



QUADERNO
DI LAVORO

Farmaci di scelta *nelle cure palliative*



Provincia autonoma di Trento



Servizio Sanitario Provinciale



*Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento*

Contenuti



Trattamento farmacologico del dolore
nel paziente terminale



Trattamento dei sintomi non algici
nel paziente terminale



Modalità di prescrizione e fornitura
dei farmaci di scelta nelle cure palliative



INDICE

Premessa	5
Trattamento farmacologico del dolore <i>nel paziente terminale</i>	7
Il dolore oncologico	8
La valutazione del dolore	11
L'approccio farmacologico a "tre gradini"	12
Vie di somministrazione degli oppioidi	20
I farmaci analgesici oppiacei	26
Dosi equivalenti analgesiche	34
Trattamento farmacologico dei sintomi non algici <i>nel paziente terminale</i>	37
Disturbi dell'apparato respiratorio	38
Disturbi dell'apparato gastrointestinale	46
Disturbi neuropsichiatrici	59
La sedazione palliativa	67
Le ultime 24 ore di vita	70
Modalità di prescrizione e fornitura <i>dei farmaci di scelta nelle cure palliative</i>	73
Appendice 1. Farmaci assicurati dal SSP ai pazienti in assistenza domiciliare integrata	83
Appendice 2. Elenco dei farmaci citati nel testo e relative specialità medicinali	84
Bibliografia	93

PREMESSA

Le cure palliative moderne sono nate negli anni '60 in Gran Bretagna e si sono diffuse grazie al cosiddetto “movimento hospice” o “filosofia hospice” come alternativa all'abbandono terapeutico e al sottotrattamento di cui erano oggetto i pazienti in fase terminale. La diffusione avvenuta nelle decadi successive in Nord America, invece, si è sviluppata in opposizione ai trattamenti sproporzionati, di cui, in quei paesi tecnologicamente avanzati, tali pazienti erano vittime. In effetti, il setting terapeutico assistenziale più adeguato per il singolo paziente è quello orientato a ridurre i rischi sia del sovra (accanimento terapeutico) sia del sotto (abbandono terapeutico) trattamento.

L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) nel 1990 ha dato la seguente definizione di cure palliative: «La cura (care) globale, attiva, di quei pazienti la cui malattia non sia responsiva ai trattamenti guaritivi (curative). È fondamentale l'affronto e il controllo del dolore, degli altri sintomi e delle problematiche psicologiche, sociali e spirituali. L'obiettivo delle cure palliative è il raggiungimento della migliore qualità di vita per i pazienti e per le loro famiglie». Le cure palliative si pongono dunque come approccio olistico al paziente in fase avanzatissima di malattia.

La presente edizione di «Farmaci di scelta nelle cure palliative», rivista e aggiornata in collaborazione con i servizi cure palliative di Trento e di Rovereto e il Servizio farmaceutico della Direzione cura e riabilitazione, vuole essere un utile strumento di consultazione per uniformare conoscenze e approcci terapeutici e favorire la scelta migliore per il paziente terminale, nonché implementare la cultura delle cure palliative nei medici che si trovano a operare in tali contesti. Soprattutto i medici di medicina generale che svolgono un

importante ruolo di collaborazione con le strutture ospedaliere e con i servizi cure palliative per garantire una reale continuità assistenziale e terapeutica.

La prima parte del lavoro è dedicata al trattamento farmacologico del dolore oncologico; la seconda parte affronta la gestione di altri sintomi frequentemente presenti in tali pazienti, con l'obiettivo di indicare interventi rapidamente efficaci e in grado di aumentare la qualità della vita. Gli ultimi due capitoli sono dedicati alla sedazione palliativa, indicata per il trattamento dei sintomi altrimenti refrattari, e alle ultime 24 ore di vita, per le quali sono fornite le principali raccomandazioni comportamentali destinate a medici e, indirettamente, a familiari e caregiver affettivamente coinvolti.

Segue un riassunto sulle modalità di prescrizione dei farmaci di scelta nelle cure palliative, in particolare dei farmaci analgesici oppiacei, oggetto negli ultimi anni di una progressiva semplificazione normativa. Per i farmaci non concedibili a carico del SSN prescritti in tale ambito, o utilizzati fuori dalle indicazioni autorizzate (uso off label), o ancora per i medicinali di "uso ospedaliero" utilizzati a domicilio del paziente, il testo delinea le procedure di fornitura, con l'obiettivo di agevolare il medico nel percorso di accesso alla terapia. Quale appendice al documento, è stato aggiunto l'elenco esemplificativo delle specialità medicinali nelle formulazioni e nei dosaggi citati nel testo.



TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEL DOLORE NEL PAZIENTE TERMINALE





IL DOLORE ONCOLOGICO

Il 30% dei pazienti con cancro ha dolore al momento della diagnosi; tale percentuale sale all'85% negli stadi avanzati della malattia.

Il trattamento farmacologico è il cardine della terapia del dolore oncologico, riuscendo a controllarlo efficacemente in almeno il 90% dei pazienti; solo una piccola minoranza ha bisogno di ulteriori misure invasive (terapie di neuro-modulazione e di neuroablazione). Il dolore nel paziente oncologico è essenzialmente conseguenza di:

- neoplasia (infiltrazione tissutale, interessamento viscerale, osseo, ulcerazioni, infezioni) nel 77% dei casi
- trattamenti (chirurgici, chemioterapici, radioterapici) nel 19% dei casi
- altre cause non riferibili alla neoplasia o alle terapie antineoplastiche (spesso copatologie: cardiovascolari, metaboliche, infettive, osteoarticolari, neurologiche, ecc.) nel 4% dei casi.

Dal punto di vista patogenetico il dolore è distinto in nocicettivo e neuropatico (tabella 1).

Il dolore nelle fasi iniziali da cancro presenta caratteristiche di tipo nocicettivo, originando dalla stimolazione di recettori periferici con una trasmissione nervosa e un sistema di modulazione integri. A seconda della origine, si distingue, a sua volta, in dolore nocicettivo viscerale, somatico, cutaneo e neurogenico.

Con la progressione della malattia, il dolore assume anche caratteristiche di tipo neuropatico (diventando così un dolore di tipo misto), per un alterato funzionamento del sistema nervoso di trasmissione e di modulazione degli impulsi nervosi da danno neuronale primario e da secondarie alterazioni neuronali funzionali, chimiche e strutturali. Semeiologicamente esso si manifesta con disturbi sensitivi spontanei (disestesie, bruciore, scosse, formicolii) o evo-

cabili (allodinia - presenza di dolore evocato da uno stimolo normalmente non doloroso applicato alla zona d'innervazione - e iperalgesia - ipersensibilità allo stimolo doloroso -). Possono essere inoltre associati sintomi e segni motori quali distonie, fascicolazioni, paresi, paralisi.

tabella 1

DOLORE	SINTOMI	SEGNI
NOCICETTIVO	Dolore localizzato continuo o subcontinuo (viscerale, somatico, cutaneo, neurogenico)	Dolore localizzato o irradiato
NEUROPATICO	Disestesie, bruciore, scossa elettrica, formicolio	Allodinia, iperalgesia

Mentre il dolore nocicettivo risponde ai farmaci analgesici, il dolore neuropatico risponde in prima istanza ai farmaci adiuvanti (per esempio antidepressivi, anticonvulsivanti). Il dolore misto, nocicettivo e neuropatico, risponde solo in parte agli oppiacei (i farmaci consigliati in tale caso sono ossicodone e metadone somministrati per via orale).

In un'elevata percentuale (63-89%) dei malati oncologici è presente *Breakthrough Pain* o dolore episodico intenso (DEI), definito come "dolore transitorio, che si manifesta in pazienti con dolore cronico di base ben controllato da una terapia analgesica somministrata a orari fissi".

Gli episodi dolorosi sono caratterizzati da una frequenza variabile (1-6 al giorno), da una durata breve (20-30 minuti) e da una intensità molto elevata (VAS 9-10). Nella pratica corrente, una frequenza superiore a 3-4 episodi di DEI al giorno necessita la modifica della terapia di fondo.

Clinicamente il dolore episodico intenso si distingue in tre sottotipi (tabella 2):

tabella 2

TIPO	CARATTERISTICHE	CAUSA
IDIOPATICO	spontaneo, stimolo indipendente, non prevedibile, non evitabile	varia: infiltrazione nervosa da parte della neoplasia
INCIDENTE	stimolo dipendente, prevedibile, scatenato da azioni di natura parzialmente o totalmente volontaria o non volute	varia: movimenti, postura, deglutizione, ingestione di alimenti, spasmi vescicali o intestinali, tosse
FINE DOSE	caratteristiche cinetiche e dinamiche della strategia farmacologica adottata, implicanti una condizione di temporanea insufficienza dell'analgesia	fase di "titolazione" della dose di oppioidi o diminuzione della concentrazione ematica di oppioidi

Obiettivo del trattamento analgesico è quello di aumentare le ore libere da dolore nelle sue varie manifestazioni. Per raggiungerlo, la prescrizione della terapia del dolore deve riferirsi ad alcuni principi fondamentali, che sono:

- privilegiare la via orale, che è efficace, semplice e praticabile in qualsiasi contesto di cura, ricorrendo a modalità di somministrazione alternative nelle condizioni cliniche in cui essa è controindicata
- rispettare intervalli regolari del dosaggio, senza attendere la richiesta del paziente, prevenendo lo sviluppo del dolore e riducendo l'ansia legata all'attesa della sua ricomparsa
- prevedere l'insorgenza di dolore episodico intenso e trattarlo tempestivamente o, dove possibile, prevenirlo
- personalizzare il trattamento analgesico, tenendo conto che la dose ottimale è la dose che dà sollievo al paziente
- effettuare un follow up rigoroso, soprattutto per ciò che riguarda gli intervalli di dosaggio e la comparsa di effetti avversi; questi ultimi vanno pertanto individuati e prevenuti, poiché spesso derivano da trattamenti farmacologici non sostituibili.

LA VALUTAZIONE DEL DOLORE



Per valutare il dolore, che è un sintomo peculiarmente soggettivo, sono disponibili numerose scale di misura. Esse sono distinguibili in due categorie:

- **UNIDIMENSIONALI** misurano solo l'intensità del dolore (analogiche visive, numeriche, verbali)
- **MULTIDIMENSIONALI** valutano anche altre dimensioni (sensoriale-discriminativa, motivazionale-affettiva, cognitivo-valutativa); le scale multidimensionali sono più indicate per la valutazione del dolore neoplastico, che per definizione è un dolore "totale".

L'utilizzo delle scale di valutazione del dolore è fondamentale sia per realizzare una terapia mirata al singolo paziente sia per verificarne l'efficacia.

Dal momento che non esistono prove della superiorità di una scala rispetto a un'altra, è importante utilizzare quella più comprensibile al singolo paziente.

La scala visuale analogica VAS (0: assenza di dolore 10: il dolore più insopportabile) e la scala verbale semplice VRS si sono dimostrate le più utili e le più semplici (box).

VAS - SCALA VISUALE ANALOGICA

assenza dolore _____ 10 cm _____ il dolore più insopportabile

VRS - SCALA VERBALE SEMPLICE

nessun dolore molto lieve lieve moderato forte molto forte



L'APPROCCIO FARMACOLOGICO A "TRE GRADINI"

La scala analgesica proposta dall'OMS fin dal 1986, correla tre livelli di dolore con gli analgesici adatti. Secondo l'approccio farmacologico "a tre gradini" (vedi schema), la scelta del trattamento (gradino) dipende dall'intensità del dolore e dalla tollerabilità dei farmaci nel singolo paziente.

SCALA ANALGESICA OMS A TRE GRADINI		3° Oppioidi maggiori ± paracetamolo o FANS ± adiuvanti	Dolore forte VAS 7-10
	2° Oppioidi minori ± paracetamolo o FANS ± adiuvanti	Dolore moderato VAS 5-6	
1° Non oppioidi (paracetamolo o FANS) ± adiuvanti	Dolore lieve VAS 1-4		

Ultimamente la scala OMS a tre gradini è stata messa in discussione, sia per quanto riguarda l'obbligatorietà di rispettarne o meno la sequenza (per esempio possibilità di passaggio diretto dal 1° al 3° gradino, saltando il 2°), sia per la necessità di integrazione con un "quarto gradino" che consideri le tecniche di neurolesione e neuromodulazione. L'approccio a tre gradini andrebbe, comunque, inserito in una strategia terapeutica più allargata e complessiva, che comprenda anche trattamenti oncologici, anestesiolgici, radioterapici, fisiatrici e psicosociali.

La strategia farmacologia a tre gradini si avvale dell'utilizzo di farmaci non propriamente analgesici (farmaci adiuvanti) e di farmaci analgesici veri e propri. Di seguito un'analisi del loro profilo.

Farmaci adiuvanti

Sono collocati, insieme ai FANS e al paracetamolo, al 1° gradino della scala analgesica OMS e in associazione agli oppioidi nei gradini successivi. Sono farmaci (tabella 3) che, pur avendo indicazioni differenti, hanno un effetto analgesico in alcune situazioni cliniche specifiche (ipertensione endocranica, dolore neuropatico, dolore osseo, dolore resistente agli oppioidi), sono in grado di contrastare gli effetti indesiderati della terapia e migliorano la qualità di vita.

tabella 3

EFFETTO ANALGESICO DIRETTO	EFFETTO CONTRASTANTE GLI EFFETTI COLLATERALI	EFFETTO ANALGESICO INDIRETTO
Antidepressivi	Antiemetici	Antinfiammatori/ antiedemigeni
Anticonvulsivanti	Lassativi	Antispastici
Anestetici locali	Stimolanti la minzione	Antisecretori
Corticosteroidi	Psicostimolanti	Antitussigeni
Bifosfonati	Ormoni	Miorilassanti
Antistaminici		Ansiolitici
Miorilassanti centrali (baclofen)		Antidepressivi
Alfa-2 agonisti (clonidina)		Antibiotici
Neurolettici		Antiacidi, inibitori di pompa

Tra i farmaci adiuvanti di maggior utilizzo figurano i corticosteroidi, gli antidepressivi, gli anticonvulsivanti, i neurolettici, i bifosfonati e taluni ormoni (tabella 4).

tabella 4

CORTICOSTEROIDI	Hanno effetti positivi sull'appetito, l'umore e la cachessia. Sono efficaci nella compressione di nervi e nella distensione di visceri (4-8 mg di desametasone, 16-32 di metilprednisolone, 20-40 di prednisone per 3/die) e nell'ipertensione endocranica (10-20 mg di desametasone; 40-80 mg di metilprednisolone iv ogni 6 ore per i primi giorni)
ANTIDEPRESSIVI	Sono utili nel dolore neuropatico. Gli SSRI e i NRI (paroxetina, citalopram, duloxetina, venlafaxina, ecc.) hanno minori effetti collaterali rispetto ai triciclici (amitriptilina, ecc.), che restano comunque molto efficaci
ANTICONVULSIVANTI	Sono efficaci nel dolore neuropatico (per esempio gabapentin e pregabalin), anche in associazione con antidepressivi, soprattutto se il dolore è lancinante tipo scarica elettrica
NEUROLETTICI	Hanno effetto ansiolitico e, a basso dosaggio, controllano efficacemente nausea e vomito da oppioidi in sinergia con altri antiemetici (per esempio aloperidolo)
BIFOSFONATI	Sono utili, nella formulazione iniettabile, nel dolore da metastasi ossee (per esempio acido zolendronico e pamidronico)
ORMONI	Il medrossiprogesterone migliora l'appetito, la forza e la performance. Utile nella cachessia neoplastica

Analgesici non oppiacei

FANS

I Fans sono un gruppo numeroso di farmaci che possiedono i medesimi effetti terapeutici: antinfiammatorio, analgesico e antipiretico. Assieme al paracetamolo e agli adiuvanti, sono collocati al 1° gradino della scala analgesica OMS e in associazione agli oppioidi in tutto il percorso. Il loro utilizzo come analgesici per la terapia del dolore da cancro è variabile e da molti considerato poco opportuno, tuttavia essi trovano impiego elettivo nel dolore con componente infiammatoria (tipicamente il dolore osseo). Sono particolarmente vantaggiosi se utilizzati per brevi periodi, con effetto

sparing sugli oppioidi (soprattutto in caso di dolore acuto di origine ossea). Nell'uso quotidiano prolungato è opportuno optare per i meno gastro e nefro lesivi, quali l'ibuprofene o il diclofenac (retard). In acuto e per trattamenti di brevissima durata (massimo 3-5 giorni) in caso di dolore osseo incidente severo, può essere utilizzato il ketorolac (*uso off label*). Non vi sono studi che dimostrino una superiorità o minori effetti collaterali con l'utilizzo dei coxib.

Paracetamolo

Paracetamolo è un analgesico centrale, collocato insieme ai FANS e ai farmaci adiuvanti al 1° primo gradino della scala analgesica OMS e in associazione agli oppioidi nei gradini successivi. Ha attività analgesica e antipiretica ed è privo di attività antinfiammatoria. Diversamente dai FANS, non inibisce la sintesi periferica delle prostaglandine e la sua tollerabilità risulta preferibile a questi ultimi. La dose consigliata è 0,5-1 g ogni 4-6 ore, con una dose max di 4 g al giorno (attenzione va posta al rischio di epatotossicità da sovradosaggio).

Analgesici oppiacei

Oppioidi minori

Gli oppioidi minori (per esempio codeina, tramadolo) appartengono al 2° gradino della scala OMS. Essi presentano alcune criticità:

- gli studi disponibili non hanno dimostrato una rilevante differenza di efficacia rispetto ai farmaci collocati al 1° gradino, né quando utilizzati da soli né in associazione
- come gli analgesici del 1° gradino presentano l'“effetto tetto”, ossia all'aumentare del dosaggio oltre una certa soglia non corrisponde un aumento di efficacia, ma solo di effetti indesiderati
- la codeina è disponibile in commercio solo in associazione (non consentendo il raggiungimento di dosaggi ottimali)

- le evidenze disponibili sul tramadolo nel trattamento del dolore oncologico non consentono di valutarne con certezza i benefici (la maggior parte degli studi non ha incluso pazienti oncologici e/o risulta di qualità metodologica discutibile per dimensioni, mancanza di cecità, confrontabilità fra i gruppi e fra gli indicatori per la valutazione dell'intensità del dolore).

Anche per questi motivi negli ultimi anni, in ambito soprattutto specialistico (palliativista, algologico, oncologico), ma anche da parte dei medici di medicina generale che utilizzano e prescrivono oppioidi, vi è la tendenza al passaggio a molecole del 3° gradino, se non direttamente dal 1° gradino, almeno più precocemente.

Oppioidi maggiori

Le principali linee guida e documenti di consenso raccomandano, per il trattamento del dolore oncologico da moderato a grave, l'impiego degli oppioidi maggiori. Il farmaco di prima scelta è rappresentato dalla morfina, ma il timore di effetti avversi o collaterali ne ha spesso frenato un uso appropriato. Gli effetti avversi più "temuti", tuttavia, non sempre compaiono e spesso possono essere evitati (tabella 5):

- la dipendenza psicologica (necessità compulsiva del farmaco) è un fenomeno rarissimo nell'uso terapeutico degli oppioidi (inferiore allo 0,04%)
- la dipendenza fisica (sintomi e segni clinici da astinenza) può essere evitata diminuendo gradualmente le dosi per alcuni giorni fino alla sospensione definitiva
- la tolleranza dell'effetto farmacologico (necessità di aumentare la dose del farmaco per mantenere l'iniziale effetto analgesico) è limitata e si instaura lentamente (quasi sempre la necessità di aumentare il dosaggio è conseguenza della progressione della malattia)
- la tolleranza degli effetti collaterali (adattamento dell'organismo e diminuzione progressiva dei disturbi) si verifica

in fretta, mediamente in pochi giorni. Solo la stipsi non è soggetta a tolleranza (vedi capitolo disturbi gastroenterostinali)

- la depressione respiratoria nell'uso terapeutico è l'effetto collaterale più temuto, ma è molto rara ed è evitabile con un'attenta titolazione del farmaco e controllo del dosaggio; per contro vi sono prove sull'efficacia degli oppioidi nel controllo della dispnea severa.

tabella 5

TIPO	CARATTERISTICHE	PROVVEDIMENTI
DIPENDENZA PSICOLOGICA	Eccezionale	–
DIPENDENZA FISICA	Evitabile	Sospensione scalare
TOLLERANZA	Lenta comparsa	Aumento dosaggio Rotazione farmaco
DEPRESSIONE RESPIRATORIA	Evitabile, eccezionale	Dosaggio scalare

Conoscere i possibili effetti collaterali della terapia con oppioidi (tabella 6) e il loro evolversi nel tempo può essere d'aiuto ai pazienti e ai loro familiari, sia per l'adozione di comportamenti migliorativi della qualità della vita, sia per l'attivazione tempestiva dell'intervento medico, considerando che sintomi simili possono essere causati anche dalla stessa malattia neoplastica o dall'interazione con altre terapie in corso.



tabella 6

EFFETTI COLLATERALI	TRATTAMENTO 1	TRATTAMENTO 2	TRATTAMENTO SINTOMATICO
NAUSEA E VOMITO	Idratazione	Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide	Antiemetici: metoclopramide, aloperidolo, proclorpromazina, clorpromazina, tropisetron, ondansetron
STISPI	Idratazione	Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide (trial con fentanyl transdermico o metadone)	Dieta con fibre Macrogol, senna e/o lattuloso o lattitolo Naloxone orale (in sperimentazione), naltrexone sc
SEDAZIONE	Idratazione Riduzione della dose di oppioidi Sospensione farmaci attivi sul SNC	Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide	Farmaci adiuvanti: caffeina (non usare naloxone)
DISTURBI COGNITIVI	Idratazione Riduzione della dose di oppioidi Sospensione/riduzione: ipnotici, FANS, ranitidina e altri farmaci attivi sul SNC	Rotazione dell'oppioide	Farmaci adiuvanti: aloperidolo, levomepromazina, clorpromazina, midazolam
MIOCLONIE	Idratazione	Rotazione dell'oppioide	Farmaci adiuvanti: baclofen, diazepam, clonazepam, bupivacaina, midazolam, sodio valproato, dantrolene sodico
PRURITO	Idratazione	Rotazione della via di somministrazione e/o dell'oppioide	Farmaci adiuvanti: antistaminici (fexofenadina) Sperimentali: naloxone/naltrexone, butorfanolo intranasale, propofol, tropisetron, ondansetron
DEPRESSIONE RESPIRATORIA	Riduzione/ sospensione oppioidi Sospensione o riduzione di tutti i farmaci attivi sul SNC	Ventilazione assistita se FR <8 min, paziente cianotico, coma	Diluire naloxone 400 µg in 10 ml di soluzione fisiologica, somministrare 0,5 ml (20 µg) IV ogni 2 min fino a soddisfacente respirazione, se necessario praticare boli ulteriori (breve emivita naloxone)

In presenza, tuttavia, di effetti collaterali importanti, il gruppo europeo della EAPC (European Association for Palliative Care) raccomanda 4 possibili approcci:

1. riduzione graduale del dosaggio di morfina (può risultare efficace nei casi in cui è stato raggiunto un buon controllo analgesico)
2. terapia sintomatica (trattamento mirato di ogni singolo effetto collaterale)
3. rotazione degli oppioidi (è documentato un miglioramento della tollerabilità con la sostituzione di un oppioide con un altro)
4. rotazione della via di somministrazione (il passaggio da una via di somministrazione a un'altra può portare un miglioramento sia dell'efficacia sia della tollerabilità dell'oppioide - per esempio riduzione dell'emesi e della stipsi passando dalla morfina orale a quella sottocutanea -).

Nel tabella seguente (tabella 7) i farmaci utilizzabili nella terapia del dolore a confronto.

tabella 7

FARMACI	EFFETTO TETTO	EFFETTI COLLATERALI	DIPENDENZA	DOLORE NOCICETTIVO	DOLORE NEUROPATICO
FANS	sì	gastro-nefrotossicità	no	sì	no
OPPIOIDI MINORI	sì	centrali	sì	sì	sì - no
OPPIOIDI MAGGIORI	no	centrali	sì	sì	sì - no



VIE DI SOMMINISTRAZIONE DEGLI OPIOIDI

Secondo le principali linee guida, la via orale è la via di elezione per la somministrazione della terapia antalgica nel dolore cronico, perché efficace, semplice e praticabile in qualsiasi contesto di cura. In alcune condizioni cliniche (tabella 8) è tuttavia necessario ricorrere a vie di somministrazione diverse.

tabella 8

SINTOMI	orale	sub linguale	rettale	sotto cutanea*	intra venosa	transdermica	spinale
VOMITO	-	++	++	++	++	++	++
OCCLUSIONE INTESTINALE	-	++	++	++	++	++	++
DISFAGIA	-	++	++	++	++	++	++
DEFICIT COGNITIVI	-	-	-	++	++	++	-
DIARREA	-	++	-	++	++	++	++
EMORROIDI, FISSURAZIONI ANALI	++	++	-	++	++	++	++
DISTURBI DELLA COAGULAZIONE	++	++	++	-	++	++	-
IMMUNO-DEPRESSIONE SEVERA	++	++	++	-	++	++	-
EDEMA GENERALIZZATO	++	++	++	-	++	-	++
FREQUENTE CAMBIO DI DOSAGGIO	++ **	++	-	++ °	++ °	-	+
ADATTAMENTO INIZIALE	++ **	++	+	++ °	++ °	-	-
BREAKTHROUGH PAIN (DEI)	++ **	++	++	++ °	++ °	-	-

+ può essere indicata

++ indicata

- controindicata

* ISCC (infusione sottocutanea continua)

** solo formulazione pronto rilascio

° PCA (analgesia controllata dal paziente)

Via orale

La via di somministrazione **raccomandata**, quando possibile e in prima istanza, è quella orale a orari fissi. In alcune situazioni cliniche caratterizzate da vomito, disfagia grave, malassorbimento, occlusione o subocclusione intestinale, confusione mentale, la via orale non è più indicata e si devono considerare altre vie di somministrazione.

La letteratura mostra come il cambiamento dell'oppioide e/o il cambiamento della via di somministrazione sono ormai una pratica clinica ben consolidata, con una frequenza crescente nelle ultime 4 settimane di vita (50%).

Via sottocutanea

Rappresenta un'efficace alternativa alla via orale ed è preferibile a quella endovenosa e intramuscolare perché più semplice, meno dolorosa, con un assorbimento alquanto regolare e più sicura, soprattutto in un setting domiciliare. La biodisponibilità della morfina utilizzata per via sottocutanea aumenta fino all'80%, poiché si evita il metabolismo epatico di primo passaggio. La **via sottocutanea continua (ISCC)**, attuabile mediante dispositivi medici che offrono differenti prestazioni (per esempio pompe elastomeriche, computerizzate, controllabili dal paziente stesso - PCA) è indicata per:

- minore incidenza di tossicità acuta (sedazione, nausea/vomito, confusione)
- possibilità di evitare iniezioni ripetute
- possibilità di somministrare contemporaneamente oppioidi e farmaci adiuvanti (se compatibili), permettendo il trattamento di più sintomi con un'unica infusione, con chiari vantaggi in termini di qualità di vita.

Nella seguente tabella (tabella 9) sono riportate le principali caratteristiche della infusione continua sottocutanea di analgesici.

tabella 9

INDICAZIONI	Controllo del dolore da moderato a intenso	Nausea, vomito, disfagia, occlusione intestinale Alterazione della coscienza Controindicazioni alla via orale
VANTAGGI	Evita frequenti iniezioni	Vantaggi per paziente, infermiere, familiari
	Evita variazioni della concentrazione plasmatica	Analgesia più stabile Minore nausea, vomito, sedazione
	Consente impiego di dispositivi portatili	Maggiore comfort Maggiore libertà dei movimenti
	Adatta per trattamenti domiciliari	Sicurezza della somministrazione Non necessita di personale esperto
COMPLICANZE	Irritazione cutanea	Deve essere cambiato periodicamente il sito d'iniezione
	Infiltrazione del sito d'iniezione Fuoriuscita del farmaco	Evitabile con volumi bassi ($\leq 1-4$ ml/h)

Via spinale (epidurale e intratecale)

Allo stato attuale delle conoscenze e secondo l'opinione prevalente degli esperti, l'uso della via spinale dovrebbe essere limitato ai pazienti che manifestano analgesia inadeguata o che sviluppano effetti indesiderati intollerabili, nonostante l'uso ottimale della terapia analgesica. Da vari studi, la via spinale risulta necessaria in una bassa percentuale di casi (presenza di dolore resistente alla terapia farmacologia sistemica), utilizzando dosaggi di oppioidi decisamente inferiori (da 10 a 100 volte), ma con maggiori problemi tecnici e gestionali.

Via endovenosa

La via endovenosa è indicata in caso di:

- disponibilità di sistemi impiantabili endovenosi a lunga permanenza (CVC)
- presenza di edema generalizzato
- presenza di complicanze locali alla somministrazione sc

(eritema, irritazioni cutanee o ascessi sterili in sede di iniezione, petecchie)

- presenza di disturbi gravi della coagulazione.

Via transdermica

Un'alternativa alla via di somministrazione orale, che rimane quella di prima scelta, è rappresentata dalla via transdermica. L'assorbimento del farmaco dai sistemi transdermici ha un tempo di latenza variabile, legato alle caratteristiche del farmaco e dell'individuo (box), e persiste anche dopo la rimozione del cerotto (reservoir cutaneo).

Fattori che influenzano l'assorbimento transdermico

- > Integrità della cute e del sottocute e suo spessore
- > Flogosi cutanea
- > Differenze della permeabilità cutanea nelle varie regioni del corpo in relazione anche alla temperatura sia corporea sia esterna (l'assorbimento aumenta in modo clinicamente rilevante con la febbre, durante la stagione estiva o in vicinanza di fonti di calore)
- > Età del paziente
- > Stato nutrizionale (assorbimento non prevedibile negli stati di cachessia)
- > Differenze etniche

Per tali caratteristiche, la somministrazione transdermica è da riservare esclusivamente al trattamento del dolore persistente e cronico stabilizzato. Tuttavia, la tipologia della forma farmaceutica (cerotti) e la praticità di utilizzo la collocano tra le modalità più diffuse.

Via rettale

La via rettale offre il vantaggio di non essere invasiva; tuttavia la biodisponibilità del farmaco dipende da molteplici condizioni locali che ne condizionano l'assorbimento (stipsi, diarrea, presenza di feci, flogosi). Da non sottovalutare la scarsa accettazione del paziente a ripetute somministrazioni giornaliere attraverso questa via e la possibilità che un uso

prolungato possa determinare una scarsa tollerabilità locale. La maggior parte delle esperienze cliniche pubblicate riguardo gli oppioidi per via rettale trattano dell'impiego a breve termine per il dolore acuto. La morfina cloridrato, il metadone, l'ossicodone, l'idromorfone, la codeina, il destropropossifene e il tramadolo sono stati somministrati per via rettale nel dolore da cancro con un buon controllo del dolore a dosaggi relativamente bassi. Pur esistendo una considerevole variabilità interindividuale nell'assorbimento rettale degli oppioidi, è stata documentata una buona analgesia nelle differenti preparazioni (galeniche) come soluzioni acquose (microclismi con morfina o metadone) o supposte (codeina e paracetamolo, tramadolo).

Via sublinguale

Esistono pochissimi studi sugli effetti clinici della morfina somministrata per via sublinguale e i pochi lavori esistenti si riferiscono a singoli dosaggi o a esperienze aneddotiche. Ricerche più approfondite daranno una migliore comprensione dell'assorbimento e della biodisponibilità degli oppioidi assunti per via sublinguale oltre a definire meglio gli effetti clinici e tossici.

Via intramuscolare

Attualmente questa via è stata abbandonata, dando la preferenza ad altre vie di somministrazione, soprattutto per trattamenti di lunga durata.

Via transmucosale

Sono utilizzate le mucose orali (sublinguale, buccale, gengivale). La permeabilità dei farmaci è più alta nell'area sublinguale e più bassa a livello gengivale. Un peculiare vantaggio di questa via è che il farmaco passa direttamente nel circolo sistemico, evitando il *first pass* epatico. Da preferire comunque l'utilizzo di compresse piuttosto che fluidi, in

modo da evitare la diffusione attraverso la cavità orale con possibilità di deglutizione o dispersione all'esterno.

Allo stato attuale vi sono ancora pochi studi circa l'effettiva efficacia clinica della morfina così somministrata, mentre sembrano di sicura efficacia buprenorfina, fentanyl citrato e metadone, pur tenendo conto delle variabili individuali che rendono imprevedibile la disponibilità del farmaco.

Vie di somministrazione degli oppioidi nella terapia al bisogno

In caso di terapia al bisogno (dose di salvataggio) la dose di oppioide da utilizzare deve essere $1/6$ della dose giornaliera in atto e deve essere impiegata la formulazione a rapido rilascio. Nel DEI e nei dolori molto intensi si devono utilizzare le vie di somministrazione più rapide (transmucosale, sc, ev, os).





I FARMACI ANALGESICI OPPIACEI

OPPIOIDI MINORI

Codeina

La codeina è stata considerata per anni uno standard del 2° gradino della scala analgesica OMS. Essa deve la sua attività analgesica alla demetilazione epatica in morfina (inferiore al 10%), effettuata a opera dell'enzima CYP2D6, con differenze individuali sostanziali geneticamente predeterminate. I pazienti privi dell'enzima rispondono in maniera inferiore al farmaco.

Nelle specialità medicinali in commercio la codeina è associata al paracetamolo (codeina 30 mg + paracetamolo 500 mg) con un buon sinergismo analgesico. Il dosaggio indicato è: 30-60 mg ogni 4-6 h. Il tipo di formulazione, in associazione fissa, non consente tuttavia di raggiungere il dosaggio massimo efficace di codeina (360 mg/die), senza trainare dosaggi cospicui di paracetamolo (>4 g rischio di epatotossicità da sovradosaggio). Un'alternativa alla associazione standard reperibile in commercio è rappresentata dalle preparazioni galeniche magistrali di sola codeina, allestibili in dosaggi idonei. Tra gli effetti avversi più comuni della codeina figura la stipsi.

Tramadolo

Il tramadolo, escluso dal 2006 dalle tabelle degli stupefacenti, è un analgesico oppioide sintetico ad azione centrale (con affinità più elevata per i recettori μ), dotato di azione adrenergica e serotoninergica. Ha un effetto tetto alla dose di 400 mg/die per via orale (oltre i 75 anni, il dosaggio massimo consigliato è 300 mg/die, in dosi suddivise ogni 4-6 ore). È metabolizzato a livello epatico ed eliminato prevalentemente per via renale (in pazienti con deficit della funzionalità renale la dose massima raccomandata è 200

mg/die con intervalli di 12 h; nei cirrotici 50 mg/12 h).

È disponibile in gocce, compresse, fiale, supposte (le compresse a rilascio pronto hanno una durata d'azione di 8 ore; le formulazioni retard 12 o 24 ore). Di recente è commercializzato in associazione con paracetamolo (37,5 mg + 325 mg) per il trattamento del dolore acuto da lieve a moderato. I dati comparativi di questa nuova formulazione indicano un'efficacia analgesica analoga a quella dell'associazione codeina + paracetamolo, con una minor tendenza a causare stitichezza e sonnolenza, ma una maggiore incidenza di cefalea. Gli effetti avversi più comuni del tramadolo sono nausea, vomito, sudorazione, tremori, cefalea e vertigini.

OPPIOIDI MAGGIORI

Morfina

La morfina rappresenta ancora oggi il farmaco di prima scelta nel controllo del dolore oncologico d'intensità moderata grave (secondo le indicazioni delle principali linee guida) in quanto:

- è efficace con un basso profilo di tossicità (incidenza di effetti collaterali intollerabili nel 4% dei pazienti)
- iniziata precocemente, consente di adattare il dosaggio alle richieste analgesiche nelle varie fasi della malattia, per lunghi periodi, senza effetto tetto
- è disponibile in molti dosaggi e formulazioni
- ha costi contenuti.

La morfina è agonista puro su tutti i sottotipi di recettori degli oppioidi (μ , κ , δ). Per via orale ha una biodisponibilità variabile (15-65%) a causa dell'effetto di primo passaggio epatico, che spiega la necessità di individuare il dosaggio ottimale per ogni singolo paziente (titolazione). Produce due metaboliti attivi, morfina-3 e morfina-6 glicuronide (M3G e M6G), che sono eliminati per via renale. La M3G, che rappresenta il 57-74%, non ha più azione analgesica (anzi ad

alte dosi può antagonizzarne gli effetti), causa ipereccitabilità, disfunzione cognitiva, mioclonie e convulsioni (OIN, Opioid-Induced-Neurotoxicity) e avrebbe un ruolo nello sviluppo della tolleranza. La M6G, che rappresenta il 5-12%, è considerata un oppioide a tutti gli effetti con potenza analgesica maggiore della morfina e possibilità di accumulo, con aumento dell'effetto nei pazienti con insufficienza renale e negli anziani, soprattutto dopo somministrazione orale. Nel dolore cronico va privilegiata la via orale, perché è efficace e agevole, mentre la somministrazione parenterale è indicata nel controllo del dolore acuto per una più rapida insorgenza dell'effetto (a pari dosaggio la potenza della morfina parenterale è doppia/tripla). Le forme farmaceutiche orali disponibili sono due: a rilascio immediato (da somministrare ogni 4-6 ore) e a rilascio prolungato (da somministrare ogni 8-12 ore). Per una gestione ottimale della morfina orale sono utili entrambe le formulazioni:

morfina a rilascio immediato, con le seguenti indicazioni

- individuazione della dose efficace (fase di titolazione): 5 mg ogni 4 ore (= 4 gocce della soluz. os 20 mg/ml) nel paziente naïve, 10 mg ogni 4 ore (= 8 gocce della soluz. os 20 mg/ml) nei pazienti già trattati regolarmente con un oppioide minore (il farmaco ha una biodisponibilità, che varia da paziente a paziente)
- dose di salvataggio nel dolore episodico intenso (*Break-through Pain*).

Quando necessario, la dose quotidiana va incrementata del 30-50% ogni 24 ore, fino a un adeguato controllo del dolore, valutando sempre gli effetti collaterali.

Non esistono dosi standard predefinite di morfina a immediato rilascio o studi randomizzati che stabiliscano la dose appropriata; la posologia dovrebbe essere basata sull'anamnesi clinica e farmacologica di ogni singolo paziente

morfina a rilascio prolungato, con le seguenti indicazioni

- terapia dopo titolazione (una volta definita la dose gior-

- naliera efficace di morfina a immediato rilascio, si può somministrare la stessa dose nella formulazione a rilascio controllato, dividendola in 2 somministrazioni - eccezionalmente in 3). I dosaggi disponibili sono 10, 30, 60 e 100 mg
- **inizio precoce del trattamento:** quando non è necessario raggiungere rapidamente il dosaggio ottimale è possibile iniziare direttamente con le compresse a rilascio prolungato, partendo con 10-20 mg (se si passa dal 1° al 3° gradino) oppure 30 mg (se si passa dal 2° al 3° gradino) ogni 12 ore e aumentando del 30-50% ogni 48 ore fino a un adeguato controllo del dolore.

La mancanza di un effetto tetto consente di somministrare dosi molto elevate di morfina fino all'ottenimento di un soddisfacente controllo del dolore, compatibilmente con l'accettabilità degli effetti collaterali.

Ossicodone cloridrato

È un oppiaceo semisintetico, derivato dalla tebaina, agonista puro dei recettori μ e κ (effetto antinocicettivo prevalentemente mediato dall'azione agonista sui recettori κ). Ha una potenza superiore alla morfina con un rapporto di 1,5-2:1. Alta biodisponibilità dopo somministrazione orale (60-87% rispetto al 37% della morfina), con effetto analgesico rapido, durata 4-5 h. Per la mancanza di metaboliti attivi può essere una valida alternativa alla morfina, quando gli effetti collaterali ne precludono l'uso (delirio) e negli anziani. Alcuni studi ne considerano la validità nel trattamento del dolore neuropatico. In commercio sono disponibili formulazioni orali a rapido e a lento rilascio:

- **ossicodone a rapido rilascio** è disponibile solo in combinazione a una dose fissa di paracetamolo (5, 10 e 20 mg ossicodone + 325 mg paracetamolo); deve essere somministrato ogni 6 ore
- **ossicodone a rilascio ritardato** è disponibile nei dosaggi 5, 10, 20, 40 e 80 mg, ha un profilo di assorbimento caratte-

rizzato da una componente a rapido assorbimento, attiva dopo 30-40 min (pari al 38% della dose somministrata) e una componente lenta, dotata di un'emivita di assorbimento pari a 6,2 h (62% della dose). Per effetto delle due componenti l'ottenimento dell'analgesia è rapido e la durata d'azione prolungata fino a raggiungere le 12 ore. Le compresse a rilascio prolungato non devono essere frantumate o masticate per non indurre una rapida cessione del principio attivo e l'assorbimento di una dose di farmaco potenzialmente letale.

Idromorfone cloridrato

È un agonista oppioide semisintetico, chetone idrogenato della morfina, circa 10 volte più liposolubile. È un potente agonista dei recettori μ , debole agonista dei recettori δ . Per via orale è cinque volte più potente della morfina. In letteratura sono segnalati minori prurito, sedazione, nausea e vomito rispetto alla morfina.

In Italia è in commercio solo la formulazione a lento rilascio, che è quindi indicata esclusivamente per un dolore già stabilmente controllato. Grazie a un sistema di rilascio innovativo, un'unica somministrazione giornaliera ha una durata di azione di 24 ore. Dosaggi: 8 mg, 16 mg, 32 mg.

Metadone

È un oppioide sintetizzato dalla tebaina, agonista puro sui recettori μ , κ , δ . Ha una biodisponibilità orale elevata (80%) e una cinetica complessa: mentre inizialmente la durata dell'effetto analgesico è di 4-6 ore e l'emivita di 24 ore, con un'elevata variabilità individuale (13-50 ore), dosi ripetute portano all'accumulo del farmaco e all'aumento della durata dell'effetto analgesico a 8-12 ore.

Il trattamento iniziale richiede ripetute somministrazioni giornaliere, mentre nella somministrazione cronica sono sufficienti 1-2 somministrazioni giornaliere. È metabolizza-

to nel fegato a metabolita inattivo ed eliminato prevalentemente con le feci, per cui non risente in maniera determinante di una diminuita funzionalità renale. Tuttavia è un farmaco difficilmente dializzabile. Il metadone può essere indicato in situazioni cliniche particolari (per esempio insufficienza renale, rotazione dell'oppioide per dosi elevate con effetti collaterali, ecc.), ma a causa delle sue caratteristiche farmacologiche è consigliabile riservarne l'uso a medici esperti. In caso di rotazione degli oppioidi, la determinazione della dose equianalgésica è particolarmente difficoltosa e richiede una titolazione prudente. Trova efficace applicazione in caso di dolore con componente neuropatica.

Fentanyl

È un oppioide sintetico, agonista puro sui recettori μ , con una potenza 70-100 volte maggiore rispetto alla morfina. La sua elevata liposolubilità ne permette l'uso per via transdermica e trans mucosa:

- **fentanyl transdermico** è disponibile in cerotto nei dosaggi 12, 25, 50, 75 e 100 mcg/ora. Il sistema va sostituito ogni 3 giorni, anche se una quota di pazienti può richiedere intervalli di sostituzione più brevi (48-60 ore). Ha una latenza d'azione elevata (raggiunge una concentrazione plasmatica stabile dopo circa 16-24 ore) e gli effetti permangono anche dopo l'asportazione del cerotto (la concentrazione plasmatica si riduce del 50% dopo 17 o più ore dalla sua rimozione e questo può rappresentare un problema in caso di importanti effetti avversi). Per queste caratteristiche è meno flessibile della morfina e non è indicato per pazienti con dolore incostante, che richiedono frequenti aggiustamenti di dosaggio (le linee guida e i documenti di consenso non considerano il fentanyl transdermico come farmaco di prima scelta, ma lo indicano come una possibile alternativa nei pazienti in cui non è praticabile la via orale o sottocutanea e che pre-

sentano dolore stabilizzato). Per la conveniente modalità d'uso, tuttavia, è uno degli oppioidi più prescritti. Nel caso in cui siano richiesti dosaggi superiori a 300 mcg/ora è consigliabile la rotazione verso un altro oppioide. Tranne che per la stipsi, gli effetti collaterali del fentanyl sono più frequenti di quelli degli altri oppioidi (in particolare dispnea, dolori addominali, diarrea e nausea)

- **fentanyl transmucoso orale (OTFC)** è una formulazione simile a un lecca lecca (pastiglie orosolubili da 200, 400, 600, 800, 1.200 e 1.600 mcg) con assorbimento attraverso la mucosa orale (il 25% è assorbito dalla mucosa ed è subito disponibile, il 75% è ingerito e passa per il fegato, che ne metabolizza il 70% lasciandone disponibile circa il 25%; la biodisponibilità finale è del 50%). L'effetto analgesico si instaura rapidamente in 5-15 min e ha una durata d'azione di circa 2 h. Essendo a rapido rilascio, è indicato unicamente per trattare le riacutizzazioni dolorose (DEI) in pazienti già in trattamento di base con oppioide forte. Il dosaggio da impiegare dipende dal dosaggio di oppioide in corso. Non presenta vantaggi rispetto alla morfina orale a rapido rilascio, che peraltro è più economica, quindi il suo impiego è da considerarsi di seconda scelta. La sua somministrazione non è sempre agevole nei pazienti anziani o nei pazienti che presentano alterazioni del cavo orale (xerostomia, micosi, mucositi, ecc.).

Buprenorfina

La buprenorfina è un oppioide sintetizzato dalla tebaina, agonista parziale sui recettori μ , con effetto tetto ad alte dosi (>3-4 mg/die). Ha una potenza circa 70 volte maggiore rispetto alla morfina. È metabolizzata nel fegato in sostanze idrosolubili inattive eliminate poi per via renale, mentre la sostanza progenitrice viene escreta come tale attraverso la via biliare. Può quindi essere somministrata in presenza di ridotta funzionalità renale. Studi recenti

hanno minimizzato l'effetto tetto per le dosi terapeutiche normalmente utilizzate (<3 mg/die), così come il rischio di indurre crisi di astinenza se somministrata con morfina. Presenta un'elevata liposolubilità, che ne consente l'uso per via sublinguale e transdermica, e un basso indice di sviluppo di tolleranza:

- **buprenorfina transdermica:** è disponibile in cerotti da 35 mcg/ora, 52,5 mcg/ora, 70 mcg/ora, corrispondenti a 0,8, 1,2 e 1,6 mg/die, con una durata d'azione di 72-96 ore. Analogamente ad altri preparati transdermici, non trova indicazione nel trattamento di un dolore non stabilizzato, presentando una latenza d'azione di almeno 15 ore, mentre nell'uso prolungato tende ad accumularsi. Per l'elevata affinità e l'elevato legame recettoriale, la concentrazione plasmatica del farmaco si riduce del 50% dopo 30 ore dall'asportazione del cerotto. Vari studi riportano una minore incidenza di stipsi rispetto a tutti gli altri oppioidi. La mancanza, in alcuni studi, di un confronto diretto con altri oppioidi e la non univocità dei dati ottenuti da alcuni studi di efficacia pone dubbi sulla rilevanza clinica del farmaco. Le più accreditate linee guida ne sconsigliano l'uso nel controllo del dolore oncologico da moderato a grave.



DOSI EQUIVALENTI ANALGESICHE

Numerose osservazioni empiriche hanno documentato un miglioramento sia dell'efficacia sia della tollerabilità della terapia analgesica con la sostituzione di un oppioide con un altro o con la rotazione della via di somministrazione: nella tabella che segue (tabella 10) sono riportate in dettaglio le dosi equivalenti analgesiche da utilizzare in tali casi. Le dosi equianalgesiche sono indicative e sono da rivedere

tabella 10 (dove non indicato intendesi milligrammi)

DOSI EQUIVALENTI ANALGESICHE GIORNALIERE					
OPPIOIDE		Inizio azione	Durata		
MORFINA solfato RC		60 min	12 ore	30	40
MORFINA cloridrato	sc	15-30 min	2-4 ore	10	-
	im	30-60 min	2-4 ore		
	ev	10-20 min	2-4 ore		
OSSICODONE		30-45 min	12 ore	20	-
IDROMORFONE		3-6 ore	24 ore	-	8
TRAMADOLO os		30-60 min	5-7 ore	100 150	-
FENTANYL TTS		12-18 ore	72 ore	-	-
BUPRENORFINA TDS		12-18 ore	72-96 ore	-	-
MORFINA RAPIDA solfato		-	-	5	-
MORFINA RAPIDA gtt		20-40 min	2-4 ore	4 gtt	-
FENTANYL CITRATO TRANSMUCOSO ORALE (OTCF)		10-15 min	2-3 ore	200 µg	-
CODEINA 30mg + PARACETAMOLO 500mg		30-60 min.	4-6 ore	5-6 MORFINA	
OSSICODONE 5-10-20 mg + PARACETAMOLO 325 mg		30-60 min.	4-6 ore		

attentamente in caso di pazienti con insufficienza renale o epatica severa, stato di grave cachessia o in caso di situazioni cliniche tali da modificare la farmacocinetica e la farmacodinamica dei farmaci utilizzati. L'equivalenza analgesica tra morfina orale e metadone dipende dalla dose di morfina assunta: potenza sovrapponibile o al massimo doppia in pazienti che non hanno mai assunto morfina, 4 volte più potente in pazienti in terapia con dosi di 30-90 mg/die, 8 volte tra 90-300 mg/die, 12 volte con dosi >300 mg.

60	80	90	120	150	160	180	240
20	-	30	40	50	-	60	80
40	-	60	80	-	-	120	-
-	16	-	-	-	32	-	-
300	-	-	-	-	-	-	-
25 µg/ora	-	50 µg/ora	75 µg/ora		-	100 µg/ora	-
35 µg/ora	-	52,5 µg/ora	70 µg/ora	87,5 µg/ora	-	105 µg/ora	140 µg/ora
10	-	15	20	25	-	30	40
8 gtt	-	12 gtt	16 gtt	20 gtt	-	24 gtt	32 gtt
400 µg	-	600 µg	800 µg	-	-	1.200µg	1.600µg
x os							
Da 5 a 30 MORFINA x os							



TRATTAMENTO FARMACOLOGICO
DEI SINTOMI NON ALGICI
NEL PAZIENTE TERMINALE



DISTURBI DELL'APPARATO RESPIRATORIO

DISPNEA

La dispnea è una sensazione soggettiva di difficoltà a respirare, definita anche come sgradevole consapevolezza del proprio respiro. È un'esperienza angosciante e prostrante non necessariamente correlata a segni obiettivi clinici o a particolari parametri biochimici.

In letteratura è riportato che più dell'80% dei pazienti affetti da **tumore polmonare** riferiscono la presenza di dispnea e che la stessa affligge più del 50% dei soggetti colpiti da **tumore mammario**, **genito urinario**, **testa-collo** e **linfomi**.

Gli aspetti multidimensionali coinvolti nella patogenesi della dispnea, compresi quelli psicologici, sociali e occupazionali, contribuiscono spesso a rendere difficoltoso il percorso diagnostico e il trattamento.

Meccanismi della dispnea: l'intero sistema di controllo dell'apparato respiratorio funziona per mantenere l'omeostasi di parametri metabolici, quali il pH e la pressione parziale di ossigeno e di anidride carbonica all'interno dell'organismo. Chemiorecettori situati nel midollo sono sensibili a minime variazioni del pH. L'ipercapnia, l'ipossia, l'attivazione di meccano-recettori del polmone e della parete toracica stimolano un incremento dell'attività dei muscoli respiratori.

Come il dolore, anche la dispnea presenta una componente "affettiva", che interviene nella modulazione della percezione dell'intensità del sintomo e può variare ampiamente da individuo a individuo a parità di disfunzione del sistema respiratorio.

Cause

Le cause di dispnea nei pazienti con malattia neoplastica avanzata possono essere:

- direttamente correlate alla malattia (neoplasia con inte-

ressamento pleuropolmonare, pericardico od ostruzione del circolo ematico o linfatico)

- indirettamente correlate alla malattia (sindrome anoressia/cachessia, anemia, infezioni, ecc.)
- correlate ai trattamenti (fibrosi polmonare o cardiomiopatia chemio indotte, polmonite post attinica, ecc.).

Nella malattia neoplasica del polmone, la dispnea ha frequentemente un'eziologia multipla.

Agli effetti della massa neoplastica se ne aggiungono altri legati allo stadio della malattia come, per esempio, un eventuale interessamento pleurico, uno stato di anemia, cachessia o una sottostante broncopneumopatia cronica.

Valutazione

La difficoltà nella misurazione della dispnea è legata soprattutto alla soggettività, alla multidimensionalità e alle modalità di risposta in ogni singolo paziente: se l'obiettività è importante, raramente è necessario ricorrere a esami più complessi di quelli di laboratorio, radiografici, ECG e ossimetria transcutanea per riuscire a dare sollievo ad un sintomo così angosciante.

Per la sua misurazione sono utilizzate scale verbali (VRS) o scale analogiche-visive (VAS).

Questi modelli di misurazione sono tra i più semplici da utilizzare e, anche per questo, quelli più sfruttati nelle fasi avanzate di malattia in cui, spesso, ogni atto che vada oltre all'indispensabile, risulta faticoso per il malato.

Terapia

Nella fase avanzata di malattia, l'eziopatogenesi della dispnea può essere multifattoriale, le cause possono susseguirsi e talora sovrapporsi, richiedendo interventi differenziati come spesso succede in una malattia a prognosi infausta in fase rapidamente progressiva.

Broncodilatatori

I β_2 stimolanti selettivi (per esempio salbutamolo) sono i broncodilatatori più sicuri ed efficaci per pazienti con sindromi ostruttive delle vie respiratorie, nel caso in cui la dispnea sia associata a presenza di broncospasmo.

Un uso maggiore di una o due volte al giorno potrebbe indicare la necessità di una terapia profilattica con un corticosteroide per via inalatoria o con un β_2 agonista ad azione prolungata (per esempio salmeterolo). In questo modo dovrebbero ridursi gli episodi di riacutizzazione, evitando i problemi di tollerabilità che spesso si verificano con uso abituale di β_2 agonisti a breve durata d'azione.

I broncodilatatori antimuscarinici (ipratropio a rapida e a breve durata d'azione e tiotropio a lunga durata d'azione) possono produrre sollievo nell'asma cronica, ma i β_2 agonisti a breve durata agiscono in modo più rapido e sono più selettivi. Il loro utilizzo in associazione con altre terapie può trovare un razionale nei casi acuti che non migliorano con i trattamenti in atto.

Le metilxantine (teofillina e aminofillina), pur svolgendo una potente azione rilassante a livello della muscolatura liscia bronchiale, hanno lo svantaggio di avere un ristretto range terapeutico e, anche all'interno di esso, di poter presentare effetti indesiderati importanti.

Le loro concentrazioni plasmatiche sono influenzate da infezioni, ipossia, fumo, farmaci induttori enzimatici (per esempio ciprofloxacina, fluconazolo, fluvoxamina, fenitoina, carbamazepina), insufficienza epatica e insufficienza cardiaca.

Oppioidi

Fin dal 1999 la Società toracica americana ha dichiarato che l'uso degli oppioidi non è controindicato nel trattamento della dispnea cronica e ne ha raccomandato comunque un utilizzo giudizioso e individualizzato.

Il meccanismo d'azione degli oppioidi include una riduzione

della percezione del sintomo, della sensibilità all'ipercapnia e del consumo di ossigeno in maniera variabile da paziente a paziente. Non ci sono evidenze che dimostrino una diminuzione della saturazione in ossigeno, né un incremento della pressione parziale di anidride carbonica in seguito alla somministrazione di dosaggi appropriati di oppioidi per via enterale o parenterale in pazienti già in trattamento o in soggetti naïve.

La morfina è l'oppiode più indagato e utilizzato per il sollievo dalla dispnea, mentre non sono disponibili dati su fentanyl e metadone e sono divergenti i pareri sulla codeina. Nel paziente in trattamento con morfina è consigliato un incremento del 25% del dosaggio già in corso con una dose rescue del farmaco in formulazione a rapido rilascio pari al 20% del totale previsto nell'arco delle 24 ore. Nel paziente naïve valgono le stesse regole di titolazione del farmaco previste per il trattamento del dolore.

Ossigenoterapia

L'uso di ossigenoterapia a lungo termine è risultato efficace nel ridurre la sensazione di dispnea solo nei pazienti oncologici affetti da BPCO concomitante. Nel malato oncologico in fase avanzata di malattia, molto spesso si tratta di forme di tipo restrittivo o multifattoriali che non rispondono allo stesso modo.

La prescrizione di ossigenoterapia domiciliare dovrebbe essere riservata alla valutazione dello specialista pneumologo, in quanto l'uso inappropriato (per esempio insufficienza respiratoria ipercapnica) può causare effetti gravi o fatali. L'uso di ossigeno a breve termine può trovare indicazione in caso di embolia polmonare o polmonite in cui, a bassi livelli arteriosi di ossigeno, si associano bassi o normali livelli di anidride carbonica.

I pazienti gravemente ipossici con dispnea a riposo o da sforzo minimo trovano beneficio dall'ossigeno terapia,

mentre in presenza di saturazione >90% la risposta è molto variabile.

In questi casi il beneficio per il paziente è molto spesso attribuibile alla sensazione legata al passaggio del flusso d'aria attraverso le cannule erogatrici, così come la sola presenza della bombola di ossigeno ha spesso un effetto rassicurante per il malato e per la famiglia che lo assiste.

L'uso continuativo di ossigenoterapia va quindi riservato a forme di dispnea in BPCO con ipossiemia e, se è vero che l'ipossiemia è spesso legata alla dispnea, non sempre vale il contrario.

Ansiolitici

La dispnea può essere causa di ansia e l'ansia può contribuire al peggioramento della dispnea fino ad arrivare all'“attacco di panico respiratorio”. Nei casi in cui la causa del disturbo respiratorio non possa essere rimossa, è possibile ricorrere all'assunzione di farmaci ad azione ansiolitica (per esempio alprazolam, bromazepam). Studi clinici, che hanno valutato l'utilizzo di ansiolitici nella BPCO, non hanno fornito dati concordanti, né vi sono evidenze a supporto del loro utilizzo come trattamento di prima linea nella dispnea.

Corticosteroidi

Per la loro azione antinfiammatoria, i corticosteroidi sono indicati nella sindrome da ostruzione della vena cava superiore, nello stridor da ostruzione tracheale, nella linfoangite carcinomatosa, nelle esacerbazioni di asma e BPCO, nella polmonite da terapia radiante e nella tosse da inserimento di uno stent bronchiale. L'uso regolare per via inalatoria riduce inoltre il rischio di esacerbazioni dell'asma.

Il desametasone e il betametasone sono gli steroidi con maggior attività antinfiammatoria e minore capacità mineraloattiva. Vengono utilizzati per via enterale e paren-

terale. L'emivita biologica molto prolungata (36-54 ore) ne consente un'unica somministrazione giornaliera.

La quantità da somministrare dipende dal trattamento in corso e va pertanto titolata nei singoli casi con l'obiettivo di individuare la dose minima efficace.

TOSSE

La tosse è un normale meccanismo fisiologico del sistema respiratorio, finalizzato alla sua protezione.

Cause

Nella malattia neoplastica può essere stimolata direttamente dalla crescita endoluminale della massa o da una compressione ab estrinseco in qualsiasi parte dell'apparato respiratorio.

Nel paziente con neoplasia polmonare, altre cause di tosse possono essere: infezioni, infiltrazione pleurica o pericardica, polmoniti da radioterapia e paralisi delle corde vocali. Ulteriori fattori scatenanti la tosse, non direttamente correlati alla presenza del tumore, sono: presenza di BPCO, insufficienza cardiaca congestizia, reflusso gastroesofageo o l'utilizzo di farmaci come gli ACE inibitori. La tosse può essere classificata in base a:

- durata acuta (meno di tre settimane), subacuta (dalle tre alle otto settimane) o cronica (maggiore di otto settimane)
- caratteristiche secca o produttiva.

Terapia

Il trattamento è determinato dal tipo di tosse, dalle cause e dalle condizioni generali del paziente. Se possibile, esso andrebbe indirizzato all'eliminazione del fattore scatenante (antibiotico in caso d'infezione, broncodilatatore in presenza di restrizione delle vie aeree, drenaggio pleurico o pleurodesi in presenza di versamento pleurico, ecc.).

Quando non è possibile incidere significativamente sulla

patogenesi del sintomo o quando le condizioni cliniche sono compromesse al punto da non rendere “opportuno” tale tentativo, è necessario cercare di “coprire” il sintomo, inibendone l’insorgenza indipendentemente dalle cause.

Spesso l’uso di mucolitici, oltre che poco utile, potrebbe risultare dannoso per il potenziale rischio di flusso retrogrado delle secrezioni.

È necessario, pertanto, ricorrere ai farmaci antitussivi ad azione centrale o periferica o mista di seguito considerati.

Oppioidi

L’azione di questi farmaci si esplica a livello del tronco cerebrale ed è mediata da recettori μ con un possibile ruolo di quelli κ ; in genere i dosaggi possono essere più bassi di quelli richiesti per il controllo del dolore.

La codeina, somministrata per vie diverse, ha proprietà antitussive. Può essere utilizzata nelle forme acute e croniche riducendo sia l’intensità che la frequenza degli accessi. Alternative alla codeina sono diidrocodaina, morfina, idromorfone e metadone.

Se il paziente è già in trattamento con un oppioide maggiore, il trattamento con codeina risulta inutile. Non vi sono evidenze che suggeriscano quale tra gli oppioidi abbia la maggiore attività antitussiva.

Destrometorfano

È un farmaco strutturalmente simile agli oppioidi, ma privo di attività analgesica, che agisce sui recettori sigma centrali e periferici. Può essere utilizzato nelle forme acute e in quelle croniche.

Anestetici locali

Possono avere effetti antitussivi, ma hanno cattivo gusto, un effetto breve (15-30 min) e possono causare broncocostrizione.

RANTOLO TERMINALE

Si tratta di un segno, non un sintomo: un rumore respiratorio che deriva dal passaggio dell'aria attraverso secrezioni ristagnanti in faringe e trachea, che il paziente non è più in grado di espellere.

La maggior parte dei dati in letteratura riporta un'incidenza variabile dal 45 al 92%. In alcuni studi, il segno risulterebbe predire il decesso del paziente nelle successive 48 ore fino al 75% dei casi. L'assenza di una concomitante idratazione ne riduce l'insorgenza. È un rumore talvolta udibile chiaramente anche al di fuori della stanza del malato e per questo è spesso causa di grave disagio per i familiari che, pertanto, andrebbero rassicurati spiegandone il meccanismo patogenetico che ne è la causa e la poca importanza per il malato stesso.

Terapia

Il trattamento può essere non farmacologico (variazione della postura) o farmacologico.

I farmaci sono utilizzati per inibire la produzione di secrezioni tracheobronchiali e il loro uso andrebbe instaurato il più rapidamente possibile, perché non agiscono su quelle già presenti. Sono, pertanto, adoperate molecole con azione anticolinergica a livello dei recettori muscarinici presenti nelle ghiandole salivari e nella mucosa delle vie aeree.

I farmaci più in uso sono: scopolamina e n-butilbromuro di joscina con una risposta che arriva fino all'80% dei casi.

La scopolamina è disponibile in cerotto transdermico a dosaggio di 1,5 mg. L'effetto compare dopo almeno 12 ore e dura fino a 72 ore. La scopolamina supera la barriera ematoencefalica e può causare sedazione o confusione.

Il n-butilbromuro di joscina è un derivato semisintetico della scopolamina che non ha effetti sul sistema nervoso centrale. Può essere usato anche per via sottocutanea in bolo o in infusione continua.



DISTURBI DELL'APPARATO GASTROINTESTINALE

Circa il 50% dei sintomi riportati più frequentemente nei malati con cancro avanzato riguardano l'apparato gastroenterico e sono rappresentati prevalentemente da disfagia, xerostomia, nausea, vomito, stipsi, diarrea, singhiozzo, occlusione intestinale. I disturbi possono presentarsi contemporaneamente, per una concatenazione fisiopatologica tra i sintomi stessi, oppure in tempi diversi. La prevalenza dei sintomi gastroenterici può essere influenzata da età, sesso e sede primitiva del tumore. Molti sintomi sembrano correlarsi anche a una ridotta sopravvivenza (anoressia, secchezza delle fauci e problemi di deglutizione sono indicatori di prognosi breve).

Il 40% dei pazienti afferma che anoressia, nausea e vomito interferiscono in modo importante con le attività della vita quotidiana e il 23% li percepisce così debilitanti da essere ritenuti la principale causa di allettamento.



DISTURBI DEL CAVO ORALE

Le complicanze del cavo orale costituiscono un problema rilevante nel paziente oncologico in fase avanzata, poiché interferiscono con la fonazione, l'alimentazione, la respirazione e con i rapporti sociali.

All'ispezione visiva si possono individuare frequentemente lesioni e infezioni come

- **mucosite** nel 75% dei casi (di cui ulcerazioni nel 42%)
- **candidosi** nel 79% dei casi
- **xerostomia**.

I **pazienti portatori di protesi dentali**, a causa del grave calo ponderale, spesso riferiscono problemi di mobilità dell'apparecchio, con conseguente disagio nella masticazione e fonazione.

È importante effettuare sempre un'accurata igiene delle protesi mobili, in particolare si consiglia di:

- la notte immergerle (quelle non metalliche) in una soluzione di ipoclorito di sodio all'1%
- spazzolarle con soluzione di iodio-povidone
- in caso di candidosi orofaringea, conservarle in una sospensione di nistatina
- cambiare i liquidi per la pulizia tutti i giorni.

Per l'igiene del cavo orale non è necessario utilizzare il dentifricio, ma sostanze aromatizzate gradite al paziente, eventualmente anche spray. La bocca deve essere pulita almeno 3 volte al giorno.

Mucosite

Negli stadi avanzati di malattia, la mucosite, reazione infiammatoria della mucosa orale, può manifestarsi con ulcerazioni dolorose (stomatodinia), che dalla mucosa non cheratinizzata si diffondono alla gengiva, al dorso della lingua e al palato duro.

Molto dolorosa, ostacola le normali funzioni di masticazione e rende difficoltosa la deglutizione. Presente nel 40%



dei pazienti sottoposti a chemioterapia, l'eziologia si presume associata alla necrosi dello strato cellulare basale dell'epitelio. Le cause possono essere infezioni batteriche o virali.

Nelle infezioni batteriche sono coinvolti diversi ceppi quali *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia Coli*, *Enterobacter*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*.

Terapia:

- nella fase acuta togliere le protesi mobili
- sospendere i tradizionali ausili di igiene orale (compresi i prodotti al fluoro)
- detergere con garza o cotton fioc imbevuti di acqua ossigenata al 3% diluita 1:4 in soluzione fisiologica e risciacquare con soluzione di bicarbonato di sodio (un cucchiaino da tè in 250-500 ml di acqua)
- sciacquare con soluzione di bicarbonato di sodio o soluzione fisiologica anche ogni ora per alleviare la sintomatologia xerostomica e per tamponare il pH acido
- utilizzare colluttori a base di clorexidina in soluzione acquosa 0,12% 2 volte al giorno
- evitare tabacco, alcol, cibi speziati
- preferire dieta semiliquida e tiepida.

Nelle infezioni virali sono coinvolti *Herpes Simplex*, *Cytomegalovirus*, *Varicella Zoster virus*, *Epstein Barr virus*. L'*Herpes Simplex*, presente in circa l'11-65% dei pazienti in trattamento chemioterapico, è caratterizzato da lesioni vescicolose giallastre molto dolenti, febbre, anoressia.

Terapia:

- aciclovir sistemico
- preparazioni antivirali topiche, se interessamento cutaneo (aciclovir)
- clorexidina soluzione acquosa 0,12%.

Candidosi orofaringea

È l'infezione fungina più comune nei pazienti oncologici (27%), determinata da *Candida albicans* e da specie correlate (*C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e altre). La *Candida albicans* è un comune commensale del cavo orale e la sua trasformazione in stato patogeno dipende sia da fattori locali sia sistemici. Le cause sono da attribuire all'utilizzo di steroidi e antibiotici (circa il 40% dei pazienti che utilizzano steroidi e circa il 30% di quelli che utilizzano antibiotici sviluppa una candidosi orofaringea).

Terapia:

- preferire fluconazolo o itraconazolo sistemici a nistatina e miconazolo topici
- sciacquare con bicarbonato di sodio
- utilizzare colluttori a base di clorexidina (per infezioni minori)
- fare uso di lecca lecca ghiacciati con nistatina diluita in acqua
- se presente anche dolore, utilizzare analgesici sistemici o applicazioni di anestetici come lidocaina spray 10% ogni 4-6 ore, lidocaina gel 2% prima dei pasti e, a seconda delle necessità, gel per mucosite (preparazione galenica di itraconazolo, calcio levofolinato, sucralfato, retinolo in gel anestetico)
- evitare colluttori contenenti alcol o essenze di limone.

Xerostomia

Sensazione soggettiva di “bocca asciutta” non sempre e non necessariamente accompagnata da effettiva diminuzione del flusso salivare. Nei pazienti terminali le cause possono essere iatrogene (antidepressivi triciclici e, con minore frequenza SSRI, antipsicotici come le fenotiazine e i butirrofenoni, gli oppiacei, le benzodiazepine, ecc.), la disidratazione e la respirazione orale.

La xerostomia può comportare:

- modificazione della flora microbica orale con aumento delle forme anaerobiche
- diminuzione del pH
- instaurarsi di varie forme di candidosi (eritematosa, pseudomembranosa, cheilite angolare)
- formazione di ulcerazioni dolorose.

Terapia:

- igiene orale ogni 2 ore
- cubetti di ghiaccio
- gomme da masticare senza zucchero o pezzetti di ananas, arancia, frutti aciduli e succosi molto freddi
- acqua tonica ghiacciata
- sostituti salivari (per esempio preparazione galenica).

DISFAGIA

La disfagia consiste nella difficoltà di deglutizione. Le cause possono essere legate al tumore (neoplasie del cavo orale, della faringe, dell'esofago) o a trattamenti chirurgici o radianti, debolezza o alterazioni neuromuscolari (spasmi esofagei), stress e tensioni, xerostomia, esofagiti da reflusso, infezioni batteriche, virali o micotiche, farmaci (neurolettici, metoclopramide, citotossici, FANS).

Un possibile trattamento, oltre a valutare le cause e intervenire di conseguenza (per esempio xerostomia, ecc.), consiste nell'adottare idonee misure comportamentali/nutrizionali tipo: posizionare correttamente la persona (la posizione della testa dipende dal tipo di alterazione della deglutizione), fornire cibi morbidi, evitare quelli a doppia consistenza, somministrare lentamente il cibo in piccole quantità, incoraggiare la persona a masticare bene, far mantenere la posizione eretta o semiseduta per almeno 15 min dopo il pasto.

Terapia:

- dal punto di vista terapeutico, se la causa è legata al tumore ci si può avvalere di tecniche laser e applicazione di *stent* per una palliazione rapida

- il desametasone è utile per ridurre l'edema peritumorale e può permettere la canalizzazione di un organo occluso, oltre che migliorare la funzione neurologica quando vi siano diffusioni perineurali del tumore.

NAUSEA E VOMITO

La nausea è presente dal 6 al 98% dei pazienti terminali, il vomito in circa il 30% ed è più frequente nelle donne. Entrambi i sintomi sono particolarmente frequenti nei pazienti con cancro dello stomaco e della mammella e possono essere controllati, nel 90% dei casi, senza ricorrere a terapie endovenose o a sonde nasogastriche. Principi di trattamento sono:

- individuare la possibile eziologia
- intervenire precocemente (le risposte riflesse si instaurano presto)
- se la nausea è ricorrente, utilizzare uno schema di terapia regolare
- somministrare pasti leggeri e frequenti con cibi scelti dal paziente
- utilizzare tecniche di rilassamento e/o di distrazione
- evitare gli odori e i sapori intensi
- assumere i farmaci dopo i pasti (tranne gli antiemetici).

La **terapia** più appropriata (tabella 11) è in funzione delle diverse cause all'origine della nausea e/o del vomito e alla sintomatologia presente.



tabella 11

CAUSE	SINTOMI	TERAPIA
Tumore SNC o meningi Aumento della pressione intracranica	Segni neurologici o problemi mentali Vomito a getto, cefalea	Desametasone PO/SC 1-2 volte/die o in infusione continua 24h (fino a 32 mg/die)
Ansia e altre risposte condizionate	Nausea anticipatoria, Vomito preannunciato	Counselling BDZ (lorazepam 0,5-1,5 mg os ogni 4-8 ore)
Dolore non controllato	Dolore e nausea	Oppioidi o altri analgesici adiuvanti
Farmaci oppioidi Chemioterapici Antibiotici	La nausea è peggiorata dopo l'inizio della terapia o l'aumento delle dosi	Diminuire le dosi dei farmaci o, se possibile, interromperli o ruotarli Antivomito centrali (ondansetron pamisetron, granisetron) o periferici (metoclopramide) associati a desametasone Nausea e vomito da oppioidi va incontro a tolleranza spontanea in pochi giorni
Cause metaboliche (per esempio insufficienza renale, epatica) o prodotti tumorali	Aumento dell'azotemia, creatininemia, bilirubinemia	Aloperidolo os/sc Ondansetron, granisetron e tropisetron os/sc
Ipercalcemia	Sonnolenza, delirio	Idratazione Pamidronato 60-90 mg iv Zoledronato 4 mg iv
Irritazione da farmaci	Uso di FANS, ferro, alcool, antibiotici	Sospendere i farmaci, se possibile. PPI (lansoprazolo, omeprazolo)
Infiltrazione tumorale Radioterapia Infezione	Esofagite da candida Colite Radioterapia progressa	Aloperidolo sc/os Scopolamina (cerotto)
Costipazione	Distensione addominale Peristalsi ridotta/assente	Evacuazione manuale Lassativi, clistere
Subocclusione/occlusione	Costipazione insensibile ai trattamenti Risposta ai procinetici	Se subocclusione: metoclopramide sino a 30-90 mg sc/24h associata a desametasone; eventuale neostigmina Se occlusione: octreotide o joscina butilbromuro
Nutrizione enterale	Distensione addominale Diarrea	Ridurre il volume dei nutrienti

SINGHIOZZO

È un riflesso respiratorio patologico di spasmo del diaframma che determina inspirazione improvvisa e chiusura della glottide. L'incidenza nel neoplastico terminale non è nota. La **terapia** è esposta nella tabella seguente (tabella 12).

tabella 12

CAUSE	TERAPIA
Irritazione del nervo vago - rami addominali Irritazione del nervo vago - rami toracici Irritazione del nervo frenico	stimolazione faringea (<i>catetere o rimedi tradizionali</i>) adsorbenti (<i>dimeticone, carbone vegetale</i>) procinetici (<i>metoclopramide, domperidone</i>) clorpromazina, baclofene, aloperidolo anticomiziali (<i>forme centrali</i>): valproato, gabapentin

STIPSI

La stipsi è caratterizzata da 2 o più dei seguenti criteri che perdurano per almeno 12 settimane, non necessariamente consecutive, nei 12 mesi precedenti: sforzo in >25% delle evacuazioni; feci dure in >25% delle evacuazioni; senso di incompleta evacuazione in >25% delle evacuazioni; senso di ostruzione anorettale in >25% delle evacuazioni; svuotamento manuale in >25% delle evacuazioni; <3 evacuazioni settimanali; assenza di feci molli e criteri inadeguati per diagnosi di colon irritabile.

Le cause possono essere molteplici: effetto diretto delle neoplasie; effetto indiretto delle neoplasie; altre patologie concomitanti; farmaci.

Terapia

I pazienti devono essere stimolati ad aumentare l'assunzione di liquidi e (moderatamente) di fibre. Devono essere corrette le turbe elettrolitiche sottostanti (per esempio ipercalcemia, ipokaliemia) e, se possibile, sospesi i farmaci che le favoriscono (per esempio antidepressivi triciclici, antiemetici 5-HT3 antagonisti, ecc.).

I pazienti in trattamento con oppiacei soffrono quasi sempre di stitichezza. La stipsi è l'unico effetto collaterale che non si riduce nel tempo (non si instaura tolleranza). È pertanto importante iniziare una terapia lassativa il più precocemente possibile (tabella 13), in alcuni casi anche contemporaneamente alla prima somministrazione della terapia oppiacea. La pratica clinica suggerisce inoltre di incrementare la dose quando vengono aumentate le dosi di oppioidi e di valutare l'ipotesi di ruotare i farmaci oppioidi tra loro.

In assenza di studi che comparano l'efficacia dei vari lassativi o di letteratura in merito, le decisioni terapeutiche discendono spesso dall'esperienza clinica. Un approccio razionale prevede di iniziare combinando i lassativi di contatto (senna, bisacodile, picosolfato di sodio) con ammorbidenti delle feci (paraffina liquida, miscela tre oli) per continuare, in caso d'inefficacia, aggiungendo un lassativo osmotico (macrogol da solo o in associazione salina, lattulosio o lattitolo, che tuttavia possono provocare flatulenza e crampi addominali). Per ultimo, associare supposte/microclismi o clisteri (glicerina da sola o in associazione, sodio docusato). Nel paziente terminale sono da evitare i lassativi di massa (fibre come crusca, psillio, policarbofil, ecc.) data la diminuita mobilità del paziente e la scarsa assunzione di liquidi. Di seguito uno schema dei lassativi disponibili.

tabella 13

TIPOLOGIA		MECCANISMO AZIONE
LASSATIVI di contatto, stimolanti	Senna, bisacodile, picosolfato di sodio, ecc.	aumentano la motilità e le secrezioni intestinali, agiscono in poche ore gli antrachinoni (senna) se usati per periodi prolungati possono causare melanosis coli
LASSATIVI ammorbidenti	Paraffina liquida, miscele oleose (olio di oliva, mandorle dolci, paraffina) Docusato sodico +/- sorbitolo (clismi)	emulsionano le feci le formulazioni topiche distendono il retto, ammorbidiscono le feci e stimolano la contrazione della mucosa
LASSATIVI osmotici	Sostanze non assorbibili Lassativi salini: idrossido di magnesio, magnesio citrato Sostanze poco assorbibili Lattulosio/lattitolo, glicolepolietilenico (macrogol, macrogol + sali) glicerina (supposte e clismi), sodio fosfato (clismi)	aumentano la secrezione di acqua, sono efficaci dopo alcuni giorni, creano disidratazione in caso di abuso e possibili alterazioni elettrolitiche

Altri farmaci per la stipsi sono

- procinetici (per esempio metoclopramide)
- neostigmina (aumenta l'attività parasimpatica del tratto digerente e quindi la motilità intestinale; non usare in caso di occlusione intestinale)
- naloxone os (in quanto antagonista sui recettori per gli oppioidi del plesso mienterico e della mucosa dell'ileo e del colon - uso sperimentale -)
- metilnaltrexone (in quanto antagonista dei recettori μ per gli oppioidi; è indicato nel trattamento della costipazione indotta da oppioidi, resistente ai lassativi usuali, in pazienti con malattia avanzata che ricevono cure palliative).

DIARREA

Si considera diarrea l'evacuazione di feci con un contenuto acquoso >75% e con frequenza di defecazione ≥ 2 /die

per almeno 3 giorni consecutivi. Le cause possono essere molteplici: uso di lassativi (causa più comune nel paziente oncologico avanzato), uso di farmaci (chemioterapici, antiacidi con magnesio, diuretici, teofillina, digitale), terapia radiante, tumori neuroendocrini, infezioni intestinali, sindrome da intestino corto.

Per la **terapia** vedi tabella (tabella 14).

tabella 14: tabella mod. da Komurcu

PATOLOGIA	FARMACO
Diarrea persistente aspecifica	codeina, loperamide
Colite psudomembranosa	metronidazolo, vancomicina
Malassorbimento grassi	enzimi pancreatici
Sindrome carcinoide	ciproptadina
Diarrea da chemioterapia	octreotide
Diarrea da radiazioni	acido acetilsalicilico, colestiramina, sucralfato

OCCLUSIONE INTESTINALE MALIGNA

Interessa dal 4 al 28% dei pazienti con neoplasie gastrointestinali e dal 5 al 51% dei pazienti con patologie ginecologiche maligne (ca. ovarico). Può essere completa o parziale (subocclusione), meccanica o funzionale (ileo paralitico). L'occlusione può essere localizzata a livello del piccolo intestino (61%), grosso intestino (33%), multipla stesso/ diversi visceri (20%). La diagnosi è clinica, in presenza di cancro addominale e uno o più dei seguenti segni/sintomi: nausea/vomito, stipsi/diarrea, dolore addominale, distensione addominale, massa tumorale palpabile, percussione timpanica, peristalsi accentuata all'inizio, poi assente, livelli idroaerei all'Rx .

Terapia

In caso di **subocclusione**, il trattamento, se non causale, si basa sull'uso di procinetici (per esempio metoclopramide)

e desametasone ad alti dosaggi per via parenterale (sc).
In caso di occlusione franca, il trattamento, se non causale, è sintomatico e si basa su antispastici (joscina butilbromuro) in presenza di dolore colico, di oppioidi (morfini) per il dolore viscerale e di antiemetici per via parenterale (sc). Dal momento che l'occlusione intestinale può caratterizzarsi per la comparsa di coliche addominali, il trattamento terapeutico sarà quindi in funzione della loro presenza/assenza (vedi algoritmo).

Se necessaria terapia antiemetica, la scelta terapeutica è la seguente

- antisecretivi (scopolamina e octreotide sono ugualmente efficaci al fine di ridurre l'uso del sondino naso-gastrico - profilo octreotide tabella 15 -)
- antivomito centrali (aloperidolo, granisetron, ecc.)
- corticosteroidi (desametasone).

Il sondino nasogastrico serve a eliminare grandi quantità di secrezioni gastriche, solo in caso di fallimento del trattamento farmacologico.

La **gastrostomia percutanea** a scopo evacuativo è più accettabile e meglio tollerata a medio-lungo termine.

La **nutrizione artificiale**, in soggetti con aspettativa di vita inferiore ai 2-3 mesi e con PS <50, **non è indicata**, poiché l'esito infausto sarà condizionato dalla progressione neoplastica e non dal deterioramento nutrizionale.



ALGORITMO DECISIONALE

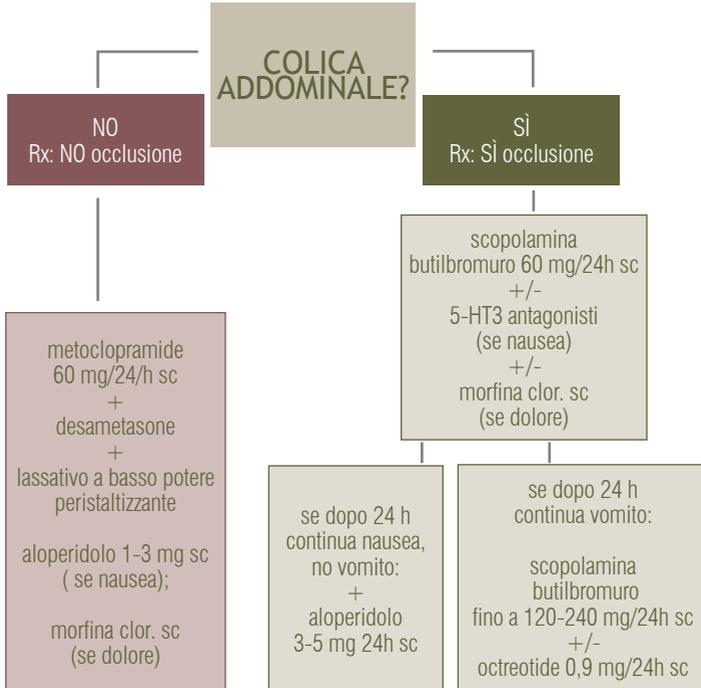


tabella 15: profilo octreotide

MECCANISMO D'AZIONE	VANTAGGI/SVANTAGGI
inibizione GH, TSH, ACTH, prolattina diminuzione rilascio gastrina, CCK, insulina, glucagone, acido gastrico, enzimi pancreatici inibizione neurotrasmissione nervi periferici tratto gastroenterico riduzione secrezione Na ⁺ , Cl ⁻ , H ₂ O ↑ riassorbimento di H ₂ O ed elettroliti ↓ peristalsi (azione sul plesso sottomucoso e mioenterico) ↓ svuotamento gastrico ↓ pressione dello sfintere esofageo inferiore inibizione contrazione colecisti ↓ flusso ematico gastrointestinale	è privo di effetti collaterali anticolinergici agisce rapidamente è impiegato <i>off label</i> è molto costoso

DISTURBI NEUROPSICHIATRICI



I pazienti con cancro vivono fin dal momento della diagnosi, e nel corso della loro malattia, uno stato permanente di stress legato ai cambiamenti imposti dalla malattia: la progressiva disabilità, i cambiamenti dell'immagine del proprio corpo, la paura della morte, la presenza di sintomi fisici e di preoccupazioni psicosociali. Spesso non è la morte a essere temuta, ma piuttosto il percorso che a lei conduce. Per questi motivi i pazienti con cancro presentano un aumentato rischio di sviluppare disturbi psichiatrici. L'incidenza di disturbi d'ansia, di depressione e delirium aumentano con i livelli di disabilità dei pazienti: il 47% sviluppa patologie psichiatriche, di cui il 68% disturbi reattivi d'ansia e depressione, il 13% depressione maggiore, e l'8% delirium.

DISTRESS

Il distress è definito come “esperienza emotiva sgradevole multifattoriale di natura psicologica (cognitiva, comportamentale, emotiva), sociale e/o spirituale che può interferire con la capacità di fare fronte alla quotidianità”. Si manifesta, in particolare, in pazienti predisposti (tabella 16), con una varietà di sentimenti come senso di vulnerabilità, tristezza e paura fino a divenire veri e propri disturbi dell'umore o d'ansia, o turbe del sonno. Nella maggior parte dei pazienti con cancro il distress può essere controllato molto efficacemente attraverso una combinazione di interventi come l'educazione alla salute e il supporto psicologico.

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI CON DISTRESS PSICOSOCIALE

Pazienti con rischio aumentato di distress

Periodo di aumentata vulnerabilità

Storia di disturbi psichiatrici/ abuso di sostanza	Durante il trattamento
Storia di depressione/tentato suicidio	Accertamento fuori dalla diagnosi
Danneggiamenti cognitivi	Accertamento di un sintomo sospetto
Barriere comunicative	Aspettando il trattamento
Severe comorbidità	Cambio nelle modalità di trattamento
Problemi sociali	Fine del trattamento
Conflitti familiari/caregiver	Dimissione dopo il trattamento
Inadeguato supporto sociale	Stress di sopravvivenza
Vivere da solo	<i>Follow up</i> medico e sorveglianza
Problemi finanziari	Trattamento fallito
Accesso limitato alle cure mediche	Recidiva/progressione
Bambini piccoli o dipendenti	Avanzamento del cancro
Giovane età; donna	Fine vita
Altri stress	

DISTURBI D'ANSIA

Nei pazienti con malattia neoplastica in fase avanzata, i disturbi d'ansia si possono manifestare con senso di tensione, irrequietezza, segni d'iperattività autonoma, insonnia, iritabilità, senso di oppressione, mancanza d'aria. In questi pazienti l'ansia può far parte di un disturbo di adattamento, panico, disturbo d'ansia generalizzato, disturbo fobico o ansioso depressivo. Un disturbo d'ansia nel paziente terminale può avere cause organiche e cause psicologiche legate alla progressiva disabilità, ai cambiamenti dell'immagine del cor-

po, alla paura della morte o preoccupazioni psicosociali.

Tra le cause organiche nel paziente con malattia neoplastica avanzata, si riscontrano frequentemente stati d'ipossia, dispnea, sepsi, scarso controllo del dolore, o astinenza da BDZ o oppioidi, complicanze della patologia o dei trattamenti messi in atto, come nel caso di delirium.

Terapia

Il trattamento farmacologico dell'ansia si avvale, a seconda dei casi, di benzodiazepine (BDZ), neurolettici, antistaminici, antidepressivi e oppioidi.

Le BDZ rappresentano il pilastro del trattamento dei disturbi d'ansia nel paziente terminale. Le BDZ a breve emivita (lorazepam, alprazolam, oxazepam) sono le più sicure e maneggevoli. Il rischio ipotetico di depressione respiratoria può essere minimizzato iniziando il trattamento con BDZ a breve emivita a basso dosaggio, da incrementare gradualmente. Successivamente, se necessario, si può effettuare lo switch con una BDZ a lunga emivita (diazepam, delorazepam, clobazam). Lorazepam e oxazepam, metabolizzate a livello epatico mediante coniugazione, risultano le più sicure anche in caso di malattia epatica. Alprazolam e altre benzodiazepine, metabolizzate dalle vie ossidative epatiche, sono imprevedibili in caso di disfunzione epatica. Midazolam è una benzodiazepina a breve emivita utilizzabile per via parenterale, indicata nel trattamento di sintomi refrattari ad altre metodiche (uso *off label*).

I **neurolettici** (aloperidolo, promazina) sono utilizzati quando le BDZ non sono sufficienti al controllo dei sintomi e in caso di stati d'ansia dovuti a cause organiche (per esempio insufficienza epatica) o se il disturbo d'ansia si presenta associato a fenomeni allucinatori.

Gli **antidepressivi** appaiono utili nei disturbi d'ansia legati a depressione.

Gli **oppioidi** possono essere utilizzati nel trattamento dello stato ansioso legato alla dispnea a genesi cardiopolmonare.

DISTURBI DEPRESSIVI

Nei pazienti neoplastici terminali, l'umore depresso e la tristezza possono essere risposte appropriate al timore della futura perdita della propria vita e dei propri affetti.

Dal punto di vista diagnostico, i sintomi somatici della depressione quali anoressia, insonnia, astenia, calo ponderale possono essere confusi con quelli della malattia nelle sue fasi terminali. Assumono, invece, valore diagnostico i sintomi psicologici come lo stato emotivo di grande tristezza, il senso di colpa, l'abulia, l'isolamento sociale, l'insonnia o l'ipersonnia, la perdita di desiderio sessuale, la negativa concezione di sé, l'autobiasimo, l'autosvalutazione, l'incapacità a provare piacere per qualunque attività, pensieri di morte e suicidio.

L'incidenza della depressione nei pazienti con cancro è del 20-25% (6% nella popolazione generale), con una maggiore frequenza nei pazienti con carcinoma del pancreas e un aumento dell'incidenza nelle fasi avanzate di malattia.

Terapia

Il trattamento dei disturbi depressivi si basa sulla combinazione d'interventi psicoterapici e sull'uso di farmaci antidepressivi. La scelta del farmaco dovrà basarsi sulle patologie concomitanti e soprattutto sulla terapia già in atto, tenendo conto delle interazioni farmacologiche degli antidepressivi a livello del metabolismo enzimatico (sistema del citocromo P450). A parità di efficacia e latenza d'azione, sono meglio tollerati gli SSRI (fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram), in quanto dotati di minori effetti antimuscarinici (stitichezza, secchezza delle fauci, sedazione). Va assolutamente vietata l'assunzione contemporanea di "iperico", un rimedio fitoterapico ritenuto "innocuo", acquistabile anche senza ricetta medica, a causa di possibile interazione farmacodinamica con gli antidepressivi SSRI (additiva o potenziante) responsabile di un aumento dei livelli di serotonina (sindrome serotoninergica).

DELIRIUM

Il delirium, “alterazione acuta e fluttuante delle funzioni cognitive e del livello di vigilanza”, è una delle più comuni complicanze neuropsichiatriche nei pazienti con cancro avanzato (prevalenza 10-80%). Nel paziente terminale è un fattore prognostico negativo. La sua diagnosi è essenzialmente clinica e basata sui criteri stabiliti dalla nosografia psichiatrica. Il trattamento deve essere in prima istanza eziologico. Nel paziente terminale difficilmente possono essere evidenziate, e quindi trattate, cause quali metastasi intracraniche (cerebrali, meningee), complicazioni non metastatiche (encefalopatie metaboliche, ipoglicemia, infezioni, anomalie ematologiche, deficit nutrizionale, vasculite), sindromi paraneoplastiche neurologiche, tossicità da chemioterapia o da altri farmaci, abuso o astinenza da alcol e farmaci, altre malattie del sistema nervoso centrale. Più spesso l’obiettivo è la gestione del sintomo (solamente il 50% degli episodi di delirium è reversibile). L’intervento ambientale, finalizzato a mantenere un ambiente tranquillo e familiare, può risultare utile.

Terapia

La somministrazione parenterale è la via di elezione per il trattamento farmacologico del delirio grave. L’aloperidolo rappresenta il farmaco di prima scelta. In alternativa sono utili i neurolettici atipici (quetiapina, risperidone, olanzapina), che presentano minori effetti extrapiramidali e minore attività anticolinergica (uso off label).

L’uso delle BDZ è controindicato, fatta eccezione per il midazolam, utilizzabile a scopo sedativo, quando agitazione e irrequietezza non sono altrimenti controllabili (uso off label).

DISTURBI DEL SONNO

Rappresentano un problema comune, che incide sulla qualità di vita di molti pazienti oncologici, anche se risultano ancora poco riconosciuti e poco trattati. Il 36-54% dei pazienti

oncologici, contro il 15,2% dei soggetti sani, presenta una riduzione del sonno notturno. I disturbi del sonno correlati alla patologia oncologica presentano sintomi simili a quelli dei disturbi del sonno primari: la diagnosi differenziale è basata unicamente sulla presenza di lesioni tumorali eziologicamente correlate (tumori cerebrali metastatici, delirium), oppure alla presenza di concomitanti patologie mediche o sintomi correlati alla malattia neoplastica (dolore, dispnea, nausea e vomito). In ambito oncologico palliativo, la diagnosi di disturbi del sonno indotti dall'assunzione di farmaci o sostanze può risultare difficile e si basa prevalentemente su aspetti cronologici, ossia dal tempo che intercorre tra l'inizio o la sospensione dell'assunzione e la comparsa del disturbo e il suo decorso. Le sostanze più frequentemente responsabili di disturbi del sonno sono: steroidi, diuretici, terapie ormonali, oppioidi e alcol.

Terapia

Il trattamento si articola sul piano eziologico, basato sulla correzione di sintomi correlati alla presenza della malattia neoplastica, sul piano educazionale e psicologico e infine sulla terapia farmacologica con BDZ.

COMPRESIONI MIDOLLARI METASTATICHE

La compressione del contenuto della dura madre spinale può essere causata da una massa neoplastica estrinseca o dall'invasione dello spazio epidurale da parte di una massa paravertebrale (tipica di sarcomi, linfomi, neuroblastomi). Nel 90% dei casi la compressione estrinseca avviene da parte di una metastasi ossea del corpo vertebrale, che comprime in senso anteroposteriore il midollo. Più spesso è a insorgenza lenta, con progressione verso la paraplegia o paraparesi in 7-10 giorni, meno frequente (20%) il cedimento strutturale vertebrale con compressione acuta del midollo (<48 ore). Sintomo principale è il dolore localizzato a livello della lesione ossea o paravertebrale, che successivamente può assumere caratteristiche radicolari. L'obiettività neurologica

può svelare deficit neurologici delle vie cordonali spinali. La diagnosi è radiologica mediante RM.

Terapia

La terapia si basa su **steroidi** ad alte dosi (desametasone 40-100 mg die in monosomministrazione con dose a scalare) associati a radioterapia da iniziare entro le 24 ore dalla diagnosi. Il recupero funzionale dipende dalla condizione neurologica al momento dell'inizio del trattamento.

CRISI COMIZIALI

Si possono osservare crisi comiziali semplici parziali in cui non vi è alterazione della coscienza e crisi epilettiche complesse (assenze, parziali semplici) e crisi generalizzate tonico-cloniche caratterizzate, invece, da alterazione della coscienza.

Presenti nel 6% dei pazienti oncologici, sono dovute all'effetto diretto della neoplasia, meno frequentemente a effetti collaterali delle terapie o a cause tossicometaboliche. Nelle fasi terminali di malattia è frequente l'osservazione di mioclonie, fascicolazioni, stati di alterata coscienza con movimenti involontari, erroneamente interpretati come fenomeni comiziali.

Terapia

Per neoplasie e metastasi cerebrali il trattamento antiepilettico profilattico è indicato solo se vi sono state manifestazioni epilettiche, fatta eccezione per i tumori cerebrali primitivi e secondari operati e le metastasi cerebrali da melanoma.

Tra i farmaci di possibile impiego vi sono gli antiepilettici di vecchia generazione (fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, sodio valproato). In quanto potenti induttori enzimatici del citocromo P450, essi necessitano di attenzione per le interazioni con altri farmaci metabolizzati da tale via (l'assunzione contemporanea di desametasone e fenitoina può ridurre del 50% l'efficacia e livelli ematici di quest'ultima).

Nei pazienti con neoplasia cerebrale l'incidenza di effetti collaterali dei farmaci antiepilettici è più alta rispetto ai pazienti con epilessia non tumorale. Gli antiepilettici di nuova

generazione (gabapentin, pregabalin, tiagabina, levetiracetam, topiramato, oxcarbazepina, lamotrigina), molto più costosi, inducono minori effetti collaterali e minori interazioni con altri farmaci rispetto ai vecchi in quanto non sono induttori enzimatici.

SINDROME DA IPERTENSIONE ENDOCRANICA

È dovuta ad aumento della pressione intracranica (PI), conseguente alla presenza di tessuto nervoso patologico (neoplasie primitive o metastasi encefaliche) circondato da edema perilesionale non compensato da riduzione del liquor. La sintomatologia è legata alla sede delle strutture compresse.

Se il processo è lento, vi può essere erniazione delle strutture cerebrali accompagnata in un secondo momento da ipertensione endocranica. Se il processo è acuto, vi sarà aumento della PI in assenza di distorsioni o erniazioni cerebrali. È opportuno mantenere il capo elevato di 20°-30°.

Terapia

Il trattamento consigliato varia in rapporto al *performance status* del paziente, espresso con la scala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): se inferiore a ECOG 2 è opportuno il trattamento con steroidi (desametasone) per via parenterale ad alte dosi, se superiore a 2, oltre al trattamento antiedemigeno con corticosteroidi, è da valutare l'utilità di altri interventi quali: terapia osmotica con mannitolo e/o valutazione radioterapica.



LA SEDAZIONE PALLIATIVA



Per sedazione palliativa s'intende "la riduzione intenzionale della vigilanza con mezzi farmacologici, fino alla perdita di conoscenza, allo scopo di ridurre o abolire la percezione di un sintomo altrimenti intollerabile per il paziente, nonostante siano messi in opera i mezzi più adeguati per il controllo del sintomo che risulta quindi refrattario".

Nelle realtà dei servizi di cure palliative italiani, operanti a livello di assistenza domiciliare, l'incidenza della pratica della sedazione palliativa si aggira, pur con una certa variabilità, intorno al 25%. La sedazione palliativa ha lo scopo di alleviare la sofferenza. L'uso dei farmaci deve essere quindi monitorato e adeguato in relazione alla profondità, alla continuità e alla durata della sedazione; è doverosa un'attenta rilevazione, nonché una documentazione e un monitoraggio del quadro clinico e del grado di sedazione ottenuto.

La sedazione palliativa è reversibile. I dati della letteratura indicano che la durata media di un intervento di sedazione palliativa è di 2,8 giorni e che la sopravvivenza dei pazienti sedati rispetto ai non sedati non differisce. Uno studio dimostrerebbe, peraltro, che i malati sedati sopravvivono più a lungo di quelli non sedati.

Il processo decisionale

Indicazioni per la sedazione palliativa.

Le indicazioni ad avviare una sedazione palliativa sono riferibili all'insorgere di situazioni cliniche gravi o che comportano la morte imminente:

- distress respiratorio refrattario, caratterizzato da senso di soffocamento e attacchi di panico
- emorragie massive a carico delle vie respiratorie o digestive, giudicate refrattarie ad altri trattamenti
- delirium ipercinetico, caratterizzato da agitazione psico-

- motoria, allucinazioni, gravi turbe del ciclo sonno-veglia
- vomito incoercibile
- stato di male epilettico.

I sintomi riportati maggiormente in letteratura come refrattari sono la dispnea (35-50%), il delirio iperattivo (30-45%) e la nausea con vomito incoercibile nelle occlusioni intestinali (25%). Il dolore è riportato più raramente come indicazione alla sedazione palliativa (5%).

Per quanto la sofferenza psicologica, in particolare alla fine della vita, meriti un approccio terapeutico palliativo, la scelta di sedare un paziente sofferente psicologicamente è più problematica rispetto a quella motivata da sintomi fisici.

Verifica dell'appropriatezza

In tutte le situazioni cliniche sopra citate, è di fondamentale importanza verificare l'effettiva refrattarietà di un sintomo prima di avviare la sedazione palliativa. Da tale giudizio dipende sia l'appropriatezza clinica sia quella etica della scelta.

Ricerca del consenso

La decisione di iniziare una sedazione palliativa dovrebbe far parte di un percorso effettuato tra paziente, familiari ed eventualmente altre persone care e l'equipe dei curanti. Per quanto possibile, la decisione dovrebbe essere condivisa tra la maggior parte dei soggetti coinvolti.

Il paziente deve essere messo al corrente sugli aspetti essenziali della sedazione, allo scopo di ottenerne il consenso; la comunicazione deve tenere conto del suo grado di comprensione e della sua tolleranza emotiva e deve essere chiara e completa. Essa può aiutare a chiarire dubbi e ambiguità sia sul piano etico sia su quello clinico. In particolare, è opportuno indicare al malato e alla sua famiglia cosa è la sedazione palliativa, le ragioni e il momento in cui è attuata, come è somministrata, quali conseguenze comporta e la sua durata.

Un buon controllo della sofferenza terminale permette ai familiari di affrontare più serenamente il percorso, riduce il rischio di un lutto patologico e previene il burn out dell'equipe. Se il paziente non è mentalmente capace o non desidera essere coinvolto nella decisione, da un punto di vista etico valgono le dichiarazioni o direttive anticipate, di cui tengono conto i sanitari ai quali competono sul piano giuridico le decisioni. In assenza di tali disposizioni anticipate, sono i sanitari che assumono le decisioni, ricorrendo al giudizio sostitutivo, basato sulla volontà e sui desideri espressi in precedenza dal paziente. In situazioni di emergenza si ricorre al criterio del migliore interesse del malato: processo decisionale effettuato dai sanitari attuando un bilancio tra i benefici attesi e gli oneri previsti dal trattamento terapeutico.

Sedazione e monitoraggio

La letteratura non riporta un consenso univoco sul grado di sedazione da attuare; vi sono indicazioni per le quali inizialmente sarebbe consigliata una sedazione superficiale, per passare a una più profonda nei casi in cui con quella superficiale non si raggiunga lo scopo di alleviare la sofferenza. Una volta raggiunto il grado di sedazione desiderato, il paziente verrà rivalutato più volte al giorno per eventuali modifiche.

la sedazione palliativa - il processo decisionale





LE ULTIME 24 ORE DI VITA

Nelle fasi terminali, quando il malato comincia a perdere lucidità, molte terapie necessitano di revisione e razionalizzazione:

- per il venir meno della via orale
- per ridurre al minimo i farmaci somministrati
- per limitare la prescrizione dei farmaci al controllo dei sintomi disturbanti.

Anche le vie di somministrazione devono essere quelle meno disagiati per il paziente (per esempio via sottocutanea, o endovenosa se in regime di ricovero).

La decisione di non iniziare nuovi trattamenti, come di limitare i trattamenti in atto, è distinta da quella di attuare la sedazione palliativa, anche se molto spesso tali circostanze sono associate.

Altri interventi importanti sono:

- monitorare attentamente e frequentemente l'efficacia della terapia e provvedere tempestivamente alla sua modulazione. Peraltro, la disponibilità dei medici (palliatori o di famiglia, ecc.) a intervenire prontamente e un'intensificazione del nursing rassicurano i familiari e permettono una più adeguata assistenza al malato
- fornire ai familiari tutte le informazioni relative all'avvicinarsi del momento della morte e gli strumenti utili per poter mantenere il controllo di ciò che accade
- in contesti domiciliari, addestrare i familiari al monitoraggio dei sintomi, alla somministrazione della terapia al bisogno e alla segnalazione di eventi avversi e istruirli su come far intervenire i sanitari reperibili
- in caso di assistenza domiciliare integrata, prevedere, a integrazione delle visite domiciliari da parte dell'equipe

di cure palliative, un frequente contatto telefonico con i palliatori, finalizzato a fugare dubbi e paure ed evitare il senso di abbandono

- in hospice o in altri ambiti istituzionali, esplicitare un piano assistenziale e terapeutico individualizzato.

Alimentazione e idratazione nelle ultime fasi della vita

Un problema a parte, che merita analogo attenzione, è rappresentato dall'alimentazione e dall'idratazione del malato nelle ultime fasi della vita.

Studi clinici relativi al desiderio di bere e di mangiare in prossimità della morte sono limitati, ma suggeriscono che l'idratazione in un paziente morente non influenza né la sopravvivenza né il controllo dei sintomi; viceversa può costituire un'intrusione non necessaria.

Sete o sensazione di bocca asciutta nel paziente terminale possono essere causate dai farmaci; in questi casi, è improbabile che l'idratazione artificiale possa alleviare questi sintomi. È responsabilità dell'equipe clinica valutare l'utilità dell'idratazione nel singolo paziente, soppesando benefici e svantaggi. Coloro che assistono il paziente spesso esprimono la loro opinione in merito alla mancanza di alimentazione e idratazione e gli operatori sanitari non dovrebbero subordinare l'interesse del paziente all'ansia dei familiari, che va comunque gestita. In generale, nutrizione e idratazione dovrebbero discendere da una prescrizione e avere quindi motivazioni di ordine clinico e non assistenziale.



MODALITÀ DI PRESCRIZIONE
E FORNITURA DEI FARMACI DI SCELTA
NELLE CURE PALLIATIVE

PRESCRIZIONE DEGLI ANALGESICI OPIACEI PER LA TERAPIA DEL DOLORE

Alcuni importanti provvedimenti normativi di questi ultimi anni hanno contribuito a semplificare la prescrizione di medicinali stupefacenti per la terapia del dolore. I più significativi sono la Legge 8 febbraio 2001, n. 12 *“Norme per agevolare l’impiego dei farmaci analgesici oppiacei nella terapia del dolore”*, il D.M. 10.03.2006 *“Approvazione del nuovo ricettario unificato per la prescrizione degli stupefacenti”* e il D.M. 18 aprile 2007 *“Aggiornamento e completamento delle tabelle contenenti l’indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope e relative composizioni medicinali”*.

La svolta definitiva, tuttavia, per agevolare ed incoraggiare la prescrizione in tale ambito è stata presa con un provvedimento d’urgenza del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali (Ordinanza 16 giugno 2009) nella previsione di una revisione sistematica dell’intero corpo normativo (D.P.R. 309/90 - Testo Unico Stupefacenti).

Dal momento che un forte limite alla prescrizione era rappresentato dall’obbligo di utilizzare un ricettario “speciale” da compilare in modo rigido, il nuovo provvedimento introduce, per la maggior parte dei medicinali analgesici stupefacenti, l’impiego della semplice ricetta da rinnovare volta per volta (RNR) o della ricetta del Servizio sanitario nazionale (SSN), riservando l’impiego della ricetta ministeriale alle sole formulazioni iniettabili e alle forme orali dei principi attivi utilizzabili anche per la disassuefazione.

Attualmente i medicinali analgesici oppiacei per la terapia del dolore (buprenorfina, codeina, diidrocodone, fentanyl, idrocodone, idromorfone, metadone, morfina, ossicodone, ossimorfone), definiti in uno specifico elenco (**allegato III bis**), sono collocati nelle sezioni A o D della Tabella II del D.P.R. 309/90, che individua le sostanze stupefacenti con

attività farmacologica, e sono assoggettati alle modalità di prescrizione delineate di seguito.

Prescrizione dei medicinali analgesici inclusi nell'allegato III bis - Tabella II sez. A

I medicinali inclusi in questa sezione (stupefacenti ad uso parenterale, come morfina e buprenorfina fiale, e le forme orali di metadone e buprenorfina) sono prescritti con il ricettario ministeriale **“a ricalco”** o **autocopiante** in triplice copia.

La ricetta deve contenere: cognome e nome dell'assistito, dose, posologia e modo di somministrazione del medicinale, indirizzo e numero di telefono professionali del medico, timbro personale e firma del prescrittore, in originale solo sulla prima copia.

La ricetta può contenere fino a un massimo di 30 giorni di terapia e può comprendere fino a due medicinali diversi o due dosaggi di uno stesso medicinale (per esempio morfina 10 e 20 mg fiale).

Dal momento che il farmacista, in caso di prescrizioni che superino i 30 giorni di terapia, non può operare una riduzione dei quantitativi da consegnare, se non a seguito di correzione della ricetta da parte del medico, è importante che la prescrizione rispetti il fabbisogno terapeutico massimo indicato per non creare disagio agli assistiti.

In caso di prescrizione a carico del SSN, il medico consegna all'assistito le tre copie della ricetta: l'originale è destinata alla farmacia per lo scarico dal registro stupefacenti, la seconda copia è destinata al SSN e la terza copia è trattenuta dall'assistito, quale documento giustificativo del possesso, ed è eliminata ad esaurimento delle confezioni. Per le prescrizioni in regime privato il medico omette di consegnare la copia SSN.

Approvvigionamento del ricettario “a ricalco”.

I medici che operano in provincia di Trento si approvvigionano del ricettario ministeriale a ricalco nelle unità operative di assistenza primaria (UOAP) dei distretti sanitari; per i medici dipendenti o convenzionati, il ritiro avviene previa presentazione di documento di riconoscimento e compilazione di un apposito modulo; per i medici che operano in regime privato con l'ulteriore presentazione di una autodichiarazione dell'attività prestata in provincia di Trento.

Prescrizione dei medicinali analgesici inclusi nell'allegato III bis - Tabella II sez. D

I medicinali inclusi in questa sezione (formulazioni diverse dalle parenterali di morfina, fentanyl, ossicodone, idromorfone, formulazione transdermica di buprenorfina e talune associazioni con altri principi attivi non stupefacenti come codeina o ossicodone + paracetamolo) sono prescritti con ricetta medica da rinnovarsi volta per volta (RNR) o in caso di prescrizione in regime SSN, con il relativo ricettario. Analogamente alla ricetta a ricalco, la ricetta SSN può contenere un fabbisogno terapeutico fino a 30 giorni di terapia. Il medico, per propria comodità, può continuare comunque ad utilizzare il ricettario ministeriale anche per i farmaci di questa sezione (per esempio in caso di contemporanea prescrizione di medicinali della sezione A, che richiedono obbligatoriamente tale ricettario).

Prescrizione dei medicinali stupefacenti inclusi nella tabella II, sezione E.

I medicinali stupefacenti inseriti nella tabella II, sezione E (per esempio benzodiazepine), sono prescritti con ricetta medica ripetibile (RR) valida 30 giorni dalla data del rila-

scio. Nel periodo di validità la ricetta è ripetibile per tre volte. L'indicazione in ricetta di un quantitativo superiore a uno (per esempio due confezioni) esclude la ripetibilità, e la ricetta è spedita dal farmacista nel quantitativo riportato.

Fornitura di medicinali dell'allegato III bis in assistenza domiciliare integrata.

Il personale che opera nei distretti sanitari o nei servizi territoriali o negli ospedali accreditati dalle aziende sanitarie è autorizzato a consegnare al domicilio dei pazienti affetti da dolore severo in corso di patologia neoplastica o degenerativa le quantità terapeutiche dei farmaci dell'allegato III bis, purché la consegna sia accompagnata da certificazione medica, che ne prescriva la posologia e l'utilizzazione nell'assistenza domiciliare.

Fornitura in dimissione.

Allo scopo di non creare disagio agli assistiti in **dimissione dal ricovero ospedaliero** con indicazione per la terapia del dolore, è consentito che:

- al paziente sia consegnata “la quantità di medicinale necessaria per continuare la terapia”; se il medicinale è oggetto di registrazione, il quantitativo fornito sarà scaricato dal registro di carico e scarico delle unità operative (D.M. 3 agosto 2001).
- al paziente siano forniti direttamente dalla struttura sanitaria i farmaci per la terapia del dolore necessari per “un primo ciclo di terapia” (L. 405/2001)

I medici specialisti che operano nelle strutture aziendali sono tenuti a prescrivere direttamente la terapia del dolore sul ricettario a ricalco o del SSN, per il ritiro tempestivo nelle farmacie aperte al pubblico.

ASSISTENZA FARMACEUTICA AGGIUNTIVA - CONCEDIBILITÀ FARMACI SSP

Nonostante il SSN assicuri a proprio carico la maggior parte dei medicinali essenziali per il trattamento dei pazienti in cure palliative/terminali, esistono tuttavia alcuni farmaci o formulazioni o dosaggi che, pur essendo indispensabili, rimangono a carico dell'assistito (per esempio benzodiazepine).

Tali “bisogni terapeutici” iniezioni, nella nostra provincia trovano risposta tramite l’“assistenza farmaceutica aggiuntiva”, una prestazione integrativa dei livelli essenziali di assistenza nazionale.

In provincia di Trento, infatti, i medicinali non concedibili SSN possono essere concessi a carico del Servizio sanitario provinciale (SSP) per i cittadini affetti da gravi patologie e in assenza di alternative terapeutiche. La rimborsabilità è concessa in base a criteri di efficacia, sicurezza e appropriatezza. È prevista inoltre la possibilità di autorizzare la concedibilità di medicinali per indicazioni terapeutiche non autorizzate (uso *off label*), nei casi in cui l'utilizzo sia riconosciuto e validato dalla comunità scientifica.

Le richieste di concedibilità, corredate da idonea documentazione per la valutazione, sono inoltrate dal medico curante dell'assistito ai distretti sanitari e sono quindi esaminate da un apposito gruppo tecnico. In caso di parere positivo, il distretto rilascia l'autorizzazione ai fini della prescrizione a carico del SSP. Ciascuna autorizzazione è contrassegnata da un numero identificativo che il medico riporta sulla ricetta, per consentirne la spedizione in farmacia in regime SSP.

Allo scopo di semplificare e velocizzare l'accesso ai farmaci non concedibili, APSS ha previsto, in caso di rinnovo delle autorizzazioni, e per talune condizioni cliniche specifiche (per esempio pazienti in ADI), la possibilità che

i distretti autorizzino direttamente alcune tipologie di farmaci (box).

Pazienti in ADI

Per i pazienti in assistenza domiciliare integrata (ADI - ADI CP) è previsto che i distretti sanitari autorizzino direttamente un “elenco di farmaci” predefinito e validato dal gruppo tecnico in collaborazione con i medici dei servizi cure palliative e delle unità operative di assistenza primaria - UOAP. Nei farmaci dell’elenco (vedi appendice 1) sono compresi: benzodiazepine, lassativi, procinetici, anti-nausea, antidolorifici, ecc.

All’interno dell’elenco il medico curante può individuare/variare la terapia adattandola nel tempo, senza dover richiedere continue modifiche dell’autorizzazione.

Per i medicinali non contemplati nell’elenco, la richiesta di autorizzazione è inoltrata al gruppo tecnico preposto.

FARMACI H OSP 1 E H OSP 2

Negli ultimi anni i contesti assistenziali hanno subito importanti modifiche organizzative. L’area della terapia intensiva e della criticità diagnostica è stata riservata all’ospedale, mentre la gestione della cronicità è stata riservata al territorio. Tale nuovo assetto ha reso indispensabile l’utilizzo, anche al domicilio del paziente, di medicinali prima riservati alle sole strutture sanitarie.

Allo scopo di consentire la continuità di cura “ospedale-territorio” in condizioni di sicurezza per i pazienti, l’autorità regolatoria nazionale (Agenzia italiana del farmaco - AIFA) ha recentemente rivisto le modalità di fornitura dei medicinali di utilizzo ospedaliero (denominati H OSP).

Sulla base della nuova riclassificazione in farmaci H OSP 1 e H OSP 2, la provincia di Trento ha previsto che:

- i farmaci H OSP 1 possono essere utilizzati nell'ambito dell'assistenza domiciliare integrata - cure palliative (ADI - CP), un contesto che comprende pazienti particolarmente critici per i quali il ricovero potrebbe rivelarsi negativo per la qualità di vita; il loro utilizzo è limitato ai casi di insostituibilità con farmaci altrimenti classificati e normalmente reperibili sul territorio
- i farmaci H OSP 2 possono essere utilizzati in regime di assistenza domiciliare integrata (ADI), un contesto semi-strutturato in cui le competenze cliniche e assistenziali sono coordinate in una rete, e a domicilio del paziente, in particolare quando la tipologia/via di somministrazione del medicinale siano compatibili con tale impiego e sia previsto l'accesso periodico e programmato del paziente alla struttura ospedaliera prescrivente, per il monitoraggio della sicurezza ed efficacia (per esempio pazienti oncologici, ecc.).

Prescrizione: la prescrizione di farmaci H OSP è riservata alle unità operative/servizi delle discipline specialistiche di riferimento dell'APSS, tramite rilascio di un apposito "piano di trattamento con farmaci H OSP", valido per una terapia della durata massima di sei mesi (utilizzato anche per l'erogazione diretta dei medicinali).

Il medico che prescrive medicinali di classe H OSP deve tenere conto della specificità del setting nel quale i farmaci sono utilizzati, che può prevedere la presenza dei professionisti dell'assistenza e dei medici curanti in tempi e modi diversi. Nell'ambito dell'assistenza domiciliare integrata, per esempio, le informazioni relative alla terapia, agli eventuali effetti avversi, alle modalità di utilizzo di medicinali H OSP devono essere condivise con i medici che

seguono il paziente (MMG, infermiere, familiari).

Nei contesti in cui i farmaci sono invece utilizzati al semplice domicilio, il paziente deve essere addestrato al corretto impiego dei medicinali e deve essere informato sui potenziali rischi che comporta il loro impiego, con la raccomandazione di comunicare tempestivamente al curante (specialista o medico di medicina generale) ogni reazione avversa. Lo specialista deve informare adeguatamente, tramite apposita modulistica, il curante dell'assistito affinché possa collaborare nel monitoraggio degli eventi avversi.

La previsione di un piano di trattamento specifico per la prescrizione/erogazione di farmaci H OSP e l'obbligo di informativa al medico di famiglia, origina dalla necessità di garantire che la somministrazione in ambito extra ospedaliero avvenga in condizioni di sicurezza e che la sussistenza di tali condizioni sia regolarmente verificata e attestata.

Fornitura: l'APSS provvede direttamente tramite le proprie strutture all'erogazione dei farmaci H OSP per utilizzo extra ospedaliero.

UTILIZZO OFF LABEL DEI MEDICINALI

L'utilizzo dei medicinali fuori dalle indicazioni autorizzate (*off label*) è disciplinato dalla normativa "Di Bella" del 1998. Questa prevede che un medico, in mancanza di alternative terapeutiche e sotto la sua personale responsabilità, possa utilizzare un medicinale autorizzato per altre indicazioni terapeutiche, purché l'utilizzo sia supportato da letteratura scientifica o protocolli accreditati e purché sia acquisito il consenso informato del paziente. La prescrizione *off label* non può essere posta a carico del SSN, se non eccezionalmente all'interno delle strutture sanitarie e limitatamente all'utilizzo *ad personam*. In provincia di Trento, l'utilizzo di un medicinale *off label* al di fuori

delle strutture sanitarie, può essere autorizzato dall'apposito **gruppo tecnico** che valuta i medicinali ai fini della concedibilità SSP, ossia come prestazione farmaceutica aggiuntiva (vedi capitolo specifico).



Appendice 1

Farmaci assicurati dal SSP ai pazienti in assistenza domiciliare integrata	
soluzioni nutrizionali a uso parenterale	soluzioni elettrolitiche iniettabili
soluzioni a base di aminoacidi o di idrolisati proteici emulsioni lipidiche al 10 o al 20% soluzioni a base di carboidrati (qualsiasi concentrazione)	soluzioni isotoniche (soluz. fisiologiche) fiale e fleb. soluzioni elettrolitiche per fleboclisi soluzioni elettrolitiche additive (concentrate) fiale soluzioni di elettroliti associati a carboidrati fleb.
anestetici locali per cateterismo	anestetici locali ad uso parenterale
lidocaina al 2,5%	lidocaina cloridrato fiale - GEN bupivacaina cloridrato fiale - GEN bupivacaina cloridrato fiale con adrenalina mepivacaina cloridrato fiale, +/- adrenalina - GEN ropivacaina fiale
cortisonici iniettabili	preparati per uso topico a base di enzimi proteolitici soli o in associazione
metilprednisolone fiale im/ev idrocortisone fiale im/ev	collagenasi, anche in associazione con cloramfenicolo fibrinolisi + dornase alfa
preparati analgesici	lassativi per uso orale e rettali
paracetamolo + codeina cp effervescenti/buste paracetamolo orale - GEN paracetamolo parenterale paracetamolo + tramadolo orale	ammorbidenti/emollienti feci: paraffina liquida; microclismi di sodio lauril solfoacetato/sodio citrato/sorbitolo osmotici: lattulosio sciroppo e buste - GEN lattilolo sciroppo e buste; macrogol in associazione salina; macrogol; sodio fosfato soluzione rettale; glicerolo supposte e microclismi di contatto: senna orale; sodio picosolfato orale; bisacodile orale e rettale
dexpanthenolo per uso parenterale	tetracosactide iniettabile
antinfettivi intestinali	benzodiazepine orali
amfotericina sosp. orale	alprazolam, bromazepam, diazepam, delorazepam, lorazepam, triazolam, zolpidem - GEN
antisetretivi/antispastici	baclofene 10 mg orale
scopolamina transdermica, butilscolamina orale	
preparati per l'igiene del cavo orale	mucolitici
benzidamina collutorio e nebulizzatore miconazolo topico	acetilcisteina compresse effervescenti e fiale - GEN ambroxol sciroppo, compresse e fiale - GEN
antitussivi	procinetici
diidrocodina	metoclopramide orale e spray nasale, alizapride orale
antidiarroici	antipsicotici-neurolettici
loperamide orale - GEN	promazina orale e fiale

Note: Per i medicinali non coperti da brevetto (contrassegnati dalla sigla GEN), il medico è tenuto a prescrivere i corrispondenti medicinali "generici".

Appendice 2

ELENCO FARMACI/DOSAGGI CITATI NEL TESTO*				
PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA E DOSAGGIO	SPECIALITÀ**	TIPO RICETTA	CONCEDIBILITÀ
acido pamidronico	15 - 30 - 60 - 90 mg fiale iv	Pamidronato, Aredia, Amidrox	OSP1/OSP 2	H
acido zoledronico	4 mg fiale iv	Zometa	OSP 2	H
aciclovir	200 - 400 - 800 mg cpr sosp 8%	Aciclovir, Cycloviran, Zovirax	RR	A 84
	fiale 250 mg sol. inf.	Sanavir	RR	A 84
	crema 5%	Aciclovir, Cycloviran, Zovirax	RR	C-bis
aloperidolo	1 - 5 mg cpr 0,2% - 1% gtt	Haldol, Serenase	RR	A
	2 - 5 mg/ml fiale im e iv	Serenase, Haldol	RNR	A
	50 mg/ml fiale	Haldol Decanoas	RNR	A
alprazolam	0,25 - 0,5 - 1 mg cpr 0,75 mg/ml gtt	Alprazolam, Xanax, Frontal	RR	C E-ADI
amitriptilina	10 - 25 mg cpr	Adepril	RR	A
	40 mg/ml gtt	Laroxyl	RR	A
baclofene	10 mg cpr	Lioresal	RR	C E-ADI
	25 mg cpr	Lioresal	RR	A
betametasona	0,5 - 1 mg cpr eff 1,5 - 4 mg fiale	Bentelan	RR	A
bisacodile	5 mg cpr 10 mg supp	Dulcolax, Alaxa	OTC	C-bis E-ADI
bromazepam	1,5 - 3 - 6 mg cp 0,25% gtt	Bromazepam, Lexotan	RR	C E-ADI
bupivacaina	0,25% - 0,50% - 1% fiale	Bupivacaina, Marcaina	RNR	C E-ADI
buprenorfina	0,2 mg cpr 0,3 mg fiale	Temgesic	RMR	A
	20 - 30 - 40 mg cerotti TD	Transtec	RNR	A
carbamazepina	200 - 400 mg cpr e cpr RP	Carbamazepina, Tegretol	RR	A
ciproheptadina	4 mg cpr scp	Periactin	RR	C
citalopram	20 - 40 mg cpr 40 mg/ml git	Citalopram, Elopram, Seropram	RR	A
clobazam	10 mg cpr	Frisium	RR	C

PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA E DOSAGGIO	SPECIALITÀ**	TIPO RICETTA	CONCEDIBILITÀ
clonazepam	0,5 - 2 mg cpr 2,5 gtt	Rivotril	RR	A
clonidina	2,5 - 5 mg cerotti TTS 300 mcg cpr	Catapresan	RR	A
	150 mcg cpr	Catapresan	RR	C
clorpromazina	25 - 100 mg cpr 40 mg/ml gtt	Largactil	RR	A
	50 mg fiale	Largactil	RNR	A
	25 mg fiale	Clorpromazina	RNR	C
codeina + paracetamolo	30 mg + 500 cpr	Coefferalgan	RNR	A
	20 mg + 400 supp 10 mg + 400 cpr	Lonarid	RNR	C
	30 mg + 500 cpr eff, buste	Tachidol, Coefferalgan	RNR	C E-ADI
colestiramina	4g buste	Questran	RR	A
dantrolene sodico	25 - 50 mg cpr	Dantrium	RR	A
delorazepam	0,5 - 1 - 2mg cpr 1mg/ml gtt	Delorazepam, En	RR	C E-ADI
desametasone	0,75 mg cpr	Decadron	RR	A
	0,5 mg cpr	Decadron	RR	C
	4 - 8 mg fiale	Soldesam	RR	A
destrometorfano	1,5% gtt 0,3% scp 7,5 mg cpr	Destrometorfano	SOP	C-bis
diazepam	2 - 5 - 10 mg cpr 0,5% gtt	Diazepam, Valium, Vatran	RR	C E-ADI
	10 mg fiale	Diazepam, Valium	RNR	A
diclofenac	50 - 75 -100 - 150 mg cpr	Diclofenac, Dicloream, Voltaren	RR	A 66
	75 mg fiale	Diclofenac, Dicloream, Voltaren	RR	A
	100 sup	Diclofenac, Dicloream, Voltaren	RR	C
diidrocodeina	1% gtt	Paracodina	RR	A 31 E-ADI
dimeticone	40 - 80 -120 mg cpr 80 mg sol os	Mylicon, Simecrin	SOP	C-bis

PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA E DOSAGGIO	SPECIALITÀ**	TIPO RICETTA	CONCEDIBILITÀ
docusato di sodio + sorbitolo	Clismi 120 ml	Macrolax, Sorbiclis	OTC	C-bis E-ADI
domperidone	10 - 20 mg cpr 10 - 20 mg buste scp 60 mg supp	Domperidone, Motilium, Peridon	RR	C
duloxetina	30 - 60 mg cp	Cymbalta, Xeristar	RR	A A 4
enzimi pancreatici	10.000 e 25.000 UI cps	Creon, Pancrex	RR	A5
fenobarbitale	50 - 100 mg cpr	Fenobarbital, Luminale, Gardendale	RNR	A
	200 mg fiale	Fenobarbital, Luminale	RNR	A
fenitoina	100 mg cpr	Dintoina	RR	A
fentanyl	12 - 25 - 50 - 75 - 100 mcg cerotti TD	Fentanyl, Durogesic	RNR	A
	200, 400, 600, 800, 1200, 1600 mcg past orosolubili	Actiq	RNR	A
fexofenadina	120 - 180 mg cpr	Telfast	RR	A 89
fluconazolo	100 - 150 - 200 mg cpr 50 mg sosp	Fluconazolo, Diflucan	RR	A
	50 mg cp 5mg/g gel	Fluconazolo, Diflucan	RR	C
flunitrazepam	1 mg cpr	Roipnol, Valsera	RMR	C
fluoxetina	20 mg cpr 20 mg/ml gtt	Fluoxetina, Prozac	RR	A
gabapentin	100 - 300 - 400 mg cpr	Gabapentin, Neurontin	RR	A A 4
gel per mucosite	gel anestetico + itraconazolo, calcio levofolinato, sucralfato, retinolo			PREP. GAL. OSP
granisetron	1 - 2 mg cpr 3 mg fiale	Kytril	RR	A 57
ibuprofene	400 - 600 mg cpr 400 - 600 buste	Brufen, Subitene	RR	A 66
idromorfone	8, 16, 32 mg cpr RP	Jurnista	RNR	A
iodio povidone	10 % sol. cut	Betadine, Braunol	OTC	C-bis

PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA E DOSAGGIO	SPECIALITÀ**	TIPO RICETTA	CONCEDIBILITÀ
ipratropio	0,025% sol. neb.	Atem	RR	A
itraconazolo	100 mg cpr 10 mg/ml sol. os	Itraconazolo, Sporanox, Triasporin	RR	A
Joscina butilbromuro	20 mg/ml fiale	Buscopan	RR	A
ketorolac	30 mg fiale	Lixidol, Toradol	RNR	A
	10 mg cpr 20 mg/ml gtt 10 mg fiale	Lixidol, Toradol	RNR	C
lamotrigina	5 - 50 - 100 - 200 mg cpr orodispersibili	Lamictal, Lamotrigina	RR	A
lansoprazolo	15 - 30 mg cpr	Lansoprazolo, Lansox, Limpidex	RR	A 1 A 48
lattitolo	scp - buste - polvere	Portolac	OTC	C-bis E-ADI
lattulosio	scp - buste	Lattulosio, Laevolac	SOP/OTC	C-bis E-ADI
levetiracetam	0,5 - 1g cpr 100 mg/ml sol os	Keppra	RR	A
levomepromazina	25 - 100 mg cpr	Nozinan	RR	A
lidocaina gel (gel anestetico)	lidocaina 2% in carbossimetil cellulosa			PREP.GALENICHE ESSENZIALI
loperamide	2 mg cpr	Loperamide, Dis-senten, Imodium	SOP/OTC	C-bis E-ADI
lorazepam	1 - 2,5 mg cpr gtt	Lorazepam, Control, Tavor	RR	C E-ADI
macrogol	4 g - 10 g - 14,6 g buste	Paxabel, Macro P	RR	C E-ADI
macrogol + sodio bicarbonato, sodio cloruro, potassio cloruro	buste	Movicol, Selg	RR	C E-ADI
magnesio idrossido	polvere	Magnesia San Pellegrino, Sella	OTC	C-bis
medrossi progesterone	500 - 1000 mg cpr 250 mg cpr	Farlutal, Provera	RNR	A 28

PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA E DOSAGGIO	SPECIALITÀ**	TIPO RICETTA	CONCEDIBILITÀ
metadone	1 - 3 - 5 mg/ml sol os	Metadone	RMR	A
	10 mg fiale	Eptadone	OSP 1	H
metilnaltrexone	12 mg fiale	Relistor	RR	A/90
metilprednisolone aceponato	4 - 16 mg cpr	Medrol, Urbason	RR	A
metilprednisolone acetato	40 mg fiale	Depo-Medrol	RR	A
metilprednisolone emisuccinato	20 - 40 - 250 mg fiale	Urbason solubile, Solumedrol, Supresol	RR	C E-ADI
	125 - 500 - 1000 - 2000 mg fiale	Solumedrol	RR	A
metoclopramide	10 mg fiale	Plasil	RR	A
	10 mg cpr 10 mg scp	Metoclopramide, Plasil	RR	C E-ADI
	10 - 20 mg spray nasale	Pramidin	RR	C E-ADI
metronidazolo	250 mg cpr 500 mg fiale iv	Metronidazolo, Flagyl	RR	A
miconazolo topico	2% gel orale	Daktarin, Micotef	RR	C E-ADI
midazolam	5 - 15 mg fiale	Midazolam, Ipnovel	OSP 1	C
morfina cloridrato	10 - 20 - 50 mg fiale	Morfina cloridrato	RMR	A
morfina solfato	10 - 30 - 60 - 100 - 200 mg cpr RP	Ms Contin, Twice	RNR	A
	10 mg - 30 mg sol. os 5 ml 20 mg/ml sol. os 20 ml scp 2mg/ml 100ml	Oramorph	RNR	A
naloxone	0,4 mg/ml fiale	Narcan	SOP	A
neostigmina	0,5 mg fiale	Intrastigmina	RR	A
nistatina	100.000 U.I./ml sosp	Mycostatin	RR	A
octreotide	0,05 - 0,1 - 0,5 - 1 mg/ml fiale 10 - 20 - 30 mg fiale LAR	Octreotide, Sandostatina, Longastatina	RR	A 40
olanzapina	2,5 - 5 - 10 mg cpr	Zyprexa	RR	A/P
olio paraffina	emul. os 200 g	Paraffina	SOP	C-bis E-ADI

PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA E DOSAGGIO	SPECIALITÀ**	TIPO RICETTA	CONCEDIBILITÀ
omeprazolo	40 mg fiale	Omeprazen, Antra, Losec	OSP 1	H
	10 - 20 mg cpr	Omeprazolo, Omeprazen, Antra, Losec	RR	A 1 A 48
ondansetron	4 - 8 mg cpr e cpr orodisp 4mg - 8mg fiale 16 mg supp	Zofran	RR	A 57
ossicodone	20 - 40 - 80 mg cpr	Oxycontin	RNR	A
	5 - 10 mg cpr	Oxycontin	RNR	A
ossicodone + paracetamolo	5 - 10 mg + 325 mg cpr	Depalgos	RNR	A
	20 mg + 325 mg cpr	Depalgos	RNR	A
oxazepam	15 - 30 mg cpr 1,5% gtt	Serpax, Limbial	RR	C
oxcarbazepina	300 - 600 mg cpr	Oxcarbazepina, Tolep	RR	A
paracetamolo	500 - 1g cpr e cpr eff. 300 - 500 mg buste 0,6 - 1g supp 10% gtt	Paracetamolo, Acetamol, Efferalgan, Sanipirina, Tachipirina	RR	C E-ADI
	10 mg/ml fiale	Perfalgan	RR	C E-ADI
paroxetina	20 mg cpr 10 mg/ml os sol. 2 mg/ml os sosp.	Paroxetina, Sereupin, Seroxat	RR	A
prednisone	5 - 25 mg cpr	Deltacortene	RR	A
pregabalin	25 - 75 - 150 - 300 mg cpr	Lyrica	RR	A A 4
	50 - 100 - 225 mg cpr	Lyrica	RR	C
proclorpromazina	5 mg cpr 10 mg supp	Stemetil	RR	C
promazina	4% gtt 50 mg fiale	Talofen	RR	C E-ADI
propofol	10 - 20 mg/ml fiale	Propofol, Diprivan	OSP 1	H
quetiapina	25 - 100 - 200 - 300 mg cpr	Seroquel	RR	A/P
risperidone	1 - 2 - 3 - 4 mg cpr 1mg/ml gtt	Risperidone, Risperdal, Belivon	RR	A/P

PRINCIPIO ATTIVO	FORMA FARMACEUTICA E DOSAGGIO	SPECIALITÀ**	TIPO RICETTA	CONCEDIBILITÀ
salbutamolo	20 mg aer. dos.	Ventolin	RR	A
	100 - 200 mcg polv. inal. scp 2 mg cpr eff.	Ventolin, Broncovaleas, Ventmax	RR	C
salmeterolo	25 mcg spray 50 mcg polv. inal.	Arial, Serevent, Salmeterdur	RR	A
scopolamina	1,5 mg cerotti TD	Transcop	SOP	C-bis E-ADI
sennosidi	cpr	Pursennid, Falquifax	SOP	C-bis E-ADI
sertralina	50 - 100 mg cpr	Sertralina, Zoloft	RR	A
	20 mg/ml sosp	Zoloft	RR	A
sodio valproato	200 - 500 mg cpr 300 - 500 mg cpr RP 100 - 250 - 500 - 750 - 1000 mg buste 200 mg/ml gtt	Sodio valproato, Depakin, Sodio valproato RP, Depakin Chrono	RR	A
soluzione per salivazione	Soluz.salina con carbossimetilcellulosa			PREP. GALENICHE ESSENZIALI
sucralfato	2 g buste 1 g cpr 20% sosp	Sucralfato, Sucralfin, Sucramal	RR	A
tiagabina	5 - 10 - 15 mg cpr	Gabitril	RR	A
tiotropio	18 mcg polvere inal.	Spiriva	RR	A
tramadolo	50 - 100 mg fiale 50 mg cp e cpr eff 100 mg/ml gtt 100 - 150 - 200 mg cpr SR	Tramadolo, Contramal, Prontalgin	RNR	A3
	100 mg supp.	Contramal	RNR	C
tramadolo + paracetamolo	37,5 + 325 mg cpr	Kolibri, Patrol	RNR	C E-ADI
topiramato	15 - 25 - 50 - 100 - 200 mg cpr	Topamax	RR	A
tropisetron	5 mg cps 2 mg - 5 mg fiale	Navoban	RR	A/57
vancomicina	250 mg cps	Vancomicina, Farmaciclina	RR	A
vancomicina	500 - 1000 mg fiale	Vancomicina, Farmaciclina	OSP 1	H
venlafaxina	37,5 cp 75 - 50 - 150 mg cp RP	Efexor, Faxine	RR	A

* i nomi commerciali riportati sono puramente indicativi; per l'elenco completo consultare l'Informatore farmaceutico aggiornato

** per i principi attivi non coperti da brevetto è riportata per prima la formulazione "generica"



Legenda

Regime di concedibilità

A	Medicinali concedibili dal SSN
A 3, 4, 66, 84, ecc.	Medicinali concedibili dal SSN nell'ambito delle condizioni stabilite dalla "Nota AIFA" corrispondente
P	Medicinali concedibili dal SSN su rilascio di piano terapeutico di centri o strutture sanitarie individuate
C	Medicinali non concedibili dal SSN; in provincia di Trento i farmaci in classe C possono essere concessi a carico del SSP come "prestazione farmaceutica aggiuntiva", previa apposita richiesta medica e rilascio di specifica autorizzazione
C-bis	Medicinali non concedibili dal SSN (farmaci di automedicazione); in provincia di Trento i farmaci in classe C-bis possono essere concessi a carico del SSP come "prestazione farmaceutica aggiuntiva", previa apposita richiesta medica e rilascio di specifica autorizzazione
E-ADI	Medicinali non concedibili dal SSN; in provincia di Trento tali medicinali sono compresi in un "elenco" autorizzabile, per i soggetti in ADI, a carico del SSP come "prestazione farmaceutica aggiuntiva" direttamente dal distretto
H	Medicinali concedibili a carico del SSN solo se utilizzati nell'ambito delle strutture sanitarie o se forniti direttamente dalle strutture sanitarie
PREP GAL. ESSENZIALI	Preparazioni galeniche magistrali con "significato terapeutico essenziale" concedibili a carico del SSP (Formulario galenico APSS)
PREP GAL. OSP	Preparazioni galeniche magistrali allestite dalle farmacie ospedaliere per fornitura diretta

Regime di fornitura

RMR	Medicinali soggetti a ricetta ministeriale a ricalco (tabella II, sezione A, del DPR 309/90)
RNR	Medicinali soggetti a ricetta medica da rinnovare di volta in volta
RR	Medicinali soggetti a ricetta medica ripetibile (10 volte in sei mesi; 3 volte in un mese per i medicinali stupefacenti tabella II, sezione E, del DPR 309/90)
OSP 1	Medicinali utilizzabili in ambito ospedaliero. In provincia di Trento i medicinali OSP 1 possono essere utilizzati al domicilio del paziente in ADI-CP; la prescrizione è riservata alle unità operative/servizi dell'APSS, la fornitura è diretta e l'impiego prevede il coordinamento con il medico curante
OSP 2	Medicinali utilizzabili in ambito ospedaliero o extraospedaliero secondo le disposizioni regionali. In provincia di Trento i medicinali OSP 2 possono essere utilizzati nei pazienti in ADI e al "domicilio" del paziente; la prescrizione è riservata alle unità operative/servizi dell'APSS, la fornitura è diretta e l'impiego richiede l'addestramento del paziente e l'informazione al medico curante
OTC	Medicinali non soggetti a ricetta medica (automedicazione) e soggetti a pubblicità al pubblico
SOP	Medicinali non soggetti a ricetta medica (automedicazione) non soggetti a pubblicità
OFF LABEL	In provincia di Trento, l'utilizzo di un medicinale <i>off label</i> al di fuori delle strutture sanitarie, può essere autorizzato dall'apposito gruppo tecnico che valuta i medicinali ai fini della concedibilità SSP, ossia come prestazione farmaceutica aggiuntiva

Bibliografia

Trattamento farmacologico del dolore nel paziente terminale



- WHO. Cancer Pain Relief, second edition. With a guide to opioid availability. World Health Organization. Geneva, Switzerland 1996
- Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, Ripamonti C, De Conno F. Episodic (breakthrough pain) Consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2001
- Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129-134
- Hanks GW, De Conno F, Ripamonti C. et al. Morphine in cancer pain: modes of administration. Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. *BMJ* 1996; 312: 823-826
- Hanks GW, De Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, Mercadante S, Poulain P, Ripamonti C et al. Morphine and alternatives opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84/5: 587-93
- Andersen G, Christrup LL, Sjogren P, Hansen SH, Jensen NH. Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in cancer patients in chronic treatment with slow-release morphine. Abstracts, 9th World Congress on Pain. Seattle, IASP Press, 1999: 331
- Cherny NJ, Ripamonti C, Pereira J et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine. *J Clin Oncology* 2001; 19: 2542-54
- Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Groff L, Boffi R, Villari P, Gebbia V, Ripamonti C. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 19: 2898-2904
- Finn JW, Walsh TD, MacDonald N, Bruera E, Krebs LJ, Shepard KV. Placebo-blinded study of morphine sulphate sustained-release tablets and immediate-release morphine sulphate solution in outpatients with chronic pain due to advanced cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 967-72
- Ventafriidda V, Ripamonti C, De Conno F, Bianchi M, Panerai A. Antidepressants increase bioavailability of morphine in cancer patients. *The Lancet* 1987; 1204
- Bruera E, Fainsinger RL, Ripamonti C. Rapid hypnotic discontinuation in patients with advanced cancer. *Annals of Oncology* 1996; 7: 855-6
- Rovati LC, Sacerdote P, Fumagalli P, Bianchi M, Mantegazza P, Panerai AE. Benzodiazepines and their antagonists interfere with opioid-dependent stress-induced analgesia. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 36: 123-6
- Ripamonti C, Zecca E, Bruera E. An update on the clinical use of methadone for cancer pain. *Pain* 1997; 70: 109-115
- Ventafriidda V, Ripamonti C, Bianchi M. et al. A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain. *J Pain Symp Manage* 1986; 1: 203-207
- Ripamonti C, De Conno F, Groff L, Polastri D, Stavrakis A, Brunelli C. Switching from morphine to methadone in treating cancer pain. What is the equianalgesic dose ratio?
- Ripamonti C, Bruera E. CNS Adverse effects of opioids in cancer patients. Guidelines for treatment. *CNS Drugs* 1997; 8(1): 21-37.
- Ripamonti C, Dickerson ED. Gli oppioidi analgesici. In: Valutazione, diagnosi e trattamento del dolore da cancro. (Mercadante S, Ripamonti C, Eds). Masson 2001 cap. 6 pag. 69-91
- Ripamonti C. La rotazione degli oppioidi in presenza di effetti collaterali. In: Valutazione, diagnosi e trattamento del dolore da cancro. (Mercadante S, Ripamonti C, Eds). Masson 2001 cap. 7 pag. 92-101
- Ripamonti C, Zecca E. Vie alternative di somministrazione degli analgesici. In: Valutazione, diagnosi e trattamento del dolore da cancro. (Mercadante S, Ripamonti C, Eds). Masson 2001 cap. 18 pag. 241-257.
- Edzai et al. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13:254-61
- Ministero della Salute. www.ministerosalute.it/resources/static/primopiano/sollievo/opuscolo.doc
- Cherny NI, Portenoy RK in Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain*. (pp 1017-64). Churchill Livingstone, 2003.
- Foley KN in Bonica JJ, Ventafriidda V. *Advances in pain research and therapy* (pp 59-75). New York: Raven, 1979.
- Portenoy RK, Hagen NA. *Pain*. 1990;41:273-81.
- Cherny NI in Berger AM, Portenoy RK, Weissman DE. *Principles & practice of Palliative care and supportive oncology* (pp 36-38). Lippincot Williams & Wilkins, 2002.
- Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20:87-92.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Control of Pain in Patients with Cancer*. SIGN Publication No. 44, 2000.
- Twycross R. *Pain relief in advanced cancer*. Churchill Livingstone, 1995.
- AHCPR. *Management of Cancer Pain, Clinical Practice Guideline, Agency for Health Care Policy and Research*, 1994.
- WHO. *Cancer pain relief*. 2nd Edition. 1996.
- Wallenstein DJ, Portenoy RK in Berger AM, Portenoy RK e Weissman DE. *Principles & practice of Palliative care and supportive oncology* (pp. 84-97). Lippincot Williams & Wilkins, 2002.
- Hanks GW et al. *Br J Cancer*. 2001;84:587-93.
- Mercadante S, Ripamonti C. Valutazione, dia-

- gnosi e trattamento del dolore da cancro. Masson Milano, 2000.
- Zech DF, et al. *Pain* 1995;63:65-76.
- European Assn for Palliative Care, *Br J Cancer* 2001; 84(5):587-593).
- Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence Report/Technology Assessment: Number 35. 2001. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/canpainsum.htm>
- Wilder-Smith CH, et al. *Ann Oncol*. 1994;5:141-6.
- Brema F, et al. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1996;16:109-16.
- Bono AV, Cuffari S. *Drugs*. 1997;53 Suppl 2:40-9.
- Tramadol in Drug facts and comparison (pp 817-8)(aggiornamento gennaio 2000).
- Payne R in Berger AM, Portenoy RK, Weissman DE. Principles and practice of Palliative care and supportive oncology (pp 68-83). Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
- Sawe J, et al. *Clin Pharmacol Ther*, 1981; 30:629-635.
- Ripamonti C in *Cancer Pain* (pp 124-149). Cambridge University Press. 2003.
- Wiffen PJ et al. Oral morphine for cancer pain. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4.
- Porter J, Jick H. *NEJM* 1980;302:123.
- Inturrisi CE in Bruera ED, Portenoy RK. *Cancer Pain* (pp 111-23). Cambridge University Press. 2003.
- Sweeney C, Bruera DE in Bruera ED, Portenoy RK. *Cancer Pain*. Cambridge University Press. 2003.
- Jennings AL, et al. Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 3.
- Abernethy AP, et al. *BMJ* 2003;327:523-8.
- Twycross RG in Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain* (pp 1187-1214). Churchill Livingstone. 2003.
- Inturrisi CE, Hanks G in Doyle D, Hanks GWC, Macdonald N. *Oxford textbook of Palliative Medicine* (pp: 166-82). Oxford University Press, 1997.
- Levy MH. *N Engl J Med* 1996;335:1124-32.
- Weinberg DS et al. *Clin Pharmacol Ther*, 1998;44:335-42.
- Swanson G, et al. *J Clin Oncol*. 1989;7:1903-8.
- Hogan Q, et al. *Pain*. 1991;46:271-9.
- Kalso E et al. *Pain*. 1996;67:443-9.
- Ahmedzai S, Brooks D. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13:254-61.
- Van Seventer R et al. *Curr Med Res Opin*. 2003;19:457-69.
- Bohme K, Likar R. *The pain clinic* 2003. 15:193-202.
- Sittl R et al. *Clin Ther*. 2003;25:150-68.
- Coluzzi PH, et al. *Pain*. 2001;91:123-30.
- Cherny N et al. *J Clin Oncol*. 2001;19:2542-54.
- Del Favero A. Informazioni sui farmaci 2004; 28: 40-6.
- De conno et al. *Palliative Medicine* 2008;22:214-221
- Svensden KB, Andersen S, Arnason S, et al. *Eur J Pain*. 2005;9:195-206
- Dean M. *J Pain Symptom Manage*. 2004 Nov;28(5):497-504.
- Durrin C et al. *Proc West Pharmacol Soc*. 2001;44:83-84.
- Bass DM, et al. *Drug Saf*. 2002;25(14):1021-33.
- Curr Med Res Opin*. 2006 Oct;22(10):1879-92.
- Patt R. — *Cancer Pain* — pagg 171/2— Philadelphia, 1993.
- CeVEAS: Pacchetti informative sui farmaci. N° 2 — ottobre 2006 www.farmacovigilanza.org-accesso 16 novembre 2008

Disturbi dell'apparato respiratorio

- Dudgeon DJ et al. Dyspnea in cancer patients: prevalence and associated factors. *J Pain Symptom Management* 2001; 21: 95-102
- Mercadante S et al. The course of symptom frequency and intensity in advanced cancer patients followed at home. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20:104-102
- Chan KS et al. Palliative medicine in malignant respiratory disease. *Oxford textbook of Palliative Medicine*, 3rd. Ed 2005:587-618.
- Smith e et al. Dyspnea, anxiety, body consciousness and quality of life in patients with lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21:323-29
- Amadori D. et al. *Libro Italiano di Cure Palliative* Seconda Ed. 2007, 203-210
- Sestini P et al. Cochrane airways group short-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Chocrane Database Syst Rev* 2006:1
- Gallucci M, Moretto E. *Edizione Italiana Pron-tuario di Cure Palliative I Ed* 2004
- Clements K.E. et al. Symptomatic Therapy of dyspnea with Strong Opioids and Its Effect on Ventilation in Palliative Care Patients. *J of Pain and Symptom Management* 2007;33 :73-81
- Jennings L et al. A Systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea *Thorax* 2002; 57:939-44
- Clements K.E. et al. Is there a higher risk of respiratory depression in opioid-naïve Palliative patients during symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids? *J of Palliative Medicine* 2008; 11: 204-211
- Williams C.M. *Dyspnea Cancer J* 2006; 12: 365-373
- Wood-Baker r et al. *Systemic Corticosteroid for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Chocrane Database Syst Rev* 2006:1.

Doyle D. Oxford textbook of Palliative Medicine. 3rd ed. 2004
Wildiers H. et al. Death rattle: Prevalence, Prevention and Treatment J of Pain and Symptom Management 2002; 23: 310-316
Darrel A. et al. Management of Upper Airway

Secretions at the end of life J of Hospice and Palliative Nursing 2006; 8:12-14
Bennett M. et al. Using anti-muscarinic drugs in the management of death rattle: evidence-based guidelines for palliative care Palliative Medicine 2002, 16:369-74

Disturbi del tratto gastrointestinale

Komurcu S. et al., Support Care Cancer 2000;9:32
Curtis EB, et al., J Palliat Care 1991;7:25
Dunlop GM, et al., J Palliat Med 1989;4:37
Donnelly S, J Palliat Care 1995;11:27
Curtis EB, et al., J Pain Symptom Manage 1993;8:312
Dunlop GM, et al., J Palliat Med 1989;4:37
Donnelly S, J Palliat Care 1995;11:27
McMillan SC, Oncol Nurs Forum 1989;16:237
Reuben DB Ann Intern Med 1986;146:202
Grant m: semin oncol nurs, 1987
Miller G. et al. Etiology of small bowel obstruction. Am.J. Of Surg. 2000; 180(1): 33-36
Clarke et al. Gynecological Oncology 1987 26:11-18
Ripamonti et al. Working group of EAPC. Clinical

practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. Supp. Care in Cancer. 2001; 9(4): 223-233
Mercadante et al. JPSM 1992; 7: 496-498;
Ripamonti et al. JPSM 2000; 19: 23-34
Cannizzaro R et al., Endoscopia, 1995 27: 317-20
St Michael Hospital (modificato) Dr McCoubrie, Miss J.Baley 2003
St Michael Hospital, giugno 2003 (modificato) Dr McCoubrie, Miss J.Baley 2003
Bachman et al. Standards, options and recommendations: nutritional support in palliative or terminal care of adult patients with progressive cancer. Bull cancer 2001; 88(10): 985-1006.
Linee guida SINPE 2002

Disturbi neuropsichiatrici

Breitbart W. Psychiatric management of cancer pain. Cancer 1989; 63: 2.336-42.
Bukberg J et al. Depression in hospitalized cancer patients. Psychosomatic Medicine 1984; 43: 199-212.
Foley KM, the treatment of cancer pain. New England Journal of Medicine 1985, 313: 84-95.
Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N. Oxford textbook of Palliative Medicine. Second Edition 1998. Oxford University Press.
Derogatis LR et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. Journal of the American Medical Association, 1983; 249:751-7.
Wilson KG et al. Depression and Anxiety Disorders in Palliative Care Cancer. Journal of Pain and Symptom Management. 2007; 33: 118-129.
Twycross R, Wilcock A, Dickman A et al. Prontuario di Cure Palliative. Prima Edizione Italiana 2004. MDM Medical Media.
National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Distress Management 2008. <http://www.nccn.org/>. Accesso del 08.07.2008.
Holland JC. Anxiety and Cancer: the patient and family. Journal of Clinical Psychiatry 1989; 50: 20-25.
Bruera E, et al. Effect of morphine on the dyspnea of terminal cancer patients. Journal of Pain and Symptom Management 1990; 5: 341-4.
Centeno C, Sanz A, Bruera E. Delirium in advanced cancer patients. Palliative Medi-

cine 2004, 18: 184-94.
Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations- A study by the steering Committee of the European Association for Palliative Care. Journal of Clinical Oncology 2005; 1(23):6.240-6.248.
Gagnon B, Lawlor PG, Mancini IL et al. The impact of delirium on the circadian distribution of breakthrough analgesia in advanced cancer patients. Journal of Pain and Symptom Management. 2001; 22(4):826-33.
Amadori D, Corli O, De Conno F, Maltoni M, Zucco F. Libro Italiano di Cure Palliative. Seconda Edizione 2007. Poletto Editore.
Savard J et al. Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. Journal of Clinical Oncology 2001; 19:895-908.
Engstrom CA, et al: Sleep alterations in cancer patients. Cancer Nursing 1999; 22: 143-148.
Mercadante S, Ripamonti C. Medicina e Cure Palliative in Oncologia. Aspetti clinici, assistenziali e organizzativi. Prima edizione 2002. Masson.
Posner JB. Neurologic complications of cancer. FA Davis 1995, Filadelfia, vol 45.
Loblaw A et al. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the cancer care Ontario practice guidelines initiatives's neuro-oncology disease site group. Journal of Clinical Oncology 2005; 23: 2.028-2.037.

Glantz M et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 2000, 54: 1.886-1.893.
Neurotube. La rivista online, gli strumenti delle

neuroscienze. <http://www.neurotube.org/>. Accesso del 08.07.2008.
Linee guida AIOM "neoplasie cerebrali", settembre 2005. <http://aiom.it>. Accesso del 08.07.2008.

La sedazione palliativa - Le ultime 24 ore di vita

Morita T, Tsunetos, Shima Y: definition of sedation for relief: a systematic literature review and a proposal for operational criteria. *J Pain Sympt manage* 2002;24:447-453

ChernyNI, PortenyRK: Sedatio in the treatment of refractory symptoms: guidelines for evaluation and treatment. *J Palliat Care* 1994; 10:31-38

Frasinger R, De MoissacD, Mancini I, Oneschuk D: Sedation for delirium and other symptoms in terminally ill patients in Edmonton. *J Pall Care* 2000; 16: 5-10

Caraceni A, Zecca E, Martini C, Gorni G, Galbiati A, De Conno F: Terminal sedation a retrospective survey of a three-year experience 2nd Congress of EAPC Research Network. Lyon (France) *Eur J Pall Care* www.eapcnet.org, 2002, pp4

Peruselli C, Di giulio P, Toscani F, Gallucci M, Brunelli C, Costantini M, Tamburini M, Paci E, Miccinesi G, Addington-Ali JM, Higginson I: Home palliative care for terminal cancer patients: a survey on the final week of life. *Pall Med* 1999; 13: 233-241

Sykes N, Thorns A: The use of opioids and sedatives at the end of life. *Lancet Oncology* 2003; 4: 312-318

Morita T, et al Terminal sedation for existential distress. *Am J Hosp Palliat Care* 2000, 17 (3) : 189-195

Kohara H, et al Sedation for terminally ill patients with cancer with uncontrollable physical distress. *J Pall Med* 2005;8: 10-2

SalaczME, Weissman DE: Controlled sedation for refractory suffering *J Pall Med* 2005, 1: 136-138

Neudert C et al : The course of the terminal phase in patients with amyotrophic lateral sclerosis *J Neurology* 2001;248:612-616

Raccomandazioni della Sicip sulla Sedazione terminale/sedazione palliative – Gruppo di studio su cultura ed etica al termine della vita-2007

ChernyNI. Sedation of the care of patients with advanced cancer. *Nature Clinical Practice Oncology* 2006; 3:492-500

Muller –Bush HC, Andres I, Jehser T, Sedation in palliative care- a critical analysis of 7 years experience . *BMC Palliative care* 2003;2:2-9

Mercadante S, De Conno F, Ripamonti C. Propofol in terminal care *J Pain Symptom Manage* 1995;10:639-642



Azienda provinciale per i servizi sanitari

©Copyright 2009

Tutti i diritti riservati, riproduzione consentita
con citazione obbligatoria della fonte

Collana “Quaderni di lavoro”

Testi a cura di

Servizio cure palliative del Distretto di Trento e
Valle dei Laghi

Servizio cure palliative del Distretto Vallagarina

Servizio farmaceutico della Direzione cura e
riabilitazione

Progetto grafico dello Studio Bi Quattro

Coordinamento editoriale dell'Ufficio stampa
e del Servizio rapporti con il pubblico

Azienda provinciale per i servizi sanitari

Via Degasperì 79, 38100 Trento

www.apss.tn.it

Finito di stampare nel mese di agosto 2009



*Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari*
Provincia Autonoma di Trento