

Allegato
al n. 1
2005

LA RIVISTA ITALIANA DI CURE PALLIATIVE

Organo ufficiale della Società Italiana di Cure Palliative

LA MORFINA E GLI OPPIACEI ALTERNATIVI NEL DOLORE ONCOLOGICO: LE RACCOMANDAZIONI DELLA EAPC

**Gruppo di lavoro specialistico del Network di Ricerca
dell'Associazione Europea per le Cure Palliative**

G.W. Hanks, F. de Conno, N. Cherny, M. Hanna, E. Kalso, H.J. McQuay,
S. Mercadante, J. Meynadier, P. Poulain, C. Ripamonti, L. Radbruch,
J. Roca i Casas, J. Sawe, R.G. Twycross e V. Ventafridda

Si ringrazia l'European Association for Palliative Care per aver permesso
la pubblicazione gratuita di questo documento per i nostri soci

PREFAZIONE

Linee guida tra storia e ricerca

Augusto Caraceni

Istituto Tumori Milano

La scala analgesica dell'OMS del 1986⁸ è ancora la sola linea guida base sulla quale si sono formate altre raccomandazioni, valga ad esempio per tutte, quella della agenzia dei servizi sanitari americani,¹ per la somministrazione degli oppioidi nel dolore da cancro.

La nostra rivista proprio in questo periodo ha pubblicato e continuerà a pubblicare testimonianze di prima mano da parte di coloro che furono protagonisti dell'ideazione di quelle raccomandazioni e dello schematismo della scala. Dal parto di quel gruppo di esperti, organizzato nel 1982 dalla Cancer Unit dell'OMS allora diretta da Jan Stjensward derivarono tentativi di studio e validazione della scala stessa,⁴⁻⁷ successivamente criticati dalla letteratura più recente alla luce della medicina basata sull'evidenza.³

Ciò che non si può negare è che quel periodo, dagli anni '80 ai '90, vide grazie all'OMS e alla funzione educativa della scala, un impatto potente di quelle linee guida e delle attività di promozione dell'uso degli oppioidi per il dolore oncologico, che da esse derivavano. Ciò a beneficio dei pazienti per i quali, in molti paesi, non vi era neppure la disponibilità delle formulazioni più semplici di morfina orale e che in alcuni casi, come in Italia, avrebbero dovuto aspettare ancora decenni prima di poter fruire di un ragionevole numero di oppioidi.²

Le linee guida dell'EAPC, pur rappresentando un passo avanti rispetto a quanto codificato dall'OMS, mostrano che a fronte di progressi e nuove formulazioni disponibili mancano ancora evidenze scientifiche su molti degli assunti che riguardano l'uso degli oppioidi. Il ruolo delle società scientifiche, dunque, dovrà essere quello di colmare queste lacune attraverso la realizzazione di ricerche clinicamente utili.

Attualmente la legge italiana per la prescrizione degli oppioidi, la maggiore disponibilità di farmaci e una nuova sensibilità e cultura sull'argomento hanno contribuito a migliorare la situazione favorendo una più efficace gestione terapeutica del paziente. A conferma di ciò il Decreto Ministeriale del 24 maggio 2001 che, favorendo quanto raccomandato e codificato dalle linee guida EAPC, consente la prescrizione su unica ricetta di formulazioni diverse di oppioidi a lento e immediato rilascio per fornire al paziente l'analgesia costante di base e un controllo rapido ed efficace delle sue fluttuazioni con un trattamento al bisogno.

Le linee guida EAPC sono del 2001, come si adattano all'esperienza di oggi? Confrontiamoci con esse e con le evidenze scientifiche più recenti per chiedere ai referenti delle società scientifiche le risposte e le domande da porre alla ricerca di oggi.

1. Agency for Health Care Policy and Research U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service (1994) Management of cancer pain. Clinical Practice Guideline N. 9. AHCPR Publication N 94-0592. AHCPR Publication, Rockville MD.
2. Caraceni A. Availability and use of opioids for cancer pain in Italy. J Pain Sympt Manage. 1987; 2: 127-128.
3. Jadad A. R. and Browman G. P. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. JAMA. 1995; 274: 1870-1873.
4. Takeda F. Results of field-testing in Japan of WHO Draft Interim Guidelines on Relief of Cancer Pain. The Pain Clinic. 1986; 1: 83-89.
5. Ventafridda V., Caraceni A., and Gamba A. Field-testing of the WHO guidelines for cancer pain relief. In: Advances in Pain Research and Therapy, vol. 16. 2nd International Congress on Cancer Pain (eds. K. M. Foley, V. Ventafridda, and J. J. Bonica), pp. 451-464, 1990. Raven Press, New York.
6. Ventafridda V., Tamburini M., Caraceni A., DeConno F., and Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. Cancer. 1987; 59: 851-856.
7. Walker V. A., Hoskin P. J., Hanks G. W., and White I. D. Evaluation of WHO analgesic guidelines for cancer pain in a hospital-based palliative care unit. Journal of Pain and Symptom Management. 1988; 3: 145-150.
8. World Health Organization Cancer Pain Relief. 2nd edition. World Health Organization, 1986 Geneva.

LA MORFINA E GLI OPIACEI ALTERNATIVI NEL DOLORE ONCOLOGICO: LE RACCOMANDAZIONI DELLA EAPC

Gruppo di lavoro specialistico del Network di Ricerca dell'Associazione Europea per le Cure Palliative

G.W. Hanks¹, F. de Conno², N. Cherny³, M. Hanna⁴, E. Kalso⁵, H.J. McQuay⁶, S. Mercadante⁷, J. Meynadier⁸, P. Poulain⁹, C. Ripamonti², L. Radbruch¹⁰, J. Roca i Casas¹¹, J. Sawe¹², R.G. Twycross¹³ e V. Ventafridda¹⁴

¹Palliative Medicine, University of Bristol, Bristol Haematology and Oncology Centre, UK; ²Division of Rehabilitation, Pain Therapy and Palliative Care, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy; ³Cancer Pain and Palliative Medicine Service, Shaare Zedek Medical Centre, Jerusalem, Israel; ⁴Pain Relief Research Unit, Kings College School of Medicine & Dentistry, University of London, UK; ⁵Pain Clinic, Helsinki University Hospital, Finland; ⁶University of Oxford, UK; ⁷Anaesthesia and Intensive Care Unit, Pain Relief and Palliative Care Unit, La Maddalena Cancer Centre and Home Care Programme, Società per l'Assistenza al Malato Oncologico Terminale, Palermo, Italy; ⁸Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Pain Treatment, Centre Oscar Lambret, Lille, France; ⁹Centre de diagnostic et de traitement de la douleur de l'adulte et de l'enfant, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France; ¹⁰Pain Clinic, Klinik für Anästhesiologie, Universität zu Köln, Germany; ¹¹Hospital and Palliative Care Unit, Hospital de la Santa Creu, Barcelona, Spain; ¹²Huddinge University Hospital, Sweden; ¹³Sir Michael Sobell House, University of Oxford, UK; ¹⁴Floriani Foundation, Milano, Italy and The Steering Committee of the Research Network of the EAPC*

* F De Conno (chair), A Caraceni, N Cherny, J Ferraz Goncalves, CJ Fürst, GW Hanks, S Kaasa, S Mercadante, JM Nunez Olarte, P Poulain, L Radbruch, C Ripamonti, F Stiefel.

Sommario: un gruppo di lavoro specialistico dell'Associazione Europea per le Cure Palliative ha rivisto e aggiornato le sue linee-guida sull'uso della morfina per la gestione del dolore oncologico. Le nuove raccomandazioni presentate in questa sede servono da guida per l'uso della morfina e degli analgesici oppiacei forti alternativi introdotti in anni recenti in molti Paesi del mondo. Le strategie pratiche per gestire le situazioni difficili sono descritte presentando il punto di vista che raccoglie il consenso generale, in caso manchi l'evidenza definitiva. È indicata la forza dell'evidenza su cui si basa ogni raccomandazione. ©2001 Cancer Research Campaign <http://www.bjcancer.com>

Parole chiave: morfina, oppiacei alternativi, linee-guida europee.

Quasi tutto il dolore oncologico risponde alle terapie farmacologiche a base di analgesici e adiuvanti somministrati per via orale. La terapia attuale si fonda sul concetto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) di "scala analgesica", concetto che presuppone un approccio graduale all'uso dei farmaci analgesici e che può essere definito un insieme di principi piuttosto che un rigido protocollo (OMS, 1996). Ciò permette una notevole flessibilità nella scelta dei farmaci e la scala della OMS dovrebbe essere considerata solo come un elemento della strategia complessiva per la gestione del dolore oncologico. Il trattamento farmacologico sintomatico è utilizzato in stretta associazione con le misure non farmacologiche e la terapia di modifica della malattia. L'aspetto più importante del metodo della OMS, e il motivo del suo successo, è l'uso efficiente di oppiacei orali per il dolore moderato-forte. La morfina è l'opioide del "III step" di riferimento e nel 1996 abbiamo pubblicato le linee-guida per il suo uso nella gestione del dolore oncologico (Gruppo di lavoro specialistico della EAPC, 1996). Da allora, si sono rese disponibili numerose alternative alla morfina, nonostante nella maggioranza dei casi non si tratti di nuove molecole, ma di formulazioni diverse di farmaci già esi-

stenti. Vi sono poche sperimentazioni cliniche randomizzate controllate (RCT) che abbiano confrontato direttamente i vari oppiacei e ciò tende a complicare la scelta del farmaco più adatto a specifiche situazioni. Considerando l'insufficiente numero di dati provenienti da RCT, il Gruppo di lavoro specialistico sugli Analgesici Oppiacei dell'Associazione Europea per le Cure Palliative ha rivisto le sue raccomandazioni per l'uso della morfina nel dolore oncologico e le ha estese al fine di coprire l'uso degli oppiacei alternativi (Tabella 1). Viene indicata la forza dell'evidenza su cui si basa ogni raccomandazione (Tabella 2).

1. L'opioide di prima scelta per il dolore oncologico moderato-forte è la morfina C

La morfina, oltre a essere l'analgesico oppiaceo standard del "III step" su cui vengono misurati gli altri farmaci, è anche il più facilmente reperibile in una grande varietà di formulazioni orali. Sembra che la morfina non abbia un effetto tetto clinicamente rilevante ai fini dell'analgesia: le dosi di morfina orale possono variare 1000 volte o più per ottenere alla fine un controllo del dolore soddisfacente.

Paure infondate associate alla morfina

Per molto tempo la morfina è stata temuta sia dall'opinione pubblica, sia dai medici (Lasagna, 1965). Alla base di tali paure vi è l'erronea convinzione che i problemi associati all'abuso degli oppiacei siano inscindibilmente collegati all'uso terapeutico. Le preoccupazioni relative alla dipendenza, all'eccessiva sedazione e alla depressione respiratoria hanno provocato un diffuso rifiuto del farmaco o un suo uso a dosaggi troppo bassi.

In realtà, l'esperienza clinica accuratamente documentata ha dimostrato che queste paure sono assolutamente infondate (McQuay, 1999). Dosi regolari di morfina possono essere prescritte e somministrate in tutta sicurezza a stadi precoci della malattia e possono essere continuate per molti mesi. I soggetti trattati con il farmaco che manifestano un miglioramento del dolore possono ridurre il dosaggio e sospendere la morfina senza alcuna difficoltà.

Tabella 1. La morfina e gli oppiacei alternativi nel dolore oncologico

1. L'oppiaceo di prima scelta per il dolore oncologico moderato-forte è la morfina. **C**
2. La via di somministrazione ottimale della morfina è quella orale. Teoricamente sono richiesti due tipi di formulazioni: quella a rilascio normale (per l'induzione della dose corretta) e quella a rilascio modificato (per il trattamento di mantenimento). **C**
3. Il metodo più semplice per calcolare il dosaggio prevede una dose di morfina a rilascio normale ogni 4 ore e la somministrazione della stessa dose per le riacutizzazioni dolorose improvvise. Questa dose di "soccorso" può essere data secondo necessità (anche ogni ora) e il dosaggio totale quotidiano di morfina deve essere valutato attentamente ogni giorno. In seguito, la dose regolare può essere aggiustata sommando la quantità totale di morfina di "soccorso". **C**
4. Se il dolore ritorna consistentemente prima del momento stabilito per la somministrazione della successiva dose regolare è probabile che quest'ultima vada incrementata. Di norma, è sufficiente somministrare la morfina a rilascio normale ogni 4 ore e la morfina a rilascio modificato ogni 12-24 ore (secondo la durata prevista della formulazione). I pazienti stabilizzati con la morfina orale regolare devono avere accesso continuo a una dose di "soccorso" per trattare le riacutizzazioni improvvise del dolore. **A**
5. In molti Paesi non sono disponibili le formulazioni di morfina a rilascio normale, nonostante tali preparati siano necessari per la gestione ottimale del dolore. Se il trattamento inizia con morfina a rilascio modificato è necessario adottare una strategia diversa. Gli aggiustamenti della dose regolare dovrebbero intervenire a intervalli di almeno 48 ore, il che significa che la fase di induzione sarà prolungata. **C**
6. Per i pazienti che ricevono morfina a rilascio normale ogni 4 ore l'assunzione di una dose doppia al momento di coricarsi è un sistema semplice ed efficace per evitare di essere svegliati dal dolore. **C**
7. Sono disponibili numerose formulazioni a rilascio modificato. Non esiste alcuna prova che permetta di affermare che le formulazioni da assumere ogni 12 ore (comprese, capsule o liquidi) siano sostanzialmente diverse in termini di potenza analgesica relativa e durata d'azione. Lo stesso vale per le formulazioni da somministrare ogni 24 ore, nonostante vi siano meno prove di riferimento. **A**
8. Se il paziente non è in grado di assumere la morfina *per os*, la via di somministrazione alternativa più valida è quella sottocutanea. Di norma, la somministrazione di morfina per via intramuscolare non è consigliata per il dolore oncologico cronico perché la via sottocutanea è più semplice e meno dolorosa. **C**
9. Il rapporto della potenza relativa media della morfina orale rispetto a quella sottocutanea è di 1:2, 1:3 (cioè, 20-30 mg di morfina *per os* sono equianalgesici a 10 mg di morfina sottocutanea). **C**
10. Nei pazienti che necessitano di morfina parenterale continua, il metodo di somministrazione preferito è l'infusione sottocutanea. **C**
11. L'infusione endovenosa di morfina potrebbe essere preferibile nei seguenti soggetti: a) nei pazienti con sistemi endovenosi a permanenza, b) nei soggetti con edema generalizzato, c) nei pazienti che sviluppano eritema, irritazioni o ascessi sterili con la somministrazione sottocutanea, d) nei soggetti con disturbi della coagulazione, e) nei pazienti con circolazione periferica compromessa. **C**
12. Il rapporto della potenza relativa media della morfina orale rispetto a quella endovenosa è di 1:2, 1:3. **A**
13. Non è consigliabile somministrare la morfina per via boccale, sublinguale o aerosol perché allo stato attuale delle ricerche non esiste la prova di un vantaggio clinico rispetto alle vie di somministrazione tradizionali. **B**
14. Il citrato di fentanil trans mucoso orale (OTFC) è un trattamento efficace per le riacutizzazioni dolorose in pazienti stabilizzati con morfina orale regolare o con un oppiaceo alternativo del "III step". **A**
15. Gestire con successo il dolore utilizzando gli oppiacei significa realizzare un'analgesia adeguata senza eccessivi effetti indesiderati. In base a questi criteri, l'applicazione delle linee-guida dell'OMS e della EAPC (utilizzando la morfina come oppiaceo di prima scelta del "III step") permette un efficace controllo del dolore oncologico cronico nella maggior parte dei malati. In una piccola minoranza di soggetti l'analgesia senza eccessivi effetti collaterali si può ottenere con l'uso di oppiacei alternativi, con la somministrazione spinale di analgesici o con metodi non farmacologici di controllo del dolore. **B**

16. Una piccola percentuale di pazienti sviluppa effetti collaterali intollerabili con la morfina orale (in associazione a un analgesico non oppiaceo e adiuvante secondo necessità) prima di ottenere un'analgesia adeguata. In questi casi è consigliabile passare a un oppiaceo alternativo o cambiare la via di somministrazione. **B**
17. L'idromorfone o l'ossicodone, se disponibili, sono alternative efficaci alla morfina *per os* in entrambe le formulazioni a rilascio normale o modificato per la somministrazione orale. **A**
18. Il metadone è un'alternativa efficace, ma può essere più complicato da usare rispetto ad altri oppiacei a causa di marcate differenze interindividuali in termini di emivita plasmatica, di potenza analgesica relativa e di durata d'azione. Se ne sconsiglia l'uso da parte di medici non specialisti. **C**
19. Il fentanil transdermico è un'efficace alternativa alla morfina orale, ma andrebbe riservato ai pazienti con esigenze oppiacee stabili. È particolarmente utile per soggetti che non riescono ad assumere la morfina *per os*, in alternativa alla morfina sottocutanea. **B**
20. La somministrazione spinale (epidurale o intratecale) di analgesici oppiacei associati ad anestetici locali o clonidina dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti che manifestano analgesia inadeguata o sviluppano effetti indesiderati intollerabili, nonostante l'uso ottimale di oppiacei sistemici e di non oppiacei. **B**

La sonnolenza diurna, il senso di instabilità e barcollamento e l'obnubilamento mentale compaiono di norma all'inizio del trattamento, ma si risolvono quando i pazienti si stabilizzano (in genere entro pochi giorni). Nella maggior parte dei soggetti trattati con dosi stabili di morfina gli effetti sulle funzionalità cognitive e motorie sono minimi. In particolare, vi sono dati che indicano che in pazienti vigili trattati con dosi stabili di morfina non si altera significativamente la capacità di guidare (Vainio e altri, 1995). Anche la nausea e il vomito, che compaiono in circa due terzi dei pazienti all'inizio della terapia, tendono a scomparire. Il principale effetto collaterale cronico della morfina è la stipsi, tanto che è quasi sempre consigliato l'uso profilattico di un lassativo.

La morfina: limitazioni

La disponibilità sistemica della morfina per via orale è scarsa (20-30%) e ciò contribuisce a un'insorgenza dell'azione farmacologica a volte imprevedibile e a una grande variabilità interindividuale in termini di requisiti posologici e di risposta (Glare e Walsh, 1991).

I metaboliti attivi possono favorire la tossicità, soprattutto in soggetti con insufficienza renale (McQuay e Moore, 1997). Alcuni tipi di dolore non sempre rispondono bene o completamente alla morfina, soprattutto i dolori neuropatici. Tuttavia, nessuna delle alternative alla morfina ha per il momento mostrato vantaggi che la rendano preferibile come oppiaceo orale di prima scelta per il dolore oncologico. La morfina resta la nostra prima scelta, ma più per familiarità, disponibilità e costo che per provata superiorità.

2. La via di somministrazione ottimale per la morfina è quella orale. Teoricamente sono richiesti due tipi di formulazioni: quella a rilascio normale (per l'induzione della dose corretta) e quella a rilascio modificato (per il trattamento di mantenimento) **C**

La via orale è la più semplice e la meglio tollerata dai malati. La cinetica e la dinamica variano sensibilmente nei pazienti oncologici, il cui dolore è anche molto diverso in intensità (Sawe, 1986). Di conseguenza, la dose deve essere stabilita secondo l'effetto che produce in ogni paziente e il dosaggio ini-

Tabella 2. Forza e consistenza della votazione che classifica l'evidenza per ciascuna raccomandazione (secondo l'uso da parte della Agency for Healthcare Policy and Research degli Stati Uniti)

- A:** richiede almeno una sperimentazione randomizzata controllata che rientri nella letteratura di buon livello e di provata consistenza relativa alla raccomandazione specifica (livelli di evidenza Ia e Ib)
 - B:** richiede la disponibilità di studi clinici ben condotti, ma non di sperimentazioni cliniche randomizzate sull'argomento della raccomandazione (livelli di evidenza IIa, IIb e III)
 - C:** richiede l'evidenza proveniente da opinioni o rapporti di comitati di esperti e/o dalle esperienze cliniche di autorità riconosciute. Indica la mancanza di studi clinici di qualità direttamente applicabili (livello di evidenza IV)
- Categorie di evidenza:**
 Ia evidenza proveniente da metanalisi e sperimentazioni randomizzate controllate
 Ib evidenza proveniente da almeno una sperimentazione randomizzata controllata
 IIa evidenza proveniente da almeno uno studio controllato senza randomizzazione
 IIb evidenza proveniente da almeno un tipo di studio quasi sperimentale
 III evidenza proveniente da studi descrittivi non sperimentali, quali gli studi comparativi, gli studi caso-controllo e gli studi di correlazione
 IV evidenza proveniente da opinioni o rapporti di comitati di esperti o dalle esperienze cliniche di autorità riconosciute o da entrambi

ziale viene determinato sulla base del precedente trattamento analgesico. I malati cui veniva somministrato regolarmente un oppiaceo di "II step" (associato a un non oppiaceo) cominciano inizialmente con 10 mg ogni 4 ore. Se si salta il "II step" della scala analgesica, possono essere sufficienti 5 mg ogni 4 ore, mentre i pazienti che ricevevano un altro oppiaceo di "III step" hanno bisogno di dosi più elevate. In fase di induzione è preferibile utilizzare una formulazione di morfina che entri in azione velocemente e il cui effetto sia di breve durata per permettere il raggiungimento dell'equilibrio farmacocinetico il più velocemente possibile. Le formulazioni a rilascio normale rispondono a questi requisiti. Il picco delle concentrazioni plasmatiche compare generalmente entro un'ora dalla somministrazione orale (Hoskin e altri, 1989), con un'insorgenza relativamente veloce dell'analgesia che dura circa 4 ore. Al contrario, le formulazioni di morfina a rilascio modificato producono il picco delle concentrazioni plasmatiche con una insorgenza ritardata dopo 2-6 ore (Hoskin e altri, 1989; Gourlay e altri, 1997), il picco è attenuato (Hoskin e altri, 1989) e l'analgesia dura 12-24 ore (Hanks, 1990; Gourlay e altri, 1997). Ciò significa che con la morfina a rilascio modificato è più difficile valutare velocemente l'efficacia dell'analgesia e procedere ad aggiustamenti posologici in fase di induzione.

3. Il metodo più semplice per calcolare il dosaggio prevede una dose di morfina a rilascio normale ogni 4 ore e la somministrazione della stessa dose in caso di riacutizzazione improvvisa del dolore. Questa dose di "soccorso" può essere data secondo necessità (anche ogni ora) e il dosaggio totale quotidiano deve essere valutato attentamente ogni giorno. In seguito, si può aggiustare la dose regolare sommando la quantità totale di morfina di "soccorso" C

L'emivita di eliminazione plasmatica della morfina è di 2-4 ore (Glare e Walsh, 1991), mentre l'equilibrio farmacocinetico si raggiunge entro 4-5 emivite (in 24 ore) (Säwe e altri, 1983) dall'inizio del trattamento e dall'aggiustamento della posologia. Questo è un importante intervallo per approfondire la valutazione del paziente e aggiustare il dosaggio quotidiano. Tale metodo di calcolo della posologia, che evita di dover ricordare incrementi predefiniti, si è dimostrato sicuro ed efficace. Durante la fase di definizione del dosaggio con la morfina a rilascio normale ogni 4 ore, la dose completa che si somministra ogni 4 ore dovrebbe essere utilizzata anche come dose di "soccorso". La frequenza con cui si può somministrare tale dose dipende dalla via di somministrazione e dal tempo necessario per raggiungere il picco. Di norma, le dosi orali di soccorso hanno intervalli di 1-2 ore, mentre le dosi parenterali (equivalenti alla dose parenterale che si somministra ogni 4 ore) possono essere somministrate ogni 15-30 minuti.

4. Se il dolore ritorna consistentemente prima del momento stabilito per la somministrazione della successiva dose regolare è probabile che quest'ultima vada incrementata. Di norma, è sufficiente somministrare la morfina a rilascio

normale ogni 4 ore e la morfina a rilascio modificato ogni 12-24 ore (secondo la durata prevista della formulazione). I pazienti stabilizzati con la morfina regolare orale devono avere accesso continuo a una dose di "soccorso" per trattare le riacutizzazioni improvvise del dolore A

Il regime farmacologico dovrebbe essere il più semplice possibile. Aumentare la frequenza di somministrazione delle dosi può influire negativamente sulla compliance e creare difficoltà al paziente. Incrementando il dosaggio, si possono stabilire dei regimi da somministrare ogni 4, 12, 24 ore senza produrre fastidiosi effetti indesiderati associati all'aumento del picco delle concentrazioni plasmatiche (Hanks, 1990; Gourlay e altri, 1997). In alcuni pazienti che ricevono formulazioni da somministrare ogni 12 ore l'analgesia non si mantiene per le 12 ore previste: di conseguenza, il trattamento va somministrato ogni 8 ore. Occasionalmente, i soggetti in terapia con dosi elevate preferiscono prendere i farmaci ogni 8 ore per evitare di assumere troppe compresse alla volta, soprattutto in Paesi in cui non sono disponibili formulazioni a dosaggio elevato. I pazienti in trattamento con oppiacei orali regolari a volte manifestano acute ed episodiche riacutizzazioni del dolore che possono essere una funzione del dolore stesso o precipitate da alcuni atti volontari, quali il movimento o il trasporto di pesi. Non esistono sperimentazioni cliniche randomizzate controllate che stabiliscano la dose appropriata di morfina per tali riacutizzazioni dolorose, ma l'esperienza aneddotica convalida l'uso di dosi pari al 30-100% della dose somministrata ogni 4 ore (Portenoy e Hagan, 1990). Potrebbe darsi che la dose ottimale per le riacutizzazioni dolorose sia determinabile solo tramite calcolo, ma noi pensiamo che l'approccio più semplice consista nell'utilizzare la stessa dose di morfina che si somministra ogni 4 ore (come accade in fase di induzione).

5. In molti Paesi non sono disponibili le formulazioni di morfina a rilascio normale, nonostante tali preparati siano necessari per la gestione ottimale del dolore. Se il trattamento inizia con morfina a rilascio modificato è necessario adottare una strategia diversa. Gli aggiustamenti della dose regolare dovrebbero intervenire a intervalli di almeno 48 ore, il che significa che la fase di induzione sarà prolungata C

La dose totale giornaliera andrebbe stimata sulla base dei trattamenti analgesici assunti in precedenza. Le riacutizzazioni dolorose sono gestite secondo necessità con dosi singole di farmaci non oppiacei (farmaci antinfiammatori non steroidei o paracetamolo), o con un altro oppiaceo forte a breve durata d'azione *per os* (come l'ossicodone) o con la somministrazione orale o rettale di soluzioni iniettabili di morfina (o con una soluzione di morfina ottenuta dalla polvere, se disponibile e se più economica).

6. Per i pazienti che ricevono morfina a rilascio normale ogni 4 ore l'assunzione di una dose doppia al momento di coricarsi è un sistema semplice ed efficace per evitare di essere svegliati dal dolore C

Nonostante non esistano sperimentazioni ufficiali, questa pratica è ampiamente diffusa (Twycross, 1984) e sembra che non causi alcun problema (Regnard e Badger, 1987).

7. Sono disponibili numerose formulazioni a rilascio modificato. Non esiste alcuna prova che permetta di affermare che le formulazioni da assumere ogni 12 ore (comprese, capsule o liquidi) siano sostanzialmente diverse in termini di potenza analgesica relativa e durata d'azione. Lo stesso vale per le formulazioni da somministrare ogni 24 ore, nonostante vi siano meno prove di riferimento A

Sebbene in teoria sia sconsigliabile cambiare preparazione quando si utilizzano prodotti a rilascio modificato per le possibili differenze in termini di profili di rilascio e di biodisponibilità orale, non esiste la prova certa che le diverse formulazioni orali di morfina destinate alla somministrazione ogni 12 ore abbiano un differente profilo farmacocinetico o farmacodinamico nei pazienti (Collins e altri, 1998). Sono state preparate anche numerose formulazioni di morfina da somministrare una volta al giorno. I profili farmacocinetici di alcune di queste formulazioni presentano marcate diversità (Gourlay e altri, 1997), ma non abbiamo la prova che ciò si rifletta in differenze clinicamente significative nei pazienti. Tali formulazioni sembrano equivalenti per efficacia e durata d'azione.

8. Se il paziente non è in grado di assumere la morfina per os, la via di somministrazione alternativa più valida è quella sottocutanea. Di norma, la somministrazione di morfina per via intramuscolare non è consigliata per il dolore oncologico cronico perché la via sottocutanea è più semplice e meno dolorosa C

Le iniezioni sottocutanee richiedono aghi più sottili, è meno facile che provochino danni ai nervi e di conseguenza il punto di inoculazione è di scarsa rilevanza: inoltre, anche le probabilità di un'iniezione endovenosa involontaria sono meno elevate perché le vene si distinguono più chiaramente. L'assorbimento è simile e il picco delle concentrazioni plasmatiche si raggiunge in 15-30 minuti, con la conseguenza che il farmaco entra in azione più velocemente di quanto accade con la somministrazione orale. Farmaci alternativi, soprattutto la diammorfina (Twycross, 1994) (nel Regno Unito) e l'idromorfone (Moulin e altri, 1991), possono essere preferiti per la somministrazione parenterale perché sono più solubili della morfina e quindi richiedono iniezioni di volume inferiore. Il fentanil transdermico può rappresentare un'utile alternativa non invasiva in soggetti con esigenze oppiacee stabili. La somministrazione rettale è preferibile in alcuni pazienti. La biodisponibilità di morfina e la sua durata d'azione sono simili a quelle della via orale e la dose equianalgesica per via orale e rettale è la stessa (Ripamonti e Bruera, 1991).

9. Il rapporto della potenza relativa media della morfina orale rispetto a quella sottocutanea è di 1: 2 e 1:3 (cioè,

20-30 mg di morfina per os sono equianalgesici a 10 mg di morfina sottocutanea) C

I farmaci somministrati per via parenterale non sono soggetti al metabolismo pre-sistemico (di primo passaggio). Il rapporto della potenza relativa della morfina orale rispetto a quella parenterale è stato a lungo controverso (Hanks e altri, 1987; Kaiko, 1988; Twycross, 1988). Sembra che la potenza relativa vari secondo le circostanze in cui viene utilizzata la morfina e da paziente a paziente. In caso si passi dalla morfina orale a quella sottocutanea la dose andrebbe divisa per 3 per ottenere un effetto equianalgesico, ma non è escluso che si rendano necessari aggiustamenti per eccesso o per difetto del dosaggio.

10. Nei pazienti che necessitano di morfina parenterale continua, il metodo di somministrazione preferito è l'infusione sottocutanea C

Oggi sono molto utilizzate le pompe siringa portatili a batteria per somministrare i farmaci con infusioni lente continue a pazienti con neoplasie avanzate che non riescono ad assumere i medicinali orali (Dover, 1987).

11. L'infusione endovenosa di morfina potrebbe essere preferibile nei seguenti soggetti: a) nei pazienti con sistemi endovenosi a permanenza, b) nei soggetti con edema generalizzato, c) nei pazienti che sviluppano eritema, irritazioni o accessi sterili con la somministrazione sottocutanea, d) nei soggetti con disturbi della coagulazione, e) nei pazienti con circolazione periferica compromessa C

Le infusioni sottocutanee presentano numerosi vantaggi rispetto a quelle endovenose: l'accesso venoso non è richiesto, la supervisione continua non è necessaria e le infezioni sono rare. Tuttavia, le infusioni endovenose potrebbero rivelarsi utili nelle situazioni che abbiamo appena elencato. Il fentanil transdermico è un'utile alternativa non invasiva in pazienti con esigenze oppiacee stabili.

12. Il rapporto della potenza relativa media della morfina orale rispetto a quella endovenosa è di 1:2 e 1:3 A

La potenza relativa della via sottocutanea è uguale a quella della via endovenosa. Quando si passa dalla morfina orale a quella endovenosa, la dose dovrebbe essere divisa per 3 (Kalso e Vainio, 1990).

13. Non è consigliabile somministrare la morfina per via boccale, sublinguale o aerosol perché allo stato attuale delle ricerche non esiste la prova di un vantaggio clinico rispetto alle vie di somministrazione tradizionali B

L'assorbimento della morfina per queste vie è imprevedibile (Chrubasik e altri, 1988; Ripamonti e Bruera, 1991), tanto che si consiglia di evitarle per somministrare l'oppiaceo.

Al contrario, il metadone, il fentanil e la buprenorfina, farmaci altamente lipofili, hanno un assorbimento sublinguale eccellente: in effetti, la buprenorfina viene somministrata proprio per questa via. La buprenorfina sublinguale sostituisce egregiamente le basse dosi di morfina orale in pazienti che hanno difficoltà a inghiottire, ma è necessario acquisire maggior esperienza sul suo uso a lungo termine nel dolore oncologico.

14. Il citrato di fentanil transmucoso orale (OTFC) è un trattamento efficace per le riacutizzazioni dolorose in pazienti stabilizzati con morfina orale regolare o con un oppiaceo alternativo del "III step" A

L'OTFC induce velocemente l'analgesia in 5-15 minuti e ha una durata d'azione breve di circa 2 ore. È un nuovo trattamento per cui esiste un'esperienza clinica assai limitata, ma convincenti dati di sperimentazioni cliniche randomizzate controllate ne confermano l'efficacia (Portenoy e altri, 1991). Solo l'uso clinico più ampio e prolungato potrà fornire maggiori dati relativi ai profili di sicurezza del farmaco.

15. Gestire con successo il dolore utilizzando gli oppiacei significa realizzare un'analgesia adeguata senza eccessivi effetti indesiderati. In base a questi criteri, l'applicazione delle linee-guida dell'OMS e della EAPC (utilizzando la morfina come oppiaceo di prima scelta del "III step") permette un efficace controllo del dolore oncologico cronico nella maggior parte dei malati. In una piccola minoranza di soggetti l'analgesia senza eccessivi effetti collaterali si può ottenere con l'uso di oppiacei alternativi, con la somministrazione spinale di analgesici o con metodi non farmacologici di controllo del dolore B

Sono stati condotti numerosi studi osservativi per convalidare l'approccio dell'OMS, con il coinvolgimento di oltre 8000 pazienti in molti Paesi del mondo e in ambienti clinici differenti (Jadad e Browman, 1995; Mercadante, 1999). Le percentuali di risposta riportate (per analgesia adeguata) variano tra il 71 e il 100%.

16. Una piccola percentuale di pazienti sviluppa effetti collaterali intollerabili con la morfina orale (in associazione a un analgesico non oppiaceo e adiuvante secondo necessità) prima di ottenere un'analgesia adeguata. In questi casi è consigliabile passare a un oppiaceo alternativo o cambiare la via di somministrazione B

In alcuni pazienti che lamentano effetti indesiderati fastidiosi si può provare ad alleviarli riducendo il dosaggio di morfina, senza compromettere il mantenimento di un'adeguata analgesia (Hanks, 1991). Se il tentativo si rivela infruttuoso, il passaggio a un altro oppiaceo agonista può permettere di ottenere un livello di analgesia adeguato senza gli stessi effetti disabilitanti. Gli effetti indesiderati che impongono una limitazione del

dosaggio spesso comportano tossicità a carico del SNC (senso di instabilità e barcollamento, compromissione cognitiva, confusione, allucinazioni, spasmi mioclonici). In alcuni centri è stato necessario o benefico passare a un oppiaceo alternativo in circa il 40% dei pazienti (de Stoutz e altri, 1995). A volte si provano più farmaci, tanto che è stata coniata la definizione "rotazione oppiacea" per descrivere tale pratica. Al contrario, alcuni ritengono che la percentuale di pazienti che manifesta effetti indesiderati intollerabili con la morfina orale sia decisamente più bassa.

Cambiare frequentemente oppiaceo complica la gestione del dolore e ciò è uno svantaggio per i non specialisti (cui si raccomanda di non procedere a cambiamenti senza il parere di un esperto). Le strategie appropriate per la gestione di questa situazione sono descritte in un documento specialistico separato (Gruppo di lavoro specialistico della EAPC, in corso di stampa).

17. L'idromorfone o l'ossicodone, se disponibili, sono alternative efficaci alla morfina *per os* in entrambe le formulazioni a rilascio normale o modificato per la somministrazione orale A

L'idromorfone è un derivato semi-sintetico della morfina e un potente agonista μ -selettivo simile alla morfina di cui è 5-10 volte più potente (Houde, 1986). Sembra che non esistano differenze significative tra l'idromorfone e la morfina in termini di efficacia e di effetti indesiderati se vengono utilizzati in dosi equianalgesiche. L'ossicodone è un derivato semi-sintetico della morfina che per molto tempo è stato prescritto soprattutto in prodotti associativi a basso dosaggio (con un non oppiaceo) per la somministrazione orale o in forma di supposta rettale. In alcuni Paesi è stato più spesso utilizzato come monoterapia per trattare il dolore postoperatorio o quello oncologico. Oggi è disponibile in nuove formulazioni orali (sia a rilascio normale, sia a rilascio modificato). L'ossicodone è simile alla morfina in termini di analgesia e di effetti indesiderati (Kalso e Vainio, 1990; Hanks e Hawkins, 2000). Data la sua migliore disponibilità sistemica (circa 60-90%), la dose equianalgesica di ossicodone orale è compresa tra metà e due terzi di quella della morfina *per os* (Bruers e altri, 1998).

18. Il metadone è un'alternativa efficace, ma può essere più complicato da usare rispetto ad altri oppiacei a causa di marcate differenze interindividuali in termini di emivita plasmatica, di potenza analgesica relativa e di durata d'azione. Se ne sconsiglia l'uso da parte di medici non specialisti C

Il metadone è un oppiaceo sintetico molto diffuso in formulazioni orali. Non ha metaboliti attivi conosciuti. Vi è una discrepanza tra la durata del suo effetto analgesico iniziale (4-6 ore) e la sua emivita di eliminazione plasmatica che dura in media 24 ore, con un range di 17-100 ore (Plummer e altri, 1988). Il farmaco si accumula con la somministrazione cronica, il che significa che gli intervalli di somministra-

zione dovrebbero essere di almeno 8 ore per evitare possibili effetti indesiderati (De Conno e altri, 1996). In caso si somministri il metadone dopo aver utilizzato un altro oppiaceo, è spesso difficile determinare la dose equianalgesica (Ripamonti e altri, 1998), soprattutto in pazienti tolleranti ad alte dosi di oppiacei.

19. Il fentanil transdermico è un'efficace alternativa alla morfina orale, ma andrebbe riservato ai pazienti con esigenze oppiacee stabili. È particolarmente utile per i soggetti che non riescono ad assumere la morfina orale, in alternativa alla morfina sottocutanea B

Il fentanil è un oppiaceo semi-sintetico, un noto anestetico endovenoso e un farmaco analgesico 80 volte più potente della morfina parenterale. Non viene utilizzato per bocca perché subisce velocemente un marcato metabolismo di primo passaggio. Il basso peso molecolare e l'elevata liposolubilità del fentanil facilitano l'assorbimento cutaneo. Dopo l'applicazione, il fentanil non è individuabile nella circolazione sistemica per 1-2 ore, ma poi i livelli sierici aumentano, con effetti analgesici evidenti entro 8-16 ore, mentre l'equilibrio farmacocinetico si raggiunge alla settantaduesima ora (Lehmann e Zech, 1992). Ogni cerotto viene applicato per 3 giorni. Si crea così un deposito intradermico e dopo la rimozione del cerotto i livelli sierici scendono al 50% solo dopo 16 ore. Il fentanil transdermico è efficace e ben tollerato per la gestione del dolore oncologico, ma è in genere meno flessibile delle preparazioni con durata d'azione più breve.

Nonostante la durata d'azione di 3 giorni rappresenti un indubbio vantaggio per i pazienti con esigenze oppiacee stabili, può complicare la gestione dei malati con dolore inconstante, la cui necessità di oppiacei è fluttuante. Una discreta esperienza clinica e sperimentale conferma che il fentanil transdermico provoca meno stipsi della morfina (Megens e altri, 1998).

20. La somministrazione spinale (epidurale o intratecale) di analgesici oppiacei associati ad anestetici locali o a clonidina dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti che manifestano un'analgisia inadeguata o sviluppano effetti indesiderati intollerabili, nonostante l'uso ottimale di oppiacei sistemici e di non oppiacei B

Gli oppiacei spinali (\pm un anestetico locale o clonidina) sono indicati in pazienti che sviluppano effetti indesiderati intollerabili con gli oppiacei somministrati per via sistemica. L'aggiunta (per via epidurale) di un anestetico locale può rivelarsi particolarmente utile per gestire il dolore da movimento a insorgenza occasionale (Mercadante, 1996). L'aggiunta di clonidina è efficace per i dolori neuropatici (Bisenach e altri, 1995).

RINGRAZIAMENTO

Desideriamo ringraziare Deborah Ashby per il notevole contributo dato alla pubblicazione di questo lavoro.

BIBLIOGRAFIA

- Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, Babul N, Ford I. 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: 3222-3229.
- Chrubasik J, Wust H, Friedrich G and Geller E. Absorption and bioavailability of nebulized morphine. *Br J Anaesth* 1998; 61: 228-230.
- Collins SL, Faura CC, Moore A and McQuay HJ. Peak plasma concentrations after oral morphine: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 388-402.
- De Conno F, Groff L, Brunelli C, Zecca E, Ventafridda V and Ripamonti C (1996). Clinical experience with oral methadone administration and the treatment of pain in 196 advanced cancer patients. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2836-2842.
- De Stoutz ND, Bruera E and Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 378-384.
- Dover SB. Syringe driver in terminal care. *BMJ* 1987; 294: 553-555.
- Eisenach JC, DuPen S, Duboid M, Miguel R and Allin D. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 1995; 61: 391-399.
- Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. Morphine in cancer pain: modes of administration. *BMJ* 1996; 312: 823-826.
- Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Strategies to relieve the adverse effects of oral morphine. *J Clin Oncol*, in press.
- Glare PA and Walsh TD. Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther Drug Monit* 1991; 13: 1-23.
- Gourlay GK, Cherry D, Onley MM, Tordoff SG, Conn DA, Hood GM and Plummer JL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of twentyfour-hourly Kapanol compared to twelve-hourly MS Contin in the treatment of severe cancer pain. *Pain* 1997; 69: 295-302.
- Hanks GW. Controlled release morphine tablets in chronic cancer pain: a review of controlled clinical trials. In: Benedetti C, Chapman CR, Giron G (eds). *Opioid Analgesia. Recent Advances in Systemic Administration (Advances in Pain Research and Therapy 14)* pp. 269-274. 1990; New York: Raven Press.
- Hanks GW. Opioid responsive and opioid-non-responsive pain in cancer. *Br Med Bull* 1991; 47: 718-731.
- Hanks GW and Hawkins C. Agreeing a gold standard in the management of cancer pain: the role of opioids. In: Hillier R, Finlay I, Welsh J, Miles A (eds). *UK Key Advances in Clinical Practice Series 2000. The Effective Management of Cancer Pain 2000*; pp. 57-75. London: Aesculapius Medical Press.
- Hanks GW, Hoskin PJ, Aherne GW, Turner P and Poulain P. Explanation for potency of oral morphine on repeated dosage? *Lancet* 1987; 2:723-725.
- Hoskin PJ, Hanks GW, Aherne GW, Chapman D, Littleton P and Filshie J. The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 499-505.
- Houde RW. Clinical analgesic studies of hydromorphone. In: Foley KM & Inturrisi CE (eds). *Advances in pain research and therapy*. 1986; Vol 8 pp. 129-135 New York: Raven Press.
- Jadad AR and Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995; 274: 1870-1873.
- Kaiko RF. The therapeutic equivalence of IM and PO administration of morphine - 1:3 or 1:6. *J Palliat Care* 1988; 4: 64-66.
- Kalso E and Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 639-664.
- Lasagna L. Addicting drugs and medical practice: towards the elaboration of realistic goals and the eradication of myths, mirages and half-truths. In: Wilner DM, Kassebaum GG (eds). *Narcotics* 1965; pp 53-56 New York: McGraw.
- Lehmann KA and Zech D. Transdermal fentanyl: clinical pharmacology. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: S8-S16.
- McQuay H. Opioids in pain management. *Lancet* 1999; 353: 2229-2232.
- McQuay HJ and Moore RA. Opioid problems, and morphine metabolism and excretion. In: Dickenson AH, Besson J-M (eds) *Handbook of Experimental Pharmacology*, 1997; 130 pp 335-360. Berlin: Springer-Verlag.
- Megens A, Artois K and Vermeire J et al. Comparison of the analgesic and intestinal effects of fentanyl and morphine in rats. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15: 253-257.
- Mercadante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow up care at home. *Cancer* 1999a; 85: 1849-1858.
- Mercadante S. Problems of long term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. *Pain* 1999b; 79: 1-3.
- Moulin DE, Kreeft JH, Murray PN and Bouquillon AI. Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusions for management of cancer pain. *Lancet* 1991; 337: 465-468
- Plummer JL, Gourlay GK, Cherry DA and Cousins MJ. Estimation of methadone clearance: application in the management of cancer pain. *Pain* 1988; 33: 313-322.
- Portenoy RK and Hagan NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-281.
- Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P et al. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999; 79: 303-312.
- Regnard CFB and Badger C. Opioids, sleep and the time of death. *Palliat Med* 1987; 1: 107-110.
- Ripamonti C and Bruera E. Rectal, buccal and sublingual narcotics for the management of cancer pain. *J Palliat Care* 1991; 7: 30-35.
- Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavrakis A and De Conno F. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol* 1998; 16: 3216-3221.
- Säwe J. High dose morphine and methadone in cancer patients. Clinical pharmacokinetic considerations of oral treatment. *Clin Pharmacokin* 1986; 11: 87-106.
- Säwe J, Dahlström B and Rane A. Steady state kinetics and analgesic effect of oral morphine in cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 537-542.
- Twycross RG. Control of pain. *J R Coll Physicians Lond* 1984; 18: 32-39.
- Twycross RG. The therapeutic equivalence of oral and subcutaneous/intramuscular morphine sulphate in cancer patients. *J Palliat Care* 1988; 4: 67-68.
- Twycross R (1994). Pain relief in advanced cancer. 1994; pp 261-266: Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg P and Kalso E. Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet* 1995; 346: 667-670.
- World Health Organisation. Cancer Pain Relief, 2nd edition. WHO: Geneva 1996.