

MORFINA ORALE E ALTRI OPIOIDI NEL DOLORE ONCOLOGICO

Terapie consolidate negli adulti e novità

Il dolore oncologico rappresenta un serio problema di salute pubblica a livello mondiale; si stimano annualmente 10 milioni di nuove diagnosi di cancro e 6 milioni di decessi per tale patologia. Il sintomo dolore ha un'incidenza elevata in tutti gli stadi della malattia attiva ed è presente anche in fase di remissione.

Un approccio farmacologico al dolore, basato prevalentemente sull'uso corretto **degli oppioidi analgesici**, consente di **controllare il sintomo in circa il 90% dei casi**.

In Italia l'uso di **morfin**, **oppioide analgesico considerato farmaco essenziale dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)** e indicatore di efficacia dei programmi di controllo del dolore oncologico, è storicamente poco diffuso. Gli interventi legislativi recenti, che hanno consentito il superamento delle precedenti limitazioni prescrittive, **non hanno prodotto sostanziali cambiamenti nell'utilizzo terapeutico degli oppioidi**.

L'OMS sottolinea l'importanza di attuare **precozemente** la terapia del dolore indipendentemente dallo stadio della malattia.

E' quindi fondamentale creare una **cultura condivisa** tra i professionisti coinvolti nella gestione del malato oncologico sia in ospedale che a casa.



L'aggiornamento di questo pacchetto informativo è stato motivato da:

- la disponibilità di farmaci analgesici nuovi per il mercato italiano come l'**ossicodone** (da solo o associato a paracetamolo),
- l'imminente disponibilità dell'**idromorfone**,
- la delibera AIFA del Dicembre 2004 che ha inserito in fascia A del Prontuario Terapeutico Nazionale numerose specialità contenenti oppioidi,
- le segnalazioni della FDA relative alla **sicurezza del fentanil transdermico** e la *dear doctor letter* sulla sua appropriata prescrizione terapeutica.

Nelle pagine successive...

Dolore oncologico: cos'è e come si misura	2
La strategia terapeutica "a tre gradini" è efficace?	3
I gradini possono essere saltati?	4
Morfina:	
• il farmaco di scelta	
• morfina orale nel dolore cronico: alcune informazioni pratiche	5-7
• vie di somministrazione alternative a quella orale	
Oppioidi transdermici:	
• fentanil	
• "alert" FDA sul fentanil TTS	8-10
• buprenorfina	
• oppioidi transdermici: quale ruolo?	
Alternative vecchie e nuove alla morfina orale	11
Gestione del breakthrough pain o dolore episodico intenso	12-13
Gestione dei principali effetti collaterali	14-15
Considerazioni conclusive e dati di prescrizione	16
Ricettazione, dosi equianalgesiche dei più comuni oppioidi, farmaci oppioidi in commercio in Italia, compatibilità dei farmaci in siringa	Allegato



Nell'interno il papavero indica gli aggiornamenti introdotti rispetto al Pacchetto Informativo n.9 (Ottobre 2004).

Dolore oncologico

DOLORE CRONICO

- Il dolore oncologico cronico è il paradigma del "dolore totale". Il Ministero della Salute ha recentemente introdotto, per tale tipo di dolore, la definizione di "dolore inutile" raccomandando un trattamento tempestivo.¹
 - Al momento della diagnosi è presente in circa il 30% dei pazienti oncologici. Nelle fasi avanzate di malattia - a seconda delle casistiche - è presente nel 64-80% dei pazienti.² In fase di remissione è presente nel 45% dei pazienti³.
- Le cause:⁴
- ⇒ **tumore** (infiltrazione tissutale, interessamento viscerale, metastasi ossee, ulcerazione, infezione, osteolisi neoplastica da produzione di PTH-related proteine) nel 77% dei casi;
 - ⇒ **trattamenti** (chirurgici, chemioterapici, radioterapici) nel 19% dei casi;
 - ⇒ **altre cause** non collegate al tumore o a terapie (cardiovascolari, neurologiche ecc.) nel 3% dei casi.

PERCHE' e COME si misura

La conoscenza dell'intensità del dolore fornisce una guida nella scelta della terapia farmacologica più appropriata e una valutazione più obiettiva dei risultati della terapia analgesica instaurata.¹¹

Sono disponibili due tipologie di SCALE DI MISURAZIONE:¹¹

- ⇒ **unidimensionali**: che misurano esclusivamente l'intensità del dolore (analogiche visive, numeriche, verbali);
- ⇒ **multidimensionali**: valutano anche altre dimensioni (sensoriale-discriminativa, motivazionale-affettiva, cognitivo-valutativa). La loro complessità ne consente un uso limitato nella pratica clinica giornaliera.

Non esistono prove sulla superiorità di una scala rispetto ad un'altra; è comunque **fondamentale** farne uso, scegliendone una che risulti comprensibile al paziente.¹¹

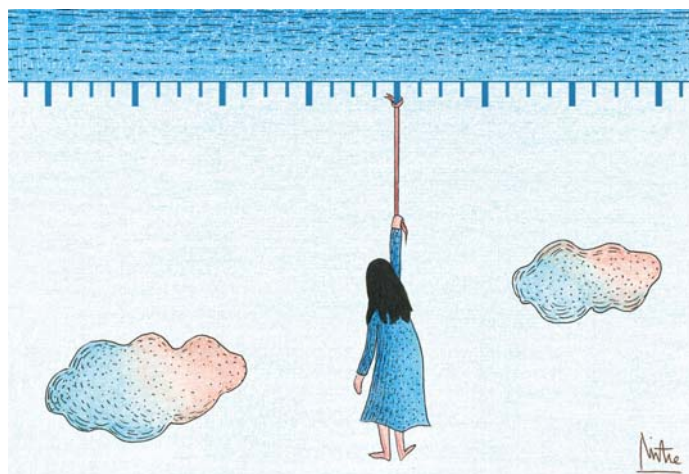
Alcuni esempi di scale

Nelle scale unidimensionali presentate a fianco, tutte validate,¹⁴ viene chiesto al paziente di indicare il punto che corrisponde, a suo giudizio, all'intensità del dolore provato che viene descritta in base a categorie predefinite (**scala verbale**, detta anche **VRS**) o ad una valutazione quantitativa dell'intensità del dolore (**scala analogico-visiva**, **VAS** o **scala numerica**, **NRS**). Tali scale vengono utilizzate sia per valutare il dolore da fermo sia il dolore al movimento, pur non essendo ancora validato quest'ultimo impiego.

Nell'**allegato** viene presentata più dettagliatamente la scala analogico-visiva (**Visual Analog Scale**, **VAS**).

DOLORE EPISODICO INTENSO - BREAKTHROUGH PAIN

- È un dolore transitorio, che si manifesta in pazienti con un dolore cronico di base ben controllato da una terapia analgesica somministrata ad orari fissi.^{5,6}
- È presente, secondo alcuni autori^{5,7}, nel 63-89% dei pazienti oncologici (range 19-95%).^{8,9}
- Gli episodi dolorosi hanno frequenza variabile (1-6 al giorno) e durano mediamente 20-30 minuti.^{6,10}
- Nella pratica corrente, una frequenza superiore a 2 episodi al giorno potrebbe indicare la necessità di modificare la terapia analgesica di base.
- Nell'ambito del breakthrough pain va distinto il dolore acuto incidente, scatenato da eventi specifici (es. tosse, cambi di postura, defecazione) e spesso legato alla presenza di metastasi ossee⁶.



Scala verbale (VRS)

NESSUNO	MOLTO LIEVE	LIEVE	MODERATO	FORTE	MOLTO FORTE
---------	-------------	-------	----------	-------	-------------

Scala analogico-visiva (VAS)*

Nessun dolore |—————| Il peggior dolore

Scala numerica (NRS)

Nessun dolore [0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10] Il peggior dolore

(* N.B. La scala VAS validata misura 10 cm

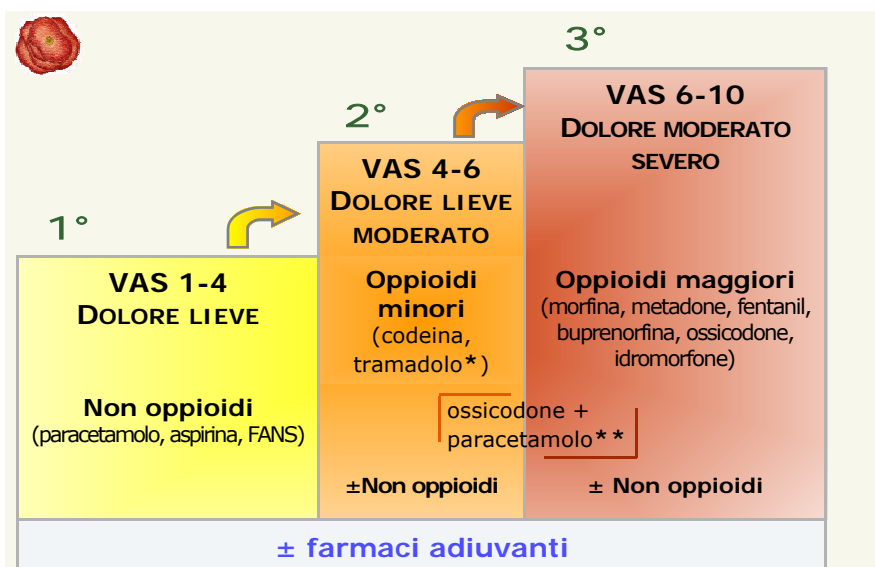
La strategia terapeutica a tre gradini è efficace?

MESSAGGI PRINCIPALI

- L'approccio farmacologico "a tre gradini" consente di **controllare** il dolore oncologico **cronico** in circa il **90% dei casi**. Tale approccio, sviluppato nel 1986 da un gruppo di esperti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS),¹⁵ fornisce specifiche indicazioni per la **scelta della terapia antidolorifica** (vedi figura) **che non va somministrata al bisogno ma a orari fissi**.
- Durante eventuali attacchi di **breakthrough pain**

è necessario utilizzare farmaci "al bisogno" (terapia di salvataggio, vedi pag. 12).

- Quando il dolore non è adeguatamente controllato, pur con l'aumento delle dosi, il **passaggio** da un gradino all'altro dovrebbe essere **rapido**.
- L'approccio a tre gradini andrebbe **inserito in una strategia complessiva** che comprenda anche terapie non farmacologiche (anestesiologiche, radioterapiche, fisiatriche, psico-sociali e spirituali) e l'uso dei **bifosfonati e dei radionuclidi per le metastasi ossee**.



IN OGNI GRADINO LA SOMMINISTRAZIONE DEVE ESSERE A ORARI FISSI
 IN CASO DI **BREAKTHROUGH PAIN**: 1) ANALGESICI AL BISOGNO; 2) CAPIRE LA CAUSA

Figura 1. Schema della strategia a tre gradini OMS per il controllo del dolore cronico oncologico. Questa presentazione grafica della strategia a 3 gradini è stata ideata a scopo didattico.

* Il DL 19/06/2006 ha escluso il tramadolo dalla tabelle delle sostanze stupefacenti psicotrope.

** L'ossicodone a basse dosi (5 mg) + paracetamolo (325 mg) può rientrare nel II gradino, mentre a dosi superiori rientra nel III gradino.

I "FARMACI ADIUVANTI" sono quelli che, pur avendo indicazioni differenti, hanno un effetto analgesico in alcune situazioni cliniche specifiche (ipertensione endocranica, dolore neuropatico, dolore resistente agli oppioidi; ad esempio: cortisonici, antiepilettici, anestetici locali, antidepressivi). Inoltre i farmaci adiuvanti sono anche quelli in grado di contrastare gli effetti indesiderati della terapia (ad esempio: antiemetici, lassativi, ecc.).¹⁶

LA STRATEGIA A 3 GRADINI È EFFICACE SUL CONTROLLO DEL DOLORE?

Lo studio di Zech et al,¹⁷ in un periodo di 10 anni, ha osservato 2118 pazienti ospedalizzati con dolore oncologico, evidenziando che:

- l'approccio a tre gradini ha permesso il **controllo del dolore nell'88% dei pazienti**
- il **trattamento prevalente è rappresentato da oppioidi maggiori (49% dei giorni di trattamento)**

Gradini scala OMS	1°	2°	3°
% giornate di terapia in ciascun "gradino"	11%	31%	49%
Controllo del dolore	88% dei pazienti		
Dosaggio medio di morfina orale	86 mg/giorno (range: 49-135)		
Vie di somministrazione (% giorni di trattamento)	Orale: 82% Parenterale: 9% Spinale: 2%		

* alcuni pazienti non sono stati valutati.

LA STRATEGIA A 3 GRADINI È VALIDATA?

Numerosi studi sono stati condotti per validare tale approccio metodologico: sono stati osservati oltre 8.000 pazienti in diversi paesi del mondo ed in ambienti clinici differenziati (ospedale e domicilio).^{11,18}

Le varie casistiche riportano un **efficace controllo del dolore nel 71-100% dei pazienti trattati**.¹⁸

PERCHÉ SI CAMBIA GRADINO?

Tra gli studi eseguiti per validare l'approccio OMS quello di **Ventafredda et al**,¹⁹ condotto su **1229 pazienti seguiti per 2 anni**, ha evidenziato che il passaggio dal 1° al 2° gradino è dovuto in circa la metà dei casi ad effetti collaterali e nell'altra metà all'inefficacia analgesica, mentre il **passaggio dal 2° al 3° gradino è soprattutto dovuto all'inefficacia analgesica**.

Gradino	Inefficacia	Effetti indesiderati
dal 1° al 2°	52%	48%
dal 2° al 3°	92%	8%

I gradini possono essere saltati?

MESSAGGI PRINCIPALI

La scelta del gradino dipende da intensità del dolore e tollerabilità dei farmaci nel singolo paziente.

Nella decisione sull'utilizzo degli **oppioidi minori per il dolore lieve-moderato** vanno considerati alcuni aspetti pratici quali:

- presenza di un "effetto tetto";
- dosaggi sub-ottimali nelle formulazioni in commercio di codeina e paracetamolo;
- efficacia paragonabile ai farmaci del 1° gradino.

L'utilizzo precoce della morfina orale, a breve rilascio a basse dosi, dovrebbe essere incoraggiato; ciò potrebbe favorire un maggior controllo del dolore nelle fasi iniziali così come le ricerche delle dosi ottimali nelle fasi successive della malattia.

1° E 2° GRADINO: QUALI DIFFERENZE TRA CODEINA, PARACETAMOLO E FANS?

Gli studi disponibili:

- **non dimostrano una chiara differenza nell'efficacia** dei farmaci del 1° e del 2° gradino;
- **non permettono di concludere sui benefici** dell'aggiunta degli oppioidi minori - in particolare della codeina, soprattutto se sottodosata - rispetto al solo paracetamolo o al FANS.

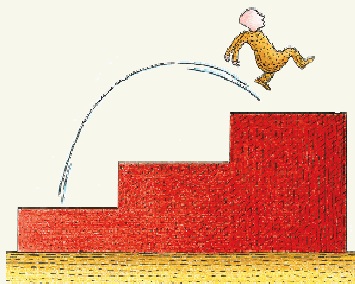
Una revisione sistematica eseguita nel 2001 dall'Agency for Healthcare Research and Quality²⁰ americana ha esaminato 13 RCT che confrontavano FANS o paracetamolo vs oppioidi minori (in particolare la codeina) da soli o associati nel dolore oncologico.

Questi studi hanno esaminato un numero limitato di pazienti (30-184) e sono molto eterogenei per tipo di popolazioni studiate, farmaci e dosaggi. Solo 6 di questi RCT hanno valutato l'efficacia di dosi ripetute (per periodi comunque inferiori ai 10 giorni di terapia).



E se si salta il 2° gradino?

Uno studio recente condotto su 54 pazienti oncologici con dolore lieve-moderato ha confrontato una strategia a 2 gradini OMS (passaggio dal 1° al 3°) vs i canonici 3 gradini OMS. I risultati hanno mostrato che il salto del 2° gradino si associa ad una riduzione delle giornate con dolore più intenso: ≥ 5 (22.8 vs 28.6%, $p=0.001$) e ≥ 7 (8.6 vs 11.2%, $p=0.023$) ma anche ad una aumentata incidenza di effetti collaterali (anoressia e costipazione di grado III/IV).²¹



TRAMADOLO: QUALI EVIDENZE?

Nella maggior parte degli studi sul tramadolo NON sono stati trattati pazienti oncologici.

In una revisione sistematica²⁰ è stato reperito un unico RCT²² (con 20 pazienti inclusi) che ha valutato l'efficacia del tramadolo (vs morfina) in pazienti oncologici. Una ricerca bibliografica ad hoc ha permesso di reperire altri 2 RCT (con 131²³ e 60²⁴ pazienti inclusi e pubblicati rispettivamente nel 1996 e nel 1997) che hanno confrontato tramadolo orale con buprenorfina sublinguale. Questi studi sono di qualità metodologica discutibile per dimensioni, mancanza di cecità, confrontabilità fra i gruppi e indicatori utilizzati per la misurazione del dolore.

Sulla base della letteratura disponibile (sorprendentemente esigua per un farmaco in commercio da molti anni) risulta **difficile valutare i benefici del tramadolo nei pazienti oncologici.**

L'Adverse Drug Reaction Advisory Committee (ADRAC) australiano ha ricevuto 14 segnalazioni di iponatremia legata all'uso di tramadolo ed un ulteriore caso è stato riportato in letteratura.²⁵ Il Comitato australiano ha inoltre ricevuto 66 segnalazioni di convulsioni ed in 27 casi il tramadolo era l'unico farmaco sospettato. È quindi consigliabile evitarne l'uso in pazienti con epilessia o metastasi cerebrali ed impiegarlo con cautela in presenza di farmaci che abbassano la soglia convulsiva (es. ciprofloxacina).²⁶ Nonostante la carenza di evidenze, la linea guida dello Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) conclude che **il tramadolo non ha sostanziali vantaggi clinici rispetto ad altri oppioidi del 2° gradino.** Inoltre, sono stati segnalati effetti indesiderati gravi, anche se con dosi superiori a quelle massime consigliate.¹² Le **dosi massime consigliate per il tramadolo orale** sono:²⁷

- adulti: 50-100 mg (20 gtt = 50 mg) ogni 4-6 ore. Non superare 400 mg/die;
- pazienti >75 anni: 300 mg/die (in dosi suddivise ogni 4-6 ore);
- insufficienza renale: 100 mg ogni 12 ore.

NOTA: il DL 19/06/2006 ha escluso il tramadolo dalle tabelle delle sostanze stupefacenti e psicotrope.

ALCUNE CRITICITÀ DEGLI OPIOIDI MINORI

Hanno tutti un "effetto tetto": ciò significa che aumentando la dose di un farmaco oltre una certa soglia l'efficacia non aumenta (ma possono aumentare gli effetti indesiderati).²⁸

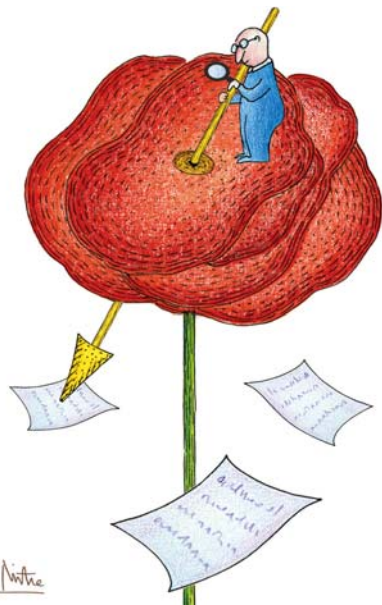
Le specialità a base di codeina disponibili in Italia non hanno dosaggi ottimali. Il rapporto paracetamolo/codeina nelle specialità in commercio non è ottimale; ciò non permette di raggiungere la **dose massima efficace di codeina (360 mg/die)**²⁸ senza somministrare dosaggi tossici di paracetamolo (la scheda tecnica indica 3-4 gr/die). In alternativa si può ricorrere alle preparazioni galeniche ufficiali di codeina (comprese e capsule da 60 mg).

Morfina: il farmaco di scelta

MESSAGGI PRINCIPALI

La morfina, considerato farmaco essenziale dall'OMS, è ancora oggi l'analgésico oppioide di prima scelta nel controllo del dolore oncologico di intensità moderata-severa, secondo le indicazioni delle principali linee guida, perché:

- permette un efficace controllo del dolore;
- non mostra "effetto tetto";
- presenta 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;
- può essere usata in modo continuativo per lunghi periodi;
- è disponibile in molte formulazioni e dosaggi;
- ha costi relativamente contenuti.



CHE COSA È?^{28,29,30} è un **agonista puro** su tutti i sottotipi di recettore degli oppioidi (μ , δ , κ). Per via orale ha una **biodisponibilità variabile** (15-65%) a causa dell'effetto di primo passaggio epatico: ciò spiega la necessità di individuare il dosaggio ottimale (titolazione) per ogni paziente. Produce metaboliti attivi eliminati per via renale.

È un agonista completo e **non presenta effetto tetto**: la dose può essere aumentata fino a raggiungere l'effetto terapeutico.

COSA DICONO GLI STUDI? L'utilizzo della morfina come farmaco di scelta nel trattamento del dolore oncologico da moderato a severo viene raccomandato da tutte le principali linee-guida e documenti di consenso,^{12,15,18} nonostante siano disponibili solo studi clinici randomizzati di piccole dimensioni effettuati su casistiche eterogenee.

Una revisione sistematica Cochrane pubblicata nel 2003 (che ha analizzato 45 RCT per un totale di 3061 pazienti) evidenzia come l'**incidenza di effetti collaterali intollerabili** dovuti all'uso di morfina non superi il **4%**.³¹

Morfina: i miti da sfatare

DIPENDENZA

Psicologica
(necessità compulsiva del farmaco)

Ha una **frequenza molto bassa** (in due studi condotti su 11.882 e 24.000 pazienti solo rispettivamente 4 e 7 pazienti hanno presentato dipendenza psicologica).³²

Fisica
(sintomi e segni clinici da astinenza)

Si può evitare attuando una riduzione scalare del dosaggio del 50% per 2-3 giorni fino a sospensione definitiva.³³

TOLLERANZA

Dell'effetto farmacologico
(per mantenere l'iniziale effetto analgesico occorre aumentare la dose del farmaco)

È **limitata e lenta a verificarsi**; nella maggior parte dei casi la necessità di incrementare la dose è la conseguenza della progressione della malattia.³³

Degli effetti indesiderati
(adattamento dell'organismo e riduzione dei disturbi)

Si instaura rapidamente (media 5-10 giorni), **ad eccezione della stipsi** che non si riduce nel tempo.³³

DEPRESSIONE RESPIRATORIA

Nell'uso terapeutico questo effetto indesiderato è **sostanzialmente assente**.³⁴

Vi sono prove sull'**efficacia degli oppioidi e in particolare della morfina nel controllo della dispnea severa**, sia in pazienti oncologici che in pazienti con BPCO.^{35,36}

PERCHÉ PREFERIRE LA VIA ORALE?

Le principali linee-guida e documenti di consenso^{12,18} sottolineano come, nel dolore cronico, andrebbe privilegiata la via orale perché è **efficace** e agevole nella somministrazione in diversi setting di cura.

La somministrazione parenterale si è però dimostrata più efficace nel breakthrough pain per una più rapida insorgenza dell'effetto.

RILASCIO IMMEDIATO O CONTROLLATO?

Una revisione Cochrane mostra che le due formulazioni sono **sovrapponibili** in termini di efficacia e tollerabilità. Queste conclusioni sono basate su 14 studi che si riferiscono ad una casistica limitata (420 pazienti).³¹

Per quanto riguarda la **morfina a rilascio controllato**, non esiste alcuna prova che le varie formulazioni disponibili in commercio siano diverse in termini di efficacia analgesica relativa e durata d'azione.¹⁸

Morfina orale nel dolore cronico

Alcune informazioni pratiche

Le linee-guida OMS¹⁵ e il documento del network europeo EAPC¹⁸ forniscono utili informazioni sull'uso della morfina orale nella pratica clinica.

Le forme farmaceutiche orali disponibili sono **due**: quella a **rilascio immediato** (da somministrare ogni 4 ore) e quella a **rilascio controllato** (da somministrare ogni 12 ore).¹⁸

Per una gestione ottimale della morfina orale sono utili entrambe le formulazioni.¹⁸

Morfina a rilascio immediato (IR)

INDICAZIONE

- **Titolazione farmacologica** per iniziare il trattamento (il farmaco ha una biodisponibilità che varia da paziente a paziente, è quindi necessario individuare la dose efficace per ogni singolo paziente).
- **Dose di salvataggio** nel dolore episodico intenso (breakthrough pain).



DOSAGGI

Non esistono dosi standard predefinite di morfina ad immediato rilascio o studi randomizzati che stabiliscano la dose appropriata; la posologia dovrebbe essere basata sull'anamnesi farmacologica di ogni singolo paziente e sulle sue condizioni cliniche.¹⁸

DOSAGGI INIZIALI³⁷

PAZIENTI	Dosi
Già trattati regolarmente con un oppioide minore	10 mg ogni 4 ore (equivalente a 8 gocce o 1 fialoide da 10 mg)
<ul style="list-style-type: none">• Che saltano il II° gradino• Anziani• Con insufficienza renale cronica	5 mg ogni 4 ore (equivalente a 4 gocce o 1/2 fialoide da 10 mg)
Già in terapia con oppioidi maggiori	<i>Dosi da definire in base alle tabelle di equivalenza analgesica (vedi inserto). E' prudente ridurre la prima dose del 50%.</i>

DOSAGGIO SERALE¹⁸

L'assunzione di una **dose doppia** al momento di coricarsi è un sistema semplice ed efficace per evitare di svegliare appositamente il paziente. Non esistono però evidenze consolidate a supporto di tale pratica.

MORFINA IN GOCCE: ANCHE PER VIA SUBLINGUALE?

La via sublinguale potrebbe essere comoda in alcune situazioni (es. paziente con difficoltà di deglutizione o assopito, ecc). I **dati sulla biodisponibilità della morfina sublinguale sono scarsi e contrastanti**;^{40,41} non è quindi possibile prevedere l'effetto sul singolo paziente.

Morfina a rilascio controllato (RC)

Una volta definita la dose giornaliera efficace di morfina a immediato rilascio, è possibile somministrare la stessa dose nella formulazione a rilascio controllato ogni 12 ore o eccezionalmente ogni 8 ore).¹⁸

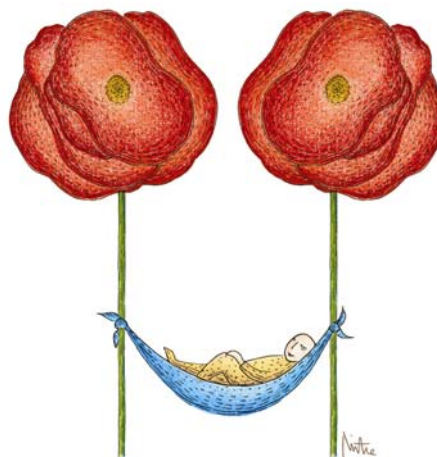


ESISTE UNA DOSE MASSIMA DI MORFINA?

- La **manca di un effetto tetto** (vedi pag. 4) consente di somministrare dosi molto elevate di morfina fino ad ottenere un soddisfacente controllo del dolore—compatibilmente con l'accettabilità degli effetti collaterali.^{30,38}
- **Due terzi dei pazienti oncologici con dolore moderato-grave** hanno un buon controllo del dolore con **dosi fino a 200 mg/die di morfina orale** (30 mg ogni 4 ore di morfina a rilascio immediato oppure 100 mg ogni 12 ore di morfina RC); i restanti pazienti necessitano di dosi più elevate (sino a 200 mg di morfina a rilascio immediato ogni 4 ore o 600 mg di morfina RC ogni 12 ore).³⁷ Eccezionalmente sono stati impiegati fino a 4.500 mg/die di morfina parenterale.³⁹

COME INCREMENTARE LA DOSE¹⁸

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

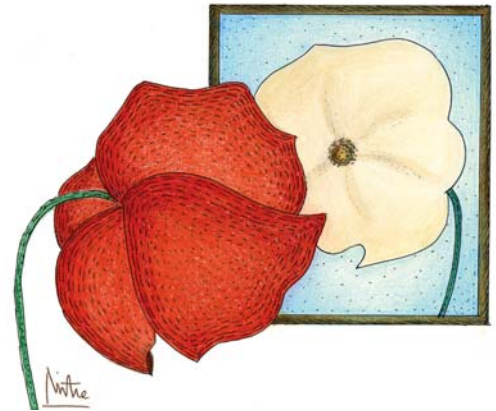


Vie di somministrazione alternative

Quando preferirle

MESSAGGI PRINCIPALI

- In alcune situazioni cliniche caratterizzate da **vomito, disfagia grave, malassorbimento, subocclusione e confusione mentale, la via orale è controindicata** e devono essere considerate vie di somministrazione alternative.
- Dati della letteratura mostrano che circa il 50% dei pazienti con dolore oncologico necessita di cambiare più di una via di somministrazione nelle ultime 4 settimane di vita.¹¹



LA VIA SOTTOCUTANEA

Rappresenta un'efficace alternativa alla via orale ed è **preferibile a quella intramuscolare** perché è semplice, meno dolorosa e con assorbimento più regolare. L'assorbimento IM infatti è variabile in rapporto al muscolo utilizzato (nel deltoide ad es. è maggiore che nel gluteo).¹⁸

Utilizzando la via sottocutanea la biodisponibilità della morfina aumenta fino all'80%, evitando il metabolismo epatico di primo passaggio.³⁸

LA VIA SOTTOCUTANEA CONTINUA

PERCHÈ SCEGLIERLA?¹⁸

- Per una più bassa incidenza di tossicità acuta (sedazione, nausea vomito, confusione),
- Per la possibilità di evitare iniezioni ripetute,
- Per la possibilità di somministrare diversi farmaci adiuvanti insieme agli oppioidi (vedi compatibilità dei farmaci in allegato) consentendo di trattare più sintomi con un'unica infusione, con chiari vantaggi in termini di qualità di vita e di praticità'.

COME GESTIRLA?¹¹

Per questo tipo di infusione sono disponibili **pompe** di vario genere (elastomeriche monouso, pompe computerizzate, pompe peristaltiche) che si differenziano per la possibilità di somministrare **boli** aggiuntivi da parte del paziente, capacità e autonomia del serbatoio (1-7 giorni), possibilità di programmare l'infusione e la frequenza dei boli.

QUALI PROVE DI EFFICACIA ESISTONO?

L'utilità di questa via di somministrazione nel paziente neoplastico è stata dimostrata in diversi studi nei quali sono stati testati morfina, idromorfone ed eroina. In uno studio comprendente 108 pazienti con dolore oncologico la morfina per via sottocutanea continua è stata efficace nel 70-80% dei pazienti sia in regime ospedaliero che domiciliare e questa via è stata preferita dal 94% dei pazienti rispetto ad altre vie.⁴²

LA VIA ENDOVENOSA

La scelta della via endovenosa non dipende solo da ragioni farmacocinetiche, ma anche da considerazioni di tipo pratico quali:¹⁸

- la disponibilità di sistemi impiantabili endovenosi a permanenza nel singolo paziente;
- la presenza di complicanze della somministrazione SC (ad es. eritema, irritazioni cutanee o ascessi sterili in sede di iniezione, neutropenia, piastrinopenia, edema generalizzato);
- la presenza di disturbi della coagulazione.

LA VIA SPINALE (EPIDURALE O 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 per via orale o parenterale.¹⁸

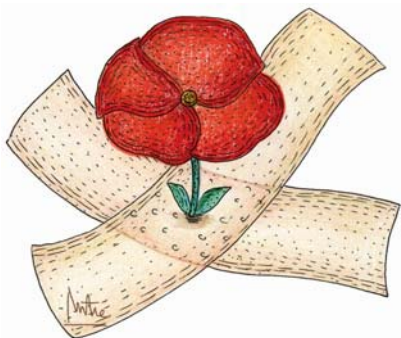
Da un ampio studio condotto in ospedale su **1205 pazienti oncologici**,⁴³ è stato necessario ricorrere alla via spinale nell'1,3% dei casi per la presenza di un dolore resistente alla terapia farmacologia sistemica.

QUAL È L'EFFICACIA DELLA VIA SPINALE?

In un recente studio randomizzato in doppio cieco con disegno *crossover*⁴⁴ sono state messe a confronto la somministrazione per via spinale (epidurale) e quella sottocutanea continua della morfina valutandone efficacia e tollerabilità. La dose media efficace per la morfina è stata di 106 mg per via spinale e di 375 mg per via sottocutanea. La via epidurale ha però comportato maggiori problemi tecnici e gestionali e ha mostrato di essere sovrapponibile alla via sottocutanea in termini di efficacia e tollerabilità.



Oppioidi Transdermici



Fentanil TTS

CHE COSA È? Il fentanil è un oppioide sintetico, **agonista puro** dei recettori μ . La sua elevata liposolubilità ne consente l'uso per **via transdermica e transmucosa**: è disponibile in commercio sotto forma di cerotto con serbatoio e in pastiglie orosolubili (OTFC) (vedi pag. 13). Non produce metaboliti attivi in grande quantità e può essere impiegato in presenza di insufficienza renale, ma attuando uno stretto monitoraggio del paziente.⁴⁵ Nell'uso prolungato tende ad **accumularsi**: la concentrazione plasmatica si riduce del 50% dopo 16 ore dall'asportazione del cerotto

Essendo un agonista puro **non presenta effetto tetto**; nella scheda tecnica del farmaco si afferma che quando la dose somministrata supera i 300 $\mu\text{g/h}$ per alcuni pazienti potrebbe essere necessario il ricorso a metodi addizionali o alternativi di analgesia.

COSA DICONO GLI STUDI? Sono stati reperiti 5 RCT^{46,47,48,49,50} che hanno valutato efficacia analgesica e sicurezza del fentanil transdermico rispetto alla morfina orale a lento rilascio nel dolore cronico. Tre di questi RCT,^{46,47,48} **tutti di piccole dimensioni** (hanno valutato rispettivamente 202, 131 e 40 pazienti), **riguardano il dolore neoplastico** e mostrano una sostanziale sovrapposibilità di efficacia dei due farmaci e una minore incidenza di stipsi con il fentanil. Non sono invece state dimostrate differenze complessive nella qualità della vita (quando misurata con questionari validati). La scarsa numerosità degli studi non consente di trarre informazioni conclusive sulla tollerabilità/sicurezza del farmaco. Esistono tuttavia segnalazioni di effetti collaterali gravi che hanno indotto l'FDA a divulgare un "alert" (vedi pag. 9). Di seguito viene sinteticamente presentato lo studio di maggiori dimensioni fra i 3 citati sul dolore oncologico.

MESSAGGI PRINCIPALI

L'FDA⁵¹ e le principali linee-guida evidenziano che **la via transdermica non rappresenta la prima scelta** per il controllo del dolore oncologico severo, ma una possibile alternativa all'utilizzo di morfina orale nei pazienti con dolore stabilizzato, in particolare in quelli impossibilitati ad assumere una terapia orale.¹⁸

Rispetto alla morfina orale, il fentanil induce meno stipsi e può essere usato nei pazienti con insufficienza renale.

LO STUDIO⁴⁶ SUL FENTANIL TTS CON IL MAGGIOR NUMERO DI PAZIENTI

POPOLAZIONE E METODI

Obiettivo Confrontare fentanil TTS con morfina a rilascio ritardato per os su **efficacia, tollerabilità, preferenze dei pazienti e qualità di vita**

Popolazione (202 pazienti) Pazienti oncologici adulti in terapia stabile con oppioidi maggiori e che avevano ricevuto una dose stabile di morfina per almeno 48 ore

Trattamento* Fentanil TTS (25, 50, 75, 100 $\mu\text{g/h}$)

Confronto* Morfina a rilascio prolungato (90-360 mg)

* La dose equianalgesica utilizzata nello studio è stata di 1:150, ovvero 1 mg fentanil = 150 mg morfina.

Durata 15 giorni, seguiti da altri 15 giorni con l'altro farmaco in studio (disegno crossover)

QUALCHE COMMENTO

- Solo 110 pazienti su 202 hanno completato le 2 fasi di studio
- **Non ci sono state differenze** statisticamente significative tra i 2 trattamenti nel **controllo del dolore** e nei valori di **qualità di vita**.
- Una maggiore percentuale dei pazienti trattati con **fentanil** ha richiesto **terapia analgesica aggiuntiva** e un aumento del dosaggio (+12% e +20% rispettivamente).
- Il fentanil TSS è stato preferito dal 18% in più dei pazienti.
- Tranne che per la stipsi, gli **effetti collaterali** sono stati più frequenti fra i pazienti in terapia con **fentanil** (in particolare dispnea, dolori addominali, diarrea e nausea).

RISULTATI

	Fentanil	Morfina	Diff.
Controllo del dolore	77%	81%	-4%
% pazienti con necessità di terapia analgesica aggiuntiva	54%	42%	+12%
% pazienti con necessità di aumento dei dosaggi	47%	27%	+20%
Preferenza dei pazienti	54%	36%	+18%

In rosso le differenze statisticamente significative

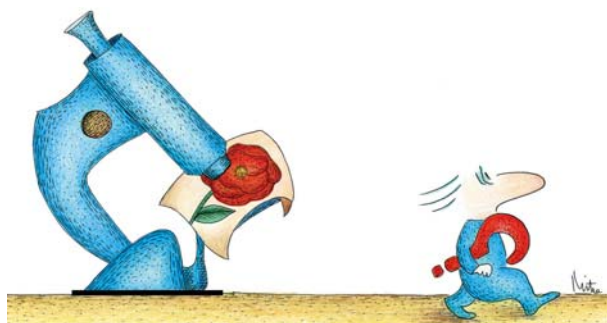


"Alert" FDA sul fentanil TTS

In seguito alla segnalazione di effetti collaterali gravi legati all'uso del fentanil TTS come analgesico, la **Food & Drug Administration (FDA)**⁵¹ a luglio 2005 ha divulgato un "alert" sulle criticità legate all'utilizzo del farmaco, definendo alcune raccomandazioni di utilizzo appropriato; la casa produttrice (Janssen) negli Usa ha diffuso una "dear doctor letter".

Entrambi i documenti affermano che *"... il cerotto di fentanil dovrebbe essere usato solo nei pazienti già in trattamento con oppioidi e che hanno manifestato una tolleranza agli stessi ..."*.

"Vengono considerati tolleranti i pazienti che stanno assumendo da una settimana o più almeno 60 mg/die di morfina orale, oppure 30 mg/die di ossicodone orale, oppure 8 mg/die di idromorfone orale, o una dose equianalgesica di un altro oppioide".



Si riporta di seguito la traduzione delle parti più rilevanti della lettera di "alert" dell'FDA⁵¹ del luglio 2005, sulle criticità legate all'uso del fentanil TTS.

- **Il fentanil cerotto è un potente analgesico oppioide che può causare morte per overdose. Dovrebbe essere sempre prescritto alla più bassa dose necessaria.**
- **Il fentanil cerotto non dovrebbe essere impiegato per trattare il dolore di breve durata, instabile o post-chirurgico. Dovrebbe essere usato solo in pazienti che tollerano gli oppioidi, che stanno già assumendo altri analgesici narcotici e che presentano un dolore cronico non ben controllato con analgesici di più breve durata.**
- **Un paziente che usa fentanil in cerotto può avere un improvviso e in alcuni casi pericoloso aumento nella concentrazione corporea di fentanil o un potenziamento degli effetti del fentanil se: utilizza altri sedativi; consuma alcool (birra, vino o altri alcolici); presenta un aumento della temperatura corporea o è esposto a fonti di calore esterno; oppure utilizza altri farmaci che ne aumentano l'emivita (es. gli inibitori del citocromo P450 3A4).**

Buprenorfina

CHE COSA È? È un oppioide sintetico **agonista parziale** (sui recettori μ). La sua elevata liposolubilità ne consente l'uso per **via transdermica e transmucosa** (compresse sublinguali). È disponibile in commercio come cerotto (matrice adesiva). Viene eliminato prevalentemente per via fecale; nella scheda tecnica del farmaco si afferma che "in pazienti con funzione epatica compromessa, l'intensità e la durata della sua azione possono risultare influenzate". La somministrazione in corso di insufficienza renale non richiede aggiustamenti di dosaggio.

Studi condotti sull'uomo con buprenorfina somministrata per via sublinguale o parenterale hanno dimostrato l'esistenza di un effetto tetto per la depressione respiratoria, ma non per l'analgesia⁵² quando si utilizzano dosaggi elevati del farmaco (16 mg i.v. e 12 mg sublinguale).⁵³ Nell'uso prolungato la buprenorfina tende ad accumularsi: la concentrazione plasmatica si riduce mediamente del 50% dopo 30 ore dall'asportazione del cerotto.

COSA DICONO GLI STUDI? L'efficacia della formulazione transdermica, commercializzata recentemente, è stata valutata in 3 studi randomizzati contro placebo,

nei quali sono stati studiati rispettivamente 137, 151 e 174 pazienti con dolore moderato-grave (non esclusivamente dovuto a cause oncologiche) trattati per 6 - 15 giorni.

In due degli studi^{54,56} la buprenorfina non è risultata significativamente superiore al placebo nella riduzione del dolore per nessuna delle dosi somministrate. In un altro studio⁵⁵ il miglioramento indotto dalla buprenorfina (espresso come giudizio favorevole del paziente e riduzione nell'assunzione di dosi "di salvataggio") è risultato superiore al placebo con i cerotti da 35 e 52,5 $\mu\text{g}/\text{h}$ mentre non si è raggiunta una differenza statisticamente significativa con quelli da 70 $\mu\text{g}/\text{h}$.

Non sono ad oggi disponibili RCT di numerosità adeguata e metodologicamente corretti che confrontino la buprenorfina transdermica con altri oppioidi nelle formulazioni orali o transdermiche.

Non sono tuttora disponibili dati scientifici che supportino la sicurezza dell'impiego di un qualsiasi oppioide nel breakthrough pain in pazienti già in trattamento con buprenorfina transdermica.



Oppioidi transdermici

Quale ruolo?



ALCUNE CRITICITÀ DELLA VIA TRANSDERMICA

Nell'utilizzo degli oppioidi per via transdermica va considerato che lo spessore della cute, la temperatura corporea e la temperatura esterna possono far variare la biodisponibilità del farmaco in modo sostanziale. In particolare:

- alcuni studi hanno mostrato la comparsa di effetti collaterali gravi (dalla sedazione alla depressione respiratoria) in seguito all'aumento della temperatura esterna o alla vicinanza a fonti di calore;^{57,58,59}
- in alcuni casi l'effetto del cerotto dura meno di 3 giorni.⁶⁰ Ad esempio, in un piccolo studio⁶¹ dove sono stati osservati 51 pazienti trattati con fentanil TTS per una media di 158 giorni, circa un quarto di essi ha richiesto una sostituzione del cerotto prima delle 72 ore (in un intervallo di tempo compreso fra le 48 e 60 ore);
- l'effetto analgesico persiste per un tempo variabile dopo la rimozione del cerotto.

VIA TRASDERMICA: CHE COSA RACCOMANDANO LE LINEE GUIDA?

Le principali linee-guida sul dolore oncologico^{12,15,60,62} e i documenti di consenso^{18,63,64} concordano che:

- **la via orale è quella da preferire** nel controllo del dolore oncologico;
- **NON raccomandano** l'impiego della via transdermica (in particolare viene citato il fentanil transdermico) come prima scelta;
- il fentanil transdermico viene definito una *efficace ALTERNATIVA alla morfina orale nei pazienti che presentano un DOLORE STABILIZZATO, affermando che risulta particolarmente vantaggioso per quei pazienti impossibilitati ad assumere morfina orale, e in alternativa all'infusione sottocute.*¹⁸

Inoltre affermano che:

- l'uso del cerotto di fentanil potrebbe complicare la gestione dei malati con dolore incostante, la cui necessità di oppioidi è fluttuante;
- al cerotto di fentanil deve essere sempre associato un oppioide a breve rilascio per il *breakthrough pain*.

OPPIOIDI IN ITALIA: IL MARKETING È PIÙ POTENTE DELLA LEGGE⁶⁵

Come è stato fatto notare da uno studio⁶⁵ pubblicato su *Lancet* nel 2003, il provvedimento legislativo del 2001 (L.12, dell'8 febbraio 2001), volto ad agevolare l'impiego dei farmaci analgesici oppioidi nella terapia del dolore in Italia, non ha influenzato la prescrizione di morfina.

Viceversa c'è stato un netto aumento della prescrizione di fentanil da quando è diventata rimborsabile la formulazione transdermica (vedi figura).

Tale andamento viene confermato negli anni successivi, dove si osserva anche una tendenza all'aumento della prescrizione di buprenorfina (vedi pag. 16).

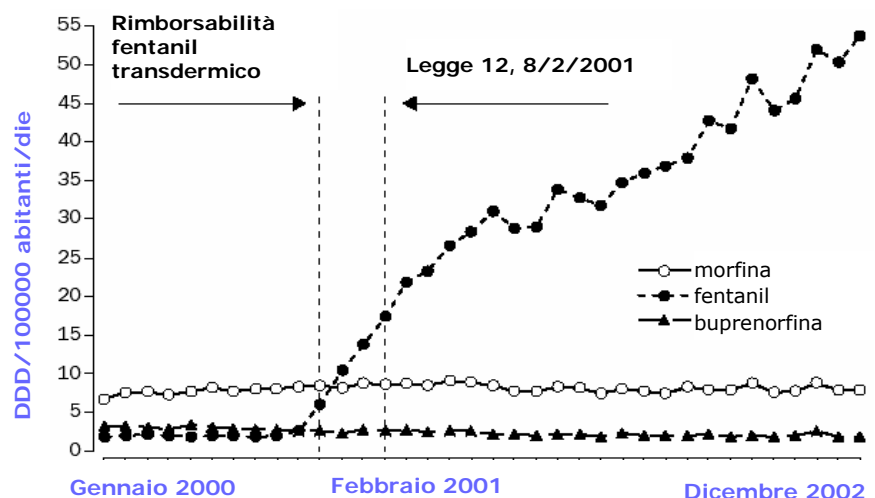


Figura 2. Consumi di oppioidi in Italia negli anni 2000-2002.

Alternative vecchie e nuove alla morfina orale



Ossicodone cloridrato (a rilascio controllato)

CHE COSA È? Si tratta di un oppioide semisintetico agonista puro dei recettori μ e k . È utilizzato nella pratica clinica in altri paesi dal 1917. Per via orale ha una biodisponibilità media del 60% (50-87%) e per la titolazione non necessita della formulazione a immediato rilascio. Non produce metaboliti attivi; il metabolita principale viene inattivato dal fegato ed eliminato per via renale. Essendo un agonista puro non presenta effetto tetto: la dose può essere aumentata fino a raggiungere l'effetto terapeutico.

COSA DICONO GLI STUDI? Una revisione sistematica⁶⁶ ha reperito 5 RCT^{67,68,69,70,71} che hanno direttamente confrontato ossico-

done a rilascio controllato con altri oppioidi nel controllo del dolore oncologico (di cui 4 vs morfina orale e uno vs idromorfone, con casistiche da 20 a 101 pazienti e durata da 6 a 18 giorni). I risultati di 4 di questi RCT sono stati inoltre combinati in una meta-analisi,⁶⁶ che non rileva differenze di efficacia e tollerabilità dell'ossicodone rispetto a morfina e idromorfone. Va sottolineato che dimensioni e durata limitate degli studi non consentono di trarre conclusioni definitive sul confronto di ossicodone con morfina. **L'ossicodone è raccomandato dall'Associazione Europea per le Cure Palliative come "un'alternativa efficace alla morfina per os".**¹⁸

In commercio in Italia dal 2005

Le dosi equianalgesiche sono riportate nell'allegato



In commercio in Italia dal 2005

Non sono disponibili dati per definirne la dose equianalgesica



Ossicodone cloridrato + paracetamolo

CHE COSA È? Si tratta di una associazione preconstituita fra ossicodone a rilascio immediato (5, 10 o 20 mg) e paracetamolo alla dose fissa di 325 mg. L'associazione può essere somministrata ogni 4-6 ore.

COSA DICONO GLI STUDI? Non sono disponibili RCT di confronto tra la associazione ossicodone-paracetamolo e altri oppioidi (sia del 2° che del 3° gradino OMS). Resta quindi da chiarire il ruolo in terapia di questa associazione e quale sia in particolare il valore ag-

giunto del paracetamolo rispetto all'ossicodone da solo. L'utilità a lungo termine (4-14 settimane) dell'ossicodone a rilascio immediato a più basso dosaggio (5 mg) e paracetamolo (325 mg) è stata verificata rispetto ad altre terapie del 2° gradino in un unico studio⁷² non randomizzato, i cui risultati andrebbero tuttavia confermati da RCT. Secondo tale studio l'associazione potrebbe rappresentare al dosaggio più basso (5 mg) una opzione terapeutica da collocare nel 2° gradino OMS. Ciò equivale a utilizzare basse dosi di morfina (10 mg).

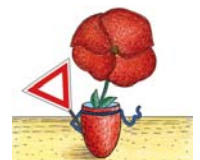
Metadone

CHE COSA È? È un oppioide di sintesi, agonista puro.³⁸ Ha biodisponibilità orale elevata (85%) e una cinetica complessa: mentre inizialmente la durata dell'effetto analgesico è di 4-6 ore e l'emivita è di 24 ore, con una variabilità individuale elevata (13-50 ore); dosi ripetute portano all'accumulo del farmaco e all'aumento della durata dell'effetto analgesico a 8-12 ore.^{38,73}

Può essere somministrato in caso di insufficienza renale poiché è escreto prevalentemente per via fecale e non ha metaboliti attivi. In caso di uso successivo ad un altro oppioide la determinazione della dose equianalgesica è particolarmente difficoltosa e richiede una titolazione prudente partendo da dosi molto basse di metadone.^{37,74}

Il network europeo di palliativisti¹⁸ ne raccomanda l'uso da parte di medici esperti.

In commercio in Italia dal 1952



Di prossima commercializzazione



CHE COSA È? È un oppioide semisintetico (agonista puro dei recettori μ). Per via orale ha una biodisponibilità media del 50%. Non produce metaboliti attivi; il metabolita principale viene inattivato dal fegato ed eliminato per via renale. L'idromorfone è circa 5 volte (da 3 a 7,5) più potente della morfi-

na.⁷⁵ Sarà prossimamente commercializzato in Italia. L'idromorfone è uno degli oppioidi alternativi alla morfina in pazienti che hanno bisogno di alte dosi di morfina o che hanno scarsa analgesia ed effetti collaterali e scarsa compliance a somministrazioni ripetute giornaliere di oppioidi.

Idromorfone

Gestione del *breakthrough pain*, o dolore episodico intenso

Il breakthrough pain è un **dolore transitorio detto anche episodico intenso**, che si manifesta dal 19% al 95% dei pazienti con un dolore cronico di base ben controllato da una terapia analgesica somministrata ad orari fissi (vedi pag. 2).

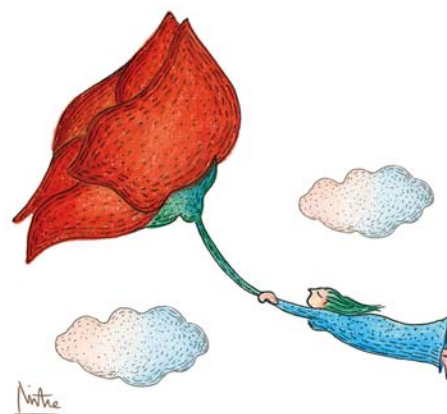
Il **dolore acuto incidente** o da movimento è una forma di *breakthrough pain* e potrebbe giovare di un trattamento preventivo o di farmaci ad immediata biodisponibilità.⁶

Nella pratica corrente, **una frequenza superiore a 2 episodi al giorno di *breakthrough pain* dovrebbe indurre a riconsiderare la terapia di base e l'eventuale aumento della dose dell'oppioide di almeno il 25-30%**.

La strategia terapeutica dovrebbe prevedere oltre al trattamento ad orari fissi (terapia di base) quello di eventuali episodi di *breakthrough pain* (terapia di salvataggio).¹⁵

 **Tabella 1.** Alcuni possibili scenari per la terapia del breakthrough pain

TERAPIA DI BASE	TERAPIE PER IL BREAKTHROUGH PAIN	DOSE PER IL BREAKTHROUGH PAIN	COMMENTI
Morfina / Ossicodone cp a rilascio controllato	Morfina a immediato rilascio (gtt o fialoidi)	1/6 (circa il 20%) della dose totale di morfina orale assunta ogni 24 ore; per ossicodone vedi equianalgesia	La via orale è di più semplice gestione
	Morfina SC	3-6% della dose totale di morfina <i>orale</i> assunta nelle 24 ore; per ossicodone vedi equianalgesia	La via SC ha una maggiore rapidità di azione
	Fentanil transmucosale (OTFC)	Iniziare con una dose di 200 µg; se dopo 15' l'analgesia è inadeguata si consiglia una seconda unità di OTFC di pari concentrazione	La dose efficace nel singolo paziente non correla con la dose totale di morfina assunta nelle 24 ore, ma va titolata.
Morfina SC	Morfina SC	1/6 (circa il 20%) della dose totale assunta nelle 24 ore	
Farmaco del 2° gradino	Lo stesso farmaco del 2° gradino	Dose giornaliera diviso il numero delle somministrazioni nelle 24 ore	Va considerata l'opportunità di cambiare la terapia di base passando alla morfina orale
	Morfina (gtt o fialoidi)	10 mg (= 8 gocce o 1 fialoide da 10 mg)	
Fentanil TTS	Morfina SC (gtt o fialoidi)	Circa il 20% della dose equianalgesica di morfina	<ul style="list-style-type: none"> Il fentanil TTS è una alternativa alla morfina nei pazienti che non riescono ad assumere farmaci per os e che hanno un dolore stabilizzato.
	Fentanil transmucosale (OTFC)	Iniziare con una dose di 200 µg; se dopo 15' l'analgesia è inadeguata si consiglia una seconda unità di OTFC di pari concentrazione.	<ul style="list-style-type: none"> In questi pazienti si può impiegare anche morfina SC. Anche in pazienti in trattamento con cerotti è necessario fare una titolazione farmacologica.



QUAL È LA DOSE PER IL BREAKTHROUGH PAIN?

- Se l'oppioide scelto è lo stesso utilizzato per la terapia di base ed è somministrato per la medesima via, calcolare circa il **20% della dose assunta nelle ultime 24 ore**.¹³
- Se l'oppioide e/o la via di somministrazione sono diversi: **determinare** la dose equivalente analgesica della singola somministrazione per quella via, **moltiplicarla** per il numero di somministrazioni giornaliere e **calcolarne il 20%**, salvo specifiche eccezioni (es. metadone).
- La dose va ricalcolata ogni qualvolta viene modificata la terapia di base.

FANS e BREAKTHROUGH PAIN

I **FANS** possono rappresentare un'alternativa agli oppioidi per il trattamento e/o la prevenzione (dolore incidente) di episodi di breakthrough pain in pazienti che si sono dimostrati responsivi a questi farmaci (es. dolore di origine ossea).



Fentanil transmucosale (OTFC)

CHE COSA È? Si tratta di una formulazione in pastiglie orosolubili (anche detto lecca-lecca) che consentono un rilascio rapido del farmaco; le pastiglie sono adese a un bastoncino applicatore che viene assorbito facendolo ruotare all'interno della guancia. L'insorgenza dell'effetto analgesico si ottiene in 5-10 minuti.⁷⁶ Il 25% del farmaco viene assorbito attraverso la mucosa orale (ciò evita l'effetto di primo passaggio e permette una rapida titolazione della dose), mentre il resto entra in circolo attraverso il tratto intestinale. Complessivamente la biodisponibilità è di circa il 50% e la durata d'azione varia da 2,5 a 5 ore. Il fentanil transmucosale è indicato esclusivamente per il trattamento del breakthrough pain in pazienti già in terapia di base con un oppioide maggiore per il dolore cronico da cancro.

COSA DICONO GLI STUDI? Nell'unica revisione sistematica della letteratura reperita sulla gestione

del *breakthrough pain* (pubblicata nel 2006)¹⁰ sono stati individuati 4 RCT, tutti riguardanti il fentanil transmucosale: due di questi RCT hanno valutato la dose ottimale di farmaco (titolazione), uno ha confrontato il farmaco con il placebo e solo uno - di dimensioni limitate (134 pazienti inclusi) - lo ha confrontato con la morfina orale a rilascio immediato.

In quest'ultimo RCT⁷⁷ il fentanil transmucosale (a un dosaggio medio di 811 µg per episodio) è stato somministrato a pazienti già in terapia con un oppioide per il controllo del dolore cronico e con morfina a rilascio immediato per il dolore acuto. In un periodo di 14 giorni, il fentanil ha mostrato una maggiore efficacia analgesica già dopo 15 minuti rispetto alla morfina (somministrata alla dose media di 31 mg per episodio), con il 42% dei pazienti che hanno ridotto di almeno un terzo l'intensità del dolore (rispetto al 32% con la morfina).

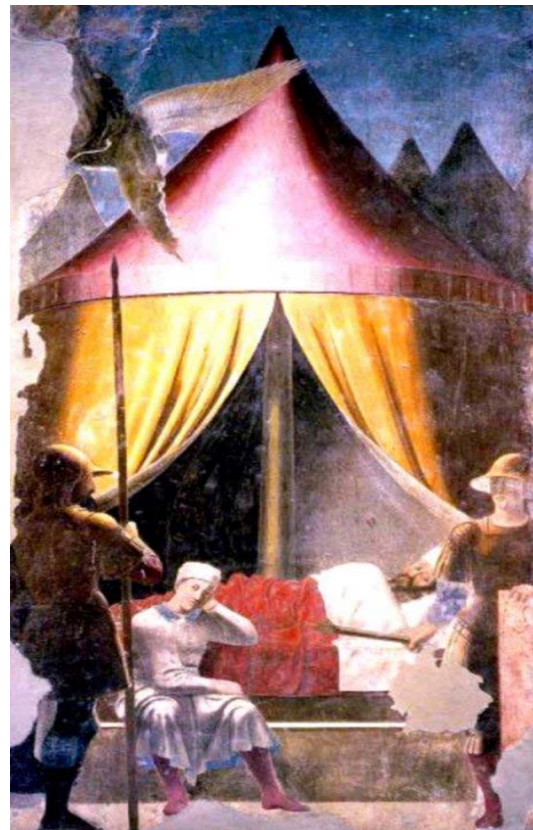
Il fentanil transmucosale sostituisce la morfina a rilascio immediato?

La disponibilità di un unico RCT di dimensioni ridotte **non consente di trarre conclusioni definitive sulla efficacia del fentanil transmucosale** rispetto alla morfina a rilascio immediato nel trattamento del *breakthrough pain*.

Non è stata evidenziata alcuna correlazione fra le dosi di fentanil efficace nel breakthrough pain e le dosi di oppioidi maggiori assunte di base per il trattamento del dolore cronico.

Per il trattamento di ciascun episodio doloroso si può invece utilizzare morfina orale a rilascio immediato con una dose pari a circa 1/6 della dose totale giornaliera (vedi pag 6).

I risultati sulla tollerabilità del fentanil transmucosale sono trasferibili solo a pazienti già in trattamento con oppioidi maggiori (vedi pag. 9).



Piero della Francesca. **Il Sogno di Costantino** (1452-1466). Affreschi del ciclo 'La leggenda della Vera Croce' in San Francesco ad Arezzo.

Su concessione del Ministero per i Beni e le Attività Culturali - Soprintendenza per i Beni Architettonici e per il Paesaggio, per il Patrimonio Storico, Artistico ed Etnoantropologico per la Provincia di Arezzo - Foto di Alessandro Benci. Il restauro è stato finanziato dalla Banca Etruria.

Gestione dei principali effetti collaterali

Tutti gli effetti collaterali degli oppioidi, tranne la stipsi, si riducono dopo alcuni giorni di trattamento (tolleranza).¹³

La conoscenza dei possibili effetti collaterali della terapia instaurata e della loro evoluzione nel tempo può essere d'aiuto ai pazienti e ai loro familiari.

Gli effetti collaterali presenti nei pazienti oncologici possono anche dipendere dalla patologia di base o essere potenziati dalla somministrazione di altri farmaci (ad es. la **stipsi** può essere causata dalla terapia con antidepressivi triciclici, con alcaloidi della vinca, con antiemetici 5-HT3 antagonisti o dall'evoluzione della malattia, dalla scarsa idratazione/alimentazione e dalla mancanza di movimento).⁷⁸



POSSIBILI STRATEGIE PER IL CONTROLLO DEGLI EFFETTI INDESIDERATI

In assenza di studi di confronto sulle diverse opzioni terapeutiche disponibili, il gruppo europeo della EAPC raccomanda (sulla base del consenso di esperti) 4 possibili approcci in caso di effetti collaterali inaccettabili.^{78,79,80}

Riduzione graduale della dose di morfina Può risultare efficace nel caso di buon controllo analgesico

Terapia sintomatica Terapia farmacologica specifica degli effetti collaterali

Rotazione degli oppioidi Numerose osservazioni empiriche hanno documentato un miglioramento di tollerabilità con la sostituzione dell'oppioide in uso con uno alternativo (es. con metadone^{80,81} o con fentanil⁸²)

Cambiamento della via di somministrazione Passando dalla via orale a quella sottocutanea sono state documentate una riduzione dell'emesi e della stipsi

Tabella 2. Frequenza dei principali effetti collaterali degli oppioidi⁷⁸

Sintomi	Frequenza
Stipsi	40-70%
Sedazione	20-60%
Nausea, vomito	15-30%
Prurito	2-10%

Altri: mioclono, compromissione cognitiva, xerostomia

STIPSI: IL PROBLEMA PIÙ FREQUENTE

E' l'unico effetto per il quale non si instaura tolleranza. Per questo è consigliabile:⁷⁸

- **attuare preventivamente** la correzione dei fattori precipitanti (es. consigliare l'assunzione di liquidi, correggere le turbe elettrolitiche, sospendere farmaci che la favoriscono);
- considerare la possibilità di **iniziare precocemente** un trattamento farmacologico con lassativi; la pratica clinica suggerisce di incrementarne la dose quando vengono stabilmente aumentate le dosi di oppioidi.

L'EFFICACIA DEI FARMACI CONTRO LA STIPSI?

Non vi sono studi che indicano la superiorità di un lassativo rispetto ad un altro e le raccomandazioni sono spesso formulate in base all'esperienza clinica e non a studi prospettici o revisioni della letteratura.

Tra i **lassativi suggeriti**: senna, lattulosio, macrogol e bisacodile.

SEDAZIONE: UN REALE PROBLEMA?

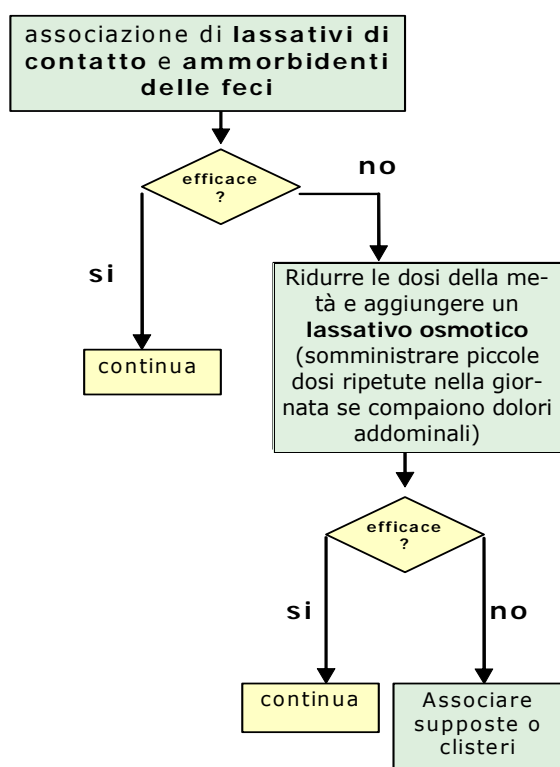
E' un effetto collaterale che va incontro a tolleranza nel giro di pochi giorni.¹³ È spesso una conseguenza del rilassamento legato alla regressione o alla scomparsa del dolore.

L'eccesso di sonnolenza potrebbe essere **motivo di preoccupazione per i familiari** dei malati che vanno **informati** prima dell'inizio della terapia analgesica.

COME TRATTARE NAUSEA E VOMITO

Secondo il gruppo europeo per le cure palliative (EAPC)⁷⁸ uno dei farmaci meglio documentati è la **metoclopramide** (provvisto di un effetto procinetico utile nella gastroparesi da oppiacei). Il dosaggio efficace è di **20 mg x 3/die**.

Prevenzione della stipsi



Schema: algoritmo proposto per la prevenzione della stipsi nei pazienti trattati con analgesici oppioidi.

QUALCHE NOTA

LASSATIVI DI CONTATTO ⁸³

Sono quelli più comunemente utilizzati nel trattamento cronico della stipsi da oppiacei in associazione con gli ammorbidenti delle feci. Agiscono rapidamente (3-6 ore) e possono essere impiegati anche nel lungo termine. Possono provocare un eccessivo effetto purgante e una colorazione anomala delle urine.

LASSATIVI OSMOTICI ⁸³

Lattulosio e lattitolo richiedono una abbondante idratazione, causano spesso flatulenza, crampi ed hanno sapore stucchevole. I sali di magnesio e di sodio sono da evitare nei pazienti cardiopatici e con insufficienza renale; sconsigliato l'impiego a lungo termine.

LASSATIVI FORMANTI MASSA ⁸³

Causano distensione addominale e dolore e richiedono un notevole apporto di liquidi: l'uso nei pazienti oncologici è sconsigliato.



Cassia angustifolia (Senna)

LASSATIVI IN COMMERCIO IN ITALIA

Principio attivo	Nome commerciale
LASSATIVI DI CONTATTO	
bisacodile	Alaxa°, Confetto Falqui, Dulcolax°, Normalene, Stixenil, Verecolene CM
glicosidi della senna	Falquifax, Pursennid, Xprep
cascara	Cascara
picosolfato sodico	Euchessina CM, Falquigut, Gocce lassative Aicardi, Guttalax
lassativi di contatto in associazione	Lassativi vegetali, Puntualax, Boldina, HeTeofarma, Fave di Fuca, Neoform
glicosidi della senna in associazione	Confetti lassativi CM, Tisana Kelemata, Cuscutine, Tamarine, Midro, Colax, Ortisan
cascara in associazione	Solvobil, Grani di Vals, Coladren, Hepatos, Digelax, Amaro medicinale Giuliani, Hepatos B12, Eparema, Eparema Levul, Eupatol, Mepalax, Discinil Complex, Magisibile, Critichol, Lassatina, Draverex
LASSATIVI AMMORBIDENTI DELLE FECI ED EMOLLIENTI	
olio di ricino	OLIO DI RICINO
laurilsolfato sodico in associazione (solo clismi)	NOVILAX
docusato sodico in associazione (solo clismi)	MACROLAX PRONTOCLISMA, SORBICLIS
paraffina liquida (olio di vaselina)	PARAFFINA LIQUIDA
LASSATIVI OSMOTICI	
lattulosio	BIOLAC, DIACOLO, DUPHALAC, EPALFEN, LAEVLAC, LATTULAC, LATTULOSIO, NORMASE, SINTOLATT, VERELAIT
lattitolo	PORTOLAC
macrogol	MACRO-P, PERGIDAL, PAXABEL, KRONYS, ONLIPEG
macrogol e sali in associazione	KLEAN-PREP, MAGNESIO CARBONATO E ACIDO CITRICO, CITRATO ESPRESSO GABBIANI, MOVICOL, ISOCOLAN, SELG, SELG-ESSE
sodio fosfato	FOSFO SODA FLEET, PHOSPHO-LAX
magnesio idrossido	CITRATO ESPRESSO S. PELLEGRINO
sodio fosfato (solo clismi)	CLISFLEX, CLISMA FLEET, CLISMA LAX, ENEMAC, SODIO FOSFATO SOLUZIONE RETTALE
glicerolo (clismi e supposte)	VEROLAX, GLICEROLO SUPPOSTE (GENERICI), SUPPOSTE DI GLICERINA ERBA, SUPPOSTE DI GLICERINA S. PELLEGRINO, VEROLAX, ZETALAX
glicerolo in associazione (solo clismi)	GLICEROLO/CAMOMILLA/MALVA, GLICEROLAX
LASSATIVI FORMANTI MASSA	
ispagula (psillio semi)	FIBROLAX, PLANTEN
gomma sterculia	NORMACOL
policarbofil calcico	MODULA
ispagula (psillio semi) in associazione	DUOLOXAN, FIBROLAX COMPLEX E AGIOLAX

° disponibile anche sotto forma di supposta.



Il **dolore oncologico può essere adeguatamente controllato** attraverso la strategia farmacologica "a tre gradini" che prevede, in base all'**intensità** del dolore e alla **tollerabilità** dei farmaci nel singolo paziente, l'utilizzo di FANS, oppioidi minori e oppioidi maggiori somministrati ad orari fissi (pag. 3) più farmaci di salvataggio per il breakthrough pain.

L'utilizzo di una **scala** per la misurazione dell'intensità del dolore è **importante** per la scelta di una adeguata terapia farmacologica oltre che per la rivalutazione regolare della sua efficacia (pag 2).

La **morfina** è il farmaco di **scelta** nel controllo del dolore oncologico di intensità da moderata a severa perché (pag. 5-6):

- è **efficace** nel controllo del dolore e mantiene la sua efficacia nel tempo,
- è **ben tollerata** (effetti collaterali gravi limitati e rischi di dipendenza sostanzialmente assenti),
- il dosaggio può essere personalizzato (**non presenta "effetto tetto"**),
- **può essere usata per lunghi periodi.**

La **via orale** è preferibile in quanto efficace ed agevole.

Le **vie di somministrazione alternative** dovrebbero essere utilizzate nelle situazioni cliniche in cui la via orale è controindicata (es. **vomito, disfagia severa, malassorbimento, subocclusione, ecc...** - pag. 7).

sorbimento, subocclusione, ecc... - pag. 7).

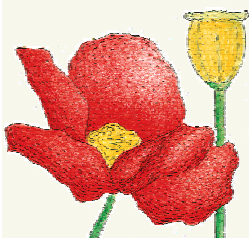
In particolare, la **via transdermica** è meno flessibile di quella orale considerando il ritardo nella comparsa dell'effetto analgesico e l'effetto persistente dopo la rimozione (pag. 8-9-10). Può risultare utile nella gestione di pazienti con dolore stabilizzato ed impossibilita' ad assumere i farmaci per bocca.

La **FDA** ha emesso una lettera di "alert" nella quale avverte i medici sulle criticità legate all'uso del **fentanil TTS**, sottolineando che il suo utilizzo dovrebbe essere limitato ai pazienti tolleranti agli oppioidi (pag. 9).

Nel 2005 è entrato in commercio in Italia l'**ossicodone** cloridrato a rilascio controllato che può rappresentare una alternativa alla morfina orale di pari efficacia e tollerabilità, ma per la sua maggiore potenza può consentire la somministrazione a dosi minori (pag. 11).

La strategia terapeutica per il controllo del dolore oncologico dovrebbe prevedere sempre oltre al trattamento ad orari fissi (terapia di base), quello di eventuali episodi di breakthrough pain (terapia di salvataggio pag. 12-13).

La **stipsi** è l'effetto collaterale più frequente. Poiché essa non si attenua nel tempo, è necessario prevenirla (pag. 14-15).



L'analisi nazionale dell'andamento prescrittivo di oppioidi nel quinquennio 2001 - 2005 non ha evidenziato alcuna sostanziale modifica nell'atteggiamento prescrittivo della morfina. Il fentanil si è confermato l'oppiode in costante e progressivo aumento; anche la buprenorfina mostra un andamento in crescita grazie alla disponibilità della formulazione transdermica.

Dati di prescrizione nazionali

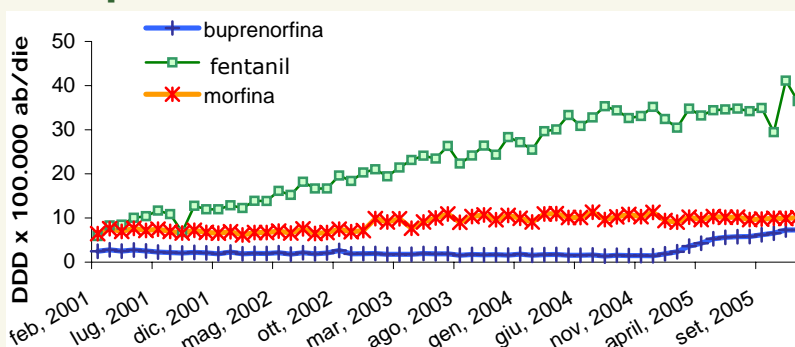


Figura 3. Consumi nazionali di oppioidi maggiori (morfina, fentanyl, buprenorfina), dal 2001 al 2005. Fonte Rapporto OsMed.

Questa pubblicazione va citata come:

Bandieri° E, Formoso° G, Magrini° N, Magnano° L, Maltoni° S, Marata° AM, Ripamonti* C. Morfina orale e altri oppioidi nel dolore oncologico. Terapie consolidate negli adulti e novità. *Pacchetti Informativi sui Farmaci*. 2006; 2:1-16

° CeVEAS, Modena

* S.C. Riabilitazione e Terapie Palliative, Istituto Nazionale Tumori, Milano

Revisione e discussione

Filippo Bertoni - Direttore U.O. Radioterapia Oncologica, Az. Osp. Univ. Policlinico Modena

Carlo Carapezzi - Direttore Dipartimento Medicina, Az. AUSL Modena

Pier Franco Conte - Direttore Dipartimento Integrato di Oncologia ed Ematologia, Università Modena e Reggio Emilia - Az. Osp. Policlinico Modena

Giuseppe Longo - Onco-ematologo, Az. Osp. Modena

Fausto Roila - Oncologo, Rep. Oncologia Medica, Ospedale Silvestrini Perugia

Giuseppe Torelli - Direttore Cattedra di Ematologia, Università Modena e Reggio Emilia - Az. Osp. Policlinico Modena

Danila Valenti - Direttore medico Hospice Seragnoli, Bentivoglio - Responsabile rete cure palliative Ausl Bologna

Gruppo Aziendale Cure Palliative - Azienda Ausl Modena (Elena Bandieri, Maria Borsari, Susanna Casari, Gaetano Feltri, Simona Marani, Luisa Ricchi, Paolo Vacondio)

Pacchetti Informativi sui Farmaci n. 2 / 2006

Periodico di Informazione medica dell'Azienda USL di Modena

CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200 - Fax 059 435222

Direttore responsabile: Nicola Magrini

Vicedirettori: Anna Maria Marata, Giulio Formoso

Editing e grafica: Barbara Paltrinieri

Disegni: Mitra Divshali

Stampa: Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni - Santa Sofia (Fo)

Questa copia è stata chiusa in redazione il 31/10/2006

Tiratura 11.200 copie.
Inviato ai medici di medicina generale. Disponibile on line all'indirizzo www.ceveas.it

Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006





BIBLIOGRAFIA

1. Approccio globale al dolore cronico (www.ipocrm.ministerosalute.it/resources/static/primopiano/sollievo/opuscolo.doc - ultimo accesso: 2 ottobre 2006)
2. Cherny NI, Portenoy RK in Wall PD, Melzack R. Textbook of pain (pp 1017-64). *Churchill Livingstone*, 2003
3. Lidstone V, et al. Symptoms and concerns amongst cancer outpatients: identifying the need for specialist palliative care. *Palliat Med*. 2003;17:588-95
4. Foley KN in Bonica JJ, Ventafridda V. Advances in pain research and therapy (pp 59-75). *New York: Raven*, 1979
5. Portenoy RK, et al. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*. 1990;41:273-81
6. Cherny NI in Berger AM, Portenoy RK, Weissman DE. Principles & practice of Palliative care and supportive oncology (pp 36-38). *Lippincot Williams & Wilkins*, 2002
7. Zeppetella G, et al. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage*. 2000; 20:87-92
8. Bruera E, et al. The use of Methyphenidate in patients with incident cancer pain receiving regular opiates. A preliminary report. *Pain*. 1992; 50:75-77
9. Zeppetella G, et al. The pharmacotherapy of cancer-related episodic pain. *Expert Opinion in Pharmacotherapy*. 2003; 4:493-502
10. Zeppetella G, et al. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006, Issue 1. Art. No.: CD004311 DOI:10.1002/14651858.CD004311.
11. Mercadante S, Ripamonti C. Valutazione, diagnosi e trattamento del dolore da cancro. *Masson Milano*, 2000
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of Pain in Patients with Cancer. SIGN Publication No. 44, 2000 (www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/44/ - ultimo accesso: 3 ottobre 2006)
13. Twycross R. Pain relief in advanced cancer. *Churchill Livingstone*, 1995
14. Caraceni A, et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage*. 2002; 23:239-55
15. WHO. Cancer pain relief. 2nd Edition. 1996
16. 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
17. Zech DF, et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995;63:65-76
18. Hanks GW, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer*. 2001; 84:587-93
19. Ventafridda V, et al. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*. 1987;59:850-6
20. Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence Report/Technology Assessment: Number 35. 2001 (www.ahrq.gov/clinic/epcsums/canpainsum.htm - ultimo accesso: 3 ottobre 2006)
21. Maltoni M, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer*. 2005; 13: 888-894
22. Wilder-Smith CH, et al. Oral tramadol, a mu-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. *Ann Oncol*. 1994;5:141-6
23. Brema F, et al. Oral tramadol and buprenorphine in tumour pain. An Italian multicentre trial. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1996;16:109-16
24. Bono AV, et al. Effectiveness and tolerance of tramadol in cancer pain. A comparative study with respect to buprenorphine. *Drugs*. 1997;53 Suppl 2:40-9
25. Hunter R. Tramadol and hyponatremia. (<http://www.australianprescriber.com>-ultimo accesso: 3 ottobre 2006)
26. Kaye K. Trouble with tramadol. *Aust Prescr* 2004; 27: 26-7
27. Tramadol in Drug facts and comparison (pp 817-8) (aggiornamento gennaio 2000)
28. 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
29. Sawe J, et al. Morphine kinetics in cancer patients. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:629-35
30. Ripamonti C in Cancer Pain (pp 124-149). *Cambridge University Press*. 2003
31. Wiffen PJ, et al. Oral morphine for cancer pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003, Issue 4
32. Porter J, et al. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med*. 1980;302:123
33. Inturrisi CE in Bruera E, Portenoy RK. Cancer Pain (pp 111-23). *Cambridge University Press*. 2003
34. Sweeney C, Bruera E in Bruera E, Portenoy RK. Cancer Pain (pp 150-70). *Cambridge University Press*. 2003
35. Jennings AL, et al. Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001, Issue 3
36. Abernethy AP, et al. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ*. 2003;327:523-8
37. Twycross RG in Wall PD, Melzack R. Textbook of pain (pp 1187-1214). *Churchill Livingstone*. 2003
38. Inturrisi CE, Hanks G in Doyle D, Hanks GWC, Macdonald N. Oxford textbook of Palliative Medicine (pp: 166-82). *Oxford University Press*, 1997
39. Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med*. 1996;335:1124-32
40. Weinberg DS, et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther*. 1988;44:335-42
41. Bell MD, et al. Buccal morphine a new route for analgesia? *Lancet*. 1985; 1:71-3
42. Swanson G, et al. Patient-controlled analgesia for chronic cancer pain in the ambulatory setting: a report of 117 patients. *J Clin Oncol*. 1989;7:1903-8
43. Hogan Q, et al. Epidural opiates and local anesthetics for the management of cancer pain. *Pain*. 1991; 46:271-9
44. Kalso E, et al. Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind crossover study. *Pain*. 1996;67:443-9
45. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage*. 2004; 28: 497-504
46. Ahmedzai S, et al. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13:254-61



BIBLIOGRAFIA

47. Van Seventer R, et al. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Curr Med Res Opin.* 2003;19:457-69
48. Wong JO, et al. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. *Acta Anaesthesiol Sinica.* 1997; 35: 25-32
49. Allan L, et al. Transdermal fentanyl Versus Sustained Release oral Morphine in strong-Opioid naive patients with chronic low back pain. *Spine.* 2005; 30: 2484-90
50. Allan L, et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ.* 2001; 322: 1154-1158
51. Important drug warning (Duragesic) (www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/duragesic_ddl.pdf - ultimo accesso: 3 ottobre 2006)
52. Vadivelu N, et al. Buprenorphine: pharmacology and clinical applications. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain.* 2004; 23:281-90
53. Umbricht A, et al. Effects of high-dose intravenous buprenorphine in experienced opioid abusers. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24:479-87
54. Bohme K, et al. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The pain clinic.* 2003;15:193-202
55. Sittl R, et al. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2003;25:150-68
56. Sorge J, et al. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2004;26(11):1808-20.
57. Carter KA. Heat-associated increase in transdermal fentanyl absorption. *Am J Health-Syst Pharm.* 2003;15: 191-2
58. Newshan G. Heat-related toxicity with the Fentanyl Transdermal patch. *J Pain Symptom Manage.* 1998; 16 (5): 277-8
59. Frolich M, et al. Opioid overdose in a patient using a fentanyl patch during treatment with a warning blanket. *Anesth Analg.* 2001; 93: 647-8
60. Farmaci per il dolore. *Med Let.* Treatment guidelines vol 11, 2004
61. Donner B, et al. Long-term treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage.* 1998; 15: 168-75
62. AHCPR. Management of Cancer Pain, Clinical Practice Guideline, Agency for Health Care Policy and Research, 1994
63. ESMO Minimum Clinical recommendation for the management of cancer pain. *Annals of Oncology.* 2005; 16 (Supplement 1): 83-85
64. Fallon M et al, Principles of control of cancer pain. *BMJ.* 2006; 332:1022-4.
65. Chinellato A, et al. Opioids in Italy: is marketing more powerful than the law? *Lancet.* 2003;362:78
66. Reid CM, et al. Oxycodone for cancer-related pain. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 837-43
67. Kalso E, et al. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;47:639-46
68. Mucci-Lorusso P, et al: Controlled release oxycodone compared with controlled release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *European Journal of Pain.* 1998; 2: 239-249
69. Bruera E, et al: Randomized, double-blind, crossover trial comparing safety and efficacy of oral controlled release oxycodone with controlled release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol.* 1998;16:3222-9
70. Hagen NA, et al. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled release oxycodone formulation and controlled release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer.* 1997;79:1428-37
71. Heiskanen T, et al. Controlled release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain.* 1997;73:37-45
72. De Conno F, et al. A clinical study on the use of codeine, oxycodone, dextropropoxyphene, buprenorphine and pentazocine in cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1991;6:423-7
73. Ripamonti C, et al. The use of methadone for cancer pain. *Hematol Oncol Clinics of North America.* 2002; 16: 543-555
74. Ripamonti C, et al. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol.* 1998; 16 (10); 3216-3221
75. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Issue 1, 2002
76. Fine PG, et al. A review of oral transmucosal fentanyl citrate: potent, rapid and non invasive opioid analgesia. *J Palliat Med.* 1998; 1: 55-63
77. Coluzzi PH, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain.* 2001;91:123-30
78. Cherny N, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol.* 2001;19:2542-54
79. Mercadante S, et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients. A Prospective study. *J Clin Oncol.* 2001; 19(11): 2898-2904.
80. Mercadante S, et al. Rapid switching between transdermal fentanyl and methadone in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5229-34
81. Benitez-Rosario MA, et al. Opioid Switching from Transdermal Fentanyl to Oral Methadone in Patients with Cancer Pain. *Cancer.* 2004; 101: 2866-73
82. Burza M, et al. Transdermal route as an alternative to oral administration of opioids in cancer pain. *Clin Ther.* 1998;14:277-80
83. Del Favero A. *Informazioni sui farmaci.* 2004; 28: 40-6