

MORFINA ORALE E ALTRI OPPIOIDI NEL DOLORE ONCOLOGICO

PERCHÈ OCCUPARSENE?

- √ Il dolore oncologico rappresenta un **grave 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.**
- √ Un corretto approccio farmacologico al dolore, basato prevalentemente sull'uso della **morfina orale**, consente di **controllare il sintomo in circa il 90% dei casi.**
- √ **In Italia** l'uso di **morfina**, 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'Organizzazione Mondiale della Sanità sottolinea l'importanza di attuare **precocemente** un approccio **palliativo**, di cui la terapia del dolore costituisce l'elemento essenziale.
- √ E' quindi fondamentale creare una **cultura condivisa** tra i professionisti coinvolti nella gestione del malato oncologico sia in ospedale che a domicilio.



Papaver somniferum

GLI ARGOMENTI TRATTATI

PAG.

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	5
Morfina orale nel dolore cronico: alcune informazioni pratiche	6
Vie di somministrazione alternative a quella orale	7
Oppioidi transdermici: cosa aggiunge il fentanil?	8
Metadone, buprenorfina e pentazocina: alcune criticità	9
Strategie terapeutiche nel dolore acuto (breakthrough pain)	10
Gestione dei principali effetti collaterali	11
Considerazioni conclusive e dati di prescrizione	12
ALLEGATO: scala VAS, dosi equianalgesciche dei più comuni oppioidi, farmaci oppioidi in commercio in Italia, compatibilità dei farmaci in siringa	A-D

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
- **LE CAUSE:**³
 - ⇒ **tumore** (infiltrazione tissutale, interessamento viscerale, ulcerazione, infezione) 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.

DOLORE ACUTO (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.^{4,5}
- È presente nel **63-89%** dei pazienti oncologici.^{4,6}
- Gli episodi dolorosi hanno frequenza variabile (1-6 al giorno) e durano **20-30 minuti**.⁵
- Nella pratica corrente, una **frequenza superiore a 2 episodi al giorno** potrebbe indicare la **necessità di modificare la terapia di fondo**.
- Nell'ambito del breakthrough pain va distinto il **dolore acuto incidente** che è scatenato da eventi specifici (es. tosse, cambi di postura, defecazione).⁵



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.⁷

Sono disponibili **due tipologie di SCALE DI MISURAZIONE:**⁸

⇒ **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.

Non esistono prove sulla superiorità di una scala rispetto ad un'altra; è comunque **fondamentale farne uso**, scegliendone una che risulti comprensibile al paziente.⁷

Di seguito sono presentati **alcuni esempi delle scale unidimensionali**, di più facile utilizzo.

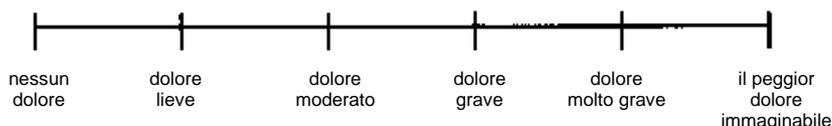
ALCUNI ESEMPI DI SCALE

Nelle scale⁹ presentate a fianco 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 descrittiva**), a una valutazione quali-quantitativa (**scala numerica**) o soprattutto qualitativa (**scala analogico-visiva**).

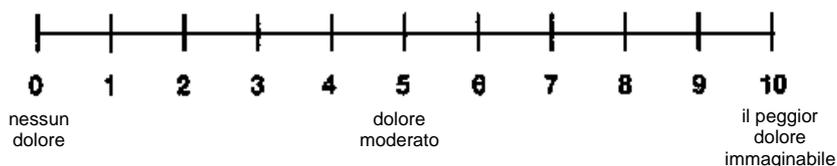
Nell'allegato viene presentata più dettagliatamente la **scala analogico-visiva (Visual Analog Scale, VAS)**.



Scala verbale - descrittiva



Scala numerica



Scala analogico-visiva (VAS)



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),¹⁰ 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 dolore acuto** è necessario utilizzare **farmaci al bisogno** (vedi pag. 10)

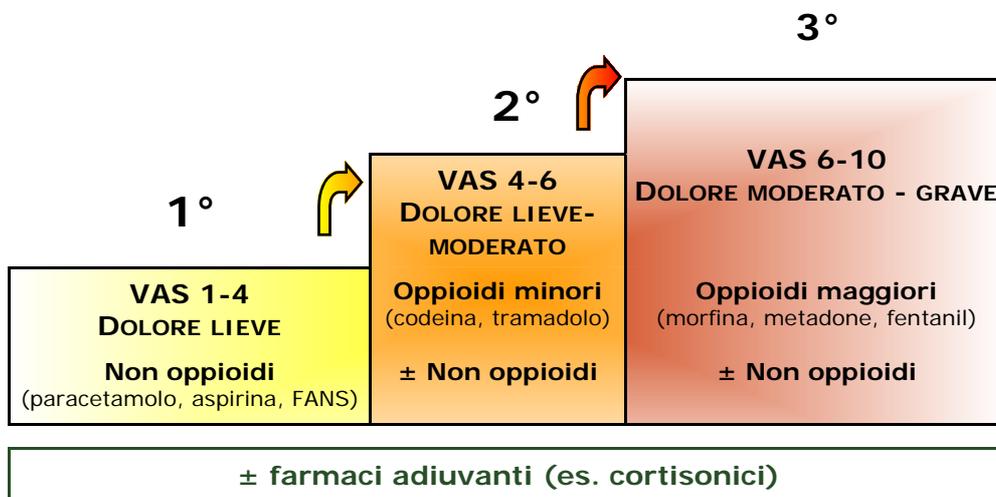
⇒ Quando il dolore non è adeguatamente controllato il **passaggio** da un gradino all'altro dovrebbe essere **rapido**.

L'approccio a tre gradini andrebbe **inserito in una strategia complessiva** che comprenda anche terapie non farmacologiche (oncologiche, anestesieologiche, radioterapiche, fisiatriche e psico-sociali).

IN CASO DI DOLORE ACUTO IMPROVVISO: ANALGESICI AL BISOGNO



SOMMINISTRAZIONE AD ORARI FISSI



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, ecc) o sono in grado di contrastare gli effetti indesiderati della terapia. Alcuni esempi: cortisonici, antiepilettici, anestetici locali, antidepressivi, antiemetici, lassativi, ecc.¹¹

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).^{12,13}

⇒ Le varie casistiche riportano un efficace controllo del dolore nel 71-100% dei pazienti trattati.¹²

... È EFFICACE SUL CONTROLLO DEL DOLORE?

Lo studio di Zech et al,¹⁴ 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	86 mg/giorno (range: 49-135)		
Vie di somministrazione (% giorni di trattamento)	Orale: 82% Parenterale: 9% Spinale: 2%		

* alcuni pazienti non sono stati valutati.

PERCHÉ SI CAMBIA GRADINO?

Tra gli studi eseguiti per validare l'approccio OMS quello di Ventafredda et al,¹⁵ 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**.

Passaggio di 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** vanno considerati alcuni aspetti pratici quali:
 - presenza di un **"effetto tetto"**
 - **dosaggi sub-ottimali** nelle formulazioni in commercio di codeina e paracetamolo
 - **non rimborsabilità**
 - **efficacia paragonabile ai farmaci del 1° gradino**
- ⇒ **L'UTILIZZO PRECOCE della MORFINA A BASSE DOSI** potrebbe permettere una maggiore **FLESSIBILITÀ** nella ricerca del dosaggio ottimale nelle fasi successive della malattia.



1° E 2° GRADINO: ESISTONO DIFFERENZE DI EFFICACIA 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 sottodossata - rispetto al solo paracetamolo o al FANS.

Una **revisione sistematica** eseguita nel 2001 dall'Agency for Healthcare Research and Quality¹⁶ 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).



QUALI LE EVIDENZE SUL TRAMADOLO NEL DOLORE ONCOLOGICO?

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

In una revisione sistematica¹⁶ è stato reperito **un solo RCT**¹⁷ (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 131¹⁸ e 60¹⁹ pazienti inclusi e pubblicati rispettivamente nel 1996 e nel 1997) che hanno confrontato tramadolo orale con buprenorfina sublinguale. Questi studi risultano 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.**
- 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 farmaci del 2° gradino**, sottolineando che sono stati segnalati effetti indesiderati gravi con dosi superiori a quelle massime consigliate.⁷
- Le **dosi massime consigliate** per il **tramadolo orale** sono:²⁰
 - ⇒ adulti: 50-100 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.

ALCUNE CRITICITA' DEGLI OPPIOIDI 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).²¹

- ⇒ **Le specialità di codeina disponibili in Italia non hanno dosaggi ottimali.**

Il rapporto paracetamolo/codeina nelle specialità in commercio in Italia non è ottimale; ciò non permette di raggiungere la **dose massima efficace di codeina (360 mg/die)**²¹ senza somministrare dosaggi tossici di paracetamolo. In alternativa si può ricorrere alle preparazioni galeniche officinali di codeina (comprese e capsule da 60 mg).

- ⇒ **Non sono rimborsabili dal SSN.**

MORFINA

IL FARMACO DI SCELTA NEL DOLORE ONCOLOGICO

MESSAGGI PRINCIPALI

La **morfin**a rappresenta ancora oggi **l'analg**esico **oppi**oide di **prima scelta** nel controllo del dolore oncologico di **intensità moderata-grave** (secondo le indicazioni delle principali linee-guida) perché:

- ⇒ permette un **efficace controllo del dolore**
- ⇒ **non presenta "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**



FARMACOLOGIA:²¹⁻²³ 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. L'eliminazione è renale.

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

EFFICACIA: L'utilizzo della **morfin**a come **farmaco di scelta** nel trattamento del dolore oncologico da moderato a grave viene raccomandato da **tutte le principali linee-guida e documenti di consenso**,^{7,10,12} nonostante siano disponibili solo studi clinici randomizzati di piccole dimensioni effettuati su casistiche eterogenee.

TOSSICITÀ: 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 morfin a non superi il **4%**.²⁴

MORFINA ... I MITI DA SFATARE

LA DIPENDENZA

PSICOLOGICA

(necessità compulsiva del farmaco)

⇒ ha una **frequenza molto bassa** (in uno studio su 11.882 pazienti ospedalizzati, trattati con almeno un oppioide a scopo terapeutico solo 4 hanno presentato dipendenza psicologica).²⁵

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.²⁶

LA TOLLERANZA

DELL'EFFETTO FARMACOLOGICO

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

⇒ **è limitata e lenta a verificarsi**; nella quasi totalità dei casi la necessità di incrementare la dose è la conseguenza della progressione della malattia.²⁶

DEGLI EFFETTI INDESIDERATI

(adattamento dell'organismo e riduzione progressiva dei disturbi)

⇒ **si instaura rapidamente** (media 5-10 gg), **ad eccezione che per la stipsi** che non si riduce nel tempo.²⁶

LA DEPRESSIONE RESPIRATORIA

⇒ nell'uso terapeutico questo effetto indesiderato è **sostanzialmente assente**.²⁷

⇒ 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.^{28,29}

PERCHÉ PREFERIRE LA VIA ORALE?

Le principali linee-guida e documenti di consenso^{7,12} sottolineano come, nel dolore cronico, andrebbe privilegiata la via orale perché è **efficace** e agevole nella somministrazione.

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

RILASCIO IMMEDIATO O RITARDATO?

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).²⁴

Per quanto riguarda la **morfin**a a **rilascio ritardato**, non esiste alcuna prova che le varie formulazioni disponibili in commercio siano diverse in termini di efficacia analgesica relativa e durata d'azione.¹²

MORFINA ORALE NEL DOLORE CRONICO

ALCUNE INFORMAZIONI PRATICHE

Le linee-guida OMS⁷ e il documento del network europeo EAPC¹² 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 prolungato** (da somministrare ogni 12 ore).¹²

Per una gestione ottimale della morfina orale sono utili entrambe le formulazioni.¹²



MORFINA A RILASCIO IMMEDIATO (ORAMORPH®)

INDICAZIONI ⇒ **Individuazione** della dose efficace (il farmaco ha una biodisponibilità che varia da paziente a paziente).
⇒ Dose di soccorso nel dolore acuto (Breakthrough pain).

Dosi

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.¹²



DOSAGGI INIZIALI DI MORFINA ORALE A RILASCIO IMMEDIATO³⁰

PAZIENTI

Dosi

- già trattati regolarmente con un oppioide minore ⇒ **10 mg** ogni 4 ore (= 8 gocce)
- che saltano il 11° gradino ⇒ **5 mg** ogni 4 ore (= 4 gocce)
- anziani
- con insufficienza renale cronica
- già in terapia con oppioidi maggiori ⇒ *dosi da definire in base alle tabelle di equivalenza analgesica (vedi inserto); è prudente ridurre la prima dose del 50%*

DOSAGGIO SERALE¹²

⇒ L'assunzione di una **dose doppia** al momento di coricarsi è un sistema semplice ed efficace per migliorare il riposo. Non esistono studi a supporto, ma la pratica clinica è consolidata.

⇒ COME INCREMENTARE LA DOSE¹²

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

MORFINA A RILASCIO PROLUNGATO (MS CONTIN®, SKENAN®, TWICE®)

Una volta definita la dose giornaliera efficace di morfina a immediato rilascio, si può somministrare la stessa dose nella formulazione a rilascio controllato dividendola in 2 somministrazioni (eccezionalmente in 3 somministrazioni).¹²

Quando non è necessario raggiungere rapidamente il dosaggio ottimale (inizio precoce del trattamento) è possibile iniziare direttamente con le compresse a rilascio prolungato partendo con 10-20 mg (se si passa dal 1° al 3° gradino) oppure di 30 mg (se si passa dal 2° al 3° gradino) ogni 12 ore e aumentando del 30-50% ogni 48 ore.^{12,30}



ESISTE UNA DOSE MASSIMA DI MORFINA?

- ⇒ La **mancaza 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.^{23,31}
- ⇒ **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 SR); 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 SR ogni 12 ore).³⁰ Eccezionalmente sono stati impiegati fino a 4.500 mg/die di morfina parenterale.³²

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,³³⁻³⁴ non è quindi possibile prevedere l'effetto sul singolo paziente.

VIE DI SOMMINISTRAZIONE ALTERNATIVE

QUANDO PREFERIRLE

MESSAGGI PRINCIPALI

- ⇒ **IN ALCUNI SITUAZIONI CLINICHE** caratterizzate da **vomito, disfagia grave, malassorbimento 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.¹³

VIA SOTTOCUTANEA

- ⇒ Rappresenta **un'efficace alternativa alla via orale** ed è **preferibile a quella intramuscolare** perché più 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).¹²
- ⇒ Utilizzando la via sottocutanea la biodisponibilità della morfina aumenta fino al 80%, evitando il metabolismo epatico di primo passaggio.³¹

VIA SOTTOCUTANEA CONTINUA

PERCHÈ SCEGLIERLA?¹²

- * 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 oltre che di costi.

COME GESTIRLA?¹³

Per questo tipo di infusione sono disponibili **pompe** di vario genere (elastomeriche monouso, "stringe driver", pompe peristaltiche) che si differenziano per la possibilità di **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 in cui sono stati testati morfina, idromorfone ed eroina.

In uno studio comprendente 108 pazienti con dolore oncologico la morfina per via continua sottocutanea 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.³⁵

VIA ENDOVENOSA

La scelta della via endovenosa non dipende da ragioni farmacocinetiche, ma da considerazioni di tipo pratico quali:¹²

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



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.¹²
- ◆ Da un ampio studio condotto in ospedale su **1205 pazienti oncologici**,³⁶ 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 crossover³⁷ sono state messe a confronto la via spinale (epidurale) e quella sottocutanea 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 spinale ha però comportato maggiori problemi tecnici e gestionali.

OPPIOIDI TRANSDERMICI: COSA AGGIUNGE IL FENTANIL?

MESSAGGI PRINCIPALI

Le linee-guida e i documenti di consenso non considerano il **fentanil transdermico** come farmaco di prima scelta ma lo indicano come una possibile **ALTERNATIVA** nei **sogetti** in cui **non è praticabile la morfina nelle diverse vie di somministrazione** e che **presentano dolore stabilizzato**.

Il fentanil è generalmente **MENO FLESSIBILE** della morfina perché:

- ⇒ ha una durata di azione di 3 giorni
- ⇒ i suoi effetti analgesici non sono immediati, comparando dopo 12-24 ore dall'applicazione del cerotto.

Per questi motivi, il cerotto di fentanil potrebbe **complicare la gestione dei malati con dolore incostante**, la cui necessità di oppioidi è fluttuante.

IL CEROTTO È DAVVERO PIÙ COMODO?³⁰

L'assorbimento del farmaco dai sistemi transdermici:

- ha un tempo di latenza legato alle caratteristiche del farmaco e dell'individuo
- dipende in parte dallo spessore della cute e dalla t° (aumenta in modo clinicamente rilevante con la febbre, durante la stagione estiva o in vicinanza di fonti di calore)
- persiste, per un tempo variabile, anche dopo la rimozione del cerotto (reservoir cutaneo).



LE CARATTERISTICHE DEL FENTANIL²¹

È un oppioide sintetico, **agonista puro** sui recettori μ . Presenta un'elevata liposolubilità che ne consente l'uso per **via transdermica**. Nell'uso prolungato tende ad **accumularsi**: la concentrazione plasmatica si riduce del 50% dopo 16 ore dall'asportazione del cerotto. I cerotti in commercio sono del tipo "a serbatoio" e non possono essere tagliati.

FENTANIL:

LE PROVE DI EFFICACIA DAGLI RCT

Solo **due RCT^{38,39}** di qualità metodologica relativamente modesta, hanno valutato l'efficacia del fentanil transdermico rispetto alla morfina orale nel dolore neoplastico. Di seguito sono analizzati metodologia e risultati dello **studio di Ahmedzai et al³⁸**, il più importante per numerosità delle casistiche studiate.

CARATTERISTICHE PRINCIPALI DELLO STUDIO DI AHMEDZAI ET AL (J Pain Symptom Manage 1997; 13:254-61)

Obiettivo Confrontare fentanil transdermico con morfina orale a rilascio ritardato rispetto a **efficacia antidolorifica, effetti collaterali, preferenze dei pazienti e qualità di vita**

Pazienti inclusi (n= 202) Pazienti oncologici adulti in terapia con oppioidi maggiori e che avessero ricevuto una dose stabile di morfina per almeno 48 ore

Tratt. 1* Fentanil transdermico (Durogesic TTS® 25, 50, 75, 100 µg/ora)

Tratt. 2* Morfina a rilascio prolungato (MS-Contin® 90-360 mg)

* La dose analgesica equivalente utilizzata nello studio è stata di 1 a 150, ovvero 1 mg fentanil = 150 mg morfina orale.

Durata dei trattamenti 15 giorni, seguiti dal trattamento per altri 15 giorni con l'altro farmaco (disegno crossover)

RISULTATI: IL FENTANIL TRANSDERMICO È REALMENTE UNA SVOLTA?

	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 (p<0,05).

- ⇒ Solo 110 pazienti su 202 hanno completato entrambe le fasi dello studio crossover.
- ⇒ **NON CI SONO STATE DIFFERENZE** statisticamente significative tra i 2 trattamenti nel **controllo del dolore** e nei valori di **qualità di vita**.
- ⇒ Una maggiore % di pazienti in trattamento con **fentanil** ha richiesto **terapia analgesica aggiuntiva** e un **aumento del dosaggio (12 e 20% in più dei pazienti, rispettivamente)**.
- ⇒ Rispetto alla morfina orale, il cerotto di fentanil 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).



ALCUNE INFORMAZIONI SU ALTRI OPIOIDI MAGGIORI

MESSAGGI PRINCIPALI

- Il **metadone** può essere indicato in situazioni cliniche particolari (es. insufficienza renale), ma a causa delle sue caratteristiche farmacologiche è consigliabile riservarne l'uso a **medici esperti**.
- Le più accreditate LG sconsigliano l'uso di **buprenorfina** e **pentazocina** nel controllo del dolore oncologico.

METADONE

È un oppioide di sintesi, agonista puro.³¹

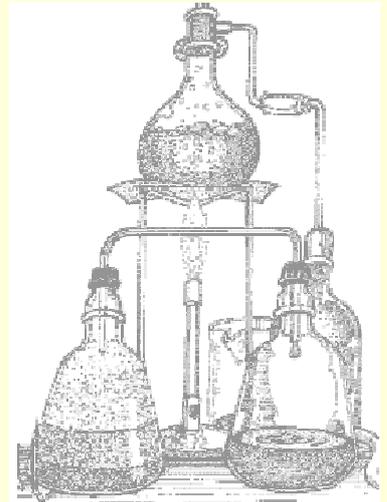
Ha biodisponibilità orale elevata (85%) e una **cinetica complessa**: mentre inizialmente la durata dell'effetto analgesico è di 4-6 ore e l'emivita è di 24 ore, con una variabilità individuale elevata (13-50 ore); dosi ripetute portano all'**accumulo** del farmaco e all'aumento della durata dell'effetto analgesico a 8-12 ore.³¹

Il trattamento iniziale richiede fino a 6 somministrazioni giornaliere mentre nella somministrazione cronica sono sufficienti 1-2 somministrazioni giornaliere.³¹

Può essere somministrato in caso di **insufficienza renale** poiché è escreto prevalentemente per via fecale.

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.³⁰

Il network europeo di palliativisti¹² e la linea guida SIGN, ed. 2000,⁷ **ne sconsigliano l'uso da parte di medici non esperti**.



BUPRENORFINA

La buprenorfina^{30,31} è un oppioide semisintetico, **agonista parziale** (sui recettori μ).

Ad alte dosi (> 3-4 mg/die) presenta un effetto tetto (pag. 4).

In pazienti trattati in modo prolungato con morfina, la somministrazione di buprenorfina può precipitare una crisi d'astinenza; gli effetti della buprenorfina sono solo parzialmente antagonizzati dal naloxone.

Presenta un'elevata liposolubilità che ne consente l'uso per **via sublinguale e transdermica**.

Nell'uso prolungato tende ad accumularsi: la concentrazione plasmatica si riduce del 50% dopo 30 ore dall'asportazione del cerotto.

BUPRENORFINA TRANSDERMICA quali prove di efficacia disponibili?

L'efficacia della formulazione transdermica, commercializzata recentemente, è stata valutata in 3 studi randomizzati contro placebo.

- Nei **2 RCT pubblicati**^{40,41} sono stati reclutati rispettivamente 151 e 157 pazienti affetti da dolore moderato-grave (non esclusivamente da cause oncologiche) e trattati per un periodo di soli 6-15 giorni.
- In uno dei due studi⁴⁰ la buprenorfina non è risultata significativamente superiore al placebo in nessuna delle dosi somministrate.

- Nel secondo studio⁴¹ il miglioramento indotto dalla buprenorfina (espresso come giudizio favorevole del paziente e riduzione nell'assunzione di dosi "di soccorso") è risultato superiore al placebo con i cerotti da 35 μ g/h e 52,5 μ g/h mentre non si è raggiunta una differenza statisticamente significativa con quelli da 70 μ g/h.

La mancanza di un confronto diretto con altri oppioidi e la non univocità dei dati ottenuti pone dubbi sulla rilevanza clinica dei loro risultati.

Sulla base di queste considerazioni, alcune Commissioni Terapeutiche Locali della Regione Emilia-Romagna (Modena, Reggio Emilia) hanno dato parere non favorevole all'introduzione della buprenorfina transdermica nei prontuari ospedalieri.

Le più accreditate LG⁷ ne sconsigliano l'uso nel controllo del dolore oncologico da moderato a grave.

PENTAZOCINA

È un oppioide di sintesi dotato di effetto misto agonista (sui recettori κ) e antagonista (sui recettori μ).³¹

In pazienti che hanno ricevuto dosi ripetute di morfina può precipitare una crisi d'astinenza.³¹

Ha effetti psicomimetici (allucinazioni, disforia, delirio) nel 10-50% dei casi. E' controindicata in caso di insufficienza cardiaca o coronarica.³¹

Le più accreditate LG ne sconsigliano l'uso nel controllo del dolore oncologico.⁷

GESTIONE DEL DOLORE ACUTO (BREAKTHROUGH PAIN)

- Il Breakthrough pain è un **dolore transitorio**, che si manifesta nel 63-89% dei **pazienti con un dolore cronico di base ben controllato** da una terapia analgesica somministrata ad orari fissi (pag. 2).

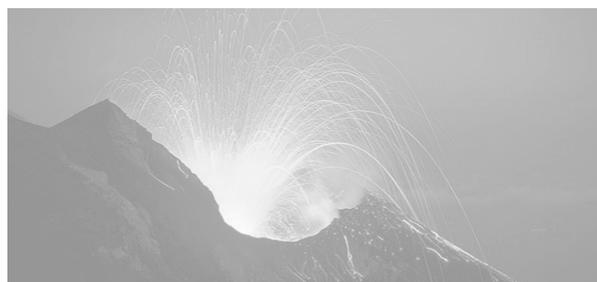
• Nella pratica corrente, **UNA FREQUENZA SUPERIORE A 2 EPISODI AL GIORNO PUÒ INDICARE LA NECESSITÀ DI MODIFICARE I FARMACI DELLA TERAPIA DI FONDO O AUMENTARNE LA DOSE DI ALMENO IL 30%**.

- La **strategia terapeutica** dovrebbe prevedere oltre al trattamento ad orari fissi (terapia di fondo) quello di eventuali episodi di dolore acuto (**terapia di salvataggio**).¹⁰

- Il Breakthrough pain va distinto dal **dolore acuto incidente**, che è scatenato da particolari situazioni (es. tosse, cambi di postura, movimenti vari); in questi casi si potrebbe valutare l'opportunità di un **trattamento preventivo**.⁵

QUAL È LA DOSE PER IL DOLORE ACUTO?

- Se l'oppioide scelto è lo stesso utilizzato per la terapia di fondo ed è somministrato per la medesima via, calcolare circa il **20% della dose assunta nelle ultime 24 ore**.⁸
- 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 volta che si cambia la terapia di fondo.



QUALE TERAPIA PER IL DOLORE ACUTO? ALCUNI POSSIBILI SCENARI

In base alla terapia di fondo, sono identificate e commentate **alcune possibili alternative**.

FANS E DOLORE ACUTO

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

L'ULTIMO NATO: CITRATO DI FENTANIL TRANSMUCOSO ORALE (OTFC)

E' imminente l'entrata in commercio di una formulazione a base di fentanil simile ad un lecca-lecca indicato per il trattamento del **breakthrough pain**. Induce l'analgesia in 5-15 min e ha durata d'azione di 2 h. Un **unico RCT disponibile** (vs morfina a immediato rilascio, 134 pazienti) mostra una maggiore efficacia dell'OTFC.⁴² Considerata l'esperienza clinica limitata, è necessario poter disporre di ulteriori dati di efficacia e tollerabilità per definirne il ruolo nella terapia del dolore oncologico.

TERAPIA DI FONDO	TERAPIE PER IL DOLORE ACUTO	DOSE PER IL DOLORE ACUTO	COMMENTI
Morfina orale	Morfina gtt	1/6 (circa il 20%) della dose totale assunta nelle 24h	La via orale è di più semplice gestione
	Morfina SC	3-6% della dose totale di morfina <i>orale</i> assunta nelle 24h	La via SC ha una maggiore rapidità di azione
Morfina SC	Morfina SC	1/6 (circa il 20%) della dose totale assunta nelle 24h	
Farmaco del 2° gradino	Lo stesso farmaco del 2° gradino	Dose giornaliera diviso il numero delle somministrazioni nelle 24h	Andrebbe considerata l'opportunità di cambiare la terapia di fondo passando alla morfina orale
	Morfina gtt	10 mg (= 8 gocce)	
Fentanil TTS	Morfina SC (o gtt)	Circa il 20% della dose equivalente analgesica 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 • In questi pazienti il dolore acuto può essere trattato con morfina SC
	Fentanil OTFC	Prodotto ancora non in commercio in Italia	

GESTIONE DEI PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI

- ⇒ Tutti gli effetti collaterali degli oppioidi, tranne la stipsi, si riducono dopo alcuni giorni di trattamento (tolleranza).⁸
- ⇒ 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 o con alcaloidi della vinca o dall'evoluzione della malattia).⁴³

SEDAZIONE: un reale problema?

E' un effetto collaterale che va incontro a tolleranza nel giro di pochi giorni.⁸

L'eccesso di sonno 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)⁴³ 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**.⁴⁴

Frequenza dei principali effetti collaterali degli oppioidi⁴³

Sintomi	Frequenza
Stipsi	40-70%
Sedazione	20-60%
Nausea, vomito	15-30%
Prurito	2-10%
Altri: mioclono, compromissione cognitiva, xerostomia	

LA STIPSI E' IL PROBLEMA PIU' FREQUENTE

Unico effetto collaterale per il quale non si instaura tolleranza; per tale motivo, è consigliabile.⁴³

- **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.

QUALE L'EFFICACIA DEI FARMACI?⁴³

- 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**: docusato, senna, bisacodile e lattulosio.



Algoritmo proposto per la prevenzione della stipsi nei pazienti trattati con analgesici oppioidi.⁸

POSSIBILI STRATEGIE PER IL CONTROLLO DEGLI EFFETTI INDESIDERATI⁴³

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:

RIDUZIONE GRADUALE DOSE DI MORFINA

Può risultare efficace nel caso di buon controllo analgesico.

TERAPIA SINTOMATICA

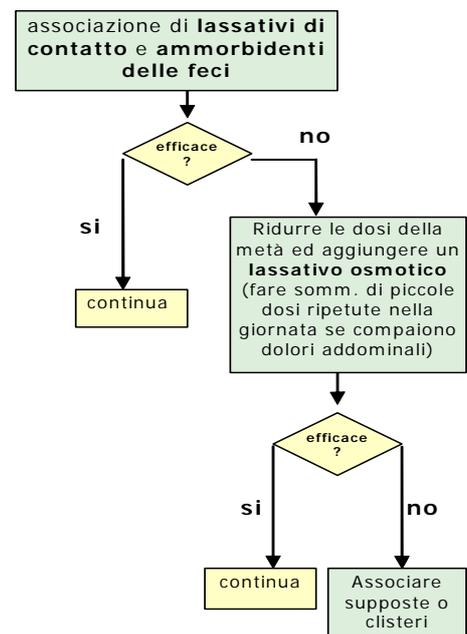
TERAPIA FARMACOLOGICA SPECIFICA

ROTAZIONE DEGLI OPPIOIDI

Numerose osservazioni empiriche hanno documentato un miglioramento di tollerabilità con la sostituzione dell'oppioide in uso con uno alternativo.

CAMBIAMENTO VIA DI SOMMINISTRAZIONE

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



CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

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).

L'utilizzo di una **SCALA** per la misurazione dell'intensità del dolore è **IMPORTANTE** per la scelta di una adeguata terapia farmacologica (pag 2 e inserto).

La **MORFINA** è il farmaco **DI SCELTA** nel controllo del dolore oncologico di intensità da moderata a grave perché (pag. 5):

- 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, 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 (per più di 16 ore per il fentanil e più di 30 ore per la buprenorfina) dopo la rimozione (pagg. 8-9).

La **STIPSI** è l'effetto collaterale più frequente. Poiché essa non si attenua nel tempo, è necessario prevenirla (pag. 11).

DATI DI PRESCRIZIONE

LA PRESCRIZIONE DI OPIOIDI È AUMENTATA?

Da un'analisi sull'andamento delle prescrizioni di farmaci oppioidi maggiori in Italia durante il periodo 2000-2002 (Fig. 1), risulta che l'unico farmaco per cui si è avuto un incremento è il fentanil transdermico.

Il provvedimento legislativo del 2001 (L. 12, dell'8 febbraio 2001) volto ad agevolare l'impiego dei farmaci analgesici oppioidi nella terapia del dolore, sembra non aver influenzato in modo sostanziale la prescrizione di morfina.

In Emilia-Romagna, il consumo territoriale di oppioidi è mediamente più basso rispetto a quello nazionale e il fentanil transdermico risulta l'oppiode più prescritto (Fig. 2).

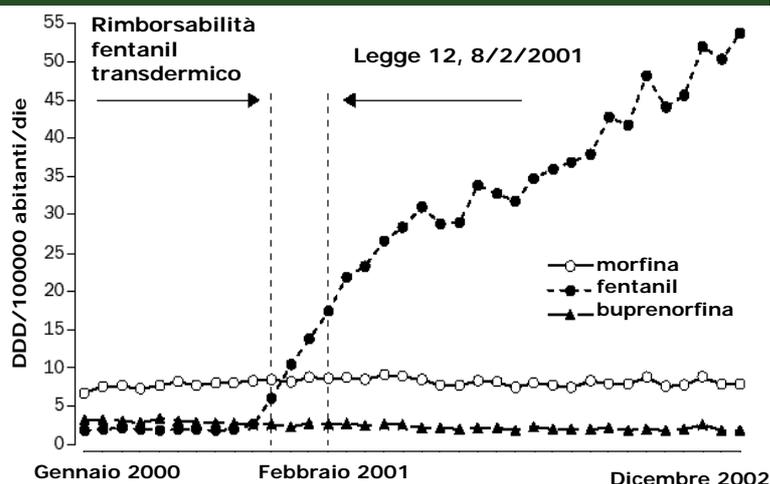


Fig. 1. Consumi di oppioidi in Italia negli anni 2000-2002 (tratto da Chinellato A et al. Lancet. 2003; 362: 78).

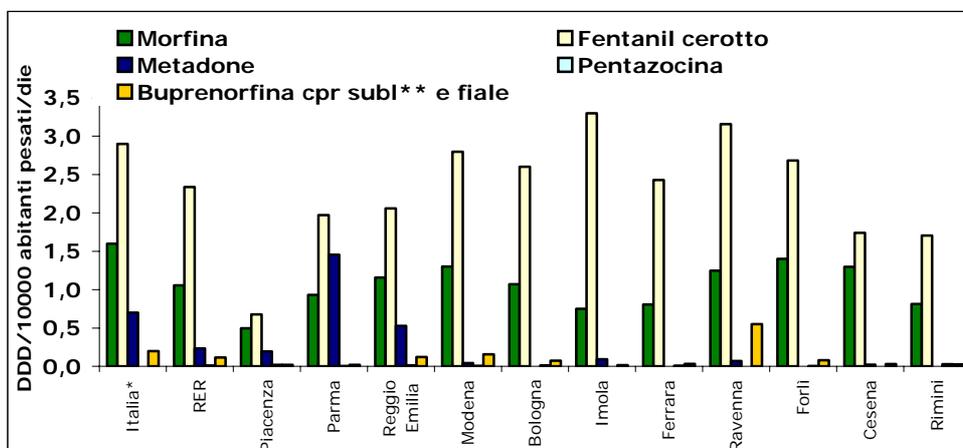


Fig. 2. Consumi territoriali degli oppioidi maggiori nel primo quadrimestre 2004 nelle Aziende della Regione Emilia-Romagna confrontati con quelli della Regione e dell'Italia.

* I dati relativi all'Italia si riferiscono all'anno 2003 (fonte OsMed).

** La buprenorfina compresse sublinguali è presente in commercio in due specialità di cui solo una con l'indicazione per il trattamento del dolore.

I consumi di metadone sono da attribuire alla prescrizione dei SERT.

Autori*

Elena Bandieri, Giulio Formoso, Anna Maria Marata, Annalisa Campomori, Susanna Maltoni, Nicola Magrini

Contenuti scientifici: EB, GF, AMM, AC, SM

Coordinamento editoriale: GF, AMM, SM, AC

Ideazione e valutazione: EB, AMM, NM

Revisione e discussione

Oreste Capelli,* Gaetano Feltri,** Giuseppe Longo,*** Emilio Maestri,* Danila Valenti****

* CeVEAS, Modena

** MMG, Azienda USL di Modena

*** Onco-ematologo, Azienda Ospedaliera di Modena

**** Oncologa, Azienda USL di Bologna e Direttore Medico Hospice Seragnoli, Bentivoglio

LASSATIVI IN COMMERCIO IN ITALIA

Principio attivo	Nome commerciale
LASSATIVI DI CONTATTO	
bisacodile	A LAXA°, C ONFETTO FALQUI, DULCOLAX°, NORMALENE, STIXENIL, V ERECOLENE CM
glicosidi della senna	FALQUILAX, PURSENNID, XPREP
cascara	C ASCARA
picosolfato sodico	E UCHESSINA CM, F ALQUIGUT, GOCCE LASSATIVE A ICARDI, GUTTALAX
lassativi di contatto in associazione	LASSATIVI VEGETALI, P UNTUALAX, BOLDINA, H E' TEOFARMA, FAVE DI FUCA, NEOFORM
glicosidi della senna in associazione	CONFETTI LASSATIVI CM, T ISANA KELEMATA, C USCUTINE, TAMARINE, M IDRO, C OLAX, O RTISAN
cascara in associazione	SOLVOBIL, GRANI DI V ALS, COLADREN, HEPATOS, DIGELAX, AMARO MEDICINALE GIULIANI, HEPATOS B12, E PAREMA, E PAREMA LEVUL, EUPATOL, MEPALAX, DISCINIL COMPLEX, MAGISBILE, CRITICHOL, LASSATINA, DRAVEREX
LASSATIVI AMMORBIDENTI DELLE FECI	
olio di ricino	O LIO DI RICINO
laurilsolfato sodico in associazione (solo clismi)	NOVILAX
docusato sodico in associazione (solo clismi)	MACROLAX PRONTOCLISMA, SORBICLIS
LASSATIVI OSMOTICI	
lattulosio	B IOLAC, D IACOLO, D UPHALAC, E P ALFEN, L AEVOLAC, L ATTULAC, L ATTULOSIO, N ORMASE, S INTOLATT, V ERELAIT
lattitolo	P ORTOLAC
macrogol	M ACR O-P, P ERGIDAL
macrogol e sali in associazione	K LEAN-PREP, M AGNESIO CARBONATO E A C I D O C I T R I C O, C I T R A T O ESPRESSO GABBIANI, M O V I C O L, I S O C O L A N, S E L G, S E L G - E S S E
sodio fosfato	F O S F O S O D A F L E E T, P H O S P H O - L A X
magnesio idrossido	C I T R A T O E S P R E S S O S. P E L L E G R I N O
sodio fosfato (solo clismi)	C L I S F L E X, C L I S M A F L E E T, C L I S M A L A X, E N E M A C, S O D I O F O S F A T O SOLUZIONE RETTALE
glicerolo (clismi e supposte)	V E R O L A X, G L I C E R O L O S U P P O S T E (G E N E R I C I), S U P P O S T E D I G L I C E R I N A E R B A, S U P P O S T E D I G L I C E R I N A S. P E L L E G R I N O, V E R O L A X, Z E T A L A X
glicerolo in associazione (solo clismi)	G L I C E R O L O / C A M O M I L L A / M A L V A, G L I C E R O L A X
LASSATIVI FORMANTI MASSA	
ispagula (psillio semi)	F I B R O L A X, P L A N T E N
gomma sterculia	N O R M A C O L
policarbofil calcico	M O D U L A
ispagula (psillio semi) in associazione	D U O L O X A N, F I B R O L A X C O M P L E X E A G I O L A X
EMOLLIENTI	
paraffina liquida	P A R A F F I N A L I Q U I D A
° disponibile anche sotto forma di supposta.	

QUALCHE NOTA

LASSATIVI DI CONTATTO

I 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 AMMORBIDENTI DELLE FECI

In Italia, l'unico disponibile per via orale è l'olio di ricino, un purgante drastico. Il docusato sodico, il più utilizzato nei paesi anglosassoni, in Italia è disponibile solo in clismi.

LASSATIVI OSMOTICI

Lattulosio e lattitolo causano spesso flatulenza e 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

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



Cassia angustifolia (Senna)

BIBLIOGRAFIA

- 1 [www.ministerosalute.it/resources/ static/primopiano/sollievo/opuscolo.doc](http://www.ministerosalute.it/resources/static/primopiano/sollievo/opuscolo.doc).
- 2 Cherny NI, Portenoy RK in Wall PD, Melzack R. Textbook of pain (pp 1017-64). *Churchill Livingstone*, 2003.
- 3 Foley KN in Bonica JJ, Ventafridda V. Advances in pain research and therapy (pp 59-75). *New York: Raven*, 1979.
- 4 Portenoy RK, Hagen NA. *Pain*. 1990;41:273-81.
- 5 Cherny NI in Berger AM, Portenoy RK, Weissman DE. Principles & practice of Palliative care and supportive oncology (pp 36-38). *Lippincot Williams & Wilkins*, 2002.
- 6 Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20:87-92.
- 7 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of Pain in Patients with Cancer. SIGN Publication No. 44, 2000 (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/44/>).
- 8 Twycross R. Pain relief in advanced cancer. *Churchill Livingstone*, 1995.
- 9 AHCPR. Management of Cancer Pain, Clinical Practice Guideline, Agency for Health Care Policy and Research, 1994.
- 10 WHO. Cancer pain relief. 2nd Edition. 1996.
- 11 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.
- 12 Hanks GW et al. *Br J Cancer*. 2001;84:587-93.
- 13 Mercadante S, Ripamonti C. Valutazione, diagnosi e trattamento del dolore da cancro. *Masson Milano*, 2000.
- 14 Zech DF, et al. *Pain* 1995;63:65-76.
- 15 Ventafridda V, et al. *Cancer*. 1987;59:850-6.
- 16 Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence Report/ Technology Assessment: Number 35. 2001. www.ahrq.gov/clinic/epcsums/canpainsum.htm.
- 17 Wilder-Smith CH, et al. *Ann Oncol*. 1994;5:141-6.
- 18 Brema F, et al. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1996;16:109-16.
- 19 Bono AV, Cuffari S. *Drugs*. 1997;53 Suppl 2:40-9.
- 20 Tramadol in Drug facts and comparison (pp 817-8) (aggiornamento gennaio 2000).
- 21 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.
- 22 Sawe J, et al. *Clin Pharmacol Ther*, 1981; 30:629-635.
- 23 Ripamonti C in Cancer Pain (pp 124-149). *Cambridge University Press*. 2003.
- 24 Wiffen PJ, et al. Oral morphine for cancer pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4.
- 25 Porter J, Jick H. *NEJM* 1980;302:123.
- 26 Inturrisi CE in Bruera ED, Portenoy RK. Cancer Pain (pp 111-23). *Cambridge University Press*. 2003.
- 27 Sweeney C, Bruera DE in Bruera ED, Portenoy RK. Cancer Pain (pp 150-70). *Cambridge University Press*. 2003.
- 28 Jennings AL, et al. Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3.
- 29 Abernethy AP, et al. *BMJ* 2003;327:523-8.
- 30 Twycross RG in Wall PD, Melzack R. Textbook of pain (pp 1187-1214). *Churchill Livingstone*. 2003.
- 31 Inturrisi CE, Hanks G in Doyle D, Hanks GWC, Macdonald N. Oxford textbook of Palliative Medicine (pp: 166-82). *Oxford University Press*, 1997.
- 32 Levy MH. *N Engl J Med* 1996;335:1124-32.
- 33 Weinberg DS et al. *Clin Pharmacol Ther*, 1998;44:335-42.
- 34 Bell MDD et al. *Lancet*, 1985;I:71-3.
- 35 Swanson G, et al. *J Clin Oncol*. 1989;7:1903-8.
- 36 Hogan Q, et al. *Pain*. 1991;46:271-9.
- 37 Kalso E et al. *Pain*. 1996;67:443-9.
- 38 Ahmedzai S, Brooks D. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13:254-61.
- 39 van Seventer R et al. *Curr Med Res Opin*. 2003;19:457-69.
- 40 Bohme K, Likar R. *The pain clinic* 2003. 15:193-202.
- 41 Sittl R et al. *Clin Ther*. 2003;25:150-68.
- 42 Coluzzi PH, et al. *Pain*. 2001;91:123-30.
- 43 Cherny N et al. *J Clin Oncol*. 2001;19:2542-54.
- 44 Del Favero A. Informazioni sui farmaci 2004; 28: 40-6.