

UTILIZZO APPROPRIATO DEI FARMACI OPIOIDI

Documento di integrazione a “VADEMECUM DI APPROPRIATEZZA D’UTILIZZO DEI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE (Note 1, 4, 66 di AIFA)”

INDICE

1. Farmaci oppioidi (pag.1)
2. Scale di valutazione del dolore (pag.1)
3. Farmaci oppioidi nel trattamento del dolore cronico moderato-severo e nel dolore oncologico (pag.2)
4. Trattamento del dolore oncologico (pag. 3)
5. Dolore breakthrough (pag. 4)
6. Quando inviare/non inviare i pazienti ai centri per la terapia del dolore (pag. 5)
7. Vademecum di prescrizione (pag.6)
8. Bibliografia (pag.9)

1. FARMACI OPIOIDI

I farmaci oppioidi sono molecole in grado di mimare l’azione di ligandi endogeni e di agire a livello del sistema nervoso centrale esplicando azione antidolorifica.

I farmaci oppioidi devono essere utilizzati per trattare il dolore di intensità moderata/severa (NON PER IL DOLORE LIEVE).

I farmaci oppioidi sono molecole sicure ed efficaci se utilizzati in modo appropriato nell'ambito di una strategia globale di gestione del dolore e dei sintomi.

Con la somministrazione di farmaci oppioidi può essere osservata la dipendenza fisica, pertanto la regolazione della dose deve essere effettuata gradualmente.

2. SCALE DI VALUTAZIONE DEL DOLORE

Prima di intraprendere una qualsiasi terapia farmacologica è necessario procedere con la valutazione dell’intensità del dolore. Diverse sono le scale unidimensionali (valutano una sola dimensione del dolore, ovvero l’intensità) validate per la misurazione del dolore; di seguito si riporta la scala NRS (*Numerical Rating Scale*), una scala unidimensionale a 11 punti che valuta l’intensità del dolore nell’adulto, includendo anche condizioni di dolore cronico dovute a malattie reumatiche.

Tale scala può essere utilizzata dai MMG anche nella fase di *follow-up* dei propri assistiti per valutare l’efficacia del trattamento farmacologico, l’impatto sulla qualità della vita e la tollerabilità del dolore che il paziente presenta.

Scala Nrs – Numerical Rating Scale



0 = nessun dolore;
1-3 = dolore lieve;
4- 6 = dolore moderato;
7-10= dolore grave.

3. FARMACI OPPIOIDI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO MODERATO-SEVERO E NEL DOLORE ONCOLOGICO

Gli analgesici oppioidi hanno dimostrato efficacia nel trattamento del dolore da cancro e del dolore di fine vita come parte delle cure palliative.

DOLORE CRONICO e DOLORE ONCOLOGICO	OPPIOIDI <u>con formulazioni a lunga durata d'azione</u>
DOLORE CRONICO DOVUTO A DISTURBI NON TERMINALI	prima di usare gli oppiacei devono essere provate le <u>TERAPIE NON OPPIACEE A BASSO RISCHIO</u> che comprendono: <ul style="list-style-type: none"> - farmaci non oppiacei, - tecniche di medicina complementare (agopuntura, massaggio, stimolazione elettrica superficiale), - tecniche cognitivo-comportamentali, - terapie interventistiche (iniezioni epidurali, iniezioni articolari, blocchi nervosi, ablazione nervosa, stimolazione dei nervi spinali o periferici).

La terapia con oppioidi deve essere considerata un trattamento fallito e deve essere interrotta (riduzione graduale del dosaggio) se:

- i pazienti hanno un dolore importante persistente nonostante l'aumento delle dosi di oppioidi,
- i pazienti non aderiscono al trattamento,
- la funzione fisica o mentale non migliora.

La somministrazione orale o quella transdermica sono preferibili per un uso prolungato (preferire oppioidi per os a formulazioni trasdermiche come trattamento di prima linea ad eccezione dei pazienti che presentano disfagia per solidi, o condizioni di malassorbimento gastro-enterico).

La dose iniziale è solitamente la dose più bassa disponibile per la formulazione a rilascio immediato ed è aumentata in modo incrementale dalla quantità più piccola possibile fino a quando l'analgesia non è soddisfacente o gli effetti avversi limitano il trattamento.

4. TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO

La strategia terapeutica che rimane tuttora una pietra miliare nel trattamento del dolore da cancro è quella proposta nel 1989 dall'OMS (*Analgesic Ladder*) che prevede l'utilizzo di FANS e paracetamolo nel dolore lieve, di oppioidi-deboli per il dolore lieve-moderato associati o meno a FANS e paracetamolo, di oppioidi-forti per il dolore moderato-severo associati o meno a FANS e paracetamolo.

FANS E PARACETAMOLO	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa eziologia; tale somministrazione dovrebbe essere presa in considerazione solo per periodi limitati.
OPPIOIDI (per il trattamento del dolore lieve e moderato)	Per i pazienti con dolore da moderato a severo o per i quali il dolore non è adeguatamente controllato da FANS e paracetamolo si può procedere con l'aggiunta di un oppioide del "II scalino" (es. codeina) somministrato per via orale. Alternativamente un oppioide del "III scalino" (morfina, ossicodone) a basse dosi.
OPPIOIDI (per il trattamento del dolore severo)	Morfina, ossicodone, idromorfone possono essere utilizzati per il dolore moderato-severo. Fentanil e buprenorfina transdermici sono valide alternative agli oppioidi per via orale soprattutto per i pazienti che non riescono a deglutire.

I farmaci per il trattamento del dolore da cancro devono essere somministrati:

- ad orari fissi (da associata un'eventuale somministrazione al bisogno),
- per bocca/per via transdermica (in generale utilizzando modalità meno invasive e più accettabili per il paziente),
- considerando una terapia personalizzata (tenendo conto della tipologia di paziente).

È estremamente importante tener conto che l'utilizzo schematicamente progressivo dei farmaci per il trattamento del dolore non sempre è la migliore scelta; un paziente con dolore severo non deve necessariamente passare sequenzialmente attraverso "tutti gli scalini".

Se il paziente non raggiunge un'adeguata analgesia con l'utilizzo di un oppioide del "terzo scalino" potrebbe trarre beneficio da una rotazione ad un oppioide alternativo.

5. DOLORE BREAKTHROUGH

Nella pratica clinica l'approccio terapeutico al dolore *breakthrough* è basato sull'utilizzo di una dose addizionale di farmaci antidolorifici (*rescue dose*) ad un'adeguata terapia di fondo. Idealmente, tale dose dovrebbe avere un effetto rapido, una breve durata d'azione, effetti collaterali limitati, facilità di assunzione e costi limitati.

Il fentanil nelle formulazioni trans-mucosali e intra-nasali è il farmaco d'elezione.

È importante ricordare che la prescrizione di **formulazioni di fentanil in spray nasale o in pastiglia per mucosa orale** è possibile solo per il trattamento **del dolore episodico intenso** (esacerbazione transitoria del dolore) in adulti che sono **già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore oncologico cronico**, cioè stanno già assumendo almeno **60 mg di morfina orale al giorno**, almeno **25 microgrammi di fentanil transdermico per ora**, almeno **30 mg di ossicodone al giorno**, almeno **8 mg di idromorfone orale al giorno** o una dose equianalgesica di un altro oppioide per una settimana o più.

Prima di procedere con la prescrizione di fentanil nelle formulazioni trans-mucosali e intra-nasali è essenziale assicurarsi che il paziente abbia raggiunto un'adeguata analgesia con la terapia di fondo (oppioidi non ROO).

L'assenza di un'adeguata terapia di fondo con farmaci oppiacei rende INAPPROPRIATA la prescrizione ROO (*Rapid Onset Opioids*).

Si ricorda, inoltre, che:

- ✓ L'assunzione dei farmaci utilizzati per trattare il dolore *breakthrough* deve essere immediatamente sospesa se il paziente non manifesta più episodi di dolore intenso;
- ✓ È possibile l'assunzione di massimo 4 dosi al giorno;
- ✓ È importante tener conto del fatto che l'assunzione ripetuta di farmaci contenenti fentanil può portare allo sviluppo di tolleranza e dipendenza fisica;
- ✓ Esiste un rischio di depressione respiratoria clinicamente significativo associato all'assunzione di fentanil.

6. QUANDO INVIARE/NON INVIARE I PAZIENTI AI CENTRI PER LA TERAPIA DEL DOLORE

La terapia del dolore si basa sulla completa presa in carico del paziente e presuppone una stretta collaborazione tra i medici specialisti operanti nei Centri di riferimento e i MMG.

- ✓ Il MMG imposta una terapia farmacologica coerente con il tipo di dolore monitorando la risposta terapeutica nel caso di dolore nocicettivo;
- ✓ Il MMG predispone una terapia di attesa nei casi di dolore neuropatico prima di inviare i pazienti ai Centri di terapia del dolore;
- ✓ Il MMG può fare una rivalutazione terapeutica di un trattamento farmacologico a base di oppioidi quando il paziente è già in trattamento.

Il MMG deve inviare il paziente ad un Centro di Terapia del Dolore se:

- presente dolore neuropatico,
- non ha risposto in modo soddisfacente (riduzione persistente del dolore di meno del 50% del dolore iniziale dopo tre mesi di cura) alla terapia,
- può essere trattato con blocchi o interventi antalgici.

Si riporta di seguito l'elenco dei Centri per la terapia del Dolore della Asl Roma 2:

- **OSPEDALE SANDRO PERTINI** - UOSD Terapia del Dolore e Cure Palliative di sostegno Via dei Monti Tiburtini 385, Roma;
- **CASA DELLA SALUTE SANTA CATERINA** - UOS Hospice e cure palliative Via N. Forteguerra 4, Roma;
- **OSPEDALE SANT'EUGENIO** - UOS Terapia del dolore presso la UOC Anestesia e Terapia Intensiva Post Operatoria, Viale dell'Umanesimo 10, Roma;

- **OSPEDALE CTO** - Ambulatorio Terapia del dolore presso la UOC Anestesia e Rianimazione, Via San Nemesio 21, Roma.

Per ulteriori informazioni in merito si rimanda al seguente link <https://www.aslroma2.it/index.php/cure-palliative-e-terapia-del-dolore>.

Nel caso di supporto su prescrizione/dispensazione terapie farmacologiche si possono contattare i seguenti indirizzi e-mail:

- TERAPISTI DEL DOLORE: edoardo.petrone@aslroma2.it; maura.pacchiarotti@aslroma2.it
- FARMACEUTICA: informazionedelfarmaco@aslroma2.it

7. VADEMECUM DI PRESCRIZIONE

Nella tabella che segue, si riporta il dettaglio di alcune formulazioni utilizzate per il trattamento del dolore da cancro.

ALLEGATO III/BIS SEZIONE D	POSOLOGIA	PRESCRIVIBILITA'
BUPRENORFINA TS	1 CER/7 GIORNI (Busette®) o 1 CER/96 ORE (Transtec®)	RICETTA DEMA Posologia obbligatoria se presente codice TDL nel campo Note. Quantità prescrivibili su ricetta: -In assenza di codice esenzione: Max 2 conf. -Esenzione per patologia: Max 3 conf. -Codice TDL: N. confezioni utili per coprire fino a 30 giorni di terapia.
CODEINA/PARACETAMOLO CPR	A INTERVALLI DI ALMENO 4 ORE (MAX 3 SOMM/DIE) MAX 3 GIORNI DI TERAPIA	
CODEINA/IBUPROFENE CPR	1 CPR/4-6 ORE	
FENTANIL TS	1 CER/72 ORE	
IDROMORFONE CPR	1 CPR/24 ORE	
MORFINA ORALE	FORMULAZIONE RAPIDA: 5-10 MG/ 4 ORE FORMULAZIONE RETARD: 1 CPR/ 12 ORE	
OSSICODONE CPR	1 CPR/12 ORE	
OSSICODONE/PARACETAMOLO CPR	1 CPR/ 6-8 ORE	
OSSICODONE/NALOXONE CPR	1 CPR/12 ORE	
TAPENTADOLO CPR	1 CPR (50-250 MG)/12 ORE	

I dati riportati nella tabella sono indicativi; si rimanda all'RCP del farmaco per tutte le altre informazioni.

Nella tabella che segue, si riporta il dettaglio delle formulazioni di ROO (**Rapid Onset Opioids**) utilizzate per il trattamento del dolore BREAKTHROUGH.

ALLEGATO III/BIS SEZIONE D	FORMULAZIONE	DOSE INIZIALE (μ g)	DOSE MAX (μ g)	PRESCRIVIBILITA'
FENTANIL A RAPIDO RILASCIO	PASTIGLIE	200	1600	<u>RICETTA DEMA</u> Posologia obbligatoria. Inserire codice TDL nel campo Note. Assunzione massima: 4 dosi al giorno.
	COMPRESSE BUCCALI	100, 200, 400	800	
	COMPRESSE SUBLINGUALI	100	800	
	SPRAY NASALE	100	800	

Tali farmaci possono essere prescritti SOLO nel paziente oncologico in aggiunta ad una terapia di fondo.

➤ **NOTA TRAMADOLO**

Il tramadolo è indicato solo per il trattamento del dolore acuto e cronico da moderato a grave (NON DEVE essere prescritto per il trattamento di stati dolorosi di lieve entità).

Come riportato in G.U. Serie generale n.162 del 29/06/2020, “ai medicinali per uso umano contenenti il principio attivo «tramadolo» da solo e/o in associazione, si applica il seguente regime di fornitura: prescrizione da rinnovarsi volta per volta (RNR) per una cura di durata non superiore a trenta giorni” (ciò vuol dire che la prescrizione non deve superare i 30 giorni di terapia dopo i quali il paziente deve essere sottoposto a rivalutazione).

Nella G. U., Serie Generale n. 249, del 24 ottobre 2022, è stato pubblicato il DM 29 luglio 2022 che, ha inserito il tramadolo nella Tabella I di cui al DPR 309/90 e nell'allegato III-bis, ove sono inclusi i medicinali che usufruiscono delle modalità prescrittive semplificate nella terapia del dolore (TDL), nonché nella Tabella dei medicinali del medesimo DPR, nella sezione A, relativamente alla sostanza pura e alle composizioni per somministrazione ad uso parenterale e nella sezione D, limitatamente alle composizioni per somministrazione ad uso diverso da quello parenterale.

➤ **NOTA: CEROTTI DI LIDOCAINA (VERSATIS®)**

Per quanto riguarda i **cerotti transdermici di lidocaina** (Versatis®), **la sola indicazione terapeutica** riportata in scheda tecnica è: trattamento sintomatico del dolore neuropatico associato a pregressa infezione da Herpes Zoster (nevralgia post-erpetica, NPH) in adulti.

L'area dolente deve essere ricoperta dal cerotto, applicato una volta al giorno per non più di 12 ore nell'arco delle 24 ore.

In totale, non devono essere applicati contemporaneamente più di tre cerotti.

Ciascun cerotto non può essere applicato per oltre 12 ore. L'intervallo libero dalla successiva applicazione deve essere di almeno 12 ore.

Il trattamento deve essere rivalutato dopo 2-4 settimane. Se non vi è stata risposta terapeutica dopo questo periodo, il trattamento deve essere interrotto, poiché, in questa situazione, i rischi potenziali potrebbero superare i benefici.

I cerotti di lidocaina NON devono essere utilizzati per trattare il dolore oncologico o il dolore neuropatico di natura diversa da quella associata a pregressa infezione da Herpes Zoster.

➤ **NOTA: USO IMPROPRIO DI FENTANIL**

Il 12 marzo 2024 è stato presentato il **Piano Nazionale di prevenzione contro l'uso improprio di Fentanil e di altri oppioidi sintetici** elaborato dal Dipartimento per le politiche antidroga con il supporto di diversi Ministeri.

In tale documento viene sottolineato l'aumento della disponibilità sul mercato illecito europeo di fentanil e dei suoi analoghi.

In Italia tra il 2018 e il 2023, le attività delle forze di polizia hanno portato al sequestro di 123,17 grammi di fentanil in polvere, 28 dosi in compresse e 37 altre confezioni (cerotti, flaconi e scatole medicinali).

Il Ministero della Salute acquisisce costantemente dati sul commercio di medicinali a base di fentanil per disporre di un quadro generale sulle anomale oscillazioni dei consumi, che potrebbero rivelare casi di **dirottamento dei prodotti farmaceutici dal mercato legale a quello illegale**. In tale contesto, sono potenziate le misure di protezione nella produzione, nel trasferimento e nella custodia dei preparati farmaceutici a base di fentanil e suoi derivati e vengono allertate le Regioni **per monitorare i livelli prescrittivi "anomali" della sostanza**.

8. BIBLIOGRAFIA

1. <https://www.aslroma2.it/index.php/cure-palliative-e-terapia-del-dolore>
2. [European Society for Medical Oncology, 2008; Expert Working Group, 2001; National Comprehensive Cancer Network, 2008; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008; WHO, 1996](#)
3. *Linee Guida Terapia del dolore in oncologia AIOM 2019*
4. <https://www.salute.gov.it/portale/medicinaliStupefacenti/dettaglioContenutiMedicinaliStupefacenti.jsp?lingua=italiano&id=5683&area=sostanzeStupefacenti&menu=vuoto>
5. https://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/attivita-scientifica/aree_scientifiche/TERAPIA_DEL_DOLORE_E_CURE_PALLIATIVE/normativa_terapia_del_dolore_copia.pdf
6. *Legge 15 marzo 2010, n. 38*
7. *RCP di tutti i farmaci citati*
8. *Comunicazione di sicurezza dell'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)- Uso dei medicinali OPPIOIDI: l'AIFA raccomanda di rispettare le indicazioni autorizzate e di attenersi alle avvertenze riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, con particolare riferimento a FENTANILE e TRAMADOLO - giugno 2020*
9. *G.U. Serie generale n.162 del 29/06/2020*
10. *DM del 29/07/2022 - Inserimento del tramadolo nelle Tabelle delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui al DPR 309/90. Informazioni operative*
11. <https://www.governo.it/it/articolo/piano-nazionale-di-prevenzione-contro-l-uso-improprio-di-fentanyl-e-di-altri-oppioidi>.