degli effetti collaterali;
- monitoraggio dell'efficacia ed eventuale aggiustamento della posologia;
- spiegazione e discussione del programma antalgico con il bambino e i genitori.

Farmaci non oppiacei (Scheda 22)

I farmaci più importanti di questa categoria sono paracetamolo, ibuprofene, ketoprofene, naproxene e ketorolac (Tabella 22).

L'indicazione è soprattutto il dolore medio-lieve di diversa origine. Sono indicati in associazione con gli oppiacei nella gestione del dolore grave.

Tabella 22. *Principali farmaci non oppiacei*

Farmaco	Via di somministrazione	Dose (< 50 kg)	Dose max
Paracetamolo	Per via orale	Carico: 20 mg/kg Poi: 10-15 mg/kg ogni 4-6 h	90 mg/kg/die
	Per via rettale	Carico: 30-40 mg/kg Poi: 15-20 mg/kg ogni 4-6 h	90 mg/kg/die
Ketorolac	Per via endovenosa	0,5 mg/kg ogni 6-8 h	3 mg/kg/die
Ibuprofene	Per via orale	10 mg/kg ogni 6-8 h	40 mg/kg/die
Ketoprofene	Per via orale	3 mg/kg ogni 8-12 h	9 mg/kg/die
Indometacina	Per via orale (endovenosa)	1 mg/kg ogni 8 h	3 mg/kg/die
Acido acetilsalicilico	Per via orale (endovenosa)	10 mg/kg ogni 6-8 h	80 mg/kg/die
Naproxene	Per via orale	5-10 mg/kg ogni 8-12 h	20 mg/kg/die

RACCOMANDAZIONI

- In caso di inefficacia non superare le dosi prescritte, ma cambiare farmaco.
- Somministrare a orario fisso e scegliere la via di somministrazione meno invasiva.
- Attenzione agli effetti collaterali (per i FANS: sanguinamento, tossicità gastrointestinale e renale).
- Limitare la durata d'uso dei FANS (max 5 giorni consecutivi).

Molti di questi farmaci sono *off-label* per l'età pediatrica.

Farmaci oppiacei (Scheda 23)

I farmaci oppiacei occupano un posto rilevante nella terapia del dolore nel bambino, sia per la loro efficacia sia per l'ampia possibilità di utilizzazione clinica. Quelli più frequentemente utilizzati in età pediatrica sono codeina, tramadolo, morfina, oxicodone, fentanyl e metadone (*Tabella 23*). Sono indicati nella gestione del dolore moderato-severo da soli o in associazione. Non presentano limiti d'indicazione legati all'età. Sono farmaci sicuri se utilizzati in maniera corretta, dal momento che gli effetti collaterali, analoghi a quelli nell'adulto, sono limitati e facilmente monitorabili.

RACCOMANDAZIONI

- Non c'è effetto-tetto; si aumenta la dose fino a ottenere un controllo adeguato del dolore.
- Somministrare a orario fisso, scegliere la via di somministrazione meno invasiva.
- Monitorare gli effetti collaterali e l'efficacia analgesica.
- Considerare la rotazione con altri oppiacei se la risposta è insufficiente.
- Controllo del dolore notturno: a volte è necessario aumentare la dose serale del 25-50%.
- Attenzione alla tolleranza (aumento del dosaggio del farmaco) e dipendenza (inizia dopo 5 giorni dalla somministrazione di oppiacei).
- Non associare oppiacei forti con oppiacei deboli; possibilità di associazione fra oppiacei forti in corso di dolore incidente.

Tabella 23. *Principali farmaci oppiacei*

Farmaco	Via	Dose
Oppiacei deboli		
Codeina	Per via orale, rettale	0,5-1 mg/kg ogni 4-6-8 h
Tramadolo	Per via orale	0,5-1 mg/kg ogni 4-6-8 h
	Per via endovenosa	1 mg/kg ogni 3-4 h ic 0,3 mg/kg/h
Oppiacei forti		
Oxycodone cloridrato	Per via orale	0,1- 0,2 mg/kg ogni 8-12 h
Morfina solfato a rapido rilascio	Per via orale	0,15-0,3 mg/kg ogni 4 h
Morfina solfato a lento rilascio	Per via orale	0,3-0,6 mg /kg ogni 8-12 h
Morfina cloridrato	Per via endovenosa	Bolo 0,05-0,1 mg/kg ogni 2-4 h ic 0,02-0,03 mg/kg/h
Fentanyl	Per via endovenosa	Bolo 0,001-0,002 µg/kg/h (max 5 gamma/kg in respiro spontaneo), infusione continua 0,001 µg/kg/h
Metadone	Per via orale	0,05-0,1 mg/kg ogni 8-12 h (schema posologico da modificare in rapporto alla durata della terapia)

ic, intracavernoso.

Farmaci adiuvanti (Scheda 24).

Anche in età pediatrica, farmaci con indicazioni primarie diverse dall'analgesia sono utilizzati efficacemente nella gestione di particolari tipologie di dolore (neuropatico) o per limitare sia gli effetti indesiderati degli oppiacei sia i sintomi disturbanti che accompagnano la patologia di base. I farmaci più frequentemente utilizzati sono riassunti nella *Tabella 24*.

Anestetici locali

Nella pratica routinaria è utile il ricorso all'anestesia locale fornita da anestetici per assorbimento transdermico (anestetici in crema con tempi di applicazione variabili in rapporto al prodotto – da 90 minuti a 30 minuti):

questa metodica trova indicazione in molte procedure invasive dolorose (prelievi, piccoli interventi chirurgici ambulatoriali), nonché in alcune situazioni patologiche (dolore neuropatico).

Tabella 24. *Principali farmaci adiuvanti*

Farmaco	Indicazione	Dose	Via
Amitriptilina	Dolore neuropatico: ustioni, arto fantasma, disturbi del sonno dovuti a dolore	Iniziare con 0,2 mg/kg/die la sera, aumentare ogni 2-3 giorni del 25% fino alla dose minima efficace	Per via orale
Gabapentin	Dolore neuropatico	15-30 mg/kg/die in 2-3 dosi, titolare in 3-7 giorni; dose massima 1200 mg	Per via orale
Idroxyzina	Nausea e prurito severo, vomito, sedativo	0,5-1 mg/kg	Per via orale
Lorazepam	Disturbi del sonno, ansia, dispnea, convulsioni cerebrali	2 x 0,5 mg/die; dose massima 0,05 mg/kg	Per via orale
Desametasone	Dolore per ipertensione cerebrale metastasi ossee, compressione spinale/nervo	Se edema cerebrale: carico di 1-2 mg/kg, poi 1-1,5 mg/kg/die divisi ogni 6 h, massimo 4 mg Se come anti infiammatorio. 0,08-0,3 mg/kg/die in dosi frazionate ogni 6-12 h	Per via orale, endovenosa

MEMENTO (*Scheda 25*).

Paracetamolo

- Il profilo di sicurezza lo pone come farmaco di prima scelta nel trattamento di dolore e febbre in corso di episodi flogistici infettivi delle vie aeree.
- La dose analgesica è maggiore di quella antipiretica.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

- Presentano potenza diversa: FANS di minore potenza ma di maggiore sicurezza (ibuprofene e ketoprofene) sono indica-

ti nei dolori flogistici e di intensità lieve-moderata (infezioni respiratorie, traumatismi minori); FANS di potenza intermedia (naproxene, flurbiprofene, diclofenac e piroxicam) sono indicati in dolori di entità intermedia (reumatologici); FANS più potenti (ketorolac, indometacina) sono gravati da maggiori effetti collaterali e sono da riservare a dolori maggiori (colica renale, frattura ossea) e a trattamenti di breve durata.

- Ibuprofene rappresenta una valida alternativa al paracetamolo.
- La gastroprotezione, indicata raramente, prevede l'utilizzo di un inibitore di pompa: concomitante terapia steroidea o anti-coagulante, infezione da *Helicobacter pylori*, pregresso sanguinamento, alto dosaggio di FANS o molecola ad alto rischio (ketorolac).

Opiacei

- **Codeina:** si utilizza solo in associazione a paracetamolo; il 10% circa della popolazione non risponde al farmaco.
- **Tramadolo:** non utilizzare sotto l'anno di vita. Non induce depressione respiratoria e l'alterazione dei parametri emodinamici e della motilità gastrointestinale è modesta. Indicato anche nel dolore neuropatico.
- **Opiacei maggiori:** l'utilizzo degli oppiacei a domicilio (ai dosaggi e con gli schemi terapeutici raccomandati) è da considerarsi non soltanto sicuro e appropriato, ma sostanzialmente obbligatorio in molte situazioni cliniche. Non ci sono limiti d'età all'utilizzo.

Un approccio pragmatico al dolore pediatrico

- Dolore lieve < 3: rivalutazione a breve.
- Dolore lieve persistente o < 6: paracetamolo o ibuprofene.
- Dolore moderato 6-8: paracetamolo-codeina, paracetamolo + FANS, tramadolo.
- Dolore severo > 8: oppiaceo maggiore + uno dei precedenti (paracetamolo o FANS) + adiuvante.

Il passaggio da un gradino all'altro prevede il mantenimento (almeno in una prima fase) dei farmaci precedenti (sinergia d'azione con possibilità di dosaggi ridotti e minori effetti collaterali).

Terapia non farmacologica

La terapia antalgica non farmacologica comprende molti tipi d'intervento assai diversi fra loro, che tendono a modificare molti dei fattori che aumentano o rendono più angosciante il dolore. Alcuni sono molto semplici e attuabili da tutti in qualsiasi situazione (tecniche di distrazione come bolle di sapone, lettura, giochi, musica...), altri, più complessi, richiedono competenze e strumentazione specifiche (ipnosi, biofeedback, agopuntura). Sono indicati nella gestione di tutti i tipi di dolore pediatrico (acuto, cronico, procedurale) e devono essere utilizzati in associazione alla terapia farmacologica. Non presentano effetti collaterali.

La scelta del metodo da utilizzare deve tenere conto soprattutto dell'età del bambino e della tipologia del dolore (Tabella 25).

Tabella 25. *Terapia non farmacologica del dolore pediatrico*

Età	Tipo di dolore	Tecnica non farmacologica
≥ 1 anno	Acuto, procedurale	Distrazione: gioco con oggetti colorati e in movimento, pupazzi, bolle di sapone
≥ 3 anni	Acuto, procedurale, cronico	Distrazione: bolle di sapone, racconto di favole e storie, libri illustrati, pupazzi, cartoni animati. Fornire informazioni, aumentare il controllo del bambino
≥ 6 anni	Acuto, procedurale, cronico	Distrazione: racconto di favole e storie, cartoni animati, videogiochi, tecniche di respirazione, immaginazione guidata. Fornire informazioni adeguate, aumentare il controllo del bambino
≥ 8 anni	Acuto, procedurale, cronico	Tecniche ipnotiche, di rilassamento, <i>biofeedback</i>

APPENDICE 1

I farmaci oppiacei nella terapia del dolore

William Raffaeli

CLASSIFICAZIONE IN RELAZIONE ALLA POTENZA FARMACOLOGICA

Per potenza farmacologica s'intende la dose di farmaco necessaria per ottenere un determinato effetto (nel caso degli oppiacei, analgesia ottenibile).

La potenza di un farmaco dipende da: affinità tra oppioide e recettore – cioè la capacità di un oppioide di legarsi al suo recettore formando un complesso più o meno stabile – superamento della barriera ematoencefalica, potenza farmacologica specifica del prodotto utilizzato – cioè la capacità di esprimere l'effetto desiderato, caratteristica intrinseca di ogni molecola.

In relazione alla potenza analgesica, si distinguono:

Oppiacei per il dolore lieve-moderato: codeina, tramadolo, propossifene.

Oppiacei per il dolore forte: buprenorfina, morfina, metadone, fentanyl (nelle differenti formulazioni) ossicodone, - ossicodone-naloxone - idromorfone, Tapentadolo.

In relazione all'attività intrinseca e all'interazione recettoriale si distinguono:

Oppiacei agonisti puri: (morfina, meperidina, fentanyl, ossicodone - idromorfone - metadone remifentanyl). Hanno un'attività intrinseca uguale a 1. Il legame determina una variazione conformazionale e attivazione massimale del recettore con induzione dell'effetto biologico atteso: presenta-

no un rapporto dose-effetto lineare in assenza di un “effetto-tetto”. Una categoria a parte è quella del tapentadolo con un effetto Agonista puro sui recettori μ e un effetto di inibizione della ricaptazione della noradrenalina (attività MOR-NRI).

Oppiacei agonisti parziali (buprenorfina). La variazione conformazionale comporta un’attivazione sub-massimale del recettore con l’induzione di un effetto biologico inferiore a 100%. Il rapporto dose-effetto è caratterizzato dalla presenza di un “effetto-tetto”. Tale effetto è poco rilevante nella clinica giacché l’effetto analgesico completo si raggiunge a dosi molto inferiori rispetto a quelle necessarie a far sviluppare l’effetto-tetto (buprenorfina).

Oppiacei antagonisti (naloxone, naltrexone): essi scalzano dal recettore un agonista già presente. Sono utilizzati nel sovradosaggio per togliere gli effetti depressivi sulla ventilazione e sullo stato di veglia.

Meccanismo d’azione

L’effetto biologico di base è quello di inibizione neuronale. Per il raggiungimento di tale effetto deve essere attivato un numero ben definito di recettori: ogni sostanza presenta una propria capacità di attivazione. I farmaci oppiacei hanno una diversa affinità per ciascun recettore. Verso questa affinità recettoriale si sviluppa il cosiddetto fenomeno della tolleranza. La tolleranza è l’incapacità dei farmaci di indurre effetti bio-farmacologici simili nel tempo.

Gli oppiacei agiscono a livello soprasspinale, spinale e periferico

Azione a livello soprasspinale. Il grigio peri-acqueduttale PAG (localizzato nella parte superiore del mesencefalo) rappresenta senza dubbio una sede di primaria importanza per l’azione analgesica degli oppiacei, una sorta di “centro di controllo”, capace di attivare le vie discendenti noradrenergiche del *locus caeruleus* e quelle serotoninergiche del nucleo mediano del rafe. Altre sedi rilevanti sono il *locus caeruleus* (nella parte dorsale del ponte) e le aree bulbari.

Azione a livello spinale. Gli oppiacei controllano la trasmissione degli stimoli nocicettivi in maniera sia diretta che mediata dall’attivazione delle vie

discendenti. L'azione diretta si esplica a livello sia pre-sinaptico, determinando una ridotta liberazione di trasmettitori eccitatori, che post-sinaptico, mediante l'iperpolarizzazione (inibizione funzionale) dei neuroni spinali da cui partono le vie ascendenti ai centri superiori.

Azione a livello periferico. La vecchia concezione secondo cui gli oppiacei sono in grado di esercitare la loro azione anti-nocicettiva esclusivamente nel sistema nervoso centrale è stata riconsiderata alla luce di molti dati sperimentali. Si è dimostrata la capacità degli oppiacei esogeni ed endogeni (beta-endorfina prodotta dalle cellule del sistema immunitario) di ridurre l'iperalgia legata allo sviluppo di un'inflammatione periferica.

TOLLERANZA E DIPENDENZA

Tolleranza. Sono molteplici i meccanismi che presiedono all'instaurarsi della tolleranza nei confronti degli oppiacei. Dal punto di vista farmacologico, il fenomeno tolleranza implica una progressiva perdita di efficacia della sostanza a parità di dosi utilizzate. La tolleranza si verifica in seguito alla ripetuta esposizione dell'individuo alla sostanza (somministrazione cronica).

Questi processi, caratterizzati da grande variabilità sia nello stesso individuo che tra individui diversi, possono comportare uno sviluppo di tolleranza costante, durante la somministrazione a lungo termine, o insorgere e progredire in modo accelerato nella fase iniziale del trattamento terapeutico.

Dipendenza (*addiction*, “dedizione” alla sostanza, dipendenza psichica). Non è un effetto delle proprietà farmacologiche degli oppiacei, si tratta di una sindrome psicologica e comportamentale caratterizzata da un fenomeno di dipendenza da farmaco e da comportamenti aberranti, che spingono il soggetto a un'assunzione compulsiva del farmaco stesso.

Meccanismi ipotetici all'origine di tolleranza e dipendenza

Tra i meccanismi biologici alla base del fenomeno della tolleranza agli oppiacei, quello più accreditato sembra essere legato a un mancato accop-

piamento (funzionale) tra il recettore oppioide e la proteina G (*guanine nucleotide binding protein*), deputata al trasferimento all'interno della cellula degli effetti che conducono alla formazione del complesso oppioide-recettore. Questo comporta una desensibilizzazione a cui fa seguito l'internalizzazione del recettore stesso da parte della membrana cellulare.

Le beta-arrestine sono tra le più importanti proteine coinvolte nella desensibilizzazione e internalizzazione dei recettori.

Il trattamento a lungo termine con morfina produce una vera e propria desensibilizzazione e *down-regulation* recettoriale che appare cruciale, secondo recenti studi, nello sviluppo della tolleranza per gli oppiacei.

Vi sono altri meccanismi che possono avere un ruolo nella genesi del fenomeno della tolleranza, come i neuropeptidi "anti-oppiacei".

FARMACOGENETICA

La farmacogenetica del dolore si occupa dello studio dei geni coinvolti nella modulazione dello stimolo nocicettivo, nella suscettibilità allo stimolo doloroso e, soprattutto, nella variabilità interindividuale della risposta ai farmaci analgesici, tra i quali gli oppiacei.

La classe di geni che presentano polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) comprende:

OPRM1 (*m-opioid receptor*): appartiene a una famiglia di recettori che mediano la risposta fisiologica all'azione degli oppiacei endogeni, quali le endorfine, le encefaline e le dinorfine, e degli oppiacei esogeni, quali la morfina.

OPRM1: il genotipo *wild-type* di questo polimorfismo è associato a una maggiore riduzione del dolore rispetto al genotipo mutato.

Gene COMT (catecolo-*O*-metiltransferasi): un frequente polimorfismo di questo gene è V158M, che contribuisce alla regolazione della funzionalità del recettore degli oppioidi.

Gene ABCB1/MDR1 (*Multiple Drug Resistance Protein-1*): ha la funzione di espellere le sostanze esogene all'esterno delle cellule.

La migliore risposta analgesica si verifica nei soggetti che sono contemporaneamente OPRM1⁺ e ABCB1/MDR1⁻.

OPPIACEI E INTERAZIONE CON IL SISTEMA NEURO-IMMUNO-ORMONALE

Gli oppiacei, endogeni ed esogeni, possono modificare la funzione immunitaria, dimostrando la presenza di recettori specifici per gli oppioidi sulle membrane dei monociti e sulle cellule *Natural Killer* (NK).

Studi recenti di neuroimmunologia comparata hanno dimostrato che, sia nei vertebrati che negli invertebrati, i segnali molecolari di sostanze oppioidi vengono usati per una comunicazione bi-direzionale tra i sistemi nervoso, endocrino, vascolare e immunitario come in un sistema di autoimmunoregolazione.

Sistema immunitario

La morfina blocca le risposte immunitarie cellulari al *Tumor Necrosis Factor* (TNF) e alla sostanza P, sopprime la migrazione delle cellule dal sangue e inibisce la chemiotassi e la fagocitosi. L'attivazione di recettori di tipo mu è classicamente associata a immunosoppressione.

La somministrazione cronica di morfina modifica numerose funzioni del sistema immunitario, esercitando un ruolo genericamente inibitorio a livello sia centrale che periferico.

La morfina utilizzata cronicamente per via orale inibisce l'attività delle cellule NK e tale effetto è ancora più potente quando si somministra il farmaco per via spinale, mentre incrementa l'attività cellulare di tipo LAK (*Lymphokine Activated Killer*) – con un'azione più evidente dopo somministrazione del farmaco per via orale rispetto alla via intratecale – nei pazienti affetti da patologia tumorale; ciò dimostra come l'immunoinibizione sui linfociti non sia alterata nella propria potenzialità reattiva.

Queste diversità di comportamento sull'attività delle cellule immunitarie potrebbero derivare dalle diverse interferenze che si definiscono con il rilascio di prolattina (PRL).

APPENDICE 2

Appropriatezza d'uso degli oppiacei nel dolore cronico non oncologico

Alessandro Fabrizio Sabato

CRONISTORIA DEL RISCHIO DI COMPLICANZE E ABUSO (O ALTRO) NEI PAZIENTI CON DOLORE PERSISTENTE

Nel corso degli anni Settanta era comune pensiero che i pazienti sofferenti di dolore persistente di natura non oncologica e sottoposti a trattamento con oppiacei, dovessero inevitabilmente sviluppare dipendenza. Questa convinzione, avvalorata dagli studi di Kolb (1925) e Rayport (1954), iniziò a vacillare negli anni Ottanta, quando alcuni autori evidenziarono che, in presenza di benefici clinici accettabili, i rischi di una tossicodipendenza in seguito a trattamento con oppiacei erano minimi o pressoché nulli. Ipotesi avvalorate dai primi lavori nel 1990 in doppio cieco sul DCNO (Dolore Cronico Non Oncologico) e in particolare dagli studi di McQuaid (1999) che affermavano che l'uso medico degli oppiacei non creava dipendenza qualora fosse presente dolore. Infatti, se in situazione di dolore si somministra un oppiaceo, questo si alloca tutto sui recettori siti nel corno dorsale pronti a modulare l'input doloroso; in caso contrario l'oppiaceo va a interferire sul sistema dopaminergico a livello del nucleo accumbens con il rischio di innescare meccanismi che portano alla tossicodipendenza.

Gli studi più recenti sull'efficacia della terapia con oppiacei nel breve e nel medio-lungo termine hanno prodotto evidenze differenti, attribuibili fondamentalmente alla scarsa numerosità della popolazione trattata. Purtroppo a livello italiano non esistono pubblicazioni sull'argomento, né è presente un osservatorio nazionale o regionale.

SITUAZIONE LEGISLATIVA EUROPEA

Il controllo e il monitoraggio del consumo dei farmaci oppiacei da parte dei Governi centrali dovrebbe, di fatto, garantire l'accesso ai pazienti e la possibilità per i medici di prescriberli senza disagi o preclusioni.

La storia recente sull'uso degli oppiacei nel dolore cronico è una storia ricca di progressi, a partire dall'aumento graduale della conoscenza da parte dei medici sulla loro efficacia e sicurezza e dalle modifiche introdotte dai Governi in relazione a precedenti restrizioni legislative e al conseguente migliore accesso da parte dei pazienti alla terapia con oppiacei. Anche se di recente l'accesso ai farmaci necessari alla cura del dolore, in modo particolare in Europa, è migliorato, permangono tuttavia attitudini negative che necessitano di strategie di comunicazione e formazione continua.

La ricetta

Le norme e i regolamenti influiscono su tutti gli aspetti del processo prescrittivo, che ruota intorno alla ricetta stessa. In tutte le Nazioni europee la ricetta è sulla ricetta standard eccetto che per il Portogallo e la Polonia. Anche in Italia, a seguito dell'approvazione della Legge 38, la prescrizione di tutti i farmaci oppiacei, utilizzati nella terapia del dolore è su ricetta SSR, con l'unica avvertenza di identificare lo stato di necessità del paziente con la sigla TDL (terapia del dolore).

La validità temporale delle ricette per i narcotici – ossia quanto tempo il paziente ha a disposizione per ottenere il farmaco dopo la sua prescrizione – varia all'interno dell'Europa. Di solito si tratta di circa 3 settimane, ma esiste un'estrema variabilità: da nessun limite di tempo nei Paesi Bassi e Belgio fino a solo sette giorni in Germania.

Anche il periodo di conservazione delle ricette da parte dei farmacisti è molto variabile; per l'Italia tale periodo è di 5 anni. Per quanto riguarda i giorni di trattamento con un oppiaceo che un MMG può prescrivere di volta in volta, esiste un enorme squilibrio in Europa. In Italia la prescrizione è di 30 giorni, ma esistono realtà europee in cui i MMG sono liberi di prescrivere la terapia in base alle necessità del paziente.

Rischio di abuso

L'abuso di oppiacei è generalmente non associato al loro uso terapeutico, per tale motivo la stima accurata e corretta del numero di casi di abuso deve essere calcolata dividendo il numero totale di casi di abuso per il numero di esposti alla sostanza abusata, siano essi pazienti ma anche coloro che si sono procurati illecitamente la sostanza in questione. Proprio quest'ultima componente rende molto complessa la quantificazione del denominatore.

Un recente lavoro di metanalisi su 79 pubblicazioni riguardanti soggetti affetti da dolore cronico non oncologico trattati con oppiacei maggiori, attesta il rischio di abuso su un valore complessivo del 3,27% (comprensivo di tutte le forme di dipendenza: dall'abuso ai comportamenti aberranti), mentre per quanto riguarda il fenomeno dei comportamenti aberranti correlati al farmaco, da solo, questo raggiunge valori di 11,5%. È importante osservare che la percentuale del 3,27% è più bassa di quella che si trova nella popolazione non medicalizzata e senza dolore (10%) e inoltre scende a 0,19% se viene fatta a monte una selezione di pazienti, a basso rischio di abuso. A tale proposito potrebbero essere utili due strumenti di screening come l'*Opioid Risk Tool* e il *CAGE test*.

Rapporto tra aumento dell'uso medicale e segnalazioni di abuso di oppiacei

Da un interessante rapporto pubblicato nel 2005 negli Stati Uniti è emerso che, mentre per gli analgesici oppiacei si è verificato un aumento delle segnalazioni di abuso pari al 3,8%, molte di più erano quelle riguardanti gli analgesici non oppiacei (8,6%), i farmaci illeciti (18,3%) e gli altri farmaci (36,1%).

È significativo constatare che l'aumento del consumo di certi oppiacei molto spesso non rispecchia un aumento dell'abuso, anzi in alcuni casi si assiste a una diminuzione. Questo probabilmente perché altre sostanze illecite hanno invaso il mercato della tossicodipendenza e la popolazione a rischio si rivolge sempre di più all'abuso di sostanze non oppiacee.

CENNI DI NEUROCHIMICA DELLA FARMACO-DIPENDENZA: MECCANISMI DI ATTIVAZIONE DEL “RINFORZO”

Un oppiaceo per avere caratteristiche di farmaco a rischio di abuso deve avere capacità di provocare un “rinforzo” ovvero deve provocare effetti che portano il consumatore a riassumerlo.

I composti che costantemente inducono intense sensazioni di benessere, piacere, euforia, sono i farmaci più soggetti a un uso voluttuario. Perciò, quanto più un farmaco è “rinforzante”, tanto maggiore sarà la possibilità che diventi oggetto di abuso e di tossicodipendenza.

I meccanismi di rinforzo positivo associati ad abuso di oppiacei coinvolgono il sistema dopaminergico mesolimbico dell’area ventrale tegmentale e del nucleo accumbens e sembrano essere distinti dai sistemi sovraspinali coinvolti nell’analgesia e dipendenza fisica.

Infatti, in seguito all’attivazione del neurone dopaminergico viene rilasciata dopamina responsabile della successiva eccitazione. In seguito all’eccitazione si attiva un sistema GABA inibitorio (sia come *feedback* che diretto) che viene aiutato da un sistema serotoninergico e da un sistema encefalinergico.

Quando viene assunto un oppiaceo, non a scopo terapeutico ma voluttuario, questo agisce come inibitore attraverso i recettori Mu e inibisce l’inibizione GABA, lasciando così il sistema dopaminergico libero di agire eccitando in continuazione. Questo meccanismo non avviene in presenza di dolore, in quanto l’oppiaceo viene captato dai recettori che controllano il dolore e non dal nucleo accumbens.

Sebbene l’obiettivo di indurre una condizione di refrattarietà alle proprietà di rinforzo positivo delle droghe sia perseguito con ogni mezzo messo a disposizione dalla ricerca biomedica, allo stato dei fatti non esiste un farmaco che possa azzerare un comportamento così solidamente strutturato e pervasivo come la tossicodipendenza. Non a caso la tossicodipendenza è stata assimilata alle malattie croniche e recidivanti, dove l’obiettivo terapeutico, più che l’interruzione della storia naturale della malattia, è il suo

controllo. In questa ottica, di frequente riscontro è la somministrazione a tempo indefinito di un farmaco sostitutivo della droga primaria d'abuso, che soprattutto non provochi dipendenza farmacologica e riesca a bloccare le crisi di astinenza fungendo da sostanza oppiaceo-antagonista. Tipico è l'esempio del metadone somministrato "a mantenimento" per via endovenosa o per via orale (soluzione orale pari a 1-2-5 mg/ml) per il trattamento delle situazioni di dipendenza da oppiacei. La possibilità che il metadone possa provocare una dipendenza farmacologica è bassissima perciò, raggiunto il punto di stabilizzazione, si può cominciare a scalare la dose, certi che non si provocherà una crisi di astinenza, o passare al trattamento con buprenorfina orale.

Anche la buprenorfina, ad alte dosi, ha la caratteristica di comportarsi come una sostanza oppiaceo-antagonista; di fatto legandosi fortemente al recettore per gli oppiacei (μ e κ), difficilmente viene spiazzata con l'uso di antagonisti puri, quindi può essere associata al naloxone (antagonista puro degli oppiacei, somministrabile per via endovenosa o intramuscolare).

Dal punto di vista farmacocinetico, per provocare stati di dipendenza è necessario che l'oppiaceo venga rapidamente assorbito dal tratto gastroenterico e che abbia quello che viene chiamato "effetto flash", con il formarsi di un picco ematico in fase post-assorbimento. Questa è una delle ragioni per cui tutti gli oppiacei con formulazione ad azione molto rapida (endovenosa o intramuscolare) hanno intrinsecamente un rischio maggiore di tossicodipendenza rispetto alle formulazioni a rilascio lento (prive di flash e di picco ematico), per cui scarsamente appetibili al tossicodipendente.

Se si considera una scala da rischio minore a maggiore, ai primi posti vanno messi i cerotti a matrice (buprenorfina e fentanyl) di ultima generazione; seguono poi le compresse a lento rilascio, primo l'idromorfone Push-Pull, seguiti dalla morfina e infine dall'oxicodone.

POTENZIALE DI ABUSO DI PARTICOLARI FORMULAZIONI DI FARMACI OPPIACEI

Buprenorfina in formulazione TDDS a matrice

La buprenorfina è un oppioido semisintetico derivato dalla tebaina, un alcaloide presente nel *papaver somniferum*. La struttura chimica di buprenorfina contiene lo scheletro di morfina che le conferisce le caratteristiche generali della morfina ma proprietà farmacologiche e cliniche specifiche.

La buprenorfina è caratterizzata da un basso potenziale di dipendenza; inoltre non determina un'evidente sindrome d'astinenza, grazie all'elevata affinità del farmaco per il recettore oppiaceo, dal quale si stacca lentamente e gradualmente, attenuando fortemente la possibile sintomatologia.

Se sovradosata, come potrebbe accadere in caso di abuso volontario, buprenorfina induce meno depressione respiratoria per la presenza di un effetto-tetto per questo sintomo e ciò rappresenta un fattore di sicurezza rispetto agli oppiacei tradizionali. Anche per tale ragione, che partecipa a definire un elevato margine di sicurezza d'impiego, la buprenorfina ad alte dosi è impiegata nel trattamento della disassuefazione da oppiacei.

Il basso potenziale di dipendenza o d'abuso di buprenorfina, caratteristico della molecola, è ulteriormente limitato dalla somministrazione transdermica che garantisce un rilascio graduale del farmaco (0,8-1,6 mg/die), con conseguenti concentrazioni plasmatiche costanti, tali da ridurre notevolmente il rischio di abuso e la tendenza alla dipendenza.

A tale proposito i dati internazionali e italiani di farmacovigilanza disponibili su buprenorfina TDDS consentono di affermare che le possibilità di abuso sono estremamente ridotte; tuttavia, dopo un uso prolungato, non è possibile escludere del tutto sintomi da astinenza.

La tecnologia del cerotto a matrice inoltre impedisce l'estrazione del principio attivo in caso di danno accidentale o volontario, non consentendone l'utilizzo per finalità non terapeutiche.

Buprenorfina TDDS è indicata nel trattamento del dolore oncologico d'intensità da moderata a severa e nel dolore severo che non risponde agli analgesici non oppioidi. In generale, buprenorfina TDDS si è dimostrata un farmaco efficace, sicuro e ben tollerato. L'incidenza di eventi avversi è bassa e la maggior parte di essi tende a essere lieve e di natura transitoria. Sempre in confronto agli agonisti mu puri quali morfina e oxicodone, buprenorfina TDDS causa meno stipsi e prurito, nausea e vomito, invece, vanno rapidamente incontro a tolleranza.

Idromorfone con tecnologia OROS Push-Pull

Le compresse di idromorfone con tecnologia OROS Push-Pull®, commercializzate in Italia a partire dal 2007, sono caratterizzate da un basso rischio di dipendenza. Un possibile abuso mal si concilia sia con gli aspetti farmacocinetici (lento rilascio) sia con le caratteristiche tecniche della forma farmaceutica (compressa bifasica).

Le proprietà dell'involucro infatti sono tali da richiedere una forza stimata in 38-45 kp per la frantumazione, impossibile da ottenere con la sola masticazione. Inoltre, anche dopo la rottura le caratteristiche dell'involucro sono tali da rendere difficile la polverizzazione della compressa frantumata. Infine la presenza del polimero Polyox gioca un ruolo fondamentale come deterrente per un possibile abuso inalatorio o endovenoso; dopo l'aggiunta di poche gocce d'acqua alla compressa frantumata, infatti, si crea una soluzione ad alta viscosità e di consistenza disomogenea.

Oxicodone a doppio rilascio

Gli studi condotti per valutare l'efficacia di oxicodone nella terapia del dolore hanno confermato la sostanziale sovrapponibilità con gli oppiacei di confronto (agonisti dei recettori mu) sia per il profilo di effetti farmacodinamici sia per la tollerabilità.

Tuttavia, dall'analisi dei dati raccolti è emerso che l'oxicodone in versione a doppio rilascio, uno immediato per controllare il dolore e una fase Contin (Oxycontin®) a rilascio prolungato, è il farmaco maggiormente segnalato come coinvolto nell'abuso, seguito, in ordine, da idrocodone, altre formulazioni di oxicodone, metadone, morfina, idromorfone, fentanyl e buprenorfina.

Va tuttavia tenuto conto che molti studi sull'abuso degli oppiacei sono stati fatti negli Stati Uniti e difficilmente i dati possono essere estrapolati a livello europeo in quanto riguardano farmaci e confezioni farmacologiche particolari. Infatti le confezioni di oxicodone negli Stati Uniti sono rappresentate da contenitori che comprendono anche 50 compresse.

APPENDICE 3

Intesa Stato-regioni del 25 luglio 2012

*Documento sui requisiti minimi e le modalità organizzative necessari
per l'accreditamento delle strutture di assistenza ai malati in fase ter-
minale e delle unità di Cure Palliative e della Terapia del Dolore*

L'articolo 5 comma 3 della legge 38/2010 stabilisce di definire su proposta del Ministro della Salute, in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano, un'intesa in cui vengano stabiliti requisiti minimi e le modalità organizzative necessarie per l'accreditamento delle strutture e delle attività sia residenziali che domiciliari, per poter identificare gli standard strutturali qualitativi e quantitativi che definiscono la rete delle cure palliative, la rete della terapia del dolore sia per il paziente adulto che per il paziente in età pediatrica. Il presente documento rappresenta il lavoro conclusivo della Commissione Nazionale, che si è avvalsa dell'apporto di specifici gruppi di lavoro, nell'ambito delle aree tematiche: cure palliative e terapia del dolore per il paziente adulto e per il paziente pediatrico. Le strutture sanitarie che erogano cure palliative e terapia del dolore assicurano un programma di cura individuale e personalizzato che, nel riconoscere la dignità e l'autonomia del paziente offre un'assistenza che deve rispettare standard di qualità e appropriatezza evidenziando, così come sottolineato dal legislatore, le diverse specificità dei percorsi assistenziali nelle cure palliative e nella terapia del dolore. Da questa esigenza è stato necessario costituire due reti nazionali specifiche così come definite dall'art. 2 comma 1 della legge 38/2010 "...volte a garantire la continuità assistenziale del malato dalla struttura ospedaliera al suo domicilio e costituite dall'insieme delle strutture sanitarie, ospedaliere e territoriali, e assistenziali, delle figure professionali e degli interventi diagnostici e terapeutici...". L'ambito di riferimento delle cure palliative e della terapia del dolore in età pediatrica necessita di strutture e percorsi specifici così come stabilito dalla legge 38/2010 che tiene conto dell'Accordo tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sottoscritto in data 27 giugno 2007 e del documento tecnico approvato in data 20 marzo 2008 in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano.

La definizione della rete di assistenza della terapia del dolore nell'adulto ha richiesto un particolare impegno per la mancanza di riferimenti normativi precedenti che potessero indicare la direzione verso cui rivolgersi. Nonostante questa difficoltà, è stato possibile identificare sia le tipologie di strutture che le figure professionali idonee in grado di garantire una adeguata assistenza conforme con i principi ispiratori della legge.

Diversa la situazione relativa alla rete delle cure palliative per l'adulto che pur in presenza di riferimenti normativi precedenti tra cui il DPCM del 20 gennaio 2000.

Il presente documento è il risultato di un percorso complesso di confronto tra tecnici rappresentanti del mondo professionale, delle società scientifiche e del mondo delle organizzazioni non-profit, finalizzato a presentare una proposta di intesa tale da garantire la tutela espressamente dichiarata nella legge 38 all'articolo 1 “...il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore”.

La definizione di requisiti minimi e delle modalità organizzative, risponde dunque all'esigenza primaria di fornire cure adeguate ai bisogni del malato e della sua famiglia per qualunque patologia evolutiva durante tutto il suo decorso, per ogni età e in ogni luogo di cura, sull'intero territorio nazionale, garantendo equità nell'accesso ai servizi e qualità delle cure nell'ambito dei livelli essenziali di assistenza.

"Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore"

Dimensioni strutturali e di processo che caratterizzano la Rete Locale di Cure Palliative (standard strutturali qualitativi e quantitativi - Articolo 5, Comma 3)

Per Rete Locale di Cure Palliative si intende una aggregazione funzionale ed integrata delle attività di cure palliative erogate nei diversi setting assistenziali, in un ambito territoriale definito a livello regionale, che soddisfa contemporaneamente i seguenti requisiti:

1. Strutture organizzative di erogazione e coordinamento della Rete locale di Cure Palliative

Criterio: Nell'Azienda Sanitaria, strutture specifiche garantiscono l'assistenza di Cure Palliative in hospice, a domicilio e ove necessario in ospedale. Una struttura organizzativa di Cure Palliative con compiti di coordinamento garantisce una reale operatività della Rete di Cure Palliative. Ai fini della regolamentazione concorsuale per il personale medico dirigente del S.S.N. dedicato alle cure palliative, si auspica l'integrazione delle Tabelle di cui ai D.M. 30/1/1998 e 31/1/1998, relative alle discipline equipollenti ed affini, con l'istituzione della Disciplina "Cure Palliative".

2. Cure Palliative per qualunque patologia ad andamento cronico ed evolutivo per la quale non esistono terapie o, se esse esistono, sono inadeguate o sono risultate inefficaci ai fini della stabilizzazione della malattia o di un prolungamento significativo della vita (L. 38/2010, art. 2, comma 1)

Criterio: La Rete locale di Cure Palliative definisce o concorre a definire piani di intervento per poter garantire cure palliative per qualunque patologia evolutiva durante tutto il suo decorso, per ogni età ed in ogni luogo di cura. I piani devono coinvolgere in modo integrato tutte le risorse disponibili sul territorio, comprese le organizzazioni non - profit ed il settore sociale degli Enti Locali.

3. Operatività di equipe multi professionali dedicate, ai sensi dell'Art. 5 Comma 2

Criterio: Nella Rete locale di Cure Palliative operano equipe multiprofessionali con personale dedicato. Di tale equipe è parte integrante il medico di medicina generale. La strutturazione di base dell'equipe multiprofessionale è costituita da medici e infermieri in possesso di adeguata formazione ed esperienza. Con questa equipe collaborano, in rapporto ai bisogni del malato e della famiglia, psicologi, assistenti sociali nonché le altre figure professionali ritenute necessarie. Le equipe multiprofessionali adottano quale strumento di condivisione professionale periodica la riunione d'equipe.

4. Unitarietà del percorso di cure domiciliari

Criterio: L'unitarietà del percorso di cure a casa è garantita dalle Unità di Cure Palliative Domiciliari. Le Unità di Cure Palliative Domiciliari garantiscono interventi di base e interventi di equipe specialistiche, tra loro interagenti in funzione della complessità, che aumenta con l'avvicinarsi della fine della vita.

5. Continuità delle cure

Criterio: Nella Rete locale di Cure Palliative è garantita la continuità delle cure attraverso l'integrazione dei diversi ambiti assistenziali (domiciliari, ambulatoriali, a ciclo diurno, di ricovero) e nei vari setting di cura di seguito caratterizzati (casa, Hospice, ospedale, strutture residenziali). L'integrazione di queste opzioni assistenziali, in un programma di cure individuali, è condizione

essenziale per poter dare una risposta efficace ai bisogni dei malati e dei loro familiari. Tra gli strumenti possibili di tale integrazione si cita il Punto Unico di Accesso. La Rete garantisce una valutazione costante dei bisogni della famiglia al fine di individuare un percorso di supporto.

6. Formazione continua per gli operatori

Criterio: La formazione multidisciplinare degli operatori è un elemento indispensabile per il mantenimento di adeguati livelli qualitativi dell'assistenza. La Struttura organizzativa di Coordinamento della Rete locale partecipa, con le strutture aziendali dedicate, ai piani di formazione continua per gli operatori della rete. Quando sono presenti i volontari, essi devono essere adeguatamente formati e regolarmente supervisionati per le attività loro assegnate nell'ambito della Rete locale di Cure Palliative.

7. Programmi di supporto psicologico all'equipe

Criterio: Nella Rete locale di Cure Palliative sono attivati programmi di supporto psicologico e di prevenzione e trattamento del burn-out per gli operatori che lavorano nella Rete.

8. Misurazione della Qualità di vita

Criterio: Nella Rete locale di Cure Palliative sono utilizzati strumenti validati di misurazione della qualità di vita nei malati assistiti.

9. Cura attiva e globale e salvaguardia della dignità e autonomia del malato

Criterio: La Rete locale di Cure Palliative garantisce un adeguato controllo del dolore e degli altri sintomi fisici e psicologici che provocano sofferenza al malato, attraverso la valutazione multidimensionale dei bisogni e l'utilizzo di procedure sul trattamento dei sintomi tratte da linee-guida basate sull'evidenza. E' garantita una rilevazione costante e documentata del grado di informazione del malato e della famiglia rispetto alla patologia in atto.

E' garantita l'esistenza e l'applicazione di protocolli per il riconoscimento dei malati che si avvicinano agli ultimi giorni o ore di vita, per la valutazione dei loro bisogni specifici, per una adeguata comunicazione con il malato e la famiglia e per l'applicazione di linee guida per il controllo dei sintomi più frequenti in queste situazioni.

10. Supporto sociale e spirituale a malati e familiari

Criterio: La Rete locale di Cure Palliative contribuisce a garantire risposte organizzate ai bisogni sociali e spirituali di malati e familiari, che se non trovano risposte adeguate possono provocare una severa sofferenza.

11. Programmi di supporto al lutto

Criterio: La Rete locale di Cure Palliative garantisce programmi di supporto per i familiari dei malati assistiti in caso di lutto patologico.

12. Dilemmi etici

Criterio: La Rete locale di Cure Palliative stabilisce le procedure per la discussione e risoluzione dei dilemmi etici che si dovessero presentare, anche per quanto riguarda le procedure di eventuale segnalazione ad un Comitato Etico di riferimento.

13. Programmi di informazione alla popolazione sulle cure palliative

Criterio: La Rete locale di Cure Palliative sviluppa programmi specifici di informazione ai cittadini sulle cure palliative e sulle modalità di accesso ai servizi della rete, in coerenza con quanto stabilito dai Programmi nazionali e regionali di comunicazione.

14. Programmi di valutazione della qualità delle cure

Criterio: La Struttura Organizzativa di coordinamento della Rete locale di Cure Palliative, valuta la quantità e la qualità delle prestazioni erogate, in accordo con quanto previsto dalle normative nazionali e regionali. La Rete locale di Cure Palliative garantisce l'utilizzo regolare di strumenti di valutazione della qualità percepita da parte del malato, quando possibile, e dei familiari per le cure prestate al malato durante il periodo di assistenza palliativa.

Questi elementi sono coerenti con quanto stabilito dalle fonti normative nazionali ed in particolare dagli Accordi già sottoscritti in sede di Conferenza Stato-Regioni.

Riferimenti normativi nazionali

- D.M. 28/9/1999
- D.P.C.M. 20/1/2000, Allegato 1, comma 3
- D.P.R. 8/3/2000
- D.P.C.M. 14/2/2001
- Piano Sanitario Nazionale 2003-2005
- Piano Sanitario Nazionale 2006-2008
- Piano Sanitario Nazionale 2011-2013
- D.M. 43, 22/2/2007
- D.M. 17/12/2008

Accordi sottoscritti in Conferenza Stato-Regioni

- Conferenza Stato-Regioni 8/3/2001
- Conferenza Stato-Regioni 19/4/2001
- Conferenza Stato-Regioni 13/3/2003
- Conferenza Stato-Regioni 27/6/2007
- Conferenza Stato-Regioni 25/3/2009
- Conferenza Stato-Regioni 16/12/2010

Tipologia di strutture (Articolo 5, Comma 2)

Requisiti, modalità organizzative, standard strutturali, pianta organica, figure professionali (Articolo 5, Comma 3)

Rete locale di Cure Palliative

La Rete Locale di Cure Palliative è una aggregazione funzionale e integrata delle attività di cure palliative erogate in ospedale, in Hospice, a domicilio e in altre strutture residenziali, in un ambito territoriale definito a livello regionale. La funzione di coordinamento viene affidata a una Struttura specificamente dedicata e formata da figure professionali con specifica competenza ed esperienza ai sensi dell'Articolo 5, Comma 2, Legge 38/2010. Le funzioni di coordinamento sono quelle previste nell'Accordo della Conferenza Stato-Regioni del 16/12/2010.

Assistenza ospedaliera

Nell'ambito dell'assistenza ospedaliera, l'approccio palliativo è garantito per tutti i malati durante l'intero percorso di cura, in funzione dei bisogni e in integrazione con le specifiche fasi terapeutiche delle malattie croniche evolutive.

Le cure palliative in ospedale, nell'ambito della rete di cure palliative, sono caratterizzate:

- consulenza palliativa, assicurata da un'equipe medico-infermieristica con specifica competenza ed esperienza;
- prestazioni in ospedalizzazione in regime diurno o comunque erogate in modalità alternative previste all'interno del sistema organizzativo regionale;
- attività ambulatoriale;
- degenza in Hospice qualora questa struttura sia presente.

La consulenza palliativa multiprofessionale medica e infermieristica fornisce un supporto specialistico ai malati nei diversi regimi di assistenza ospedaliera al fine di un ottimale controllo dei sintomi, all'ottimizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici, all'individuazione del percorso e del setting di cura più appropriato e di una corretta comunicazione con il malato e con la famiglia, contribuendo ad assicurare continuità assistenziale durante tutto il percorso di malattia ed integrazione tra i diversi livelli della rete.

L'ospedalizzazione in regime diurno di cure palliative garantisce l'erogazione di prestazioni

terapeutiche di particolare complessità non eseguibili nelle altre strutture della rete.

L'ambulatorio garantisce prestazioni per pazienti autosufficienti che necessitano di valutazione multidimensionale specialistica per il controllo ottimale dei sintomi, ivi compreso il dolore, e per il supporto alla famiglia.

Assistenza residenziale in Hospice

Le cure palliative in Hospice, nell'ambito della Rete locale di Cure Palliative, sono costituite da un complesso integrato di prestazioni sanitarie professionali di tipo medico, infermieristico, riabilitativo e psicologico, oltre che a prestazioni sociali, tutelari ed alberghiere, nonché di sostegno spirituale, a favore di persone affette da una patologia ad andamento cronico ed evolutivo, per la quale non esistono terapie o, se esse esistono, sono inadeguate o inefficaci ai fini della stabilizzazione della malattia o di un prolungamento significativo della vita. Esse sono erogate da equipe multidisciplinari e multi professionali che assicurano cure e assistenza in via continuativa sulle ventiquattro ore, sette giorni su sette. Le cure in Hospice sono garantite in modo omogeneo: gli Hospice sono inseriti nei LEA distrettuali, anche quando sono logisticamente situati in strutture sanitarie di ricovero e cura oppure ne costituiscono articolazioni organizzative.

Le funzioni del day-Hospice, come definite dall'art. 2 comma g, sono equiparabili alle prestazioni in regime di ospedalizzazione a ciclo diurno.

Ai fini della individuazione delle figure professionali, in coerenza con quanto previsto dall'Articolo 5, Comma 2, si rimanda all'Allegato n. 1.

Ai fini della definizione dei requisiti strutturali e tecnologici per i Centri residenziali di Cure Palliative (Hospice), in coerenza con quanto previsto dall'Articolo 5, Comma 3, si rimanda al D.P.C.M. 20 gennaio 2000.

Assistenza Domiciliare – Unità di cure palliative domiciliari

Le cure palliative domiciliari nell'ambito della rete locale di assistenza, sono costituite da un complesso integrato di prestazioni sanitarie professionali di tipo medico, infermieristico, riabilitativo e psicologico, oltre che da prestazioni sociali e tutelari, nonché di sostegno spirituale, a favore di persone affette da una patologia ad andamento cronico ed evolutivo, per la quale non esistono terapie o, se esse esistono, sono inadeguate o inefficaci ai fini della stabilizzazione della malattia o di un prolungamento significativo della vita.

Tale livello viene erogato dalle Unità di Cure Palliative (UCP) domiciliari che garantiscono sia gli interventi di base, coordinati dal medico di medicina generale, sia interventi di equipe specialistiche tra loro interagenti in funzione della complessità che aumenta con l'avvicinarsi della fine della vita nonché la pronta disponibilità medica sulle 24 ore, anche per la necessità di fornire supporto alla famiglia e/o al care-giver.

Gli interventi di base garantiscono un approccio palliativo attraverso l'ottimale controllo dei sintomi e una adeguata comunicazione con il malato e la famiglia. Queste cure sono erogate da medici e infermieri con buona conoscenza di base delle cure palliative. Le cure richiedono interventi programmati in funzione del progetto di assistenza individuale.

Gli interventi di équipe specialistiche multiprofessionali dedicate, sono rivolti a malati con bisogni complessi, per i quali gli interventi di base sono inadeguati; richiedono un elevato livello di competenza e modalità di lavoro interdisciplinare. In relazione al livello di complessità, legato anche all'instabilità clinica e ai sintomi di difficile controllo, vanno garantite la continuità assistenziale, interventi programmati ed articolati sui sette giorni, definiti dal progetto di assistenza individuale.

Ai fini della individuazione delle figure professionali, si fa riferimento all'Allegato n. 2.

Le cure sono costituite da prestazioni professionali di tipo medico, infermieristico, riabilitativo e psicologico, farmacologico e diagnostico a favore di persone nella fase terminale della vita, affette da malattie progressive e in fase avanzata, a rapida evoluzione e a prognosi infausta che, presentando elevato livello di complessità, instabilità clinica e sintomi di difficile controllo, richiedono continuità assistenziale ed interventi programmati articolati sui 7 giorni nonché pronta disponibilità medica sulle 24 ore, anche per la necessità di fornire supporto alla famiglia e/o al care-giver. Le Cure Palliative Domiciliari richiedono la valutazione multidimensionale, la presa in carico del paziente da parte di una équipe professionale e la definizione di un "Piano di cure personalizzato". Le Cure Domiciliari palliative sono integrate da interventi sociali in relazioni agli esiti della valutazione multidimensionale.

Ai fini della definizione dei requisiti strutturali e tecnologici, in coerenza con quanto previsto dall'Articolo 5, Comma 3, si rimanda al Documento conclusivo "Caratterizzazione dei Servizi di Cure Domiciliari" approvato dal Comitato Ospedalizzazione Domiciliare (D.M. 12/4/2002).

Ai fini della definizione di percorsi assistenziali è necessario distinguere le Cure Palliative Domiciliari di base dalle Cure Palliative Domiciliari specialistiche e, nell'ambito di queste ultime, i percorsi assistenziali rivolti ai malati oncologici ed ai malati non oncologici.

Assistenza in Strutture Residenziali

Le strutture residenziali per anziani o disabili garantiscono le Cure Palliative ai propri ospiti anche avvalendosi della Unità di Cure Palliative Domiciliari territorialmente competente, con le modalità indicate alla voce "Assistenza Domiciliare."

Compensazioni interregionali

E' necessario che per le attività degli Hospice e dei servizi di cure palliative domiciliari vengano applicati i meccanismi delle compensazioni interregionali già previsti per l'assistenza ospedaliera.

Dimensioni strutturali e di processo che caratterizzano la Rete di Terapia del Dolore, ai fini dell'accreditamento delle Strutture (standard strutturali qualitativi e quantitativi - Articolo 5, Comma 3)

Per Rete di Terapia del dolore si intende una aggregazione funzionale ed integrata delle attività di terapia del dolore erogate nei diversi setting assistenziali, che ha l'obiettivo di migliorare la qualità della vita delle persone adulte affette da dolore indipendentemente dalla sua eziopatogenesi, riducendone il grado di disabilità e favorendone la reintegrazione nel contesto sociale e lavorativo e che soddisfa contemporaneamente i seguenti requisiti:

1. Struttura organizzativa regionale di coordinamento della Rete di Terapia del Dolore

Criterio: L'istituzione a livello regionale di una struttura organizzativa con compiti di coordinamento, è una condizione necessaria per una reale operatività della Rete di Terapia del Dolore. La struttura organizzativa coordina e monitora l'attività e lo sviluppo della rete interfacciandosi con le Aziende e i professionisti della rete come da Accordo sancito dalla Conferenza Stato-Regioni 16/12/2010.

La Struttura organizzativa regionale di coordinamento della Rete di Terapia del Dolore si interfaccia con la Rete delle Cure Palliative per garantire la piena applicabilità e fruibilità della legge.

2. Strutture di erogazione della Rete di Terapia del Dolore

Criterio: Per tutelare il diritto del cittadino ad accedere alla Terapia del Dolore, indipendentemente dalla sua eziopatogenesi, e garantire la sua presa in carico vengono attivati tutti i nodi della rete sia territoriale che ospedaliera, viene garantita l'interazione con percorsi diagnostici, terapeutici e riabilitativi condivisi, vengono predisposte procedure per la gestione delle interfacce e un sistema informativo che permetta la comunicazione dei dati tra i nodi della rete.

I nodi della rete sono le strutture declinate, come da Accordo sancito dalla Conferenza Stato-Regioni 16/12/2010, nelle Linee guida per la promozione, lo sviluppo e il coordinamento degli interventi regionali Legge 15 marzo 2010 n. 38, Art. 3:

- Ambulatori dei Medici di Medicina Generale: forme di organizzazione funzionale previste dagli accordi collettivi con la medicina generale;
- Centri Spoke/Centri Ambulatori di terapia del dolore;
- Centri HUB/Centri ospedalieri di terapia del dolore.
-

Si integrano nella rete tutte le attività specialistiche orientate alla diagnosi, terapia, riabilitazione di patologie dolorose specifiche.

Nell'ambito dell'assistenza ospedaliera, la terapia del dolore è garantita, da tutti i professionisti, durante l'intero percorso di cura, in funzione dei bisogni dell'assistito e in integrazione con le specifiche fasi terapeutiche delle patologie acute e croniche.

Le Aziende attuano quanto previsto dall'art.7: in tutte le strutture, vengono riportate in cartella clinica le caratteristiche del dolore rilevato, la sua evoluzione nel corso del ricovero, nonché la tecnica antalgica e i farmaci utilizzati, i relativi dosaggi ed il risultato antalgico conseguito; inserendo la valutazione del dolore e la terapia antalgica nel piano terapeutico da inviare al MMG alla dimissione.

In ospedale, nell'ambito della rete di assistenza, sono previste, inoltre, prestazioni di consulenza antalgica, assicurata da un'equipe medico-infermieristica (dei centri Spoke/Centro ambulatoriale di terapia del dolore e Hub/Centro ospedaliero di terapia del dolore) con specifica competenza ed esperienza, per la presa in carico dei casi complessi.

Le prestazioni di consulenza di terapia antalgica forniscono un supporto specialistico alla persona con dolore, nei diversi regimi di assistenza ospedaliera al fine di un ottimale controllo del dolore, contribuendo ad assicurare continuità assistenziale durante tutto il percorso di malattia ed integrazione tra i diversi nodi della rete.

3. Tutela del cittadino ad accedere alla Terapia del Dolore

Criterio: La Rete di Terapia del Dolore contribuisce a definire percorsi diagnostico terapeutici e

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 e favorendone la reintegrazione nel contesto sociale e lavorativo. E' opportuno che vengano coinvolte in modo integrato tutte le risorse disponibili.

4. Continuità delle cure

Criterio: La Rete di Terapia del Dolore contribuisce a garantire la continuità delle cure attraverso l'integrazione dei diversi ambiti assistenziali.

I professionisti dei diversi nodi della rete operano secondo Percorsi Diagnostici Terapeutici e Riabilitativi condivisi e formalizzati (PDTA). La continuità assistenziale viene supportata da sistemi informatici che consentono la condivisione dei flussi informativi tra i professionisti, soprattutto tra quelli che operano sul territorio e in ospedale, sia ai fini clinici/gestionali, sia al fine di un puntuale monitoraggio dei processi e degli esiti.

5. Operatività di équipe multi professionali dedicate, ai sensi dell'Art. 5 Comma 2

Criterio: Nella Rete di Terapia del Dolore operano figure multiprofessionali: medici di medicina generale ed infermieri in possesso di adeguata formazione ed esperienza, Specialisti in Anestesia e Rianimazione dedicati alla Terapia del Dolore e, in rapporto alle specificità delle diverse patologie, altri medici specialisti (definiti dall'accordo previsto art.5 comma2) nonché le altre figure professionali ritenute essenziali.

6. Formazione continua per gli operatori

Criterio: La formazione dei professionisti è un elemento indispensabile per rispondere ai bisogni della persona con dolore. E' necessario predisporre ed attuare piani di formazione continua specifica per i MMG e per i professionisti dei presidi ospedalieri e territoriali centrati sia su competenze specifiche, sia su elementi gestionali. Sono predisposti progetti comuni che coinvolgono i diversi professionisti della rete.

La Struttura organizzativa regionale di Coordinamento della Rete promuove, con le strutture aziendali dedicate, i piani di formazione continua per i professionisti della Rete, come da accordo sancito dalla Conferenza Stato-Regioni 16/12/2010.

7. Misurazione del dolore

Criterio: Nella Rete di Terapia del Dolore sono utilizzati con regolarità strumenti validati di misurazione del dolore delle persone assistite.

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

Criterio: La Rete di Terapia del Dolore garantisce un'adeguata gestione del dolore e dei sintomi correlati che concorrono alla sofferenza della persona assistita.

E' garantita l'informazione rispetto alla diagnosi, trattamenti, alternative terapeutiche e prognosi.

9. Programmi di informazione alla popolazione sulla Terapia del Dolore

Criterio: La Rete di Terapia del Dolore sviluppa programmi specifici di informazione ai cittadini sulla missione della rete di Terapia del Dolore, sulle modalità di accesso ai nodi della rete stessa (forme di organizzazione funzionale previste dagli accordi collettivi con la medicina generale, Spoke/Centro ambulatoriale di terapia del Dolore e Hub/Centro ospedaliero di Terapia del Dolore) e sulle prestazioni erogate, in coerenza con quanto stabilito dai Programmi regionali di comunicazione, come da Accordo sancito dalla Conferenza Stato Regioni 16/12/2010.

Tale programma può essere attuato in accordo e con il contributo delle associazioni non-profit operanti nel settore.

10. Programmi di valutazione delle prestazioni e sistema informativo regionale

Criterio: La Struttura Organizzativa di coordinamento regionale della Rete, e le strutture aziendali della Rete assolvono alle funzioni previste negli Accordi della Conferenza Stato-Regioni del 28/10/2010 e del 16/12/2010.

I dati del NSIS del Ministero della Salute saranno utilizzati per il monitoraggio e valutazione delle attività della Rete di Terapia del Dolore.

Requisiti, modalità organizzative, standard strutturali, figure professionali (Articolo 5, Comma 3)
Modalità organizzative necessarie per l'accreditamento come struttura della rete volte a consentire l'integrazione.

In relazione alla necessità di definire i fattori di accreditamento si elencano di seguito i seguenti elementi:

Forme di aggregazione funzionale previste dagli accordi collettivi con la medicina generale

Con lo sviluppo delle aggregazioni territoriali di MMG sul territorio nazionale e l'attuazione di un programma di formazione dei MMG nell'ambito della terapia del dolore, si viene a definire un modello articolato sulla base della struttura organizzativa della medicina generale in grado di dare la prima risposta diagnostica e terapeutica ai bisogni della persona con dolore, di indirizzare, quando necessario e secondo criteri condivisi di appropriatezza, il paziente allo Spoke/Centro ambulatoriale di Terapia del Dolore o all'Hub/Centro ospedaliero di Terapia del Dolore, e garantire la continuità della gestione nell'ambito di percorsi definiti nella rete.

Nelle forme di aggregazione funzionale previste dagli accordi collettivi con la medicina generale, sono garantite le competenze in Terapia del Dolore necessarie ad assicurare la continuità della gestione.

Con adeguata formazione si implementano le capacità del MMG di conoscere e applicare i Percorsi Diagnostico Terapeutici e Riabilitativi (PDT-Dolore). In particolare deve essere in grado di effettuare una diagnosi del tipo di dolore, utilizzando semplici strumenti disponibili in ogni ambulatorio, misurarne la intensità e l'impatto sulla qualità di vita, registrando in cartella il dato, come previsto dall'Art. 7 della Legge 38/2010, ed impostare la terapia.

Spoke/Centro ambulatoriale di Terapia del Dolore

La struttura di livello Spoke è preposta ad effettuare interventi diagnostici e terapeutici farmacologici, strumentali, chirurgici variamente integrati, finalizzati alla riduzione del dolore e delle disabilità delle persone assistite in regime ambulatoriale.

Garantisce la gestione del dolore indipendentemente dalla sua eziopatogenesi.

Hub/Centro ospedaliero di Terapia del Dolore

La struttura di livello Hub è preposta ad erogare interventi diagnostici e terapeutici ad alta complessità (farmacologici, chirurgici, psicologici variamente integrati) finalizzati alla riduzione del dolore e delle disabilità delle persone con dolore, acuto e cronico, in regime ambulatoriale, di ricovero ordinario e di day-hospital o attraverso modalità alternative previste dai vari ordinamenti regionali.

Garantisce la gestione del dolore attraverso un approccio interdisciplinare per le patologie complesse, sia con team dedicati che con rete di consulenze.

Alla struttura Hub possono essere affidati i compiti di sorveglianza delle innovazioni tecnologiche e di monitoraggio dei processi di cura complessi e i registri per le procedure a permanenza.

Fabbisogno

La distribuzione sul territorio regionale degli Hub/Centro ospedaliero di Terapia del Dolore e Spoke/Centro ambulatoriale di Terapia del Dolore viene proporzionata al numero di abitanti, salvaguardando le aree territoriali disagiate, quindi una rete regionale può avere più di un Hub/ Centro ospedaliero di Terapia del Dolore.

Requisiti minimi Spoke/ Centro ambulatoriale di Terapia del Dolore e Hub/ Centro ospedaliero di Terapia del Dolore

Spoke/Centro ambulatoriale di terapia del dolore

Livello: ospedaliero/territoriale.

Strutturali: risponde ai requisiti di accreditamento regionali per strutture ambulatoriali ad indirizzo chirurgico.

Minimo di attività: dedica almeno 18 ore di attività settimanali a pazienti esterni.

Garantisce l'erogazione di tutte le prestazioni di terapia del dolore previste in regime ambulatoriale .
Garantisce una tempestiva attività di consulenza ospedaliera con la presa in carico dei casi complessi (inquadramento diagnostico, valutazione del dolore con scale validate, interventi terapeutici, valutazione dell'efficacia del trattamento, impostazione del piano terapeutico antalgico da inviare al MMG alla dimissione).

Nel centro ambulatoriale deve operare almeno un Anestesista Rianimatore dedicato all'attività di terapia antalgica, supportato da una procedura organizzativa che garantisca la presenza di un infermiere esperto durante lo svolgimento dell'attività invasiva maggiore.

Caratteristiche delle Prestazioni: vengono definite procedure ed istruzioni operative per garantire le caratteristiche qualitative delle prestazioni dichiarate dal servizio e la gestione delle interfacce.

Nella cartella clinica ambulatoriale vengono registrati: inquadramento diagnostico, valutazione dolore con scale validate, piano terapeutico, consenso, valutazione efficacia trattamento, follow-up.

La documentazione del processo assistenziale comprende: registro prestazioni, cartella clinica ambulatoriale, relazione al medico curante, comprensiva del piano terapeutico antalgico.

Vengono definite le interfacce con la Rete di Cure Palliative presente nel bacino di riferimento dello Spoke/.

Vengono definite le interfacce con le strutture esterne allo Spoke/ Centro ambulatoriale di terapia del dolore che erogano attività specialistiche orientate alla diagnosi, terapia, riabilitazione di patologie dolorose specifiche.

Valutazione qualità prestazioni: raccolta standardizzata dei dati per il set di indicatori da monitorare per gli audit interni e per rispondere al debito informativo nazionale.

HUB/ Centro ospedaliero di Terapia del Dolore

Livello: ospedaliero

Strutturali: risponde ai requisiti regionali per accreditamento delle strutture necessarie all'erogazione delle procedure ambulatoriali invasive (struttura ambulatoriale ad indirizzo chirurgico), procedure invasive ad alta complessità (sala operatoria e/o sala di diagnostica per immagini), e per la degenza ordinaria, day-hospital, day-surgery, o attraverso modalità alternative previste dai diversi sistemi organizzativi regionali. L'area funzionale dei servizi generali di supporto verrà dimensionata sulla base delle attività.

Tecnologici: strumenti per la diagnostica del sistema somato-sensoriale e autonomico.

Minimo di attività: apertura minima del Centro: h12 nei giorni feriali integrata con sistema di reperibilità h 24. Deve garantire con idonea strumentazione le attività previste.

Attività ambulatoriale per esterni almeno cinque giorni la settimana (minimo 30 ore) con erogazione di tutte le prestazioni previste in regime ambulatoriale.

Attività procedurale invasiva ad alta complessità.

Garantisce:

- prestazioni specialistiche diagnostiche (es. diagnosi clinico-strumentale del sistema somato-sensoriale e autonomico, tecniche diagnostiche evocative, blocchi diagnostici delle vie somato-sensoriali);
- l'erogazione di prestazioni specialistiche di alto livello (es: neurostimolazione spinale e periferica, neuromodulazione spinale farmacologia, neurolesioni del sistema simpatico e somatico, procedure mininvasive comprese le tecniche endoscopiche);
- quanto previsto nei percorsi diagnostico-terapeutici della rete su cui insiste;
- attività di consulenza ospedaliera con la presa in carico dei casi complessi (inquadramento diagnostico, valutazione del dolore con scale validate, interventi terapeutici, valutazione dell'efficacia del trattamento, impostazione del piano terapeutico antalgico da inviare al MMG alla dimissione);
- consulenza antalgica per pazienti in assistenza domiciliare, secondo quanto previsto nei percorsi diagnostico-terapeutici della rete su cui insiste.

Per le attività di cui sopra nel centro ospedaliero di tipo Hub opera una equipe multiprofessionale di personale dedicato adeguato all'attività erogata comprendente almeno due specialisti in anestesia e rianimazione, infermieri e psicologi in numero adeguato ai volumi e alla tipologia organizzativa

dell'Hub. La continuità è garantita con reperibilità telefonica notturna e festiva o con supporto di una reperibilità aziendale-dipartimentale specialistica.

Organizzativi: l'attività in regime di Degenza Ordinaria, in Day Hospital o comunque erogata con modalità alternative previste dai diversi sistemi organizzativi regionali, può essere espletata in strutture autonome e dedicate o all'interno di altri ambiti di degenza; in quest'ultimo caso secondo una procedura che descriva le modalità di utilizzo dei posti letto in termini di accessibilità/disponibilità e di una procedura che regoli la disponibilità della sala operatoria e/o di una sala di diagnostica per immagini.

Le prestazioni erogate per pazienti degenti in altre UU.OO sono comunque da considerare ai fini della determinazione dei volumi di attività del Hub/Centro ospedaliero di Terapia del Dolore.

Vengono predisposte schede informative relative alle prestazioni invasive.

Caratteristiche delle Prestazioni: vengono condivise procedure ed istruzioni operative per garantire le caratteristiche qualitative delle prestazioni dichiarate dal servizio e la gestione delle interfacce.

Documentazione processo assistenziale: sono previste procedure/istruzioni operative in accordo con le procedure delle normative vigenti nei diversi sistemi operativi regionali.

Per i pazienti assistiti in ambulatorio viene istituita una cartella clinica ambulatoriale.

Vengono definite le interfacce con la Rete di Cure Palliative presente nel bacino di riferimento dell'Hub/Centro ospedaliero di Terapia del Dolore.

Vengono definite le interfacce con le strutture esterne al Centro che erogano attività specialistiche orientate alla diagnosi, terapia, riabilitazione di patologie dolorose specifiche.

Competenza individuale: le Regioni avviano i percorsi di valutazione dei volumi e della quantità per garantire la clinical competence dei professionisti che operano nel Hub/Centro ospedaliero di Terapia del Dolore.

Valutazione della qualità percepita dell'assistenza: si garantisce l'utilizzo regolare di strumenti di valutazione della qualità percepita da parte del paziente.

Dimensioni strutturali e di processo che caratterizzano la Rete di Cure Palliative e Terapia del Dolore Pediatrica, ai fini dell'accreditamento delle Strutture (*standard strutturali qualitativi e quantitativi - Articolo 5, Comma 3*)

Per Rete di Cure Palliative e Terapia del Dolore Pediatrica si intende una aggregazione funzionale ed integrata delle attività di Terapia del Dolore e Cure Palliative rivolte al minore, erogate nei diversi setting assistenziali, in un ambito territoriale ed ospedaliero definito a livello regionale, che soddisfa contemporaneamente i seguenti requisiti di:

1. Tutela del minore nel diritto al controllo del dolore e alle CP indipendentemente da età, patologia e luogo di residenza

Criterio: Assicurare il controllo del dolore e le Cure Palliative Pediatriche quale diritto alla salute per qualunque patologia, per tutte le fasce dell'età pediatrica ed in ogni luogo di cura come sancito nell'Art 1 della Legge 15 marzo 2010 n. 38. Nella Rete sono definiti percorsi diagnostico terapeutici, riabilitativi e di supporto per garantire la presa in carico e assistenza del bambino con dolore, moderato o severo, e del bambino con patologia inguaribile eleggibile alle CP e della sua famiglia.

2. Disponibilità del Centro specialistico di riferimento regionale di Terapia del Dolore e Cure Palliative Pediatriche

Criterio: Disporre di almeno un Centro specialistico di riferimento per la Terapia antalgica e le CP rivolte al minore. Di norma il Centro copre un bacino d'utenza regionale, ma può avere, in situazioni particolari, anche dimensionamento sovregionale. Il Centro supporta, si integra e collabora nelle attività assistenziali con tutte le strutture/istituzioni del sistema socio-sanitario rivolte al minore e non, disponibili sul territorio, compreso il settore sociale e le organizzazioni non profit. Il Centro è il riferimento clinico, di formazione e ricerca per il funzionamento e il sostegno della Rete.

3. Disponibilità di risposte residenziali – (es. Hospice pediatrico)

Criterio: Avere a disposizione delle risposte residenziali, alternativa al modello di ospedale per acuti anche attraverso l'istituzione di un centro residenziale di cure palliative pediatriche, ove in caso di necessità diagnostica e/o terapeutica il bambino e la famiglia vengano accolti in continuità di cura, di riferimento, di obiettivi e di scelte con i vari referenti della rete regionale.

4. Disponibilità di strutture/servizi/competenze di Terapia del Dolore e CP rivolte al paziente pediatrico

Criterio: Tutti gli operatori sanitari che lavorano in ambito pediatrico devono essere preparati a dare risposte competenti e professionali sulla gestione del dolore e delle CPP. Sono da prevedere due livelli di gestione:

- *Gestione specialistica* del dolore pediatrico e delle CPP eseguita dalle equipe/centro multispecialistico di riferimento della rete specializzata e dedicata alla gestione del dolore - CPP in ambito neonatale/pediatrico/adolescenziale;
- *Gestione generale* del dolore pediatrico e delle CPP eseguita dal personale medico ed infermieristico già presente all'interno dei reparti di pediatria/strutture ospedaliere e dai pediatri di libera scelta/MMG, adeguatamente preparato e supportato dal personale del centro di riferimento.

I due livelli d'intervento lavorano in continuità di obiettivi e metodologia attraverso la strutturazione di una rete di collaborazione, condivisione, fra centro di riferimento e tutte le strutture che offrono servizi per la salute del paziente pediatrico. Viene garantita l'integrazione con la definizione di percorsi diagnostici, terapeutici, assistenziali e riabilitativi condivisi, la definizione di strumenti e procedure condivise tra i nodi della rete (teleconsulto, telemedicina).

5. Raccordo con i servizi sociali ed educativi

Criterio: Dolore e inguaribilità pongono limiti sulle possibilità concrete che il minore ha nel fare quello che normalmente un bambino di pari età fa. Il raccordo con i servizi socio-educativi permette al minore un recupero/mantenimento delle relazioni sociali e scolastiche, essenziali per la qualità della vita e per la crescita.

6. Cura attiva e globale e salvaguardia della dignità del bambino

Criterio: E' garantita nei limiti della situazione e dell'età, l'attenzione al volere e ai desideri del bambino, nella definizione dei programmi terapeutici e di presa in carico. La Rete garantisce un adeguato controllo del dolore e degli altri sintomi fisici e psicologici che provocano sofferenza al bambino malato, attraverso la valutazione routinaria con scale/strumenti validati in tutti i setting di cura, dei sintomi e dei bisogni nonché l'utilizzo di protocolli assistenziali e terapeutici tratti da linee guida-raccomandazioni basate sull'evidenza e su dati esperienziali condivisi. E' garantita la risposta a bisogni educativi e sociali essenziali per la qualità di vita e per le possibilità di crescita del minore, nonché i bisogni spirituali.

7. Continuità delle cure ed unicità di riferimento

Criterio: Nella Rete di Terapia del Dolore e CP rivolta al paziente pediatrico è garantita la continuità delle cure attraverso l'integrazione dei diversi ambiti assistenziali (domiciliare, ambulatoriali, di ricovero, a ciclo diurno, o attraverso modalità alternative previste dai diversi sistemi organizzativi regionali), continuità delle cure intesa nelle sue diverse dimensioni:

- temporale: reperibilità continuativa;
- tra servizi: unicità di riferimento in caso di passaggio di regime assistenziale (domicilio-ospedale-hospice-risposta residenziale dedicata al paziente pediatrico);
- di operatori e competenze (alto livello di competenza e conoscenza del caso indipendentemente dalla sede di gestione)
- di scelte e strategie (condivisione continua del piano di assistenza individualizzato).

8. Operatività di equipe multi professionali dedicate al paziente pediatrico

Criterio: La Rete di Terapia del Dolore e CPP garantisce un adeguato controllo del dolore e degli altri sintomi fisici e psicologici che provocano sofferenza al bambino ed alla sua famiglia. Nella Rete di Terapia del Dolore e CPP operano in equipe, figure con competenze diverse in grado di rispondere ai molteplici bisogni che dolore e malattia determinano.

9. Formazione continua e sul caso per gli operatori

Criterio: La formazione multidisciplinare dei professionisti è un elemento indispensabile per rispondere ai bisogni del paziente pediatrico. La Rete deve disporre di piani di formazione di base continua sul dolore e sulle Cure Palliative Pediatriche per tutti i professionisti dei presidi ospedalieri e territoriali, nonché programmi di formazione specifica sul caso, rivolta ai professionisti coinvolti nella presa in carico del singolo paziente.

10. Misurazione della Qualità di vita

Criterio: Nella Rete di Terapia del Dolore e CPP sono utilizzati con regolarità strumenti validati di misurazione della qualità di vita del paziente e della sua famiglia.

11. Comunicazione alla famiglia ed al bambino.

Criterio: E' garantita l'informazione continua alla famiglia rispetto alla diagnosi, trattamenti, alternative terapeutiche e prognosi.

La Rete garantisce la comunicazione continua sulla situazione clinica, la terapia e le sue conseguenze e limitazioni anche al minore con strumenti consoni all'età ed alle condizioni cliniche.

12. Supporto alla famiglia

Criterio: E' garantito il supporto alla famiglia, sia a livello clinico ed organizzativo che psicologico, spirituale, formativo e sociale. Il supporto deve essere attento ai bisogni dei diversi elementi del nucleo familiare, con particolare attenzione ai fratelli del paziente e/o alle altre persone fragili del

nucleo allargato.

13. Programmi di supporto al lutto

Criterio: La Rete garantisce programmi di supporto al lutto per i genitori, i fratelli e per gli altri membri della famiglia e della rete sociale del bambino deceduto.

14. Programmi di supporto psicologico all'equipe

Criterio: Nella Rete pediatrica sono attivati programmi di supporto psicologico e di prevenzione e trattamento del burn-out per gli operatori che lavorano nella Rete.

15. Dilemmi etici

Criterio: La Rete pediatrica stabilisce le procedure per la discussione e risoluzione dei dilemmi etici che si dovessero presentare, anche per quanto riguarda le procedure di eventuale segnalazione ad un Comitato Etico aziendale di riferimento.

16. Programmi di informazione

Criterio: La Rete di Cure Palliative Pediatriche e Terapia del Dolore sviluppa programmi specifici e mirati di informazione sui principi di una migliore assistenza ai minori e sulle modalità di accesso ai servizi specifici della rete pediatrica, in coerenza con quanto stabilito dai Programmi regionali di comunicazione.

17. Programmi di valutazione della qualità delle cure

Criterio: La rete garantisce l'appropriatezza e la qualità delle prestazioni erogate e l'utilizzo regolare di strumenti di valutazione della qualità percepita da parte del bambino (quando possibile) e dei familiari per le cure prestate.

Saranno utilizzati per il monitoraggio e valutazione delle attività della Rete di Terapia del Dolore e delle CP rivolte al paziente pediatrico, i dati del NSIS del Ministero della Salute integrato con altre esigenze informative.

Requisiti, modalità organizzative, standard strutturali, figure professionali (Articolo 5, Comma 3)

Modalità organizzative necessarie per l'accreditamento come struttura della rete volte a consentire l'integrazione.

In relazione alla necessità di definire i fattori di accreditamento si elencano i seguenti elementi:

LA RETE REGIONALE DI TERAPIA DEL DOLORE E CURE PALLIATIVE PEDIATRICHE

La relativa bassa numerosità dei minori eleggibili alle CPP ed alla terapia antalgica specialistica, e la complessità e specializzazione delle competenze richieste determinano la necessità, da un lato, di una risposta specialistica con riferimento ad ampi bacini d'utenza, dall'altro di una disponibilità di intervento più vicino possibile al luogo di vita del bambino, idealmente al suo domicilio. L'unione in un'unica organizzazione funzionale di uno o più centri specialistici di riferimento ad ampio bacino e delle reti orizzontali centrate sui luoghi di vita delle cure primarie, costituisce la Rete di Cure Palliative e la Terapia del Dolore pediatrica.

La Rete è volta a garantire la continuità assistenziale (h24), offrire risposte ad alta complessità e specializzazione più vicino possibile al luogo di vita del bambino, idealmente al suo domicilio. Fornisce in maniera congiunta ed in continuità e unicità di riferimento, risposte residenziali, ospedaliere e domiciliari, in grado di integrarsi e modularsi nei diversi momenti della malattia a secondo delle necessità.

E' costituita da tutte le strutture/istituzioni del sistema socio-sanitario, necessarie alla gestione del minore e si integra e collabora con tutte le reti pediatriche e non, esistenti sul territorio.

La Rete regionale è supportata dai centri di riferimento per le Cure Palliative e la Terapia del Dolore

pediatrica. La Rete si può contestualizzare in modo differente nelle singole regioni ed è organizzata in gran parte utilizzando le risorse già presenti nel sistema dei servizi sanitari regionali.

Il personale partecipa alla costituzione della rete o in modo esclusivamente dedicato alla rete o attivato sul caso specifico.

La rete quindi permette di valorizzare le risorse esistenti e di ottimizzare l'utilizzo di competenze, strutture, strumenti e tempi e contemporaneamente di migliorare e rendere omogenea la risposta assistenziale a questi pazienti.

La Rete, in tutti i suoi diversi nodi, si raccorda con i servizi sociali ed educativi. Se da un lato infatti l'inguaribilità pone molti limiti sulle possibilità concrete che il minore ha nel fare quello che normalmente un bambino di pari età fa, dall'altro certamente non toglie né modifica la necessità di continuare a crescere ed a confrontarsi con le diverse fasi di sviluppo psicologico, relazionale, emozionale e sociale che l'età pediatrica ed adolescenziale comporta. La presa in carico globale di bambino e famiglia richiede pertanto l'attivazione anche di servizi che favoriscono il mantenimento della famiglia nel proprio ruolo sociale e permettono al minore un recupero/mantenimento delle relazioni sociali e scolastiche, essenziali per la qualità della vita e per la crescita.

La Rete regionale di CPP e Terapia del Dolore garantisce reperibilità medico-infermieristica telefonica h 24 per famiglie e operatori della rete e assicura continuità assistenziale anche attraverso eventuali accessi a domicilio o attraverso l'attivazione di tutti i nodi della Rete.

Elementi essenziali della Rete sono:

1. Centro di Riferimento di CPP e Terapia del Dolore
2. Risposte residenziali (es. Hospice pediatrico)
3. Risposte ospedaliere (Reparti ad indirizzo pediatrico)
4. Assistenza domiciliare di base e specialistica (Unità di Cure Palliative Domiciliari e altre reti domiciliari pediatriche e non, esistenti sul territorio, purché idonee ad effettuare interventi domiciliari)
5. Servizi socio-sanitari territoriali ed educativi
6. Servizio di urgenza/emergenza (118 e pronto soccorso)

1. CENTRO DI RIFERIMENTO DI CURE PALLIATIVE E TERAPIA DEL DOLORE PEDIATRICO

Livello: regionale

Di norma, ogni regione provvede alla strutturazione di almeno un Centro di Riferimento per le CP e la Terapia antalgica rivolte al paziente in età pediatrica. In situazioni particolari può coprire bacini d'utenza anche sovraregionali.

Il Centro è il riferimento clinico, di formazione e ricerca per il funzionamento e il sostegno della Rete

Requisiti Strutturali ed Organizzativi: La sede deve disporre almeno di spazi per l'attività di segreteria, spazi per riunioni anche in teleconferenza, spazi per l'attività didattica e archivio.

Nel centro lavora un'equipe multispecialistica e multiprofessionale, specificatamente dedicata alle CPP e alla gestione del dolore nel minore, che può anche condividere con il personale della struttura residenziale (es. Hospice pediatrico ove presente).

Nel Centro regionale di riferimento è necessaria la presenza di figure professionali diverse e complementari:

- *Medico* con specifica formazione ed esperienza in pediatria, CP e Terapia del Dolore nel bambino e competenze gestionali e organizzative.

Le figure indicate sono: pediatri e/o anestesisti esperti in CP e TDD Pediatrica

- *Infermiere* con specifica e documentata esperienza e formazione in pediatria, CPP e Terapia del Dolore.

- *Psicologo* con specifica e documentata esperienza e formazione in pediatria, CPP e Terapia del Dolore.

In base alle specifiche necessità del bambino e della sua famiglia, devono essere attivabili tutte le consulenze e professionalità necessarie.

Elementi di qualità sono la disponibilità di ulteriori competenze nella gestione dei pazienti pediatrici,

multiproblematici e la gestione dell'organizzazione di servizi per la salute

Processi: Il Centro è dedicato e specifico da un punto di vista organizzativo e di risorse, per l'età pediatrica. Il centro deve avere a disposizione risorse, strumentazione ed organizzazione per:

1. il coordinamento clinico-assistenziale dei percorsi tra gli elementi della Rete
2. supporto all'elaborazione e diffusione di strumenti per una presa in carico omogenea su tutta l'area regionale: raccomandazioni cliniche, scale di valutazione, procedure organizzative, modulistica e cartella clinica
3. supporto alla formazione di base e specialistica
4. concorso al monitoraggio delle attività secondo indicatori di qualità e di processo condivisi a livello nazionale, la cui raccolta e trasmissione deve essere in linea a quanto previsto a livello nazionale
5. partecipazione e promozione della ricerca
6. offerta riferimento/competenze/supporto per le associazioni di utenza
7. concorso allo sviluppo di programmi di informazione pubblica
8. promozione di iniziative culturali.

2. RISPOSTA RESIDENZIALE.

Il luogo di cura residenziale deve essere adeguato ad accogliere il minore e la famiglia in ambiente dedicato e protetto. Il personale deve essere specificatamente formato per le CP e TDD pediatrica.

2.1 HOSPICE PEDIATRICO

Livello: regionale, sovranazionale.

Requisiti Strutturali ed Organizzativi: L'hospice pediatrico è una struttura residenziale alternativa all'ospedale, ad elevata complessità assistenziale, sia da un punto di vista strutturale che organizzativo, ma a dimensione di bambino, con spazi, luoghi arredi adeguati all'età, in un ambiente molto simile a quello in cui vive normalmente una famiglia. E' una struttura dove sono rispettate le relazioni (non ci sono orari né restrizioni alla frequentazione) e l'ambiente familiare (si può cucinare, mangiare insieme alla propria famiglia, continuare a vivere secondo i propri tempi e le proprie abitudini). Nella struttura sono accolte le istanze di privacy, di socialità, di promozione dello sviluppo e della qualità della vita del bambino e della sua famiglia. Il tutto in assoluta sicurezza da un punto di vista clinico, senza inficiare gli obiettivi assistenziali/organizzativi che la struttura si propone ed in continuità di cura, di riferimento, di obiettivi e di scelte con i vari referenti della rete regionale.

Le caratteristiche strutturali dell'hospice pediatrico devono essere in linea ai bisogni ed alle peculiarità del paziente e della sua situazione ed essere coerente agli obiettivi assistenziali/organizzativi, che la struttura si propone. Rispetto alla normativa vigente a livello nazionale di cui al *decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 20 gennaio 2000*, nel quale si definiscono i requisiti minimi strutturali e organizzativi dell'hospice dedicato al paziente adulto, per l'hospice pediatrico si puntualizza che:

- l'hospice pediatrico deve essere una struttura indipendente ed autonoma da un punto di vista logistico, organizzativo e gestionale, da altri reparti ospedalieri e/o da strutture residenziali territoriali per bambini o per adulti;
- il posizionamento ideale prevede una sede separata ma vicina ad un centro ospedaliero di riferimento pediatrico con disponibilità di rapido accesso a servizi di diagnosi e terapia anche intensiva. Possibile anche una localizzazione intraospedaliera, dove però vengano rispettati i criteri precedentemente citati di indipendenza ed autonomia logistica, organizzativa e gestionale e i criteri strutturali. Dovrebbe essere localizzata in una area urbana con buoni collegamenti con il resto della città e della regione. Ideale se la sede si colloca in aree con spazi verdi ed ambiente tranquillo;
- l'articolazione funzionale dell'hospice pediatrico dovrà includere le seguenti aree:
 - A) Area funzionale della residenzialità;
 - B) Area funzionale sanitaria assistenziale;
 - C) Area funzionale dei servizi generali di supporto.

Nell'hospice pediatrico lavora personale specificatamente dedicato alle CPP ed alla gestione del

dolore nel minore.

Nelle equipe multispecialistiche e multiprofessionali, è necessaria la presenza almeno delle seguenti figure professionali:

1. *Medico* con specifica formazione ed esperienza in pediatria, CPP e Terapia del Dolore. Le figure indicate sono pediatri e anestesisti esperti in CP e TDD pediatriche.

L'assistenza medica in hospice deve essere continua con presenza attiva durante le ore diurne e in regime di reperibilità durante le ore notturne. L'assistenza medica per i pazienti in carico alla rete deve essere continua (h 24) in regime di reperibilità telefonica e attraverso accessi a domicilio con l'attivazione di tutti i nodi della rete, con la possibilità in casi specifici di consulenza a letto del paziente (domicilio, ospedale).

2. *Infermiere* che lavora nell'hospice pediatrico, deve essere dedicato a questa attività ed avere una specifica esperienza e formazione. L'assistenza infermieristica in hospice deve essere continua (h24).

3. *Psicologo* deve avere competenze specifiche nella gestione del paziente pediatrico con dolore e sulle cure palliative rivolte al minore.

Elementi di qualità sono la disponibilità di ulteriori competenze nella gestione dei pazienti pediatrici multiproblematici, e gestione e organizzazione di servizi per la salute e sociosanitari.

In base alle specifiche necessità, devono essere attivabili tutte le consulenze e professionalità necessarie.

Processi: L'hospice pediatrico assicura ricoveri residenziali, ed attività ambulatoriale day hospice o modalità alternative previste dai diversi sistemi regionali.

I destinatari sono:

1. minori di età compresa fra 0-18 anni, con patologia inguaribile eleggibile alle CPP specialistiche:

- dolore e altri sintomi non controllabili che richiedono interventi specialistici a livello residenziale perché non gestibili in maniera adeguata a domicilio;
- problematiche/situazioni cliniche complesse di adattamento/controllo/supervisione di presidi-instrumentazioni necessari per il controllo dei sintomi non eseguibili in modo adeguato a domicilio;
- problematiche emozionali e/o sociali, tali da rendere temporaneamente non possibile o non opportuna l'assistenza domiciliare;
- condizioni dolorose complesse che richiedono per diagnosi e terapia interventi specialistici;
- per ricoveri di sollievo;
- per formazione/training dei familiari/care-givers/operatori delle rete di CPP, alla gestione del minore a domicilio.

Esiste un protocollo per l'accesso che definisce le caratteristiche e i criteri di eleggibilità del paziente ed eventuali priorità di ammissione (valutazione multidimensionale). Esiste un protocollo per la gestione delle liste di attesa con criteri esplicitati.

La procedura di accesso/accoglienza comprende un momento di confronto preliminare con il paziente e i familiari allo scopo di presentare le finalità della struttura, le sue modalità di funzionamento, i servizi disponibili compresa l'eventuale offerta di servizi complementari e integrativi.

Le prestazioni garantite in hospice pediatrico sono:

Assessment

- Attività clinico-terapeutica assistenziale.
- Attività di formazione/training.
- Attività di programmazione e gestione del caso.

3. STRUTTURE OSPEDALIERE

I centri ospedalieri/reparti ad indirizzo pediatrico di riferimento per le patologie trattate, sono direttamente coinvolti nella presa in carico, sin dalla definizione del piano di assistenza.

Gli ospedali/reparti ad indirizzo pediatrico nell'area del domicilio del minore, hanno compito di supporto alla gestione domiciliare del caso, ad esempio per la diagnostica di laboratorio o per consulenze specialistiche al bisogno e per la gestione dell'emergenza.

L'equipe del reparto ad indirizzo pediatrico acquisisce competenze specifiche nella diagnosi, valutazione e terapia del dolore.

4. ASSISTENZA DI BASE E SPECIALISTICA

Le équipe territoriali partecipano alla stesura ed alla attuazione del piano assistenziale e lavorano in continuità assistenziale con tutta la rete.

Il pediatra di famiglia/MMG è il responsabile clinico del caso, durante la gestione domiciliare dei minori in carico per le Cure Palliative Pediatriche.

In base al programma assistenziale integrato (PAI), vengono attivate le risorse già presenti nella rete, necessarie per la presa in carico, ivi compresi le unità/servizi di base e specialistici (Unità di Cure Palliative Domiciliari ed altre reti domiciliari pediatriche e non, esistenti sul territorio, purché idonee ad effettuare interventi domiciliari).

A livello territoriale di norma si garantisce la fornitura dei materiali/presidi/farmaci necessari per la assistenza a domicilio.

Nella gestione del dolore, le équipe che operano per le risposte a domicilio collaborano con il personale del centro di riferimento, per la presa in carico di minori con dolore che richiede interventi specialistici. Il centro di riferimento supporta i programmi di formazione per aumentare le competenze specifiche di pediatri, MMG ed équipe che operano a domicilio.

5. SERVIZIO DI URGENZA/EMERGENZA 118

I servizi di emergenza/urgenza e 118, vengono informati dei casi presenti sul territorio di loro competenza e condividono con il resto della rete le strategie di trattamento in caso di chiamata di emergenza.

6. ALTRI SERVIZI TERRITORIALI

Tutti i servizi territoriali possono, se necessario essere coinvolti nella rete.

ALLEGATI DI RIFERIMENTO

All. n. 1 Caratteristiche qualificanti il LEA Hospice

Dal Documento della “Commissione Nazionale per la definizione e l’aggiornamento dei Livelli essenziali di assistenza”

Prestazioni Residenziali e Semiresidenziali

Qualità	Complessità	Copertura assistenziale
Presenza di: 1. <i>specifici Protocolli formalizzati</i> per il controllo del dolore e dei sintomi, per la sedazione, per l'alimentazione e l'idratazione, per il nursing. 2. <i>Programmi formalizzati</i>: a. per l'informazione, la comunicazione e il sostegno al paziente e alla famiglia; b. l'accompagnamento alla morte e assistenza al lutto; c. per l'audit clinico e il sostegno psico-emotivo all'équipe; d. per la formazione continua del personale. 3. <i>specifici Criteri per il reclutamento</i> e la <i>valutazione periodica del personale</i>. 4. <i>Accordi formalizzati</i> con i Soggetti erogatori di cure palliative domiciliari accreditati nell'ASL di riferimento, all'interno della rete di cure palliative, a garanzia della continuità del percorso di cura.	<i>Presenza di una Équipe multidisciplinare e multiprofessionale, composta almeno da:</i> - medico - infermiere - operatore socio-sanitario - fisioterapista - psicologo - assistente sociale - assistente spirituale	<i>Sette giorni su sette</i> - assistenza medica sulle 24 ore - presenza infermieristica continuativa nelle 24 ore - presenza continuativa di operatori socio-sanitari sulle 24 ore

All. n. 2 Standard qualificanti l'operatività della rete di cure palliative domiciliari

Estratto dal documento della Commissione Nazionale LEA riguardante la caratterizzazione dell'assistenza territoriale domiciliare e degli interventi ospedalieri a domicilio

Profilo di cura	Complessità	Copertura assistenziale
Cure Palliative malati terminali	Infermiere Professionisti della Riabilitazione Dietista) Psicologo Medico e/o Medico Specialista Operatore sociosanitario	7 giorni su 7 10 ore die da lunedì a venerdì 6 ore die sabato e festivi Pronta disponibilità medica 24 ore

Glossario

Per raggiungere un'omogeneità culturale è indispensabile un'omogeneità linguistica; per tale motivo si riportano le definizioni dei termini più frequentemente collegati alle patologie dolorose che ne precisano anche i caratteri clinici.

Allochiria: Falsa localizzazione dello stimolo che applicato su una zona del corpo viene percepito sia in quella che in altra sede.

Allodinia: Dolore provocato da uno stimolo fisiologico normalmente non doloroso.

Analgesia: Assenza della percezione dolorosa.

Anestesia: Assenza della percezione sensoriale agli stimoli tattili, termici e dolorosi.

Anestesia dolorosa: Dolore in un'area o zona che è in condizioni di anestesia (temporanea o permanente).

Disestesia: Sensazione abnorme, sgradevole, penosa, spontanea o provocata, in un determinato distretto corporeo.

Iperalgesia: Esagerata risposta, di tipo doloroso, a uno stimolo algico.

Iperestesia: Esaltata sensibilità agli stimoli tattili e termici. Per tale motivo si associa caratteristicamente all'iper-algesia e all'iperpatia.

Iperpatia: Aumentata risposta a uno stimolo specialmente se ripetitivo. Il dolore è avvertito con un certo ritardo e tende a diffondere oltre la sede di applicazione dello stimolo e a permanere nel tempo. Si differenzia dall'iper-algesia per il fatto che la soglia del dolore è abbassata.

Ipoalgesia: Diminuzione della sensibilità a stimoli dolorifici.

Ipoestesia: Diminuzione della sensibilità periferica.

Parestesia: Sensazione abnorme, non sgradevole, descritta come formicolio, prurito, puntura, pulsazione ecc.

Si ha una falsa interpretazione dello stimolo con un cambiamento della sua qualità, per cui uno stimolo tattile, termico o pressorio determinano dolore. C'è una perdita di specificità della modalità sensoriale (da non dolorosa a dolorosa). Esempio classico lo strisciamento delicato della cute con elementi fisici (o anche le variazioni di temperatura ambientali quali il vento), che dovrebbe evocare solo sensazioni tattili, determina una sensazione dolorosa.

Si suddivide in *iperalgesia primaria* – il dolore è evocato nella sede dove si applica lo stimolo algido – e *iperalgesia secondaria* – caratteristica della zona che circonda l'iperalgesia primaria, zona che, se anche è infiltrata con anestetico, suscita comunque una risposta dolorosa.

Bibliografia

- Abbey J, Piller N, De Bellis A, et al. The Abbey pain scale: a 1-minute numerical indicator for people with end-stage dementia. *Int J Palliat Nurs* 2004; 10: 6-13.
- Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2215-22.
- Ambrosio F, Paoletti F, Savoia G, et al. SIAARTI recommendations on the assessment and treatment of chronic cancer pain. *Minerva Anestesiol* 2003; 69: 697-729.
- American Geriatric Society maggio 2009.
- American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Milano: Masson, 2002.
- Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects on the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 1987; 317: 1321-9.
- Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ. Pain in neonates. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 2000.
- Andruccioli J, Montesi A, Raffaelli W, et al. Illness awareness of patients in Hospice: psychological evaluation and perception of family members and medical staff. *J Palliat Med* 2007; 10: 741-8.
- Aouizerate B, Ho A, Schluger JH, et al. Glucocorticoid negative feedback in methadone-maintained former heroin addicts with ongoing cocaine dependence: dose-response to dexamethasone suppression. *Addict Biol* 2006; 11: 84-96.
- Apolone G, Corli O, Caraceni A, et al. Pattern and quality of care of cancer pain management. Results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group. *Br J Cancer* 2009; 100: 1566-74.
- Ashby MA, Fleming BG, Brooksbank M, et al. Description of a mechanistic approach to pain management in advanced cancer: preliminary report. *Pain* 1992; 51: 153-61.
- Avorn J, Gurwitz JH. Polypharmacy: A new paradigm for quality drug therapy in the elderly? *Arch Int Med* 2004; 164: 1957-9.

- Barbi E, Marchetti F. Il bambino e il dolore. Pediatria pronta per l'uso. Pisa: Primula Multimedia, 2006.
- Borgland SL. Acute opioid receptor desensitization and tolerance: is there a link? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001; 28: 147-54.
- Brauss B, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet* 2006; 367: 766-80.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287-333.
- Bruni JF, Van Vugt D, Marshall S, Meites J. Effects of naloxone, morphine and methionine enkephalin on serum prolactin, luteinizing hormone and growth hormone. *Life Sci* 1977; 21: 461-72.
- Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2nd edition. Geneva: World Health Organization, 1996.
- Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, et al. Pain measurement tools and methods in clinic research in Palliative Care: recommendations of an Expert Working Group of the EAPC. *J Pain Symptom Manage* 2002, 23: 239-55.
- Chen E, Joseph MH, Zeltzer LK. Behavioral and cognitive interventions in the treatment of pain in children. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 513-25.
- Chodosh J, Ferrell BA, Shekelle PG, Wenger NS. Quality indicators for pain management in vulnerable elders. *Ann Intern Med* 2001; 135: 731-5.
- Cicero TJ. Effects of exogenous and endogenous opiates on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the male. *Fed Proc* 1980; 39: 2551-4.
- Clinch J, Eccleston C. Chronic musculoskeletal pain in children: assessment and management. *Rheumatology (Oxford)*, 2009; 48: 466-74.
- Collin E, Cesselin F. Neurobiological mechanisms of opioid tolerance and dependence. *Clin Pharmacol* 1991; 14: 465-88.
- Feldt KS, Ryden MB, Miles S. Treatment of pain in cognitively impaired compared with cognitively intact older patients with hip-fracture. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1079-85.
- Fortier MA, Chorney JM, Rony RY, et al. Children's desire for perioperative information. *Anesth Analg* 2009; 109: 1085-90.
- Goldschneider KR, Anand KS. Long-term consequences of pain in neonates. In: Schechter NL, Berde CB, Yaster M, editors. *Pain in Infants, Children and Adolescents*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins, 2003: 58-70.
- http://www.agenziafarmaco.it/INFO_SPER_RIC/section8b42.html. Ultima consultazione: febbraio 2010.
- Janssens CJ, Helmond FA, Loyens LW, et al. Chronic stress increases the opioid-mediated inhibition of the pituitary-adrenocortical response to acute stress in pigs. *Endocrinology* 1995; 136: 1468-73.

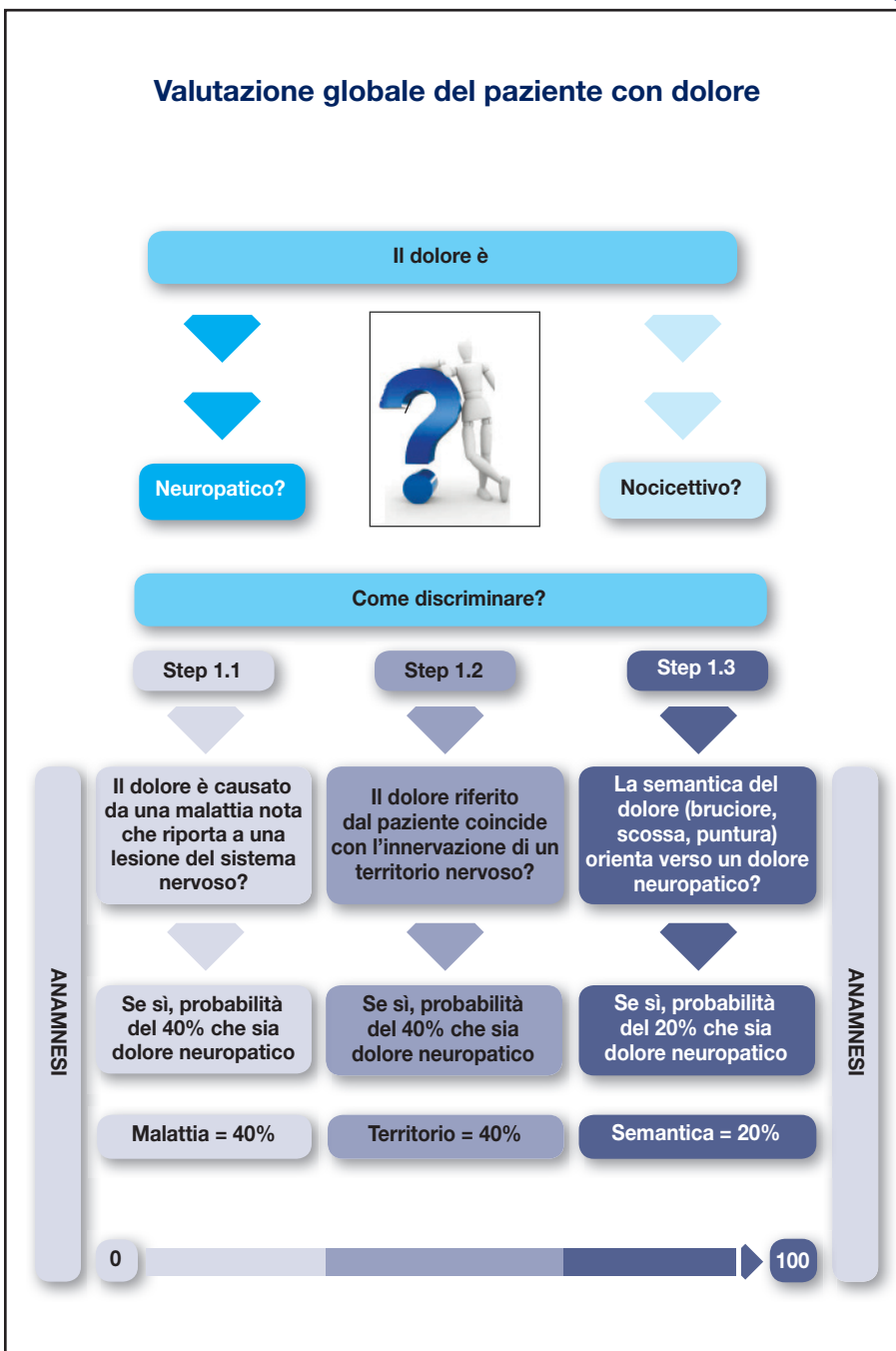
- Jensen TS. Opioids in the brain: supraspinal mechanisms in pain control. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41 (1 Pt 2): 123-32.
- Kim H, Lee H, Rowan J, et al. Genetic polymorphisms in monoamine neurotransmitter systems show only weak association with acute post-surgical pain in humans. *Mol Pain* 2006; 2: 24.
- Knigh EI, Avorn J. Quality indicators for appropriate medication use in vulnerable elders. *Ann Intern Med* 2001; 135 (8 Pt 2): 703-10.
- Knowles M. Quando l'adulto impara. *Pedagogia e Andragogia*. Milano: Franco Angeli, 1993.
- Kraemer FW, Rose JB. Pharmacologic management of acute pediatric pain. *Anesthesiol Clin* 2009; 27: 241-68.
- Kreidler S, Niv D. Correlati psicologici e psichiatrici. In: Beltrutti D, Lamberto A, editors. *Aspetti psicologici nel dolore cronico*. Faenza: Edizioni CELI, 1997: 91-104.
- Large RG. DSM-III diagnoses in chronic pain. Confusion or clarity? *J Nerv Ment Dis* 1986; 174: 295-303.
- Laure F, Colleau S, Brasseur L. Multicentre study of cancer pain and its treatment. *BMJ* 1995; 310: 1034-7.
- Liaw WJ, Ho ST, Wang JJ, et al. Cellular mechanism of opioid tolerance. *Acta Anaesthesiol Sin* 1996; 34: 221-34.
- Lotsch J, Stuck B, Hummel T. The human mu-opioid receptor gene polymorphism 118A > G decreases cortical activation in response to specific nociceptive stimulation. *Behav Neurosci* 2006; 120: 1218-24.
- Maltoni M, Caraceni A, Donato V, et al. *Terapia del dolore in Oncologia-Linee Guida AIOM*. 2009. www.aiom.it. Ultima consultazione: febbraio 2010.
- Manning BH, Morgan MJ, Franklin KB. Morphine analgesia in the formalin test: evidence for fore-brain and midbrain sites of action. *Neurosci* 1994; 63: 289-94.
- Melotti RM, Samolsky Dekel BG, Carosi F, et al. Categories of congruence between inpatient self-reported pain and nurses evaluation. *Eur J Pain* 2009; 13: 992-1000.
- Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs* 1997; 23: 293-7.
- Miaskowski C, Cleary J, Burney R, et al. *Guideline for the management of cancer pain in adults and children*. Glenview (IL): American Pain Society, 2005.
- Nagashima M, Katoh R, Sato Y, et al. Is there genetic polymorphism evidence for individual human sensitivity to opiates? *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 115-23.
- Paice JA, Penn RD, Ryan WG. Altered sexual function and decreased testosterone in patients receiving intraspinal opioids. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 126-31.

- Portenoy KA. Pain management in the older cancer patient. *Oncology* 1992; 6: 86-98.
- Portenoy RK. Tolerance to opioid analgesics: clinical aspects. *Cancer Surv* 1995; 21: 49-65.
- Provinciali M, Di Stefano G, Raffaelli WF, et al. Evaluation of NK and LAK cell activities in neoplastic patients during treatment with morphine. *Int J Neurosci* 1991; 59: 127-33.
- Provinciali M, Di Stefano G, Stronati S, et al. Role of prolactin in the modulation of NK and LAK cell activity after short- or long-term morphine administration in neoplastic patients. *Int J Immunopharmacol* 1996; 18: 577-86.
- Raffaelli W, Provinciali M, et al. The immune system and analgesics. In: Raj P, Erdine S, Niv D, Raja S, editors. *Management of Pain: A World Perspective*, Monduzzi Editore, 1995; 85-93. International Proceedings Division (From 6th Int Congr Pain Clinic, Atlanta GA, 1994).
- Raffaelli W. b-endorphin (BE) plasmatic levels and pituitary secretion in addicts during different treatment. In: *International Narcotic Research Conference*, Kostrelitz eds, Cambridge 1984 (abstract 73).
- Raffaelli W. Oppioidi: meccanismi d'azione ed effetti su altre funzioni biologiche. *Int J Pain* 1994; 4: 135-46.
- Raffaelli W. Sistema immunitario ed analgesici. *Minerva Anestesiologica* 1999; 65, 9: 181-3.
- Raffaelli W, Righetti D. Surgical Radio-Frequency Epiduroscopy Technique (R-ResAblator) and FBSS treatment: preliminary evaluations. *Acta Scandinava Neurochirurgica* 2004.
- Roberts LJ, Finch PM, Pullan PT, et al. Sex hormone suppression by intrathecal opioids: a prospective study. *Clin J Pain* 2002; 18: 144-8.
- Schofield P, Merrick J, editors. *Children and pain*. Hauppauge, NY: Nova Science Publishers, 2009.
- Snow AL, Weber JB, O'Malley KJ, et al. NOPPAIN: a nursing assistant-administered pain assessment instrument for use in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 240-6.
- Stefano GB, Kushnerik V, Rodriguez M, Bilfinger TV. Inhibitory effect of morphine on granulocyte stimulation by tumor necrosis factor and substance P. *Int J Immunopharmacol* 1994; 6: 329-34.
- Stefano GB, Scharrer B, Smith EM, et al. Opioid and opiate immunoregulatory process. *Crit Rev Immunol* 1996; 16: 109-44.
- Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med* 1995; 332: 1685-90.
- Taddio A, Ilersich AL, Ipp M, et al.; HELPinKIDS Team. Physical interventions and injection techniques for reducing injection pain during routine childhood immunizations: Systematic review of randomized controlled trials and quasi-randomized controlled trials. *Clin Ther* 2009; 31 (Suppl. B): S48-76.
- Taub DD, Eisenstein TK, Geller EB, et al. Immunomodulatory activity of m and k-selective opioid agonist. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 360-4.

- Tolis G, Hickey J, Guyda H. Effects of morphine on serum growth hormone, cortisol, prolactin and thyroid stimulating hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 797-800.
- Villanueva MR, Smith TL, Erickson JS, et al. Pain Assessment for the Dementing Elderly (PADE): reliability and validity of a new measure. *J Am Med Dir Assoc* 2003; 4: 1-8
- Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. Validity of parent ratings as proxy measures of pain in children with cognitive impairment. *Pain Manag Nurs* 2005; 6: 168-74.
- Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc* 2003; 4: 9-15.
- Wary B, Doloplus C. Doloplus-2, a scale for pain measurement. *Soins Gerontol* 1999; 19: 25-7.
- Wong D, Baker C. Pain in children: Comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs* 1988; 14: 9-17.
- World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care in children. Geneva: WHO, 1998.
- Wybran J, Appelboom T, Famacy JP, Govaerts A. Suggestive evidence for morphine and methionine-enkephalin receptors-like on normal blood T lymphocytes. *Immunol* 1979; 123: 1068-70.
- Yaksh TL. Pain after injury: some basic mechanisms. *J Fla Med Assoc* 1997; 84: 16-9.
- Zagonel V, Porzio G, Maltoni M. Quando il dolore è cancro. *Sole-24 ore Sanità, Suppl*, giugno 2009: 42-4.
- Zieglgansberger W, Bayerl H. The mechanism of inhibition of neuronal activity by opiates in the spinal cord of cat. *Brain Res* 1976; 115: 111-28.

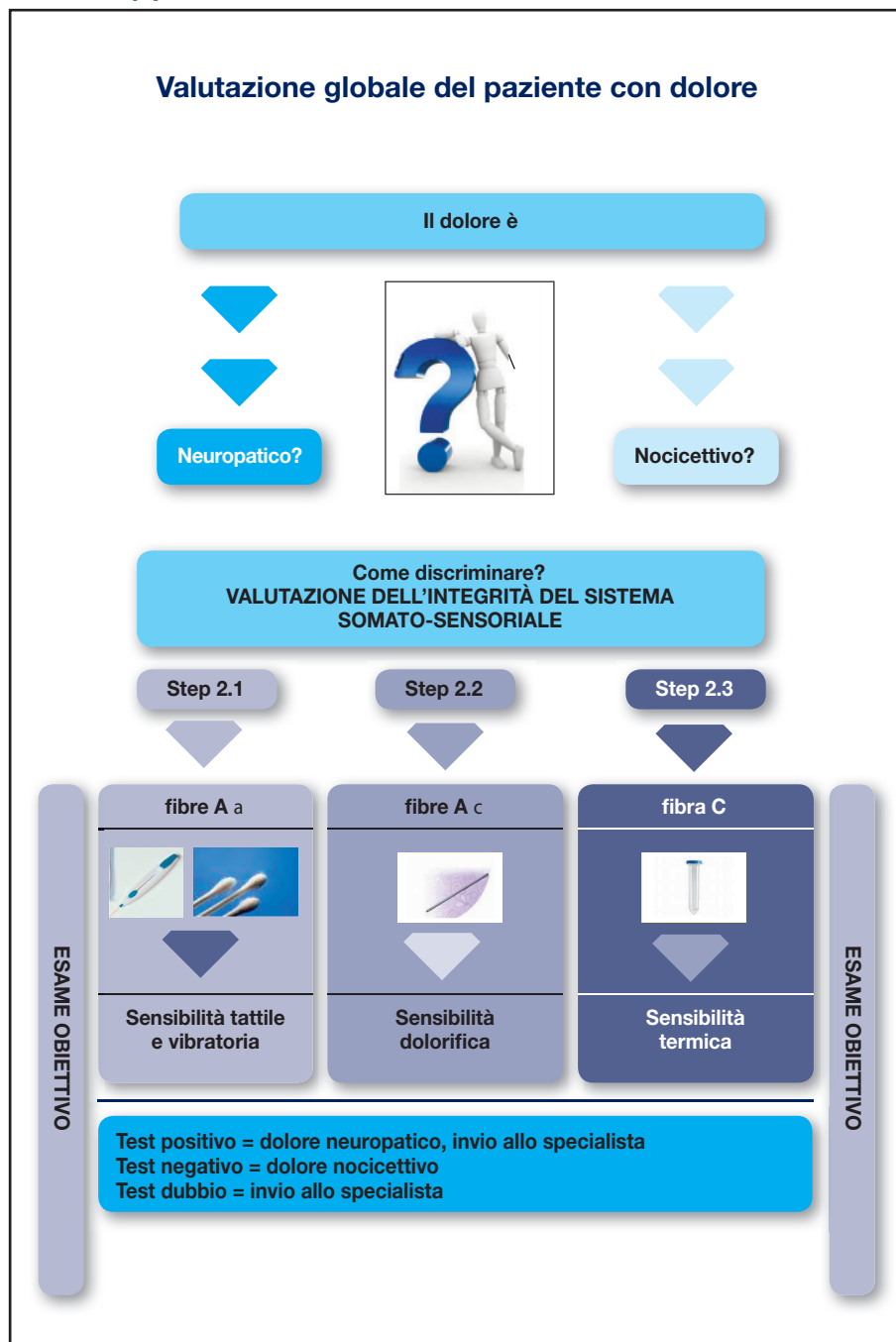


LE SCHEDE A VELOCE CONSULTAZIONE



Capitolo 5 · Approccio al paziente con dolore cronico

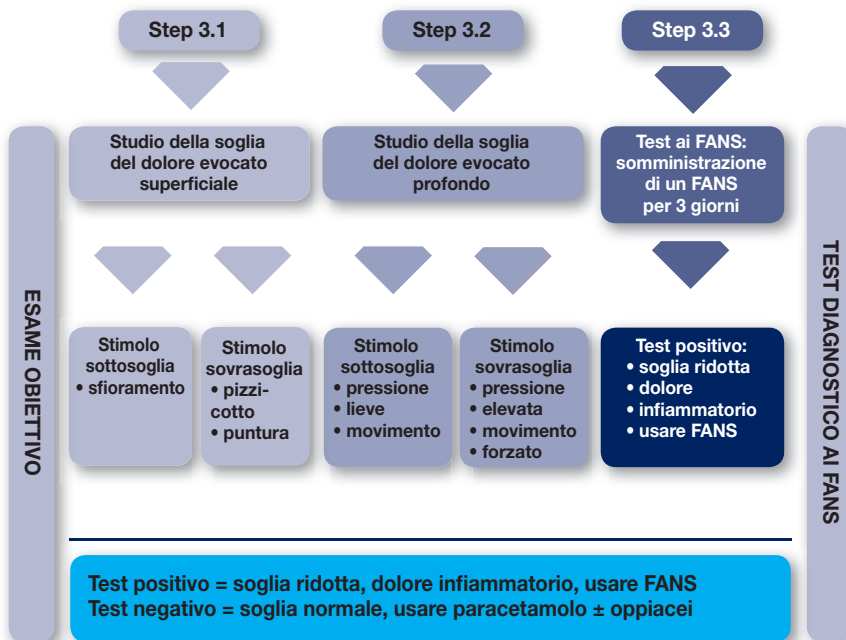
Scheda 1 (II)



Valutazione globale del paziente con dolore



Come discriminare per decidere la terapia? VALUTAZIONE DELL'INTEGRITÀ DELLA SOGLIA ANALGESICA SUPERFICIALE E PROFONDA



Capitolo 5 · Approccio al paziente con dolore cronico

Scheda 2 (I)

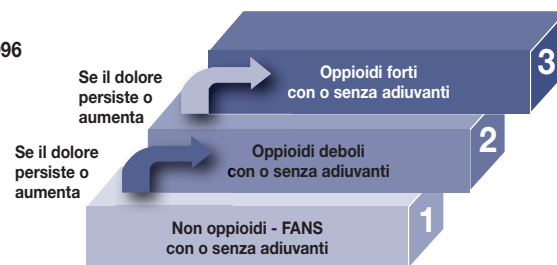
Scala analgesica Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per il controllo del dolore

Nel 1986 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato delle linee guida con l'obiettivo di fornire a ciascun Paese membro uno strumento efficace e facilmente applicabile da tutti gli operatori anche non specialisti per la gestione farmacologica del dolore oncologico.

Dieci anni dopo, nel 1996, è stata pubblicata la seconda edizione del metodo quando più di 30.000 malati erano stati testati per verificarne la validità.

Anche se il metodo è stato validato per la gestione del dolore oncologico, molti dati in letteratura affermano la possibilità di utilizzare la Scala analgesica anche per la gestione del dolore non oncologico.

**Scala analgesica
a tre gradini. OMS, 1996**



- ▮ Una terapia efficace deve prevenire il dolore
- ▮ La somministrazione deve avvenire a orari fissi e al bisogno
- ▮ La via di somministrazione deve essere la meno fastidiosa
- ▮ La terapia deve essere personalizzata
- ▮ La terapia deve essere continuamente rivista se inefficace
- ▮ La scelta del farmaco deve essere fatta in ragione dell'intensità del dolore e della sua persistenza

L'OMS mette in rilievo come la scelta terapeutica debba essere guidata dall'entità del dolore e da qui la necessità che il dolore venga adeguatamente valutato e misurato con scale validate. A titolo orientativo:

- dolore lieve: sono indicati i farmaci non oppiacei (FANS e paracetamolo);
- dolore lieve-moderato: sono indicati gli oppiacei deboli (codeina, tramadolo e associazioni con paracetamolo-codeina, paracetamolo-oxycodone e paracetamolo-tramadolo);
- dolore forte-molto forte: sono indicati gli oppiacei forti (buprenorfina, fentanyl, idromorfone, metadone, morfina, oxycodone).

L'*International Narcotic Control Board* nel 1997 ha dimostrato che, grazie all'utilizzo di questo semplice strumento di valutazione, è aumentata la tendenza al consumo di oppiacei, che è considerato un indicatore significativo dell'aumentata sensibilità al problema dolore.

Capitolo 5 • Approccio al paziente con dolore cronico

Scheda 2 (II)

Scale unidimensionali per la valutazione del dolore

Scala visuoanalogica (Visual Analogue Scale, VAS)

La VAS è costituita da un'asta di 100 mm con due estremità che corrispondono rispettivamente a "nessun dolore" e a "massimo dolore". Il supporto cartaceo non deve contenere altri elementi. La scala è unidimensionale perché quantifica ciò che il malato soggettivamente percepisce come dolore nel complesso delle sue variabili fisiche, psicologiche e spirituali senza distinguere quale di queste componenti abbia un ruolo maggiore. Se ai due estremi della retta vi è "nessun sollievo" e "massimo sollievo", la scala può misurare il sollievo dal dolore.

Istruzioni - Se s'intende valutare il dolore riferito a un determinato periodo, la domanda può essere: "Pensi al dolore che può avere provato in quest'ultima settimana appena trascorsa, oppure che ha in questo momento, e metta poi un segno sul punto che meglio corrisponde alla sua situazione, rispetto ai due estremi della linea...".

La misura è in millimetri e si effettua con il righello dal punto zero al punto segnalato.

NB: La difficoltà per alcuni malati di comprendere le istruzioni per il dolore massimo possibile può essere facilitata chiedendo di ricordare il dolore "più forte" provato nella loro vita (massimo dolore di cui si ha esperienza).

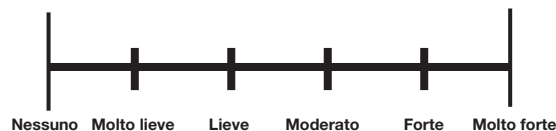
Scala verbale (Verbal Rating Scale, VRS)



La VRS semplice ripropone l'asta di 100 mm, ma la scelta viene facilitata (e anche condizionata) dalla presenza di aggettivi che quantificano il dolore.

Istruzioni - Quanto è il dolore che sta provando in questo momento (oppure ha provato nelle ultime 4 settimane)?

Scala numerica (Numerical Rating Scale, NRS)



La NRS ripropone l'asta di 100 mm in cui la scelta viene facilitata dalla presenza dei numeri da zero (nessun dolore) e dieci (massimo dolore).

Istruzioni - Considerando una scala da 0 a 10 in cui a 0 corrisponde l'assenza di dolore e a 10 il massimo di dolore immaginabile, quanto valuta attualmente l'intensità del suo dolore?



Caratteristiche differenziali tra allodinia e iperalgesia



Dolore cronico non oncologico (DCNO)

Il dolore cronico non è un dolore acuto persistente e va differenziato dal dolore che si ripete tutti i giorni

DCNO
Dolore nocicettivo

DCNO
Dolore nocicettivo
osteoarticolare transitorio

Solo evocato
e di breve durata

DCNO
Dolore nocicettivo
osteoarticolare persistente

Non risponde ai FANS
Può rispondere
a un tentativo di alzare
la soglia con oppiacei
Se non risponde:
work-up specialistico
per tecniche invasive

DOLORE MECCANICO
Caratteristiche:
• prevalentemente al movimento o carico
• raramente spontaneo
• evocato da movimento e postura
• rigidità mattutina di breve durata
o assente
• di competenza del MMG

DOLORE MECCANICO
Caratteristiche:
• prevalentemente a riposo
• spontaneo
• evocato da stimoli lievi
• associato a rigidità mattutina di lunga
durata (> 30 min)
• di pertinenza specialistica

Gestione da parte del MMG

Da inviare al reumatologo

Capitolo 5 · Approccio al paziente con dolore cronico

Scheda 5

Criteri per l'invio in consulenza algologica

- Peggioramento del dolore nonostante trattamento appropriato condotto per almeno 15-20 giorni.
- Dolore stazionario nonostante trattamento appropriato condotto per almeno 30-45 giorni.
- Paziente che necessita di terapie strumentali o invasive.
- Paziente con dolore cronico non oncologico che necessita di terapia con oppiacei forti a lungo termine.
- Presenza di effetti collaterali importanti o non controllabili della terapia.
- Risposta inadeguata rispetto alle attese del medico o necessità di conferma/consulenza.
- Desiderio del paziente/della famiglia di altro parere.

Scheda PAIN come metodo di lavoro per valutare il dolore cronico

Si propone un esempio di metodo per la valutazione globale del Dolore Cronico Non Oncologico (DCNO). Questa scheda è stata elaborata da un gruppo di MMG e il metodo può essere facilmente applicato ai software di gestione per la Medicina Generale. Di seguito la spiegazione dei diversi *items* proposti.

Durata del dolore - Prima volta che ha avvertito il dolore

Si richiama la necessità di identificare precocemente i pazienti il cui dolore sta diventando cronico, con conseguente progressivo cambiamento dei meccanismi fisiopatologici (ipersensibilizzazione) che rendono sempre più difficile il trattamento del dolore stesso.

Ha assunto in modo autonomo farmaci (automedicazione-autoprescrizione)

È molto importante identificare i pazienti che fanno uso abituale di farmaci (spesso FANS) con autoprescrizione, mentre è da incoraggiare l'automedicazione, se appropriata.

Con periodi di remissione completa senza assunzione di farmaci

Tipologia - Frequenza - Tipo di dolore - Dolore Episodico

Identifica il tipo di dolore ed è importante per la scelta del tipo di farmaco antalgico.

Massima intensità algica riferita ai momenti della giornata

Identifica il criterio per stabilire quando e a che dose somministrare il farmaco.

Intensità del dolore - Tollerabilità - Problemi a svolgere le attività quotidiane

È il "core" della misurazione del dolore: è importante valutare tutti e tre questi *items* per una scelta appropriata del farmaco in base alla Scala analgesica dell'OMS.

Il riferimento è al periodo precedente la visita quando il dolore è stato alla sua massima intensità.

Giudizio globale sul dolore nel periodo intercorso dall'ultimo controllo

Esprime una sintesi sull'efficacia globale dell'intervento nel sollievo del dolore.

The screenshot shows the 'PAIN' software window with the following sections:

- Durata del dolore:** Da quanto tempo? N° [] di: ☐ Giorni ☐ Settimane ☐ Mesi ☐ Anni ☐ Non valutabile
- E' la prima volta che ha avvertito il dolore in questa sede:** ☐ Sì ☐ No
- Ha assunto in modo autonomo farmaci per questo dolore:** ☐ Sì ☐ No
- Con periodi di remissione completa senza l'assunzione di farmaci?** ☐ Sì ☐ No
- Tipologia:** Localizzato: ☐ Sì ☐ No; Irradato neurologico: ☐ Sì ☐ No
- Frequenza:** Poche volte (<= 3): ☐ al di ☐ alla settimana ☐ al mese ☐ all'anno ☐ continua; Più volte (> 3): ☐ al di ☐ alla settimana ☐ al mese ☐ all'anno ☐ non valutabile
- Tipo di dolore:** ☐ Nocicettivo somatico ☐ Sindrome mista ☐ Nocicettivo viscerale ☐ Non classificabile ☐ Neuropatico
- Dolore Episodico:** Incidente: ☐ Sì ☐ No
- Massima intensità algica:** ☐ Mattino ☐ Pomeriggio / Sera ☐ Notte ☐ Senza Variazioni
- Intensità del dolore:** A slider scale from 0 to 10, currently set at 0.
- Tollerabilità:** ☐ Molto tollerabile ☐ Tollerabile ☐ Poco tollerabile ☐ Intollerabile
- Problemi a svolgere le attività quotidiane:** ☐ Nessuno ☐ Pochi ☐ Qualche volta ☐ Molti ☐ Da non riuscire a fare niente
- Giudizio globale sul dolore nel periodo intercorso dall'ultimo controllo:** ☐ Bisolto ☐ Deceduto ☐ Migliorato ☐ Stazionario ☐ Peggiorato ☐ Non valutabile ☐ Trasferito
- Buttons:** ☐ Chiudere indagine, OK, Annulla

Capitolo 6 • Terapia farmacologica del dolore cronico non oncologico

Scheda 7 (I)

Prescrizioni *off-label*

Per utilizzo *off-label* di un farmaco s'intende l'uso al di fuori delle condizioni previste dalla scheda tecnica, sia per indicazione sia per dose, età o via di somministrazione.

Nella terapia del dolore, così come in qualsiasi altro ambito di cura, la terapia farmacologica deve, di norma, prevedere l'utilizzo di farmaci "registrati", cioè approvati dalle autorità regolatorie competenti per lo specifico utilizzo sulla base di evidenze scientifiche di efficacia e sicurezza nella patologia, al dosaggio e nella popolazione per cui il farmaco è registrato.

Premesso che ogni assistito del SSN ha diritto all'assistenza farmaceutica di cui necessita con onere a carico dello Stato, secondo l'art. 32 della Costituzione e l'art. 28, comma 2, della Legge n. 833/1978, la normativa prevede due modalità per la prescrizione di farmaci al di fuori delle indicazioni cliniche approvate nella scheda tecnica ministeriale.

Per patologie prive di valida alternativa terapeutica, il provvedimento della CUF del 20 luglio 2000, pubblicato sulla GU n. 232 del 4 ottobre 2000, istituisce ai sensi della Legge n. 648/1996 un elenco di farmaci a carico del SSN, aggiornato periodicamente dall'AIFA su richiesta documentata da parte di organismi sanitari pubblici e privati, società scientifiche e associazioni di malati. I farmaci inseriti in tale elenco possono essere prescritti, con onere a carico del SSN, sulla base di un Piano Terapeutico attivato da strutture specializzate ospedaliere o universitarie o da istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e sono dispensati attraverso le farmacie delle strutture prescrittrici o dell'ASL di residenza dell'assistito.

- In alternativa a questo complesso sistema di prescrizione che è riservato soltanto ai medici specialisti di strutture accreditate, *qualsiasi medico* può prescrivere un farmaco per indicazioni cliniche non autorizzate purché la prescrizione sia supportata da letteratura scientifica autorevole, sia con onere a carico esclusivo dell'assistito e sia preceduta dalla raccolta di un consenso informato scritto ai sensi del DL 23/1998 e della Legge n. 94/1998.

Questa è l'unica modalità di prescrizione di farmaci "*off-label*" consentita direttamente al MMG.

In caso di ricovero, alla dimissione il medico ospedaliero deve informare il paziente circa il regime di concedibilità a carico del SSN dei farmaci prescritti sul territorio in ottemperanza alla circolare del Ministro della Salute del 23 ottobre 1996 (GU n. 254 del 29 ottobre 1996).

Questo anche al fine di non indurre il MMG a prescrizioni inappropriate di cui sarebbe comunque diretto responsabile, anche se ottemperante a indicazioni di altro medico. Infatti, la prescrizione di farmaci a carico del SSN, in assenza delle indicazioni cliniche autorizzate, è un illecito che comporta una responsabilità contabile a carico del medico prescrittore che deve quindi risarcire il danno erariale al SSN, in conformità alla Legge n. 425/1996 e alle sentenze n. 1310/1995 del Consiglio di Stato, n. 209/1991 della Corte dei Conti Lombardia sezione II e n. 158/1998 della Corte dei Conti Calabria sezione II.

Capitolo 6 · Terapia farmacologica del dolore cronico non oncologico

Scheda 7 (II)

La prescrizione di farmaci per indicazioni cliniche non autorizzate nella scheda tecnica ministeriale comporta per il medico anche una responsabilità civile e penale in caso di danno dovuto all'uso dei farmaci (sentenza n. 4017/2000 Tribunale di Milano, sez. Penale X), con l'onere di una più gravosa dimostrazione di correttezza della scelta terapeutica operata fra tutte le altre opzioni disponibili e idonee al caso.

L'utilizzo delle terapie farmacologiche è disciplinato, oltre che dalle leggi dello Stato, anche dal Codice di Deontologia Medica, dove all'articolo 6 si ricorda che *"Il medico agisce secondo il principio di efficacia delle cure nel rispetto dell'autonomia della persona tenendo conto dell'uso appropriato delle risorse..."* e all'articolo 13 si precisa che *"La prescrizione e i trattamenti devono essere ispirati ad aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche. La prescrizione di farmaci, sia per indicazioni non previste dalla scheda tecnica sia non ancora autorizzati al commercio, è consentita purché la loro efficacia e tollerabilità sia scientificamente documentata. In tali casi, acquisito il consenso scritto del paziente debitamente informato, il medico si assume la responsabilità della cura ed è tenuto a monitorarne gli effetti"*.

Il medico che oggi prescrive una terapia farmacologica deve considerare il contesto in cui opera: recenti sentenze in questa materia hanno sancito la sussistenza di una responsabilità in termini di lesioni dolose nel giudicare il comportamento del medico che prescriva un farmaco *"off-label"* quando, dalla sua utilizzazione, derivi per il paziente una malattia rilevante ai sensi dell'art. 582 c.p. (lesione personale) e il paziente non abbia rilasciato al sanitario il consenso informato a ogni possibile conseguenza derivante (Tribunale di Pistoia, 7 maggio 2007).

Nella terapia del dolore le classi di farmaci più facilmente coinvolte in prescrizioni *"off-label"* sono i FANS e gli adiuvanti. Per i FANS valgono i criteri di dispensazione a carico del SSN disciplinati dall'AIFA con la Nota 66. Nella valutazione analitica delle schede tecniche dei principali farmaci antinfiammatori normalmente utilizzati in Italia per la terapia del dolore è evidente che solo pochi riportano la specifica indicazione in scheda tecnica.

Problema analogo riguarda i farmaci adiuvanti, che seguono criteri di prescrivibilità nella terapia del dolore a carico del SSN che, per alcuni, sono definiti dalla Nota 4, mentre per altri trovano l'indicazione specifica in scheda tecnica non strettamente correlata all'impiego per la terapia del dolore.

Capitolo 6 · Terapia farmacologica del dolore cronico non oncologico

Scheda 8

Il paracetamolo

Il paracetamolo è un farmaco dotato di spiccate proprietà analgesiche e antipiretiche. Presenta un ottimo e rapido assorbimento per via orale (la concentrazione plasmatica è massima dopo 30-60 minuti; l'effetto persiste 4-6 ore); ha un'emivita di 2 ore. Disponibile come pro-farmaco, il pro-paracetamolo, per somministrazione endovenosa.

Di solito ben tollerato, occasionalmente può dare esantema cutaneo o reazioni allergiche. Presenta una potenziale tossicità epatica dose-dipendente (non superare 4 g/die).

Può essere assunto indipendentemente dai pasti, dal momento che non provoca irritazione allo stomaco.

I FANS tradizionali

Meccanismo d'azione

Inibizione della ciclossigenasi (COX).

Tipologie

- **Salicilati, tra cui acido acetilsalicilico (ASA).** L'ASA viene prontamente assorbito e ampiamente distribuito nell'organismo e viene poi rapidamente eliminato dal rene. L'ASA, oltre ad avere un effetto antinfiammatorio, antipiretico e analgesico, ha anche un effetto antiaggregante piastrinico a basse dosi (100-500 mg/die). L'effetto antinfiammatorio si esplica a dosi molto superiori (maggiore di 1000 mg/die), che vengono attualmente considerate eccessivamente tossiche, in particolare gastrolesive.
- **Indolici, tra cui indometacina** (dose massima 150 mg/die). Sono metabolizzati a livello epatico ed escreti sia con le urine che con le feci. L'indometacina ha emivita breve e richiede tre somministrazioni/die. Trova particolare indicazione nella coxartrosi grave e nella spondilite anchilosante. È fortemente gastrolesiva.
- **Fenilacetici, tra cui diclofenac.** Metabolizzazione a livello epatico; dose massima 150 mg/die, suddivisa in due o tre dosi ma talora anche in unica somministrazione.
- **Fenamici, quali acido flufenamico e acido meclofenamico** (dose massima 300 mg/die); ben assorbiti dal tratto gastrointestinale, metabolizzati a livello epatico ed eliminati per lo più con le urine e in parte anche con la bile.
- **Acidi propionici, tra cui ibuprofene, ketoprofene e naproxene.** Sostanze di provata efficacia e in genere meglio tollerate dei salicilati a livello gastrointestinale. Assorbiti rapidamente se assunti per via orale, questi composti sono metabolizzati dal fegato per essere infine escreti per via renale. Ibuprofene (dose massima 1800 mg/die) ha emivita molto breve e può richiedere tre o quattro somministrazioni giornaliere; è in genere considerato il FANS meno gastrolesivo. Ketoprofene e, soprattutto, naproxene hanno emivita più lunga e devono essere somministrati non più di 2 volte/die.
- **Pirazolonicici, tra cui noramidopirina o metamizolo.** Sono metabolizzati a livello epatico, escreti soprattutto per via biliare e solo in minima parte per via renale. È da evitare la loro associazione con insulina e antidiabetici orali per la tendenza a potenziarne l'attività con possibili interazioni farmacologiche negative. Essi inoltre antagonizzano l'azione di vari farmaci antipertensivi, tra cui i diuretici.
- **Oxicam, come piroxicam (dose massima 20 mg/die), meloxicam o lornoxicam.** Sono sostanze caratterizzate da una lunga emivita, tale da consentire la monosomministrazione giornaliera.
- **Naftilcanoni, per esempio nabumetone** (dose massima 1 g/die), dotato di lunga emivita.
- **Nimesulide.** Il farmaco (dose massima 200 mg/die) ha emivita compresa tra 5 e 7 ore e ne è stata segnalata una particolare tossicità epatica.

Capitolo 6 · Terapia farmacologica del dolore cronico non oncologico

Scheda 9 (II)

Effetti dell'assunzione di FANS

Effetto antinfiammatorio, antidolorifico e antipiretico.

Indicazioni

Patologie reumatiche acute e croniche quali artrite reumatoide, artrosi, ma anche tendinite e borsiti, e comunque in tutte quelle manifestazioni a carico dell'apparato muscolo-scheletrico sostenute dalla presenza di fenomeni di tipo infiammatorio. Di prima scelta nei pazienti con spondilite anchilosante o altre forme di spondiloartriti sieronegative. Impiegati per dolori di lieve o moderata intensità anche al di fuori del sistema muscolo-scheletrico (dolori *post-partum*, da piccoli interventi chirurgici, cefalee, dolori mestruali, odontalgie ecc.).

La somministrazione parenterale è indicata nel trattamento a breve termine (pochi giorni) di affezioni dolorose muscolo-scheletriche acute di intensità moderata o severa. Alcuni prodotti per via iniettiva (diclofenac, ketorolac, metamizolo) trovano impiego anche nel dolore moderato o severo di origine traumatica o non traumatica, incluso il dolore post-operatorio e da spasmo della muscolatura liscia, come la colica renale.

Controindicazioni ed effetti collaterali

Apparato digerente

Gli eventi avversi possono variare da epigastralgie e nausea sino ad arrivare a ulcere gastriche e duodenali eventualmente complicate da sanguinamento e da perforazione. L'insorgenza non sembra correlata alla durata del trattamento, anche se trattamenti di durata superiore a 3 mesi possono aumentare il rischio. Fattori che aumentano il rischio sono l'età avanzata, il sesso femminile, l'associazione con altri farmaci gastrolesivi (cortisonici in particolare), la presenza di malattie gastrointestinali in atto o recenti.

Nei casi a rischio è possibile ridurre il rischio di eventi avversi utilizzando inibitori di pompa protonica (non è invece documentato un effetto gastroprotettivo di H₂-antagonisti a basso dosaggio o di antiacidi).

Sono inoltre da mettere in atto strategie più generiche atte a ridurre il rischio, quali evitare l'assunzione di alcolici, interrompere il fumo di sigaretta, evitare l'associazione di più FANS.

Va segnalato che i FANS possono avere un effetto lesivo anche nei confronti della mucosa intestinale: devono quindi essere utilizzati con cautela in pazienti con problemi intestinali e sono sostanzialmente controindicati nei casi di malattia infiammatoria intestinale cronica.

Reni

L'inibizione delle ciclossigenasi blocca la sintesi delle prostaglandine E₂, importanti vasodilatatori delle arteriole renali. In questo modo il rene riceve un'irrorazione sanguigna insufficiente che, se prolungata nel tempo, può portare a insufficienza renale. I pazienti più anziani mostrano un rischio maggiore, così come i pazienti che fanno uso di diuretici e di ACE-inibitori e quelli con preesistente insufficienza renale.

Edemi e ritenzione idrica sono talora presenti.

Capitolo 6 • Terapia farmacologica del dolore cronico non oncologico

Scheda 9 (III)

Rapporto FANS e problemi cardiovascolari

In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia l'uso di FANS può portare a un peggioramento delle condizioni di compenso. Non è invece chiaro se nella popolazione generale questi farmaci siano associati a un incremento del rischio cardiovascolare, al di là di un modesto ma presente effetto ipertensivo. Una considerazione importante è invece legata alla prevenzione del rischio cardiovascolare: da questo punto di vista solo l'acido acetilsalicilico a basso dosaggio ha mostrato di ridurre il rischio nei soggetti predisposti, mentre gli altri FANS non hanno documentato un'analoga capacità (con la possibile eccezione di naproxene a dosaggio pieno).

Fegato

Elevazioni delle transaminasi si possono osservare più frequentemente con nimesulide, indolici e diclofenac.

Eruzioni cutanee

Soprattutto caratterizzate da prurito, rash cutaneo, orticaria. Situazioni cutanee più gravi sono fortunatamente rare. Vertigini e sonnolenza non sono rare. In particolare, indometacina può causare importante cefalea.

Infine, particolare prudenza richiede l'impiego di questi farmaci nei pazienti in trattamento con *anticoagulanti orali* sia per l'aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale, sia per lo spiazzamento degli anticoagulanti dal legame proteico con innalzamenti repentini e incontrollati dell'*International Normalized Ratio* (INR).

Capitolo 6 · Terapia farmacologica del dolore cronico non oncologico

Scheda 10

Indicazioni terapeutiche dei principali FANS e analgesici

	Infiammazione				Dolore		
	OA	AR	SA	Gotta	Acuto	Odontoiatrico	Chirurgico
Ibuprofene	✓	✓	✓		✓	✓	✓
Ketoprofene	✓	✓	✓				
Meloxicam	✓	✓	✓				
Piroxicam	✓	✓	✓				
Aceclofenac	✓	✓	✓		✓		
Diclofenac	✓	✓	✓		✓		
Naproxene	✓	✓	✓	✓			
Nimesulide	✓				✓		
Celecoxib	✓	✓	✓				
Etoricoxib	✓	✓		✓			
Ketorolac							✓
Paracetamolo-Codeina					✓		✓
Paracetamolo-Tramadolo					✓		

AR, artrite reumatoide; OA, osteoartrite; SA, spondilite anchilosante.

I FANS COX-2 selettivi (coxib)

I coxib sono farmaci antinfiammatori la cui azione è diretta selettivamente contro l'isoforma 2 della ciclossigenasi (COX-2). Questa nuova classe di farmaci è stata sviluppata nel tentativo di ridurre il rischio gastrointestinale legato all'uso degli antinfiammatori.

Meccanismo d'azione

La ciclossigenasi (COX) è un enzima che permette la trasformazione dell'acido arachidonico a prostaglandina H₂, precursore di tutte le prostaglandine (PG), sostanze chimiche deputate al controllo di numerosi processi fisiologici e patologici. In condizioni normali, le PG svolgono un ruolo importante nel garantire l'integrità della mucosa gastrica, un normale flusso plasmatico renale e una funzione piastrinica efficiente.

L'enzima COX possiede due diverse isoforme, denominate COX-1 e COX-2, la prima delle quali è presente costitutivamente nella maggior parte dei tessuti e regola la sintesi delle PG in condizioni fisiologiche, mentre la COX-2 viene prodotta prevalentemente nelle sedi in cui si verifica una infiammazione, pur essendo presente costitutivamente in alcuni tessuti (es. rene).

L'inibizione selettiva della COX-2 permette, in teoria, di mantenere un adeguato potere antinfiammatorio riducendo le problematiche gastriche.

Indicazioni

Attualmente in commercio vi sono due coxib, a esclusiva somministrazione orale: celecoxib (dosaggio 200 mg una o due volte/die) ed etoricoxib (dosaggi di 60, 90 e 120 mg in monosomministrazione giornaliera). Indicazioni: artrosi, artrite reumatoide, spondilite anchilosante, gotta acuta (etoricoxib).

Controindicazioni ed effetti collaterali

Sistema gastrointestinale: l'impiego di questi farmaci porta a una riduzione del rischio gastrointestinale rispetto ai FANS tradizionali.

Reni: per questi farmaci devono essere utilizzate le stesse precauzioni adottate con i FANS tradizionali. In particolare devono essere usate precauzioni nei pazienti anziani, in quelli con insufficienza renale, nei soggetti trattati con diuretici e ACE-inibitori. Sono riportati con discreta frequenza edemi declivi.

Sistema cardiovascolare: per alcuni farmaci appartenenti a questa classe è stato descritto un incremento di eventi avversi cardiovascolari, in particolare di infarto del miocardio (problematica che ha portato al ritiro dal commercio di Rofecoxib® nel 2004). Al momento non è chiaro se il problema sia legato al meccanismo d'azione dei coxib in generale o alle caratteristiche peculiari di alcuni farmaci appartenenti alla classe. Si raccomanda *estrema cautela nell'impiego di questi farmaci* nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare o con scompenso cardiaco, così come nei pazienti con ipertensione arteriosa.

Deve essere sottolineato che i coxib non possiedono attività antiaggregante piastrinica e che quindi non esercitano alcuna attività cardioprotettiva. Etoricoxib può aumentare i valori pressori.

Cute: l'impiego dei coxib può provocare la comparsa di eruzioni cutanee (prurito, rash, orticaria).

Oppiacei

MOLECOLA: FENTANYL CITRATO

POSOLOGIA

Sistema transdermico: 12, 25, 50, 75 e 100 µg/kg.

Il cerotto deve essere sostituito ogni 72 ore.

Orale transmucosa: 200-400-600-800-1200-1600 µg (5-15 µg/kg) ogni 4-6 ore (succhiare e non masticare).

ELIMINAZIONE/METABOLISMO

Epatica e polmonare.

FARMACODINAMICA

Agonista puro dei recettori mu, privo di effetto tetto, assenza di metaboliti attivi.

FARMACOCINETICA

Latenza: transdermica 12-18 ore, transmucosa per os 5-15 minuti.

Picco d'azione: transmucosa 20-30 minuti, transdermica 24-72 ore (per il primo cerotto), 12-24 ore (per i successivi).

Durata: transdermica 3 giorni, transmucosa orale 1-2 ore.

CONTROINDICAZIONI

Severa compromissione del sistema nervoso centrale. Uso concomitante di inibitori MAO.

EFFETTI INDESIDERATI

Cefalea, vertigini, miosi, nausea, vomito, stipsi, lipotimia, sincope, prurito, ipotensione.

MOLECOLA: MORFINA SOLFATO

POSOLOGIA

Rilascio immediato (IR): formulazione monodose 10 mg soluzione orale (5 ml), formulazione monodose 30 mg soluzione orale (5 ml), soluzione orale 20 ml, 20 mg/ml, sciroppo 100 ml, 2 mg/ml.

Rilascio controllato (CR): 10 mg cpr, 30 mg cpr, 60 mg cpr, 100 mg cpr, 200 mg cpr.

ELIMINAZIONE/METABOLISMO

Epatica.

FARMACOCINETICA

IR – Latenza: 10-20 minuti. Picco d'azione: 30-60 minuti. Durata: 3-6 ore.

CR – Latenza: 60-90 minuti. Picco d'azione: 1-4 ore. Durata: 6-12 ore.

FARMACODINAMICA

Agonista puro dei recettori mu.

CONTROINDICAZIONI

Non deve essere somministrata in caso di ipersensibilità nota verso la morfina e in tutte le forme di addome acuto e ileo paralitico. Non deve essere somministrata durante un attacco di asma bronchiale, in caso di scompenso cardiaco secondario ad affezioni croniche del polmone, dopo interventi chirurgici delle vie biliari.

Capitolo 6 · Terapia farmacologica del dolore cronico non oncologico

Scheda 12 (II)

EFFETTI INDESIDERATI

Cefalea, vertigini, miosi, nausea, vomito, stipsi, lipotimia, sincope, prurito.

*MOLECOLA: **TRAMADOLO***

POSOLOGIA

È disponibile come sostanza iniettabile (endovenosa e/o intramuscolare), preparazione orale 100 mg/ml, soluzione orale 10 ml, gocce 10 ml, 50 mg cps, 100 mg CR cps, 150 mg cps, 200 mg cps, 5 f. iniett. 100 mg/2 ml.

ELIMINAZIONE/METABOLISMO

Renale.

FARMACOCINETICA

Rilascio controllato (CR) – Durata: 6 ore. Picco d'azione: entro 4-8 ore.

Rilascio immediato (IR) – Durata: 6 ore. Picco d'azione: entro 2 ore.

FARMACODINAMICA

Agonista puro non selettivo dei recettori kappa, mu e delta degli oppioidi con maggiore affinità per i recettori mu.

CONTROINDICAZIONI

Gravidanza, allattamento. È anche controindicato nell'intossicazione acuta da alcool, ipnotici, analgesici, oppiacei o psicofarmaci e nei pazienti in terapia con MAO-inibitori. La soluzione iniettabile è incompatibile (non miscelabile) con soluzioni iniettabili di diclofenac, piroxicam, indometacina, fenilbutazone, diazepam, flunitrazepam, nitroglicerina.

EFFETTI INDESIDERATI

Nausea, vomito, stipsi, vertigini, allucinazioni, confusione.

*MOLECOLA: **OXICODONE CLORIDRATO-PARACETAMOLO***

POSOLOGIA

Compresse rivestite con film per uso orale.

5 mg oxycodone + 325 mg paracetamolo, 10 mg oxycodone + 325 mg paracetamolo,

20 mg oxycodone + 325 mg paracetamolo.

ELIMINAZIONE/METABOLISMO

Epatica-renale.

FARMACOCINETICA

Oxycodone: emivita: 3,5 ore.

Paracetamolo – Emivita 1-4 ore. Picco plasmatico: 60-90 minuti.

FARMACODINAMICA

Oxycodone: agonista puro completo dei recettori kappa, mu e delta.

Paracetamolo: analgesico-antipiretico anilide.

CONTROINDICAZIONI

Porfiria. Insufficienza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi e grave anemia emolitica. In-

Capitolo 6 · Terapia farmacologica del dolore cronico non oncologico

Scheda 12 (III)

sufficienza epatocellulare grave, renale grave, respiratoria, asma bronchiale cronico. Pazienti in trattamento con farmaci antidepressivi.

EFFETTI INDESIDERATI

Stipsi, confusione mentale, nausea, vomito, sonnolenza, ipotensione ortostatica.

MOLECOLA: CODEINA-PARACETAMOLO

POSOLOGIA

Compresse: paracetamolo 400 mg, codeina fosfato 10 mg. Supposte adulti: paracetamolo 400 mg, codeina fosfato 20 mg. Supposte bambini: paracetamolo 200 mg, codeina fosfato 5 mg. Supposte lattanti: paracetamolo 60 mg, codeina fosfato 2,5 mg.

ELIMINAZIONE/METABOLISMO

Epatica-renale.

FARMACOCINETICA

Codeina: latenza: 15-30 minuti. Emivita: 3 ore. Picco plasmatico: 30-60 minuti. Paracetamolo: emivita 1-4 ore. Picco plasmatico: 60-90 minuti.

FARMACODINAMICA

Codeina: alcaloide naturale dell'oppio.
Paracetamolo: analgesico-antipiretico anilido.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità, porfiria, insufficienza renale grave, epatica grave, danni miocardici, anemia emolitica, tosse con pericolo di ristagno del secreto, stipsi cronica, enfisema polmonare, asma bronchiale, ostruzione intestinale.

EFFETTI INDESIDERATI

Reazioni cutanee, eritema multiforme, angioedema, edema alla laringe, shock anafilattico, trombocitopenia, leucopenia, anemia, agranulocitosi, alterazioni della funzionalità epatica ed epatiti, alterazioni a carico del rene, reazioni gastrointestinali e vertigini.

MOLECOLA: OXICODONE CLORIDRATO

POSOLOGIA

Dosaggio: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg.
Uso orale: le compresse devono essere assunte a intervalli di 12 ore.

ELIMINAZIONE/METABOLISMO

Epatica-renale.

FARMACOCINETICA

Latenza: 10-15 minuti. Picco d'azione: 30-60 minuti. Durata 3-6 ore.

FARMACODINAMICA

Agonista puro dei recettori kappa, mu e delta.

Capitolo 6 · Terapia farmacologica del dolore cronico non oncologico

Scheda 12 (IV)

CONTROINDICAZIONI

Depressione respiratoria, trauma cranico, ileo paralitico, addome acuto, svuotamento gastrico ritardato, malattia ostruttiva grave delle vie respiratorie, asma bronchiale grave, ipercapnia, sensibilità nota agli oppiacei, malattia epatica acuta, somministrazione concomitante di MAO-inibitori.

INTERAZIONI

Farmaci depressivi del sistema nervoso centrale poiché ne aumenta l'effetto. L'analgesia è aumentata e prolungata da analgesici narcotici e non narcotici (acido acetilsalilico, paracetamolo, alfa₂-agonisti e clonidina).

EFFETTI INDESIDERATI

Stipsi, debolezza, nausea, vomito, secchezza delle fauci, sonnolenza, capogiri, prurito, diminuzione della libido, broncospasmo, spasmi biliari, ipotensione.

MOLECOLA: **IDROMORFONE CLORIDRATO**

POSOLOGIA

La compressa deve essere inghiottita intera a intervalli di 24 ore.

Dosaggi: 4 mg 14 compresse, 8 mg 14 compresse, 16 mg 14 compresse, 32 mg 14 compresse.

ELIMINAZIONE/METABOLISMO

Renale.

FARMACOCINETICA

Latenza: 15-30 minuti. Picco d'azione: 30-60 minuti. Durata: 4-6 ore.

FARMACODINAMICA

Agonista puro dei recettori mu.

CONTROINDICAZIONI

Stenosi intestinale, insufficienza epatica, respiratoria, stato asmatico, trattamento concomitante con MAO-inibitori.

INTERAZIONI

Alcool, sedativi, narcotici, antistaminici, fenotiazine, butirrofenoni, MAO-inibitori, antidepressivi triciclici. L'idromorfone può ridurre l'effetto dei diuretici in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia.

EFFETTI INDESIDERATI

Vertigini, sonnolenza; ipotensione, stipsi, nausea, vomito.

MOLECOLA: **BUPRENORFINA TRANSDERMICA**

POSOLOGIA

35 µg/ora, 52,5 µg/ora e 70 µg/ora.

Il cerotto deve essere portato ininterrottamente per 72 ore.

ELIMINAZIONE/METABOLISMO

Renale-fecale.

Capitolo 6 • Terapia farmacologica del dolore cronico non oncologico

Scheda 12 (V)

FARMACOCINETICA

Emivita: 30 ore.

Concentrazione minima efficace: 100 pg/ml dopo 12-24 ore.

FARMACODINAMICA

Agonista parziale dei recettori μ per gli oppioidi e antagonista dei recettori κ .

CONTROINDICAZIONI

Insufficienza respiratoria, terapia con MAO-inibitori, miastenia grave.

EFFETTI INDESIDERATI

Nausea, vertigini, sonnolenza, cefalea, stipsi.

*MOLECOLA: **TRAMADOLO-PARACETAMOLO***

POSOLOGIA

Tramadolo cloridrato 37,5 mg e paracetamolo 325 mg.

Le compresse devono essere assunte a intervalli di almeno 6 ore.

ELIMINAZIONE/METABOLISMO

Renale-epatica.

FARMACOCINETICA

Tramadolo: emivita 5 ore. Picco plasmatico 1-3 ore.

Paracetamolo: emivita 1-4 ore. Picco plasmatico: 60-90 minuti.

FARMACODINAMICA

Tramadolo: agonista puro non selettivo dei recettori κ , μ e δ degli oppiacei con maggiore affinità per i recettori μ .

Paracetamolo: analgesico-antipiretico anilide.

CONTROINDICAZIONI

Intossicazione acuta da alcool, insufficienza epatica, farmaci ipnotici, analgesici centrali, oppioidi o sostanze psicotrope. Pazienti in trattamento con inibitori delle monoaminossidasi. Epilessia non controllata dal trattamento.

EFFETTI INDESIDERATI

Nausea, vomito, stipsi, vertigini, allucinazioni, confusione, cefalea, prurito, insufficienza epatica.

Analgesici adiuvanti

I farmaci detti “adiuvanti” sono farmaci che non hanno come prima indicazione il trattamento del dolore, ma che in alcune situazioni si comportano come analgesici veri e propri. Tra questi prevalgono i farmaci antidepressivi e gli antiepilettici. Nella Scala analgesica dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) essi sono indicati in ognuno dei tre gradini di scelta terapeutica in associazione ai farmaci analgesici antinfiammatori, agli oppiacei minori e a quelli maggiori, per incrementare l'azione antalgica.

Il loro meccanismo d'azione li rende sia sinergici che complementari agli analgesici periferici e centrali, sia unici in alcune situazioni cliniche. Per meglio comprendere questo loro importante ruolo nella terapia del dolore si possono suddividere in base ai meccanismi d'azione.

I farmaci adiuvanti si possono distinguere in:

- farmaci che agiscono a livello sinaptico (pre- o post-sinaptico);
- farmaci che agiscono sui siti ectopici delle fibre nervose danneggiate.

Un importante condizionamento al loro impiego consiste nella limitazione della loro prescrivibilità nel trattamento del dolore, per la mancanza di indicazione.

Attualmente nella terapia del dolore trovano indicazione i farmaci riportati nella *Tabella* sottostante.

Tabella Farmaci adiuvanti nel trattamento del dolore

Farmaco	Indicazioni della <i>Food and Drug Administration</i>
Carbamazepina	Nevralgia essenziale del trigemino
Gabapentin	Neuropatia post-erpetica
Pregabalin	Neuropatia post-erpetica e diabetica
Duloxetina	Neuropatia diabetica
Lidocaina topica	Neuropatia post-erpetica

Nella *Tabella* successiva sono riportati i farmaci di uso consolidato nel trattamento di patologie neurologiche, utilizzabili per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio (http://www.agenziafarmaco.it/INFO_SPER_RIC/section8b42.html).

Tabella Farmaci neurologici con estensione dell'indicazione

Farmaco	Estensione AIFA 09.12.2008 (G.U. 02.01.2009)
Amitriptilina	Dolore neuropatico
Carbamazepina	Dolore neuropatico

ANTIDEPRESSIVI

Meccanismo d'azione. L'effetto degli antidepressivi sul dolore è mediato sia dall'inibizione del reuptake delle monoamine (noradrenalina e serotonina) a livello del sistema nervoso centrale con conseguente aumento dell'attivazione delle vie discendenti di modulazione del dolore, sia dalla modulazione dei canali del sodio. È noto che sono pre-

Capitolo 6 · Terapia farmacologica del dolore cronico non oncologico

Scheda 13 (II)

senti vie discendenti che modulano la trasmissione nocicettiva, tra cui i sistemi inibitori endogeni serotoninergici che originano a livello del grigio periaqueduttale e, scendendo, raggiungono le corna dorsali. Dal locus ceruleus sorge la via inibitoria noradrenergica anch'essa diretta alle corna posteriori. Tra gli antidepressivi vi sono i cosiddetti triciclici, gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) e gli inibitori del reuptake della noradrenalina (SNRI). Gli antidepressivi triciclici comprendono le amine terziarie (amitriptilina e clomipramina), che inibiscono il reuptake della serotonina e della noradrenalina, e le amine secondarie (nortriptilina e desipramina), relativamente selettive per il reuptake della noradrenalina. Tra i cosiddetti SNRI si rammenta la venlafaxina. La venlafaxina è un antidepressivo che inibisce il reuptake sia della serotonina sia della noradrenalina e ha una minima attività muscarinica e istaminergica rispetto ai triciclici.

Impiego clinico. Da numerosi autori i farmaci antidepressivi, in particolar modo i triciclici, sono considerati i farmaci di prima scelta nel trattamento delle neuropatie periferiche e centrali, a eccezione della nevralgia trigeminale. La loro azione inibitoria fa sì che questi farmaci trovino indicazione nel trattamento del dolore cronico a diversa eziologia. Nel dolore cronico nocicettivo essi si dimostrano utili in sinergia con gli analgesici periferici e con quelli centrali (oppiacei) potenziandone l'azione e riducendone la richiesta in termini di dosaggio. Gli SSRI si sono dimostrati meno efficaci degli antidepressivi triciclici nel trattamento del dolore neuropatico. I risultati ottenuti nel trattamento della neuropatia postoperatoria hanno indotto alcuni autori a valutare una possibile azione preventiva somministrando antidepressivi triciclici e oppiacei nella fase acuta dell'eruzione.

I dosaggi indicati sono all'inizio limitati (10-25 mg) e in somministrazione unica prima di coricarsi; aumentano progressivamente di 10-25 mg ogni 1 o 2 settimane fino a 100-150 mg/die. Le amine secondarie, come la nortriptilina o la desipramina, tendono ad avere meno effetti sedativi e meno azione anticolinergica.

Vi è la controindicazione all'impiego degli antidepressivi triciclici in pazienti con glaucoma, ipertrofia prostatica benigna, infarto miocardico. Alcuni effetti collaterali abbastanza fastidiosi ricorrono frequentemente a seguito di terapia con antidepressivi triciclici: secchezza delle fauci, confusione, stipsi, aumento ponderale, difficoltà alla minzione, perdita di memoria, ipotensione ortostatica, alterazioni della conduzione cardiaca.

ANTIEPILETTICI

Carbamazepina

Meccanismo d'azione. Questa molecola, derivata dall'iminostilbene, e strutturalmente vicino agli antidepressivi triciclici, induce l'inattivazione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti riducendo le scariche ripetute ad alta frequenza dei potenziali d'azione. L'inattivazione è voltaggio-dipendente con limitazione delle scariche aumentate dopo la depolarizzazione e ridotte dopo l'iperpolarizzazione. Questo meccanismo, che porta i canali del sodio in una condizione di inattività, ritardandone il recupero, è responsabile della riduzione delle scariche spontanee registrate nei preparati sperimentali di neuroma. L'effetto frequenza-dipendente spiega perché la carbamazepina è in grado di ridurre le scariche toniche senza modificare la conduzione normale del nervo.

La carbamazepina diminuisce, inoltre, la liberazione di neurotrasmettitori eccitatori (probabilmente sempre per l'azione sui canali del sodio), modula i canali del calcio L-tipo ad alta soglia, coinvolti nel meccanismo della sensibilizzazione centrale, e infine aumenta la liberazione di serotonina e accresce la trasmissione dopaminergica.

Impiego clinico. La carbamazepina rimane il farmaco di riferimento per il trattamento

Capitolo 6 • Terapia farmacologica del dolore cronico non oncologico

Scheda 13 (III)

delle nevralgie facciali e particolarmente per le forme essenziali delle nevralgie trigeminale e glossofaringea. Il dosaggio ottimale, solitamente compreso tra 600 e 900 mg, viene raggiunto gradualmente per evitare effetti indesiderati come la sonnolenza o capogiri. Nel trattamento prolungato l'incidenza di effetti collaterali è minima e di modesta rilevanza clinica.

È dimostrato un impiego efficace della carbamazepina nella neuropatia diabetica, così come nella nevralgia erpetica.

Gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin)

Meccanismo d'azione. I gabapentinoidi entrano nella modulazione del flusso ionico attraverso il canale del calcio, agendo sull'ingresso di calcio all'interno della cellula. I farmaci di questa categoria agiscono:

- a livello centrale sui canali del calcio di tipo $\alpha_2\delta$;
- attraverso i siti glicinici dei recettori complessi NMDA;
- aumentando la presenza di GABA senza però agire direttamente sul sistema gaba-ergico.

Queste ipotesi farebbero rientrare i gabapentinoidi tra i farmaci, già citati, con azione sui sistemi inibitori centrali.

Questa azione si è rivelata particolarmente utile nel dolore causato dalla malattia neoplastica, in cui i gabapentinoidi hanno dimostrato un'azione sinergica con gli oppiacei. I gabapentinoidi sono stati ampiamente studiati negli ultimi anni nella terapia delle neuropatie e nel dolore oncologico, partendo dagli studi controllati sulla sua efficacia nel dolore da neuropatia diabetica e nella neuropatia post-erpetica. La scarsità di effetti collaterali (confusione, nausea, astenia) e la flessibilità del dosaggio li indicano come farmaci di prima scelta in numerose neuropatie.

Impiego clinico. Il dosaggio del gabapentin viene individuato partendo da 300 mg/die (in dose unica serale), aumentando la dose dopo 3 giorni a 300 mg 3 volte al giorno e successivamente aumentando la dose di 300 mg/die a settimana. I dati riportati in letteratura indicano che la maggior parte dei pazienti risponde a dosaggi terapeutici compresi tra 900 e 3600 mg, dosaggi talvolta difficilmente raggiungibili per la comparsa di effetti indesiderati. Il dosaggio di pregabalin inizia con 75 mg 2 volte al giorno, aumentando il dosaggio fino ad arrivare a 600 mg/die (dosaggio medio tra 400 e 600 mg).

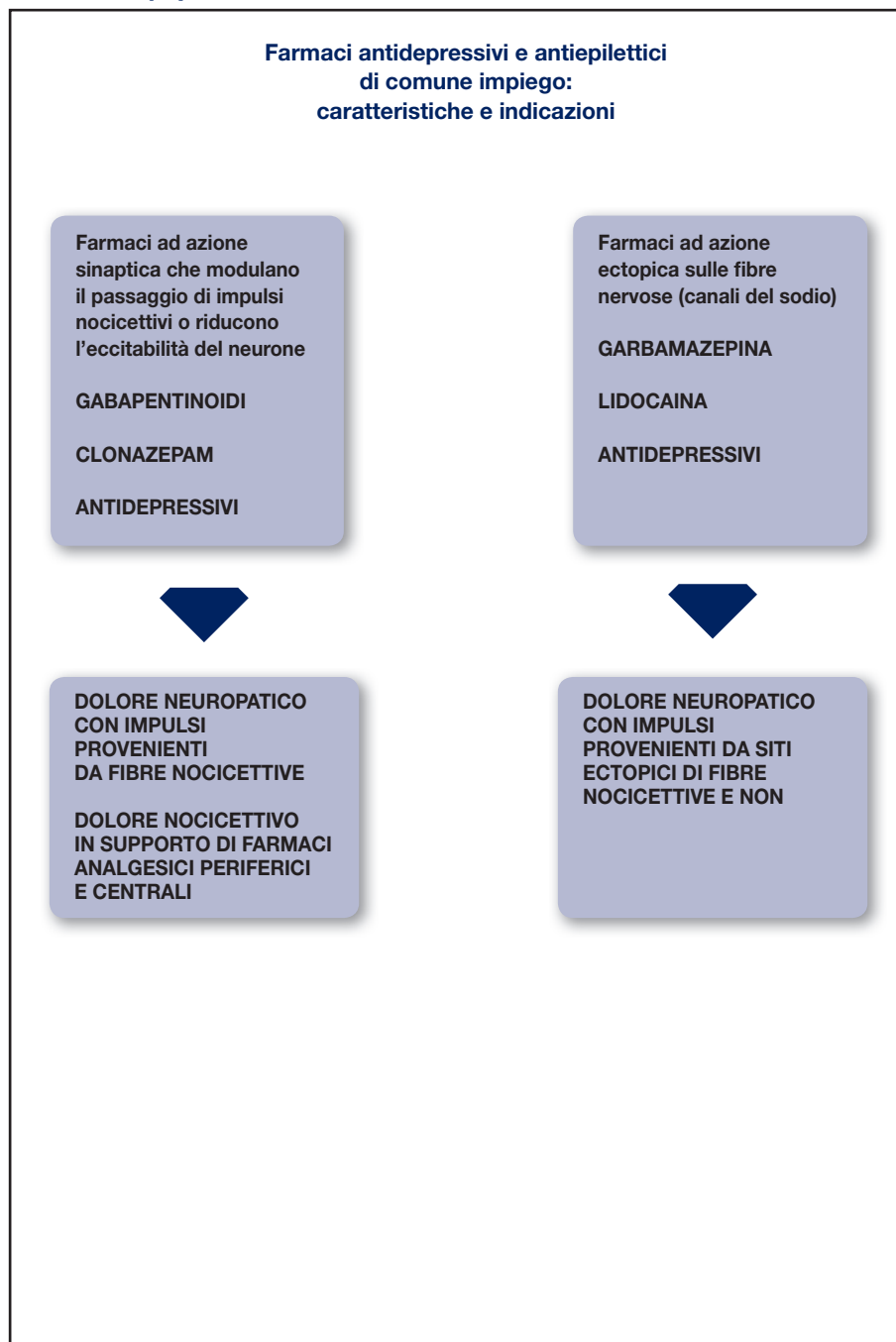
Clonazepam

Meccanismo d'azione. L'impiego del clonazepam trova riscontro in pochi studi controllati che ne dimostrano l'efficacia nel dolore neuropatico. Il clonazepam è una benzodiazepina con meccanismo d'azione leggermente diverso rispetto agli altri antiepilettici; la sua azione è infatti mediata dai recettori GABA-A, con aumento della conduttanza al cloro che crea iperpolarizzazione cellulare e quindi riduzione dell'eccitabilità. Sebbene i lavori pubblicati presentino casi aneddotici e utilizzo soprattutto in caso di dolore lancinante, a scarica, nella pratica clinica il clonazepam si è rivelato efficace, con scarsissimi effetti collaterali, in pazienti con dolore continuo, urente, di origine centrale o periferica.

Impiego clinico. La risposta si ottiene solitamente a dosaggio molto basso, 1-1,5 mg/die, anche se a distanza di 1-2 mesi l'efficacia antalgica risulta attenuarsi e può rendersi necessario un aumento del dosaggio.

Capitolo 6 · Terapia farmacologica del dolore cronico non oncologico

Scheda 13 (IV)



Capitolo 6 • Terapia farmacologica del dolore cronico non oncologico

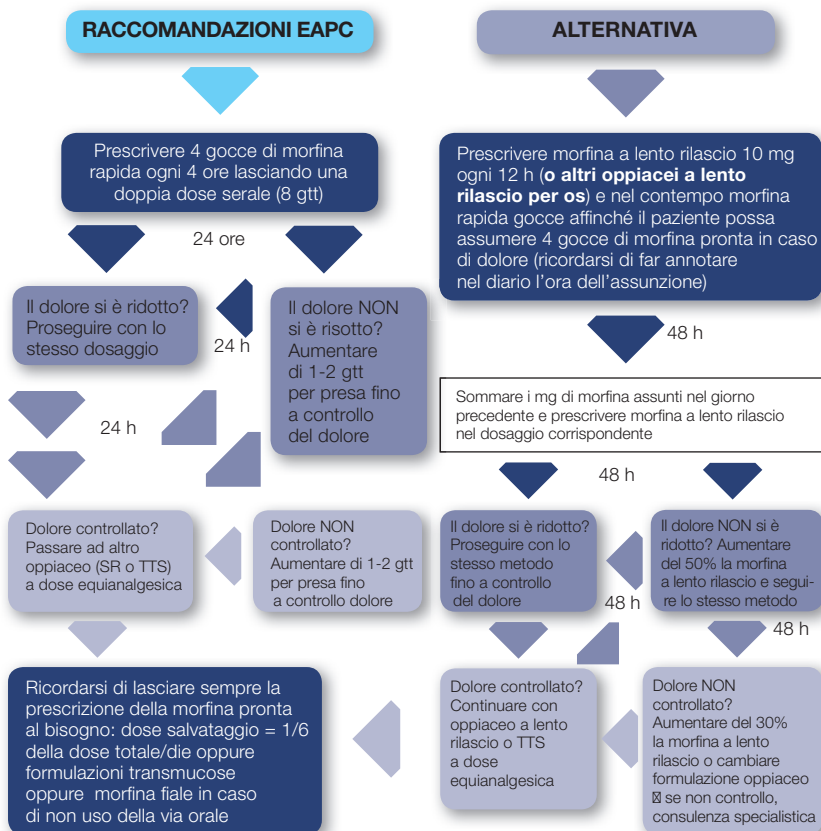
Scheda 13 (V)

Tabella Caratteristiche dei farmaci antidepressivi e antiepilettici comunemente utilizzati nella pratica clinica

Farmaco	Dose iniziale	Dose abituale	Interazioni	Effetti collaterali
Amitriptilina	10-25 mg/die la sera con aumenti di 10-25 mg settimanali	50-75 mg die (fino a 150 mg in letteratura)	Gli inibitori della monoaminossidasi sono controindicati	Bocca asciutta, aumento appetito, sonnolenza, tachicardia, confusione, costipazione, ritenzione urinaria
Nortriptilina	10-25 mg/die la sera con aumenti di 10-25 mg settimanali	50-75 mg die (fino a 150 mg in letteratura)	Gli inibitori della monoaminossidasi sono controindicati	Bocca asciutta, aumento appetito, sonnolenza, tachicardia, confusione, costipazione, ritenzione urinaria
Carbamazepina	100 mg x 3/die, aumento graduale di 100 mg/dose e raggiungere i 200 mg x 3/die in una settimana	600-1200 (fino a 1600 mg in letteratura)	Gli inibitori della monoaminossidasi sono controindicati, antagonizza lamotrigina, tramadolo, metadone	Sonnolenza, atassia, vomito, confusione, nistagmo anemia aplastica
Pregabalin	150 mg/die con aumenti di 150 mg in una settimana	300-600 mg/die		Sonnolenza, confusione, vertigini atassia, affaticamento, dispepsia, perdita di memoria
Gabapentin	300 mg la sera x 3 die, poi 300 mg x 2 x 3 giorni, poi 300 x 3 ed eventuali ulteriori graduali aumenti	1800-2100 mg die (fino a 3600 in letteratura)	Gli antiacidi possono ridurre l'assorbimento	Sonnolenza, atassia, affaticamento, nistagmo, diplopia, tremori, dispepsia, perdita memoria
Clonazepam		5-20 mg/die	Potenzia gli effetti centrali degli antidepressivi, oppiacei e antiepilettici	Sonnolenza, confusione, perdita di memoria

Ricerca della giusta dose di oppiaceo – 3° gradino OMS in un paziente che non ha mai assunto terapia oppiaceo

Cinque fasi: 1. Ricerca della giusta dose di oppiaceo giornaliera; 2. Ricerca della giusta posologia; 3. Ricerca della via ottimale di somministrazione; 4. Controllo profilattico degli effetti collaterali noti (presenti in tutti i pazienti); 5. Controllo degli effetti collaterali legati a quel paziente (non sempre presenti)



Il dolore si può considerare "ridotto" quando la sua intensità cala almeno di 2 punti alla scala NRS.

Il dolore si può considerare "controllato" quando l'intensità del dolore scende sotto la soglia di interferenza (il sollievo dal dolore è percepito dal malato come sufficiente e gli effetti indesiderati della terapia antalgica che il malato percepisce come ben tollerati).

RICORDARSI DI PRESCRIVERE SEMPRE LASSATIVO E RACCOMANDARE IDRATAZIONE !!!

Quando utilizzare le tabelle equianalgesiche?

Le tabelle forniscono dati del tutto indicativi e possono orientare il medico nel calcolo della dose di oppiaceo scelto. Le tabelle sono utili nella fase di TITOLAZIONE (calcolo giornaliero della dose), nel CAMBIO e nella ROTAZIONE dell'oppiaceo.

Titolazione

Iniziata la terapia con un oppiaceo a orari fissi e lasciato un oppiaceo pronto al bisogno (ovvero che il paziente si può autosomministrare durante il giorno in caso di dolore), la somma di tutte le dosi di oppiaceo pronto assunte durante il giorno costituisce un riferimento per incrementare la dose a orario fisso. La dose di oppiaceo pronto da lasciare (dose di salvataggio) corrisponde a:

- Morfina formulazione pronta (4 gocce = 5 mg – o fiale) = 1/6 della dose giornaliera
- Oxycodone formulazione pronta = 1/4 della dose giornaliera

Oppiaceo

Seguendo la Scala Analgesica OMS ci si può trovare nella condizione di passare da un oppiaceo di secondo gradino a uno di terzo gradino. La dose giornaliera del nuovo farmaco corrisponde di base alla dose equianalgesica dell'oppiaceo precedente.

Rotazione dell'oppiaceo

Nel caso che l'aumento della dose di oppiaceo, che si rende necessario per controllare il dolore, provochi nel paziente effetti collaterali non controllabili, oppure nel caso in cui tale aumento risulti inefficace, oppure nel caso in cui si sia in prossimità degli ultimi giorni di vita, può essere indicato scegliere un altro oppiaceo dello stesso gradino della scala OMS. La dose del nuovo oppiaceo con cui iniziare deve essere calcolata con le tabelle di equianalgesia.

TABELLA PER TROVARE LA DOSE EQUIANALGESICA DI MORFINA PER OS

Codeina 30 mg	Divido per 10	Morfina = 3 mg
Tramadol 100 mg	Divido per 5	Morfina = 20 mg
Morfina fiale 10 mg	Moltiplico per 3	Morfina = 30 mg
Ossicodone 5 mg	Moltiplico per 2	Morfina = 10 mg
Idromorfone 4 mg	Moltiplico per 5	Morfina = 20 mg
Buprenorfina 35 µg/h	-	Morfina = 60 mg/die
Tapentadol 100	Divido per 3 (circa)	Morfina = 30 mg
Fentanyl 25 µg/h	-	Morfina = 60 mg/die

Capitolo 7 · Il dolore nel paziente oncologico

Scheda 15

TABELLA PER TROVARE LA DOSE EQUIANALGESICA DA MORFINA PER OS A

Morfina 30 mg	Divido per 3	Morfina fiale 10 mg
Morfina 30 mg	Divido per 2	Oxycodone 15 mg
Morfina 20 mg	Divido per 5	Idromorfone 4 mg
Morfina 60 mg	-	Buprenorfina 35 µg/h = 1 cerotto
Morfina 60 mg	-	Fentanyl 25 µg/h = 1 cerotto

Per la formulazione ossicodone-naloxone si utilizzano le stesse equivalenze del solo Ossicodone

**Criteri per la selezione dei pazienti
per la neurostimolazione midollare**

Indicazioni generali

Dolore neuropatico di origine periferica o centrale
Dolore radicolare
Nessuna indicazione per altri trattamenti chirurgici
Fallimento delle terapie conservative

Patologie

CRPS I-II (causalgia e distrofia simpatico-riflessa)
Neuralgia post-erpetica
Lesioni incomplete dei nervi periferici
Dolore da amputazione
Dolore da ischemia periferica (arteriopatia obliterante degli arti)
Dolore da angina pectoris
Lombalgia a schiena e/o gambe che permane dopo intervento chirurgico alla schiena

Controindicazioni relative

Uso di anticoagulanti
Infezioni non trattate

Controindicazioni assolute

Malattie psichiatriche
Incapacità di gestire lo stimolatore per demenza
Dipendenza da alcool o droghe

Capitolo 8 · Indicazioni alla terapia antalgica invasiva

Scheda 17

Il ruolo del MMG nella gestione del paziente portatore di neurostimolatore midollare

Fase post-chirurgica, test di stimolazione e impianto definitivo

Verificare che le ferite si rimarginino correttamente

Verificare che non intercorrano infezioni

Gestione terapia, fase di test

Verificare il controllo adeguato della sintomatologia algica

Verificare l'utilizzo corretto del neurostimolatore

Controllare le variazioni nella terapia farmacologica associata per la gestione del dolore

Gestione della terapia nel lungo periodo

Verificare il controllo adeguato della sintomatologia algica

Verificare l'utilizzo corretto del neurostimolatore

Controllare le variazioni nella terapia farmacologica associata per la gestione del dolore

Verificare periodicamente la necessità di sostituire la batteria dello stimolatore

**Criteri per la selezione dei pazienti per KYPHON®
cifoplastica con palloncino**

Indicazioni generali

Fratture vertebrali da compressione su base osteoporotica (sia osteoporosi primaria che secondaria) – tipo A1.1, A1.2, A1.3, A3.1 secondo la classificazione di Magerl

Fratture vertebrali da compressione su base traumatica – tipo A1.1, A1.2, A1.3, A3.1 secondo la classificazione di Magerl

Fratture vertebrali da compressione su base oncologica (mieloma multiplo e metastasi litiche) – tipo A1.1, A1.2, A1.3, A3.1 secondo la classificazione di Magerl

Patologie

Osteoporosi primaria e secondaria

Evento traumatico

Mieloma multiplo

Emangiomi

Metastasi litiche

Controindicazioni relative

Vertebra plana

Frattura mielica

Radicolopatia non correlata alla frattura

Controindicazioni assolute

Infezioni sistemiche o locali

Coagulopatia non correggibile

Dolore non correlato alla frattura

Allergia ai componenti utilizzati per eseguire la procedura

Gravidanza

Capitolo 8 · Indicazioni alla terapia antalgica invasiva

Scheda 19

Il ruolo del MMG nella gestione del paziente trattato con KYPHON® cifoplastica con palloncino

Fase pre-chirurgica

In presenza di fattori di rischio che possono essere prognostici per frattura vertebrale da compressione (es. insorgenza di lombalgia improvvisa in assenza di traumi in donne in post-menopausa), supportare la diagnosi prescrivendo un controllo radiografico

Inquadrare la patologia che ha causato la frattura vertebrale e condividere il problema con lo specialista in grado di trattare la complicanza scheletrica (ortopedico, neurochirurgo, neuroradiologo e terapista del dolore)

Fase post-chirurgica

Verificare il controllo adeguato della sintomatologia algica

Controllare le variazioni della terapia farmacologica associata per la gestione del dolore

Se necessario, gestire i problemi della ferita chirurgica

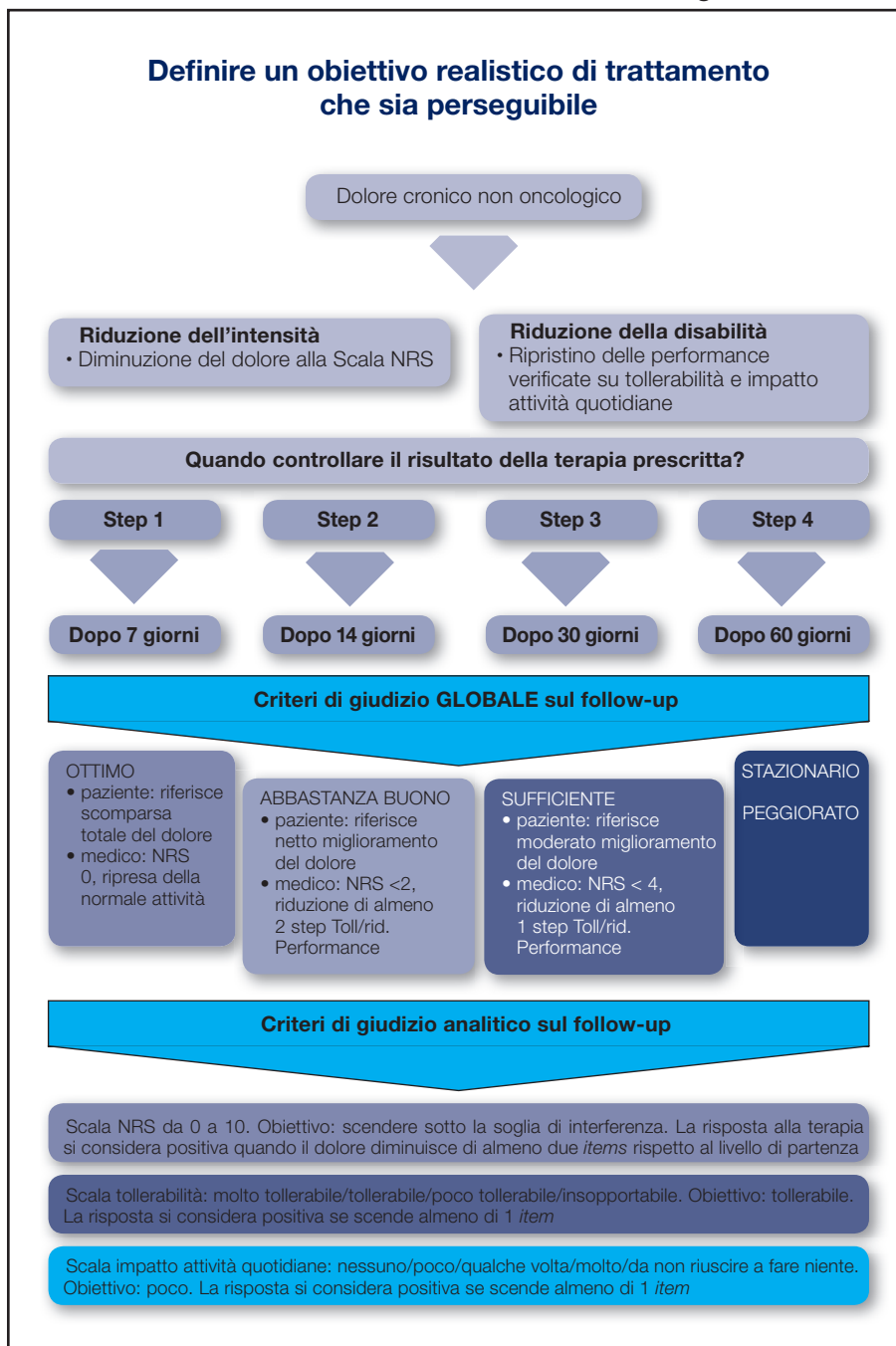
Terapia nel lungo periodo

Nel caso di pazienti osteoporotici, prescrivere un piano terapeutico o effettuare l'adeguamento dello stesso

Visto l'alto rischio di incorrere in un nuovo evento fratturativo, verificare e monitorare il controllo adeguato della sintomatologia algica

Prescrivere Rx di controllo a 3 e a 12 mesi

**Capitolo 11 · Controllo degli obiettivi nel paziente con dolore cronico
non oncologico - Scheda 20**



Capitolo 12 · Anziani e dolore

Scheda 21 (I)

Tabella Effetti della ridotta funzionalità epatica sulla farmacocinetica degli oppiacei

Oppiaceo	T _{1/2}	Concentrazione metaboliti plasmatici	Raccomandazioni	Livello di evidenza
Morfina	↑	↓	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)
Oxycodone	↑	↑	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)
Idromorfone	?	?	Ridurre il dosaggio	IV (basso)
Fentanil TD	↑	?	Ridurre il dosaggio	III (medio/basso)
Buprenorfina TD	↑	↑	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)

Tabella Effetti clinici dell'uso di oppiacei nei pazienti con ridotta funzionalità renale

Oppiaceo	T _{1/2}	T _{1/2} dei metaboliti	Risultati clinici della ridotta funzionalità renale	Raccomandazioni	Livello di evidenza
Morfina	↑	↑↑	L'aumento dei metaboliti attivi M3G e M6G può determinare una depressione respiratoria duratura	Ridurre il dosaggio	Ila (medio)
Oxycodone	↑	↑	Clearance del farmaco e dei metaboliti ridotto	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)
Idromorfone	↑	↑↑	Accumulo dei metaboliti	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)
Fentanyl TD	↑	↑	Ridotta clearance nell'anziano	Ridurre il dosaggio	IIb (medio)
Buprenorfina TD	=	=	Nessuna modifica rilevante	Eventuale aggiustamento della dose	Ila (medio)

Raccomandazioni generiche per il trattamento del paziente anziano affetto da dolore cronico (American Geriatric Society, 2002)

- Utilizza la via di somministrazione meno invasiva.
- Se possibile scegli formulazioni a rilascio prolungato.
- Introduci un agente alla volta, a bassi dosaggi, seguito da titolazione lenta.
- Osserva un intervallo di tempo sufficientemente lungo nell'introduzione di nuovi farmaci per consentire la valutazione dell'efficacia e della tollerabilità.
- Il trattamento deve essere monitorato costantemente e, se necessario, modificato al fine di migliorare l'efficacia e limitare gli eventi avversi.
- Può essere necessario cambiare un oppiaceo con un altro.

Capitolo 12 · Anziani e dolore

Scheda 21 (II)

Raccomandazioni specifiche (*American Geriatric Society*, maggio 2009) per la terapia del dolore nel paziente anziano

FARMACI NON OPIACEI

Il **paracetamolo** viene raccomandato come terapia iniziale e a lungo termine nel trattamento del dolore persistente, in particolare nel dolore di origine muscolo-scheletrica (alta qualità di evidenza; raccomandazione forte).

- A: controindicazioni assolute: grave insufficienza epatica (alta qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- B: controindicazioni relative e precauzioni: insufficienza epatica, abuso cronico di alcool o dipendenza (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- C: il dosaggio giornaliero massimo raccomandato è di 4 g nelle 24 ore (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte).

I **FANS** non selettivi e gli inibitori selettivi della **COX-2** possono essere utilizzati, raramente, per brevi periodi di tempo e con estrema cautela, in pazienti altamente selezionati (alta qualità di evidenza; raccomandazione forte).

- A: controindicazioni assolute: ulcera peptica in fase attiva (bassa qualità di evidenza; raccomandazione forte), insufficienza renale cronica (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte), insufficienza cardiaca (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- B: controindicazioni relative e precauzioni: ipertensione, *Helicobacter pylori*, storia di ulcera peptica, uso concomitante di corticosteroidi o SSRI.
- C: i pazienti anziani sottoposti a terapia farmacologica con FANS non selettivi o COX-2 dovrebbero assumere un inibitore di pompa protonica o misoprostolo per la protezione gastrointestinale (alta qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- D: i pazienti non dovrebbero assumere contemporaneamente più di un FANS/COX-2 per il controllo del dolore (bassa qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- E: tutti i pazienti che assumono un FANS o un inibitore COX-2 dovrebbero essere monitorati per la possibile comparsa di tossicità gastrointestinale e renale, per ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca e per altre interazioni tra farmaci e patologie (bassa qualità di evidenza; raccomandazione forte).

FARMACI OPIACEI

- I. Tutti i pazienti con dolore cronico moderato-severo, che influisce sulla qualità di vita, sulle relazioni sociali e sullo stato funzionale, dovrebbero essere sottoposti a terapia farmacologica con oppiacei (bassa qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- II. È di fondamentale importanza prevedere, accertare e identificare gli eventi avversi potenzialmente legati agli oppiacei (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- III. Quando si utilizzano dosi fisse di oppiacei in combinazione con paracetamolo e/o FANS è opportuno ridurre il dosaggio di questi ultimi.
- IV. Quando vengono prescritte preparazioni a lento rilascio di oppiacei, il dolore acuto incidente dovrebbe essere prevenuto, accertato o trattato con farmaci oppiacei ad azione rapida (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte).
- V. I pazienti in trattamento con oppiacei dovrebbero essere rivalutati per verificare il raggiungimento degli obiettivi terapeutici, gli eventi avversi e la sicurezza nel loro utilizzo (moderata qualità di evidenza; raccomandazione forte).

Farmaci non oppiacei

Tipo	Via	Dose (< 50 kg)	Dose massima
Paracetamolo	Per via orale	Carico: 20 mg/kg/ Poi: 10-15 mg/kg ogni 4-6 h	90 mg/kg/die
	Per via rettale	Carico: 30-40 mg/kg Poi: 15-20 mg/kg ogni 4-6 h	90 mg/kg/die
Ketorolac	Per via endovenosa	0,5 mg/kg ogni 6-8 h	3 mg/kg/die
Ibuprofene	Per via orale	10 mg/kg ogni 6-8 h	40 mg/kg/die
Ketoprofene	Per via orale	3 mg/kg ogni 8-12 h	9 mg/kg/die
Indometacina	Per via orale (endovenosa)	1 mg/kg ogni 8 h	3 mg/kg/die
Acido acetilsalicilico	Per via orale (endovenosa)	10 mg/kg ogni 6-8 h	80 mg/kg/die
Naproxene	Per via orale	5-10 mg/kg ogni 8-12 h	20 mg/kg/die

NB: molti di questi farmaci sono *off-label* per l'età pediatrica.

Raccomandazioni

- In caso di inefficacia non superare le dosi prescritte, ma cambiare farmaco.
- Somministrare a orario fisso; scegliere la via di somministrazione meno invasiva.
- Attenzione agli effetti collaterali (per i FANS: sanguinamento, tossicità gastrointestinale e renale).
- Limitare la durata d'uso dei FANS (max 5 gg consecutivi)

Farmaci oppiacei

	Tipo	Via	Dose
Oppiacei deboli	Codeina	Per via orale/rettale	0,5-1 mg/kg ogni 4-6-8 h
	Tramadolo	Per via orale	0,5-1 mg/kg ogni 4-6-8 h
		Per via endovenosa	1 mg/kg ogni 3-4 h; ic 0,3 mg/kg/h
Oppiacei forti	Oxycodone cloridrato	Per via orale	0,1-0,2 mg/kg ogni 8-12 h
	Morfina solfato a rapido rilascio	Per via orale	0,15-0,3 mg/kg ogni 4 h
	Morfina solfato a lento rilascio	Per via orale	0,3-0,6 mg /kg ogni 8-12 h
	Morfina cloridrato	Per via endovenosa	Bolo 0,05-0,1 mg/kg/ ogni 2-4 h ic 0,02-0,03 mg/kg/h
	Fentanyl	Per via endovenosa	Bolo 0,001-0,002 µg/kg/h (max 5 gamma/kg in respiro spontaneo), ic 0,001 µg/kg/h
	Metadone	Per via orale	0,05-0,1 mg/kg ogni 8-12 h (schema posologico da modificare in rapporto alla durata della terapia)

ic, intracavernoso.

Raccomandazioni

- Non c'è effetto-tetto, si aumenta la dose fino a ottenere un controllo adeguato del dolore.
- Somministrare a orario fisso; scegliere la via di somministrazione meno invasiva.
- Monitorare gli effetti collaterali e l'efficacia analgesica.
- Considerare la rotazione con altri oppiacei se la risposta è insufficiente.
- Controllo del dolore notturno: a volte è necessario aumentare la dose serale del 25-50%.
- Attenzione alla tolleranza (aumento del dosaggio del farmaco) e dipendenza (inizia dopo 5 gg dalla somministrazione di oppiacei).
- Non associare oppiacei forti con oppiacei deboli; possibilità di associazione fra oppiacei forti in corso di dolore incidente.

Farmaci adiuvanti

Farmaco	Indicazione	Dose	Vie di somministrazione
Amitriptilina	Dolore neuropatico, ustioni, arto fantasma, disturbi del sonno dovuto a dolore	Iniziare con 0,2 mg/kg/die la sera, aumentare ogni 2-3 gg del 25% fino alla dose minima efficace	Per via orale
Gabapentin	Dolore neuropatico	15-30 mg/kg/die in 2-3 dosi, titolare in 3-7 giorni; max 1200 mg	Per via orale
Idroxyzina	Nausea e prurito severo, vomito, sedativo	0,5-1 mg/kg	Per via orale
Lorazepam	Disturbi del sonno, ansia, dispnea, convulsioni cerebrali	2 x 0,5 mg/die; max 0,05 mg/kg	Per via orale
Desametasone	Dolore per ipertensione cerebrale, metastasi ossee, compressione spinale/nervo	Se edema cerebrale: carico di 1-2 mg/kg, poi 1-1,5 mg/kg/die divisi ogni 6 h; max 4 mg Se antinfiamm.: 0,08-0,3 mg/kg/die in dosi frazionate ogni 6-12 h	Per via orale/endovenosa

In sintesi

PARACETAMOLO

Il profilo di sicurezza lo pone come farmaco di prima scelta nel trattamento del dolore e della febbre in corso di episodi flogistici infettivi delle vie aeree. La dose analgesica è maggiore di quella antipiretica.

FANS

Presentano potenza diversa: FANS di minore potenza ma di maggiore sicurezza (ibuprofene e ketoprofene) sono indicati nei dolori flogistici e lievi moderati (infezioni respiratorie, traumatismi minori); FANS di potenza intermedia (naproxene, flurbiprofene, diclofenac e piroxicam) sono indicati nei dolori di entità intermedia (reumatologici); FANS più potenti (ketorolac, indometacina) sono gravati da maggiori effetti collaterali e devono essere riservati a dolori maggiori (colica renale, frattura ossea) e a trattamenti di breve durata.

Ibuprofene rappresenta una valida alternativa al paracetamolo. La gastroprotezione, indicata raramente, prevede l'utilizzo di un inibitore di pompa: concomitante terapia steroidea o anticoagulante, infezione da *Helicobacter*, pregresso sanguinamento, alto dosaggio di FANS o molecola ad alto rischio (ketorolac).

OPPIACEI

Codeina: si usa solo in associazione a paracetamolo; il 10% circa della popolazione non risponde al farmaco.

Tramadol: non utilizzare sotto l'anno di vita. Non induce depressione respiratoria e l'alterazione dei parametri emodinamici e della motilità gastrointestinale è modesta. Indicato anche nel dolore neuropatico.

Oppiacei maggiori: l'utilizzo degli oppiacei a domicilio (ai dosaggi e con gli schemi terapeutici raccomandati) è da considerarsi non solo sicuro e appropriato, ma sostanzialmente obbligatorio in molte situazioni cliniche. Non ci sono limiti d'età all'utilizzo.

