



SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE

Documento di indirizzo SIMG sull'assistenza al paziente con dolore cronico non oncologico in Medicina Generale

**Pierangelo Lora Aprile
Maurizio Cancian
Giovanni Apolone
Cesare Bonezzi**



PACINeditore
MEDICINA

AUTORI

Pierangelo Lora Aprile

Responsabile Nazionale SIMG, Area Cure Palliative e Terapia del Dolore, Desenzano del Garda, Brescia

Maurizio Cancian

Responsabile Nazionale SIMG, Area Oncologica, Conegliano, Treviso

Giovanni Apolone

Direttore del Centro di Ricerca e Valutazione del Dolore, Istituto di Ricerche Farmacologiche

“Mario Negri”, Milano

Cesare Bonezzi

Direttore Unità Medicina del Dolore, Fondazione Salvatore Maugeri – IRCCS, Pavia

© Copyright 2008 by Pacini Editore S.p.A. – Pisa

Realizzazione editoriale

Pacini Editore S.p.A., Via Gherardesca 1

56121 Ospedaletto (Pisa)

Info@pacinieditore.it

www.pacinimedicina.it

Grafica e stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web <http://www.aidro.org>.

INDICE

PREFAZIONE

C. Cricelli pag. 5

COME UTILIZZARE QUESTO DOCUMENTO » 6

INTRODUZIONE » 7

OBIETTIVI DEL DOCUMENTO » 9

DESTINATARI DEL DOCUMENTO » 10

METODO » 11

EPIDEMIOLOGIA » 14

DEFINIZIONI » 16

NODI CRUCIALI NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE NELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA » 18

OBIETTIVI E STRATEGIE NELLA TERAPIA DEL DOLORE CRONICO IN MEDICINA GENERALE » 26

APPROCCIO ANALGESICO AL DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO » 28

APPENDICI

I farmaci per la terapia del dolore » 33

La terapia con oppioidi nel paziente con dolore cronico non oncologico in Medicina Generale: le tappe..... » 38

Questionario Test ad un campione di Medici di Medicina Generale..... » 44

Ringraziamenti

Questo Documento è stato realizzato grazie al contributo prezioso di molte persone che hanno partecipato attivamente alle diverse fasi della sua realizzazione. La Società Italiana di Medicina Generale e gli Autori ringraziano tutti coloro che hanno preso parte al lungo lavoro di elaborazione del Documento e che sono intervenuti in rappresentanza di Società Scientifiche, Istituzioni, Associazioni coinvolte nella gestione del malato con dolore cronico non oncologico. Un doveroso ringraziamento all'Azienda Grünenthal Italia che ha reso possibile attraverso una sponsorizzazione non vincolata la stesura e pubblicazione del Documento e al particolare contributo del dott. Andrea Galanti, Direttore Medico Grünenthal Italia.

Revisori della Letteratura Internazionale e Critical Appraisal

Alessandro Battaglia
Responsabile Nazionale SIMG Area Critical Appraisal

Ettore Saffi Giustini
Responsabile Nazionale SIMG Area del Farmaco

Docenti nella giornata di confronto con esperti del Panel

Giancarlo Caruso
Direttore Centro di Terapia del Dolore, Ospedale di Bellaria

Oscar Corli
Direttore Medico Centro di Ricerca e Valutazione del Dolore, IRF Negri, Milano

Panel di Esperti

Paola Mosconi, Presidente del Panel (Istituto Mario Negri Milano)
Responsabile Laboratorio ricerca sul coinvolgimento dei cittadini in sanità, M. Negri, Milano

Antonio Addis (AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco)
Direttore dell'Ufficio Informazione sui farmaci dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Maurizio Agostini (Farmindustria)
Responsabile Area Tecnico Scientifica/Ricerca ed Epidemiologia Farmindustria

Gabriele Finco (AISD - Associazione Italiana per lo studio del Dolore)
Professore Ordinario di Anestesiologia, Policlinico Universitario di Cagliari

Pietro Giusti (SIF - Società Italiana di Farmacologia)
Professore Ordinario, Dipartimento di Farmacologia e Anestesiologia, Università Padova

Maria Teresa Greco
Collaboratore laboratorio di ricerca translazionale e di outcome in oncologia, M. Negri, Milano

Consalvo Mattia (S.I.A.A.R.T.I - Società Italiana di Analgesia-Anestesia-Rianimazione-Terapia Intensiva)
Professore Ordinario di Anestesia e Rianimazione, Sapienza Università di Roma

Laura Menegatti (A.I.C. Onlus - Associazione Italiana per la lotta contro le Cefalee)
Presidente Associazione Italiana per la lotta contro le Cefalee

Ivan Moschetti (Centro Cochrane Italia)
Responsabile progetti di ricerca Centro Cochrane Italia, Milano

Attilio Terrevoli (A.A.R.O.I. - Associazione Anestesisti Rianimatori Ospedalieri Italiani)
Segretario Associazione Anestesisti Rianimatori Ospedalieri Italiani

Maria Vitale (Cittadinanzattiva)
Responsabile Progetti sul dolore Cittadinanzattiva, Roma

PREFAZIONE

Il problema clinico “dolore cronico non oncologico (DCNO)” ha raggiunto proporzioni di assoluto rilievo in termini di sofferenza, disabilità, consumo di risorse sanitarie e sociali, impatto sui servizi di cure primarie e specialistiche. È attualmente un problema di salute pubblica considerato prioritario dall’Organizzazione Mondiale della Sanità, dalle Istituzioni Sanitarie Europee, dal Ministero della Salute italiano.

Il quotidiano contatto con i pazienti, la percezione chiara della sofferenza, il rilevante carico di lavoro nella pratica clinica ha stimolato nell’Area del dolore e delle Cure palliative della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) l’avvio di numerose iniziative di approfondimento, necessarie per costruire una base di conoscenze utili come riferimento per processi di sviluppo professionale continuo che si pongano come obiettivo primario il miglioramento della qualità professionale da un lato, la salute e la qualità percepita dai cittadini dall’altro.

Il documento di indirizzo sull’assistenza al paziente con DCNO in Medicina Generale rappresenta la sintesi di queste attività di analisi, ricerca, formazione, confronto. Attraverso una metodologia innovativa, descritta nelle sue diverse fasi nel documento, un ristretto gruppo di lavoro interdisciplinare ha elaborato una bozza che si è evoluta arricchendosi prima del contributo di un panel di esperti, rappresentanti di Società Scientifiche, di Associazioni di pazienti, di Istituzioni autorevoli, poi dell’esperienza di un gruppo di Medici di Medicina Generale che collaborano alle attività dell’Area.

Il risultato è un documento che si propone di stimolare il dibattito nella comunità scientifica italiana delle cure primarie e specialistiche, indicando le aree critiche, ipotizzando strumenti e percorsi di miglioramento e le aree di approfondimento per ulteriori ricerche. Un punto di partenza quindi per nuovi progetti di ricerca, validazione, audit clinico e formazione.

In una fase di difficoltà strutturale legata ai cambiamenti demografici ed epidemiologici, che richiede urgenti interventi di riorganizzazione, la Medicina Generale italiana conferma la propria capacità di proposta e la persistente tendenza a migliorare i propri standard di assistenza.

Claudio Cricelli

Presidente

Società Italiana di Medicina Generale – SIMG

COME UTILIZZARE QUESTO DOCUMENTO

Il documento rappresenta una sintesi su quanto gli Autori ritengono oggi rilevante nel campo della gestione del malato con Dolore Cronico Non Oncologico (DCNO) nel setting della Medicina Generale.

Come atto di indirizzo il documento rappresenta più un punto di partenza che una conclusione, ed è aperto ad ogni spunto costruttivo che sia utile alla produzione di raccomandazioni condivise nell'ambito della gestione del DCNO.

Il lettore può utilizzare questo documento come:

- strumento di aggiornamento per adeguare le proprie conoscenze sui diversi aspetti della gestione del paziente con DCNO. Sono particolarmente utili i capitoli generali sulla epidemiologia e le definizioni, sul dolore Neuropatico e le Appendici dedicate ai farmaci ed alla strategia terapeutica nella prescrizione degli oppioidi;
- strumento per il self audit. Sono proposti alcuni “nodi” cruciali rilevati da una indagine nell'ambito della Medicina Generale. Ognuno può confrontare il proprio comportamento nella gestione del DCNO relativamente ai punti segnalati;
- strumento di lavoro. Nel capitolo finale viene proposto un algoritmo per un approccio razionale alla terapia farmacologica nel paziente con DCNO. Vengono proposti alcuni semplici test diagnostici e l'utilizzo di una scheda presente nel programma di gestione Millewin®, nel campo “accertamenti”, denominata “PAIN Valutazione®”. A questo scopo è stato predisposto uno specifico opuscolo riassuntivo, da tenere sulla scrivania del Medico di Medicina Generale (MMG), che riporta una sintesi del percorso con le relative spiegazioni dei vari test;
- strumento di ricerca. Alcuni spunti innovativi presenti nel documento possono rappresentare il punto di partenza per una ricerca nell'ambito della Medicina Generale con l'obiettivo di validarne i contenuti e i processi;
- strumento per la produzione di Raccomandazioni sulla gestione del DCNO. Le Società Scientifiche dei MMG e dei Medici Specialisti possono utilizzare queste riflessioni come una delle basi di partenza per la produzione di un documento più strutturato e validato sotto il profilo metodologico (linee guida, raccomandazioni).

Ogni lettore, se lo desidera, è invitato a mandare le Sue osservazioni a:

www.simg.it/progettodolorecronico/forum

INTRODUZIONE

Samuel Lipton, ricercatore e algologo, introducendo una importante monografia sulle nuove acquisizioni in tema di terapia del dolore, scrisse: *“Nonostante il 60% dei pazienti ricorra al medico a causa di un dolore, fino a non molto tempo fa l’interesse dei medici si limitava a considerarlo come un indicatore di malattia, mentre poca attenzione veniva dedicata alla complessità dei fattori psicologici e culturali che ne influenzano l’intensità ed il modo con cui ciascun individuo lo vive”*¹. Il dolore persistente e cronico non oncologico è un importante problema di salute pubblica, causa nel mondo di gravi sofferenze e di enormi costi sanitari e sociali. L’esperienza del dolore cronico è molto comune e il dolore è presente in numerose malattie. I legami tra il dolore cronico e una visibile o diagnosticabile lesione o malattia sono spesso non chiari, talora inesistenti.

Allo stato attuale rappresenta una sfida fondamentale per la medicina.

ESISTONO DIFFERENZE TRA IL DOLORE CRONICO DA CAUSA ONCOLOGICA E IL DOLORE CRONICO DA CAUSA NON ONCOLOGICA?

Differenziare il dolore cronico di natura oncologica da quello non oncologico può apparire artificioso in quanto non vi sono sostanziali differenze dal punto di vista fisiopatologico; in realtà appaiono diversi gli obiettivi di cura e l’approccio terapeutico, al punto da rendere necessarie alcune precisazioni.

Il dolore “totale”. Il sollievo dal dolore oncologico è una condizione prioritaria e raggiungibile, nella maggioranza dei casi, con la sola terapia farmacologica. Quando però il dolore si manifesta come compagno di viaggio lungo la strada che conduce alla morte, esso viene enfatizzato dallo stato di fragilità psicologica, coinvolge tutte le dimensioni della persona, non soltanto quella biologica. Viene per questo definito “dolore totale” ed appare chiaro che la sola terapia farmacologica, non è sufficiente per controllarlo, ma si rende necessario un approccio multidimensionale, che affronti i bisogni psicologici, spirituali e sociali che vanno considerati con priorità e affrontati al pari del dolore fisico. Peraltro, anche se più raramente, analoghe condizioni si possono manifestare in situazioni particolarmente gravi ed invalidanti di dolore cronico non oncologico.

In sintesi i punti in cui si rilevano le differenze.

Gli obiettivi

Nel dolore non oncologico l’obiettivo prioritario del controllo del dolore è la riduzione del suo impatto sull’autosufficienza, nelle attività e nelle relazioni quotidiane. Nel dolore oncologico, in pazienti destinati a morire nell’arco di settimane il tentativo di ridurre la disabilità è per lo più vano, in quanto la capacità di svolgere i normali atti della vita quotidiana va continuamente riducendosi a causa della rapida progressione della malattia. Non è più possibile riferirsi, in questa fase, alla qualità della vita, ma è necessario orientare l’assistenza verso una morte dignitosa. In tal senso alcuni Autori² hanno tentato di definire criteri utili a valutare la qualità delle cure nella fase avanzata di malattia. Anche in alcuni pazienti oncologici, in condizioni stabili e con capacità di performance conservate, l’obiettivo del controllo del dolore può essere assimilato a quanto accade nel dolore non oncologico, e per fasi anche protratte è possibile valorizzare la riduzione della disabilità.

L’approccio alla terapia farmacologica

Nel 1986 furono pubblicate dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) le linee guida per la terapia del dolore da cancro con l’obiettivo di fornire a ciascun Paese membro uno strumento efficace e facilmente applicabile da tutti gli operatori, anche non specialisti. Dieci anni dopo nel 1996 è stata pubblicata la seconda edizione del metodo quando più di 30.000 malati erano stati testati per verificarne la validità. L’utilizzo di questo strumento prevede alcuni principi guida: una terapia efficace deve prevenire il dolore per cui la somministrazione dei farmaci deve avvenire ad orari fissi, la via di somministrazione deve essere la meno fastidiosa per il paziente, la terapia deve essere “personalizzata” e continuamente rivista, la scelta del farmaco va fatta in ragione della intensità del dolore e della sua persistenza.

L'OMS mette in rilievo come sia necessario valutare adeguatamente l'intensità del dolore da cancro utilizzando strumenti di misura validati e suggerisce un approccio a "gradini".

Per il dolore lieve (primo gradino OMS) sono indicati i farmaci non-oppioidi (FANS [farmaci anti-infiammatori non steroidei] e paracetamolo).

Per il dolore lieve-moderato (secondo gradino OMS) sono indicati gli oppioidi cosiddetti "deboli" (tramadolo, tramadolo in associazione con paracetamolo, codeina in associazione a paracetamolo, ossicodone a basse dosi associate a paracetamolo).

Per il dolore grave (terzo gradino OMS) sono indicati gli oppioidi "forti" (disponibili in Italia: morfina, ossicodone, buprenorfina, fentanyl, metadone, idromorfone). L'*International Narcotic Control Board* nel 1997 ha dimostrato che l'utilizzo di questo semplice strumento fa aumentare il consumo di morfina, che viene ritenuto un indicatore attendibile della sensibilità al problema dolore.

Le Linee Guida OMS sono state validate solo per il dolore da cancro, tuttavia è prassi consolidata il loro utilizzo anche nel dolore cronico non oncologico dove costituiscono comunque un riferimento.

Il fattore tempo

Dal punto di vista della strategia farmacologica una differenza sostanziale è legata al fattore tempo. Nel malato oncologico con malattia avanzata e in progressione verso la terminalità la durata della terapia antalgica si esaurisce in pochi mesi, dunque non sono rilevanti alcuni dei problemi che possono derivare dalla somministrazione a lungo termine dei farmaci oppioidi per il dolore forte.

La maggior esperienza clinica, le maggiori evidenze

In letteratura sono disponibili molti riferimenti e linee guida accreditate per la terapia del dolore da cancro, mentre è minore la disponibilità di documenti di riferimento autorevoli e condivisi sul trattamento del dolore cronico non oncologico.

CARATTERISTICHE CHE RENDONO PECULIARE IL DOLORE CRONICO

- Il dolore cronico "malattia" definisce il complesso quadro clinico caratterizzato dal dolore, continuo e persistente, dalla sofferenza del paziente, dalla comparsa di comportamenti reattivi e di alterate condizioni psicologiche, da un impatto devastante sulla vita sociale e lavorativa. Il dolore, al di là della sua intensità, arriva nel tempo a sconvolgere la vita di chi lo prova.
- Il paziente, in genere, può essere costretto a vivere con il dolore per lunghi periodi, durante i quali cerca in ogni modo di svolgere una normale vita di relazione. Le scelte terapeutiche devono tener conto di questo aspetto; devono mantenere la loro efficacia negli anni e non generare effetti collaterali indesiderati. La lunga aspettativa di vita è oggi propria anche di pazienti affetti da malattia neoplastica adeguatamente curata, che possono necessitare di terapie antalgiche continue e protratte nel tempo.
- Pochi sono i dati della letteratura sulla gestione di terapie farmacologiche di lunga durata e sulla continuità delle cure di questi pazienti, sia in termini di monoterapie che di terapie combinate.
- La famiglia e la società non sono disponibili ad accettare a lungo la disabilità fisica e psicologica dei pazienti con dolore cronico e questo atteggiamento può facilitare la loro emarginazione.
- La stretta relazione tra dolore, ansia e depressione è un dato ormai da tutti accettato e occorre ricercare quanto il disagio psicologico enfatizzi la sindrome algica e ne favorisca la cronicizzazione.

OBIETTIVI DEL DOCUMENTO

Nell'ottica di promuovere il miglioramento della qualità complessiva delle cure per il malato con dolore, con particolare attenzione all'appropriatezza della diagnosi e della terapia, gli obiettivi della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) sono:

- 1) descrivere le più recenti definizioni di dolore acuto e cronico;
- 2) riassumere gli elementi fondamentali della epidemiologia del dolore cronico, del suo impatto sul grado di disabilità dei pazienti e delle ripercussioni che ne derivano in termini di consumo di risorse individuali e familiari, sanitarie e sociali;
- 3) individuare i nodi cruciali che il MMG incontra nella gestione del paziente con dolore cronico;
- 4) proporre un percorso di miglioramento della pratica clinica.

DESTINATARI DEL DOCUMENTO

Questo documento viene proposto ai MMG italiani, anche se esso può risultare utile ad altri operatori sanitari che assistono pazienti con dolore cronico. Nel documento non sono contenute raccomandazioni che possano essere assunte come standard di cura, tuttavia l'applicazione di alcuni principi esposti potrebbe generare considerazioni utili alla produzione di linee guida specifiche sulla gestione del dolore cronico.

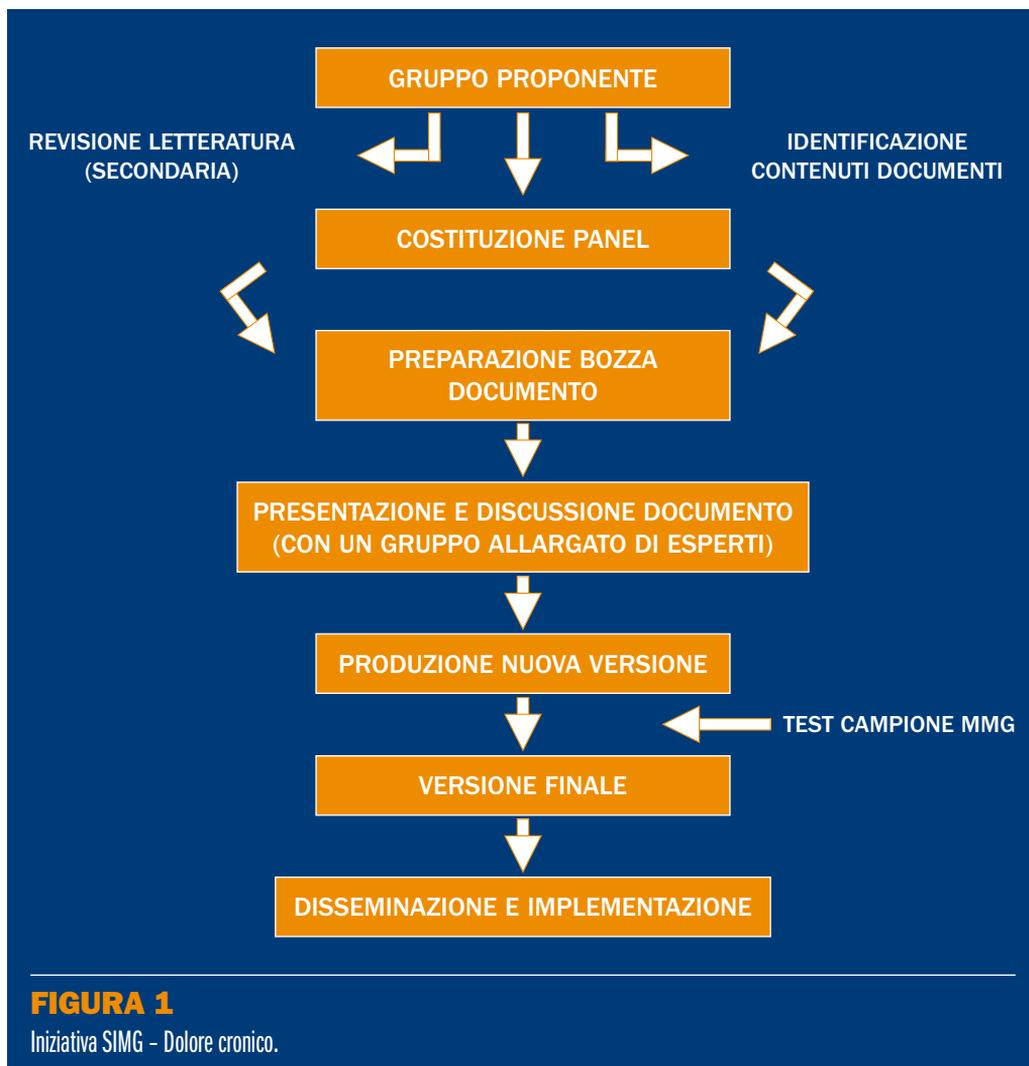
La Segreteria Organizzativa e Scientifica del Progetto è rappresentata dalla SIMG, che ha ottenuto un contributo non vincolante dall'Azienda Grunenthal Italia.

I documenti tecnici e quelli finali saranno pubblicati e diffusi a cura della SIMG, a firma del Comitato Promotore.

È prevista una revisione ed implementazione del documento.

METODO

Viene descritta in questo capitolo, e di seguito rappresentata nella Figura 1, la metodologia adottata nella produzione del documento.



La preparazione del documento definitivo è stata realizzata in diverse fasi.

Inizialmente si è riunito il Comitato Promotore, costituito da due MMG, un medico esperto in terapia del dolore, un medico esperto in metodologia della ricerca.

Il Comitato Promotore ha elaborato un programma di lavoro. Il documento programmatico prevedeva le seguenti tappe:

- la revisione della letteratura secondaria, con identificazione di linee guida focalizzate sul dolore cronico e rispondenti, dal punto di vista del metodo, a criteri definiti di qualità;
- la preparazione di una bozza del documento;
- la identificazione di un Panel multidisciplinare costituito da 15 esperti ai quali inviare la bozza del documento;
- la presentazione e discussione dei contenuti del documento al Panel di esperti nel corso di una giornata celebrativa anche attraverso l'approfondimento di alcune tematiche con relatori esterni al Panel;
- la valutazione dei commenti e dei suggerimenti espressi dal Presidente del Panel in un documento di sintesi;
- la preparazione della versione preliminare del documento e delle ipotesi sui metodi di valutazione;
- l'invio della versione preliminare ad un campione indipendente (gruppo di 20 MMG), al quale richiedere una valutazione standardizzata;
- la stesura definitiva e la pubblicazione.

REVISIONE DELLA LETTERATURA

Alcuni MMG esperti nei metodi di revisione critica della letteratura hanno eseguito una ricerca bibliografica accedendo ai data base specificati nella Tabella I utilizzando una interrogazione (query) improntata alla sensibilità.

Criteri editoriali

Linee guida disponibili gratuitamente e con il testo integrale in sei data base specifici (uno dei quali provvisto di collegamento per numerosissimi altri database); nessun limite temporale di pubblicazione.

Partecipanti

Pazienti affetti da dolore ricorrente o cronico di natura non neoplastica.

Interventi

Interventi farmacologici o prevalentemente farmacologici.

Risultato

Miglioramento del dolore.

La ricerca bibliografica è stata eseguita in doppio.

Dei 543 documenti inizialmente individuati, e sottoposti a valutazione secondo i criteri editoriali descritti, ne sono stati selezionati 59 che obbedivano ai criteri di inclusione. Alcuni MMG esperti in terapia del dolore hanno selezionato, tra questi, 25 documenti potenzialmente utili in rapporto al setting di applicazione. Di questi, 8 documenti (linee guida 1-8) erano disponibili e di pubblico dominio, gli altri sono stati esclusi³⁻¹⁰ (Tab. I).

I primi due documenti^{3,4} rappresentano in realtà revisioni sistematiche della letteratura. La loro qualità metodologica è stata valutata con il filtro validato di Oxman (1991) per le revisioni sistematiche.

Per la Linea Guida 1 il gruppo di MMG revisori formulano per i singoli capitoli e per la revisione in toto conclusioni coerenti con l'analisi della letteratura riportata.

La qualità della revisione è discreta (score di Oxman 4-5). La ricerca bibliografica appare esaustiva (il numero di database esplorati è congruo) e riproducibile (la tecnica viene descritta nei dettagli), nonostante manchi conferma formale di questa esaustività per la non adozione di tecniche rivolte ad indagare sulla presenza di bias di pubblicazione.

La Linea Guida 2⁴ è stata sottoposta a valutazione critica (*critical appraisal*) dagli Autori attraverso lo score di Oxman in cieco, e l'analisi della loro qualità è stata utilizzata per indagare sulle cause di eterogeneità eventualmente rilevate nelle conclusioni delle singole revisioni.

Quando necessario gli Autori hanno utilizzato tecniche meta-analitiche autonome basate sul *fixed effect model* in assenza di eterogeneità. Le conclusioni dei singoli capitoli appaiono coerenti con i dati estratti dalle singole pubblicazioni e la revisione appare di discreta qualità (score di Oxman 4-5).

TABELLA I

I database utilizzati per la ricerca bibliografica ed il percorso della selezione dei documenti.

	Ricerca in <i>free text</i> : documenti individuati	Documenti potenzialmente utili	Documenti ritenuti utili dai MMG esperti, in rapporto al setting di applicazione	Documenti disponibili (gli altri o sono a pagamento o il percorso di accesso non è valido)	Documenti apparentemente di buona qualità (ad una prima e provvisoria valutazione)
NICE – <i>National Institute of Clinical Excellence</i> , Inghilterra	47 documenti	1 documento	0 documenti	-	-
SIGN – <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> , Scozia	0 documenti	-	-	-	-
NHS R&D HTA – <i>Health Technology Assessment Programme</i> , Inghilterra	95 documenti	5 documenti	2 documenti	2 documenti	2 documenti
NZGG – <i>New Zealand Guidelines Group</i> , Nuova Zelanda	6 documenti	1 documento	0 documenti	-	-
NGC – <i>National Clearinghouse Guideline</i> (permette l'accesso a numerosi altri database attraverso links)	386 documenti	52 documenti	23 documenti	6 documenti	2 documenti
PNLG Piano Nazionale Linee Guida – Istituto Superiore della Sanità http://www.pnlg.it/REG/001	9 documenti	0 documenti	0 documenti	-	
	543 documenti	59 documenti	25 documenti	8 documenti	4 documenti

La Linea guida 3 è stata scartata perché non pertinente ⁵.

I documenti di migliore qualità metodologica sono risultati nell'ordine la Linea Guida 4 ⁶ e la Linea Guida 5 ⁷. Il documento 4 ⁶, quindi quello di miglior qualità metodologica tra i documenti individuati, è stato sottoposto ad una analisi dettagliata di qualità utilizzando lo strumento validato AGREE (2001): la linea guida appare accettabile e il suo utilizzo proponibile, se pure con qualche riserva legata ai problemi di metodo illustrati.

Il documento Linea Guida 9 ¹⁰ sottolinea nella introduzione l'importanza dell'argomento affrontato ed esplicita in modo esauriente i propri obiettivi. La tipologia del paziente target è descritta in modo chiaro. Le fonti di evidenza consultate erano quattro database elettronici (tre della *Cochrane Library*, il quarto MedLine); gli Autori hanno ricercato studi randomizzati e controllati e revisioni sistematiche della letteratura pubblicate in lingua inglese in un arco temporale definito. Non viene riportata una eventuale ricerca manuale (*handsearching*). Non viene specificata nei dettagli operativi la query di ricerca, pertanto non è possibile formulare un giudizio sulla sistematicità della revisione e sulla strategia di esplorazione dei database elettronici. I criteri di inclusione degli articoli sono stati esplicitati. Gli Autori non riportano tecniche rivolte ad indagare l'esistenza di publication bias. Non risulta che la inclusione degli articoli nella loro revisione o che la estrazione dei dati siano state eseguite in doppio a garanzia di evitare bias di selezione. La linea guida è fornita di algoritmi applicativi e di materiale di supporto che ne facilita l'utilizzo (sinossi con istruzioni chiare). Non esiste nel documento una sezione dedicata in modo esplicito all'audit e non vengono descritti indicatori utili a verificare l'applicazione operativa delle raccomandazioni. Il problema dei costi è stato affrontato solo occasionalmente e in modo marginale.

Vengono occasionalmente descritti problemi operativi legati alla applicazione della linea guida nel contesto USA. La redazione della linea guida è opera di un gruppo finanziato da Enti Governativi. Non vengono chiaramente esplicitati eventuali potenziali conflitti di interessi di singoli componenti del team.

La linea guida, con i limiti descritti, costituisce in ogni caso un documento di qualità sufficiente.

Riguardo alla selezione della letteratura relativa al problema specifico del dolore neuropatico, una revisione della letteratura pubblicata dal centro Cochrane relativa all'anno 2007 ha estratto 9 documenti monografici di revisione centrati sulla ricerca del grado di evidenza sui singoli farmaci utilizzati nel dolore neuropatico.

EPIDEMIOLOGIA

Nonostante la rilevanza del fenomeno la nostra conoscenza della epidemiologia del dolore non oncologico nella popolazione generale rimane limitata. I pochi studi pubblicati riportano stime di prevalenza molto variabili: dal 2 al 40% con una mediana del 15%¹¹⁻¹³.

Il dolore persistente nell'ambito delle cure primarie, secondo una indagine condotta dall'OMS nel 1998 su 5447 soggetti in 15 Centri del mondo, risulta avere una prevalenza del 20%, nel 48% dei casi attribuibile a lombalgia¹⁴.

Nello stesso studio è emerso che le persone sofferenti per dolore persistente hanno un rischio quattro volte maggiore di provare ansia o di essere depresse rispetto a quelle che non ne soffrono. Questa relazione è stata osservata in tutti e 15 i Centri dello studio ed è indipendente dall'area geografica. Altre ricerche hanno dimostrato che l'intensità del dolore, la perdita di funzionalità, l'ansia o la depressione interagiscono nel provocare o nel mantenere uno stato di dolore cronico¹⁴.

Gli studi concordano che la prevalenza del dolore cronico è maggiore nelle femmine rispetto ai maschi e aumenta con l'avanzare dell'età. I pazienti si trovano per la maggior parte nella sesta e settima decade di età e ciò determinerà verosimilmente, in ragione della crescita demografica, un progressivo aumento della prevalenza del dolore cronico fino a circa il 2020².

In Italia, uno studio osservazionale pubblicato nel 2005, che ha coinvolto 89 MMG, ha rilevato che un terzo circa dei contatti ambulatoriali che il medico ha durante la sua attività routinaria presenta dolore, classificato dai medici ricercatori nel 52,8 % dei casi come "cronico"¹⁵.

In una recente ricerca condotta in Medicina Generale, dalla SIMG (Italian Pain Search, 2006)¹⁶, in corso di pubblicazione, sono stati selezionati i pazienti che hanno richiesto consulto al proprio medico a causa del loro dolore. Sono stati considerati solo i pazienti che riferivano un dolore con intensità maggiore di 3 alla scala NRS, escludendo coloro nei quali il dolore era causato da patologie flogistiche delle alte vie respiratorie, da infezioni intestinali o urinarie, e coloro che non erano in grado di descrivere i propri sintomi. Il dolore cronico, definito come dolore di intensità maggiore a 3 alla scala NRS, che persiste da più di tre mesi, era presente nel 3% del totale della popolazione assistita (pazienti assistibili), con proiezione su base annua.

I COSTI DEL DOLORE

Il dolore cronico non oncologico produce un impatto significativo sulla salute delle persone, con rilevanti ripercussioni sociali ed economiche^{17,18}.

Secondo una stima dei costi sanitari, realizzata in USA nel 1996, i costi complessivi delle cure per un paziente con dolore cronico potrebbero risultare superiori ai costi della terapia per un paziente con AIDS e cancro¹⁹.

I costi da disabilità per dolore sono altissimi; negli Stati Uniti vengono spesi 50-100 miliardi di dollari/anno²⁰ mentre nel Regno Unito le spese sanitarie per il dolore ammontano a 680 milioni di sterline per anno. Le spese invece riferite alle giornate di lavoro perse ogni anno ammontano a 52 milioni di sterline. Nei Paesi Bassi si registrano ogni anno 10.000 nuovi casi di disabilità dovuta al dolore²¹. In Italia non sono disponibili molti dati relativi ai costi del dolore; in un lavoro, pubblicato da Garattini et al., nel 2004 da 543 pazienti afferenti agli studi di 48 MMG, sono stati selezionati 3 gruppi di pazienti con dolore cronico, il primo gruppo trattato con paracetamolo, il secondo con FANS, il terzo con Cox-2 inibitori; i dati raccolti relativi ai costi comprendevano non solo i costi dei farmaci ma anche quelli di procedure diagnostiche e ricoveri indotti dal dolore e/o da complicanze gastrointestinali. I dati raccolti avrebbero dimostrato un deciso contenimento dei costi nel primo gruppo rispetto agli altri due²².

DOLORE E DISABILITÀ

Il dolore cronico si associa sempre a *disabilità*, ma i due termini hanno significati diversi.

La *disabilità* è definita dall'OMS (1980) come “una limitazione o una perdita – derivante da una alterazione – della capacità di eseguire una attività nella maniera o nel range considerato normale per un essere umano”²³.

Il riferimento al termine “attività” è inteso, nella maggior parte dei casi, come “capacità lavorativa”, ma è necessario comprendere anche la restrizione alla partecipazione alle varie attività della vita che sono proprie degli individui di quell'età. La *disabilità* può essere allora valutata solo misurando *le Performance e la Qualità di Vita*. Nella pratica clinica l'unico dato obiettivo da esaminare, che stima il grado di *disabilità* dei pazienti, è la misura di ciò che i pazienti non riescono a fare e la riduzione della qualità di vita intesa come distanza tra ciò che il malato desidera fare e ciò che il malato può fare.

La *disabilità* riguarda l'area della limitazione funzionale. Purtroppo non sempre il controllo del dolore è seguito dalla ripresa delle abilità. La presenza di dolore cronico e di *disabilità* incide sempre sulla *qualità di vita*, ma anche in questo caso purtroppo non sempre il recupero delle abilità e la scomparsa del dolore migliorano di per sé la qualità di vita, anche se sono ovviamente delle premesse ineludibili.

DEFINIZIONI

Un dentista esaminando Berthrand Russel gli chiese dove fosse il suo dolore e ricevette una pronta risposta: “Nella mia mente naturalmente! Dove altro potrebbe far male?”.

È implicito infatti in questa definizione che né la stimolazione di recettori periferici, né il danno tissutale sono di per sé sufficienti a spiegare tutti gli aspetti della percezione del dolore e della sensazione che ne deriva. Bisogna accettare che il dolore sia “slegato” dallo stimolo nocicettivo, poiché se i pazienti descrivono la loro esperienza come dolorosa e la riportano come dolore, ciò deve indurre nel medico ogni sforzo utile a comprendere tutti i meccanismi che sottendono a tale dolore ²⁴.

In questo documento il tentativo di definire il dolore cronico in Medicina Generale va visto in relazione al problema dell’assistenza, quindi il dolore cronico non viene visto come mera entità da definire in senso tassonomico o nosologico.

La definizione di dolore cronico è complessa e si ritiene utile descrivere di seguito, in sintesi, i motivi che hanno impegnato per molti anni in questo dibattito gli specialisti del dolore. L’Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) definisce il dolore come *“una esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata ad un reale o potenziale danno tissutale o descritto come tale dal paziente”* ²⁵. In questa formulazione risulta fondamentale l’elemento soggettivo, che sottrae il dolore ad una oggettiva definizione e classificazione, mentre valorizza l’esperienza vissuta e riferita dal paziente.

Il dolore cronico, a maggior ragione, è una esperienza soggettiva, ed i tentativi di definirlo e misurarlo sono legati ad esigenze di carattere pratico, dettate dalla clinica e dalla ricerca, senza peraltro riuscire a raggiungere una evidenza oggettiva della presenza del dolore o della sua intensità.

Nel 1986 la IASP definiva il dolore cronico come *“dolore che persiste al di là del normale tempo di guarigione del tessuto”*, che in assenza di altri criteri si assume essere di tre mesi.

Questa definizione presentava lo svantaggio di non considerare l’intensità del dolore, la conseguente disabilità e l’impatto sui servizi sanitari e non comprendeva il dolore intermittente né il dolore non associato con un danno tissutale.

Altri Autori hanno proposto una valutazione del dolore cronico su tre dimensioni: l’intensità, la durata nel tempo e l’impatto in termini di disabilità e di modificazioni del comportamento ².

Nel 2007 alcuni Autori propongono di completare la definizione dello IASP di dolore cronico: *“dolore senza un danno biologico evidente, che persiste oltre al tempo normale di guarigione dei tessuti (ritenuto essere di tre mesi) in cui sia la dimensione fisica che quella psicologica interferiscono con l’attività lavorativa e più in generale con le performance che la vita sociale richiede al paziente”* ²⁶.

UNA PROPOSTA PER DEFINIRE IL DOLORE CRONICO NEL CONTESTO SANITARIO E ASSISTENZIALE DELLA MEDICINA DI FAMIGLIA

Il dolore fisiologico, sempre acuto ed evocato, è tipicamente nocicettivo perché origina dall’attivazione dei recettori periferici e insorge a causa di uno stimolo intenso cosiddetto ad alta soglia (superiore cioè alla soglia recettoriale) e soprattutto in assenza di un danno tissutale. Essenziale è l’integrità dei tessuti e ovviamente della via nocicettiva, esempio emblematico è “lo schiaffo”, oppure una fonte di calore che “scotta”, ma non ha ancora danneggiato. È possibile considerare fisiologico anche il dolore “a scarica” del trauma improvviso del nervo ulnare al gomito, anche se non origina dai recettori ma da stimoli diretti alla fibra nervosa. *Il dolore patologico*, *acuto o cronico*, insorge spontaneamente o a causa di stimoli di bassa intensità, ovvero a bassa soglia, per l’instaurarsi di meccanismi patogenetici a livello recettoriale, lungo le vie nervose o nei neuroni. Nel dolore patologico si distinguono infatti quei casi in cui all’origine è presente un danno delle vie nocicettive e sensoriali afferenti (dolore neuropatico), dai casi in cui vi è un danno tissutale ma le vie nocicettive sono integre (dolore nocicettivo somatico e viscerale). Alla base del dolore patologico vi sono sempre processi patologici quali l’infiammazione, una lesione delle vie nervose o una deafferentazione. Sono esempi di dolore patologico acuto il dolore post-traumatico, il dolore post-operatorio, il mal di denti. In tutti vi è la caratteristica comune che rimossa la causa, ripa-

rato il danno, il dolore scompare. Il dolore, in questi casi, nei quali è possibile rimuovere la causa, è un segnale di allarme e di danno reversibile.

Il dolore patologico persiste sia in quei casi nei quali la malattia e il processo patologico che lo causano continuano (malattia inguaribile), sia quando, dopo la guarigione della malattia o la rimozione della lesione, persistono processi fisiopatologici e patogenetici in grado di mantenerlo nel tempo indipendentemente dal persistere della causa (la sensibilizzazione periferica e soprattutto la ipersensibilizzazione a livello spinale).

Pensiamo all'artrite reumatoide da una parte e alle mielolesioni traumatiche dall'altra.

Il dolore cronico viene definito tale in quanto perdura da almeno 3 mesi, superando quelli che vengono ritenuti i normali tempi di guarigione.

NODI CRUCIALI NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE NELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA

Una recente ricerca osservazionale (IPSe) sul dolore persistente e cronico, realizzata in Italia coinvolgendo 105 MMG, ha permesso di individuare alcune criticità della pratica clinica di seguito elencate e sulle quali andrebbero concentrate le risorse per produrre progetti di formazione e ricerca utili al miglioramento complessivo, diagnostico e terapeutico, della gestione del problema dolore ¹⁶.

- a) *La valutazione complessiva del dolore.* Molti dei MMG partecipanti hanno confermato di non esplorare abitualmente le varie componenti del dolore nella pratica clinica. La motivazione addotta più frequentemente è la mancanza di tempo.
- b) *Il “dolore difficile”.* Nella pratica clinica quotidiana due sono i tipi di dolore difficilmente controllabili con i comuni farmaci analgesici, e che pertanto possono richiedere altre strategie terapeutiche:
 - il dolore nocicettivo a soglia normale è il tipo di dolore meccanico-strutturale che si presenta in modo acuto e ricorrente, soprattutto in patologie osteo-muscolari non infiammatorie;
 - il dolore da lesione delle vie nervose (dolore neuropatico) che si presenta in modo cronico, in patologie in cui si riscontra un danno alle vie nervose di conduzione del dolore.
- c) *Lo scarso e inappropriato utilizzo dei farmaci adiuvanti.* Lo studio IPSE ¹⁷ rileva una prescrizione di farmaci adiuvanti non appropriata, in corso di terapia analgesica (mancata prescrizione dei farmaci adiuvanti nelle patologie in cui il dolore potrebbe essere definito come “neuropatico” e prescrizione di alcuni farmaci adiuvanti in patologie in cui il dolore potrebbe essere nocicettivo).
- d) *Lo scarso e inappropriato utilizzo degli oppioidi.* Se si escludono i pazienti con diagnosi di cancro, nei quali comunque, come è noto, gli oppioidi sono largamente sotto utilizzati in Italia (una percentuale tra il 25 e il 45% dei pazienti oncologici, reclutati in un recente studio nazionale, era in terapia con farmaci analgesici non adeguati rispetto all’intensità del dolore, Apolone, www.crc.marionegri.it/cancerpain), nel dolore ambulatoriale in Medicina Generale gli oppioidi del terzo gradino della scala OMS vengono prescritti in meno dell’1 % dei pazienti che consultano il MMG a causa del loro dolore, anche considerando gli accessi successivi al primo, mentre gli oppioidi di secondo gradino vengono prescritti al primo accesso in ambulatorio nel 7,1% ¹⁵ dei pazienti con dolore.

LA VALUTAZIONE DEL DOLORE

Le linee guida concordano sulla utilità di una valutazione accurata del dolore. In letteratura è frequente il riferimento alla complessità del dolore e della sua valutazione. Conoscere il dolore è utile, ed è una prerogativa essenziale prima di iniziare una valutazione clinica della malattia che genera il dolore o uno studio dei meccanismi patogenetici che lo sottendono. In particolare nel corso della visita dovrebbero essere valutati e registrati i seguenti aspetti ¹⁰:

- l’intensità del dolore;
- l’esordio (quando e come è iniziato il dolore);
- la sede;
- la descrizione qualitativa;
- l’andamento temporale (frequenza, durata);
- la presenza di fattori che aggravano o alleviano il dolore;
- l’impatto del dolore sulla vita quotidiana;
- i comportamenti del paziente;
- le aspettative del paziente riguardo al sollievo del dolore.

L'indagine Eurisko 2006, su dati non pubblicati commissionati dall'AISD, su un campione di MMG, avrebbe rilevato che 8 medici su 100 dichiarano di utilizzare per la valutazione del dolore "più di ogni altro strumento" le scale di valutazione, mentre 40 si affidano per lo più all'anamnesi e 20 alla valutazione dei segni e dei sintomi. Questo dato indica un obiettivo formativo fondamentale per migliorare l'approccio alla valutazione del dolore cronico non oncologico in Medicina Generale.

Quali strumenti sono disponibili per la valutazione complessiva del dolore?

La misurazione dell'intensità del dolore avviene utilizzando le scale di valutazione che debbono rispondere a determinate caratteristiche generali: devono misurare bene ciò che si propongono di misurare, devono essere sufficientemente sensibili, devono essere sufficientemente fedeli²⁷.

L'intensità del dolore può essere misurata con scale unidimensionali quali:

- 1) la VAS o scala analogica visiva (*Visual Analog Scale*), introdotta fin dal 1974 da Huskisson; è semplice, facile da compilare e utilizzata dagli algologi in tutto il mondo. Non sempre utilizzabile in pazienti con deficit cognitivi, nei bambini e negli anziani;
- 2) la VRS o scala verbale (*Verbal Rating Scale*). Ha gli stessi limiti della scala precedente;
- 3) la NRS o scala numerica (*Numerical Rating Scale*) con valori da 0 a 10. Attualmente questa è la scala suggerita dalla maggior parte delle linee guida;
- 4) la FPS o scala a faccine (*Faces Pain Scale*) validata per bambini e adulti. Questa scala è poco influenzata da elementi culturali, etnici, di sesso ed età.

L'ICSI (*Institute for Clinical Systems Improvement. Assessment and management of chronic pain*, 2005) raccomanda di utilizzare nel dolore persistente, prima dell'esame clinico, una scala multidimensionale come il *Brief Pain Inventory* (BPI), con l'obiettivo di ottenere un quadro completo del dolore e della vita con il dolore. Nel dolore cronico non oncologico le scale unidimensionali dovrebbero essere riservate solo al monitoraggio dell'intensità di uno specifico episodio di dolore. Qualora più sedi risultino colpite contemporaneamente da dolore è opportuno utilizzare una mappa corporea, dove disegnare le diverse sedi e collegare ogni scala di misurazione dell'intensità alla rispettiva sede.

Nella pratica clinica della Medicina Generale, considerati i limiti organizzativi e di tempo e gli obiettivi della valutazione del dolore nell'ambito delle cure primarie, risulta improponibile l'utilizzo di questionari complessi come il BPI. Gli strumenti di valutazione del dolore debbono:

- a) essere semplici da utilizzare;
- b) richiedere poco tempo per la loro compilazione;
- c) essere utilizzabili anche dagli infermieri dello studio;
- d) essere rapidamente disponibili;
- e) poter essere archiviati per favorire un monitoraggio periodico, e quindi è utile che vengano inseriti nel programma di cartella clinica informatizzata.

Partendo da questi presupposti un gruppo di lavoro della SIMG ha elaborato ed implementato una scheda in formato elettronico, denominata *PAIN Valutazione*[®], che raccoglie gli elementi essenziali per la valutazione complessiva del dolore persistente/cronico. Questa scheda (Fig. 2) è stata utilizzata dai MMG partecipanti alla ricerca IPSe, ed è disponibile nel programma Millewin[®].

È in corso di elaborazione un progetto di ricerca con l'obiettivo di validare formalmente questa scheda.

È importante comunque ribadire che quale sia lo strumento di misurazione scelto dal medico, tra quelli validati, esso deve restare lo stesso durante il monitoraggio periodico del paziente.

DEFINIZIONE DIAGNOSTICA E TRATTAMENTO DEL DOLORE "DIFFICILE"

Due sono i tipi di dolore difficilmente controllabili con i normali farmaci analgesici e che richiedono l'utilizzo di farmaci adiuvanti o di altre strategie terapeutiche: il dolore nocicettivo a soglia normale (il dolore strutturale che si presenta in modo acuto e ricorrente) ed il dolore da lesione delle vie nervose (dolore neuropatico).

PAIN

Durata del dolore:
 Da quanto tempo? N° di: Giorni Settimane Mesi Anni Non valutabile
 E' la prima volta che ha avvertito il dolore in questa sede: Sì No
 Ha assunto in modo autonomo farmaci per questo dolore: Sì No

Con periodi di remissione completa senza l'assunzione di farmaci? Sì No

Tipologia:
 Localizzato: Sì No Irradiato neurologico: Sì No

Frequenza:
 Poche volte (≤ 3) al di alla settimana al mese all'anno continuo
 Più volte (> 3) al di alla settimana al mese all'anno non valutabile

Tipo di dolore:
 Nocicettivo somatico Sindrome mista
 Nocicettivo viscerale Non classificabile
 Neuropatico

Dolore Episodico:
 Breakthrough
 Incidente

Massima intensità algica:
 Mattino
 Pomeriggio / Sera
 Notte
 Senza Variazioni

Intensità del dolore:
 / 10

Tollerabilità:
 Molto tollerabile
 Tollerabile
 Poco tollerabile
 Insopportabile

Problemi a svolgere attività quotidiane:
 Nessuno
 Pochi
 Qualche volta
 Molti
 Da non riuscire a fare niente

Importanza componente psico-sociale nella determinazione del dolore:
 Nessuna
 Scarsa
 Abbastanza
 Molta

Giudizio globale sul dolore nel periodo intercorso dall'ultimo controllo:
 Risolto Migliorato Peggiorato Stazionario
 Non valutabile Deceduto Trasferito

Progresso Chiusura indagine

FIGURA 2

Scheda PAIN inserita nel programma informatico dei Medici di Medicina Generale Millewin®.

Il dolore meccanico-strutturale (o dolore nocicettivo a soglia normale)

È frequente nelle patologie del sistema muscolo-scheletrico, non dipende da processi infiammatori e da sensibilizzazioni recettoriali, bensì è legato a stimoli d'intensità elevata sui meccanocettori tissutali.

Sono esempi di dolore meccanico-strutturale il dolore che compare nelle patologie articolari degenerative, nelle fratture e nelle lussazioni, nelle lesioni vertebrali da cedimento, ovvero nei dolori evocati dal movimento, dal carico, da stimoli di varia natura. In questo tipo di dolore nocicettivo a soglia normale lo stimolo segue vie afferenti difficilmente modulabili a livello spinale e pertanto non trova facilmente una cura. Si differenzia dal dolore nocicettivo a bassa soglia che, a causa della sensibilizzazione recettoriale prodotta dal processo infiammatorio, origina spontaneamente o per stimoli di bassa intensità, e nel quale gli impulsi nocicettivi seguono in genere le fibre C e sono quindi più facilmente controllabili dai farmaci ad azione periferica o centrale. Per il dolore a soglia normale, invece, non legato alla sensibilizzazione dei recettori dovuta a stati flogistici, sembra non indicata una terapia antinfiammatoria, mentre dai dati della ricerca IPSe, dove la maggior parte dei contatti è legata al dolore osteomuscolare¹⁶, risulta evidente il prevalente utilizzo di FANS ed il limitato utilizzo del paracetamolo nella terapia di prima scelta: i FANS sono stati prescritti nel 55,5% dei pazienti che consultano il MMG a causa di dolore, mentre il Paracetamolo è stato prescritto solo nel 4,9%.

La strategia terapeutica nel dolore meccanico-strutturale

Questo tipo di dolore è difficilmente controllabile con i comuni farmaci antinfiammatori e analgesici. Il risultato con questi farmaci è spesso insufficiente o di breve durata, pertanto gli schemi fino ad ora proposti non sono applicabili. L'obiettivo

della terapia dovrebbe essere la risoluzione della causa scatenante (frattura vertebrale o grave artropatia come esempi) ma anche un corretto intervento farmacologico a richiesta sul dolore (necessità di movimento ecc) che concede al paziente una remissione dell'episodio oppure una tregua.

In queste condizioni è raccomandabile una collaborazione con un Centro Specialistico.

Un adeguato approccio prevede una adeguata pre-medicazione con una profilassi utilizzando farmaci ad azione rapida scegliendo quello più efficace e tollerato.

Questo tipo di paziente che nei fatti è portatore di un dolore cronico, in realtà soffre di episodi acuti ricorrenti per cui sono indicati i farmaci per il dolore acuto di primo e secondo gradino (paracetamolo, associazioni tra paracetamolo e: codeina, tramadolo, ossicodone).

È utile ricordare che alcuni dei farmaci oppioidi di terzo gradino, ad azione rapida, possono presentare un rischio reale di dipendenza a fronte di un dubbio valore aggiunto di efficacia.

Il dolore neuropatico ovvero da lesione delle vie nervose

Anche la definizione diagnostica e il trattamento del dolore da lesioni nervose (dolore neuropatico) rimane insoddisfacente, nonostante l'aumento del numero degli studi pubblicati su questo tema e la attuale maggiore disponibilità di farmaci ⁶.

I dati emersi dall'indagine eseguita da Eurisko per conto dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore (AISD) nel 2006 e non ancora pubblicati confermano che la gran parte dei medici ritiene molto importante identificare la componente neuropatica nel quadro clinico presentato dal paziente, anche se nell'ambito della pratica corrente della Medicina Generale la ricerca sistematica della componente neuropatica nel dolore persistente non sembra far parte dell'esame clinico di routine. Infatti i medici riferiscono che la definizione diagnostica si basa per lo più su valutazioni anamnestiche, legate alla semantica utilizzata dal paziente per descrivere il dolore (carattere urente, presenza di formicolio, dolore non localizzato) oppure sulla eziologia del dolore che per antonomasia si conosce essere neuropatico (nevralgia post erpetica, polineuropatia diabetica, ernia discale con sciatalgia cronica, cancro).

Inoltre nello studio IPSe ¹⁶, riguardo al dolore neuropatico, si registra una prevalenza tale da far supporre che vi sia un ampio margine di sovradiagnosi. A fronte di un rilievo di elevata prevalenza corrisponde un utilizzo di farmaci specifici per il dolore neuropatico in una percentuale molto bassa di pazienti.

Occorre tener presente che mentre alcuni farmaci adiuvanti (bloccanti i canali del sodio come lidocaina, amitriptilina, carbamazepina, oxacarbazepina) per il loro meccanismo d'azione sono efficaci esclusivamente nel dolore neuropatico, altri farmaci adiuvanti, che agiscono a livello sinaptico (bloccanti i canali del calcio come gabapentinoidi, gabaergici - clonazepam, baclofen - cannabinoidi) sono in grado di modulare anche il dolore nocicettivo, da soli o in associazione ad altri farmaci. Pertanto la constatazione che alcuni farmaci adiuvanti risultino efficaci sia nel dolore nocicettivo che nel dolore neuropatico non consente di giungere a deduzioni diagnostiche di dolore neuropatico utilizzando questi farmaci sulla base del criterio ex-adjvantibus.

Come si definisce il dolore neuropatico?

Il dolore neuropatico è definito dalla IASP come un dolore causato da una lesione o da una disfunzione del sistema nervoso ²⁸. Nella definizione non si descrive il tipo o la sede della lesione, e si lascia intendere che siano coinvolte principalmente le vie somato-sensitive, con il danno delle piccole fibre periferiche oppure il fascio spino-talamico-corticale nel sistema nervoso centrale.

L'introduzione del termine "disfunzione" nella definizione fa sì che siano considerati "neuropatici" molti tipi di dolore come la nevralgia trigeminale essenziale o le sindromi post-traumatiche algodistrofiche. Rimane da stabilire se i tipi di dolore nocicettivo/infiammatorio che si manifestano con allodinia secondaria (non legata alla sensibilizzazione del recettore tissutale, ma connessa all'aumento del campo recettoriale dei neuroni spinali sensibilizzati), come ad esempio la cute intorno ad una ferita, debbono far parte del dolore neuropatico oppure essere considerati dolori nocicettivi.

Il concetto di "componente neuropatica" è nato per definire la presenza di segni clinici (allodinia dinamica) collegati alla sensibilizzazione spinale. Questo meccanismo patogenetico è sempre presente nel dolore nocicettivo. Purtroppo la sua utilizzazione è confondente perché porta all'ipotesi di un danno nervoso. La sensibilizzazione spinale è un evento tipico della nocicezione, ne amplia l'estensione e ne peggiora l'intensità. Per evitare inutili confusioni è preferibile non utilizzare questo

termine. Allo stesso modo sarebbe opportuno non utilizzare la definizione di “dolore misto” (nocicettivo con componente neuropatica), ma eventualmente riferirsi alle rare sindromi cliniche miste con dolore nocicettivo e dolore neuropatico per concomitante presenza di lesioni tissutale e nervosa.

Vi è un generale consenso nel considerare utile la definizione ristretta, che definisce neuropatico il dolore riferito alla lesione delle vie nervose sensitive, per non sovrastimare la prevalenza del dolore neuropatico e quindi l'uso non appropriato dei farmaci, con implicazioni sulla qualità della cura e sui costi della spesa farmaceutica. In un articolo comparso su *Archives of Neurology* del 2003 i più importanti ricercatori e clinici che si occupano di dolore neuropatico ²⁹ confermano quanto sinora riportato. Alle stesse conclusioni giungono altri Autori ³⁰.

La valutazione del paziente nel sospetto di dolore neuropatico

Non sono disponibili studi controllati sul grado di utilità della valutazione clinica al letto del paziente. Valutare prioritariamente la sensibilità termo-dolorifica e tattile è comunque raccomandato dalle linee guida per la valutazione del dolore neuropatico ⁷.

La valutazione strumentale di queste sensibilità (QST: *Quantitative Sensory Testing* [caldo e fibre C], PEL: Potenziali Evocati Laser [per le fibre A delta], PES: Potenziali Somato Sensitivi [per le fibre A beta]) richiede strumenti costosi, competenze specialistiche e un impegno gravoso in termini di tempo, per cui non è indicata nella pratica clinica corrente, a maggior ragione in Medicina Generale.

Con il set dei filamenti di Von Frey si potrebbe approfondire lo studio della sensibilità, ma richiede motivazione e tempo ⁷.

Quindi nella valutazione di un paziente con dolore cronico è prioritario confermare o escludere la presenza di lesioni delle vie nervose, o richiedendo una consulenza specialistica per la valutazione strumentale oppure utilizzando i semplici test di seguito sinteticamente descritti.

Test per la valutazione della lesione delle fibre nervose in Medicina Generale

La via tattile può essere testata semplicemente appoggiando un batuffolo di cotone sulla cute ed in questo caso si può saggiare se al tatto vi è una normo-ipo-iper-anestesia. Se con lo stesso batuffolo di cotone si sfiora la cute si può verificare la presenza di allodinia dinamica meccanica.

La via dolorifica può essere testata con una sorgente di calore o con una spilla da balia o con la punta presente nel martelletto dei riflessi. Lo stimolo ad alta soglia serve a verificare l'integrità delle fibre A delta e si può rilevare una normo-iper analgesia.

La valutazione della sensibilità termica al caldo si ottiene mediante provetta con acqua calda che non scotta e ci offre la possibilità di individuare i pazienti che non sentono il caldo e che quindi hanno una perdita di innervazione delle fibre del dolore C.

La positività (solo in senso deficitario) anche di una sola di queste valutazioni è suggestiva per la presenza di lesione neuropatica.

La strategia terapeutica del dolore neuropatico in Medicina Generale

Nonostante l'aumento considerevole degli studi randomizzati vs. placebo la terapia farmacologica del dolore neuropatico è ancora non soddisfacente in quanto meno della metà dei pazienti ottiene benefici significativi con i farmaci ^{29 31}.

Gli studi randomizzati e controllati riguardano soprattutto pazienti classificati in rapporto alla patologia in cui è presente il dolore. Così vi sono molti studi che riguardano le polineuropatie, mentre in altre patologie come le lesioni nervose periferiche traumatiche, la nevralgia trigeminale e il dolore centrale gli studi sono poco numerosi, o addirittura assenti come nelle radicolopatie.

Alcuni Autori hanno proposto strategie terapeutiche basate sul supposto meccanismo d'azione ^{32 33}, anche se tale approccio è difficoltoso nella pratica clinica quotidiana dove è pressoché impossibile attuare valutazioni strumentali complesse ^{34 35}.

Metanalisi e revisioni sistematiche della letteratura per la terapia farmacologica del dolore neuropatico pubblicate recentemente ^{29 31 36} dimostrano uno scarso consenso fra gli esperti. Questo può essere dovuto sia alla difficoltà di correlare i risultati degli studi compiuti su animali all'uomo, sia alla natura eterogenea del dolore neuropatico in termini di eziologia, sintomi, segni e meccanismi fisiopatologici sottesi.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in considerazione delle maggiori evidenze per il dolore neuropatico ad eziologia nota, ha ritenuto di rendere rimborsabili dal SSN alcuni farmaci esclusivamente per la terapia della neuropatia post herpetica, diabetica e da cancro. Per una approccio terapeutico al dolore è quindi necessario stabilire in primis se vi è o no una lesione delle vie sensitive. Questo dato infatti indica il possibile impiego di farmaci adiuvanti che agiscono sul sistema nervoso periferico e centrale. Sapere che c'è dolore ed avere la conferma che tale dolore origina in un'area dove sono dimostrati danni nervosi ci autorizza ad associare all'analgescico alcuni farmaci adiuvanti.

L'UTILIZZO APPROPRIATO DEI FARMACI ADIUVANTI

I farmaci adiuvanti non appartengono alla categoria dei farmaci analgesici, ma esplicano ugualmente un'azione antalgica, da soli oppure in sinergia con i farmaci analgesici.

Come arrivare alla scelta del farmaco adiuvante?

I possibili percorsi sono:

- conoscere da una parte il meccanismo d'azione del farmaco e dall'altra il meccanismo patogenetico del dolore pur sapendo che allo stato attuale delle conoscenze non esistono sicuri abbinamenti;
- conoscere la malattia a cui il dolore appartiene e utilizzare il farmaco indicato come consigliato dalla letteratura e dall'evidenza clinica;
- testare i vari adiuvanti seguendo alcuni criteri: efficacia, incidenza di effetti collaterali, esperienza personale, costo del farmaco.

Gli antinfiammatori steroidei e non steroidei fungono anche da adiuvanti quando, in presenza di un processo infiammatorio, vengono associati agli oppioidi; in tal caso ne potenziano l'effetto grazie all'azione periferica sulla flogosi, responsabile della sensibilizzazione dei recettori.

Veri e propri adiuvanti vanno considerati i farmaci che attivano meccanismi d'azione inibitori sulla conduzione del messaggio nocicettivo.

Questi farmaci agiscono a diverso livello sulle vie nervose.

In base al meccanismo d'azione si distinguono due "categorie" di farmaci adiuvanti:

- adiuvanti che agiscono a livello della fibra*: carbamazepina, oxacarbazepina, antidepressivi triciclici, lidocaina. Essi agiscono sui canali del sodio inibendo l'origine dell'impulso lungo la fibra danneggiata (ipersensibilità dei siti ectopici);
- adiuvanti che agiscono a livello della sinapsi* tra il primo e il secondo neurone nel midollo spinale. Tra questi ultimi ricordiamo quelli che agiscono sui canali del calcio (gabapentinoidi), sui recettori GABA (clonazepam, baclofen), sui recettori 5-HT (antidepressivi), sui recettori degli oppioidi (oppioidi in genere). Essi agiscono inibendo lo sviluppo dellaipersensibilità dei neuroni spinali da input nocicettivo.

La scelta del farmaco adiuvante è quindi strettamente collegata al meccanismo patogenetico del dolore e specificatamente a ciò che si può inibire. Se il dolore nasce da lesioni della fibra è prioritario utilizzare gli inibitori del canale del sodio, senza peraltro escludere quelli ad azione sinaptica. Per contro i farmaci che agiscono a livello sinaptico trovano un largo impiego anche nel dolore di origine infiammatoria, da soli o in sinergia con gli oppioidi.

Date queste premesse l'impiego dell'adiuvante è legato al miglioramento del risultato clinico della analgesia e alla soddisfazione del paziente. In sintesi:

- quando è indicato un farmaco adiuvante?
 - all'interno del "gradino" OMS per migliorare l'outcome (riduzione del farmaco in uso e diminuzione degli effetti collaterali);
 - prima di passare da un "gradino" OMS all'altro per essere certi di aver esaurito l'efficacia dei farmaci di quel gradino;
- quale farmaco adiuvante scegliere?
 - prima scegliere la "categoria" di adiuvanti in base al meccanismo patogenetico del dolore (dolore che genera dalla fibra nervosa o dolore che si amplifica nella sinapsi);

- quindi fra i farmaci della stessa categoria scegliere il singolo farmaco adiuvante. Non esistendo in letteratura studi di confronto su campioni omogenei è in genere consigliato di utilizzare i vari farmaci tenendo conto:
- della conoscenza/esperienza da parte del medico e del paziente;
- delle controindicazioni;
- del costo.

L'UTILIZZO APPROPRIATO DEI FARMACI OPIOIDI

La scarsa inclinazione dei MMG italiani a prescrivere oppioidi nel dolore cronico non oncologico è nota e i dati del già citato studio IPSE lo confermano. Tuttavia è possibile considerare che lo stato attuale può non essere considerato solo uno svantaggio: proprio la bassa prescrizione di oppioidi può rappresentare un terreno “vergine” in cui la formazione, alla luce delle evidenze scientifiche, può evitare le spiacevoli conseguenze sui pazienti e più in generale sulla società, che si sono osservate, e ancora si osservano, in altri Paesi dove il consumo di farmaci oppioidi è notevolmente più elevato.

A quali pazienti è opportuno prescrivere farmaci oppioidi?

Il paziente che presenta un dolore acuto, e ancor più in quello che presenta un dolore nocicettivo somatico e viscerale, pur essendoci l'indicazione alla somministrazione di oppioidi, non sono oggetto di questo documento.

Il paziente preso in considerazione, candidato a ricevere una prescrizione con farmaci oppioidi per breve o lungo termine, è quello con un dolore cronico. In genere questi pazienti sono precedentemente valutati e trattati per periodi di tempo più o meno lunghi, con analgesici non oppioidi e/o con trattamenti antalgici non farmacologici di vario tipo.

Si ritiene opportuno distinguere il paziente che pur avendo un dolore cronico è ancora in una fase di studio e di diagnosi, con prospettive di guarigione, da quel paziente in cui il dolore è stabile, continuo, causato da una malattia inguaribile o ignota.

La prima è la condizione più frequente per il MMG. Il medico può iniziare il trattamento, seguendo le indicazioni descritte nei capitoli successivi, in attesa di risolvere il problema diagnostico (malattia di base non ancora diagnosticata) o di individuare la terapia efficace in accordo con gli specialisti del settore (malattia nota, con terapia inefficace) oppure, da ultimo, con l'obiettivo di verificare se il dolore, dopo trattamento con oppioidi per un adeguato periodo, regredisce e la terapia possa essere sospesa.

Diversamente il paziente può essere portatore di un *dolore cronico “malattia”*, con tutte le modificazioni che ne conseguono. In questo caso la gestione è complessa, l'approccio deve essere interdisciplinare, spesso è necessario proseguire il trattamento con i farmaci oppioidi per un lungo periodo. Questo problema complesso richiede un percorso terapeutico fortemente integrato con un Centro di Terapia del Dolore in un progetto di continuità delle cure e di interdisciplinarietà.

Quale diversità vi sono tra i diversi farmaci oppioidi?

I farmaci oppioidi sono oggetto continuativo di studio e molte nuove acquisizioni spiegano fenomeni che fino a poco tempo fa non erano del tutto chiari.

Non tutti i farmaci oppioidi sono “uguali”: oggi, ad esempio, si sa che l'efficacia nell'interazione con il recettore Mu non è identica per tutti gli oppioidi, così come è diverso l'effetto immunosoppressivo o la tendenza a produrre resistenza.

L'OMS fin dalla prima pubblicazione della scala analgesica ha proposto di classificare gli oppioidi in ragione della loro potenza. Nel secondo gradino sono presenti oppioidi a tempo definiti “deboli” mentre nel terzo gradino sono stati collocati i cosiddetti oppioidi “forti”. Attualmente la stessa OMS ha preferito spostare l'attenzione dal farmaco all'intensità del dolore distinguendo gli “oppioidi per il dolore moderato” (secondo gradino) da quelli “per il dolore forte” (terzo gradino).

In Italia, attualmente, nel secondo gradino sono compresi: la codeina in associazione con il paracetamolo, il tramadolo da solo e in associazione con il paracetamolo, l'ossicodone a basse dosi in associazione con il paracetamolo. Questi farmaci peraltro obbediscono a norme di prescrizione diverse dai farmaci del terzo gradino, potendo essere prescritti utilizzando il ricettario regionale.

Nel terzo gradino sono compresi: la morfina, l'ossicodone, la buprenorfina, l'idromorfone, il fentanyl e il metadone (prescrivibili su ricettario unico a ricalco, ma con un disegno di legge in corso di approvazione che ne prevede la sua definitiva eliminazione).

Vi sono molte linee guida che consigliano l'utilizzo degli oppioidi del secondo gradino da soli o in associazione. L'AGS (*American Geriatric Society*) ha pubblicato nel 2002 le linee guida per il trattamento del dolore persistente (cronico) non oncologico nell'anziano, in cui viene evidenziata l'utilità degli oppioidi del II gradino OMS, da soli od in associazione a paracetamolo³⁷. Per quanto riguarda l'osteoartrosi, l'EULAR (Associazione Europea di Reumatologia) ha pubblicato delle Raccomandazioni sul trattamento del dolore dell'osteoartrosi del ginocchio, dell'anca e della mano segnalando la scelta del Paracetamolo con o senza oppioidi. Per quanto riguarda le raccomandazioni per il trattamento dell'osteoartrosi del ginocchio³⁸, queste sono state oggetto di una Consensus da parte di un panel di esperti italiani³⁹ che hanno concordato con quanto espresso a livello europeo. In particolare, viene messa in risalto l'utilità terapeutica di farmaci come il paracetamolo (o FANS), da solo o in combinazione con oppioidi del II gradino dell'OMS, quando il paracetamolo (o i FANS) da soli non siano più in grado di controllare il dolore. Inoltre, un gruppo di lavoro della SIAARTI (Società Italiana di Analgesia, Anestesia e Rianimazione e Terapia Intensiva) ha pubblicato recentemente delle Raccomandazioni sul trattamento del dolore cronico non oncologico, in cui ancora si enfatizza l'utilità degli oppioidi del II gradino in combinazione con paracetamolo o FANS⁴⁰. In sintesi:

- quando è indicato un farmaco oppioide nel dolore cronico?
 - quando il dolore cronico non risponde al test con i FANS (Fig. 3);
 - quando il dolore di origine infiammatoria non è controllato con i soli FANS (in associazione);
 - quando il dolore non è controllato da altri farmaci anche in associazione (Paracetamolo, Adjuvanti);
- quale farmaco oppioide scegliere?
 - scegliere la "categoria" di oppioidi (divisi dall'OMS in gradini) in ragione della intensità del dolore e/o della inefficacia espressa dai farmaci del gradino precedente (Fig. 3);
 - quindi fra i farmaci dello stesso gradino scegliere il singolo farmaco oppioide. Non esistendo in letteratura studi di confronto su campioni omogenei è in genere consigliato di utilizzare i vari farmaci tenendo conto:
 - della conoscenza/esperienza da parte del medico e del paziente;
 - delle controindicazioni;
 - del costo.

OBIETTIVI E STRATEGIE NELLA TERAPIA DEL DOLORE CRONICO IN MEDICINA GENERALE

In questo capitolo si propongono gli obiettivi e le strategie che il MMG dovrebbe perseguire nell'approccio al paziente con dolore cronico ed i criteri che possono orientare una richiesta di consulenza specialistica.

TIPOLOGIA DI PAZIENTI CHE SI RIVOLGONO AL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

L'accesso di pazienti con *dolore acuto* è alquanto frequente, quotidiano, se si considerano i numerosi contatti per dolore legato ad infezioni, i frequenti casi di dolore addominale, i dolori osteomuscolari transitori. Nella gran parte dei casi la gestione di questi problemi si realizza e si esaurisce nell'ambito delle cure primarie, individuando la malattia di base ed attuando una terapia causale, alla quale può essere associata una terapia antalgica.

Sono inoltre molto frequenti i pazienti che si rivolgono al MMG con contatti ricorrenti lamentando dolore cronico, continuo, remittente o intermittente, che si protrae nel tempo oltre i 3 mesi, periodo nel quale si ritiene che il dolore e il danno dovrebbero regredire.

La persistenza del dolore in questi casi può essere legata a varie situazioni cliniche:

- 1) *diagnosi di malattia non ancora definita*: non è stata identificata e quindi risolta la malattia responsabile. Non esistono dati certi in proposito, ma è verosimile che siano numerosi i casi di dolore persistente dovuto ad una diagnosi incompleta o imprecisa:
 - i) *obiettivo*: perseguire la diagnosi accurata della malattia di base causa del dolore;
 - ii) *strategia*: rivalutare criticamente l'anamnesi, la clinica, gli eventuali accertamenti già eseguiti, valutare le caratteristiche del dolore con l'obiettivo di giungere alla diagnosi della malattia di base, valutare l'indicazione ad ulteriori accertamenti di definizione diagnostica, valutare l'indicazione ad una consulenza specialistica per la malattia di base, valutare l'intensità e le caratteristiche del dolore al fine di impostare la terapia antalgica d'attesa e definitiva;
- 2) *diagnosi di malattia definita*:
 - la malattia non è curata con terapia sufficiente e/o non idonea: spesso il dolore persiste non essendo stata guarita o adeguatamente trattata la malattia di base:
 - i) *obiettivo*: adottare, quando possibile, terapie più efficaci per la malattia di base, causa del dolore;
 - ii) *strategia*: rivalutare la terapia della malattia di base sin qui adottata, ed intraprendere eventuali trattamenti diversi, valutare l'indicazione ad una consulenza specialistica per la terapia della malattia di base, valutare l'intensità e le caratteristiche del dolore al fine di impostare la terapia antalgica (particolare riguardo alla congruità del dosaggio degli analgesici);
 - la malattia è curata con terapia idonea, ma i tempi di guarigione e di trattamento risultano molto lunghi:
 - i) *obiettivo*: impostare/mantenere nel tempo la terapia del dolore;
 - ii) *strategia*: valutare l'intensità e le caratteristiche del dolore al fine di impostare la terapia antalgica con particolare riguardo alla congruità del dosaggio degli analgesici;
- 3) *malattia guarita, ma con persistenza del dolore oppure malattia inguaribile*: il dolore può essere conseguenza di un danno (noto o meno) retaggio della malattia oppure conseguenza di una malattia che non è passibile di guarigione:
 - i) *obiettivo*: non potendo perseguire obiettivi di guarigione per la malattia di base, rivalutare il dolore al fine di ottimizzare la terapia. Identificare coloro che richiedono una terapia complessa in quanto affetti da dolore "malattia";
 - ii) *strategia*: valutare l'intensità e le caratteristiche del dolore al fine di impostare la terapia antalgica con particolare riguardo alla congruità del dosaggio degli analgesici. L'evoluzione della situazione è determinata dalle conseguenze che il dolore provoca sulla persona malata:

- il dolore rimane sostanzialmente un “sintomo”, ma non è in grado di sconvolgere e di alterare in maniera significativa la qualità della vita (esempio: alcuni casi di cefalea o di mal di schiena che pur essendo ricorrenti/persistenti vengono accettati ed integrati nella vita quotidiana da parte dei pazienti);
- il dolore genera una vera e propria “malattia” in cui emergono alterazioni comportamentali e psicologiche e tali da limitare la funzionalità e le relazioni sociali, ridurre la qualità di vita e in ultima analisi produrre grave disabilità. Questa situazione, nel setting della Medicina Generale, rappresenta un evento meno frequente, nel quale comunque la complessità dei fattori in gioco richiede una assistenza fortemente intergrata con centri specialistici di terapia del dolore.

CRITERI UTILI AL MEDICO DI MEDICINA GENERALE PER IDENTIFICARE I PAZIENTI CHE NECESSITANO DI UNA CONSULENZA SPECIALISTICA

Si ritiene utile riportare alcuni criteri che possono facilitare la scelta del MMG per l’invio del paziente allo specialista. Il medico specialista può essere competente per risolvere i problemi legati alla malattia di base (ad esempio il Reumatologo nel campo delle malattie artritiche, l’oncologo nel controllo della malattia neoplastica, ecc.), oppure può essere competente per risolvere i problemi legati al dolore in sé (specialista algologo). In sintesi le situazioni di più frequente riscontro possono essere:

- impossibilità di diagnosticare la malattia responsabile del dolore oppure dubbi su una diagnosi posta in precedenza;
- insuccesso della terapia impostata sul dolore o sulla malattia di base;
- necessità di condivisione di strategie terapeutiche;
- necessità di sostegno a terapie correttamente impostate;
- presenza di segni clinici di Dolore Cronico “malattia”.

Infine un criterio generale che può essere tenuto in debito conto per l’invio al medico specialista algologo può essere la relazione che intercorre tra lesione esistente (presunta causa del dolore) e l’entità del dolore stesso. In genere (cancro in fase iniziale, ferita, ecc.) si vede chiaramente il rapporto e la proporzione tra entità della lesione ed entità del dolore. In altri casi (ad es. neuropatia post-herpetica) non vi è questa proporzione e lesioni piccole o in regressione si accompagnano ad un dolore intenso. La sproporzione è spesso generata dall’instaurarsi di meccanismi patogenetici anomali (come il sovvertimento strutturale, la sensibilizzazione centrale, la lesione delle vie nervose o la deafferentazione). In questi casi spetta allo specialista il compito di identificare i meccanismi anomali e di curare il dolore sulla base della patogenesi.

APPROCCIO ANALGESICO AL DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO

La terapia farmacologica per il dolore, da associare alla eventuale terapia della malattia di base, prevede l'utilizzo di farmaci analgesici veri e propri in associazione ai farmaci "adiuvanti".

La scelta del trattamento farmacologico dovrebbe essere basata su:

- 1) *l'intensità* del dolore desunta dalla valutazione complessiva, tenendo pertanto in considerazione non solo il valore ottenuto con la scala NRS, ma anche la limitazione funzionale, l'impatto sulla qualità di vita, ed il grado di tollerabilità. L'intensità guida la scelta del farmaco analgesico ed il suo dosaggio;
- 2) gli *aspetti temporali* (durata e ritmo giornaliero) aiutano nella programmazione giornaliera della cura (posologia e modalità di somministrazione);
- 3) La presenza di una *lesione delle vie nervose* periferiche e centrali pone l'indicazione all'impiego di farmaci adjuvanti.

Una ipotesi di approccio alla terapia farmacologica viene qui proposta attraverso un algoritmo rappresentato nella Figura 3. L'algoritmo è da considerarsi una possibile strategia da utilizzare nel caso si volessero implementare nella pratica gli indirizzi discussi nel presente documento. Va però ricordato che, per quanto ciascuna indicazione si basi su una qualche evidenza nella letteratura, l'insieme dei vari test e raccomandazioni non sono mai stati testati nella loro complessità in termini di accettazione, fattibilità ed effetto su alcuni outcome importanti. L'algoritmo quindi andrebbe testato con un formale studio clinico.

TEST PER LA VALUTAZIONE DELLA PRESENZA DI LESIONI NERVOSE

In presenza di un paziente con dolore cronico la prima valutazione riguarda la presenza di lesioni a carico delle vie nervose. Si rimanda al paragrafo *Definizione diagnostica e trattamento del dolore "difficile"*, p. 19, per la spiegazione dei semplici test da utilizzare.

La presenza di lesione delle vie nervose rende necessario l'utilizzo di farmaci adjuvanti e/o la consulenza algologica.

TEST PER LA VALUTAZIONE DELLA COMPONENTE FLOGISTICA

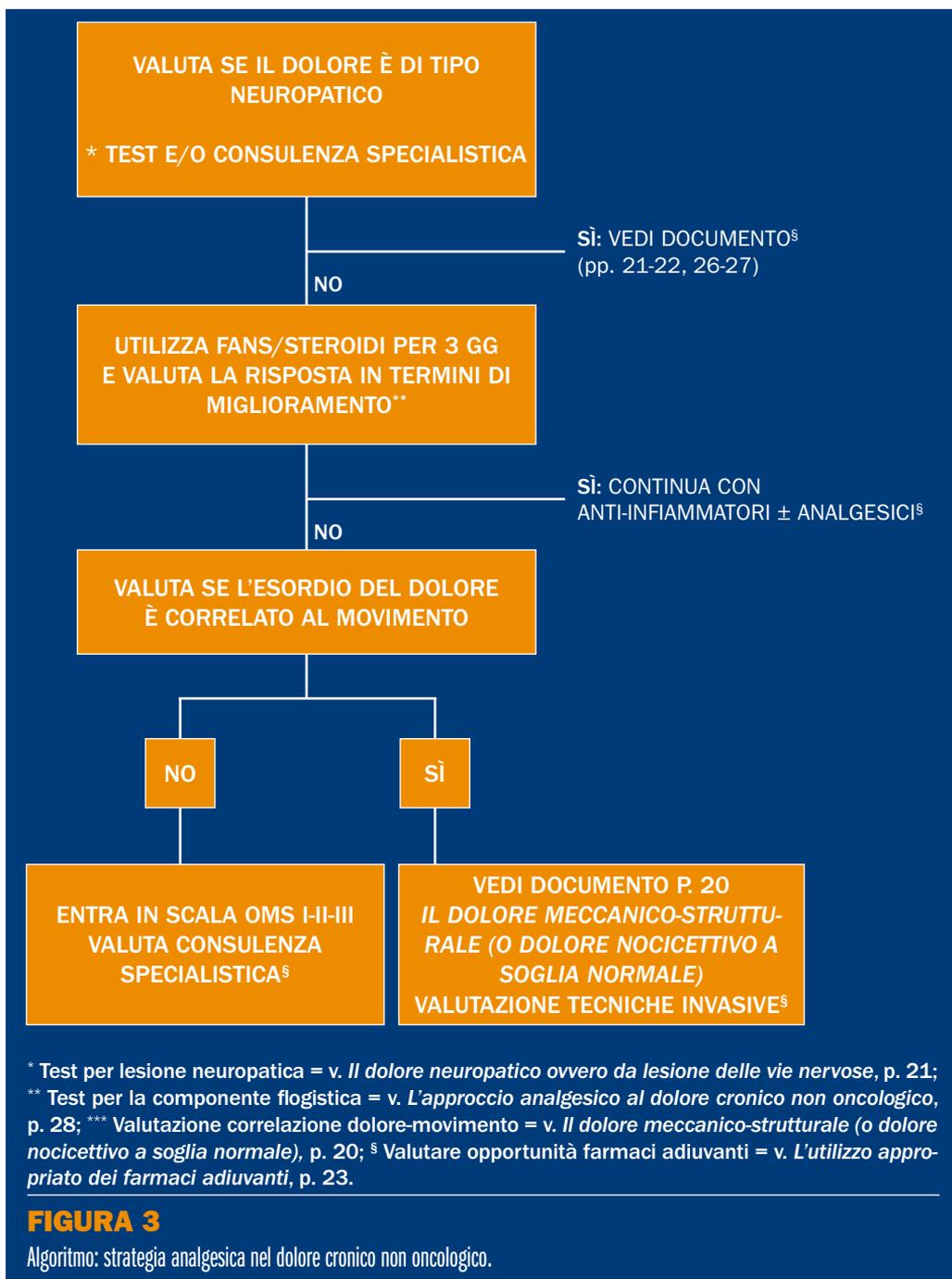
Nel caso più frequente di assenza di lesioni delle vie nervose il medico può utilizzare un semplice test per verificare la presenza di una componente flogistica nel causare il dolore.

Viene proposto l'utilizzo di un farmaco antinfiammatorio per circa tre giorni, tempo in cui, se la causa è infiammatoria, il dolore recede. In questo intervallo di tempo è possibile valutare se il farmaco antinfiammatorio utilizzato agisce come antalgico oppure come agente contro la flogosi. Se la risposta antalgica alla singole dose del farmaco è rapida e di breve durata (2-3 ore) è probabile che esso agisca più come antalgico che come antinfiammatorio. Per contro, se la durata dell'effetto antalgico è di 10-12 ore o più con una singola dose è probabile che la causa del dolore sia infiammatoria. La risposta ai FANS è considerata positiva se vi è un "miglioramento" quantificabile, per chi utilizza una scala di misurazione della intensità del dolore, in una diminuzione del dolore di circa il 30% (se si utilizza la scheda PAIN si considera positiva la risposta ai FANS se l'NRS diminuisce di 3 punti associata a una qualsiasi diminuzione degli item relativi alla tollerabilità e alla funzionalità).

Se il dolore recede con i FANS è indicato continuare con tali farmaci per il tempo necessario alla risoluzione dell'episodio doloroso.

Nel caso invece, più frequente, che non vi sia una risposta positiva ai FANS allora va ricercata la correlazione tra esordio del dolore e movimento/carico:

- se la correlazione è positiva si è nel campo del dolore meccanico-strutturale (v. capitolo *Nodi cruciali nella gestione del paziente nella pratica clinica quotidiana*, p. 18), ovvero di un dolore cronico per la sua persistenza nel tempo ma “acuto e ricorrente” se visto dal punto di vista della patogenesi. Tale dolore trova spesso la sua origine nei mecano-



ettori delle articolazioni sottoposte al carico, si tratta quindi di un dolore a “soglia normale” per il quale non è indicata una strategia terapeutica con farmaci analgesici somministrati in via continuativa, né con farmaci del terzo gradino della scala OMS. La terapia farmacologica, in questi casi, potrebbe prevedere l'utilizzo di farmaci del I e II gradino al bisogno, ovvero in via profilattica, per permettere al paziente di muoversi e recuperare così, almeno in parte, la sua autonomia. È importante in questi casi prevedere la consulenza algologica per eventuali terapie invasive (tecniche di identificazione e di ablazione dei nocicettori);

- se la correlazione tra esordio del dolore e movimento/carico è negativa è indicata una terapia che utilizzi tutti i farmaci della scala analgesica OMS, correlandone la scelta sulla base dell'intensità del dolore.

In entrambi i casi può essere utile l'associazione con farmaci adiuvanti (v. paragrafo *L'utilizzo appropriato dei farmaci adiuvanti*, p. 23)

ALLEGATI

Gli Autori hanno ritenuto di descrivere alcune caratteristiche dei farmaci analgesici e di segnalare le più importanti controversie al centro del dibattito scientifico sul loro utilizzo nella pratica clinica nell'Appendice “I farmaci per la terapia del dolore”. Nell'Appendice “La terapia con oppioidi nel paziente con dolore cronico non oncologico in Medicina Generale: le tappe” vengono proposti alcuni riferimenti utili per la prescrizione appropriata dei farmaci oppioidi.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Lipton S. *Introduction*. Br Med Bull 1991;47:523.
- ² Smith R. *A good death. An important aim for health services and for us all*. BMJ 2000;320:129-30.
- ³ McQuay HJ, Moore RA, Eccleston C, Morley S, Williams AC. *Systematic review of outpatient services for chronic pain control*. Health Technol Assess 1997;1:i-iv, 1-135.
- ⁴ McQuay HJ, Moore RA. *Postoperative analgesia and vomiting, with special reference to day-case surgery: a systematic review*. Health Technol Assess 1998;2:1-236.
- ⁵ Washington State Department of Labor and Industries. *Antiepileptic drugs guideline for chronic pain*. Provider Bull 2005;(PB 05-10):1-3.
- ⁶ Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al.; EFNS Task Force. *EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain*. Eur J Neurol 2006;13:1153-69.
- ⁷ Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jørum E, et al. *EFNS guidelines on neuropathic pain assessment*. Eur J Neurol 2004;11:153-62.
- ⁸ *Guidelines for outpatient prescription of oral opioids for injured workers with chronic, non-cancer pain*. Olympia, Wash: Washington State Department of Labor and Industries 2000. Available at: http://www.guidelines.gov/summary/summary.aspx?doc_id=2609
- ⁹ *Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain*. Pain Phys 2006;9:1-40.
- ¹⁰ *Management of opioid therapy for chronic pain*. Washington, DC: VA/DoD Clinical Practice Guideline Working Group, Veterans Health Administration, Department of Veterans Affairs and Health Affairs, Department of Defense (DoD), February 2003 Office of Quality and Performance publication 10Q-CPG/OT-03.
- ¹¹ Boswell MV, Shah RV, Everett CR, Sehgal N, McKenzie-Brown AM, Abdi S, et al. *Interventional techniques in the management of chronic spinal pain: evidence-based practice guidelines*. Pain Phys 2005;8:1-47.
- ¹² Verhaak PF, Kerssens JJ, Dekker J, Sorbi MJ, Bensing JM. *Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature - I. Epidemiologic follow-up study*. Pain 1998;77:231-9.
- ¹³ Blyth FM, March LM, Brnabic AJ, Jorm LR, Williamson M, Cousins MJ. *Chronic pain in Australia: a prevalence study*. Pain 2001;89:127-34.
- ¹⁴ Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. *Persistent pain and well-being - A World Health Organization study in primary care*. JAMA 1998;280:147-51.
- ¹⁵ Koleva D, Krulichova I, Bertolini G, Caimi V, Garattini L. *Pain in primary care: an Italian survey*. Eur J Public Health 2005;15:475-9.
- ¹⁶ Piccoliori G. *Italian Pain Research: dati preliminari di una ricerca osservazionale in Medicina Generale*. 23° Congresso Nazionale SIMG, Firenze 23-25 novembre 2006 (http://212.110.55.33/congressi/congresso2006/relazioni/prg_c.asp)
- ¹⁷ Daffner SD, Hilibrand AS, Hanscom BS, Brislin BT, Vaccaro AR, Albert TJ. *Impact of neck and arm pain on overall health status*. Spine 2003;28:2030-5.
- ¹⁸ Walker BF, Muller R, Grant WD. *Low back pain in Australian adults: the economic burden*. Asia Pac J Public Health 2003;15:79-87.
- ¹⁹ Hough J. *Estimating the health care utilization costs associated with people with disabilities: data from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey (MEPS)*. Annual meeting of the Association for Health Services Research, Los Angeles, California, 2000.
- ²⁰ Frymoyer JW, Cats-Baril WL. *An overview of the incidences and costs of low back pain*. Orthop Clin N Am 1991;22:263-71.
- ²¹ Andersson HI, Ejlertsson G, Leden I, Rosenberg C. *Chronic pain in a geographically defined general population: studies of differences in age, gender, social class, and pain localization*. Clin J Pain 1993;174-82.
- ²² Garattini L, Caimi V, Cipriani S, Roggeri D, Lanzeni D, Viscarra C; Gruppo Studio Pa.Co. *I costi del dolore cronico/ricorrente in Medicina Generale*. Pharmacoeconomics Italian Research Articles 2004;6:39-46.
- ²³ World Health Organization. *The international classification of impairments, disability and handicap: a manual of classification relating to consequences of diseases*. Geneva 1980.
- ²⁴ Waddell G. *The back pain revolution*. Salerno: Momento Medico 2000.

- ²⁵ Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on taxonomy. Pain 1979;6:249-52.
- ²⁶ Cousins MJ. Persistent pain: a disease entity. J Pain Symptom Manage 2007;33:S4-S10.
- ²⁷ Chapman CR, Syrjala KJ. Misurazione del dolore. In: Bonica J, a cura di. *Trattamento del dolore*. 3^a ed. Roma: Antonio Delfino Editore 2002, pp. 3, 10-327.
- ²⁸ Bogduk N, Mersey H, editors. *Classification of chronic pain, descriptors of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. 2nd edn. Seattle, Washington: IASP Press 1994.
- ²⁹ Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. *Advances in neuropathic pain. Diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations*. Arch Neurol 2003;60:1524-34.
- ³⁰ Niv D, Devor M. *Refractory neuropathic pain: the nature and extent of the problem*. Pain Practice 2006;6:3-9.
- ³¹ Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. *Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal*. Pain 2005;118:289-305.
- ³² Baron R. *Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment*. Anaesthetist 2000;49:373-86.
- ³³ Woolf CJ, Max MB. *Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development*. Anesthesiology 2001;95:241-9.
- ³⁴ Attal N. *Chronic neuropathic pain: mechanisms and treatment*. Clin J Pain 2000;16(Suppl 3):S118-30.
- ³⁵ Jensen TS, Baron R. *Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain*. Pain 2003;102:1-8.
- ³⁶ Hansson P. *Difficulties in stratifying neuropathic pain by mechanisms*. Eur J Pain 2003;7:353-7.
- ³⁷ *The Management of Persistent Pain in Older Persons*. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. J Am Geriatr Soc 2002;50(Suppl):S205-24.
- ³⁸ Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. *EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT)*. Ann Rheum Dis 2003;62:1145-55.
- ³⁹ Punzi L, Canesi B, Carrabba M, Cimmino MA, Frizziero L, Lapadula G, et al. *Consensus italiana sulle raccomandazioni dell'EULAR 2003 per il trattamento dell'artrosi del ginocchio*. Reumatismo 2004;56:190-201.
- ⁴⁰ SIAARTI Chronic Non-Cancer Pain Study Group, ITALIE; Ambrosio F, Finco G, Mattia C, Mediati R, Paoletti F, Coluzzi F, et al. *SIAARTI recommendations for chronic non-cancer pain*. Minerva Anestesiologica 2006;72:859-80.

APPENDICE: I FARMACI PER LA TERAPIA DEL DOLORE

IL PARACETAMOLO

Il farmaco

È un farmaco con proprietà analgesiche e antipiretiche simili a quelle dell'aspirina.

Il meccanismo d'azione è ancora poco definito. L'ipotesi più accreditata si riferisce ad una azione inibitrice sulla sintesi delle prostaglandine a livello del sistema nervoso spinale e non periferico ¹. Vi sono inoltre evidenze che il farmaco espliciti un'azione serotoninergica ^{2,3}.

L'impiego clinico

Il paracetamolo è considerato nella letteratura anglosassone come il farmaco analgesico di prima scelta nel trattamento del dolore acuto e cronico. Per la sua efficacia e tollerabilità alla dose considerata efficace (3 g/die) è l'analgesico orale da utilizzare come prima scelta nel dolore osteoartrosico; qualora si riveli efficace può diventare anche il farmaco della terapia a lungo termine, come sostengono le Linee Guida 2005 ⁴.

Può essere appropriato e utile associare il paracetamolo ai FANS o ai Coxib in quanto i farmaci hanno un'azione antalgica sinergica ⁵. In Italia i dati disponibili indicano un maggiore impiego dei FANS rispetto al paracetamolo, a confronto con i dati degli altri Paesi europei ⁶. In questi ultimi anni sono stati pubblicati studi che hanno allertato i medici sulla possibilità di effetti collaterali gravi con l'utilizzo di paracetamolo, in particolare in alcuni soggetti ad elevato rischio di epatotossicità: fumatori, alcolisti, soggetti malnutriti, epatopatici e pazienti che assumono farmaci induttori enzimatici. Alcuni studi hanno dimostrato che l'overdose da paracetamolo è la causa più frequente di insufficienza epatica ⁷ per cui la *Food and Drug Administration* (FDA) nel 2006, pur ritenendo il farmaco sicuro, ha proposto ai produttori del farmaco di segnalare in modo visibile l'avvertimento "Liver warning".

I FANS alle dosi efficaci minori e per il più breve tempo possibile, devono essere presi in considerazione, in associazione o in alternativa, nei pazienti che non rispondono al paracetamolo.

FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS) – INIBITORI COX-2 (COXIB)

Il farmaco

I FANS, nella terapia del dolore, hanno una azione prevalentemente periferica a livello della flogosi, dove interferiscono con i meccanismi tissutali della nocicezione. Alcuni di essi, come il diclofenac e soprattutto i Coxib, agirebbero anche a livello spinale interferendo con i meccanismi sinaptici della nocicezione ⁸.

L'impiego clinico

Il largo utilizzo di FANS e Coxib, in particolare il loro diffuso impiego nel dolore di origine muscolo-scheletrica, la elevata prevalenza di questo tipo di dolore nella popolazione anziana, i risultati di recenti ricerche ⁹ e le indicazioni delle autorità regolatorie, hanno indotto gli Autori a sottolineare alcuni punti rilevanti che vanno tenuti in considerazione nella pratica clinica, in particolare relativamente al rischio di effetti avversi in ambito cardiovascolare. In ogni trattamento farmacologico il rapporto tra i benefici possibili ed i rischi potenziali deve essere tenuto in considerazione sia dal paziente che dal medico.

– Si consideri che esiste una estrema variabilità individuale (sia per l'efficacia, sia per gli effetti collaterali) che dovrebbe

spingere ad una valutazione di più farmaci nello stesso paziente. Nei pazienti con sintomatologia dolorosa non controllata di origine muscolo-scheletrica, va considerata in primis l'opportunità di un trattamento non farmacologico; la terapia farmacologica può essere adottata tenendo presente il rapporto rischio/beneficio di ogni molecola nel singolo paziente.

- In generale è opportuno utilizzare all'inizio i farmaci meno rischiosi, passando successivamente ad altre molecole, se le prime non risultano efficaci. Ciò significa, in questo caso, iniziare con paracetamolo o aspirina alla dose più bassa efficace, e protrarre l'uso del farmaco per il periodo strettamente necessario. Va considerata la possibilità di utilizzare farmaci oppioidi per brevi periodi di tempo.
- Le evidenze scientifiche disponibili indicano che gli inibitori selettivi della COX-2 possono causare importanti effetti avversi cardiovascolari: aumento del rischio di infarto del miocardio, di ictus, di insufficienza cardiaca e di ipertensione.
- Il rischio di eventi avversi è superiore nei pazienti con anamnesi personale positiva per malattie cardiovascolari o con un elevato rischio cardiovascolare. In questi pazienti l'utilizzo dei COX-2 inibitori dovrebbe essere limitato a coloro per i quali non vi sono alternative adeguate, utilizzando le dosi più basse efficaci, e per il minor tempo possibile.
- La gran parte dei pazienti con anamnesi personale positiva per malattie cardiovascolari o con un elevato rischio cardiovascolare hanno più di 65 anni, così come la maggior parte dei pazienti che lamenta dolore di origine muscolo scheletrica.
- Sono necessari ulteriori dati sui trattamenti a lungo termine per poter valutare in modo più preciso in quale misura il rischio per questi importanti effetti avversi cardiovascolari dovuti ai COX-2 inibitori possa essere compensato dai benefici ottenuti grazie ai farmaci stessi.
- Sono inoltre necessarie maggiori informazioni sulla sicurezza cardiovascolare nell'utilizzo a lungo termine dei FANS non selettivi. In attesa di questi dati l'utilizzo per lunghi periodi di tempo di qualsiasi inibitore della COX, compresi i FANS tradizionali, ed i FANS da banco, dovrebbe essere preso in considerazione solo dopo un consulto con il medico.
- Le evidenze indicano che ibuprofene (ma non rofecoxib, paracetamolo, o diclofenac) interferisce con la capacità dell'acido acetilsalicilico di acetilare in modo irreversibile la COX-1 piastrinica. I pazienti che assumono basse dosi di salicilato a rilascio immediato con l'obiettivo di inibire l'aggregazione piastrinica per la prevenzione cardiovascolare, ed ibuprofene come antinfiammatorio o analgesico, dovrebbero assumere quest'ultimo almeno 30 minuti dopo (o in alternativa 8 ore prima) l'ingestione di aspirina per evitare interazioni.

GLI OPIOIDI

Il farmaco

Gli oppioidi agiscono a livello spinale e soprasinale "modulando" il messaggio nocicettivo. Le sedi spinali sono rappresentate: a livello presinaptico (75%), dal terminale dei nocicettori delle fibre afferenti C dove riducono la liberazione di peptidi e glutammato (a livello spinale prevalgono i recettori di tipo e), riducendo il meccanismo eccitatorio esercitato dal messaggio afferente; a livello postsinaptico, dal neurone spinale, inibendo l'invio delle informazioni ai neuroni superiori. A livello presinaptico l'attivazione dei recettori oppioidi porta alla chiusura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti limitando la liberazione di neurotrasmettitori come la norepinefrina, il glutammato, la serotonina, la sostanza-P e l'acetilcolina. A livello postsinaptico gli oppioidi iperpolarizzano la cellula (neuroni di proiezione e interneuroni) attivando i canali del potassio. Altrettanto noto è il meccanismo d'azione sulla nocicezione degli oppioidi a livello soprasinale dove sono presenti recettori di tipo e. Gli oppioidi a tale livello possono agire sulle vie discendenti noradrenergiche e serotonergiche, che intervengono nella modulazione della nocicezione.

L'impiego clinico

L'impiego degli oppioidi nel trattamento del dolore è indicato ogni qual volta le altre strategie terapeutiche farmacologiche, utilizzando a dosaggi adeguati i farmaci più comuni quali il paracetamolo, i FANS ed i Coxib, o invasive non hanno modificato in modo soddisfacente il dolore e la vita del paziente.

Uno dei nodi cruciali, secondo i dati disponibili, per il MMG italiano è la gestione del trattamento con farmaci oppioidi nel malato con dolore non oncologico. Questa classe di farmaci viene sempre più spesso utilizzata per il controllo del dolore oncologico, indicazione per la quale sono disponibili molte linee guida a partire da quelle dell'OMS. L'impiego dei farmaci oppioidi nella pratica clinica della terapia antalgica in Italia è comunque ancora ampiamente sottodimensionato rispetto agli altri Paesi europei, suggerendo la possibilità che una parte considerevole di pazienti con dolore da cancro siano trattati in modo non soddisfacente¹⁰. Le ragioni sono state individuate nelle "barriere" culturali tuttora presenti negli operatori sanitari, nel malato, nella famiglia e più in generale nella società, accanto ad una scarsa conoscenza ed esperienza nel trattamento con farmaci oppioidi¹¹. Dalla ricerca condotta nell'ambito della Medicina Generale italiana¹² emerge che nel dolore non oncologico il MMG utilizza prioritariamente i FANS, mentre risulta marginale la prescrizione di farmaci oppioidi.

Mentre la prescrizione di oppioidi in campo oncologico trova un generale accordo, l'utilizzo dei farmaci oppioidi nel dolore non oncologico, soprattutto per lunghi periodi di tempo, solleva alcune controversie¹³, anche se vi è un generale consenso nel considerare un imperativo etico il dare sollievo al dolore.

Controversie riguardo al rischio d'abuso

Negli Stati Uniti il rischio di abuso (personale o per scopi commerciali) di sostanze oppioidi prescritte come medicinali è in netto aumento. Il Presidente di CASA (*Center on Addiction and Substance Abuse*)¹⁴ ha pubblicato di recente un editoriale in cui afferma che "mentre l'America si congratula con se stessa per la riduzione dell'alcolismo, dell'abuso di sostanze illecite e del fumo negli adolescenti, l'aumento delle persone che abusano di farmaci controllati prescritti da medici è due volte l'aumento di quelle che abusano di marijuana, cinque volte l'aumento di quelle che abusano di cocaina e sessanta volte l'aumento di quelle che abusano di eroina. Numerose ricerche¹⁵⁻¹⁹ hanno rilevato nei pazienti trattati con oppioidi per dolore cronico un abuso che va dal 18 al 41% dei pazienti.

Controversie riguardo agli effetti collaterali

La terapia con oppioidi a lungo termine è gravata da effetti collaterali, alcuni dei quali sono ben noti e controllabili, altri invece sono meno conosciuti. Si ritiene che questi ultimi insorgano più frequentemente somministrando dosaggi elevati per lunghi periodi di tempo²⁰.

- *Effetti sul sistema immunitario*: è noto l'effetto immunosoppressivo della somministrazione acuta^{21,22}, molto meno si sa degli effetti della somministrazione a lungo termine nei pazienti con dolore cronico
- *Effetti sul sistema endocrino*: gli oppioidi influenzano l'asse ipotalamo-ipofisi e quello ipotalamo-ipofisi-gonadi^{23,24}. Gli effetti più eclatanti sono l'aumento di prolattina e la diminuzione di LH e FSH. Questo determina rispettivamente galattorrea, alterazioni mestruali e ipogonadismo, diminuzione della libido e aumento della aggressività. Tali sintomi sono stati visti regredire somministrando testosterone aggiuntivo²⁵⁻²⁷.
- *Effetto iperalgesia*: alcuni studi hanno dimostrato che la somministrazione per lunghi periodi di tempo di farmaci oppioidi può associarsi con la comparsa di iperalgesia^{28,29} fenomeno peraltro reversibile con la sospensione del trattamento o passando ad un nuovo oppioide (rotazione degli oppioidi).
- *Effetti sulla capacità di guidare l'auto*: alcuni Autori hanno valutato la performance nella guida, le capacità cognitive, e l'equilibrio in pazienti con dolore non causato da cancro prima e dopo l'aggiunta al trattamento di fentanyl transdermico. Essi hanno dimostrato che non vi sono differenze nella performance alla guida tra le valutazioni eseguite prima e durante il trattamento, così come non si osserva diminuzione delle performance cognitive, né differenza significativa nei due test di valutazione dell'equilibrio³⁰. Ciò risulta vero per le fasi in cui il dolore è controllato da dosi stabili di farmaco mentre una particolare attenzione è richiesta nella fase di titolazione ed aumento del dosaggio.

Controversie riguardo alla efficacia nella pratica clinica

Breivik³¹ discutendo dei vantaggi e degli svantaggi della terapia con oppioidi conclude affermando che in alcune categorie di pazienti ben selezionati, quando il dolore è diventato devastante e terapie meno rischiose non sono possibili, gli oppioidi possono ridurre l'intensità del dolore, far recuperare le capacità funzionali e migliorare la qualità di vita anche per lunghi

periodi di tempo. Nel 2004 Von Korff e Deyo pubblicarono un editoriale dal titolo "Potent opioids for chronic musculoskeletal pain: flying blind?"³², affermando che gli studi riguardo all'efficacia pratica e al rischio clinico di una terapia con oppioidi a lungo termine erano inadeguati, raccomandando cautela e osservanza delle linee guida. L'analisi di 43 studi sulla efficacia pratica degli oppioidi nel dolore cronico non oncologico da parte degli autori delle Linee Guida prese in esame, ha rilevato una scarsa qualità metodologica degli studi nonostante la presenza di studi multicentrici e randomizzati, in doppio cieco. Questo rende le evidenze finora disponibili di valore limitato¹³. Se da un lato vi può essere la necessità di prescrivere farmaci oppioidi nel dolore persistente/cronico non oncologico, dall'altra viene raccomandata cautela e una attenta selezione dei pazienti ad evitare l'inefficacia, gli effetti collaterali e i rischi connessi all'abuso.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Muth-Selbach US, Tegeder I, Brune K, Geisslinger G. *Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E2 release after peripheral noxious stimulation*. *Anesthesiology* 1999;91:231-9.
- ² Pickering G, Loriot MA, Libert F, Eschaler A, Beaune P, Dubray C. *Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism*. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:371-8.
- ³ Saarto T, Wiffen P. *Antidepressants for neuropathic pain*. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2005;20:CD005454.
- ⁴ Punzi L, Doherty M, Zhang W, Cimmino MA, Carrabba M, Frizziero L, et al. *Italian consensus on EULAR recommendations 2005 for the management of hip osteoarthritis*. *Reumatismo* 2006;58:301-9.
- ⁵ Sinatra R. *Role of Coxib in the evolution of acute pain management*. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:S18-S27.
- ⁶ Jalan R, Williams R, Bernuau J. *Paracetamol: are therapeutic doses entirely safe?* *Lancet* 2006;368:2195-6.
- ⁷ Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Steven HB, Han SHB, et al.; the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States*. *Ann Intern Med* 2002;137:947-54.
- ⁸ McCormack K. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing*. *Pain* 1995;60:353.
- ⁹ Antman EM, Bennet JS, Daugherty A, Furberg G, Roberts H, Taubert KA. *Use of non steroidal antiinflammatory drugs. An update for clinicians. A scientific statement from the American Heart Association*. *Circulation* 2007;115:1634-42.
- ¹⁰ *Cancer pain relief: with a guide to opioid availability*. 2nd edn. Geneva: World Health Organization 1996.
- ¹¹ Hanks GW, de Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, et al. *Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations*. *Br J Cancer* 2001;845:587-93.
- ¹² Piccoliori G. *Italian Pain Research: dati preliminari di una ricerca osservazionale in Medicina Generale*. 23° Congresso Nazionale SIMG, Firenze 23-25 novembre 2006 (http://212.110.55.33/congressi/congresso2006/relazioni/prg_c.asp).
- ¹³ Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, Hansen NC, Deer TR, Abdi S, et al. *Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain*. *Pain Phys* 2006;9:1-39.
- ¹⁴ Califano JA. *Under the counter: the diversion and abuse of controlled prescription drugs in the US*. New York, NY: National Center on Addiction and Substance Abuse at Columbia University 2005.
- ¹⁵ *Drug trafficking in the United States. DEA briefs and background, drugs and drug abuse*. www.usdoj.gov/dea/concern/drug_trafficking.html (accessed december 29, 2005).
- ¹⁶ Chabal C, Erjavec MK, Jacobson L, Mariano A, Chaney E. *Prescription opiate abuse in chronic pain patients: clinical criteria, incidence, and predictors*. *Clin J Pain* 1997;13:150-5.
- ¹⁷ Kell M. *Monitoring compliance with Oxy-Contin prescriptions in 14,7 12 patients treated in 127 outpatient pain centers*. *Pain Med* 2005;6:186-7.
- ¹⁸ Polatin PB, Kinney RK, Gatchel RJ, Lillo E, Mayer TG. *Psychiatric illness and chronic low back pain: the mind and the spine -which goes first?* *Spine* 1993;18:66-71.
- ¹⁹ Jinks MJ, Raschko RR. *A profile of alcohol and prescription drug abuse in a highrisk community based elderly population*. *DICP, The Annals of Pharmacotherapy* 1990;24:971-5.
- ²⁰ Ballantyne JC, Mao J. *Opioid therapy for chronic pain*. *N Engl J Med* 2003;349:1943-53.

- ²¹ Shavit Y, Terman GW, Martin FC, Lewis JW, Liebeskind JC, Gale RP. *Stress, opioid peptides, the immune system, and cancer*. J Immunol 1985;135:834-7.
- ²² Shavit Y, Martin FC, Yirmiya R, Ben-Eliyahu S, Terman GW, Weiner H, et al. *Effects of single administration of morphine or footshock stress on natural killer cell cytotoxicity*. Brain Behav Immun 1987;1:318-28.
- ²³ Bartolome MB, Kuhn CM. *Endocrine effects of methadone in rats: acute effects in adults*. Eur J Pharmacol 1983;95:231-8.
- ²⁴ Malaivijitnond S, Varavudhi P. *Evidence for morphine-induced galactorrhea in male cynomolgus monkeys*. J Med Primatol 1998;27:1-9.
- ²⁵ Malik SA, Khan C, Jabbar A, Iqbal A. *Heroin addiction and sex hormones in males*. J Pak Med Assoc 1992;42:210-2.
- ²⁶ Finch PM, Roberts LJ, Price L, Hadlow NC, Pullan PT. *Hypogonadism in patients treated with intrathecal morphine*. Clin J Pain 2000;16:251-4.
- ²⁷ Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensens H, et al. *Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids*. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2215-22.
- ²⁸ Mao J, Price DD, Mayer DJ. *Mechanisms of hyperalgesia and opiate tolerance: a current view of their possible interactions*. Pain 1995;62:259-74.
- ²⁹ Wilson GR, Reisfield GM. *Morphine hyperalgesia: a case report*. Am J Hosp Palliat Care 2003;20:459-61.
- ³⁰ Meneffee LA, Frank ED, Crerand C, Jalali S, Park J, Sanschagrin K, Besser M. *The effects of transdermal fentanyl on driving, cognitive performance, and balance in patients with chronic nonmalignant pain conditions*. Pain Med 2004;5:42-9.
- ³¹ Breivik H. *Opioids in chronic non-cancer pain, indications and controversies*. Eur J Pain 2005;9:127-130.
- ³² Von Korff M, Deyo RA. *Potent opioids for chronic musculoskeletal pain: flying blind?* Pain 2004;109:207-9.

APPENDICE: LA TERAPIA CON OPIOIDI NEL PAZIENTE CON DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO IN MEDICINA GENERALE: LE TAPPE

In accordo con le linee guida selezionate^{1,2} si ritiene utile riportare in sintesi le dieci tappe che raggruppano le principali indicazioni per il MMG che decide di curare il paziente con dolore cronico non oncologico (DCNO) utilizzando i farmaci oppioidi. Per eventuali approfondimenti le linee guida selezionate sono risultate chiare, approfondite ed esaustive. Il contenuto delle linee guida selezionate va valutato tenendo in considerazione il contesto sociale e sanitario molto diverso, dove negli USA l'utilizzo di oppioidi nel DCNO è molto diffuso e sono sempre più frequenti i problemi legati sia all'utilizzo non sanitario di questi farmaci sia a episodi di utilizzo tossicomaniogeno da parte di pazienti, con sviluppo di dipendenza e sintomi da astinenza; in Italia invece l'utilizzo di oppioidi contro il dolore, oncologico e non, è notoriamente estremamente limitato, pertanto mentre si promuove un loro corretto utilizzo nel dare sollievo, è utile sin da subito tenere in considerazione i possibili problemi che si possono prospettare, adottando comportamenti prudenti e consapevoli da parte di medici, personale sanitario, pazienti e amministratori.

1. Accertarsi che il paziente non presenti controindicazioni assolute o relative all'utilizzo di oppioidi. In tal senso è importante una anamnesi accurata.
 - a) Controindicazioni assolute:
 - i) allergia/intolleranza agli oppioidi (è possibile utilizzare un oppioide diverso);
 - ii) trattamento concomitante con sostanze in grado di interferire negativamente con la terapia;
 - iii) diversione attiva: paziente noto per accaparramento di sostanza per soggetti terzi.
 - b) Controindicazioni relative:
 - i) instabilità psichica acuta oppure elevato rischio di suicidio, instabilità sociale;
 - ii) disturbi derivati dall'uso di sostanze stupefacenti;
 - iii) incapacità/impossibilità di gestire responsabilmente la terapia (piano terapeutico);
 - iv) mancanza di volontà di astenersi da attività a rischio anche con evidenza di infortuni ripetuti;
 - v) pazienti anziani, con diagnosi di BPCO o sofferenti di apnee notturne.

L'indicazione di affidare ad un consulente specialista in abuso di sostanze il paziente con storia di abuso e/o dipendenza da sostanze illecite oppure da alcol, al fine di ottenere una valutazione del rischio ricorrente di abuso, oppure per l'assistenza nella condotta gestionale, trova un ampio consenso nelle linee guida suggerendo che la consulenza debba essere intrapresa.

2. Valutare in maniera accurata le caratteristiche della sindrome algica, per selezionare i pazienti ai quali proporre la terapia con oppioidi, identificando i casi che potrebbero beneficiare di altre strategie terapeutiche.

L'indicazione alla prescrizione di oppioidi non è costituita solo dai pazienti che non rispondono a tutti gli altri trattamenti analgici e che vagano da medico a medico in cerca del farmaco miracoloso; va tenuto conto ad esempio che il dolore osteo-articolare è particolarmente responsivo ai farmaci oppioidi, mentre il dolore centrale da lesioni gravi del sistema nervoso non risponde in modo soddisfacente agli oppioidi. Anche il dolore evocato (diversamente da quello spontaneo) da lesione delle vie nervose periferiche non sembra rispondere in modo adeguato. Il fatto che un paziente con dolore

complesso debba essere inviato allo specialista in terapia del dolore è lasciato al giudizio del singolo medico, per contro è opportuno intraprendere l'affidamento ad una Centro Interdisciplinare per la terapia del dolore.

3. Educare il paziente rispetto all'utilizzo di oppioidi, e condividere la strategia di cura nelle sue varie tappe.

L'obiettivo di questo punto può essere così riassunto: ridurre le barriere culturali che riguardano i farmaci oppioidi; rispondere alle preoccupazioni del malato e/o dei famigliari sulla terapia con oppioidi; condividere obiettivi di salute strategie terapeutiche e attese di risultato con il malato. Uno dei motivi più rilevanti dello scarso utilizzo di farmaci oppioidi in Italia è rappresentato dal condizionamento culturale a cui tutti (medici, operatori sanitari e pazienti) sono assoggettati. Il nome morfina, ad esempio, evoca tuttora la terapia “degli ultimi giorni” di vita, il “non c'è proprio più nulla da fare”. Rispetto a questi falsi miti e pregiudizi risulta molto importante l'aspetto educativo verso il paziente e la famiglia. Questo aspetto, dato il costante e progressivo aumento della prevalenza di persone con problemi clinici cronici, che richiedono terapie protratte per anni e modifiche dello stile di vita, rappresenta l'attività quantitativamente più rilevante svolta dai MMG. I pazienti e i medici sono entrambi esperti dei “problemi dei pazienti”. In questa visione la consultazione rappresenta un incontro tra esperti, all'interno della quale l'esperto-paziente (*experiental*) interagisce con l'esperto-medico (*clarificator*). Alla luce di questo assunto, nella relazione medico paziente si dovrebbe privilegiare, in tutti i casi possibili, un approccio collaborativo visto che l'obiettivo della consultazione non è quello di convertire il paziente al punto di vista del medico, bensì di negoziare insieme strategie accettabili e praticabili per migliorare lo stato di salute del paziente stesso. Per creare le condizioni adatte ad una migliore gestione della cronicità, e quindi anche per la gestione del dolore cronico, occorre dare maggiore impulso ad un cambiamento nella relazione medico-paziente che è già in atto, e che prevede il passaggio dal paradigma della *compliance* a quello dell'*aderenza terapeutica*. In questa ottica si rende ancora più urgente la riorganizzazione dei servizi delle cure primarie, nei quali prevedere un maggiore impiego di personale di segreteria e infermieristico indispensabili per liberare tempo per il medico.

4. Proporre il piano di cura ed ottenere il consenso del paziente.

È la fase nella quale definire le responsabilità del curante e del paziente nella gestione del dolore ed identificare e descrivere le tappe e gli elementi chiave del piano di trattamento. In alcuni casi le linee guida, pensate per la realtà americana, prevedono che anche il paziente controfirmi il piano di cura, assumendosi quindi la responsabilità sui punti che lo riguardano. Una proposta di questo tipo nella attuale realtà italiana avrebbe il solo risultato di intimorire pazienti e familiari, l'enfasi sulla partecipazione attiva di paziente e, in taluni casi, dei famigliari è comunque condivisibile.

Fa parte del piano terapeutico considerare la possibilità di associare altri approcci terapeutici (esercizi terapeutici assistiti, biofeedback, approcci cognitivo-comportamentali) che dovrebbero integrare la terapia con farmaci oppioidi. Questi interventi, che hanno il supporto del massimo delle evidenze sia per il numero di studi di qualità e sia per il collegamento con i risultati di salute, sono fortemente raccomandati e sempre indicati.

5. Iniziare la terapia con farmaci oppioidi, con l'obiettivo di scegliere il farmaco che fornisca il miglior sollievo dal dolore con i minori effetti avversi e alla dose minima efficace (intesa come la dose alla quale il paziente riferisce sollievo dal dolore e ripresa della funzionalità).

Il farmaco deve essere scelto seguendo i criteri della gradualità (dolore moderato/forte), delle caratteristiche del dolore, del quadro clinico generale del paziente, delle esperienze passate del paziente con oppioidi; non esiste un farmaco migliore di un altro a priori.

Vi sono alcune regole generali e universalmente accettate, da quando l'OMS nel 1996 le ha enunciate insieme alla presentazione della Scala analgesica per il dolore da cancro.

I farmaci vanno somministrati ad orari fissi, lasciando la possibilità al paziente di integrare la dose giornaliera con dosi aggiuntive al bisogno (dosi salvataggio). È bene privilegiare le vie meno invasive (orale e transdermica) personalizzando il dosaggio. È necessario trattare fin da subito alcuni effetti collaterali certi come la stipsi, raccomandando idratazione e prescrivendo lassativi.

L'obiettivo che mira al controllo stabile del dolore si raggiunge con l'operazione chiamata in inglese “titration” che non corrisponde propriamente al concetto italiano di titolazione.

La "titration", a partire da basse dosi del farmaco, si ritiene conclusa quando sono state raggiunte dose e posologia ottimale del farmaco (che hanno prodotto il sollievo del dolore e il recupero della funzionalità) ed un profilo tollerabile degli effetti collaterali (forte grado di evidenza e raccomandazione). Questo lo si ottiene aumentando gradualmente la dose giornaliera del 25-30% e lasciando al paziente una dose di "soccorso" di un oppioide a rapido rilascio. In questo modo risulta più facile il computo del dosaggio giornaliero fino ad arrivare a quello definitivo. Il processo di titration può durare fino ad 8-12 settimane.

Se un farmaco durante la fase di titolazione non riesce a produrre sollievo dal dolore considerare la possibilità di utilizzare un farmaco alternativo. Nella maggior parte dei pazienti potrebbero essere richiesti tentativi terapeutici con parecchi farmaci (almeno tre diversi).

La mancata analgesia desiderata, la presenza di effetti collaterali non controllabili o lo scarso recupero funzionale sono motivi per non proseguire nella terapia con oppioidi ¹.

Non vi sono evidenze di superiorità del farmaco a lento rilascio rispetto alla formulazione a rapido rilascio relativamente al sollievo del dolore, all'insorgenza di effetti avversi o allo sviluppo di dipendenza, per cui anche se recenti studi ³ consigliano l'utilizzo di oppioidi a lento rilascio nella fase di stabilità sono le preferenze del paziente che condizionano la scelta (forte evidenza e raccomandazione).

La registrazione precisa della posologia ad orari fissi, del grado di sollievo, del verificarsi degli eventuali effetti collaterali è essenziale per il successo della titration ed è avvalorata da un forte grado di evidenza e raccomandazione così come la consegna al paziente di un piano personalizzato di cura. Quando il paziente sviluppa tolleranza gli effetti avversi notati durante il periodo iniziale di esposizione tendono a diminuire ed a scomparire. Può capitare che i pazienti raggiungano rapidamente il dosaggio che controlla il dolore e recupera la funzione, ma poi, nel giro di poche settimane, l'effetto sembra cadere. Questo non sempre indica tolleranza al farmaco, soprattutto in chi era molto limitato nelle sue attività dal dolore, poiché la ripresa di una fitta agenda di attività potrebbe essere la causa del maggior dolore.

Il disagio personale del medico per l'eccessiva richiesta di oppioide è una valida ragione per non procedere e può giustificare l'affidamento del paziente ad un medico che abbia maggiore esperienza nella gestione del dolore cronico.

6. La fase del mantenimento ha come obiettivo mantenere costante il controllo del dolore e il miglioramento funzionale con dosaggi stabili di oppioide, adattando il dosaggio ad eventuali cambi del livello di attività o nella esacerbazione del dolore.

Dosi supplementari possono essere prese in considerazioni, con oppioidi a rapido effetto, nelle seguenti condizioni:

- dolore incidente (legato al movimento);
- dolore da aumento della attività fisica;
- dolore legato a fenomeni prevedibili (per esempio febbre, variazioni del tempo).

Tuttavia a tutt'oggi non vi è un sufficiente grado di evidenza e la decisione di lasciare dosi autogestite al paziente è lasciata al giudizio del medico.

La valutazione periodica del paziente dovrebbe avvenire ogni mese ¹ o al massimo ogni 6 mesi ². La cadenza dei controlli dovrebbe essere regolata in base alle caratteristiche del paziente, alla presenza di comorbidità, al tipo di dolore e alla dose di oppioidi in uso, in generale ogni variazione di dosaggio giornaliero dovrebbe essere apportata durante un controllo clinico.

Il paziente dovrebbe essere in grado di ottenere una valutazione prima della cadenza prevista, se necessario.

La tolleranza al farmaco si sviluppa in modo diverso da soggetto a soggetto e benché sia possibile trovare pazienti che necessitano di frequenti aggiustamenti, la maggior parte dei pazienti trattati per dolore persistente/cronico raggiungono un plateau nei primi mesi di trattamento, dopo i quali sono necessari solo piccoli adattamenti nel dosaggio.

7. La visita di controllo: che cosa valutare.

L'obiettivo è quello di identificare eventi avversi ed effetti collaterali, definire il grado di adesione del paziente al piano terapeutico e verificare il raggiungimento degli obiettivi.

Alcune Linee Guida ¹ propongono la valutazione delle "4 A": analgesia, attività, comportamenti aberranti, eventi avversi, come indicato da Passik and Weirreb (1998).

Si ribadisce che vi è forte evidenza e raccomandazione per una valutazione globale della efficacia terapeutica che non si deve limitare alla misurazione del grado di analgesia ottenuto, ma ad una valutazione della funzionalità (qualità di vita, ripresa del lavoro, sonno, mobilità, ansia, depressione). La scheda informatizzata PAIN può rappresentare una valutazione sufficiente per il MMG nel dolore persistente, mentre le valutazioni con strumenti multidimensionali dovrebbero essere riservate ai Centri di riferimento specialistici.

Il rilievo di comportamenti aberranti, illegali o pericolosi richiede la cessazione immediata della terapia con oppioidi e l'idoneo trattamento della sindrome di astinenza.

Molti effetti collaterali si risolvono spontaneamente con il proseguire della cura e lo sviluppo di tolleranza (discreto grado di evidenza e raccomandazione). Per alcuni effetti collaterali l'instaurarsi di tolleranza è più rapido (nausea, vomito, sedazione) per altri occorre più tempo (stipsi) e vanno trattati.

La rotazione degli oppioidi risolve il problema nella maggioranza dei casi in cui vi sia persistenza degli effetti collaterali (buon grado di evidenza).

Se la terapia oppioide prosegue per lungo periodo e/o con alte dosi è opportuno monitorare alcuni importanti parametri per identificare e trattare precocemente alcuni effetti collaterali segnalati in letteratura. Si tratta per lo più di pazienti con dolore cronico oppure con quadri complessi di dolore che necessitano di cure integrate con i Centri per la Terapia del dolore, pertanto è frequente che in questi pazienti il monitoraggio venga gestito nel contesto di un percorso integrato.

8. Adattare la terapia.

In questa fase si riassume il da farsi per identificare problemi emergenti o relativamente minori al fine di indirizzare di nuovo il paziente e continuare il trattamento. In alcuni casi è necessaria la ri-discussione del piano terapeutico, ribadendo i punti specifici soprattutto legati agli obiettivi di salute. Potrebbe essere utile in alcuni casi un approccio più rigido considerando di esprimere il proprio malcontento al paziente. Può essere utile richiedere e pretendere contatti clinici più frequenti (telefonici, visite, ecc.). A volte è opportuno coinvolgere i familiari, o altre figure significative, per cercare soluzioni alla non adesione al piano terapeutico, fino ad arrivare alla pretesa della somministrazione del farmaco con supervisione o assistenza di altri. Considerare sempre la possibilità della proposta di una consulenza (specialista del dolore e/o della dipendenza). Le evidenze e quindi le raccomandazioni su questi punti specifici non sono forti ed è lasciato al giudizio del medico adottare i comportamenti ritenuti opportuni soprattutto in ragione delle caratteristiche del paziente.

9. Sospendere la terapia: identificare i criteri per cui la terapia può/deve essere sospesa; definire le modalità di sospensione della terapia con oppioidi.

La terapia con oppioidi deve essere sospesa quando:

- si manifesta un comportamento illegale e/o criminoso: diversione (approvvigionamento e/o vendita dei farmaci ad altri), contraffazione della prescrizione, furto o "prestito" di farmaci da altri;
- si manifesta un comportamento pericoloso: incidente stradale/arresto correlato a oppioidi, oppure a sostanza illecita o a intossicazione da alcol o loro effetti, overdose intenzionale e/o tentativo di suicidio, comportamento aggressivo/minaccioso/confittuale;
- compaiono effetti collaterali o eventi avversi non controllabili e dannosi alla salute del paziente;
- il paziente desidera interrompere la terapia a causa di obiettivi personali o per interferenze con il suo stile di vita;
- il paziente desidera sostituire la terapia con terapia non oppioide;
- il paziente ha utilizzato solo temporaneamente farmaci oppioidi contestualmente ad altra terapia (chirurgica, cognitivo comportamentale, ecc.) rivelatasi efficace;
- è stata individuata la causa del dolore, che può essere risolto con altri trattamenti (chirurgia, psicoterapia, ecc.).

La terapia con oppioidi va sospesa gradualmente, con riduzioni della dose giornaliera tali da non comportare il manifestarsi della sindrome di astinenza. Le decisioni sul protocollo di diminuzione graduale della terapia dovrebbero essere assunte caso per caso, su base individuale in quanto può essere necessario a volte accelerare o rallentare la diminuzione

graduale. In linea generale quanto più a lungo il paziente è stato trattato con oppioidi tanto più lentamente deve avvenire la sospensione.

A titolo indicativo si può diminuire il dosaggio originale del 20-50% a settimana nei pazienti non dipendenti, in modo che si riducano al minimo gli effetti indesiderati dell'astinenza. In letteratura viene riportato un metodo di "disassuefazione rapida" rilevando che il bisogno del paziente per prevenire i sintomi di astinenza corrisponda ad una diminuzione della dose giornaliera del farmaco pari al 20% del giorno precedente.

È necessario rimanere in contatto con il paziente lungo tutto il processo di sospensione graduale e fornire, se necessario, supporto psico-sociale.

10. Quando richiedere una consulenza specialistica.

L'obiettivo è quello di identificare i pazienti che necessitano di consulenza specialistica (algologo), che necessitano di consulenza presso Centro di Terapia del Dolore (approccio multidisciplinare), che necessitano di consulenza specialistica presso Centri di Tossicodipendenza.

I pazienti portatori di dolore cronico, sono pazienti candidati a percorsi di diagnosi e cura fortemente integrati con i Centri di Terapia del Dolore. In questi centri è possibile la diagnosi del tipo di dolore e lo studio dei meccanismi patogenetici sottesi. La cura prevede un approccio multidimensionale in cui il problema dolore può avere risposte sia farmacologiche, sia non farmacologiche (terapia cognitivo-comportamentale, riabilitativa) sia di tipo invasivo.

Il MMG è per questi pazienti una risorsa determinante per la funzione di coordinamento dei vari interventi, per il monitoraggio condiviso di parametri che riguardano l'efficacia terapeutica e la farmacovigilanza, per la identificazione di comportamenti illeciti o devianti ed infine per la verifica degli obiettivi di salute.

I pazienti con dolore cronico necessitano di una consulenza specialistica presso Centri di Terapia del Dolore nei seguenti casi:

- necessità del MMG di avere conferma della diagnosi e/o della terapia del dolore. Questo può variare notevolmente in ragione della competenza sviluppata da ogni singolo medico, per esempio nella titolazione dei farmaci oppioidi oppure quando sono richieste alte dosi degli stessi farmaci;
- mancato miglioramento nel controllo del dolore in corso di titolazione (diminuzione del dolore almeno del 30%) anche cambiando strategia farmacologica;
- mancato recupero funzionale (capacità di tornare alle occupazioni quotidiane, miglioramento della qualità di vita) anche cambiando strategia farmacologica;
- mancato controllo del dolore per insorgenza durante la titolazione, anche cambiando farmaci, di importanti e intolleranti effetti collaterali, oppure indipendentemente dal controllo del dolore, insorgenza di effetti collaterali non tollerati.

I pazienti con dolore cronico, candidati alla terapia a lungo termine con oppioidi e per i quali, rilevando un rischio potenziale di abuso, sia utile considerare una consulenza presso lo specialista esperto in tossicodipendenza o ai Centri di tossicodipendenza potrebbero essere:

- pazienti con anamnesi positiva per uso attuale di sostanze d'abuso (tossicodipendenti) per i quali è in genere controindicata la somministrazione cronica di oppioidi se non in casi molto selezionati e seguiti in modo intergrato con i Centri di riferimento;
- pazienti ex-tossicodipendenti. È lasciato al giudizio del medico valutare il rischio di dipendenza e abuso in questi soggetti, rilevando in ogni caso che è necessario uno stretto controllo. La consulenza può essere richiesta per una valutazione e quantificazione del rischio, che è aumentato rispetto ai soggetti che non hanno mai abusato di sostanze stupefacenti;
- pazienti che in corso di terapia manifestano comportamenti "sospetti" sia nel senso della dipendenza sia in quello della diversione. Sono segni significativi: comportamenti di uso compulsivo di sostanza (oppioidi, alcol), la mancata adesione al piano terapeutico, il ricorso alla prescrizione del farmaco ad altri medici (*doctor shopping*), la richiesta di dosi extra di farmaco non motivate da reali esigenze analgiche, l'aumento della dose di farmaco non concordata, la ripetuta assenza alle visite programmate di controllo.

CONCLUSIONI

Ognuna di queste tappe è fondamentale per la buona riuscita della terapia e per ridurre i rischi legati agli effetti collaterali o ad un utilizzo incongruo dei farmaci oppioidi.

Si ritiene comunque utile raccomandare al MMG una particolare attenzione al 3° punto, di particolare rilievo vista la situazione italiana, ove il consumo di oppioidi è tuttora fortemente limitato a causa di pregiudizi, ignoranza, scarsa abitudine e poca esperienza nell'uso di farmaci.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, Hansen HC, Deer TR, MD, et al. *Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain*. Pain Phys 2006;9:1-40.
- ² *Clinical practice guideline for the management of opioid therapy for chronic pain*. Department of Veterans Affairs, Department of Defense 2006.
- ³ Breivik H. *Opioids in chronic non-cancer pain, indications and controversies*. Eur J Pain 2005;9:127-30.

APPENDICE: QUESTIONARIO TEST AD UN CAMPIONE DI MEDICI DI MEDICINA GENERALE

La versione semi-definitiva del Documento, in accordo con quanto stabilito dal metodo (Fig. 1), è stata inviata ad un gruppo di 20 MMG particolarmente esperti nella gestione del paziente con dolore, invitandoli a leggere il documento ed a compilare un questionario.

Il questionario era composto da 5 domande chiuse in cui veniva richiesto un giudizio generale sul documento, la rilevanza (pertinenza ed importanza) per il lavoro del MMG, la completezza, la utilità/utilizzabilità e la credibilità. Inoltre veniva richiesto di esplicitare quale parte del Documento era da ritenere più rilevante e meno rilevante (con riferimento a importanza e pertinenza). Infine si invitava il medico ad un breve commento (massimo 50 parole).

Le risposte alle domande chiuse erano rappresentate da una scala numerica da zero (valore minimo) a 10 (valore massimo). Hanno risposto al questionario 16 medici. Si riporta di seguito la loro valutazione complessiva ed una breve sintesi dei commenti.

	Scala Numerica (0 = valore minimo)										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Domande	% MMG										
Giudizio									50	31	19
Rilevanza									25	50	25
Completezza								25	31	31	13
Utilità							6	13	18	44	19
Credibilità								13	18	31	38

COMMENTI

Il 50% dei MMG concorda che la parte più rilevante del Documento è il capitolo sui “Nodi cruciali in Medicina Generale nella pratica clinica quotidiana”. Il 33% dei medici ha scelto come rilevanti due capitoli di cui uno è stato sempre “Le tappe della prescrizione dei farmaci oppioidi”.

Il 56% dei MMG concorda nel ritenere meno rilevante il capitolo sul “metodo” utilizzato.

Nei commenti viene segnalata la necessità di supportare scientificamente il test proposto nell’algoritmo (test con FANS), la necessità di un glossario per i termini meno conosciuti dal MMG, la necessità di dare maggiore enfasi all’aspetto affettivo-relazionale ed agli aspetti psicologici utili sia nel momento della valutazione, sia per la strategia terapeutica.

Alcuni consigli sono stati tenuti in debito conto per la stendere la versione definitiva.

RINGRAZIAMENTI

Gli Autori e la Società italiana di Medicina Generale ringraziano i MMG che hanno collaborato alla valutazione del Documento: Giuseppe Bernardi, Stefano Bertolissi, Fulvio Borromei, Pierclaudio Brasesco, Antonio Coviello, Cosimo De Chirico, Silvana Di Marco, Saffi Giustini, Marco Martinetti, Pio Pavone, Giuliano Piccoliori, Umberto Pozzecco, Dario Redaelli, Silvio Roldi, Andrea Salvetti, Renato Seller, Sara Storce.

Finito di stampare nel mese di Settembre 2008
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca · 56121 Ospedaletto · Pisa
Telefono 050 313011 · Telefax 050 3130300
www.pacinimedica.it

