



Linee guida TERAPIA DEL DOLORE IN ONCOLOGIA

Edizione 2025

Aggiornata ad ottobre 2025

In collaborazione con





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 7 giugno 2022

Aggiornata 19 novembre 2025

Coordinatore	Augusto Caraceni Specialista in Cure Palliative		Cure Palliative, Terapia del Dolore e Riabilitazione, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; Professore Associato di Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Dipartimento di Eccellenza 2023-2027, Università degli Studi di Milano
Segretario	Emiliano Tamburini Oncologo Medico		Oncologia, Azienda Ospedaliera Cardinale G. Panico, Tricase (LE)
Membri del panel di esperti	Vittorina Zagonel Oncologo Medico		Oncologia Medica 1, IOV IRCCS, Padova (in pensione)
	Marco Maltoni Oncologo Medico		Oncologia, Azienda Ospedaliera Morgagni-Pierantoni, Forlì (FC)
	Alessandra Pigni Oncologo Medico		Cure Palliative, Terapia del Dolore e Riabilitazione, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Davide Tassinari Oncologo Medico		Oncologia, Ospedale “Infermi”, Rimini
	Fabrizio Drudi Oncologo Medico		Oncologia, Ospedale “Infermi”, Rimini
	Federica Merlin Medico Palliativista (specialista in Oncologia Medica)		Distretto 1 AULSS9 Scaligera, Verona
Revisori	Caterina Aurilio	AIOM	Terapia del Dolore, Tossicologia d’Urgenza e Anestesia, Seconda Università degli Studi di Napoli
	Luigi Cavanna	AIOM	Medicina Oncologica-Ematologia, Ospedale Civile, Piacenza (in pensione)
	Marco Cascella	SIAARTI	Anestesia e Rianimazione, Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale, Napoli
	Arturo Cuomo	AIOM	Dipartimento di Supporto ai Percorsi Oncologici Attività Clinica e Area Critica, Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale, Napoli
	Vittorio Franciosi	AIOM	Oncologia Medica, AO Universitaria, Parma
	Pierangelo Lora Aprile	SIMG	Responsabile Nazionale SIMG per Dolore e Medicina Palliativa

	Maria Caterina Pace	AISD	Professore Ordinario di Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e Terapia del Dolore, Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”, Caserta
	Alessandro Valle	SICP	Responsabile sanitario Fondazione FARO, Torino
	Alessandro Vittori	SIAARTI	Anestesista, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
	Franco Marinangeli	SIAARTI	Professore Ordinario di Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università degli Studi dell’Aquila
Gruppo metodologico	Michela Cinquini		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
	Ivan Moschetti		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
	Antonino Carmelo Tralongo		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
	Veronica Andrea Fittipaldo		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Ricerca bibliografica

Indice

Come leggere le raccomandazioni	5
Scopo e obiettivi della Linea guida	7
Algoritmi.....	8
1. Introduzione	13
2. Epidemiologia del dolore da cancro.....	16
3. Dolore iatrogeno in oncologia.....	18
4. Valutazione, eziopatogenesi e diagnosi del dolore	26
5. Barriere a un corretto trattamento del dolore	34
6. Ruolo palliativo e antalgico delle terapie mediche antitumorali.....	41
7. Strategia di gestione del dolore.....	43
8. Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e paracetamolo.....	47
9. Ruolo degli oppioidi.....	53
10. Gestione degli effetti avversi degli oppioidi	69
11. Farmaci adiuvanti.....	81
12. Fattori predittivi di dolore difficile	93
13. Dolore episodico intenso.....	95
14. Interventi antalgici invasivi.....	102
15. Dolore oncologico nel paziente anziano	109
16. La sedazione palliativa	117
<i>Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)</i>	<i>142</i>
<i>Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi</i>	<i>165</i>
<i>Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche: Metodologia applicata alle linee guida AIOM</i>	<i>201</i>
<i>Appendice 4: Commenti dei revisori esterni</i>	<i>228</i>
<i>Appendice 5: Conflitti di interesse</i>	<i>230</i>

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione.

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (vedi capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione (3)
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfoadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68, 73)	Forte a favore



(1) QUALITÀ GLOBALE DELLE PROVE: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

(2) RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del PICO* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Qualità globale delle prove:

(3) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su quattro livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L’intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell’esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Condizionata a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale metodologico LG AIOM 2021, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell’authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	Forte a favore
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it/

GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Scopo e obiettivi della Linea guida

Le finalità delle Linee guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”.
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”.
3. Garantire un riferimento basato sull’evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

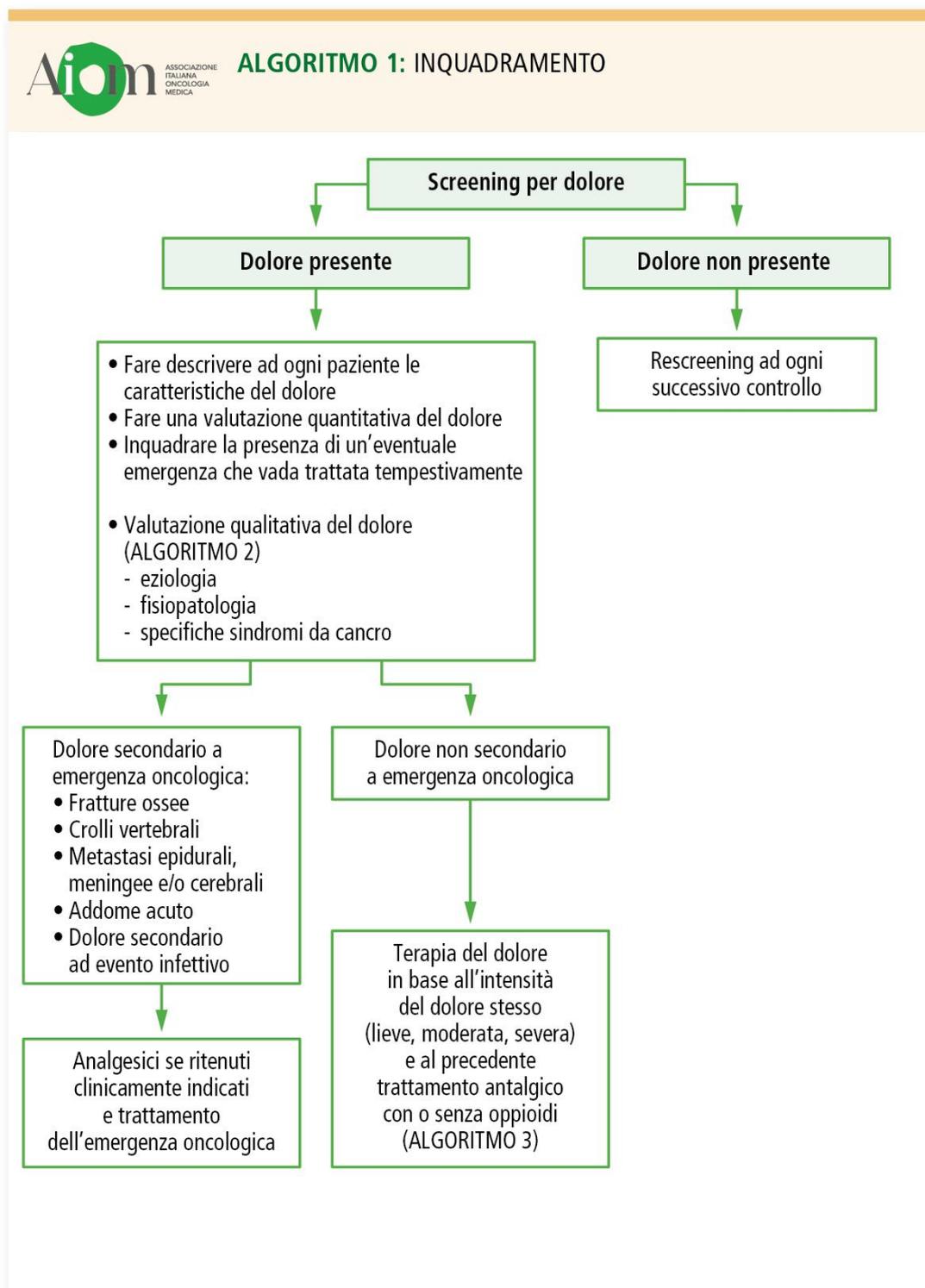
Attualmente le Linee guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee guida, in attesa di produrre anche Linee guida formali rivolte ai pazienti.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la qualità delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

Le Linee guida AIOM Terapia del dolore in oncologia hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: l’impatto dei FANS e del paracetamolo (capitolo 8); il ruolo degli oppioidi (capitolo 9); la gestione degli eventi avversi (capitolo 10); i farmaci adiuvanti (capitolo 11); il dolore episodico intenso (capitolo 13); gli interventi antalgici invasivi (capitolo 14); il dolore oncologico nel paziente anziano (capitolo 15). Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui la Linea guida si rivolge è rappresentata da soggetti con dolore secondario alla presenza di neoplasia.

ALGORITMI





ALGORITMO 2: EZIOPATOGENESI

Dolore somatico:

- La componente nocicettiva somatica è evocata da stimoli quali pressione, trazione, sfregamento, variazioni termiche, variazioni del pH; la sede del dolore è superficiale e il paziente riesce a definirne la localizzazione; di tipo trafittivo, fulminante, puntorio

Dolore misto:

- Quando interessa sia strutture somatiche che viscerali: ad esempio l'estensione di un processo infiammatorio da un organo addominale al peritoneo parietale. Oppure quando interessa sia le strutture coinvolte nel dolore nocicettivo, che quelle coinvolte nel dolore neuropatico. Nel caso di una lesione vertebrale avanzata si ha la presenza sia del dolore osseo da componente nocicettivo-somatica che del dolore neuropatico da compressione o infiltrazione della radice

Inquadrare il dolore se è presente

Dolore viscerale:

- La componente nocicettiva viscerale è evocata da stimoli quali distensione dei visceri, contrazioni, irritanti chimici, infiammazione; la sede è profonda e il paziente riesce difficilmente a darne una localizzazione precisa; di tipo ottuso, sordo, compressivo, di intensità variabile

Dolore neuropatico:

- Un dolore che interessa le strutture nervose periferiche o centrali: le caratteristiche di questo dolore variano da paziente a paziente, ma in generale si hanno sensazioni di bruciore continuo o di scosse elettriche; sono spesso presenti parestesie, sensazioni anomale anche nelle zone circostanti la sede primaria del dolore. Tali sensazioni sono dette *iperalgisia*, quando una leggera stimolazione dolorifica crea invece un dolore molto spiccato, e *allodinia*, quando una stimolazione non dolorifica quali possono essere il semplice strisciamento della pelle o il peso del lenzuolo viene avvertita come dolore



ALGORITMO 3: TERAPIA

Per ogni livello di dolore

- Per ogni dolore cronico iniziare un trattamento con un farmaco ad orari fissi associato ad un farmaco al bisogno
- In caso di terapia con oppioidi trattamento preventivo della stipsi
- Supporto psicosociale
- Supporto educativo al paziente e alla famiglia
- Rivalutazione periodica ravvicinata, soprattutto a inizio terapia

Dolore lieve (intensità 0-3)

- Iniziare un trattamento ad orari fissi con FANS o PARACETAMOLO o oppioidi deboli. Associare un farmaco al bisogno (FANS o PARACETAMOLO)
- Utilizzare preferenzialmente la via orale
- Valutare ogni opzione per minimizzare gli effetti collaterali
- Valutare i farmaci adiuvanti se ritenuti indicati
- Rivalutazione periodica ravvicinata, soprattutto a inizio terapia

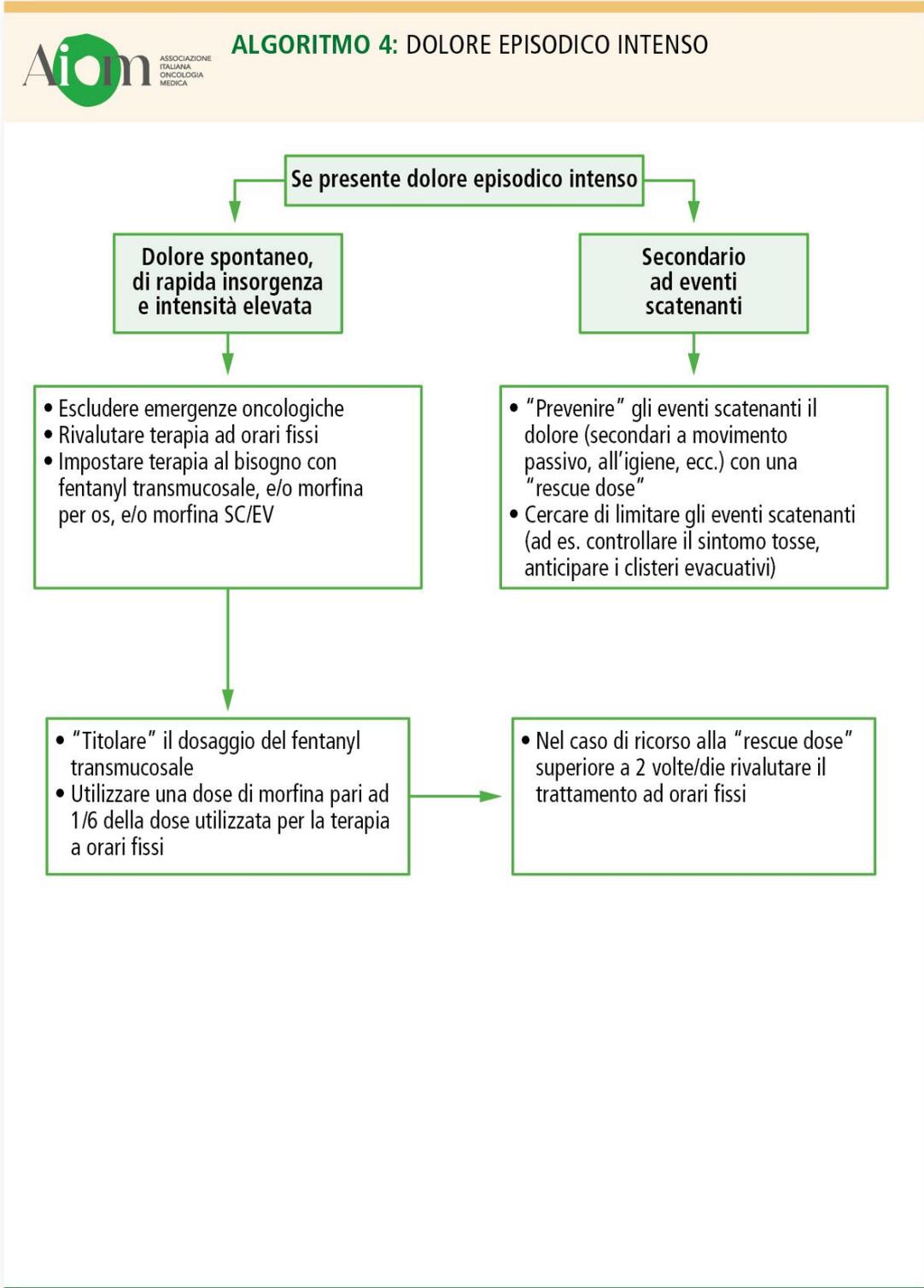
Dolore moderato (intensità 4-6)

- Iniziare un trattamento con oppioidi deboli (tramadolo, codeina) oppure con basse dosi di oppioidi forti ed associare un oppioide al bisogno per il dolore episodico intenso (DEI) (ALGORITMO 4)
- Utilizzare preferenzialmente la via orale (in alternativa via transdermica e via parenterale)
- Continuare con la titolazione degli oppioidi per ottimizzare la dose ad orario fisso (ATC) in caso di rivalutazione
- Considerare eventuali sindromi dolorose specifiche
- Valutare l'uso di farmaci adiuvanti e/o FANS e/o PARACETAMOLO
- Rivalutazione periodica ravvicinata, soprattutto a inizio terapia

Dolore severo (intensità 7-10)

Titolazione (morfina per os o morfina EV/SC)

- Iniziare un trattamento con oppioidi forti a cui va associato un oppioide per il DEI (ALGORITMO 4)
- Utilizzare preferenzialmente la via orale (in alternativa via transdermica e via parenterale)
- Continuare con la titolazione degli oppioidi per ottimizzare la dose ATC in caso di rivalutazione
- Considerare eventuali sindromi dolorose specifiche
- Valutare l'uso di farmaci adiuvanti e/o FANS e/o PARACETAMOLO
- Rivalutazione periodica ravvicinata, soprattutto a inizio terapia





ASSOCIAZIONE
ITALIANA
ONCOLOGIA
MEDICA

ALGORITMO 5: "CONTINUITÀ DI CURA"

- Utilizzare la via orale se possibile
- Semplificare il trattamento per aumentare la compliance del paziente
- Rivalutare il dolore ad ogni visita nel paziente ambulatoriale e ogni giorno nel paziente ricoverato in regime di degenza
- Se persiste dolore valutare incremento della terapia ad orari fissi
- Ricordare al paziente l'importanza dell'assunzione ad orari fissi della terapia ATC
- Valutare la comparsa di eventuali effetti collaterali al trattamento
- Aggiungere in terapia un farmaco per il controllo del dolore episodico intenso se non già presente (ALGORITMO 4)
- In caso di dolore non controllato nonostante la terapia farmacologica di base, coinvolgere medico esperto in cure palliative
- In caso di componenti psicogene rilevanti attivare supporto psicologico
- Per dolori particolari attivare consulenze interdisciplinari del caso (ad es. per il dolore osseo: radioterapista, medico nucleare, radiologo interventista, ortopedico, fisiatra)
- Coinvolgere tutti i supporti psicosociali ritenuti utili
- In caso di dolore resistente o refrattario attivare valutazione specialistica per tecniche antalgiche invasive

• Rivalutare l'outcome del paziente ad ogni successiva visita

• In caso di persistenza del dolore rivalutare la terapia di base

• In caso di controllo del dolore continuare con follow-up

1. Introduzione

La produzione di Linee guida sul trattamento del “dolore oncologico” è giustificata se parte dalla convinzione che l’esperienza dolorosa umana racchiude in sé sia una componente totalmente soggettiva, unica e irripetibile, che deve essere affrontata in modo peculiare paziente per paziente, sia una componente “fisica” più sistematizzabile ed affrontabile con le metodiche della medicina basata sull’evidenza.

Per affrontare il “dolore totale” provato dalla singola persona nel proprio contesto socio-culturale e familiare, il medico deve porre in atto quell’approccio globale che tiene conto di tutti gli aspetti fisici, psicologici, sociali, relazionali e spirituali del dolore, e attivare le possibili risorse che da tali valutazioni possono emergere (valorizzazione di approcci sistemici, delle reti amicali e di sostegno, organizzazione delle più appropriate reti di cura) (1).

Il secondo aspetto, costituito da un rigoroso approccio metodologico al “dolore di una popolazione di pazienti oncologici”, è quindi necessario, ma non sufficiente, se non inserito nello scenario sopra delineato. È però anche vero il contrario: che senza un’attenzione tecnico-professionale al dolore fisico, “l’approccio globale” rimane monco di una componente fondamentale. Non esiste quindi dualismo fra un approccio empatico/inclusivo e un atteggiamento scientifico/competente: essi sono anzi necessariamente complementari e co-essenziali (2). Entrambe le componenti contribuiscono infatti a realizzare una vera presa in carico globale del malato oncologico, necessaria in ogni fase della sua malattia (3).

Un’altra questione riguarda il fatto se il dolore da cancro abbia o no delle peculiarità rispetto al “dolore cronico” tout-court, che spesso viene chiamato “dolore-malattia” o, impropriamente, dolore cronico “benigno” in quanto non provocato da patologia oncologica. A questo riguardo vi sono visioni diverse. Da una parte vi è chi tende a sottolineare gli aspetti di sovrapposizione del dolore cronico da cancro e non da cancro. Paradigma di questa posizione è rappresentato dall’editoriale di Turk “Remember the distinction between malignant and benign pain? Well, forget it” (4).

Il nostro punto di vista, da molti condiviso, è che il dolore da cancro possieda delle peculiarità tali da renderlo “diverso” rispetto al “dolore cronico” non oncologico (5). Tali peculiarità sono di seguito riportate:

a. nel dolore oncologico il dolore non è l’unico sintomo, ma fa parte di un corteo sintomatologico complesso,

- talora aggregato in cluster, talora meno prevedibile, per cui il trattamento del dolore si è rivelato più efficace quando inserito in un trattamento palliativo di più ampio respiro (6);
- b. in questo senso, il dolore nel paziente oncologico assume solo in parte quelle caratteristiche di dolore “malattia”, in quanto diagnosi, eziopatogenesi e fisiopatologia sono per la maggior parte note e collegate alla malattia oncologica di base, un’adeguata conoscenza della quale è sicuramente molto utile per garantire un adeguato approccio terapeutico (7-8);
 - c. il dolore da cancro, specie in fase avanzata, e quello cronico non oncologico differiscono in modo significativo nelle due dimensioni fondamentali: intensità e interferenza (9);
 - d. il dolore da cancro è nella maggior parte dei casi a fisiopatologia di tipo misto nocicettivo-neuropatico;
 - e. nel dolore da cancro l’obiettivo del trattamento può essere, purtroppo, solo a volte il recupero di un’autosufficienza dalla disabilità; da un certo punto in poi (fase avanzatissima) l’obiettivo è la riduzione del sintomo per permettere la migliore qualità di vita possibile;
 - f. nel dolore oncologico il tempo di trattamento è generalmente, purtroppo, di mesi o pochi anni, per cui gli allarmi (già poco motivati nel dolore cronico non oncologico) sulle conseguenze dell’uso degli oppioidi devono trovare ancora meno spazio nel dolore cronico oncologico (10-11);
 - g. inoltre la ricerca clinica e le strategie terapeutiche (in particolare quella farmacologica, che fa riferimento alla scala analgesica a tre gradini della World Health Organization [WHO]) sono nate e si sono sviluppate in gran parte nel dolore da cancro (12);
 - h. le evidenze scientifiche e l’esperienza clinica sistematizzata che ne è mutuata sono quindi al momento maggiori per la terapia del dolore cronico in oncologia, anche se vanno diffondendosi oramai anche al dolore cronico non oncologico.

Riteniamo, infine, che il trattamento del dolore (sintomo così presente in tutti gli stadi della storia naturale della patologia oncologica) debba costituire bagaglio professionale e culturale di chi cura il malato oncologico. L’attenzione alla qualità della vita nella presa in carico del paziente, indipendentemente dal risultato che i trattamenti specifici ottengono sul tumore, deve costituire infatti un obiettivo prioritario dell’oncologo medico (13), il quale deve anche attivare contestuali percorsi specifici nelle situazioni in cui ciò sia appropriato e abbia dimostrato evidenze di efficacia, nel modello della “early palliative care” (14).

Bibliografia

1. Saunders C. Vegliate con me. Hospice: un'ispirazione per la cura della vita. Prefazione: Caraceni A, Maltoni M, Zaninetta G. Bologna: Edizioni Dehoniane, 2008.
2. Strasser F, Walker P, Bruera E. Palliative pain management: when both pain and suffering hurt. *J Palliat Care*. 2005; 21:69-79.
3. The 2008 Erice Group. The 2008 Erice Statement toward a more humanistic oncology. *J Ambul Care Manage*. 2009; 32:252-8.
4. Turk DC. Remember the distinction between malignant and benign pain? Well, forget it. *Clin J Pain*. 2002; 18:75-6.
5. Lora Aprile P, Cancian M, Apolone G, et al. Documento di indirizzo sull'assistenza al paziente con dolore cronico non oncologico in medicina generale. Pisa: Pacini Editore, 2008.
6. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain*. 2001; 93:247-57.
7. Cherny NI, Catane R; European Society of Medical Oncology Taskforce on Palliative and Supportive Care. Attitudes of medical oncologists toward palliative care for patients with advanced and incurable cancer: report on a survey by the European Society of Medical Oncology Taskforce on Palliative and Supportive Care. *Cancer*. 2003; 98:2502-10.
8. Ferris FD, Bruera E, Cherny N, et al. Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps – from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2009; 27:3052-8.
9. Fayers PM, Hjermstad MJ, Klepstad P, et al. The dimensionality of pain: palliative care and chronic pain patients differ in their reports of pain intensity and pain interference. *Pain*. 2011; 152(7):1608-20.
10. Maltoni M. Opioids, pain, and fear. *Ann Oncol*. 2008; 19:5-7.
11. Hojsted J, Sjogren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *Eur J Pain*. 2007; 11(5):490-518.
12. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva: World Health Organization, 1986.
13. Zagonel V, Cavanna L, Cetto PL, et al. Medical oncologist's role in palliative care: the AIOM's position. *Tumori*. 2009; 95:652-4.
14. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(8):733-42.

2. Epidemiologia del dolore da cancro

Il dolore da cancro rimane tuttora, nonostante la sempre maggiore consapevolezza degli operatori sanitari, i programmi educazionali e gli interventi di organizzazione sanitaria finalizzati a diffondere una cultura di attenzione a tale problematica, un sintomo diffuso e ad elevato impatto, sia sulle attività di vita quotidiana, sia a livello emozionale. Ciononostante, i lavori che hanno studiato l'incidenza del dolore oncologico sono estremamente disomogenei per stadio di malattia, numero di pazienti, metodologia di studio, e anche le poche revisioni di letteratura effettuate negli anni passati, solo 3 in un lasso di tempo di più di 20 anni, presentavano limiti di tipo metodologico e di accuratezza delle stime di prevalenza (1-3).

Per questi motivi la recente revisione sistematica di van den Beuken-van Everdingen et al. (4) rappresenta un reale passo in avanti nell'identificazione delle caratteristiche di prevalenza del dolore oncologico in generale e nelle sottopopolazioni di pazienti in diversa fase di malattia. I criteri di qualità utilizzati per valutare gli studi di prevalenza erano rappresentati da: a) campione dello studio rappresentativo della popolazione oggetto del problema e del trattamento; b) criteri di qualità dei dati; c) definizione di prevalenza del dolore nella descrizione del metodo e dei risultati. Nella metanalisi sono stati utilizzati 52 studi. I tassi di prevalenza del dolore sono stati calcolati per 4 sottogruppi: 1) studi su pazienti dopo trattamento a scopo di guarigione: prevalenza = 33% (intervallo di confidenza [IC] 95% 21-46); 2) studi su pazienti in trattamento antitumorale: prevalenza = 59% (IC95% 44-73); 3) studi su pazienti identificati come con malattia avanzata/metastatica/terminale: prevalenza = 64% (IC95% 58-69); 4) studi su pazienti in qualunque fase di malattia: prevalenza = 53% (IC95% 44-73) (tabella 2.1). La prevalenza globale del dolore era maggiore del 50% in tutti i tipi di neoplasia; la prevalenza più elevata era presente nei pazienti con neoplasia del distretto cervico-facciale (70%; IC95% 51-88). Per definire il livello di severità del dolore veniva utilizzato l'unico studio (5) che metodologicamente ha appaiato i valori numerici con la severità e ne ha valutato l'appropriatezza, che quindi dovrebbe essere la più accurata possibile: dolore lieve = 1-4; moderato = 5-6; severo = 7-10. In realtà, nella pratica clinica i valori attribuiti ad ogni classe di severità del dolore sono vari, non esiste a tutt'oggi un consenso unanime sui valori numerici da attribuire a ciascun livello di dolore. Sono stati identificati 7 studi del primo tipo (726 pazienti), 7 del secondo (1408), 22 del terzo (9763) e 16 del quarto

(8088). Come ci si poteva aspettare, la prevalenza del dolore nel primo gruppo era significativamente inferiore a quella degli altri tre. La severità del dolore era valutata solo in 17 studi su 52; la prevalenza del dolore moderato-severo variava dal 31% al 45%, a seconda della popolazione di pazienti. La prevalenza complessiva del dolore nella malattia avanzata o metastatica (64%) era leggermente inferiore a quella riportata precedentemente, forse perché le revisioni più vecchie includevano anche rilevazioni operate da caregiver (familiari o altri). In passato non era stata identificata una categoria di pazienti “in trattamento antitumorale”, che peraltro non si differenzia molto per prevalenza del dolore (59%) dal terzo gruppo relativo ai pazienti in fase avanzata. È verosimile che fra i due gruppi vi siano sovrapposizioni notevoli per quanto riguarda le condizioni cliniche dei pazienti.

Tabella 2.1: Prevalenza del dolore nei pazienti oncologici: revisione sistematica ultimi 40 anni

Studi	Pazienti	Setting	Prevalenza del dolore	
			Moderato % (IC95%)	Severo %
7	756	Trattamento curativo	33 (21-46)	Non riportata
7	1408	Trattamento avanzato	59 (44-73)	36
22	9763	Fase avanzata/metastatica/terminale	64 (58-69)	45
16	8088	Popolazioni miste di tutte le precedenti	53 (43-63)	31

Van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. (ref. 4)
* IC = intervallo di confidenza.

Bibliografia

1. Bonica JJ. Treatment of cancer pain: current status and future needs. Advances in pain research and therapy. In: Proceedings of the fourth World Congress on Pain. New York: Raven Press, 1985; 589-616.
2. Hearn J, Higginson I. Cancer pain epidemiology: a systematic review. In: Bruera E, Portenoy R, eds. Cancer pain. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2003; 19-37.
3. Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M, et al. The epidemiology of cancer pain. Cancer Invest. 2005; 23:182-90.
4. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. Ann Oncol. 2007; 18:1437-49.
5. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, et al. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. Pain. 1995; 61:277-84.

3. Dolore iatrogeno in oncologia

Numerose sono le condizioni cliniche in cui una componente iatrogena può essere ipotizzata nella genesi di sindromi dolorose complesse; tra queste possono essere identificati, con intenti didattici:

- il dolore acuto e cronico post-chirurgico;
- il dolore acuto e cronico post-radioterapia;
- il dolore acuto e cronico post-chemioterapia;
- il dolore acuto e cronico da trattamenti integrati (chemio-radioterapia palliativa, chemio-radioterapia adiuvante o neoadiuvante);
- il dolore da trattamenti di supporto (iperalgisia da oppiacei, dolore da fattori di crescita ematopoietici, cefalea da anti-serotoninergici) (1).

Il dolore iatrogeno è un dolore di per sé complesso, i cui meccanismi possono così essere schematizzati:

- dolore da danno diretto a cute o mucose;
- dolore da danno/irritazione a strutture nervose periferiche;
- dolore da espansione di compartimenti ematopoietici;
- dolore da squilibrio idro-elettrolitico o scompenso metabolico (1).

Il dolore post-chirurgico

Il dolore post-chirurgico può essere distinto in dolore acuto (o dolore post-operatorio) e dolore cronico. Se le componenti del dolore acuto hanno un interesse minore per l'oncologo medico, in quanto di pertinenza strettamente chirurgico/anestesiologica, ben più importanti per la pratica clinica dell'oncologo medico sono le sindromi dolorose croniche intese quale "esito" del trattamento chirurgico, potenzialmente presenti quale concausa di aggravamento della qualità della vita del paziente con tumore nel corso di tutta la storia naturale della malattia (2).

I meccanismi attraverso cui si manifesta una sintomatologia dolorosa cronica post-chirurgica possono così essere sintetizzati:

- dolore da lesione nervosa periferica;

- dolore da trazione di strutture anatomiche (in condizioni estreme di mancanza di tessuto o cicatrizzazioni detraenti);
- dolore da intolleranza ad impianto protesico;
- dolori da sindromi aderenziali addominali;
- dolori da sacrificio di strutture anatomiche non necessariamente interessate dalla malattia tumorale.

La prevalenza del dolore cronico post-operatorio è sottostimata nella pratica clinica, esistendo numerose segnalazioni relative alle problematiche connesse al dolore neuropatico periferico da lesione di strutture nervose (sindrome da organo fantasma, sindrome da lisi nervosa periferica), ma ben poco riguardo alle problematiche secondarie alle sindromi aderenziali post-chirurgia addominale, alle intolleranze ad impianti protesici (chirurgia protesica della mammella, chirurgia protesica delle metastasi ossee, ecc.) o ai fenomeni di trazione su parenchimi e tessuti sani da fenomeni di cicatrizzazione detraente.

Il dolore cronico post-chirurgico è in genere un dolore complesso, nel quale sono contemporaneamente presenti componenti di dolore somatico e dolore neuropatico, sul quale spesso si concentra l'attenzione del paziente (che a quel dolore associa la preoccupazione per una recidiva locale della malattia) e la sottovalutazione del curante (che ritiene quel dolore inevitabilmente correlato ad una procedura terapeutica comunque indispensabile).

Dolore acuto e cronico post-radioterapia

Il dolore da radioterapia può essere distinto in dolore acuto e dolore cronico a seconda dell'intervallo della sua insorgenza rispetto al tempo radioterapico: completamente diversi sono a questo proposito sia i meccanismi patogenetici, sia le implicazioni terapeutiche:

- *Dolore acuto da radioterapia.* Le manifestazioni cliniche sono essenzialmente due: dolore secondario a fenomeni di irritazione cutanea o mucosa, dolore da esacerbazione dei fenomeni infiammatori nel trattamento palliativo delle lesioni ossee. In entrambe le manifestazioni cliniche del dolore il meccanismo patogenetico fondamentale è l'attivazione di fenomeni flogistici acuti, in ogni caso attivati dall'effetto lesivo delle radiazioni ionizzanti a carico di strutture quali cute, mucose o osso (3-4).

- *Dolore cronico da radioterapia.* I meccanismi che stanno alla base del dolore cronico da radioterapia sono legati essenzialmente ai processi di fibrosi o vasculite cronica post-attinici. Due a questo proposito le manifestazioni cliniche del dolore cronico post-radioterapia: dolore da trazione secondaria a fenomeni di fibrosi post-attinica a carico di tessuti sani (trazione su cute e mucose, mancata elasticità di organi cavi, trazione/compressione su organi cavi o strutture nervose), dolore neuropatico da vasculite cronica a carico dei vasa nervorum delle strutture nervose periferiche (1).

Dolore acuto e cronico da chemioterapia

Rappresenta uno dei capitoli più complessi della gestione degli effetti collaterali in oncologia medica. Anche nel caso dei trattamenti medici una prima distinzione può essere fatta tra dolore acuto e dolore cronico. I farmaci più di frequente responsabili di una sindrome dolorosa acuta sono illustrati nella tabella 3.1; a questo proposito alcune considerazioni meritano comunque di essere fatte.

Alcuni farmaci presentano peculiarità proprie della molecola (ad esempio il dolore neuropatico da oxaliplatino) ed altri presentano manifestazioni che sono comuni a più molecole anche molto diverse tra loro (ad esempio il danno da irritazione di parete venosa in corso di infusione); allo stesso modo, alcune strategie di trattamento presentano meccanismi di attivazione dei fenomeni dolorosi che possono essere comuni ad approcci terapeutici anche molto diversi tra loro (è il caso della mucosite, che può essere osservata in corso di trattamento con sola chemioterapia o con trattamenti chemio-radianti complementari). Un caso particolare è poi quello dei trattamenti chemioterapici a dosi sovramassimali, con sindromi dolorose correlate alla mucosite, a fenomeni di riespansione midollare o a tossicità specifiche osservate per singoli farmaci.

Fondamentali a questo proposito sono sia l'impiego di tutti i trattamenti o le strategie finalizzate alla prevenzione o al contenimento del danno acuto da chemioterapia (norme igieniche, uso di chemioprotettori, ecc.), sia un adeguato monitoraggio e trattamento della sindrome dolorosa al momento della sua manifestazione clinica.

Tabella 3.1: Principali farmaci in uso nella terapia medica dei tumori e responsabili di dolore acuto o subacuto (revisione sistematica ultimi 40 anni)

MOLECOLA
Citosina arabinoside
Interleukina 2
Interferoni
G-CSF
Topotecan
Vinorelbina
Vinblastina
Fluorouracile
Adriamicina
Clordesossadenosina
Dacarbazina
Actinomicina D
Daunorubicina
Docetaxel
Paclitaxel
Epirubicina
Etoposide
Idarubicina
Mitomicina C
Vincristina
Letrozolo
Anastrozolo
Exemestane
Pembrolizumab
Atezolizumab
Nivolumab
Zoledronato
Pamidronato
Bacillo di Calmette-Guerin
Oxaliplatino
Eritropoietina

Riguardo invece al dolore cronico da trattamenti medici antineoplastici, le manifestazioni cliniche prevalenti sono quelle di un dolore neuropatico periferico prevalentemente sensitivo. Nella tabella 3.2 sono riassunti i farmaci che più di frequente sono responsabili di un dolore cronico da terapie mediche antineoplastiche, distinguendo tra le molecole il cui danno prevalente è a carico delle strutture sensitive e molecole il cui danno è a carico sia delle strutture sensitive che di quelle motorie.

Due a questo proposito i meccanismi patogenetici alla base del dolore cronico neuropatico da farmaci antineoplastici:

- un danno citotossico diretto;
- un danno a livello microtubulare dell'assone nervoso (5-6).

Tabella 3.2: Farmaci responsabili di neuropatia periferica classificati in base al meccanismo patogenetico principale

DANNO SENSORIALE	DANNO SENSORIALE E MOTORIO
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Bortezomib ❖ Carboplatino ❖ Cisplatino ❖ Etoposide ❖ Gemcitabina ❖ Ifosfamida ❖ Interferon-α ❖ Oxaliplatino ❖ Talidomide 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Citosina arabinoside ❖ Docetaxel ❖ Paclitaxel ❖ Eporilone ❖ Vincristina ❖ Vinblastina ❖ Vinorelbina ❖ Vindesina

Senza entrare nel merito delle componenti farmacodinamiche che determinano l'effetto a livello della cellula nervosa, significativi sono comunque alcuni aspetti che meritano di essere tenuti in considerazione nella pratica clinica:

- per i farmaci a potenziale effetto neurotossico periferico esiste una correlazione diretta tra dose somministrata per singolo ciclo e danno neurologico;
- il ritmo di somministrazione può influenzare direttamente l'insorgenza dell'effetto (nel caso specifico dei taxani, il danno neurologico è maggiormente frequente nelle somministrazioni settimanali);

- esiste una correlazione positiva tra effetto tossico e dose cumulativa del farmaco;
- la presenza di comorbidità quali il diabete, le vasculopatie croniche o l'età del paziente rappresentano fattori di rischio indipendenti per la comparsa di un dolore iatrogeno;
- i trattamenti di associazione (quali ad esempio un'associazione cisplatino-taxano) rappresentano una condizione di rischio aggiuntivo con effetto tossico sinergico (1).

Dolore iatrogeno in corso di trattamento con farmaci ormonali

Uno degli aspetti più rilevanti relativi al dolore cronico in corso di terapia medica antineoplastica è poi sicuramente quello del dolore osseo ed osteo-articolare in corso di ormonoterapia con farmaci inibitori dell'aromatasi quando utilizzati da soli, o eventualmente in associazione con i farmaci inibitori delle cicline.

L'aspetto è sicuramente rilevante sia per lo spettro molto ampio dell'indicazione all'uso dei farmaci inibitori dell'aromatasi (dalla terapia ormonale adiuvante in donne in post-menopausa o in corso di terapia con LH-RH analoghi, alla terapia della malattia metastatica ormono-sensibile in monoterapia o in associazione con i farmaci inibitori delle cicline), sia per la durata dei trattamenti, in genere protratti anche per anni in corso di trattamenti adiuvanti o in pazienti *responders*.

Rilevanti a tal proposito, oltre ai trattamenti sintomatici con FANS o farmaci del II gradino della scala analgesica, tutti quegli interventi volti al mantenimento delle capacità funzionali quali un'attività fisica continuativa eventualmente guidata da professionisti degli ambiti riabilitativi o delle scienze motorie.

Dolore iatrogeno in corso di immunoterapia o farmaci a bersaglio molecolare

Poco studiato ad oggi il dolore in corso di immunoterapia o in corso di trattamento con farmaci a bersaglio molecolare. Si segnalano a tal proposito la cefalea, descritta come evento frequente in corso di immunoterapia o chemio-immunoterapia, o le poliartralgie dolorose e con limitazione funzionale, occasionalmente descritte in corso di immunoterapia. Anche in questo caso, come per il dolore osseo in corso di trattamento con farmaci inibitori dell'aromatasi, un trattamento sintomatico con farmaci del I o del II gradino associato a terapie fisiche ed attività motoria rappresenta l'approccio più di frequente raccomandato.

Dolore iatrogeno in corso di trattamento con farmaci oppiacei

Un aspetto ancora controverso relativo al dolore iatrogeno è il fenomeno dell'iperalgia osservata in corso di trattamento cronico con farmaci oppiacei; pur non essendo ancora noti i meccanismi che ne sono alla base, il fenomeno sembrerebbe essere correlato ai fenomeni della tolleranza ai farmaci oppiacei somministrati in maniera cronica, attraverso lo stimolo dei recettori NMDA spinali, l'azione della dinorfina a livello spinale, alcune anomalie nei processi di regolazione centrale dei processi di trasmissione dello stimolo nervoso, un'azione della colecistokinina a livello del sistema nervoso centrale (7-9).

Il dolore iatrogeno rappresenta un capitolo estremamente eterogeneo nell'ambito delle sindromi dolorose nel paziente oncologico. Alcuni aspetti devono essere tenuti in considerazione nella pratica clinica:

- in presenza di una sintomatologia dolorosa complessa, spesso resistente ai comuni trattamenti antalgici, una componente iatrogena deve sempre essere presa in considerazione;
- in fase diagnostica e di inquadramento del paziente, una valutazione del danno iatrogeno acuto e cronico deve essere sempre tenuta in considerazione per i potenziali risvolti assistenziali negativi che una sua non-considerazione può comportare;
- il dolore iatrogeno deve, quanto più possibile, essere evitato attraverso l'uso di protocolli volti a prevenire condizioni quali le mucositi, o attraverso l'uso di farmaci chemioprotettori (10-11);
- il dolore iatrogeno deve sempre essere trattato per i possibili effetti negativi che questa tipologia di clinica dolorosa può avere sul paziente.

Bibliografia

1. Maltoni M, Tassinari D. Il dolore iatrogeno nel paziente oncologico. In: Corli O, Apolone G, eds. Il dolore nel paziente con cancro. Riflessioni e approfondimenti dalla valutazione alle terapie. Pavia: Selecta Medica, 2008; 51-67.
2. Marchettini P, Marangoni C, Mauri E, et al. Il dolore chirurgico persistente. In: Mercadante S, eds. Il dolore. Valutazione, diagnosi e trattamento. Milano: Masson, 2006; 227-36.
3. Hoskin PJ. Radiotherapy in symptom management. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, et al., eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine (3th ed.). Oxford: Oxford University Press, 2004; 239-55.
4. Mariani G, Lozza L. Danni iatrogeni. In: Bonadonna G, Robustelli della Cuna G, Valagussa P. Medicina oncologica (8^a ed.). Milano: Elsevier-Masson, 2007; 1753-95.
5. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, et al. Diagnosis, management and evaluation of chemotherapy-induced neuropathy. *Semin Oncol.* 2006; 33:15-49.
6. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol.* 2006; 24:1633-42.
7. King T, Ossipov MH, Vanderrah TW, et al. Is paradoxical pain induced by sustained opioid exposure an unrelying mechanism of opioid antinociceptive tolerance? *Neurosignals.* 2005; 14:194-205.

8. Pud D, Cohen D, Lawental E, et al. Opioids and abnormal pain perception: new evidence from a study of chronic opioid addicts and healthy subjects. *Drug Alcohol Depend.* 2006; 82:218-23.
9. Koppert W. Opioid-induced analgesia and hyperalgesia. *Schmerz.* 2005; 19:386-90.
10. Stokman MA, Spijkervet FK, Boezen HM, et al. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of a meta-analysis. *J Dent Res.* 2006; 85:690-700.
11. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, et al. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2002; 20:2895-903.

4. Valutazione, eziopatogenesi e diagnosi del dolore

La classificazione del dolore da cancro solo recentemente ha avuto, ad opera della International Association for the Study of Pain (IASP) e della codifica ICD, un'identificazione ben precisa (ICD-11) che superasse il vecchio concetto di “dolore come malattia”, assolutamente non adatto ad un dolore con un'eziopatogenesi ben precisa, come quello da neoplasia (1). Recentemente una revisione delle classificazioni e della valutazione del dolore ha puntualizzato tutti gli aspetti maggiori dell'approccio a un tema tanto complesso (2).

Il dolore da cancro può essere presente in varie fasi della malattia neoplastica quale fattore aggravante il quadro clinico del paziente con neoplasia. I contesti clinico-assistenziali possono essere diversi, e il dolore oncologico può rappresentare:

- la prima manifestazione di una neoplasia misconosciuta;
- l'espressione di una malattia neoplastica nota, di cui rappresenta un sintomo di ripresa/progressione;
- il sintomo di accompagnamento di una malattia in fase avanzata;
- l'espressione di un danno iatrogeno (post-chirurgico, post-attinico, post-chemioterapico) (3).

Due le manifestazioni cliniche della sintomatologia dolorosa:

- dolore acuto (inteso nelle sue due manifestazioni cliniche di dolore acuto in senso stretto, ed esacerbazione acuta di sintomatologia dolorosa cronica in trattamento, o dolore episodico intenso);
- dolore cronico, quale espressione di malattia neoplastica in atto o esito di trattamento (mutilazione chirurgica, esito di trattamento chemio-radiante).

Per un inquadramento dei processi che stanno alla base del dolore da cancro può essere utilizzata una suddivisione “didattica” in tre classi:

- da effetto massa;
- come sindrome paraneoplastica;
- iatrogeno (4).

Quadri clinici correlati ad una manifestazione clinica del dolore

Il dolore da effetto massa

Numerosi sono i contesti clinici in cui il dolore da cancro è correlato ad un effetto massa da parte della neoplasia: in queste situazioni l'insorgenza della sintomatologia è principalmente correlata ai fenomeni compressivi o irritativi che la neoplasia determina a carico dei tessuti vicini e degli organi o apparati coinvolti dalla neoplasia.

Alcune tra le sindromi dolorose più di frequente correlate ad un effetto massa della neoplasia sono le seguenti:

- da metastasi ossee;
- da infiltrazione di plessi o strutture nervose;
- da ulcerazione di cute o mucose;
- da infiltrazione di strutture anatomiche quali muscoli o parenchimi;
- da ostacolo alla canalizzazione intestinale o urinaria;
- da distensione di organi parenchimatosi (5).

Il dolore come sindrome paraneoplastica

Uno degli aspetti più interessanti della ricerca di base in cure palliative e terapia del dolore è quello relativo alle possibili interrelazioni tra la malattia neoplastica e le manifestazioni cliniche del dolore. In questo contesto, numerose segnalazioni di letteratura evidenziano come un'interrelazione tra citochine prodotte dal tumore e citochine prodotte dall'ospite (in particolare dal sistema monocito-macrofagico) possa rappresentare un momento patogenetico importante nella manifestazione clinica della cachessia neoplastica o della fatigue, e come una modulazione di questo processo possa rappresentare un momento terapeutico importante (6). Anche per quanto riguarda alcune sindromi dolorose complesse è stato ipotizzato un possibile ruolo di citochine prodotte dal tumore o dal sistema monocito-macrofagico quali fattori responsabili dei fenomeni della resistenza ai farmaci analgesici o dell'iperalgia osservata in particolari condizioni cliniche in cui un effetto massa o un effetto iatrogeno possano essere esclusi o comunque possano essere secondari (5).

Il dolore iatrogeno

Numerose sono le condizioni cliniche in cui una componente iatrogena può essere ipotizzata nella genesi di diverse tipologie di dolori, che possono essere categorizzati come di seguito:

- acuto e cronico post-chirurgico;
- acuto e cronico post-radioterapia;
- acuto e cronico post-chemioterapia;
- acuto e cronico da trattamenti integrati (chemio-radioterapia palliativa, chemio-radioterapia adiuvante o neoadiuvante);
- da trattamenti di supporto (iperalgisia da oppiacei, dolore da fattori di crescita ematopoietici, cefalea da anti-serotoninergici) (6).

Dolore da cancro: inquadramento patogenetico

Se le condizioni che determinano l'insorgenza ed il mantenimento della clinica dolorosa in corso di neoplasia possono essere ascritte o all'effetto massa, o all'interrelazione tumore/ospite, o ad un danno iatrogeno o, più di frequente, ad un effetto congiunto di tutti questi fattori, le modalità fisiopatologiche attraverso cui il dolore si manifesta sono state così riportate:

- nocicettivo da invasione/ulcerazione di tessuti;
- infiammatorio, attraverso l'attivazione dei meccanismi propri della flogosi acuta;
- da spasmo della muscolatura liscia (dolore tipo "colica");
- da tensione di capsule parenchimali o fasce muscolari;
- da insufficienza d'organo;
- neuropatico periferico;
- neuropatico centrale (7-8).

Se le componenti patogenetiche del dolore da cancro possono, almeno in linea generale, essere accomunate a quelle osservate in condizioni di dolore cronico non oncologico (cosiddetto "benigno"), ciò che caratterizza il quadro clinico delle sindromi dolorose in corso di neoplasia è la complessità legata alle interrelazioni tumore/ospite ed agli esiti di trattamenti sovente tossici o mutilanti.

La contemporanea presenza di multipli meccanismi alla base della manifestazione clinica della sindrome dolorosa rende difficile discriminare le singole componenti strettamente correlate agli effetti della neoplasia e le componenti correlate ai trattamenti (7, 9-10).

Il dolore da cancro e il concetto di dolore totale

Il dolore del paziente con neoplasia è stato da più parti definito come “dolore totale”, inteso come sofferenza del paziente e della sua famiglia nel corso della malattia neoplastica (11). Nell’ambito di tale definizione intervengono sia componenti legate alla “fisicità” dei sintomi, sia componenti psicologiche, sociali e spirituali (algoritmo 1). Uno degli aspetti più complessi della valutazione di efficacia di un trattamento in cure palliative è rappresentato dal rapporto tra controllo del sintomo e qualità della vita del paziente. Senza entrare nel merito delle specifiche interrelazioni tra le due componenti, si può comunque affermare che il controllo di un sintomo (nello specifico il controllo del dolore) può essere inteso come una condizione necessaria ma non sufficiente per un miglioramento della qualità della vita del paziente, e che il controllo del dolore fisico, per quanto essenziale nella presa in carico dell’ammalato oncologico, non può comunque essere assunto quale obiettivo unico della cura del paziente. Questa, invece, dovrebbe essere impostata su una rilevazione dei bisogni del paziente/della famiglia dalla quale mettere a punto un programma interdisciplinare di assistenza, processo al quale dovrebbero contribuire in maniera integrata molteplici figure professionali e di supporto.

Fra i vari domini individuati come importanti per la valutazione del dolore oncologico, l’intensità del dolore, gli aspetti temporali (frequenza ed esacerbazioni) e gli effetti del trattamento (solievo) sono da considerarsi quelli più comunemente accettati come essenziali e quelli più comunemente inclusi negli strumenti di valutazione esistenti (12-13).

Sono state poi individuate molte altre caratteristiche del dolore utili nella diagnosi e cura del sintomo (aspetti qualitativi, interferenza con le comuni attività quotidiane, effetti collaterali dei trattamenti, componenti emotive, durata, attitudini e pregiudizi sui trattamenti, soddisfazione riguardo al trattamento), ma risulta necessario operare una scelta fra queste al fine di limitare al massimo il potenziale disagio del paziente derivante da una compilazione di questionari eccessivamente lunghi.

Per quanto concerne il riferimento temporale e le cadenze della misurazione, dati disponibili mostrano che una valutazione del dolore da cancro su un periodo di tempo superiore alla settimana può minare la validità della

misurazione stessa, mentre valutazioni giornaliere riferite alle 24 ore precedenti costituiscono misurazioni valide e affidabili.

Per un'adeguata gestione del dolore da cancro si raccomanda la misurazione dell'intensità, delle eventuali esacerbazioni del dolore e del sollievo dato dalle terapie riferita alle 24 ore precedenti; la valutazione di altri aspetti deve essere introdotta senza creare disagio al paziente.

Esiste accordo in letteratura sulla sostanziale analogia riguardo alle proprietà psicometriche di validità ed affidabilità delle tre scale unidimensionali principalmente utilizzate per la misurazione dell'intensità del dolore: la scala analogica visiva (Visual Analogue Scale, VAS), la scala numerica (Numerical Rating Scale, NRS) e la scala verbale (Verbal Rating Scale, VRS). L'uso della NRS a 11 livelli (0 = nessun dolore, 10 = peggior dolore immaginabile) per la valutazione dell'intensità del dolore può essere raccomandato sulla base delle seguenti considerazioni:

- è ben tollerata dai pazienti;
- è sensibile al cambiamento come la VAS (considerata la scala più potente per questo aspetto) (14).

In pazienti con disfunzioni cognitive si consiglia l'uso di scale verbali con un limitato numero di livelli (nessun dolore, dolore molto lieve, dolore lieve, dolore moderato, dolore forte, dolore molto forte).

Nel dolore cronico da cancro l'aspetto temporale più rilevante risulta essere la presenza di episodi di dolore più intenso, il cosiddetto "breakthrough pain" (BTCP) o dolore episodico intenso (15).

Nonostante questa sia una peculiarità ampiamente riconosciuta del dolore da cancro, a tutt'oggi manca consenso non solo nella misurazione, ma anche nella definizione del BTCP. Una consensus conference di esperti ha sottolineato come la standardizzazione nella terminologia/definizione del BTCP sia condizione necessaria per un adeguato trattamento del problema (16). Attualmente esistono due strumenti per la valutazione del BTCP: il Breakthrough Pain Questionnaire e l'Alberta Breakthrough Pain Assessment Tool, entrambi in lingua inglese e purtroppo non ancora validati nemmeno nella versione originale.

Per la valutazione delle esacerbazioni si raccomanda di misurare la presenza di picchi di dolore più intenso nelle 24 ore precedenti la rilevazione. In caso di risposta affermativa, si consiglia di approfondire la valutazione al fine di arrivare a una diagnosi di presenza o assenza di dolore episodico intenso secondo una definizione prestabilita.

È stato dimostrato che il sollievo dal dolore costituisce un aspetto distinto dalla differenza aritmetica fra le misurazioni di intensità pre e post-trattamento. Riguardo alla scala di misura da utilizzare per il sollievo, non sono emerse differenze rilevanti riguardo alle proprietà psicometriche di scale analogiche visive, scale numeriche e scale verbali. Considerazioni pratiche suggeriscono comunque di utilizzare scale verbali (ad esempio, nessun sollievo, sollievo leggero, sollievo moderato, sollievo elevato, sollievo completo) al fine di limitare la possibilità che il paziente confonda il sollievo con l'intensità del dolore.

Per la valutazione del sollievo dal dolore dato dai trattamenti si raccomanda l'utilizzo di una scala specifica che rileva l'entità del sollievo nelle 24 ore precedenti; al fine di evitare confusione per il paziente, se l'intensità del dolore è stata rilevata con una scala numerica, per il sollievo si raccomanda di utilizzare una scala di valutazione verbale (nessun sollievo, sollievo leggero, sollievo moderato, sollievo elevato, sollievo completo).

Un tema affascinante nella misurazione dei *patient reported outcomes* (PRO) riguarda la modalità di rilevarli. Infatti, trattandosi spesso di sintomi, ovvero di elementi vissuti, percepiti e riportati dai pazienti, si è tentato in passato di individuare una possibilità di rilevazione quanto più oggettivata possibile. Nel caso del dolore sono stati utilizzati diversi tipi di scale, ad esempio, come suggerito anche in queste Linee guida, le scale numeriche (NRS). Alcuni autori hanno però rilevato come una riduzione (si ponga il caso) di 2 in una NRS a 11 gradi, da 0 a 10, poteva essere molto significativa per un paziente e molto poco o per nulla per un altro. Sono stati riportati in letteratura indicatori quali: Personalized Symptom Goal (PSG), Patient Global Impression (PGI), Minimal Clinically Important Difference (MCID) (17), Personalized Pain Intensity Goal (PPIG), Personalized Pain Goal Response (PPGR) (18). Tali indicatori sono tutti basati sulla soddisfazione del paziente per i risultati raggiunti in base a quelli che si era prefissato all'inizio, e vengono poi incrociati con l'entità di una riduzione nella scala NRS del dolore o del sintomo tale che i pazienti la considerino corrispondente a un miglioramento significativo. Nella rilevazione dei PRO si è quindi, per così dire, partiti dalla soggettività, passati attraverso un'oggettività e tornati ad una soggettività.

Una tipologia particolare di persone che può essere affetta da dolore cronico è rappresentata dai “cancer survivors”. Infatti il dolore era presente tra i 12 indicatori base in una consensus sugli indicatori fondamentali per migliorare la consistenza e la qualità della ricerca in questa popolazione, insieme ad altre *patient reported outcome measures* (19). In un recente studio su 115.091 soggetti, la diagnosi di cancro (meno recente degli ultimi 2 anni) era associata a un’accreciuta adjusted odds ratio (AOR) di dolore cronico rispetto alla popolazione di controllo (30,8% vs 15,7% AOR, 1,48; IC95% 1,38-1,59). I “cancer survivors” avevano un’elevata prevalenza di dolore cronico, associato con peggiori outcome mentali, funzionali e di occupazione (20). Da tali dati si deduce la necessità di indicazioni specifiche per la gestione del dolore in questo subset di pazienti (21).

Bibliografia

1. Bennett M. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. *Pain*. 2019; 160(1):38-44.
2. Caraceni A, Shkodra M. Cancer pain assessment and classification. *Cancers*. 2019; 11:510.
3. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessel AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*. 2007; 18(9):1437-49.
4. Foley KM. Acute and chronic cancer syndromes. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, et al., eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine* (3th ed.). Oxford: Oxford University Press, 2004; 298-316.
5. Delaney A, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA, et al. Translational medicine: cancer pain mechanisms and management. *Br J Anaesth*. 2008; 101(1):87-94.
6. Associazione Italiana di Oncologia Medica (2018). *Trattamento e prevenzione della cachessia neoplastica*. Available from: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2018-trattamento-e-prevenzione-della-cachessia-neoplastica/>
7. Maltoni M, Tassinari D. Il dolore iatrogeno nel paziente oncologico. In: Corli O, Apolone G, eds. *Il dolore nel paziente con cancro. Riflessioni e approfondimenti dalla valutazione alle terapie*. Pavia: Selecta Medica, 2008; 51-67.
8. Payne R, Gonzales GR. Pathophysiology of pain in cancer and other terminal diseases. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, et al., eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine* (3th ed.). Oxford: Oxford University Press, 2004; 288-98.
9. Urch CE. Pathophysiology of cancer pain. In: Walsh D, Caraceni AT, Faisinger R, et al., eds. *Palliative medicine*. Saunders Elsevier, 2009; 1378-84.
10. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, et al. Diagnosis, management and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol*. 2006; 33(1):15-49.
11. Davis MP. What is new in neuropathic pain? *Support Care Cancer*. 2007; 15(4):363-72.
12. Shkodra M, Caraceni A. Treatment of neuropathic pain directly due to cancer: an update. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(8):1992.
13. Hjermstad MJ, Gibbins J, Haugen DF, et al. Pain assessment tools in palliative care. An urgent need for consensus. *Palliat Med*. 2008; 22:895-903.
14. Jensen M, Turner J, Romano J. What is the maximum number of levels needed in pain intensity measurement? *Pain*. 1994; 58:387-92.
15. Löhre ET, Thronæs M, Klepstad P. Breakthrough cancer pain in 2020. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2020; 14:94-9.
16. Davies AN, Elsner F, Filbet MJ, et al. Breakthrough cancer pain (BTcP) management: a review of international and national guidelines. *BMJ Support Palliat Care*. 2018; 8(3):241-9.
17. Tagami K, Kawaguchi T, Miura T, et al. The association between health-related quality of life and achievement of personalized symptom goal. *Support Care Cancer*. 2020; 28(10):4737-43.

18. Mercadante S, Adile C, Aielli F, et al. Personalized pain goals and responses in advanced cancer patients. *Pain Med.* 2020; 21:e215-e221.
19. Ramsey I, Corsini N, Hutchinson AD, et al. A core set of patient-reported outcomes for population-based cancer survivorship research: a consensus study. *J Cancer Surviv.* 2021; 15:201-12.
20. Sanford N, Sher D, Butler S, et al. Prevalence of chronic pain among cancer survivors in the United States, 2010-2017. *Cancer.* 2019; 125:4310-8.
21. Cox-Martin E, Anderson-Mellies A, Borges V, et al. Chronic pain, health-related quality of life, and employment in working-age cancer survivors. *J Cancer Surviv.* 2020; 14:179-87.

5. Barriere a un corretto trattamento del dolore

Le barriere ad un corretto trattamento del dolore sono state identificate nel corso degli anni e la “Agency for Health Care Policy and Research”, nelle sue Linee guida nazionali di pratica clinica per il trattamento del dolore da cancro, le ha classificate in tre categorie: barriere legate al sistema, barriere legate ai professionisti e barriere legate ai pazienti e ai loro familiari (1).

Fra le barriere di sistema si possono annoverare la bassa priorità data al trattamento del dolore da cancro e gli ostacoli normativi e regolatori all'utilizzo degli oppioidi per il dolore oncologico. Anche in Italia per lungo tempo si è assistito ad una confusione fra le normative atte a disincentivare l'utilizzo non terapeutico dei farmaci oppioidi e quelle deputate invece a regolamentarne l'acquisizione terapeutica. Gli stessi professionisti possono essere preoccupati e disincentivati nella prescrizione. Nel corso degli anni si è assistito comunque, nel nostro Paese, ad un progressivo percorso verso la facilitazione della prescrizione degli oppioidi (2-3).

Le barriere di sistema sono state anche categorizzate come “interne”, rappresentate ad esempio da tardivi o inadeguati programmi di interfaccia con le cure palliative, o “esterne”, costituite, come già detto, da eccessiva complicazione regolatoria. Nei Paesi in via di sviluppo le barriere di sistema possono essere relative anche agli elevati costi degli oppioidi e/o alle distanze geografiche tali da rendere difficoltosi la disponibilità e l'accesso ai trattamenti (4).

Per quanto riguarda le barriere professionali è stato riportato che esse consistono, da parte del medico, in un approccio di cura orientato esclusivamente alla malattia anziché in un modello di intervento mirato (anche) ai sintomi presentati dal paziente. Vengono inoltre descritti: carenza di formazione sull'utilizzo degli oppioidi, assenza di conoscenza e di riferimento alle Linee guida esistenti, trattamento del dolore guidato dalla prognosi del paziente e non dall'intensità del dolore, scarsa attenzione alla valutazione del dolore e mancanza di attiva ricerca del sintomo, insufficiente esperienza nella gestione del dolore, scarsa conoscenza della farmacologia degli oppioidi, delle tabelle di conversione ed equianalgesia da usare principalmente nella cosiddetta rotazione degli oppioidi, dosi e conversioni nell'uso di farmaci al bisogno, insufficiente conoscenza dell'uso appropriato dei farmaci adiuvanti, timore della comparsa e scarsa capacità nella gestione degli effetti collaterali, insufficienza nel documentare le informazioni sui farmaci utilizzati (orari, dosaggi, farmaci al bisogno, lassativi), scarsa dimestichezza con le appropriate indicazioni delle diverse vie di somministrazione (5).

Per quanto riguarda gli atteggiamenti degli oncologi nei confronti delle cure palliative e della terapia del dolore da cancro, lo studio di Cherny et al. (2003) (6) sugli oncologi europei ha riportato una serie di limiti che emergevano da una loro autovalutazione sulla propria capacità di gestire i sintomi dei pazienti in fase avanzata e di collaborare con altri professionisti della sanità. Solo il 33% dei questionari era stato restituito, a dimostrazione di un interesse apparentemente non prioritario della maggior parte degli oncologi relativamente a questi aspetti. Solo il 43% degli oncologi rispondenti era coinvolto in modo continuativo nel trattamento dei pazienti in tutte le fasi di malattia (comprese le fasi terminali), solo il 39% conduceva incontri con le famiglie dei pazienti terminali e solo l'11,8% si diceva in grado di gestire un sintomo frequente in fase avanzatissima di malattia quale il delirium. Osservazioni critiche emergevano sulla formazione conseguita in queste aree e sulla stima relativa alle percentuali di colleghi oncologi esperti nelle cure palliative. Infine, anche i livelli di collaborazione con Servizi Specialistici di Cure Palliative erano piuttosto limitati (37,8%).

Una “barriera professionale” che sta emergendo in questi ultimi anni è quella relativa al sottoutilizzo degli oppioidi per il loro effetto immunosoppressivo sia sull'immunità endogena che sull'immunoterapia, e quindi a potenziale impatto negativo sull'andamento della patologia oncologica (7). Una dettagliata analisi della problematica è qui inappropriata. Basti ricordare che i dati riportati in letteratura sono diversi o contraddittori per i diversi oppioidi (alcuni a maggiore, altri a minore, altri ad assente impatto sulla modulazione immunitaria) (8).

I setting sono troppo diversi (in assetto sperimentale, nell'uomo in volontari sani, nell'uomo in post-operatorio, nell'uomo nel dolore cronico oncologico), così come sono diversi gli outcome (fisiologici o clinici) (9). Inoltre, gli outcome clinici sono pressoché impossibili da valutare nel loro risultato “netto”, in quanto alcuni oppioidi riducono la proliferazione di linee cellulari tumorali in vitro. Infine, gli oppioidi vengono comunque somministrati in presenza di dolore moderato-severo, che è anch'esso immunosoppressivo, e quindi anche in questo caso appare difficile la valutazione “netta” tra lasciare il paziente con dolore severo e/o trattarlo con farmaci meno efficaci rispetto al trattamento con oppioidi. Lo stesso si potrebbe dire per i glicocorticoidi dati per la dispnea o la cachessia, situazioni “di per sé” a impatto sfavorevole sulla sopravvivenza, in quanto fattori prognostici negativi. Pertanto, è stato riportato un “rischio di raccomandazioni detrimentali nella gestione del dolore da cancro” di cui essere consapevoli ed accorti (10). Peraltro, dati contraddittori sono presenti anche

sull'attività pro- o anti-angiogenica e a favore o contro la proliferazione in vitro di linee cellulari tumorali da parte di diversi oppioidi (11).

Un'ulteriore concausa di barriera professionale è stato il picco di overdose da oppioidi negli Stati Uniti. Nel 2016 la morte da overdose negli USA era la causa principale di morte “accidentale”, con 65.000 morti all'anno. Nel 20-30% di pazienti che assumevano oppioidi l'uso era inappropriato, e l'8-12% sviluppava un disordine severo. Anche se gli Stati Uniti rappresentano circa il 5% della popolazione mondiale, utilizzano l'80% dell'ossicodone mondiale e il 90% di idrocodone mondiale. Le prescrizioni di oppioidi hanno avuto il loro picco nel 2012, quando sono stati effettuati 259 milioni di prescrizioni di oppioidi a uso terapeutico. Il numero di prescrizioni in quell'anno ha avuto il picco massimo ma, pur calando di circa il 20% da allora a oggi, le overdosi da oppioidi continuano a crescere, per l'aumento dell'utilizzo di oppioidi senza prescrizioni. Le overdosi da farmaci prescritti sono intorno al 30% del totale di tutti i casi di overdose. Di tutte le prescrizioni effettuate, solo l'1% arrivava dagli oncologi (12). Negli Stati Uniti, quindi, si è assistito a un'evoluzione culturale di questo tipo: inizialmente, le non prescrizioni di oppioidi terapeutici per i cosiddetti “falsi miti” della morfina; poi, una “denuncia” da parte dei terapisti del dolore e dei palliativisti di questi falsi miti e un invito all'utilizzo di oppioidi più largo possibile come segno di “civiltà” nell'affrontare il dolore. A questa inversione di rotta, ovviamente piena di ragioni ma talora aspecifica ed aculturalizzata, si è purtroppo affiancata l'inappropriata promozione pianificata e su larga scala di aziende farmaceutiche con toni e modi propri del business e non di un'informazione corretta. A un certo punto si è purtroppo assistito ad una retromarcia nella prescrizione degli oppioidi, per i dati sopra esposti, con una restrizione “di ritorno” della disponibilità di oppioidi, tanto da configurare un vero e proprio contingentamento degli oppioidi (“opioid shortage”), anche per i pazienti oncologici che ne necessitavano in modo basato sulle evidenze, con ricadute assolutamente negative sulla gestione del dolore cronico oncologico. Oggi è il momento di una nuova presa di coscienza da parte dei professionisti sui vantaggi degli oppioidi, sulla presenza di rischi nel loro utilizzo (in particolare nel trattamento del dolore cronico non oncologico), sulla differenza tra uso voluttuario, uso terapeutico e uso che da terapeutico rischia di divenire voluttuario. È quindi richiesta una “giusta” riflessione. In questo senso, la cultura dei professionisti è assolutamente un fattore fondamentale. È necessario gestire i pazienti con screening dedicati e con stratificazione per livelli di rischio di comportamenti di Non Medical

Opioid Use (NMOU) e addirittura di Substance Use Disorders (SUD) da una parte, ma anche proseguimento del ruolo di “advocacy” dei pazienti oncologici perché, quando indicato ed appropriato, possano fare uso degli oppioidi senza limitazioni inadeguate (13).

Le barriere correlate ai pazienti (e alle loro famiglie) sono state identificate e descritte

- Riluttanza a riportare il dolore nel timore di “distrarre” l’attenzione dei curanti nell’affrontare il problema vissuto come prioritario, cioè la lotta contro la malattia neoplastica.
- Dolore considerato come intrinsecamente correlato con il cancro e fatalisticamente accettato, nella convinzione che non possa essere eliminato.
- Percezione che l’ammissione di un più elevato livello di dolore corrisponda alla presa d’atto di una progressione della patologia oncologica, e conseguente atteggiamento di rimozione.
- Timore di non essere considerato un “bravo” paziente.
- Riluttanza ad assumere i farmaci antidolorifici (gli oppiacei in particolare) in seguito ai ben noti “falsi miti” sugli oppiacei stessi.
- Paura della dipendenza psicologica e/o timore di essere considerati dei tossicodipendenti.
- Timore della tolleranza, della dipendenza fisica e degli effetti collaterali.

L’insieme di questi fattori può condizionare la scelta di sopportare il dolore il più possibile, di assumere il minor numero possibile di medicine prolungando la strategia di trattamento al bisogno e rifiutando quella ad orari fissi (4-5).

Tutte queste barriere possono essere rilevate sistematicamente tramite strumenti ad hoc, quali il Barriers Questionnaire, basato sull’analisi di quattro fattori: effetti fisiologici, fatalismo, comunicazione ed effetti collaterali (14).

Dallo studio di Reid et al. (2008) (15) emerge che spesso le paure, le convinzioni e le attitudini del medico curante verso gli oppioidi influenzano grandemente l’atteggiamento dei pazienti e delle loro famiglie. Se il medico considera l’utilizzo di oppioidi un segno di morte imminente, relegandoli quindi alle fasi terminali di malattia, ritiene la morfina “l’ultima spiaggia terapeutica”, addirittura nella convinzione che il loro uso possa accelerare la morte (nonostante le schiacciante evidenze di sicurezza degli oppioidi), tali errate convinzioni

saranno trasmesse anche al paziente e ai familiari. Molti anni di educazione sanitaria hanno prodotto un risultato modesto perfino nel Regno Unito, patria delle cure palliative. Rimane tuttora vivo il problema che un elevato numero di oncologi tende ancora oggi a riservare il trattamento con oppioidi alle fasi terminali di malattia.

Una visione della gestione del dolore e delle cure palliative come opzione positiva da offrire in simultanea alle cure antineoplastiche, e non solamente collegata alle fasi terminali di malattia, necessita di essere ulteriormente promossa e diffusa (16-18).

Altri due tipi di barriere ad una corretta gestione del dolore, oltre a quelle sopra delineate, sono state di recente individuate.

In primo luogo, il meccanismo fisiopatologico. I dolori difficili, quali la componente neuropatica del dolore oncologico ed il dolore osseo da cancro (Cancer-Induced Bone Pain, CIBP), vengono trattati in altra parte delle Linee guida.

In secondo luogo è stato rilevato che le dosi di oppioidi necessarie ad alleviare il dolore sono largamente variabili da individuo a individuo, ed è stato suggerito che una predisposizione genetica del singolo individuo influenzi la risposta agli oppioidi (oltre che, come è stato dimostrato, la percezione del dolore). Vi è infatti una sia pure limitata evidenza di correlazione fra alcuni polimorfismi di geni umani e una variabilità nell'analgesia e negli effetti collaterali da oppioidi per il trattamento del dolore moderato-severo. Gli studi hanno indagato l'effetto di polimorfismi singoli in geni candidati o associati in più di un gene, sia per l'analgesia che per altri effetti da oppioidi. I geni più indagati sono quelli che codificano per il recettore mu (OPRM1 o MOR-1), per le "glicoproteine trasportatrici di oppioidi" (MDR1), per i sistemi modulatori dell'analgesia oppiacea (COMT) e per gli enzimi epatici metabolizzatori dei farmaci, in particolare in relazione alla glucuronazione della morfina ad opera della UDP-glucuroniltransferasi (UGT)2B7. Finora, comunque, dagli studi preliminari effettuati non emerge chiara evidenza che i marker genetici possano essere utilizzati per predire l'efficacia degli oppioidi o l'entità degli effetti collaterali.

Per di più, essendo improbabile l'identificazione, in ogni paziente, di un solo step biologico alterato, è possibile che un'eventuale terapia individualizzata nel singolo paziente debba essere una "multitargeted therapy", per quanto riguarda il bersaglio specifico da raggiungere a livello biomolecolare (19-20).

I motivi di difficoltoso trattamento del dolore oncologico sono sintetizzati nella tabella 5.1.

Tabella 5.1: Possibili cause di risultati insoddisfacenti nella terapia del dolore oncologico

- Barriere: operatori, pazienti e familiari, istituzioni
- Meccanismi fisiopatogenetici e modalità di comparsa:
 - componente neuropatica;
 - dolore osseo (cosiddetto “cancer-induced bone pain”, CIBP);
 - accessi dolorosi: dolore episodico intenso (DEI) (il “breakthrough cancer pain” degli autori anglosassoni)
- Variabili individuali: genetiche, ambientali

Bibliografia

1. Agency for health care policy and research. Clinical practice guideline cancer pain management. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, 1994.
2. Legge 8 febbraio 2001, n. 12. “Norme per agevolare l’impiego dei farmaci analgesici oppiacei nella terapia del dolore”. Pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 41 del 19 febbraio 2001.
3. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Ordinanza. Iscrizione temporanea di alcune composizioni medicinali nella tabella II sezione D allegata al testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope e di prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza. Firmata il 16 giugno 2009.
4. Sun VC, Borneman T, Ferrell B, et al. Overcoming barriers to cancer pain management: an institutional change model. *J Pain Symptom Manage.* 2007; 34(4):359-69.
5. Davis MP, Walsh D. Epidemiology of cancer pain and factors influencing poor pain control. *Am J Hosp Palliat Med.* 2004; 21(2):137-42.
6. Cherny NI, Catane R. European Society of Medical Oncology Taskforce on Palliative and Supportive Care. Attitudes of medical oncologists toward palliative care for patients with advanced and incurable cancer: report on a survey by the European Society of Medical Oncology Taskforce on Palliative and Supportive Care. *Cancer.* 2003; 98(11):2502-10.
7. Botticelli A, Cirillo A, Pomati G, et al. The role of opioids in cancer response to immunotherapy. *J Transl Med.* 2021; 19:119.
8. Franchi S, Moschetti G, Amodeo G, et al. Do all opioid drugs share the same immunomodulatory properties? A review from animal and human studies. *Front Immunol.* 2019; 10:2914.
9. Boland JW, Bennett MI. State of the science: opioids and survival in cancer pain management. *BMJ Support Palliat Care.* 2020; 10:379-80.
10. Maltoni M, Rossi R. Risk of detrimental recommendations for cancer pain management. *J Transl Med.* 2021; 19:160.
11. Novya DM, Nelson DV, Koyyalaguntha D, et al. Pain, opioid therapy, and survival: a needed discussion. *Pain.* 2020; e161:496-501.
12. Jones G, Bruera E, Abdi S, et al. The opioid epidemic in the United States overview, origins, and potential solutions. *Cancer.* 2018; 124:4279-86.
13. Dalal S, Bruera E. Pain management for patients with advanced cancer in the opioid epidemic era. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019; 39:24-35.
14. Gunnarsdottir S, Donovan HS, Serlin RC, et al. Patient-related barriers to pain management: the Barriers Questionnaire II (BQ-II). *Pain.* 2002; 99(3):385-96.
15. Reid CM, Gooberman-Hill R, Hanks GW. Opioid analgesics for cancer pain: symptom control for the living or comfort for the dying? A qualitative study to investigate the factors influencing the decision to accept morphine for pain caused by cancer. *Ann Oncol.* 2008; 19(1):44-8.

16. Maltoni M. Opioids, pain, and fear. *Ann Oncol.* 2008; 19(1):5-7.
17. Ferris FD, Bruera E, Cherny N, et al. Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps – from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2009; 27:3052-8.
18. Zagonel V, Cavanna L, Cetto PL, et al. Medical oncologist's role in palliative care: the AIOM's position. *Tumori.* 2009; 95(6):652-4.
19. Skorpen F, Laugsand EA, Klepstad P, et al. Variable response to opioid treatment: any genetic predictors within sight? *Palliat Med.* 2008; 22(4):310-27.
20. Klepstad P, Fladvad T, Skorpen F, et al. Influence from genetic variability on opioid use for cancer pain: a European genetic association study of 2294 cancer pain patients. *Pain.* 2011; 152(5):1139-45.

6. Ruolo palliativo e antalgico delle terapie mediche antitumorali

Lo sviluppo di nuove molecole dirette contro specifici target molecolari e l'introduzione in clinica dell'immunoterapia rendono oggi disponibili opzioni di cura anche per malati oncologici considerati fino a pochi anni fa non curabili. Un numero sempre maggiore di pazienti in fase metastatica, infatti, risulta oggi "potenzialmente" guaribile: a questi pazienti vanno pertanto offerte tutte le cure disponibili per perseguire una possibile guarigione, compreso l'arruolamento in un trial clinico.

Alla luce di ciò, il ruolo palliativo delle terapie mediche oncologiche deve essere riconsiderato. Sebbene infatti la pratica clinica registri un ruolo positivo della terapia antitumorale sul dolore causato dal tumore, non ci sono ad oggi studi controllati a conferma di questa ipotesi.

L'ESMO nel 2015 ha validato uno strumento per stratificare l'entità del beneficio clinico che emerge dagli studi registrativi con utilizzo di nuove molecole per la malattia metastatica (intento non guaritivo), inserendo tra i parametri di valutazione anche le variazioni in qualità della vita (QoL) e la valutazione della tossicità dei farmaci utilizzati (1). Purtroppo però meno del 10% degli studi registrativi riporta l'impatto sulla QoL dei nuovi farmaci, e la valutazione delle tossicità o dei sintomi correlati al tumore, compreso il dolore, non sempre viene effettuata attraverso gli strumenti più idonei, i patient reported outcomes (PROM) (2-3).

Inoltre, anche qualora gli studi valutino, attraverso strumenti validati, anche le variazioni della QoL dei pazienti in corso di trattamento, il dolore viene rilevato come una delle variabili, ma non con l'utilizzo di scale ad hoc, validate. Non ci sono pertanto dati di letteratura a supporto di un beneficio sul dolore da cancro determinato dai trattamenti oncologici ai pazienti in fase metastatica. Ciò impone di valutare sempre, per ogni paziente, l'entità del dolore e trattarlo con adeguata terapia antalgica, indipendentemente dal trattamento oncologico scelto e dalla linea di trattamento effettuato. È inoltre sempre indicato in pazienti in fase metastatica avanzata un approccio di cure simultanee per garantire il controllo sistemico dei sintomi, dolore in particolare (4).

È inoltre auspicabile che ogni nuovo studio condotto in pazienti in fase metastatica, con intento non guaritivo, utilizzi strumenti validati di misurazione delle variabili di QoL (ad esempio, EORTC-QoL-C30), le scale di valutazione del dolore e i PROM, al fine di meglio valutare l'entità complessiva del beneficio clinico dello studio rispetto alla terapia standard. Il beneficio in QoL, a parità di efficacia dei trattamenti, deve essere considerato nella scelta terapeutica (5). L'utilizzo sistematico di questi test permetterebbe di intercettare non

solo l'entità del beneficio soggettivo su più parametri, dolore compreso, del paziente, ma anche, a parità di efficacia, di far emergere l'eventuale preferenza del paziente per un trattamento rispetto ad un altro.

Bibliografia

1. Associazione Italiana di Oncologia Medica. (2021). Terapia del dolore in oncologia. Available from: <https://www.newmicro.it/eblm/buona/Aiom.pdf>
2. Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR, et al. American Society of Clinical Oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(6):755-60.
3. Sobrero A, Bruzzi P. Incremental advance or seismic shift? The need to raise the bar of efficacy for drug approval. *J Clin Oncol.* 2009; 27(35):5868-73.
4. Sobrero A, Pastorino A, Sargent D, et al. Raising the bar for antineoplastic agents: how to choose threshold values for superiority trials in advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(5):1036-43.
5. Schnipper L, Davidson N, Wollis D, et al. American Society of Clinical Oncology statement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol.* 2015; 33(23):2563-77.

7. Strategia di gestione del dolore

La strategia terapeutica che rimane tuttora una pietra miliare nel trattamento del dolore da cancro è quella proposta nel 1986 dalla WHO, la cosiddetta Analgesic Ladder (1), e alla quale le altre Linee guida prodotte da varie Agenzie e Società scientifiche fanno comunque riferimento (figura 7.1). Essa consiste nell'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e paracetamolo nel dolore lieve (farmaci del I gradino), di “oppioidi per il dolore lieve-moderato” o “oppioidi deboli” per il dolore lieve-moderato (farmaci del II gradino), associati o meno a farmaci del primo, e “oppioidi per il dolore moderato-severo” o “oppioidi forti” per il dolore moderato-severo (farmaci del III gradino), associati o meno a farmaci del I. Ciò che caratterizza gli oppioidi del II gradino (analogamente ai FANS e al paracetamolo) è la presenza dell'effetto-tetto, ossia di un dosaggio massimale di farmaco oltre il quale peggiora l'indice terapeutico in quanto, in assenza di effetto terapeutico aggiuntivo, aumentano, per contro, gli effetti collaterali.

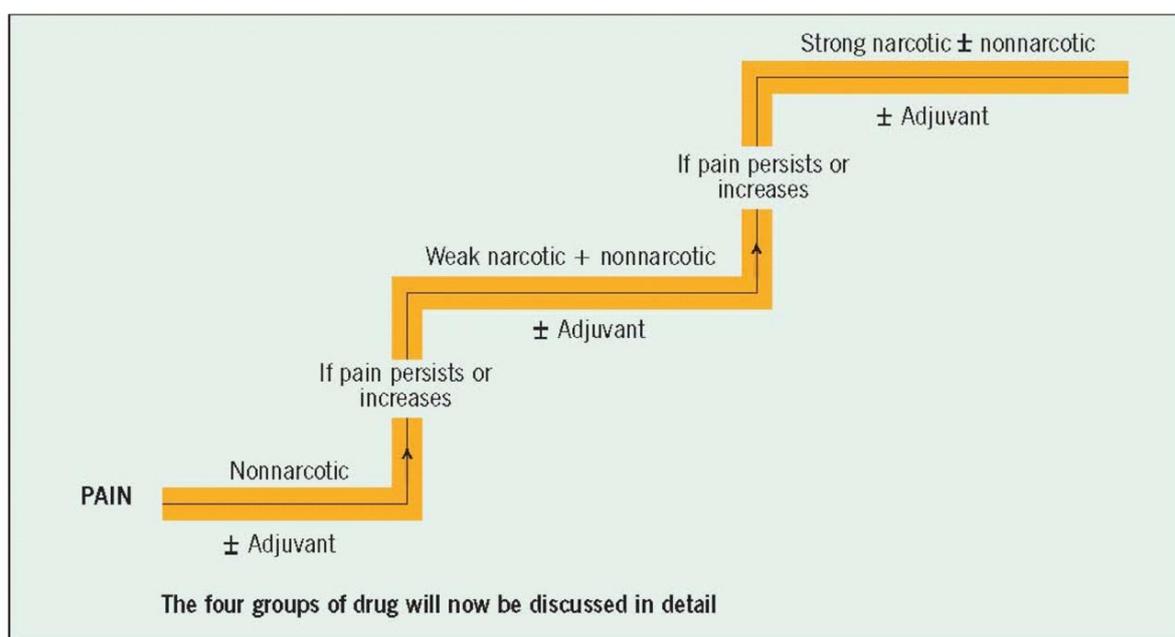
I farmaci vanno somministrati secondo alcune regole semplici e condivise:

- somministrazione a orari fissi, alla quale va necessariamente associata una previsione di necessità di somministrazione al bisogno;
- per bocca: questa seconda indicazione può essere intesa in senso letterale, o nell'accezione “nella modalità meno invasiva e più accettabile per il paziente”; in questo senso troverebbero spazio le formulazioni transdermiche, che alla luce di una recente revisione di letteratura sarebbero vantaggiose rispetto alla via orale in termini di alcuni effetti collaterali e di preferenza per il paziente (2);
- individualizzata (mirare le dosi in base alle caratteristiche del paziente fino alla dose minima efficace);
- con attenzione ai dettagli (dettagliare dosi, orari, effetti collaterali).

Nel corso degli anni sono state effettuate alcune osservazioni critiche alla scala WHO, e la stessa WHO ha identificato del tutto recentemente aree passibili di ulteriori verifiche scientifiche (3). In primo luogo, se ne è stigmatizzato l'utilizzo schematicamente “progressivo”: secondo questa prospettiva critica, un paziente che si presenti con dolore severo non necessariamente deve “passare” sequenzialmente attraverso tutti e tre i gradini, ma è stato suggerito che possa assumere farmaci del II e III gradino fin dall'esordio, a dosaggi opportuni, in base all'intensità del dolore (4-5). Un attacco ancora più radicale portato alla strategia nel suo complesso è

rappresentato dall'accusa di essere costruita solo in base all'intensità del dolore e non ai meccanismi patogenetici dai quali è provocato (6). Bisogna affermare, però, che tale critica non appare del tutto fondata, in quanto la scala prevede, in ciascun gradino della stessa, il possibile utilizzo di farmaci adiuvanti proprio in funzione del meccanismo doloroso sottostante. I farmaci adiuvanti sono definiti come “farmaci non specificamente analgesici ma che, nel contesto del dolore da cancro, possono contribuire all'ottenimento di una riduzione del dolore” (ad esempio anticonvulsivanti, antidepressivi, corticosteroidi): essi possono essere associati ai farmaci di tutti e tre i gradini della scala analgesica.

Figura 7.1: La scala analgesica OMS a tre gradini nella sua formulazione originale



Oggi si tende a completare la scala con ulteriori due step, quello relativo al cambio di oppioide e/o di via di somministrazione non invasiva (transdermica, sottocutanea, endovenosa) e quello, indicato in una percentuale che si aggira intorno al 2,7-5,4% di pazienti (7), relativo ad approcci antalgici invasivi, attraverso interventi di neurolesione o neuromodulazione (figura 7.2). Il cambio di via non-invasiva e/o di oppioide sono stati descritti come necessari in una maggioranza di pazienti, fino all'80% dei pazienti sottoposti a trattamento antidolorifico, fra cui la sottopopolazione con dolore difficile, che rappresenta il 10-15% del totale, con un risultato positivo in più del 50% in una recente revisione di letteratura (8).

Nel 2012 è stato pubblicato l'aggiornamento delle Linee guida EAPC sull'utilizzo degli oppioidi nel dolore da cancro. La strategia di base rimane quella relativa alla WHO, ma con una serie di approfondimenti dettati dalle evidenze cliniche più recenti (9). Il dolore da cancro deve in ogni caso essere affrontato in modo multidisciplinare, sfruttando l'effetto antalgico di altri approcci (quali quello chemio-ormonoterapico) rivolti contro la neoplasia di base, le potenzialità della radioterapia esterna e della radioterapia metabolica, le indicazioni ad un trattamento radiologico interventistico e chirurgico.

Figura 7.2: Strategia terapeutica antalgica basata sulla scala analgesica a tre gradini dell'OMS



Bibliografia

1. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva: World Health Organization, 1986.
2. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med.* 2008; 11(3):492-501.
3. WHO normative guidelines on pain management: report of a Delphi study to determine the need for guidelines and to identify the number and topics of guidelines that should be developed by WHO. Geneva, 2007.
4. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized study. *J Pain Symptom Manage.* 2004; 27(5):409-16.
5. Maltoni M, Scarpi E, Modenesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer.* 2005; 13(11):888-94.
6. Ashby MA, Fleming BG, Brooksbank M, et al. Description of a mechanistic approach to pain management in advanced cancer. Preliminary report. *Pain.* 1992; 51(2):153-61.
7. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain.* 2001; 93(3):247-57.
8. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Curr Treat Rev.* 2006; 32(4):304-15.
9. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012; 13(2):e58-68.

8. Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e paracetamolo

Quesito 1. Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia con dolore di diversa eziologia sono raccomandati FANS e paracetamolo nel trattamento del dolore da cancro?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

I FANS ed il paracetamolo sono considerati parte integrante della terapia del dolore da cancro (1-2). La revisione sistematica di Derry et al. ha valutato l'efficacia analgesica dei FANS nel trattamento dei pazienti oncologici, con dolore da moderato ad intenso, includendo studi di associazione con oppioidi ed altri FANS in cieco (3). Lo studio, eseguito ad aprile 2017, è stato condotto su un campione di 949 pazienti osservati in 11 studi (8 in doppio cieco, 2 in singolo cieco e 1 aperto) in cui è stato confrontato il solo FANS, somministrato per via orale, con placebo o altro analgesico (ad esempio paracetamolo, altro FANS o un oppioide) oppure FANS somministrato per via orale associato ad un oppioide rispetto alla stessa dose di solo oppioide. Nessuno degli studi inclusi ha confrontato un FANS con placebo o FANS + oppioide con la stessa dose di solo oppioide. Ad eccezione di un unico studio che ha incluso esclusivamente pazienti con cancro osseo, tutti gli altri includevano pazienti con vari tipi di neoplasie, uno dei quali donne con cancro al seno. Laddove riportato, l'età media era dai 52 ai 70 anni (fascia di età da 30 a 89 anni). Sono stati considerati includibili tutti gli studi randomizzati condotti su pazienti maggiorenni (18 anni o più) con dolore cronico da cancro di qualsiasi intensità, di durata pari o superiore a 5 giorni, con un minimo di 25 partecipanti per gruppo di trattamento.

L'obiettivo della revisione di Derry et al. era valutare l'efficacia dei FANS orali nel dolore cronico oncologico (non post-operatorio) negli adulti e gli eventi avversi riportati durante il loro utilizzo. Gli outcome primari erano: numero di partecipanti con riduzione del dolore uguale o maggiore al 50%; uguale o maggiore al 30%; numero di partecipanti con dolore che non peggiora rispetto al lieve; numero di partecipanti con Patient Global Impression of Change (PGIC) di molto migliorato o molto molto migliorato (o formulazione equivalente; una riduzione del dolore con PGIC del 30% o superiore rispetto al basale). Gli outcome secondari, rispetto a cui nessuno studio riporta vantaggi, consideravano la qualità della vita, l'uso di farmaci di salvataggio (BTCP), la soddisfazione o preferenza del paziente, eventi avversi comuni quali effetti del trattamento sulla sonnolenza,

sull'appetito o sulla sete, il ritiro per mancanza di efficacia o per eventi avversi gravi (inclusa la morte). Dalla revisione emerge la variabilità della risposta dei pazienti alla somministrazione di FANS (3% Minotti et al. 1989; 26% Pannuti 1999; 52% Rodriguez et al. 1994; 51% Rodriguez et al. 2003), l'impossibilità di confrontare FANS vs FANS (bassa qualità di evidenza) ed un FANS con un oppioide (bassa qualità di evidenza). I principali eventi avversi evidenziati nei diversi studi erano sonnolenza (11%), perdita di appetito (14%), sete o secchezza delle fauci (15%) tra i FANS e sonnolenza (23%), anoressia (17%), secchezza delle fauci (17%) tra gli oppioidi (4).

Limiti: Durata limitata del trattamento (indirectness), non recente pubblicazione di molti articoli inclusi nella revisione (publication bias), eterogeneità del fenotipo del dolore (ad esempio dolore oncologico osseo, neuropatico e non neuropatico) e per l'alto rischio di bias presente negli studi analizzati spesso eseguiti in open-label e mono-cieco (non adeguata modalità di randomizzazione, dati sugli esiti talora incompleti).

La revisione di Magee et al. (2019) (5), il cui obiettivo era quello di valutare l'efficacia dei FANS nella gestione del dolore oncologico (FANS vs placebo, FANS vs altri FANS, FANS vs oppioidi, FANS in associazione ad oppioidi), è stata condotta su un campione di 364 pazienti osservati in 30 studi randomizzati controllati (RCT) o controllati in doppio cieco che considerano il ruolo di FANS per la gestione del dolore correlato al cancro. Le pubblicazioni sottoposte a metanalisi sono state raggruppate in base alla classificazione dei farmaci del braccio di confronto degli studi (placebo, altri FANS, analgesici oppioidi) e confrontate per: disegno dello studio, durata del trattamento, durata del follow-up, regimi di dosaggio dei farmaci, vie di somministrazione, tipologia di cancro e fenotipi di dolore. I parametri più spesso utilizzati per l'analisi sono stati: differenza di intensità del dolore sommata media (SPID), sollievo totale dal dolore medio (TOPAR), percentuale dei partecipanti che riportano un sollievo dal dolore superiore al 50%.

Tali lavori hanno mostrato risultati molto variabili. Sette studi, che includevano 509 pazienti, hanno analizzato l'efficacia dei FANS (aspirina o altri FANS tradizionali) vs placebo (nessuno studio è stato condotto con i COX2). Ognuna di tali pubblicazioni riportava dosi singole di agenti analgesici ed ha dimostrato la superiorità analgesica dei FANS rispetto al placebo (6-12) e l'equivalenza tra i diversi FANS (13-20). Nonostante 9 pubblicazioni che coinvolgono 777 partecipanti, non ci sono sufficienti dati disponibili per suggerire che un

FANS è superiore ad un altro (la maggior parte dei risultati non ha riportato differenze significative tra i farmaci indagati).

Nella valutazione dell'efficacia dei FANS rispetto agli oppioidi non è stato possibile porre considerazioni a causa dell'eterogeneità degli studi nel disegno, nella durata del follow-up e nella misurazione dei risultati.

I risultati degli 8 studi variano notevolmente (2 studi hanno rilevato vantaggio degli oppioidi, 3 studi hanno rilevato vantaggio dei FANS, i rimanenti 3 non hanno rilevato significative differenze).

Dei 5 studi che hanno valutato l'efficacia analgesica dei FANS vs FANS ed oppioidi, solo 2 hanno evidenziato che l'associazione FANS ed oppioide ha determinato un risultato superiore in efficacia analgesica o una riduzione del numero dei pazienti che escono dallo studio per analgesia inadeguata (di cui solo 1 con risultati statisticamente significativi: Moertel et al. 1974), mentre i rimanenti 3 studi non hanno mostrato alcuna differenza significativa tra i due gruppi.

Limiti: Imprecisione delle stime, lavori spesso datati (con più di 20 anni dalla pubblicazione), eterogeneità della popolazione in studio, nella natura del dolore oncologico, nella durata variabile dell'intervento (ad esempio da singola dose vs 3 settimane di studio) (indirectness).

La Bayesian Network Meta-Analysis di Huang et al. (2019), condotta su studi randomizzati controllati (RCT) che confrontano qualsiasi tipo di farmaco e/o loro combinazione nel trattamento del dolore oncologico cronico, ha analizzato un campione di 10.003 pazienti osservati in 81 RCT, per un totale di 10 classi di farmaci: placebo (23 RCT), oppioidi (classe O; 13 RCT) e le terapie combinate (classe M; 9 RCT) sono state le 3 classi più comunemente indagate (21). Sono considerati includibili tutti gli RCT condotti su pazienti con dolore da cancro con età maggiore o uguale a 18 anni e che confrontano qualsiasi strategia farmacologica sistemica (monoterapia e/o combinazione degli stessi, comprese vie di somministrazione orale, transdermica, endovenosa e sottocutanea). L'età dei pazienti inclusi variava da 25 a 71,5 anni, con un'età media di 58,4 anni, e la percentuale maschile dei partecipanti variava dal 17,1% all'86% (media del 51,7%).

La durata del follow-up variava da 6 ore a 1 anno, con una durata media di 14 giorni. L'outcome primario era l'efficacia globale riportata come odds ratio (OR). L'outcome secondario era il cambiamento nell'intensità del dolore riportato come differenza media standardizzata (SMD). La metanalisi a coppie che confronta ciascuna

classe di farmaci vs placebo ha rivelato che gli analgesici non oppioidi (classe A; OR 0,23; IC95% 0,08-0,56) erano significativamente superiori al placebo, tutte le altre classi invece erano statisticamente equivalenti. I valori OR della rete in pool indicano che analgesici non oppioidi (classe A; rete OR 0,30; 95% CrI 0,13-0,67), FANS (classe N; rete OR 0,44; 95% CrI 0,22-0,90) ed oppioidi (classe O; rete OR 0,49; 95% CrI 0,27-0,86) hanno mostrato globalmente un'efficacia significativamente superiore rispetto al placebo.

Dalla metanalisi è emerso che i FANS e gli oppioidi sono le classi di farmaci più efficaci per il controllo del dolore nel paziente oncologico. Tuttavia i risultati mostrano differenze significative nell'efficacia suggerendo che alcuni analgesici non oppioidi ed i FANS possono essere altrettanto efficaci degli oppioidi nella gestione del dolore cronico da cancro.

Limiti: Dalla network metanalisi bayesiana di Huang et al. (21) è emerso che la maggioranza degli RCT inclusi aveva un basso rischio di bias (80,2% in possesso di una valutazione complessiva di 7/12 o superiore). La suddetta metanalisi presenta diversi limiti quali l'inclusione di studi non simili e l'eterogeneità non statistica (ad esempio, differenze nei farmaci all'interno delle classi di farmaci e differenze nei contesti di studio) che sono difficili da quantificare. A tal motivo sono stati raggruppati attraverso valutazioni soggettive gli RCT nell'ipotesi che i farmaci entro ogni classe fossero abbastanza simili da giustificare il raggruppamento senza considerare la possibile eterogeneità di classe. Lo studio rileva una significativa eterogeneità (I²,50%) con diverse classi di farmaci (efficacia globale: classi A e M; intensità del dolore: classi A, C, D, M, N e O), non riscontrando alcuna eterogeneità significativa nelle singole metanalisi di rete basate sul trattamento. Sebbene l'analisi del modificatore dell'effetto abbia rivelato che l'età e la durata del follow-up hanno contribuito all'eterogeneità osservata nell'analisi di efficacia globale, è possibile che l'eterogeneità intra-classe di farmaci possa aver contribuito all'eterogeneità globale osservata nell'analisi dell'intensità del dolore. Da rilevare inoltre come 1 solo studio ha analizzato i diversi confronti tra singoli farmaci inclusi nella metanalisi di rete (o vs placebo o altro farmaco). Sebbene la valutazione del rischio di distorsione Cochrane abbia mostrato che l'80,2% degli RCT inclusi ha un basso rischio di bias, le valutazioni basate sul GRADE hanno rivelato una sospetta imprecisione in entrambe le metanalisi di rete. Includendo molti studi di piccola dimensione, in tali metanalisi si rileva un possibile rischio di sovrastima dimensionale, perché è più probabile che le riviste pubblichino studi con effetti di grandi dimensioni. Pertanto, alla luce delle suddette considerazioni, l'efficacia

di farmaci come lidocaina, pregabalin, ketorolac trometamina, ketoprofene e di associazioni quali codeina più aspirina rispetto al placebo potrebbe essere stata sopravvalutata a causa dei bias.

Bilancio beneficio/danno: Non c'è evidenza che supporti l'utilizzo dei FANS, da soli o in combinazione agli oppioidi, nei tre gradini della scala OMS del dolore; con prove di qualità molto bassa di un beneficio nel dolore oncologico moderato grave. Tuttavia, nonostante la bassa qualità dei dati, il ruolo dei FANS va considerato nelle strategie per il controllo del dolore oncologico. In conclusione, si può affermare che l'utilizzo dei FANS è potenzialmente efficace nel trattamento del dolore da cancro.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa eziologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali (3-5)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

- World Health Organization: cancer pain relief. Geneva: World Health Organization, 1986.
- Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med.* 2008; 11:492-501.
- Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; (7):CD012638.
- Wiffen PJ, Parker G, Charles M, et al. Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; (7):CD012637.
- Magee DJ, Jhanji S, Poulgiannis G, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and pain in cancer patients: a systematic review and reappraisal of the evidence. *Br J Anaesth.* 2019; 123(2):e412-e423.
- Carlson RW, Borrison RA, Sher HB, et al. A multiinstitutional evaluation of the analgesic efficacy and safety of ketorolac tromethamine, acetaminophen plus codeine, and placebo in cancer pain. *Pharmacotherapy.* 1990; 10(3):211-6.
- Staquet MJ. A double-blind study with placebo control of intramuscular ketorolac tromethamine in the treatment of cancer pain. *J Clin Pharmacol.* 1989; 29(11):1031-6.
- Stambaugh JE Jr., Drew J. The combination of ibuprofen and oxycodone/acetaminophen in the management of chronic cancer pain. *Clin Pharmacol Ther.* 1988; 44(6):665-9.
- Ventafriida V, Martino G, Mandelli V, et al. Indoprofen, a new analgesic and anti-inflammatory drug in cancer pain. *Clin Pharmacol Ther.* 1975; 17:284-9
- Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, et al. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer.* 1974; 33(6):1607-9.
- Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF. Relief of pain by oral medications: a controlled evaluation of analgesic combinations. *JAMA.* 1974; 229:55-9.
- Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, Schwartz N. Aspirin and pancreatic cancer pain. *Gastroenterology.* 1971; 60:552-3.
- Mohammadinejad P, Arya P, Esfandbod M. Celecoxib versus diclofenac in mild to moderate depression management among breast cancer patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Ann Pharmacother.* 2015; 49:953-96.

14. Rodríguez MJ, Contreras D, Gálvez R, et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain*. 2003; 104(1-2):103-10.
15. Minotti V, Betti M, Ciccarese G, et al. A double-blind study comparing two single-dose regimens of ketorolac with diclofenac in pain due to cancer. *Pharmacotherapy*. 1998; 18(3):504-8.
16. Corli O, Cozzolino A, Scaricabarozzi I, et al. Nimesulide and diclofenac in the control of cancer-related pain. Comparison between oral and rectal administration. *Drugs*. 1993; 46(Suppl 1):152-5.
17. Ventafridda V, De Conno F, Panerai A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as the first step in cancer pain therapy: double-blind, within-patient study comparing nine drugs. *J Int Med Res*. 1990; 18(1):21-9.
18. Toscani F, Gallucci M, Scaricabarozzi I. Nimesulide in the treatment of advanced cancer pain. Double-blind comparison with naproxen. *Drugs*. 1993; 46:156-8.
19. Levick S, Jacobs C, Loukas DF, et al. Naproxen sodium in treatment of bone pain due to metastatic cancer. *Pain*. 1988; 35:253-8.
20. Sacchetti G, Camera P, Rossi AP. Injectable ketoprofen vs. acetylsalicylic acid for the relief of severe cancer pain: a double-blind, crossover trial. *Drug Intell Clin Pharm*. 1984; 18:403-6.
21. Huang R, Jiang L, Cao Y, et al. Comparative efficacy of therapeutics for chronic cancer pain: a bayesian network meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2019; 37(20):1742-52.

9. Ruolo degli oppioidi

OPPIOIDI CLASSIFICATI AL II GRADINO

Quesito 2. Il trattamento del dolore da cancro lieve/moderato deve essere effettuato con oppioidi classificati al II gradino delle Linee guida della WHO come codeina o tramadolo?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*). Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi.

Gli oppioidi del II gradino sono tradizionalmente usati per il dolore moderato da cancro (1). Nella revisione sistematica Cochrane (2) di Straube et al. pubblicata nel 2014 sulla codeina da sola o in combinazione con il paracetamolo sono stati inclusi 15 studi con una popolazione totale di 721 pazienti con dolore da cancro. Di questi, 3 studi (3-5) investigavano l'associazione codeina-paracetamolo vs idrocodone + paracetamolo, tramadolo + paracetamolo e tramadolo da solo, mentre negli altri 12 studi la sola codeina era confrontata con antinfiammatori (ketorolac, acido acetilsalicilico, ibuprofene), altri oppioidi (morfina, ossicodone) o tetraidrocannabinolo. La percentuale di pazienti in trattamento con codeina che riportavano almeno il 50% di riduzione del dolore rispetto al basale (outcome principale) variava dal 100% (6) al 23% (7). Nessuno di questi studi prevedeva però un braccio con la sola codeina, impedendo di fatto di verificare se l'effetto analgesico della combinazione fosse più grande di quello della codeina usata come singolo agente. I dati disponibili indicano che la codeina è più efficace del placebo, ma con un aumento del rischio di nausea, vomito e stipsi. Rimane incertezza riguardo all'entità dell'effetto analgesico e alla sicurezza e tollerabilità a lungo termine (2).

Limiti: Rischio di distorsione (selection, performance, detection, attrition e selective reporting bias) e imprecisione (bassa numerosità campionaria).

Nella revisione sistematica Cochrane (8) di Wiffen et al. pubblicata nel 2017 sul tramadolo da solo o in combinazione con il paracetamolo sono stati inclusi 10 studi con una popolazione totale di 958 pazienti con dolore da cancro. In 1 studio (9), il tramadolo veniva confrontato con il placebo, in Bono et al. (1997) e Brema et al. (1996) (10-11) con la buprenorfina, in Rodriguez et al. (2007) (5) con codeina + paracetamolo e in 3 studi con la morfina orale (12-14). In questi ultimi studi la percentuale di pazienti in trattamento con tramadolo che riportavano almeno il 50% di riduzione del dolore rispetto al basale (outcome principale) era del 42% vs l'82% dei pazienti in terapia con morfina. Lo studio di Bandieri et al. (14), incluso nella revisione, prevedeva

il confronto tra basse dosi di morfina e oppioidi deboli (codeina + paracetamolo, tramadolo da solo, tramadolo + paracetamolo), ma dei 122 pazienti arruolati nel gruppo oppioidi deboli solo 23 pazienti ricevevano tramadolo (4 con paracetamolo, 19 da solo). In questo studio, il 47% dei pazienti nel gruppo oppioidi deboli aveva una riduzione del dolore di almeno il 30% rispetto al basale, contro l'82% dei pazienti nel gruppo morfina a basse dosi. Solo un RCT ha fornito dati diretti sugli oppioidi del II gradino e non ha mostrato differenze in efficacia tra tramadolo, codeina + paracetamolo e idrocodone + paracetamolo, sebbene il tramadolo fosse associato a più effetti collaterali (5).

Limiti: Rischio di distorsione (selection, performance, detection, attrition e selective reporting bias) e imprecisione (bassa numerosità campionaria).

Bilancio beneficio/danno: Le evidenze indicano che la codeina può ottenere buoni livelli di sollievo del dolore ed è più efficace del placebo nel trattamento del dolore da cancro, ma con maggiori effetti collaterali. Ci sono evidenze limitate e di qualità molto bassa che il tramadolo sia efficace sul sollievo del dolore in pazienti affetti da cancro.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Per i pazienti con dolore lieve-moderato o per quelli il cui dolore non è adeguatamente controllato dal paracetamolo o dai FANS dati regolarmente per OS, la somministrazione orale di un oppioide del II gradino (ad esempio codeina, tramadolo) può essere presa in considerazione (2, 8)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 3. Il trattamento del dolore da cancro lieve/moderato può essere effettuato con basse dosi di morfina o basse dosi di ossicodone?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La scala analgesica dell'OMS prevede una sequenza a gradini in base all'intensità del dolore. Dolore lieve trattato con farmaci non oppioidi (FANS e paracetamolo) al I gradino, dolore lieve-moderato con oppioidi deboli (codeina e tramadolo) al II gradino e dolore moderato-severo con oppioidi forti al III gradino. Nonostante la diffusione e l'utilizzo capillare di questa scala, alcuni autori hanno criticato questa sequenza e

in particolare l'utilità del II gradino, tant'è che in alcune Linee guida internazionali (1) si apre alla possibilità di utilizzare morfina o ossicodone a basse dosi nel trattamento del dolore oncologico da lieve a moderato sebbene l'evidenza di tale raccomandazione sia debole.

Nella pratica clinica, il II gradino della scala analgesica della WHO è spesso bypassato in favore di oppioidi forti, anche se questa strategia non è supportata da una forte evidenza scientifica. Infatti sono pochi gli studi che hanno investigato questa modalità di approccio terapeutico e, in particolare, 2 studi randomizzati e controllati che hanno arruolato 92 e 54 pazienti (15-16) utilizzando i classici tre gradini della scala OMS vs un nuovo approccio terapeutico a due gradini (omettendo il secondo) e 1 studio prospettico (17) su 110 pazienti trattati con morfina a basse dosi (10-15 mg/die). Nello studio di Marinangeli et al. (15) i pazienti trattati con il nuovo schema avevano un sollievo dal dolore significativamente migliore rispetto a quelli trattati con i classici tre gradini ($p=0,041$), così come nello studio di Maltoni et al. (16) la percentuale dei giorni con dolore peggiore ≥ 5 (22,8 vs 28,6%; $p < 0,001$) era a favore del nuovo approccio terapeutico a due gradini.

In generale questi studi hanno riportato una buona efficacia e tollerabilità, anche se i risultati sono inficiati dalla scarsa numerosità campionaria, da un potere statistico insufficiente e da anomalie nella selezione.

Uno studio randomizzato pubblicato nel 2016 da Bandieri et al. (14) su 240 pazienti con dolore moderato da cancro ha dimostrato che basse dosi di morfina orali riducono significativamente il dolore rispetto agli oppioidi deboli con una simile tollerabilità e un effetto più precoce. L'obiettivo principale era il numero di pazienti responder, definiti come pazienti con una riduzione del 20% dell'intensità del dolore rispetto al basale. L'88,2% dei pazienti nel gruppo morfina a basse dosi e il 57,7% dei pazienti nel gruppo oppioidi deboli sono stati definiti responder (odds risk 6,18; IC95% 3,12-12,24).

Un più recente studio pubblicato nel 2022 (18) ha randomizzato pazienti con dolore cronico da cancro ≥ 4 che richiedeva una terapia con un oppioide del II gradino a ricevere tramadolo o codeina o un oppioide del III gradino (morfina o ossicodone). In totale sono stati arruolati 153 pazienti (76 nel gruppo controllo e 77 nel gruppo sperimentale) dei 400 programmati in fase di pianificazione dello studio. L'outcome principale era il tempo impiegato per raggiungere un controllo stabile del dolore: nessuna differenza ($p=0,667$) è stata dimostrata tra i due gruppi. Il 53% dei pazienti che ricevevano un oppioide del II gradino ha avuto la necessità di passare a un oppioide del III gradino a causa di un'analgesia inefficace. Per quanto riguarda gli effetti

collaterali nessuna differenza è stata dimostrata, tranne che per la nausea ($p=0,009$), che è risultata meno presente nel gruppo sperimentale.

Limiti: Bassa numerosità campionaria (imprecisione), potere statistico insufficiente e selection bias.

Bilancio beneficio/danno: L'evidenza emersa da questi studi dimostra che oppioidi forti a basse dosi possono essere utilizzati in pazienti con dolore da cancro opioid-naive e che in alcuni pazienti il sollievo dal dolore potrebbe essere migliore che in quelli che lo raggiungono con i farmaci del II gradino.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Per i pazienti con dolore da lieve a moderato o per quelli il cui dolore non è adeguatamente controllato dal paracetamolo o dai FANS dati regolarmente per OS, l'utilizzo di morfina o ossicodone a basse dosi somministrati oralmente può essere preso in considerazione (15-18)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

OSSICODONE IN ASSOCIAZIONE A PARACETAMOLO

Tra i farmaci oppioidi che si possono utilizzare per il trattamento del dolore oncologico moderato-severo si registra la combinazione tra ossicodone e paracetamolo.

In commercio si trovano compresse di ossicodone a immediato rilascio a un dosaggio di 5, 10 o 20 mg combinate a una dose fissa di paracetamolo (325 mg).

Alcuni studi hanno indagato l'utilizzo di questa combinazione (1-3) dimostrandone un ottimo profilo in termini di efficacia e sicurezza. In particolare, lo studio di De Santis et al. (1) ha valutato l'efficacia della combinazione ossicodone-paracetamolo da sola (gruppo A) o insieme ad altri oppioidi forti (gruppo B) nel trattamento del dolore moderato-severo. La media dell'intensità del dolore era 3,2 NRS (IC95% 3-3,3) nel gruppo A e 2,9 NRS (IC95% 2,7-3,2) ($p=0,17$); nessuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda gli effetti collaterali.

TAPENTADOLO

Il tapentadolo è un farmaco che ripropone la combinazione dell'effetto agonista oppioide con quello di inibizione del reuptake della noradrenalina. Per le caratteristiche di dosaggio si presta a coprire un range

sovrapponibile a quello dei farmaci del II gradino e del III gradino fino a dosi moderate.

Una revisione pubblicata da Boland nel 2023 (1) ha ritrovato gli stessi studi già inseriti nella Cochrane del 2017 (2). Si tratta di 4 RCT riguardanti complessivamente 1029 pazienti. Tutti gli studi avevano lo stesso disegno a gruppi paralleli, per lo più di non inferiorità, e prevedevano una fase iniziale di titolazione seguita da una di mantenimento. Le informazioni sull'efficacia e la tollerabilità del tapentadolo che si evincono da questi studi sono limitate e di bassa qualità.

Le conclusioni degli autori sono simili in tutti i lavori, cioè è dimostrata la non inferiorità del tapentadolo rispetto al *comparator* con un miglior profilo gastroenterico, ma bisogna tener conto dei bias che potrebbero influenzare l'interpretazione dei risultati (disegno dello studio, drop out rate, limiti di inferiorità).

Nella revisione di Boland (1) viene riportato anche uno studio randomizzato sull'efficacia del tapentadolo vs la combinazione tapentadolo-duloxetina nel dolore neuropatico periferico indotto da chemioterapici che mostra la non inferiorità del tapentadolo da solo nei confronti dell'associazione dei due farmaci (3).

OPPIOIDI CLASSIFICATI AL III GRADINO

Quesito 4. Il trattamento del dolore da cancro da moderato a forte deve essere effettuato con oppioidi classificati al III gradino delle Linee guida della WHO come morfina, fentanyl, buprenorfina, ossicodone, metadone ed idromorfone?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*). Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 7 studi.

Supportano l'uso di questi oppioidi orali per il trattamento del dolore da cancro 3 revisioni sistematiche della letteratura: una sulla morfina, una sull'ossicodone e una sull'idromorfone (1-3). La revisione Cochrane di Wiffen et al. pubblicata nel 2016 (1) su un campione di 4241 pazienti osservati in 62 studi confrontava diverse formulazioni di morfina rispetto a placebo, formulazioni alternative di morfina o altri oppioidi del III gradino, avendo come obiettivo la valutazione del sollievo del dolore e dei patient reported outcome. I risultati emersi in questa revisione dimostrano che la morfina orale funziona bene nel dolore da cancro, con oltre il 90% dei pazienti con un dolore non peggiore di quello lieve, dove questo è stato riportato.

Limiti: Rischio di distorsione (performance bias) e imprecisione delle stime per bassa numerosità campionaria.

La metanalisi di Schmidt-Hansen et al. pubblicata nel 2022 (2) su un campione di 4485 pazienti osservati in 42 studi randomizzati ha mostrato una sostanziale sovrapposibilità dell'ossicodone rispetto a morfina, fentanyl transdermico e idromorfone nella valutazione dell'intensità del dolore (ossicodone-morfina: standardised mean difference (SMD) 0,18; IC95% 0,06-0,30; $I^2=96\%$. Ossicodone-fentanyl transdermico: SMD 0,02; IC95% da -0,19 a -0,24; $I^2=0\%$. Ossicodone-idromorfone: SMD -0,13; IC95% da -0,63 a -0,37; $I^2=na$).

Limiti: Rischio di distorsione (selection, performance e detection bias), imprecisione delle stime.

La revisione sistematica della Cochrane pubblicata nel 2021 (3) su un campione di 1283 pazienti osservati in 8 RCT, avente come obiettivo la valutazione dell'efficacia e della sicurezza dell'idromorfone nel trattamento del dolore da cancro, ha evidenziato un simile profilo dell'idromorfone rispetto alla morfina e all'ossicodone assunti per via orale. Intensità del dolore misurata con la VAS (media \pm SD: idromorfone 28,86 \pm 17,08; ossicodone 30,30 \pm 25,33) e con BPI (media \pm SD: idromorfone 3,5 \pm 2,9; morfina 4,3 \pm 3).

Gli effetti collaterali includono: per idromorfone-ossicodone nausea (RR 0,94; IC95% 0,67-1,32), stipsi (RR 0,94; IC95% 0,67-1,32) e vomito (RR 0,90; IC95% 0,65-1,26); per idromorfone-morfina nausea (RR 0,94; IC95% 0,66-1,34), vomito (RR 0,87; IC95% 0,58-1,31) e stipsi (RR 1,56; IC95% 1,12-2,17).

Limiti: Rischio di distorsione (performance e detection bias), imprecisione delle stime per bassa numerosità campionaria e sponsor bias.

La revisione sistematica pubblicata da Mercadante et al. nel 2018 (4) su un campione di 762 pazienti osservati in 10 studi con una popolazione di pazienti opioid-naïve o che richiedevano un oppioide del III gradino valutava l'efficacia del metadone in prima linea nel controllo del dolore da cancro. Nei 5 RCT selezionati, il metadone era confrontato con la morfina orale o con il fentanyl transdermico, mentre gli altri studi osservazionali non avevano un *comparator*.

In 2 studi il metadone è stato somministrato inizialmente a basse dosi (≤ 10 mg/die). Questi studi hanno suggerito che il metadone era efficace nel fornire analgesia e ben tollerato come primo oppioide a diverse dosi iniziali e in diverse condizioni e impostazioni. Ulteriori 5 studi erano randomizzati controllati con morfina in pazienti che avevano ricevuto oppioidi per il dolore moderato. Il metadone, confrontato con la morfina orale o con fentanyl transdermico, sia a basse dosi che a dosi relativamente più alte, ha fornito un'analgesia simile, con un profilo di effetti avversi simile e con un'escalation di dose limitata nel tempo.

Limiti: Rischio di distorsione (performance e detection bias), imprecisione delle stime per bassa numerosità campionaria ed eterogeneità dei risultati dovuta alle diverse dosi iniziali somministrate di metadone.

In una revisione della Cochrane sul fentanyl transdermico pubblicata nel 2013 (5) sono stati individuati 9 studi con 1244 pazienti randomizzati, di cui 1197 avevano dati valutabili. Nel complesso, 600 partecipanti sono stati trattati con cerotti transdermici di fentanyl, 382 con varie formulazioni di morfina, 36 con il metadone e 221 con paracetamolo + codeina. I vari studi presentavano diversi potenziali bias, compresa la mancanza di cecità, una numerosità campionaria limitata e un modo poco coerente di riportare i dati. Non sono stati confrontati i dati in un'analisi significativa per quanto riguarda gli eventi avversi quali nausea, dolori addominali, sanguinamento gastrointestinale e confusione perché possono essere attribuibili al processo di malattia di base. Gli autori concludono che la letteratura sui trial randomizzati per l'efficacia del fentanyl transdermico è limitata, ma che è un farmaco importante. La maggior parte degli studi ha arruolato meno di 100 partecipanti e non fornisce dati appropriati per una metanalisi.

Solo pochi riportavano quanti pazienti avevano un buon sollievo del dolore, ma, nei casi in cui sono stati riportati i dati, la maggioranza non ha avuto un dolore peggiore di lieve entro un periodo di tempo ragionevolmente breve. I dati indicano una riduzione significativa della stitichezza per il fentanyl transdermico rispetto alla morfina.

In una metanalisi pubblicata nel 2020 (6) sull'efficacia del fentanyl rispetto alla morfina orale, i 3 studi individuati hanno dimostrato la superiorità del fentanyl transdermico (MD 0,20; IC95% 0,03-0,37).

La metanalisi pubblicata da Naing et al. nel 2014 sulla buprenorfina (7), indipendentemente dalla modalità di somministrazione, si riferisce a un campione di 1329 pazienti osservati in 16 studi. Solo 8 studi investigavano la buprenorfina transdermica nei confronti di placebo, morfina, fentanyl TD o idromorfone.

In due studi (8-9) la “global impression of change” era significativamente differente tra la buprenorfina TD e i *comparators* (placebo o morfina) con RR 1,35 (IC95% 1,14-1,59), number-needed-to-treat (NNT) 4,9 (3,1-10,9). Due studi (10-11) valutavano la percentuale di *responders* e l'efficacia era più evidente con la buprenorfina TD 52,5 µg/h (RR 1,83; IC95% 1,12-2,99) e 70 µg/h (RR 1,87; IC95% 1,17-3).

L'incidenza della nausea è stata valutata in 2 studi (8, 12) ed è risultata essere significativamente più bassa nei

pazienti trattati con buprenorfina TD rispetto a quelli trattati con morfina (RR 0,38; IC95% 0,2-0,71).

Alle stesse conclusioni arrivano anche gli autori di una revisione pubblicata nel 2023 (13) sul ruolo della buprenorfina come oppioide di prima scelta includendo anche alcuni suggerimenti all'utilizzo di questo farmaco nei pazienti anziani e in quelli con insufficienza renale.

Limiti: Rischio di performance e detection bias e imprecisione delle stime per bassa numerosità campionaria.

Bilancio beneficio/danno: Dalle evidenze emerge come la morfina abbia la stessa efficacia di altri oppioidi del III gradino; l'ossicodone offre simili livelli di efficacia e sicurezza degli altri oppioidi del III gradino; c'è poca differenza tra idromorfone e morfina e ossicodone in termini di efficacia analgesica; il metadone mostra un profilo di efficacia e sicurezza sovrapponibile a quello di altri oppioidi del III gradino (morfina, fentanyl). Nonostante alcuni dati sull'efficacia e sul profilo degli effetti collaterali, sono ancora pochi gli studi e pochi i pazienti coinvolti per definire il ruolo della buprenorfina transdermica. Le evidenze emerse hanno una credibilità molto bassa per i limiti riportati.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Il trattamento del dolore da cancro da moderato a forte con oppioidi classificati al III gradino delle Linee guida della WHO come morfina, fentanyl, buprenorfina, ossicodone, metadone e idromorfone può essere preso in considerazione come prima opzione (1-7)	Condizionata a favore
Molto bassa	Per i pazienti che non riescono a deglutire, il fentanyl e la buprenorfina transdermici possono essere presi in considerazione come prima opzione rispetto agli oppioidi per via orale (1-7)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Ossicodone in associazione a naloxone

La combinazione di un oppioide (ossicodone) e di un antagonista dei recettori degli oppioidi è stata studiata per contrastare gli effetti gastrointestinali (soprattutto stipsi) degli oppioidi. L'efficacia di questa formulazione sulla stipsi è comprovata da diversi studi e il suo utilizzo in tale situazione sarà affrontato nel capitolo sul trattamento degli effetti collaterali da oppioidi; la sua efficacia analgesica è stata testata in uno studio randomizzato su pazienti oncologici (14). Ahmedzai et al. hanno confrontato la combinazione ossicodone/naloxone vs ossicodone da solo in 1 studio in doppio cieco su 184 pazienti con dolore moderato-

severo. I risultati finali depongono per una sovrapposibilità dei due farmaci per quando riguarda il sollievo del dolore, con un miglior profilo gastrointestinale della combinazione dei due farmaci. Le possibilità di bias sono legate alla percentuale di drop-out (28% circa) e alla presenza dello sponsor.

Anche una revisione pubblicata nel 2017 (15) sulla combinazione ossicodone-naloxone, pur comprendendo studi su popolazioni affette da diverse patologie oltre al cancro, arriva alle stesse conclusioni.

LA TITOLAZIONE DEL TRATTAMENTO INIZIALE CON OPIOIDI FORTI

Quesito 5. Nei pazienti oncologici, è indicata la titolazione del trattamento iniziale con oppioidi forti con morfina a immediato rilascio rispetto al rilascio controllato? È indicata la via orale come via di prima scelta nella titolazione dell'oppioide forte?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La pratica consolidata di utilizzare morfina orale a rilascio immediato ogni 4 ore per iniziare la somministrazione della morfina non si basa su studi clinici controllati, ma sul profilo farmacocinetico di questa formulazione ($t_{max} < 1$ h; $t_{1/2\beta}$ 2-3 ore; durata dell'effetto di circa 4 ore) (1-3).

La personalizzazione della dose di oppioidi si ottiene a partire da una dose bassa, facendo poi degli ulteriori incrementi fino al raggiungimento dell'effetto desiderato. Con l'introduzione degli oppioidi sia orali che transdermici a lento rilascio, i clinici sono stati incoraggiati inizialmente a titolare un oppioide a rilascio immediato per poi passare a una formulazione a rilascio modificato (4).

Le formulazioni a rilascio immediato sono molto più flessibili delle preparazioni a lunga durata d'azione, sia per quanto riguarda il periodo di titolazione della dose, sia quando il dolore è scarsamente controllato (4). Con l'aumento dell'utilizzo delle formulazioni a lunga durata d'azione molti professionisti hanno esplorato il loro uso all'inizio del trattamento con oppioidi per via orale nei pazienti a domicilio e hanno trovato che questo approccio funziona bene.

Una revisione sistematica della letteratura pubblicata da Klepstad et al. nel 2011 (5) ha valutato 15 studi su una popolazione di 1747 pazienti mai sottoposti a terapia con oppioidi. Sono stati identificati 13 studi osservazionali che riportavano i dati relativi a una titolazione iniziale con morfina orale (6 studi), con morfina endovena (3 studi) e con fentanyl TD (4 studi) e solo 2 studi randomizzati. Un RCT (6) ha incluso 40 pazienti

e non ha mostrato significative differenze tra titolazione con morfina orale a rilascio immediato e rilascio modificato. L'altro studio (7) era in aperto su 62 pazienti e ha dimostrato che la titolazione con la morfina per via endovenosa ha permesso un più rapido raggiungimento del controllo del dolore rispetto alla morfina orale, e che entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati.

L'aggiornamento della Cochrane del 2016 sull'uso della morfina orale nel dolore da cancro rinforza la tesi secondo cui è possibile utilizzare la morfina a rilascio modificato per titolare l'effetto analgesico (8).

Limiti: Disegno degli studi (solo 2 RCTs); 1 RCT presentava rischio di distorsione (performance bias).

Bilancio beneficio/danno: Tutte le strategie terapeutiche riscontrate dimostrano un accettabile profilo di efficacia e di sicurezza.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti oncologici la titolazione del trattamento iniziale con oppioidi forti con morfina a immediato rilascio può essere presa in considerazione come prima opzione rispetto alla morfina a rilascio controllato (5)	Condizionata a favore
√	La via orale nella scelta della titolazione dell'oppioide forte può essere presa in considerazione come prima opzione	
COI: nessun conflitto dichiarato		

L'USO DELLE VIE SOTTOCUTANEA ED ENDOVENOSA

Quesito 6. Nei pazienti oncologici, in caso di impossibilità alla somministrazione orale, è raccomandato l'uso delle vie sottocutanea ed endovenosa in alternativa alla via orale nella somministrazione degli oppiacei nel dolore da cancro?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La somministrazione parenterale di oppioidi potrebbe essere necessaria per i pazienti che non sono in grado di deglutire, per quelli con nausea e vomito o per quelli in fin di vita incapaci di assumere farmaci per via orale a causa della debolezza o della stanchezza. Una revisione sistematica della letteratura ha trovato 18 studi di confronto tra diverse vie di somministrazione per il controllo del dolore oncologico su una popolazione di 674 pazienti (1).

Sono stati presi in considerazione solo studi che mettevano a confronto due o più vie alternative di somministrazione degli oppioidi aventi come obiettivo la valutazione di efficacia e profilo degli effetti collaterali.

Quattro studi hanno confrontato l'infusione di oppioidi per via sottocutanea vs la via endovenosa, ma solo uno era di alta qualità, in doppio cieco, con 99 pazienti arruolati. Questi studi hanno dimostrato efficacia simile e tollerabilità con entrambi i tipi di somministrazione e nessuna differenza nella dose utilizzata, ma il sollievo dal dolore è stato più veloce con la via endovenosa. I risultati sono stati confermati in 4 studi in cui la somministrazione era ruotata in sequenza da endovenosa a sottocutanea. In uno di questi studi, i pazienti che avevano ricevuto dosaggi elevati del farmaco per via endovenosa avevano bisogno che la dose sottocutanea fosse aumentata. La somministrazione endovenosa è stata presa in considerazione per una titolazione rapida in caso di dolore severo non trattabile e paragonata all'infusione sottocutanea. In uno studio la titolazione per via endovenosa con 1,5 mg di morfina ogni 10 minuti è stata confrontata con la titolazione con morfina orale (5-10 mg) ogni 4 ore. Il controllo del dolore potrebbe essere raggiunto entro 1 ora con una somministrazione per via endovenosa nella maggior parte dei pazienti.

Il rapporto della potenza relativa tra morfina orale ed endovenosa nei pazienti in trattamento cronico per dolore da cancro era 2,9. Il rapporto è simile per morfina orale e sottocutanea.

L'uso di infusione endovenosa o sottocutanea di oppioidi con somministrazione controllata dal paziente è stato analizzato in pochi studi, tra cui due trial controllati non in cieco e molte serie di casi non controllate (2-7).

Limiti: La revisione include non solo RCT ma anche studi non randomizzati. Rischio di distorsione. Mancano RCT con un'adeguata sample size (imprecisione delle stime) e metodologia che confrontino "head to head" le maggiori vie alternative di somministrazione (mancanza di generalizzabilità dei risultati).

Bilancio beneficio/danno: Emergono buone evidenze sulla somministrazione per via sottocutanea di morfina o altri oppioidi in pazienti non in grado di assumere farmaci per via orale. Inoltre, l'infusione endovenosa può essere considerata quando l'infusione sottocutanea è controindicata (ad esempio, a causa di edema periferico, disturbi della coagulazione, deficit della circolazione periferica, esigenza di elevati volumi e dosi, ecc.); infine la somministrazione endovenosa può essere usata per la titolazione degli oppioidi quando è richiesto un rapido controllo del dolore.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti oncologici in caso di impossibilità alla somministrazione orale, l'uso delle vie sottocutanea ed endovenosa nella somministrazione degli oppiacei nel dolore da cancro può essere preso in considerazione come prima opzione in alternativa alla via orale (1)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

LA ROTAZIONE DEGLI OPIOIDI

Quesito 7. Nei pazienti oncologici, la rotazione degli oppioidi è raccomandata nella gestione del dolore da cancro?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Lo studio pubblicato da Schuster et al. nel 2018 (1), condotto in termini di revisione sistematica su un campione di 725 pazienti, ha rilevato 9 studi su una popolazione di pazienti con dolore da cancro in terapia con oppioidi del III gradino per via orale o transdermica che hanno un'insufficiente copertura analgesica e/o effetti collaterali intollerabili. Morfina, ossicodone, fentanyl, idromorfone e buprenorfina sono stati usati come farmaci oppioidi di prima linea, e idromorfone, buprenorfina, tapentadolo, fentanyl, morfina, ossimorfone e metadone sono stati usati come farmaci oppioidi di seconda linea. In tutti gli studi, il controllo del dolore è stato raggiunto per 14 giorni dopo ogni rotazione. Tutti gli studi hanno dimostrato un miglioramento del dolore e/o una riduzione degli effetti collaterali. Gli effetti collaterali sono stati valutati in tutti gli studi e la percentuale di pazienti con sintomi correlati agli oppioidi variava dal 25% al 90%.

Il grado di soddisfazione è stato indagato in 3 studi con un range di risposte positive che variava dal 96% al 60%. I rapporti di conversione per il raggiungimento dell'analgesia efficace descritti negli studi considerati nella revisione differiscono, in alcuni casi considerevolmente, dalle raccomandazioni prevalenti e in tutti gli studi, con l'eccezione della rotazione al metadone, dove essi erano più alti delle dosi equianalgesiche calcolate.

Una revisione sistematica della letteratura pubblicata nel 2011 comprendente 11 studi su una popolazione di 280 pazienti (2) e una revisione Cochrane (3) non hanno individuato nessuno studio randomizzato che sostenesse la pratica della rotazione degli oppioidi. Gli studi non controllati disponibili coinvolgono 679

pazienti e mostrano che la rotazione degli oppioidi è utilizzata più spesso quando il dolore non è ben controllato e gli effetti collaterali limitano l'aumento della dose rispetto a quando il dolore non è controllato, ma gli effetti collaterali sono tollerabili. La percentuale di apparente successo della rotazione varia dal 40 all'80% e la rotazione più frequente è da morfina, idromorfone o fentanyl a metadone (tabella 9.1).

Limiti: Considerevole eterogeneità degli studi in termini di metodo, endpoint (mancanza di generalizzabilità dei risultati), valutazione degli studi analizzati, alto tasso di drop-out (attrition bias).

Bilancio beneficio/danno: La rotazione degli oppioidi dovrebbe essere utilizzata in pazienti con dolore da cancro adeguatamente selezionati, poiché si può ottenere un miglioramento dell'analgesia, una riduzione degli effetti collaterali e un miglioramento della qualità della vita.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In pazienti oncologici che ricevono un oppioide del III gradino senza raggiungere un'adeguata analgesia e/o abbiano effetti collaterali severi o ingestibili, la rotazione degli oppioidi nella gestione del dolore da cancro può essere presa in considerazione (1-3)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Tabella 9.1: Dosaggi di conversione degli oppioidi

Cod* (mg)	Tram (mg)	BTDS (mcg/ora)	FTTS (mcg/ora)	Ox (mg)	Id° (mg)	Met** (mg)	Mor (mg) OS ATC	Mor (mg) SC	Mor (mg) EV	Mor (mg) PD/SA	Mor (mg) PRN OS	Mor (mg) PRN SC/EV
120	150		12	15	6		30	15	10	1,5/0,15	5	
240	300	35	25	30	12	15	60	30	20	3,0/0,3	10	5/3,3
		52,5		45	18		90	45	30	4,5/0,45	15	
		70	50	60	24	20	120	60	40	6,0/0,6	20	10/6,6
			75	90	36		180	90	60	9,9/0,9	30	
			100	120	48		240	120	80	12/1,2	40	
						30	300				50	

*Rapporto codeina/morfina basato su letteratura ed esperienza degli autori.

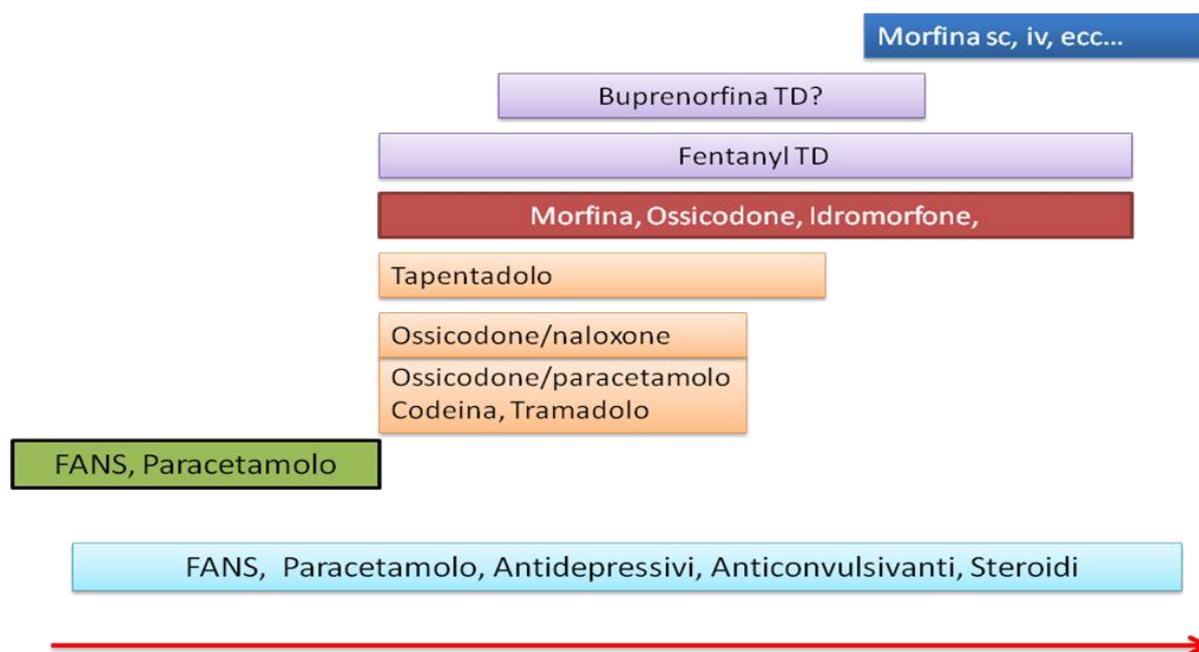
°Rapporto idromorfone/morfina su formulazione retard di idromorfone presente in Italia.

**Il rapporto morfina/metadone non è lineare, ma cambia all'aumentare della dose di morfina.

NB. Non sono stati inseriti i ROO in quanto, per il momento, non sono codificati rapporti fissi di conversione, ma resta sempre necessaria la titolazione.

Legenda: Cod = codeina; Tram = tramadolo; BTDS = buprenorfina transdermica; FTTS = fentanyl transdermico; Ox = ossicodone; Id = idromorfone; Mor = morfina; Met = metadone; ATC = *around the clock*, a orari fissi; PRN = *pro re nata*, al bisogno; OS = orale; SC = sottocutaneo; EV = endovenoso; PD = peridurale; SA = subaracnoideo.

Il ruolo dei farmaci per il trattamento del dolore da cancro



Bibliografia

OPPIOIDI CLASSIFICATI AL II GRADINO

1. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012; 13(2):e58-68.
2. Straube C, Derry S, Jackson KC, et al. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (9):CD006601.
3. Carlson RW, Borrison RA, Sher HB, et al. A multiinstitutional evaluation of the analgesic efficacy and safety of ketorolac tromethamine, acetaminophen plus codeine, and placebo in cancer pain. *Pharmacotherapy.* 1990; 10(3):211-6.
4. Rico MA, Cura MA, Harbst H, et al. Assessment of tramadol as an alternative opioid instead of codeine at the second step of the WHO analgesic scale [Evaluación de tramadol como un opioide alternativo a la codeína en el segundo peldaño de la escalera analgésica de la OMS]. *Revista de la Sociedad Española del Dolor.* 2000; 7:345-53.
5. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. *J Palliat Med.* 2007; 10(1):56-60.
6. Chen Y, Zhu W, Liang H, et al. The analgesic effect of ibuprofen-codeine sustained release tablets on postoperative and cancer pain. *Chin J Clin Rehabil.* 2003; 7(8):1290-1.
7. Noyes R Jr., Brunk SF, Avery DA, et al. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharm Therap.* 1975; 18(1):84-9.
8. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; (5):CD012508.
9. Xu JM, Song ST, Feng FY, et al. Cobrotoxin-containing analgesic compound to treat chronic moderate to severe cancer pain: results from a randomized, double-blind, cross-over study and from an open-label study. *Oncol Rep.* 2006; 16(5):1077-84.
10. Bono AV, Cuffari S. Effectiveness and tolerance of tramadol in cancer pain. A comparative study with respect to buprenorphine [Efficacité et tolérance du tramadol dans les douleurs néoplasiques. Etude comparative par rapport à la buprénorphine]. *Drugs.* 1997; 53 (Suppl 2):40-9.
11. Brema F, Pastorino G, Martini MC, et al. Oral tramadol and buprenorphine in tumour pain. An Italian multicentre trial. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1996; 16(4-5):109-16.

12. Wilder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder B, et al. Oral tramadol, a mu-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. *Ann Oncol.* 1994; 5(2):141-6.
13. Leppert W, Majkovic M. The impact of tramadol and dihydrocodeine treatment on quality of life of patients with cancer pain. *Int J Clin Pract.* 2010; 64(12):1681-7.
14. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. *J Clin Oncol.* 2016; 34(5):436-42.
15. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardi M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage.* 2004; 27(5):409-16.
16. Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer.* 2005; 13(11):888-94.
17. Mercadante S, Salvaggio L, Dardanoni G, et al. Dextropropoxyphene versus morphine in opioid-naïve cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage.* 1998; 15(2):76-81.
18. Fallon M, Dierberger K, Leng M, et al. An international, open-label, randomised trial comparing a two-step approach versus the standard three-step approach of the WHO analgesic ladder in patients with cancer. *Ann Oncol.* 2022; 33(12):1296-303.

OSSICODONE IN ASSOCIAZIONE A PARACETAMOLO

1. De Santis S, Simone MD, Mercadante S, et al. Oxycodone/acetaminophen: the tailoring combination treatment for specific clinical profile of opioid well-responsive cancer pain. *Cancer Manag Res.* 2021; 13:1747-56.
2. Natoli S, Lazzari M, Carpenedo R, et al. Retrospective evaluation of a fixed-dose combination of oxycodone and acetaminophen to manage moderate pain: the lower the better. *Adv Ther.* 2016; 33(6):1025-32.
3. Hermos JA, Young MM, Gagnon DR, et al. Characterizations of long-term oxycodone/acetaminophen prescriptions in veteran patients. *Arch Intern Med.* 2004; 164(21):2361-6.

TAPENTADOLO

1. Boland JW. Tapentadol for the management of cancer pain in adults: an update. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2023; 17(2):90-7.
2. Carmona-Bayonas A, Jiménez Fonseca P, Virizuella Echaburu J. Tapentadol for cancer pain management: a narrative review. *Pain Pract.* 2017; 17(8):1075-88.
3. Sansone P, Giaccari LG, Aurilio C, et al. Comparative efficacy of tapentadol versus tapentadol plus duloxetine in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a randomized non-inferiority clinical trial. *Cancers (Basel).* 2022; 14:4002.

OPPIOIDI CLASSIFICATI AL III GRADINO

1. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (4):CD003868.
2. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, et al. Oxycodone for cancer-related pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022; 6(6):CD003870.
3. Li Y, Ma J, Lu G, et al. Hydromorphone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 8(8):CD011108.
4. Mercadante S, Bruera E. Methadone as a first-line opioid in cancer pain management: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2018; 55(3):998-1003.
5. Hadley G, Derry S, Moore RA, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (10):CD010270.
6. Manirakiza A, Irakoze L, Manirakiza S, et al. Efficacy and safety of fentanyl compared with morphine among adult patients with cancer: a meta-analysis. *East Afr Health Res J.* 2020; 4(1):8-16.
7. Naing C, Yeoh PN, Aung K. A meta-analysis of efficacy and tolerability of buprenorphine for the relief of cancer pain. *Springerplus.* 2014; 3:87.
8. Pace MC, Passavanti MB, Grella E, et al. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. *Front Biosci.* 2007; 12:1291-9.
9. Poulain P, Denier W, Douma J, et al. Efficacy and safety of transdermal buprenorphine: a randomised, placebo-controlled trial in 289 patients with severe cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 2008; 36:117-25.
10. Bohme K, Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS) in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain Clin.* 2003; 15:193-202.
11. Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Clin Ther.* 2003; 25:150-68.
12. Wirz S, Wittmann M, Schenk M, et al. Gastrointestinal symptoms under opioid therapy: a prospective comparison

- of oral sustained-release hydromorphone, transdermal fentanyl, and transdermal buprenorphine. *Eur J Pain*. 2009; 13:737-43.
13. Chwistek M, Sherry D, Kincaid L, et al. Should buprenorphine be considered a first-line opioid for the treatment of moderate to severe cancer pain? *J Pain Symptom Manage*. 2023; 66(5):e638-e643.
 14. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, et al. A randomized, double-blind, active controlled, double-dummy, parallelgroup study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe chronic cancer pain. *Palliat Med*. 2012; 26(1):50-60.
 15. Kim ES. Oxycodone/naloxone prolonged release: a review in severe chronic pain. *Clin Drug Investig*. 2017; 37(12):1191-201.

LA TITOLAZIONE DEL TRATTAMENTO INIZIALE CON OPIOIDI FORTI

1. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012; 13(2):e58-68.
2. Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. *Pain*. 1986; 25:297-312.
3. Hoskin PJ, Hanks GW, Aherne GW, et al. The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1989; 27:499-505.
4. Hanks GW, De Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer*. 2001; 84:587-93.
5. Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC. Starting step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: dose titration: a systematic review. *Palliat Med*. 2011; 25:424-30.
6. De Conno F, Ripamonti C, Fagnoni E, et al. The MERITO Study: a multicentre trial of the analgesic effect and tolerability of normal-release oral morphine during "titration phase" in patients with cancer pain. *Palliat Med*. 2008; 22:214-21.
7. Klepstad P, Kaasa S, Jystad A, et al. Immediate or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain*. 2003; 101:193-8.
8. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (4):CD003868.

L'USO DELLE VIE SOTTOCUTANEA ED ENDOVENOSA

1. Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, et al. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: an EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med*. 2011; 25:578-96.
2. Ferrell BR, Nash CC, Warfield C. The role of patient-controlled analgesia in the management of cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1992; 7:149-54.
3. Bruera E, Brenneis C, Michaud M, et al. Patient-controlled subcutaneous hydromorphone versus continuous subcutaneous infusion for the treatment of cancer pain. *J Natl Cancer Inst*. 1988; 80:1152-4.
4. Vanier MC, Labrecque G, Lepage-Savary D, et al. Comparison of hydromorphone continuous subcutaneous infusion and basal rate subcutaneous infusion plus PCA in cancer pain: a pilot study. *Pain*. 1993; 53:27-32.
5. Citron ML, Johnston-Early A, Boyer M, et al. Patient-controlled analgesia for severe cancer pain. *Arch Intern Med*. 1986; 146:734-6.
6. Swanson G, Smith J, Bulich R, et al. Patient-controlled analgesia for chronic cancer pain in the ambulatory setting: a report of 117 patients. *J Clin Oncol*. 1989; 7:1903-8.
7. Meuret G, Jocham H. Patient-controlled analgesia (PCA) in the domiciliary care of tumour patients. *Cancer Treat Rev*. 1996; 22(suppl A):137-40.

LA ROTAZIONE DEGLI OPIOIDI

1. Schuster M, Bayer O, Heid F, et al. Opioid rotation in cancer pain treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115(9):135-42.
2. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European palliative care research collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med*. 2011; 25:494-503.
3. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3):CD004847.

10. Gestione degli effetti avversi degli oppioidi

Il trattamento degli effetti avversi degli oppioidi, insieme ad un adeguato controllo del dolore, è fondamentale per un'ottimale gestione del dolore. Analizzando i numerosi studi sugli effetti collaterali degli oppioidi sono state rilevate delle limitazioni collegate alla qualità delle prove, all'elevato rischio di bias, ai vari approcci terapeutici che aumentano la probabilità che il risultato non sia casuale, all'eterogeneità della popolazione di studio, alla modalità di reclutamento, all'allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento, alla durata del follow-up, alla misurazione degli outcome. In questo capitolo sono stati selezionati alcuni specifici effetti collaterali al fine di analizzare qualitativamente i dati presenti in letteratura a supporto dell'utilizzo di presidi farmacologici o non farmacologici nella gestione degli effetti avversi da oppioidi.

Sedazione

Quesito 8. Nei pazienti oncologici è raccomandabile l'utilizzo di psicostimolanti (metilfenidato e/o destroamfetamine) nel controllo della sedazione indotta da oppioidi?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La sedazione è un effetto collaterale frequentemente descritto all'inizio della terapia con oppioidi e tende a ridursi nel tempo per effetto della tolleranza, sebbene possa ripresentarsi in concomitanza all'aumento del dosaggio. Lo studio sperimentale comparativo di Yamamotová et al. (2016) (1), limitato da scarso numero di pazienti e breve follow-up (3 settimane), rileva che l'associazione della morfina al metilfenidato non fornisce differenze su qualità del sonno o attività quotidiana ($p=0,65$) nelle prime 2 settimane rispetto alla sola morfina; ma alla terza settimana, grazie all'effetto anti-sedativo, migliora, anche se non in modo significativo, la qualità di vita ($p=0,06$) senza alterare frequenza e intensità del dolore oppure riduce l'intensità del dolore ($p=0,02$) e la frequenza ($p=0,02$) ma non migliora la qualità di vita, fornendo risultati eterogenei. L'RTC di Yee et al. (1994) (2), esteso a 11 pazienti giovani, confronta l'uso di metilfenidato associato a morfina rispetto all'uso di destroamfetamine. In entrambi i casi si sono notati riduzione della sonnolenza e aumento dell'attività e pochi effetti avversi, ulteriori studi di qualità sono auspicabili. Gli studi in letteratura (1-10) analizzano l'utilizzo di psicostimolanti (metilfenidato o destroamfetamine) e altri approcci farmacologici (ad esempio donepezil,

inibitore dell'acetilcolinesterasi) nel controllo della sedazione indotta da oppioidi. Metilfenidato, donepezil e modafinil possono essere considerati in pazienti selezionati. Il metilfenidato è la molecola più studiata in tale disturbo e viene considerata il trattamento di prima linea (5). I risultati di studi pilota hanno rilevato che il trattamento con metilfenidato non ha avuto effetti significativi sull'intensità o sulla frequenza del dolore, tuttavia ha diminuito il peso complessivo del dolore; il trattamento combinato di oppioidi e metilfenidato ha anche mostrato effetti anti-sedazione e ha portato a un lieve miglioramento di qualità della vita dei pazienti (1-2, 5-6).

Limiti: La scarsa numerosità campionaria, il breve follow-up, l'assenza di gruppi di controllo e l'eterogeneità dei risultati degli studi sul metilfenidato di fatto diminuiscono la qualità globale desumibile dal disegno degli studi e non è escluso che il risultato possa essere influenzato dalle aspettative del paziente.

Bilancio beneficio/danno: I benefici descritti vengono in parte ridimensionati alla luce degli effetti collaterali (2) quali confusione, ansia, sindrome paranoide, euforia/umore elevato, allucinazioni e vertigini. I forti limiti nella qualità di conduzione degli studi e l'incertezza circa la diretta trasferibilità dei risultati suggeriscono che gli altri trattamenti, in particolare il donepezil, il desametazone o il droperidolo, andrebbero presi in considerazione solamente nell'ambito di protocolli di ricerca scientifica.

Pur essendo necessari ulteriori studi clinici per definire l'esatto ruolo degli psicostimolanti nel controllo della sedazione indotta da oppioidi, il loro utilizzo può essere preso in considerazione unicamente per uso off-label (1-2). Per tale motivo ad oggi non è possibile formulare una raccomandazione.

Depressione respiratoria

Quesito 9. Nei pazienti oncologici è raccomandabile l'utilizzo di antagonisti del recettore mu per il controllo della depressione respiratoria indotta dagli oppioidi?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La depressione respiratoria rappresenta un effetto avverso grave ma raro in corso di trattamento con oppioidi verso il quale, in genere, si sviluppa tolleranza. L'occasionalità dell'effetto collaterale nei pazienti con tumore e la gravità dello stesso rendono di difficile esecuzione studi clinici atti a valutare l'efficacia di approcci terapeutici sullo specifico effetto collaterale.

L'RTC di Vedrenne et al. (11) su 40 pazienti dimostra che confrontando 2 gruppi trattati con placebo vs naloxone si registra una riduzione di depressione respiratoria da morfina rispetto al placebo (2:0) e l'RTC di Lotsch et al. (12) confronta la curva della depressione respiratoria da morfina che rimane invariata se si aggiunge mosapride ($p > 0,7$) mentre si riduce con naloxone ($p = 0,001$). Ad un'analisi di letteratura alcuni trial randomizzati hanno valutato l'impatto dell'utilizzo di antagonisti del recettore mu degli oppioidi (il nalmefene e il naloxone) e di altri approcci farmacologici nel controllo della depressione respiratoria indotta da oppioidi (11, 13-15) quali il ketoprofene, la ketamina, il verapamil, la fisostigmina, il mosapride e il buspirone, i cui studi non rilevano una chiara efficacia (12).

Limiti: Imprecisione delle stime, selection, performance e detection bias.

Bilancio beneficio/danno: Il tipo, la forza e la consistenza dell'evidenza, la forte associazione dell'intervento all'outcome e il rapporto rischi/benefici, oltre che la mancanza di alternative affidabili nella pratica clinica, rendono raccomandabile il trattamento della depressione respiratoria con gli antagonisti degli oppioidi.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti oncologici l'utilizzo di farmaci antagonisti del recettore mu nel trattamento della depressione respiratoria da oppioidi dovrebbe essere preso in considerazione (11-12)	Forte a favore*
COI: nessun conflitto dichiarato		

* Situazione pragmatica suggerita da GRADE.

Delirium

Quesito 10. Nei pazienti oncologici è raccomandabile l'utilizzo di approcci farmacologici per il controllo del delirium indotto dagli oppioidi?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Nel cancro avanzato, il delirio è una sindrome multifattoriale in cui gli oppioidi causano quasi il 60% degli episodi e può essere reversibile nel 50% dei casi. L'aumento dell'uso di oppioidi ha portato al riconoscimento degli effetti neurotossici da loro indotti e allo sviluppo di farmaci efficaci per contrastare tali effetti collaterali.

Aloperidolo, altri neurolettici e benzodiazepine possono essere necessari per gestire il delirio iperattivo (16). L'approccio terapeutico primario è quello di identificare le cause reversibili del delirio. Alcune strategie terapeutiche si sono dimostrate efficaci: riduzione o sospensione del farmaco psicoattivo, rotazione degli oppioidi e idratazione sino alla sedazione ove necessario. L'alooperidolo è il farmaco più frequentemente usato e nuovi neurolettici come risperidone o olanzapina vengono testati con buoni risultati.

Ad una revisione di letteratura, il donepezil, il risperidone e l'alooperidolo sono stati valutati nel controllo del delirio indotto dagli oppioidi, mostrandosi efficaci (13).

La revisione sistematica di Lawley et al. (2017) (17) include numerosi studi osservazionali sull'utilizzo di approcci farmacologici per trattare il delirium. I risultati mostrano che l'aripiprazolo, lo switch verso il metadone, la rotazione dalla morfina al fentanyl, la somministrazione di metilfenidato e l'olanzapina sembrano migliorare lo stato di delirium.

Limiti: Rischio di performance e detection bias, imprecisione delle stime e mancanza di generalizzabilità dei risultati in quanto si tratta di evidenze desunte dalla popolazione di pazienti con disturbi psichiatrici e non dalla popolazione di pazienti in terapia cronica con oppioidi.

Bilancio beneficio/danno: Le difficoltà nell'identificare un'associazione intervento-outcome, la peculiarità del sintomo e le concause che possono contribuire a tale manifestazione nei pazienti con tumore negli stadi avanzati rendono difficile l'identificazione di una forte associazione tra un intervento e il controllo del sintomo, per cui ulteriori ricerche al fine di determinare trattamenti più efficaci e precise strategie gestionali (18) sono necessari, pur se le evidenze suggeriscono l'uso di farmaci neurolettici.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti oncologici l'utilizzo di farmaci neurolettici per il controllo del delirium da oppioidi può essere preso in considerazione (13-17)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Stipsi

Quesito 11. Nei pazienti oncologici è raccomandabile l'utilizzo profilattico di lassativi nel controllo della stipsi indotta da oppioidi?

Quesito 12. Nei pazienti oncologici sono raccomandabili gli antagonisti del recettore mu nel controllo della stipsi indotta dagli oppioidi?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 7 studi (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La stipsi rappresenta il più comune effetto collaterale da oppioidi avendo un'incidenza che varia dal 40 all'80% nelle varie casistiche (14) e può essere la causa di interruzione del trattamento analgesico con oppiacei o di una riduzione del dosaggio. I principi generali di prevenzione come l'idratazione, l'uso di dieta ricca di fibre e l'attività fisica dovrebbero essere seguiti, ma il trattamento farmacologico è spesso necessario. Tipicamente la stipsi da oppioidi (OIC) è dose-dipendente. Esiste una serie di esperienze pubblicate sull'uso di differenti lassativi (polietilene glicol, lattulosio, misrakasneham, senna, dantron e poloxamer, magnesio idrossido e liquido di paraffina, docusato) che sono stati confrontati nel controllo dell'OIC (13, 15-19). Non ci sono prove su quale lassativo fornisca il trattamento migliore.

Una revisione sistematica Cochrane ha incluso 5 studi che valutassero diversi tipi di lassativi nella gestione della stipsi da oppiacei. Considerato che venivano valutati diversi lassativi o combinazioni di lassativi non è stata prodotta una metanalisi. I risultati si sono mostrati eterogenei e nessun trattamento sembra essere da preferire rispetto ad un altro. Gli autori concludono tuttavia che questi risultati derivano da evidenze molto limitate, con dati insufficienti e trial di esigue dimensioni (18).

Un'altra revisione sistematica pubblicata nel 2018 è giunta alle medesime conclusioni (20).

Limiti: Rischio di performance e detection bias, imprecisione delle stime per bassa numerosità campionaria.

Bilancio beneficio/danno: La forte correlazione intervento-outcome e il rapporto rischi/benefici hanno di fatto giustificato il largo impiego dei lassativi nella prevenzione della stipsi da oppioidi. In particolare la combinazione di un ammorbidente e di un lassativo stimolante è generalmente raccomandata e la scelta dei lassativi deve essere fatta su base individuale. L'attuale base di prove è scarsa e sono necessarie ulteriori ricerche sulla "migliore" gestione della OIC nelle cure palliative (14).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti oncologici l'utilizzo dei lassativi nel controllo della stipsi indotta da oppioidi può essere preso in considerazione in somministrazione profilattica (18-20)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Diverse revisioni di letteratura e metanalisi e numerosi trial randomizzati hanno inoltre valutato l'efficacia degli antagonisti del recettore mu nel controllo della stipsi indotta dagli oppioidi (14, 1-35).

In particolare la revisione sistematica Cochrane (29) aggiornata al 2018 ha analizzato i dati su 1022 pazienti (8 trial) con neoplasia o in cure palliative in trattamento con antagonisti del recettore mu per la stipsi indotta da oppioidi. I risultati hanno mostrato che il metilnaltrexone rispetto al placebo aumenta la frequenza delle evacuazioni entro 24 ore (RR 2,77; IC95% 1,91-4,04).

La metanalisi di Nee et al. (2018) (26), che ha incluso 23 RCT sulla valutazione degli antagonisti dei recettori mu, 3 RCT sul lubiprostone e 1 su prucalopride, ha dimostrato che questi sono sia efficaci sia sicuri. In particolare il rischio di fallimento alla terapia sperimentale si è mostrato a vantaggio di questi farmaci, rispetto al placebo (RR 0,70; IC95% 0,64-0,75).

La metanalisi di Vijayvargiya et al. (2020) (31), che ha incluso la stessa tipologia di studi, ha mostrato che gli antagonisti del recettore mu (metilnaltrexone, naloxegol, naldemidina) possono ridurre la stipsi in maniera efficace senza inficiare l'effetto centrale antidolorifico, con un profilo favorevole di tossicità e un'ottima tolleranza.

La metanalisi di Zhang et al. (2021) (36) ha dimostrato che il metilnaltrexone è efficace rispetto al placebo nel *rescue-free bowel movement* dopo 4 ore dalla prima dose (RR 3,74; IC95% 3,02-4,62).

La network metanalisi di Sridharan et al. (2018) (30) sui diversi farmaci utilizzati per il trattamento della stipsi da oppioidi ha mostrato che il metilnaltrexone sottocutaneo è più efficace rispetto alle altre strategie di trattamento.

Limiti: Rischio di performance e detection bias, incertezza sulla trasferibilità dei dati alla popolazione target, campioni non molto ampi e follow-up limitato nel tempo (indirectness), imprecisione delle stime.

Bilancio beneficio/danno: La forte correlazione intervento-outcome e la bassa tossicità giustificano il largo utilizzo dei lassativi (28-30) in somministrazione profilattica per il trattamento della stipsi da oppioidi e, in caso di inefficacia, il ricorso agli antagonisti dei recettori mu. La risposta terapeutica nella stitichezza indotta da oppioidi si ottiene meglio con i PAMORA, il metilnaltrexone, il naloxegol e la naldemidina, che sono associati a un basso rischio di eventi avversi gravi e in Italia hanno la prescrizione a carico del SSN (nota 90). L'utilizzo dell'alvimopan nel controllo della stipsi indotta da oppioidi non è registrato nel nostro Paese e, in considerazione del rischio di infarto miocardico nell'uso prolungato, potrebbe essere preso unicamente in considerazione per brevi periodi nel paziente ospedalizzato (37-43).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti oncologici l'utilizzo di naloxone (in associazione all'ossicodone), del metilnaltrexone, della naldemidina e del naloxegol nel controllo della stipsi indotta da oppioidi può essere preso in considerazione (26, 29-31, 36)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Prurito

Quesito 13. Nei pazienti oncologici esistono trattamenti raccomandati per il prurito da oppioidi?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Diversi studi hanno analizzato gli antagonisti del recettore 5-HT₃, gli antagonisti del recettore mu e numerose altre molecole (desametasone, bupivacaina, ropivacaina, propofol, droperidolo, prometazina, gabapentina) nel controllo del prurito indotto da oppioidi (13, 44-48). L'attivazione dei recettori centrali di 5-HT₃ è uno dei meccanismi possibili nella patogenesi del prurito, oltre all'attivazione dei recettori spinali.

La revisione sistematica di Kjellberg et al. (2001) (46) sottolinea come il naloxone (NNT 3,5; RR 2,31), il naltrexone (NNT 1,7; RR 2,8), la nalbufina (NNT 4,2; RR 1,7) e il droperidolo (NNT 4,9; RR 1,71) siano efficaci nel prevenire il prurito da oppioidi, ma le dosi efficaci minime restano sconosciute. Nella metanalisi di Bonnet et al. (2008) (45) viene indicata come strategia efficace l'uso degli antagonisti dei recettori 5-HT₃

nella prevenzione del prurito neurassiale indotto da oppiacei. Rispetto al placebo, il gruppo trattato con antagonisti 5-HT3 registrava una riduzione del prurito (OR 0,44; IC95% 0,29-0,68), del numero di trattamenti aggiuntivi (OR 0,58; IC95% 0,43-0,78) e dell'intensità del prurito (IC95% 0,59-0,10; $p < 0,007$).

L'uso profilattico di ondansetron e dolasetron aiuta a ridurre l'incidenza e la gravità del prurito indotto dalla morfina intratecale (47), ma sono necessari ulteriori ampi studi randomizzati controllati per confermare questi risultati. È possibile anche suggerire la rotazione dell'oppioide (48).

Limiti: Rischio di publication bias, mancanza di generalizzabilità dei risultati.

Bilancio beneficio/danno: In assenza di stime di rilievo in caso di prurito significativo associato ad un oppioide, oltre a testare i consueti anti-istaminici, si può ruotare l'oppioide e modificare la via di somministrazione (48-49) sulla base delle nozioni farmacologiche.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti oncologici per affrontare il prurito da oppioidi possono essere presi in considerazione farmaci antistaminici, 5-HT3 antagonisti, antagonisti del recettore mu (48-49)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Nausea e vomito

Quesito 14. Nei pazienti oncologici esistono trattamenti raccomandati per il vomito da oppioidi?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La nausea e il vomito rappresentano un effetto collaterale relativamente frequente nei pazienti in terapia con oppioidi. Alcuni studi (50-51) hanno valutato la possibilità di trattare in profilassi la nausea e il vomito alla luce di alcuni fattori predittivi. Età, indice di massa corporea, indice di Karnofsky, performance status, sesso femminile, tipo di oppioide, tipo di cancro, presenza di nucleotidi SNP nel genoma sono stati associati alle differenze interindividuali di nausea e vomito tra i pazienti oncologici (51).

Kanbayashi et al. (2014) (50) hanno rilevato come il genere maschile (OR 0,429), il tumore al polmone (OR

2,049) e l'uso di steroidi (OR 0,417) siano fattori significativi sull'incidenza del vomito, dimostrando come gli steroidi potrebbero essere efficaci nella prevenzione della nausea da oppioidi.

Un RCT non ha dimostrato alcun vantaggio nella somministrazione di plocloperazina rispetto al placebo (69,5% vs 63,3% di risposta completa tra il farmaco e il placebo rispettivamente) (52).

Un altro RCT non ha mostrato alcun vantaggio dell'ondansetron e della metoclopramide rispetto al placebo nel trattamento della nausea e del vomito da oppiacei (controllo completo della nausea nel 33%, nel 48% e nel 52% dei casi rispettivamente per placebo, ondansetron e metoclopramide) (53).

Un altro RCT ha valutato l'impiego di una nuova molecola sviluppata per il controllo dell'emesi (CL-108) come prevenzione nella nausea e nel vomito indotto da oppioidi in pazienti che avevano subito un intervento odontoiatrico dimostrando una significativa riduzione dell'incidenza di nausea e vomito (54).

Una revisione sistematica (55) suggerisce che la rotazione dell'oppioide, il cambio della via di somministrazione o la somministrazione di farmaci antiemetici possono avere un effetto nel ridurre la nausea e il vomito indotti da oppiacei.

Limiti: Rischio di selection, performance e detection bias, imprecisione delle stime, non diretta trasferibilità dei risultati.

Bilancio beneficio/danno: Sono necessari ulteriori studi multicentrici per chiarire il ruolo degli antagonisti del 5-HT₃, degli antagonisti degli oppioidi e del desametasone nella popolazione di pazienti con dolore da cancro. Al momento la nostra raccomandazione è quella di utilizzare i procinetici e gli antipsicotici in prima linea (metoclopramide, domperidone e aloperidolo) e gli antagonisti serotoninergici e i cortisonici in seconda linea.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti oncologici con vomito da oppioidi l'uso di metoclopramide e aloperidolo può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (49, 50, 52-54)	Condizionata a favore
√	In seconda linea possono essere presi in considerazione gli antagonisti del recettore mu, gli antagonisti del recettore 5-HT ₃ , il desametasone, oggetto di studi eseguiti in assetti diversi, quali il vomito postoperatorio	
COI: nessun conflitto dichiarato		

Tabella 10.1: Effetti avversi potenzialmente indotti dagli oppioidi (con frequenza assai variabile)

EFFETTI GASTROINTESTINALI	Nausea, vomito, stipsi
EFFETTI AUTONOMICI	Xerostomia, ritenzione urinaria, ipotensione
EFFETTI SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE	Sedazione, allucinazioni, delirio, depressione respiratoria, mioclono, iperalgesia, sonnolenza
EFFETTI CUTANEI	Prurito, sudorazione

Tabella 10.2: Gestione degli eventi avversi indotta dagli oppioidi

SINTOMO	APPROCCIO TERAPEUTICO	QUALITÀ DEGLI STUDI	RACCOMANDAZIONI
SEDAZIONE	Farmaci psicostimolanti	Bassa	Positiva debole
DEPRESSIONE RESPIRATORIA	Antagonisti degli oppioidi	Bassa	Positiva forte
DELIRIUM	Approccio farmacologico	Molto bassa	Positiva debole
STIPSI	Lassativi	Bassa	Positiva debole
	Antagonisti del mu-recettore	Bassa	Positiva debole (naloxone e metilnaltrexone)
PRURITO	Farmaci vari	Bassa	Positiva debole
NAUSEA E VOMITO	Farmaci vari	Bassa	Positiva debole

Bibliografia

1. Yamamotová A, Rokyta JF, Šlamberová R. The effect of combined treatment of opioids with methylphenidate on nociception in rats and pain in human. *Physiol Res.* 2016; 65(Suppl 5):S567-s575.
2. Yee JD, Berde CB. Dextroamphetamine or methylphenidate as adjuvants to opioid analgesia for adolescents with cancer. *J Pain Symptom Manage.* 1994; 9(2):122-5.
3. Andrew BN, Guan N, Jaafar N. The use of methylphenidate for physical and psychological symptoms in cancer patients: a review. *Curr Drug Targets.* 2018; 19(8): 877-87.
4. Rozans M, Dreisbach A, Lertora JL, et al. Palliative uses of methylphenidate in patients with cancer: a review. *J Clin Oncol.* 2002; 20(1):335-9.
5. Reissig JE, Rybarczyk AM. Pharmacologic treatment of opioid-induced sedation in chronic pain. *Ann Pharmacother.* 2005; 39(4):727-31.
6. Wilwerding MB, Loprinzi CL, Mailliard JA, et al. A randomized, crossover evaluation of methylphenidate in cancer patients receiving strong narcotics. *Support Care Cancer.* 1995; 3(2):135-8.
7. Bruera E, Chadwick S, Brenneis C, et al. Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. *Cancer Treat Rep.* 1987; 71(1):67-70.
8. Arthur J, Hui D. Management of opioid-related adverse effects and aberrant behaviors. *Hematol Oncol Clin Nam.* 2018; 32:387-403.

9. Lawlor PG. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer: a critical literature appraisal. *Cancer*. 2002; 94(6):1936-53.
10. Slatkin NE, Rhiner M. Treatment of opiate-related sedation: utility of the cholinesterase inhibitors. *J Support Oncol*. 2003; 1(1):53-63.
11. Vedrenne JB, Esteve M, Guillaume A. Prevention by naloxone of adverse effects of epidural morphine analgesia for cancer pain. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1991; 10(2):98-103.
12. Lotsch J, Skarke C, Schneider A, et al. The 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonist mosapride does not antagonize morphine-induced respiratory depression. *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 78:278-87.
13. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *Pain*. 2003; 4(5):231-56.
14. Larkin PJ, Sykes NP, Ellershaw JE, et al. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med*. 2008; 22:796-807.
15. Tarumi Y, Wilson MP, Szafranet O, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral docusate in the management of constipation in hospice patients. *J Pain Symptom Manage*. 2013; 45(1):2-13.
16. Bruera E, Neumann CM. Management of specific symptom complexes in patients receiving palliative care. *CMAJ*. 1998; 158(13):1717-26.
17. Lawley H, Hewison A. An integrative literature review exploring the clinical management of delirium in patients with advanced cancer. *J Clin Nurs*. 2017; 26(23-24):4172-83.
18. Candy B, Jones N, Larking P, et al. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(5):CD003448.
19. Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108:1566-74.
20. Alsalimy N, Madi L, Awaisu AI. Efficacy and safety of laxatives for chronic constipation in long-term care settings: a systematic review. *J Clin Pharm Ther*. 2018; 43(5):595-605.
21. Katakami N, Harada T, Murata T, et al. Randomized phase III and extension studies of naldemedine in patients with opioid-induced constipation and cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35(34):3859-66.
22. Mesía R, Virizuola Echaburu J, Gomez J, et al. Opioid-induced constipation in oncological patients: new strategies of management. *Curr Treat Options Oncol*. 2018; 20(12):91.
23. Hale M, Wild J, Reddy J, et al. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2(8):555-64.
24. Huang L, Zhou JG, Zhang Y, et al. Opioid-induced constipation relief from fixed-ratio combination prolonged-release oxycodone/naloxone compared with oxycodone and morphine for chronic nonmalignant pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Symptom Manage*. 2017; 54(5):737-748.e733.
25. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain*. 2009; 13(1):56-64.
26. Nee J, Zakari M, Zugarman M, et al. Efficacy of treatments for opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16(10):1569-84.e1562.
27. Brenner DM, Hu Y, Datto C, et al. A randomized, multicenter, prospective, crossover, open-label study of factors associated with patient preferences for naloxegol or PEG 3350 for opioid-induced constipation. *Am J Gastroenterol*. 2018; 114(6): 954-63.
28. Candy B, Jones L, Goodman ML, et al. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (1):CD003448.
29. Candy B, Jones L, Vickerstaff M, et al. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 6(6):CD006332.
30. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Drugs for treating opioid-induced constipation: a mixed treatment comparison network meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Pain Symptom Manage*. 2018; 55(2):468-479.e461.
31. Vijayvargiya P, Camillieri M, Vijayvargiya P, et al. Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of treatments for opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 52(1):37-53.
32. Mehta N, O'Connell K, Giambone G, et al. Efficacy of methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation: a meta-analysis and systematic review. *Postgrad Med*. 2016; 128(3):282-9.
33. McNicol W, Boyce DB, Schumann R, et al. Efficacy and safety of mu-opioid antagonist in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med*. 2008; 9:634-59.
34. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol*. 2009; 7:39-46.
35. Lowenstein O, Leyendecker P, Hopp M, et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate to severe non malignant chronic pain: a randomised

- controlled trial. *Expert Opin Pharmacother.* 2009; 10(4):531-43.
36. Zhang YY, Zhou R, Gu WJ. Efficacy and safety of methylaltraxone for the treatment of opioid-induced constipation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Ther.* 2021; 10(1):165-79.
 37. Irving G, Péñzes J, Ramjattan B, et al. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial (Study SB-767905/013) of alvimopan for opioid-induced bowel dysfunction in patients with non-cancer pain. *J Pain.* 2011; 12(2):175-84.
 38. Jansen JP, Lorch D, Lagan J, et al. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial (Study SB-767905/012) of alvimopan for opioid-induced bowel dysfunction in patients with non-cancer pain. *J Pain.* 2011; 12(2):185-93.
 39. Webster L, Jansen J, Pepin J, et al. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor (PAM-OR) antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study in subjects taking opioids for chronic non-cancer pain. *Pain.* 2008; 137(2):428-40.
 40. Marderstein EL, Delaney CP. Management of postoperative ileus: focus on alvimopan. *Ther Clin Risk Manag.* 2008; 4(5):965-73.
 41. Paulson DM, Kennedy D, Doovick R, et al. Alvimopan: an oral, peripherally acting, mu-opioid receptor antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: a 21-day treatment-randomized clinical trial. *Pain.* 2005; 6(3):184-92.
 42. Wolff BG, Michelassi F, Merkin T, et al. Alvimopan, a novel, peripherally acting mu opioid antagonist: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of major abdominal surgery and postoperative ileus. *Ann Surg.* 2004; 240(4):725-8.
 43. Buchler MW, Seiler CM, Monson JRT, et al. Clinical trial: alvimopan for the management of post-operative ileus after abdominal surgery: results of an international randomized, double blind, multicentre, placebo-controlled clinical study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28(3):312-25.
 44. Jannuzzi RG. Nalbuphine for treatment of opioid-induced pruritus: a systematic review of literature. *Clin J Pain.* 2016; 32(1):87-93.
 45. Bonnet MP, Marret E, Josserand J. et al. Effect of prophylactic 5-HT3 receptor antagonists on pruritus induced by neuraxial opioids: a quantitative systematic review. *Br J Anaesth.* 2008; 101:311-9.
 46. Kjellberg F, Tramer MR. Pharmacological control of opioid induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anaesthesiol.* 2001; 18:346-57.
 47. Iatrou CA, Dragoumanis CK, Vogiatzaki TD, et al. Prophylactic intravenous ondansetron and dolasetron in intrathecal morphine-induced pruritus: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2005; 101:1516-20.
 48. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol.* 2001; 19(9):2542-54.
 49. Sande TA, Kaasa S, Klepstad P, et al. The management of opioid-induced nausea and vomiting in patients with cancer: a systematic review. *J Palliat Med.* 2019; 22(1):90-7.
 50. Kanbayashi Y, Hosokawa T. Predictive factors for nausea or vomiting in patients with cancer who receive oral oxycodone for the first time: is prophylactic medication for prevention of opioid-induced nausea or vomiting necessary? *J Palliat Med.* 2014; 17(6):683-7.
 51. Laugsand EA, Fladvad T, Skorpen F, et al. Clinical and genetic factors associated with nausea and vomiting in cancer patients receiving opioids. *Eur J Cancer.* 2011; 47(11):1682-91.
 52. Tsukuura H, Mitasaky M, Morita P, et al. Efficacy of prophylactic treatment for oxycodone-induced nausea and vomiting among patients with cancer pain (POINT): a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Oncologist.* 2018; 23(3):367-74.
 53. Hardy J, McQuade M, Albertson S, et al. A double-blind, randomised, parallel group, multinational multicentre study comparing a single dose of ondansetron 24 mg p.o. with placebo and metoclopramide 10 mg t.d.s. p.o. in the treatment of opioid-induced nausea and emesis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2002; 10(3):231-6.
 54. Zuniga JR, Pappas A, Daniels S, et al. Prevention of opioid-induced nausea and vomiting during treatment of moderate to severe acute pain: a randomized placebo-controlled trial comparing CL-108 (hydrocodone 7.5 mg/acetaminophen 325 mg/rapid-release, low-dose promethazine 12.5 mg) with conventional hydrocodone 7.5 mg/acetaminophen 325 mg. *Pain Med.* 2019; 20(12):2528-38.
 55. Sande TA, Laird B, Fallon M, et al. The management of opioid-induced nausea and vomiting in patients with cancer: a systematic review. *J Palliat Med.* 2019; 22(1):90-7.

11. Farmaci adiuvanti

Nell'ambito delle cure palliative il termine “adiuvanti” viene usato per indicare tutti i farmaci che, pur non essendo antidolorifici in senso stretto, contribuiscono in qualche modo all'efficacia del trattamento analgesico (vengono talora definiti “coanalgesici”). In questo ambito verrà trattato solo il gruppo di farmaci dotati di attività analgesica intrinseca, cioè quello degli adiuvanti analgesici proposti nel controllo di vari tipi di dolore cronico nel malato oncologico, e la loro scelta dovrà risultare da un'attenta indagine sui meccanismi alla base del dolore e da una consapevole applicazione delle conoscenze in campo farmacologico. Per la maggior parte di questi farmaci è già stata dimostrata l'utilità nel trattamento delle sindromi non neoplastiche. Le difficoltà intrinseche nell'esecuzione di studi controllati randomizzati nel dolore neuropatico da cancro hanno tradizionalmente giustificato l'accettazione e l'utilizzo di farmaci già noti per essere efficaci nelle sindromi non neoplastiche, nonostante la mancanza di dati rilevanti di alta qualità.

Linee guida standard nel malato oncologico con dolore neuropatico riportano l'uso di anticonvulsivanti ed antidepressivi, quali adiuvanti, ma vi è una carenza di studi clinici di buona qualità.

Quesito 15. Nel paziente in fase avanzata di malattia con dolore oncologico e componente neuropatica è raccomandabile un trattamento con soli farmaci adiuvanti?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text non è stato incluso alcuno studio (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

L'esperienza dei farmaci adiuvanti deriva prevalentemente dalla loro somministrazione in associazione alla terapia antalgica. Non esistono in letteratura evidenze che abbiano valutato il ruolo di farmaci adiuvanti somministrati da soli nei pazienti con dolore oncologico e componente neuropatica.

Bilancio beneficio/danno: Considerata l'assenza di evidenze e i potenziali effetti collaterali, il panel si esprime contro l'utilizzo di farmaci esclusivamente adiuvanti nel controllo del dolore oncologico.

Indicazioni per la pratica clinica

- *Nel paziente in fase avanzata di malattia con dolore oncologico e componente neuropatica un trattamento con soli farmaci adiuvanti non dovrebbe essere preso in considerazione.*

Quesito 16. Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia con dolore neuropatico è raccomandabile, in caso di scarsa risposta antalgica al trattamento con oppioidi di prima linea, la combinazione con un adiuvante scelto tra i farmaci che hanno dimostrato efficacia nel trattamento del dolore neuropatico da cancro (gabapentin) o non maligno (gabapentin, pregabalin, antidepressivi triciclici, antidepressivi duali)?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 7 studi (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Antidepressivi

Nello studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco di Matsuoka et al. (2019) (1), 70 pazienti con dolore neuropatico da cancro non responsivi o intolleranti all'associazione oppioide e pregabalin sono stati arruolati a duloxetina 20 mg/die (titolabile a 40 mg/die) vs placebo per 10 giorni. L'endpoint primario era l'intensità media del dolore nelle 24 ore del giorno 10 (BPI-Item 5) e gli endpoint secondari erano la QoL (QLQ-C15-PAL scores), la frequenza giornaliera della dose di salvataggio antidolorifica e gli effetti avversi. Lo studio ha rilevato che l'aggiunta di duloxetina alla terapia con oppioidi-pregabalin potrebbe avere un beneficio clinico sul controllo del dolore (BPI-Item 5 del 4,03 vs il 4,88 del placebo; $p=0,053$), con una riduzione del dolore maggiore del 30% nel 44,1% dei pazienti nel braccio con oppioide, pregabalin e duloxetina (vs il 18,2% del placebo; $p=0,02$) e una riduzione maggiore del 50% nel 32,4% rispetto al 3% del placebo ($p=0,002$). Lo studio rileva come tossicità sonnolenza ($\geq G1$ nel 52,9% rispetto al 45,4% del placebo), nausea e malessere ($\geq G1$ nel 41,2% rispetto al 20,5% del placebo).

Limiti: Imprecisione delle stime.

Mercadante et al. (2002) (2), in uno studio randomizzato controllato in doppio cieco, hanno valutato in 16 pazienti con dolore neuropatico moderato ($NRS \geq 4$ ma < 7), in terapia sistemica con morfina, il ruolo dell'amitriptilina rispetto al placebo. Lo studio è stato progettato per evidenziare gli effetti dell'amitriptilina sull'intensità del dolore. L'endpoint primario era valutare l'efficacia sull'intensità media del dolore (BPI- item) nelle ultime 24 ore al giorno 5 e al giorno 10. L'effetto analgesico dell'amitriptilina in associazione alla morfina era lieve, significativo solo sul dolore più intenso (BPI-item 4,03 per amitriptilina vs 4,88 del placebo; $p=0,053$) ed associato a un aumento significativo di eventi avversi correlati all'utilizzo degli oppioidi (nausea

e malessere \geq G1 41,2% e 20,5% vs 9,1% e 0% del placebo; sonnolenza \geq G1 52,9% vs 45,4% del placebo).

Limiti: Imprecisione delle stime e non diretta trasferibilità dei risultati.

Nello studio di Arai et al. (2010) (3) è stato valutato se l'associazione gabapentin-antidepressivo a basso dosaggio in associazione con oppioide (studio a quattro bracci che confrontava gabapentin 200 mg con imipramina 10 mg vs gabapentin 200 mg vs gabapentin 400 mg vs imipramina 10 mg) fosse efficace nella gestione del dolore neuropatico da cancro con riduzione del Total Pain Score a T1 (2 per gabapentin 400 mg con imipramina 20 mg vs 4,5 per gabapentin 800 mg vs 4 per gabapentin 400 mg vs 5 per amitriptilina 20 mg; $p=0,005$) e riduzione degli episodi giornalieri di dolore parossistico (1 per gabapentin 400 mg con imipramina 20 mg vs 3 per gabapentin 800 mg vs 3,5 per gabapentin 400 mg vs 4 per amitriptilina 20 mg; $p<0,001$) e senza gravi effetti avversi (nausea, sonnolenza, moderati o intensi capogiri).

Limiti: Rischio di selection bias, dimensione campionaria (imprecisione delle stime) e non diretta trasferibilità dei risultati.

Anticonvulsivanti

L'aggiornamento della revisione Cochrane condotta da Derry et al. (2019) (4) su 45 studi con un campione di 11.906 pazienti ha valutato il ruolo del pregabalin (a dosi di 150 mg, 300 mg e 600 mg) vs placebo nel controllo del dolore neuropatico acuto o cronico (dolore da danno al tessuto nervoso) nei pazienti con nevralgia post-herpetica, neuropatia diabetica dolorosa, dolore neuropatico post-traumatico misto o non classificato, dolore neuropatico centrale, neuropatia da HIV, dolore da sciatalgia, dolore neuropatico da cancro e dolore da polineuropatia. L'obiettivo era valutare l'efficacia analgesica e gli effetti avversi di pregabalin per il dolore neuropatico cronico negli adulti. Tale aggiornamento ha confermato l'efficacia di pregabalin nella nevralgia post-herpetica, nel dolore neuropatico post-traumatico misto o non classificato dolore neuropatico e l'assenza di efficacia nella neuropatia da HIV. I risultati disponibili sono limitati nella sciatalgia e nel dolore neuropatico da cancro. In generale la frequenza di eventi avversi gravi con pregabalin 300 mg (3,1% vs 2,6%; RR 1,2) o con pregabalin 600 mg (3,4% vs 3,4%; RR 1,1) si è dimostrata simile.

Limiti: Non diretta trasferibilità dei risultati e selective reporting bias.

Lo studio prospettico randomizzato di Raptis et al. del 2014 (5), condotto su 120 pazienti, confrontava dosi crescenti di pregabalin orale o di fentanyl transdermico con un follow-up di 28 giorni. La popolazione arruolata nello studio comprendeva pazienti in trattamento antalgico nel II gradino della scala OMS con dolore oncologico neuropatico non controllato con una VAS >4 (dolore da moderato a severo), un'aspettativa di sopravvivenza stimata ≥ 2 mesi e funzionalità renale normale. Non sono stati ritenuti arruolabili i pazienti di età minore di 18 anni, in gravidanza o allattamento, con patologia psichiatrica accertata, con una possibile ipersensibilità ai farmaci somministrati, con disfunzione epatica (grado C di Child-Pugh) o in trattamento con farmaci che potevano agire sul dolore neuropatico. L'endpoint primario dello studio era valutare la differenza nelle percentuali di pazienti che hanno ottenuto una diminuzione $\geq 30\%$ del punteggio VAS rispetto al basale. I risultati di questo studio indicano che la componente neuropatica nel dolore oncologico risponde in modo più efficace al pregabalin rispetto a un oppioide forte (fentanyl transdermico), con una percentuale maggiore di pazienti che ha una riduzione $\geq 30\%$ della VAS (73,3%; IC95% 60,3-83,93 vs 36,7%; IC95% 24,5-50,1). Una riduzione di almeno il 50% nel punteggio VAS è stata ottenuta nel 50% dei pazienti trattati con pregabalin rispetto al 17% del gruppo fentanyl ($p=0,0003$). Eventi avversi, prevalentemente di intensità lieve o moderata, si sono verificati nel 26,7% dei pazienti trattati con pregabalin rispetto al 56,7% di quelli trattati con oppioidi ($p=0,009$): nausea e sonnolenza più frequentemente con il pregabalin; nausea, sonnolenza e vertigini con l'utilizzo dell'oppioide (interrotto il trattamento per tossicità nel 5% dei pazienti con pregabalin vs 16,7% dei pazienti con oppioide). L'aggiunta del pregabalin può ridurre la dose degli oppioidi utilizzati (rescue dose di morfina necessaria nel 38,3% del gruppo pregabalin vs il 51,7% del gruppo oppioidi; $p=0,142$) riducendo il rischio di eventi avversi osservati dalla combinazione oppioidi e pregabalin.

Limiti: Dimensione del campione (imprecisione delle stime), rischio di performance e detection bias, non confronto con placebo ed eterogeneità del campione arruolato (indirectness).

Oppioidi ed adiuvanti

Il dolore del malato oncologico è spesso di eziologia mista, per tal motivo gli oppioidi sono usati più frequentemente in associazione con adiuvanti.

Caraceni et al. (2004) (6), in uno studio controllato, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di confronto

con il placebo, hanno rilevato che il gabapentin è efficace nel migliorare l'analgesia nei pazienti con dolore neuropatico da cancro già in trattamento con oppioidi. Lo studio è stato condotto su 79 pazienti, di cui solo 58 lo hanno completato, e sono stati ritenuti arruolabili tutti i pazienti con età ≥ 18 anni con dolore da cancro da infiltrazione, compressione nervosa e con corrispettivo radiologico della lesione ed almeno un sintomo nella caratterizzante del dolore neuropatico (urente, lancinante, disestesia, allodinina, ecc.). Il gabapentin è stato titolato da 600 mg/die a 1800 mg/die e confrontato al placebo con un rapporto 2:1 (in aggiunta agli oppioidi utilizzati). Lo studio ha rilevato come il gabapentin sia efficace nel migliorare l'analgesia nei pazienti con dolore neuropatico da cancro già in trattamento con oppioidi (riduzione del dolore del 33% nel 51,6% del braccio con gabapentin vs il 37,8% del placebo [$p=0,039$]; un numero maggiore di pazienti ha raggiunto il 33% di PID (differenza di intensità del dolore) nei primi giorni di trattamento nel braccio gabapentin rispetto al placebo [$p=0,0048$]). Un maggior numero di pazienti trattato con gabapentin ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi probabilmente correlati al farmaco (7,6% con gabapentin rispetto ai 7,3% del placebo).

Limiti: Imprecisione delle stime, selection e attrition bias.

Lo studio aperto randomizzato monocentrico di Keskinbora et al. (2007) (7), condotto su 75 pazienti con dolore oncologico neuropatico, ha confrontato l'efficacia nel controllo dell'associazione oppioide e gabapentin vs solo oppioide. Entrambe i trattamenti in studio hanno portato a una significativa riduzione dell'intensità del dolore rispetto al valore basale. L'associazione oppioide e gabapentin ha dimostrato un miglior sollievo dal dolore neuropatico (riduzione assoluta significativa dei punteggi NRS per dolore bruciante: $-7,39 \pm 2,86$ vs $-5,78 \pm 2,35$; $p=0,018$ e per il dolore lancinante $-6,77 \pm 3,37$ vs $-4,66 \pm 2,80$; $p=0,009$) e un minore tasso di effetti collaterali rispetto al solo oppioide (29% vs 59,4; $p=0,015$).

Limiti: Rischio di performance e detection bias, imprecisione delle stime, mancanza di trasferibilità dei risultati.

La revisione con metanalisi di Bao et al. del 2021 (8), condotta su 279 pazienti (provenienti da 7 studi di cui 2 studi clinici randomizzati e 5 studi prospettici controllati) con dolore oncologico neuropatico, ha confrontato l'efficacia nel controllo dell'associazione oppioide e gabapentin vs solo oppioide. L'associazione oppioide e

gabapentin ha dimostrato, rispetto al solo oppioide, una riduzione significativa ($p=0,00001$) del dolore neuropatico da cancro con una differenza media di intensità di -1,75 (da -2,44 a -1,07).

Limiti: Dimensione del campione (imprecisione delle stime), rischio di performance e detection bias, non confronto con placebo, influenza di altri farmaci analgesici non oppioidi utilizzati (FANS, steroidi, ansiolitici, miorilassanti, ecc.), dimensione limitata di alcuni studi ed eterogeneità del campione arruolato (indirectness).

Bilancio beneficio/danno: L'aggiunta della duloxetina all'associazione oppioidi e pregabalin potrebbe avere benefici sul controllo del dolore neuropatico oncologico, ma ulteriori studi sono necessari per confermare l'efficacia. L'aggiunta dell'amitriptilina in associazione agli oppioidi andrebbe valutata caso per caso. L'associazione gabapentin-antidepressivo in combinazione con gli oppioidi è efficace a basse dosi nella gestione del dolore neuropatico da cancro senza gravi effetti avversi. Le prove dell'efficacia del pregabalin nel trattamento del dolore neuropatico-oncologico sono inadeguate. L'utilizzo tempestivo dell'adiuvante pregabalin favorisce il controllo del dolore neuropatico-oncologico con un profilo di tossicità favorevole rispetto agli oppioidi a dosi maggiori. Gabapentin è efficace nel migliorare il controllo del dolore neuropatico-oncologico nei pazienti in trattamento con oppioidi. L'utilizzo del gabapentin con l'oppioide fornisce un miglior sollievo dal dolore neuropatico nei pazienti oncologici rispetto alla monoterapia con soli oppioidi.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore neuropatico, in caso di scarsa risposta antalgica al trattamento con oppioidi di prima linea, la combinazione con un adiuvante scelto tra i farmaci che hanno dimostrato efficacia nel trattamento del dolore neuropatico da cancro (gabapentin) o non maligno (gabapentin, pregabalin, antidepressivi triciclici, antidepressivi duali) può essere presa in considerazione (1-8)	Condizionata a favore
COI: Dott. Caraceni astenuto dalla votazione della forza della raccomandazione		

Quesito 17. Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia con dolore di diversa eziologia è raccomandabile la somministrazione di steroidi per ottenere un maggior controllo del dolore?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Haywood et al. (2015) (9) hanno condotto una revisione sistematica su 15 studi randomizzati (1926 pazienti) e una metanalisi su 6 studi (356 pazienti) con l'obiettivo di valutare l'efficacia dei corticosteroidi nel trattamento del dolore da cancro negli adulti. Gli outcome primari si proponevano di valutare l'intensità del dolore riferito dal paziente ed il sollievo dal dolore utilizzando scale validate (VAS, VRS, NRS). Gli outcome secondari erano la valutazione dell'incidenza di eventi avversi, della QoL, del grado di soddisfazione dei pazienti ed altre misure di esito (ad esempio il rapporto costo-efficacia). Sono stati ritenuti includibili tutti gli studi clinici randomizzati condotti su pazienti di età >18 anni che abbiano confrontato un qualsiasi steroide con placebo, nessun intervento, abituale terapia di supporto. Sono stati inclusi nella metanalisi tutti i trial, benché con dati eterogenei, con confrontabili strumenti di misurazione o misure di risultato. La metanalisi suggerisce che i corticosteroidi possono alleviare il dolore da cancro, anche se solo per un breve periodo di tempo, con riduzione del dolore a 7 giorni pari a -0,84 (IC95% da -1,38 a -0,30). Nessun dato è emerso circa gli effetti collaterali, il tipo di steroide, la dose, la via di somministrazione. Non tutti gli studi includevano informazioni adeguate sugli eventi avversi. Tra gli eventi avversi più comuni attribuiti agli steroidi vi sono l'irrequietezza, l'insonnia (10), la tossicità gastrointestinale e cardiovascolare (11), la facies cushingoide, l'ansia, la ritenzione idrica (12), l'ipocalcemia e l'iperglicemia (13).

Limiti: Imprecisione delle stime per piccola dimensione del campione, rischio di selection, performance e detection bias, mancanza di generalizzabilità dei dati.

La radioterapia ha un buon effetto nella palliazione delle metastasi ossee dolorose, con un tasso di risposta al dolore di oltre il 60%. Tuttavia, durante o poco dopo il trattamento, in circa il 40% dei pazienti si verifica una temporanea riacutizzazione del dolore. Due studi randomizzati suggeriscono che il desametasone riduce l'incidenza di una riacutizzazione del dolore.

Lo studio multicentrico di fase III randomizzato in doppio cieco di Chow et al. (2015) (14), condotto su un campione di 298 pazienti con metastasi (ossee o non), ha confrontato rispetto al placebo (1:1) il ruolo del desametasone 8 mg (somministrato giornalmente 1 ora prima dall'inizio fino a 4 giorni dopo il termine della radioterapia) rispetto al placebo nella riacutizzazione del dolore post-radioterapia. Lo studio è stato progettato come studio di superiorità; la popolazione comprendeva pazienti con età >18 anni, diagnosi comprovata di cancro e dolore corrispondente al sito di radioterapia. Non erano arruolabili i pazienti in trattamento con steroidi, con controindicazione all'utilizzo degli steroidi (ad esempio ipertensione non controllata, diabete non controllato) o con malattie ematologiche ed evidenza radiologica di compressione midollare o frattura patologica. L'endpoint primario consisteva nel valutare l'effetto dello steroide sul dolore. Gli endpoint secondari valutavano i possibili effetti avversi dello steroide e le ripercussioni del suo utilizzo sulla QoL. Hanno presentato un aumento del dolore (nei primi 10 giorni) il 26% dei pazienti sottoposti a desametasone e il 35% dei pazienti sottoposti a placebo. Lo studio ha rilevato che, rispetto al placebo, il desametasone riduce l'incidenza della riacutizzazione del dolore (8,9%; $p=0,05$), con una riduzione della nausea (5%) e un miglioramento funzionale dell'attività (16%) e dell'appetito (7%), senza gravi effetti negativi (nessun paziente è deceduto per cause legate all'utilizzo dello steroide).

Limiti: Eterogeneità del campione in studio per tipologia del tumore primitivo e sede del trattamento radiante (metastasi ossee e non).

Bilancio beneficio/danno: L'evidenza dell'efficacia dei corticosteroidi per il controllo del dolore nei pazienti oncologici è debole. Non esistono dati che dimostrano l'efficacia del desametasone nella prevenzione di una riacutizzazione del dolore da radioterapia palliativa delle metastasi ossee. Le evidenze suggeriscono che il desametasone è efficace nel prevenire la riacutizzazione del dolore durante la radioterapia.

Risponde al quesito anche lo studio di Westhoff et al. (2014) (15), multicentrico, randomizzato, in doppio cieco a tre bracci di confronto tra desametasone vs placebo (braccio 1: placebo; braccio 2: desametasone il giorno d'inizio della radioterapia e giorni successivi placebo; braccio 3: desametasone dall'inizio al termine della radioterapia), condotto su pazienti con dolore da metastasi ossee non complicate. L'endpoint primario è l'efficacia nella prevenzione della riacutizzazione del dolore. Gli endpoint secondari sono il controllo del

dolore, la qualità della vita e gli effetti collaterali del desametasone rispetto al placebo. Tuttavia lo studio non ha ancora pubblicato i risultati.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia con dolore di diversa eziologia, la somministrazione di steroidi non dovrebbe essere presa in considerazione, ad eccezione dei casi in cui ci si attenda un effetto antalgico secondario all'azione antiflogistica ed antiedemigena (9, 15)	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 18. Nei pazienti oncologici i bifosfonati a scopo antalgico nel dolore oncologico possono essere utilizzati quali farmaci adiuvanti, in associazione a farmaci analgesici della scala WHO, o in monoterapia?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La metanalisi di O'Carrigan et al. (2017) (16) include 44 RCT (37.302 pazienti). Nelle donne con tumore della mammella, i bifosfonati riducono il rischio di metastasi ossee (RR 0,86; IC95% 0,75-0,99; p=0,03; 11 studi con 15.005 pazienti; prove di qualità moderata senza eterogeneità significativa) e dimostrano un incremento della sopravvivenza rispetto al trattamento con placebo o senza bifosfonati (HR 0,91; IC95% 0,83-0,99; p=0,04; 9 studi con 13.949 pazienti; prove di alta qualità con evidenza di eterogeneità). Nelle donne con metastasi ossee da tumore della mammella, i bifosfonati riducono il rischio di sviluppare eventi scheletrici avversi (SRE) del 14% (RR 0,86; IC95% 0,78-0,95; p=0,003; 9 studi con 2810 pazienti; prove di alta qualità con evidenza di eterogeneità) ritardando il tempo mediano allo sviluppo di SRE con una median ratio di 1,43 (IC95% 1,29-1,58; p <0,00001; 9 studi comprendenti 2891 pazienti; prove di alta qualità senza eterogeneità) e sembrano ridurre il dolore osseo rispetto al trattamento con placebo (in 6 degli 11 studi considerati con moderata qualità degli studi). Denosumab ha dimostrato di ridurre del 22% (RR 0,78; 0,72-0,85; p <0,001) il rischio di sviluppare un SRE rispetto ai bifosfonati.

Negli studi della revisione vengono descritti limitati eventi avversi gravi, tra cui osteonecrosi della mandibola

(ONJ; 12 studi su 16), disfunzione renale (10 studi su 12), morte correlata al farmaco (10 studi su 12) e febbre (9 studi su 12), nausea (7 studi), astenia (7 studi), sintomi di tipo influenzale (4 studi) e ipocalcemia (3 studi). I bifosfonati per via endovenosa (zoledronato) sembrano aumentare leggermente l'incidenza di osteonecrosi (circa 0,5%), febbre, affaticamento e nausea rispetto al placebo; tuttavia la segnalazione del grado di tossicità spesso non veniva specificata (la qualità dell'evidenza per gli effetti collaterali correlati all'infusione è stata considerata moderata).

Limiti: Mancanza di generalizzabilità dei risultati.

La metanalisi di Mhaskar et al. (2017) (17) include 24 RCT e comprende 7293 pazienti con mieloma multiplo con diagnosi biptica midollare che confrontano i bifosfonati con placebo o nessun trattamento. Tale studio evidenzia una riduzione degli eventi scheletrici avversi (RR 0,74; IC95% 0,63-0,88; qualità degli studi moderata), in particolare delle fratture vertebrali patologiche (RR 0,74; IC95% 0,62-0,89; qualità degli studi moderata), e una conseguente riduzione del dolore (RR 0,75; IC95% 0,60-0,95). Non emerge superiorità di un singolo bifosfonato; da rilevare invece la frequenza di comparsa di osteonecrosi mandibolare con 1 caso ogni 1000 pazienti trattati (RR 4,61; IC95% 0,99-21,35; p=0,05).

Limiti: Rischio di selection, performance e detection e attrition bias per alcuni studi inclusi e non diretta trasferibilità dei risultati.

Lo studio clinico di Santangelo et al. (2006) (18), condotto su 36 pazienti oncologici terminali (aspettativa di vita <3 mesi e KPS <50%) con diversa tipologia di tumore primitivo e metastasi ossee. Tutti i pazienti arruolati nello studio sono stati trattati con sodio clodronato (SC) per via endovenosa (300 mg ogni 2 giorni). Lo studio si proponeva di valutare l'impatto dell'utilizzo del bifosfonato sul controllo del dolore, il grado di autosufficienza nelle ADL e l'autonomia (IADL, Barthel Index) ad 1, 3 e 6 mesi dopo l'inizio del bifosfonato e di eventuali ripercussioni sulla QoL del paziente. I risultati indicano un significativo miglioramento nel controllo del dolore (VAS basale $9 \pm 0,2$ vs VAS 6 mesi $2 \pm 1,3$), dell'autonomia (IADL basale $8 \pm 1,5$ vs IADL a 3 mesi $6 \pm 1,3$; Barthel Index basale $60 \pm 9,6$ vs $60 \pm 14,5$ a 6 mesi) e dell'autosufficienza (ADL basale 6 ± 1 vs $4 \pm 2,1$) con vantaggio in QoL e un miglior Karnofsky Index ($20 \pm 3,6$ al basale vs $30 \pm 2,5$ a 6 mesi). In considerazione della bassa aspettativa di vita dei pazienti non sono stati considerati gli eventi avversi.

Limiti: Rischio di performance e detection bias, imprecisione delle stime.

Bilancio beneficio/danno: Nelle pazienti con neoplasia mammaria metastatica o lesioni ossee i bifosfonati riducono il rischio di sviluppare SRE, ritardano il tempo mediano di un SRE e sembrano ridurre il dolore osseo. L'utilizzo dei bifosfonati nei pazienti con mieloma multiplo riduce il numero delle fratture vertebrali patologiche, degli SRE e il dolore oncologico. In sintesi, nonostante la bassa qualità delle evidenze i risultati suggeriscono l'utilizzo dei bifosfonati nel paziente oncologico con malattia ossea.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti oncologici i bifosfonati a scopo antalgico nel dolore oncologico possono essere presi in considerazione come prima opzione quali farmaci adiuvanti, in associazione a farmaci analgesici della scala WHO, ma non in monoterapia (16-18)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Matsuoka H, Iwase S, Miyaji T, et al. Additive duloxetine for cancer-related neuropathic pain nonresponsive or intolerant to opioid-pregabalin therapy: a randomized controlled trial (JORTC-PAL08). *J Pain Symptom Manage.* 2019; 58(4):645-53.
2. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, et al. Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. *Tumori.* 2002; 88(3):239-42.
3. Arai YC, Matsubara T, Shimo K, et al. Low-dose gabapentin as useful adjuvant to opioids for neuropathic cancer pain when combined with low-dose imipramine. *J Anesth.* 2010; 24(3):407-10
4. Derry S, Bell RF, Straube S, et al. Pregabalin for neuropathic pain in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 1(1):CD007076.
5. Raptis E, Vadalouca A, Stavropoulou E, et al. Pregabalin vs. opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: a prospective, head-to-head, randomized, open-label study. *Pain Pract.* 2014; 14(1):32-42.
6. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol.* 2004; 22(14):2909-17.
7. Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I. Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial. *J Pain Symptom Manage.* 2007; 34(2):183-9.
8. Bao H, Wu Z, Wang Q, et al. The efficacy of gabapentin combined with opioids for neuropathic cancer pain: a meta-analysis. *Transl Cancer Res.* 2021; 10(2):637-44.
9. Haywood A, Good P, Khan S, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (4):CD010756.
10. Paulsen Ø, Klepstad P, Rosland JH, et al. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32(29):3221-8.
11. Popiela T, Lucchi R, Giongo F. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. The Methylprednisolone Female Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1989; 25(12):1823-9.
12. Bruera E, Roca E, Cedaro L. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep.* 1985; 69(7-8):751-4.
13. Della Cuna GR, Pellegrini A, Piazzini M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled, multicenter study. The Methylprednisolone Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1989; 25(12):1817-21.

14. Chow E, Meyer RM, Ding K, et al. Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(15):1463-72.
15. Westhoff PG, de Graeff A, Geerling JI, et al. Dexamethasone for the prevention of a pain flare after palliative radiotherapy for painful bone metastases: a multicenter double-blind placebo-controlled randomized trial. *BMC Cancer.* 2014; 14:347.
16. O’Carrigan B, Wong M, Willson ML, et al. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; (10):CD003474.
17. Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; (12):CD003188.
18. Santangelo A, Testai M, Barbagallo P, et al. The use of bisphosphonates in palliative treatment of bone metastases in a terminally ill, oncological elderly population. *Arch Gerontol Geriatr.* 2006; 43(2):187-92.

12. Fattori predittivi di dolore difficile

Recentemente è stata riportata una revisione sistematica della letteratura sulla presenza, nella ricerca e nella pratica clinica, di un sistema di classificazione del dolore nei pazienti oncologici. La revisione ha identificato 6 sistemi di classificazione, ma solo 3 di essi sono stati sviluppati e validati. I sistemi di classificazione includevano sia caratteristiche legate al dolore, sia caratteristiche legate al paziente. La maggior parte dei sistemi era mirata a predire la risposta al trattamento antalgico. Si può però affermare che tutti i sistemi di classificazione esistenti sono validati in modo parziale e che nessuno è diffuso nella pratica clinica (1).

Un sistema di classificazione recentemente prodotto da un gruppo di ricercatori canadesi prevede la presenza e la combinazione di 5 caratteristiche che definiscono differenti livelli di complessità di gestione del dolore: meccanismo del dolore (nocicettivo/neuropatico), dolore incidente (assente/presente), distress psicologico (assente/presente), comportamento di dipendenza (assente/presente), funzioni cognitive (integre/parzialmente compromesse/totalmente compromesse). Questo sistema è stato denominato “Edmonton Classification System for Cancer Pain” (ECS-CP) ed è stato sviluppato seguendo precisi step metodologici: studio pilota iniziale, studio multicentrico di validazione, studio di validazione del costrutto. Nel corso delle indagini, due ulteriori fattori sono stati sottoposti ad analisi secondarie per verificare un loro possibile ruolo di predittori: la tolleranza (testata tramite un indicatore surrogato), la percentuale di indice di escalation dell’oppioide – Opioid Escalation Index percentage (OEI%) (2) – e l’intensità basale del dolore (3).

Mentre per la tolleranza non si è finora evidenziato un ruolo aggiuntivo ed indipendente, l’intensità del dolore alla valutazione basale sembra invece avere un ruolo predittivo in modo significativo rispetto alla complessità della gestione del dolore e al tempo necessario per raggiungere un controllo stabile del dolore. Pertanto è possibile che il suo ruolo vada ulteriormente indagato e che in futuro possa entrare a far parte del sistema di classificazione ECS-CP (4-5).

L’utilizzo di un sistema di classificazione del dolore potrebbe aiutare il clinico a individuare le caratteristiche che possono renderne complessa la gestione e rappresentare un fattore prognostico di difficoltà nel suo controllo (tabella 12.1). Tali caratteristiche, metodicamente ricercate e valutate, potrebbero costituire anche uno scenario utile a individuare quei pazienti per i quali siano indicati la consulenza o l’invio al medico di cure palliative o di terapia del dolore, sia per il dolore oncologico, sia per il dolore non oncologico (6-7).

Tabella 12.1: Fattori prognostici di dolore difficile

1. Pazienti più giovani
2. Dolore neuropatico
3. Dolore episodico o incidente
4. Distress psicologico
5. Abuso di sostanze stupefacenti, pregresso o in atto, con possibilità di utilizzo inappropriato degli oppioidi o di precoce tolleranza
6. Impoverimento cognitivo con difficoltà di valutazione del dolore o ridotta tollerabilità ai trattamenti farmacologici
7. Elevata intensità del dolore alla presentazione iniziale

Da: Fainsinger RL, Nekolaichuk CL. Cancer pain assessment – can we predict the need for specialist input? (6)

Bibliografia

1. Knudsen AK, Aass N, Fainsinger R, et al. Classification of pain in cancer patients: a systematic literature review. *Palliat Med.* 2009; 23(4):295-308.
2. Mercadante S, Gebbia V, David F, et al. Tools for identifying cancer pain of predominantly neuropathic origin and opioid responsiveness in cancer patients. *J Pain.* 2009; 10(6):594-600.
3. Fainsinger RL, Nekolaichuk CL. A “TNM” classification system for cancer pain: the Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP). *Support Care Cancer.* 2008; 16(6):547-55.
4. Fainsinger RL, Fairchild A, Nekolaichuk C, et al. Is pain intensity a predictor of the complexity of cancer pain management? *J Clin Oncol.* 2009; 27(4): 585-90.
5. Knudsen AK, Brunelli C, Kaasa S, et al. Which variables are associated with pain intensity and treatment response in advanced cancer patients? Implications for a future classification system for cancer pain. *Eur J Pain.* 2011; (3):320-7.
6. Fainsinger RL, Nekolaichuk CL. Cancer pain assessment: can we predict the need for specialist input? *Eur J Cancer.* 2008; 44(8):1072-7.
7. Lora Aprile P, Cancian M, Apolone G, et al. Documento di indirizzo sull’assistenza al paziente con dolore cronico non oncologico in medicina generale. Pisa: Pacini Editore, 2008.

13. Dolore episodico intenso

Il dolore episodico intenso (DEI) o *breakthrough pain* è una temporanea esacerbazione del dolore che si verifica su un dolore cronico di base; secondo alcuni, nella definizione deve rientrare il fatto che tale dolore sia già in trattamento con oppioidi a orari fissi (1).

Dal punto di vista fisiopatologico sono stati identificati due sottogruppi:

- dolore scatenato da fattori come il movimento;
- dolore spontaneo che si manifesta in assenza di uno specifico fattore scatenante.

Tipicamente di rapida insorgenza, di intensità elevata e generalmente auto-limitantesi, il DEI ha una durata media di 30 minuti.

La prevalenza del DEI riportata in letteratura varia dal 40% all'80% dei pazienti con dolore cancro-correlato (2); tale dato riflette probabilmente la diversa valutazione clinica data al sintomo nei differenti trial.

Le due strategie farmacologiche maggiori nell'affronto del DEI sono rappresentate da:

1. ottimizzazione della strategia antalgica ad orario fisso (*around the clock*, ATC), utilizzando gli oppioidi in modo tale che sia raggiunto il migliore equilibrio tra analgesia ed effetti collaterali. In certa misura, questo approccio è basato sulla prevenzione del DEI, in quanto il miglior controllo del dolore basale ha una ricaduta importante sulla minore intensità e frequenza del DEI;
2. utilizzo di *rescue medications*, ossia di dosi supplementari di farmaci, in genere oppioidi, al regime analgesico di base. L'oppioide può essere lo stesso usato nella somministrazione ATC, ma le ormai sperimentate tabelle di conversione consentono di usare anche oppioidi diversi da quello di base.

Nella pratica clinica l'approccio terapeutico al DEI è basato sull'utilizzo di una dose addizionale (*rescue dose*) di farmaci antidolorifici. Idealmente la *rescue dose* dovrebbe avere un effetto rapido, una breve durata di azione, effetti collaterali limitati, facilità di assunzione (specie nell'ambiente domiciliare) e costi contenuti.

Storicamente l'uso della morfina a pronto rilascio ha rappresentato per molti anni lo standard terapeutico nonostante l'assenza di trial randomizzati che ne supportassero l'utilizzo. Le caratteristiche farmacocinetiche della molecola, come la rapidità (20-30 minuti) e il tempo al picco dell'effetto (40-60 minuti), lasciavano spazio alla necessità di ulteriori indagini, in quanto passibili di miglioramenti (3).

Negli anni recenti tre sono stati i principali filoni di ricerca in questo setting:

- *rescue dose* con altre molecole che fossero altamente biodisponibili, con rapido effetto e breve emivita. A questo riguardo, molteplici sono stati gli studi che hanno testato il fentanyl per il trattamento del dolore episodico intenso;
- *rescue dose* con la morfina utilizzando altre vie di somministrazione;
- utilizzo di nuove biotecnologie per rendere maggiormente efficaci molecole note.

Il fentanyl per le sue caratteristiche (4) è apparsa sicuramente la molecola più interessante in questo setting: in particolare le formulazioni transmucosali e intranasali sembrerebbero molto efficaci nell'ottenere un rapido controllo del sintomo.

Quesito 19 GRADE. Nei pazienti affetti da tumore è raccomandabile l'utilizzo del fentanyl vs morfina nel controllo del dolore episodico intenso o breakthrough cancer pain (BtcP)?
Raccomandazione clinica: L'utilizzo del fentanyl transmucosale nel controllo del dolore episodico intenso rispetto alla morfina può essere preso in considerazione.
Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: Sono stati identificati 4 RCT (5-8) ed è stata eseguita una metanalisi. I 4 studi in questione hanno confrontato il fentanyl rispetto alla somministrazione di morfina (con diverse modalità di somministrazione). I risultati orientano verso una riduzione moderata del dolore episodico intenso con il fentanyl rispetto alla morfina (SMD -0,47; IC95% da -1,16 a 0,22) anche se non raggiungono una significatività statistica. Questo a fronte di effetti collaterali sovrapponibili tra i due farmaci (RR 0,83; IC95% 0,63-1,13). Non vi sono al momento evidenze in letteratura sufficienti a orientare la scelta della formulazione di fentanyl.
Implicazioni per le ricerche future: Sono auspicabili trial di fase III vs morfina ad IR con analisi per ITT, formale calcolo del sample size e allocazione adeguata nel paziente con dolore episodico intenso da cancro.
Qualità delle prove: La qualità globale delle prove è stata giudicata MODERATA in quanto tali evidenze derivano da studi affetti da limitazioni metodologiche prevalentemente dovute a rischio di bias: studi crossover, sostanziali perdite al follow-up.
Qualità globale delle evidenze: MODERATA
COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Quesito 20 GRADE. Nei pazienti affetti da tumore è raccomandabile l'utilizzo del fentanyl vs placebo nel controllo del dolore episodico intenso o breakthrough cancer pain (BtCP)?

Raccomandazione clinica: Nei pazienti affetti da tumore l'utilizzo del fentanyl transmucosale nel controllo del dolore episodico intenso rispetto al placebo dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione.

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Sono stati identificati 2 RCT (4, 9) ed è stata eseguita una metanalisi. I 2 studi in questione hanno confrontato il fentanyl rispetto al placebo. I risultati hanno mostrato che il fentanyl ha un grande effetto nel ridurre il dolore episodico intenso nei pazienti oncologici rispetto al placebo (SMD 1,28; IC95% 0,91-1,65). Nessuno studio randomizzato ha riportato i dati relativi agli eventi avversi per braccio di trattamento.

Non vi sono al momento evidenze in letteratura sufficienti a orientare la scelta della formulazione di fentanyl.

Implicazioni per le ricerche future: Difficilmente ulteriori studi vs placebo modificheranno la forza delle raccomandazioni; non sono pertanto auspicabili ulteriori studi vs placebo bensì verso molecole attive ad IR con adeguato disegno statistico nel paziente con dolore episodico intenso da cancro.

Qualità delle prove:

La qualità globale delle prove è stata giudicata **BASSA**. Le evidenze derivano da studi affetti da limitazioni metodologiche: studi crossover, imprecisione delle stime per inadeguata numerosità campionaria. Inoltre gli outcome critici suggeriti dal panel non erano riportati nella maggior parte degli studi considerati.

Qualità globale delle evidenze: BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Quesito 21. Nei pazienti oncologici è raccomandabile la titolazione della rescue dose di fentanyl transmucosale nel trattamento del dolore episodico intenso?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Sono stati evidenziati molteplici studi di piccole dimensioni, per lo più osservazionali e retrospettivi e di scarsa qualità, che sembrano sottolineare come anche per il fentanyl transmucosale (FBT) sia raccomandabile eseguire una titolazione. In tale setting, un lavoro che merita di essere citato è quello di Kleeberg et al. (10), un'esperienza pan-europea su 330 pazienti. Tale studio, randomizzato di non inferiorità, randomizzava i pazienti a ricevere FBT 100 mcg o 200 mcg. Il 78% (245 pazienti) ha raggiunto una dose efficace: il 75% dei pazienti che partivano con la dose di 100 mcg e l'81% dei pazienti che partivano con la dose di 200 mcg.

Limiti: Rischio di performance e detection bias, imprecisione delle stime.

Un elemento clinicamente significativo sembrerebbe l'età dei pazienti: infatti dalla pooled analysis di Hagen et al. (11) viene sottolineato come, nonostante l'enorme variabilità interindividuale, la dose di fentanyl per il

controllo del DEI decresca all'aumentare dell'età.

Uno studio osservazionale prospettico su 30 pazienti affetti da dolore episodico intenso a cui è stato somministrato l'equivalente di 60-360 mg/die di morfina per via orale rispetto a 25-50 µg/h di fentanyl transdermico per almeno 1 settimana ha mostrato che il 21,6% dei pazienti ha richiesto una titolazione della dose e un pain score ≤3 è stato raggiunto nel 95% dei pazienti (12).

Limiti: Rischio di performance e detection bias, imprecisione delle stime.

Un RCT ha incluso 85 pazienti randomizzati a 3 differenti dosaggi di ossicodone orale o morfina a rapido rilascio (1/6, 1/8 e 1/12 della dose totale giornaliera) in due blocchi, ciascun blocco con 3 differenti dosaggi in ordine random: quando i pazienti richiedevano una dose dopo dolore episodico intenso ed era la loro prima richiesta della giornata, assumevano il numero successivo previsto di bottiglia di morfina rispetto alla dose solita. La mediana del tempo necessario a una diminuzione del dolore è stata di 30 minuti. Nessuna dose è stata ritenuta ottimale dopo 30 minuti con circa 1/3 dei pazienti che ha avuto un miglioramento con ciascuna delle dosi testate. Nessuna differenza è stata riscontrata in merito agli eventi avversi (13).

Limiti: Imprecisione delle stime.

Bilancio beneficio/danno: Il rapporto beneficio/danno (in particolare la riduzione di eventi avversi che sembrano osservarsi partendo con 100 mcg) sottolinea come sia raccomandabile la titolazione della *rescue dose* di fentanyl transmucosale.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti oncologici l'utilizzo della titolazione della <i>rescue dose</i> di fentanyl transmucosale nel trattamento del DEI può essere preso in considerazione (11-13)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 22. Nei pazienti oncologici è raccomandabile l'utilizzo della morfina o di altri oppioidi nel trattamento del dolore episodico intenso?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi).

Nessuno studio randomizzato ha confrontato la morfina con il placebo nel controllo del DEI. Alcuni autori suggeriscono che la morfina a pronto rilascio andrebbe somministrata ad un dosaggio pari ad 1/6 della dose totale di oppioidi giornaliera assunta dal paziente.

L'esperienza di Mercadante et al. (7) sembra sottolineare come la morfina endovenosa possa rappresentare una valida alternativa al fentanyl trans mucosale nel trattamento del DEI. Lo studio sembra addirittura evidenziare una maggiore efficacia della morfina ev nell'outcome PID a 15 minuti. Tranne tale lavoro, i trial di confronto tra formulazioni di fentanyl trans mucosale e morfina orale o altri oppioidi (vedi Quesito 20) sottolineano come il fentanyl trans mucosale sia più efficace nel controllo del DEI negli outcome analizzati.

In tale contesto, la network meta-analysis di Zeppetella et al. (14) conferma come le formulazioni di fentanyl trans mucosale siano più veloci della morfina orale nel controllo del dolore: la morfina ad immediato rilascio sembra infatti ridurre in maniera statisticamente significativa la PID solo dopo 45 minuti, mentre le varie formulazioni del fentanyl trans mucosale lo riducono già dopo 15 minuti.

Limiti: Non diretta trasferibilità dei risultati.

Bilancio beneficio/danno: La coerenza dei risultati e la qualità degli studi di confronto tra fentanyl trans mucosale e differenti formulazioni orali di oppioidi supportano la definizione del fentanyl trans mucosale come farmaco di riferimento nel trattamento del DEI. Allo stesso modo, l'insufficienza dei dati non permette di ottenere informazioni definitive circa il ruolo della morfina ev rispetto al fentanyl trans mucosale. Futuri studi clinici controllati e randomizzati saranno necessari per confrontare le differenti formulazioni di fentanyl e le formulazioni di morfina (ev, effervescente o sc) con il fentanyl, allo scopo di valutarne l'impatto nel trattamento del DEI. Morfina a rilascio immediato, fentanyl trans mucosale e buprenorfina sublinguale possono essere utilizzati anche per prevenire il DEI prevedibile. In tal caso l'inizio di azione (onset-time) diventa meno importante che nel DEI non prevedibile.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti oncologici l'utilizzo della morfina o di altri oppioidi per via orale a rapido rilascio, o della morfina per via parenterale, nel controllo del DEI può essere preso in considerazione (14)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Tabella 13.1: Risultati dei trial randomizzati di confronto tra fentanyl transmucosale ed altre strategie terapeutiche

Trial	Confronto	PID 5 min	PID 10 min	PID 15 min
Farrar 1998	OTCF vs placebo			+
Coluzzi 2001	OTCF vs IMRS			+
Christie 1998	OTCF vs altri			+
Portenoy et al. 1999	OTCF vs altri			+
Mercadante et al. 2007	OTCF vs morfina ev			-
Simpson 2007	FBT vs placebo		+	+
Portenoy et al. 2007	FBT vs placebo			+
Portenoy et al. 2006	FBT vs placebo	=	+	+
Slatkin et al. 2007	FBT vs placebo	=	+	+
Rauck et al. 2010	FBSF vs placebo		=	+
Rauck et al. 2009	ODT vs placebo		+	+
Portenoy et al. 2010	FPNS vs placebo	= (p=0,07)	+	+
Kress et al. 2009	INFS vs placebo		+	
Fallon et al. 2009	FPNS vs IMRs	+	+	+
Mercadante et al. 2009	INFS vs OTCF	+	+	+
Rauck et al. 2012	FSS vs placebo	+	+	+
Ashburn 2013	FBT vs ossicodone	+	+	+
Shimoyama et al. 2014	ODT vs placebo			=
Kosugi 2014	FBT vs placebo		+	+
Rivera et al. 2014	ODT vs IMRs			
Novotna 2014	FCSL vs placebo	+ (6 min)	+	+
Bhatnagar 2014	OTFC vs IMRs	+	+	+
Mercadante et al. 2014	IFNS vs FPNS	=	=	
Mercadante et al. 2015	FBT vs IMRs			+
Mercadante et al. 2016	FPNS vs IMRS			+
Zecca et al. 2017	FBT vs SQm		=*	
Hashemi 2021	ODT vs placebo			+

*Il fentanyl sublinguale non si dimostra non inferiore alla morfina.

Legenda: PID = pain intensity difference; OTFC = oral transmucosal fentanyl citrate; FBT = fentanyl buccal tablet; FBSF = fentanyl buccal soluble film; ODT = oral disintegrating tablet; FPNS = fentanyl pectin nasal spray; IFNS = intranasal fentanyl spray; IMRs = immediate-release morphine sulphat (tablets); FE = fentanyl ethypharm; SQm = subcutaneous morphine.

Bibliografia

1. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Episodic (breakthrough) pain. Consensus conference of an expert working group of the European Association for palliative care. *Cancer*. 2002; 94(3):832-9.
2. Mercadante S, Marchetti P, Caraceni A, et al. Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. *Support Care Cancer*. 2016; 24:961-8.
3. Collins SL, Faura CC, Moor RA, et al. Peak plasma concentrations after oral morphine: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 1998; 16(98):388-402.
4. Kress HG, Oronska A, Zaczmarek Z, et al. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 ng for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III multinational randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open label extension treatment period. *Clin Ther*. 2009; 31(6):1177-91.
5. Mercadante S, Aielli F, Adile C, et al. Fentanyl pectin nasal spray vs oral morphine in doses proportional to the basal opioid regimen for the management of breakthrough cancer pain: a comparative study. *J Pain Symptom Manage*. 2016; 52(1):27-34.
6. Mercadante S, Adile C, Cuomo A, et al. Fentanyl buccal tablet vs oral morphine in doses proportional to the basal opioid regimen for the management of breakthrough cancer pain: a randomized, crossover, comparison study. *J Pain Symptom Manage*. 2015; 50(5):579-86.
7. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, et al. Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. *Br J Cancer*. 2007; 96:1828-33.
8. Velázquez Rivera I, Muñoz Garrido JC, García Velasco P, et al. Efficacy of sublingual fentanyl vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain. *Adv Ther*. 2014; 31(1):107-17.
9. Shimoyama N, Gomyo I, Katakami N, et al. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses determined by titration for the treatment of breakthrough pain in Japanese cancer patients: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase III trial. *Int J Clin Oncol*. 2014; 20(1):198-206.
10. Kleeberg UR, Davies A, Jarosz J, et al. Pan-European, open-label dose titration study of fentanyl buccal tablet in patients with breakthrough cancer pain. *Eur J Pain*. 2015; 19(4):528-37.
11. Hagen NA, Fisher K, Victorino C, et al. A titration strategy is needed to manage breakthrough cancer pain effectively: observation from data pooled from three clinical trials. *J Palliat Med*. 2007; 10(1):47-55.
12. Yen TY, Chiou JF, Chiang WY, et al. Proportional dose of rapid-onset opioid in breakthrough cancer pain management. *Medicine*. 2018; 97(30):e11593.
13. Currow DC, Clark K, Louw S, et al. A randomized, double-blind, crossover, dose ranging study to determine the optimal dose of oral opioid to treat breakthrough pain for patients with advanced cancer already established on regular opioids. *Eur J Pain*. 2020; 24(5):983-91.
14. Zeppetella G, Ribeiro MDC. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 1:CD004311.

14. Interventi antalgici invasivi

Quesito 23. Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia con dolore di diversa eziologia è raccomandabile la somministrazione rachidea (epidurale e subaracnoidea) di oppioidi e/o anestetici locali?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Lo studio randomizzato, sperimentale comparativo, di Huang et al. (2015) (1), su un campione di 36 pazienti, tutti con dolore incoercibile da cancro, senza disturbi psichiatrici e con un valido care provider, sostiene che l'infusione intratecale di morfina e anestetici locali è un metodo sicuro ed efficace per la gestione del dolore intrattabile da cancro rispetto all'uso della sola morfina intratecale, con miglioramento della qualità di vita. I pazienti che ricevevano morfina e anestetici locali endorachide avevano un Barthel Index Score più alto e un NRS più basso al giorno 15 dopo impianto di pompa rispetto ai pazienti che ricevevano sola morfina ($p < 0,05$). La dose media di morfina endorachide richiesta nei giorni 1, 3, 7 post-operatori dai 2 gruppi (M solo morfina e R morfina più anestetico) erano simili ($p=0,688$; $p=0,697$; $p=0,207$) mentre al giorno 15 nel gruppo R era significativamente più bassa del gruppo M ($p=0,005$; [M $2,36 \pm 1,56$ mg; R $1,23 \pm 1,10$ mg]). L'NRS score nel giorno 15 era statisticamente più basso nel gruppo R rispetto al gruppo M ($2,5 \pm 1,04$ nel gruppo M vs $1,33 \pm 0,77$ nel gruppo R; $p < 0,001$). Il BIS al giorno 15 era di $63,06 \pm 7,70$ nel gruppo M e $68,33 \pm 6,64$ nel gruppo R ($p=0,017$), rilevando una migliore qualità di vita nel gruppo R.

La revisione sistematica di Kurita et al. (2011), che ha incluso 9 RCT, ha concluso che la somministrazione intratecale di oppioidi sembra avere un'efficacia nel controllo del dolore dei pazienti oncologici, anche se la qualità delle evidenze viene giudicata molto bassa (2).

In particolare, 1 RCT in doppio cieco e cross-over incluso in questa revisione ha fornito dati su 10 pazienti mostrando che il dolore durante il movimento era inferiore sia con somministrazione di morfina sottocute, sia con morfina epidurale rispetto alla morfina orale. Nessuna differenza è stata riscontrata invece tra i due trattamenti (sottocute vs epidurale) (3).

Uno studio osservazionale incluso sempre nella stessa revisione è stato condotto su 30 pazienti che erano stati precedentemente arruolati in un RCT che confrontava la terapia antalgica tramite *drug delivery system* rispetto

al *comprehensive medical management*, e che erano risultati refrattari a quest'ultima strategia. Questi pazienti venivano quindi sottoposti a trattamento antalgico tramite *drug delivery system*. I risultati hanno mostrato una significativa riduzione del dolore del 27% (4).

Un altro RCT in doppio cieco e cross-over ha analizzato i dati di 23 pazienti con dolore associato a neoplasia (una somministrazione antalgica per via intratecale in associazione a morfina e bupivacaina o solo bupivacaina). La somministrazione intratecale ha determinato una riduzione della mediana di intensità del dolore da 5 (IC95% 3-7) al basale a 1 (IC95% 0-1) in maniera statisticamente significativa (con test di Wilcoxon) (5).

Uno studio osservazionale prospettico ha analizzato i dati di 1403 pazienti a cui era stato impiantato un *drug delivery system* intratecale. Il dolore valutato a un follow-up di 6 e 12 mesi risultava migliorato rispetto al basale in maniera statisticamente significativa, con un corrispettivo miglioramento anche della qualità di vita misurata con EuroQoL (6).

Limiti: Rischio di performance e detection bias, imprecisione delle stime (campione di piccole dimensioni negli RCT considerati).

Nella review di Myers et al. (7) gli studi (3 revisioni sistematiche, 3 consensus conference e 12 RCT) erano eseguiti su gruppi di pazienti con dolore da cancro di qualunque sede ed età, confrontando diverse tecniche intratecali, singole o associate ad altri trattamenti e con l'uso di differenti farmaci, e avevano come outcome la rilevazione della riduzione del dolore con una scala validata, della comparsa di effetti collaterali e delle complicanze. Tra questi, l'RCT di Smith presente nella review rileva un punteggio VAS ridotto del 52% nel gruppo con oppioidi intratecali rispetto alla riduzione del 39% nel gruppo con oppioidi orali ($p=0,05$), un successo clinico (con riduzione del VAS $>20\%$ o con VAS uguale ma riduzione della tossicità $>20\%$) dell'89% con sistema impiantabile vs 71% con terapia orale ($p=0,02$). Questi studi rilevano come la tecnica intratecale sia ugualmente o maggiormente efficace della somministrazione sistemica e con minori effetti collaterali e supportano in generale l'uso della tecnica spinale per la gestione del dolore da cancro.

Bilancio benefico/danno: Sebbene non siano valutabili complicanze a lungo termine quali infezioni o granulomi e nonostante ci sia una bassa affidabilità nell'identificare effetti collaterali transitori, come sedazione e prurito, che possano essere sottostimati, la somministrazione endorachide di morfina e anestetici

locali risulta essere efficace nella gestione del dolore da cancro refrattario ai comuni trattamenti. Tuttavia, nonostante la maggiore efficacia e i minori effetti collaterali rispetto alla terapia convenzionale, a causa della possibilità di problemi tecnici e della necessità di uno stretto follow-up dei pazienti da parte di personale medico specialistico, tale tecnica invasiva deve essere riservata solo a pazienti resistenti ai trattamenti di prima scelta. Sono auspicabili ulteriori studi di qualità.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente oncologico in fase avanzata la somministrazione dei farmaci per via rachidea non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione, ma essere riservata come terapia per il dolore difficile di casi selezionati (1, 4-7)	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Neurolisi del plesso celiaco

Quesito 24. Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia con dolore da infiltrazione pancreatico o delle strutture viscerali celiache è raccomandabile l'esecuzione di una neurolisi del plesso celiaco?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Un RCT (8) su 48 pazienti con dolore addominale o lombare ≥ 4 su scala VAS evidenzia che il blocco del plesso celiaco con ultrasuoni non sembra migliorare il dolore, la qualità di vita o il consumo di oppioidi rispetto all'uso della terapia orale convenzionale. Sebbene i punteggi medi VAS per entrambi i gruppi (EUS-CPN e oppioidi) siano significativamente diminuiti rispetto al valore iniziale, i punteggi non erano statisticamente differenti tra i 2 gruppi dopo 4 settimane ($1,3 \pm 1,3$ per il gruppo EUS-CPN vs $2,3 \pm 2,3$ per il gruppo con terapia orale; $p=0,1$). Inoltre la media dei punteggi sulla qualità di vita e sul consumo medio di oppiacei non era statisticamente differente in tutti i punti di valutazione.

Limiti: Rischio di performance e detection bias, imprecisione delle stime.

La revisione sistematica considerata (9) intende evidenziare la sicurezza e l'efficacia della neurolisi del plesso celiaco, confrontando gruppi trattati con blocco del plesso celiaco (BPC) e gruppi in trattamento con oppioidi

e coadiuvanti. La differenza media per il VAS a 4 settimane era significativa ($p=0,004$) per il gruppo con BPC e questo miglioramento coincideva con una riduzione del consumo di oppiacei. Anche se la morfina non veniva mai sospesa, la sua riduzione si traduceva in minori effetti collaterali come la costipazione, che era significativamente più fastidiosa nel gruppo di controllo ($p < 0,00001$). I forest plot a 4 settimane dimostrano che la differenza media in mg di oppioidi era di $-51,07$ (IC95% da $-82,1$ a $19,43$; $p=0,002$) e il giorno prima del decesso la differenza media in mg era di $-48,52$ (IC95% da $-68,82$ a $-28,22$) con risultato statisticamente significativo. Ugualmente viene valutato il VAS con forest plot con risultato di 1 a 2 alle 8 settimane tra gruppo con CBP e gruppo in trattamento con oppioidi.

Limiti: Rischio di selection, performance e detection bias.

Bilancio beneficio/danno: Sebbene il blocco del plesso celiaco per via ecografica offra una valida opzione nei casi di dolore refrattario alla terapia standard, non ha un impatto sufficiente per giustificarne un uso quotidiano e diffuso in tutti i pazienti a causa di costi, competenze richieste, gravi sebbene rari effetti avversi. Diversi studi (9) hanno valutato l'efficacia analgesica e la sicurezza della neurolisi del plesso celiaco per via endoscopica uni e bilaterale e non hanno mostrato alcuna differenza della qualità di vita tra i due gruppi, ma una riduzione statisticamente significativa del successivo consumo di analgesici nel blocco bilaterale fornendo risultati eterogenei. I vantaggi del CBP rispetto alla terapia standard sono significativi sebbene statisticamente limitati e tale tecnica dovrebbe essere presa in considerazione in virtù dei minori effetti collaterali rispetto alla terapia standard, sebbene siano state riportate rare complicazioni come ematomi, infezione, ipotensione e diarrea, danni neurologici.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia con dolore da infiltrazione pancreatica o delle strutture viscerali celiache la neurolisi del celiaco può essere presa in considerazione (8-9)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 25. Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia con dolore di diversa eziologia è raccomandabile l'esecuzione di una neurolesione chimica o fisica?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

In letteratura non vi sono revisioni, metanalisi o studi randomizzati e controllati che modificano quanto riportato in precedenza sull'utilizzo di metodiche neurolesive nei pazienti oncologici con dolore in fase avanzata di malattia quali la cordotomia cervicale percutanea, la fenolizzazione intratecale della cauda, la termocoagulazione/alcolizzazione/fenolizzazione del 5° o 9° nervo cranico (10). Uno studio (11) rileva come il blocco simultaneo bilaterale nei nervi splanchnici a livello di T10 e T11 utilizzando la radiofrequenza sia più efficace e sicuro rispetto all'uso di alcool a un singolo livello di T11, altri suggeriscono di effettuare precocemente al secondo step della scala WHO la simpaticectomia (12) ma a discapito di numerosi rischi, un altro (13) suggerisce la crioablazione in combinazione a radioterapia e vertebroplastica, ma ulteriori studi su vasta scala sono auspicabili.

Uno studio clinico randomizzato (14) su 58 pazienti avente come outcome la rilevazione della riduzione di più del 50% del VAS score evidenzia che la radiofrequenza pulsata delle radici sacrali potenzia il tasso di successo della neurolisi del plesso ipogastrico nel controllo del dolore pelvico e perineale. La percentuale dei pazienti che riscontravano una riduzione maggiore del 50% del VAS era molto più alta nel gruppo che aveva ricevuto la neurolisi del plesso ipogastrico associata alla radiofrequenza pulsata delle radici sacrali rispetto al gruppo con sola neurolisi. La differenza era significativa a 1 mese (md- 0,7; IC95% da -1,9 a -0,1; p=0,1) e 3 mesi (md-0,67; IC95% da -1,29 a -0,05; p=0,3), mentre non vi era differenza a 6 mesi (neurolisi + rf [57,1%; n=16] vs neurolisi [50%; n=13]; p=0,59). Anche la differenza nel consumo di oppioidi dopo le procedure singole o combinate era statisticamente significativa, risultando inferiore nel gruppo con tecniche combinate (p=0,046 a 2 mesi e p=0,016 a 3 mesi).

Un RCT ha incluso 109 pazienti affetti da neoplasia addominale o pelvica non operabile, con dolore intenso, in trattamento con terapia antalgica non oppioide, randomizzandoli in due gruppi: il primo gruppo aveva ricevuto il blocco del plesso celiaco prima del trattamento antalgico considerato come secondo livello nella scala WHO, e successivamente la strategia di trattamento ha poi seguito i livelli di terapia antidolorifica a

seconda del dolore riportato. Il secondo gruppo, invece, aveva ricevuto il blocco del plesso celiaco dopo aver raggiunto il quarto livello di farmaci antalgici dopo fallimento della terapia con oppioidi forti. I risultati hanno mostrato che coloro che hanno risposto alla terapia erano significativamente di più nel primo gruppo rispetto al secondo, e che nel primo gruppo è anche diminuita la richiesta di oppioidi durante i primi 12 mesi, con conseguente riduzione anche degli eventi avversi correlati (12).

Un altro RCT ha incluso 60 pazienti affetti da dolore dovuto a neoplasie addominali, randomizzandoli a blocco del nervo splacnico tramite radiofrequenza e blocco del nervo splacnico tramite alcolizzazione. Un miglioramento del dolore rispetto al basale è stato riscontrato in entrambi i gruppi, maggiore nel primo gruppo. Anche la qualità della vita è migliorata in entrambi i gruppi, così come si è riscontrata una riduzione della richiesta di oppioidi (11).

Limiti: Performance e detection bias, imprecisione delle stime per esigua dimensione campionaria.

Bilancio beneficio/danno: Sebbene la neurolisi chimica o fisica possa essere considerata nei casi di dolore refrattario da cancro, potendo incidere positivamente su qualità di vita e riduzione dell'uso di oppioidi, la possibilità di fallimento della tecnica, di complicanze e la presenza in letteratura di risultati eterogenei con studi di bassa qualità non permettono di raccomandare tale tecnica in tutti i pazienti con dolore da cancro, rendendo auspicabili nuovi studi su vasta scala.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa eziologia, l'esecuzione di una neurolisi chimica o fisica non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (11-12, 14)	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

- Huang Y, Li X, Zhu T, et al. Efficacy and safety of ropivacaine addition to intrathecal morphine for pain management in intractable cancer. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015:439014.
- Kurita GP, Kaasa S, Sjøgren P, et al. Spinal opioids in adult patients with cancer pain: a systematic review. A European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) opioid guidelines project. *Palliat Med.* 2015; 25(5):560-77.
- Kalso E, Heiskanen T, Rantio M, et al. Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross-over study. *Pain.* 1996; 67(2-3):443-9.
- Smith TJ, Coyne PJ. Implantable drug delivery systems (IDDS) after failure of comprehensive medical management

- (CMM) can palliate symptoms in the most refractory cancer pain patients. *J Palliat Med.* 2005; 8(4):736-42.
5. Reif I, Wiset A, Stille C, et al. Intrathecal analgesia by bupivacaine is not enhanced by coadministration of morphine in patients with severe cancer-related pain: a randomized double-blind cross-over study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2017; 55(6):525-32.
 6. Stearns LM, Abd-Elseyed A, Perruchoud C, et al. Intrathecal drug delivery systems for cancer pain: an analysis of a prospective, multicenter product surveillance registry. *Anesth Analg.* 2020; 130(2):289-97.
 7. Myers J, Chan V, Jarvis V, et al. Intraspinal techniques for pain management in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2020; 18(2):137-49.
 8. Kanno Y, Koshita S, Masu K, et al. Efficacy of EUS-guided celiac plexus neurolysis compared with medication alone for unresectable pancreatic cancer in the oxycodone/fentanyl era: a prospective randomized control study. *Gastrointest Endosc.* 2020; 92(1):120-30.
 9. Nagels W, Pease N, Bekkering G, et al. Celiac plexus neurolysis for abdominal cancer pain: a systematic review. *Pain Med.* 2013; 14(8):1140-63.
 10. Rauck RL, Cherry D, Boyer M, et al. Long-term intrathecal opioid therapy with a patient-activated, implanted delivery system for the treatment of refractory cancer pain. *J Pain.* 2003; 4(8):441-7.
 11. Amr SA, Reyad R, Othman AH, al. Comparison between radiofrequency ablation and chemical neurolysis of thoracic splanchnic nerves for the management of abdominal cancer pain, randomized trial. *Eur J Pain.* 2018; 22(10):1782-90.
 12. Amr YM, Makhariya MY. Neurolytic sympathectomy in the management of cancer pain-time effect: a prospective, randomized multicenter study. *J Pain Symptom Manage.* 2014; 48(5):944-56.e942.
 13. Ferrer-Mileo L, Luque Blanco AI, González-Barboteo J. Efficacy of cryoablation to control cancer pain: a systematic review. *Pain Pract.* 2018; 18(8):1083-98.
 14. Hetta DF, Mohamed AA, Abdel Eman RM, et al. Pulsed radiofrequency of the sacral roots improves the success rate of superior hypogastric plexus neurolysis in controlling pelvic and perineal cancer pain. *Pain Physician.* 2020; 23(2):149-57.

OPPIOIDI E ANESTETICI LOCALI INTRARACHIDEI

1. Kurita GP, Kaasa S, Sjogren P. Spinal opioids in adults with cancer pain: a systematic review: a European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) opioid Guideline Project. *Palliat Med.* 2011; 25(5):560-77.
2. Myers J, Chan V, Jarvis V, et al. Intraspinal techniques for pain management in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2010; 18:137-49.

NEUROLISI DEL PLESSO CELIACO

1. Nagels W, Pease N, Bekkering G, et al. Celiac plexus neurolysis for abdominal cancer pain: a systematic review. *Pain Med.* 2013; 14(8):1140-63.
2. Lu F, Dong J, Tang Y, et al. Bilateral vs. unilateral endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis for abdominal pain management in patients with pancreatic malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2018; 26(2):353-9.

NEUROLISI CHIMICHE E FISICHE

1. Vayne-Bossert P, Afsharimani B, Good P, et al. Interventional options for the management of refractory cancer pain: what is the evidence? *Support Care Cancer.* 2016; 24(3):1429-38.

15. Dolore oncologico nel paziente anziano

Introduzione

Nei Paesi occidentali si sta assistendo ad un progressivo invecchiamento della popolazione generale, con l'inevitabile conseguenza di un aumento della prevalenza dei principali quadri morbosi tipici dell'età anziana (1). In questo contesto, la prevalenza delle malattie neoplastiche nella popolazione anziana merita particolare attenzione per tutte le possibili implicazioni che comprendono la fattibilità di trattamenti antineoplastici, l'accesso a cure simultanee e di supporto e l'avvio di trattamenti palliativi in senso stretto (1-3). Due aspetti meritano di essere tenuti in considerazione riguardo al problema del trattamento del dolore nel paziente anziano con tumore: il primo riguarda la corretta identificazione e tipizzazione del dolore oncologico, che può essere alterata da situazioni di dolore preesistenti; il secondo riguarda le tipologie di trattamento dello stesso, che sono influenzate dalle diverse modalità di assorbimento e metabolizzazione dei farmaci e dalla frequente presenza di politerapie concomitanti (4-6).

Il problema del trattamento del dolore da cancro nel paziente anziano è stato solo in parte studiato in letteratura e le raccomandazioni della British Geriatric Society, riviste e aggiornate nel 2013, sono in gran parte desunte da osservazioni fatte nella popolazione adulta ed estrapolate nello specifico alla realtà della popolazione anziana (7-9).

Il controllo del dolore viene identificato quale outcome importante ed essenziale. La necessità di estrapolare dati da trial non dichiaratamente disegnati sulla popolazione anziana determina un abbassamento della qualità delle evidenze (premessa metodologica). Le difficoltà nella valutazione trasversale e prospettica del dolore nei trial rappresentano comunque un limite nella valutazione di efficacia, specie nelle popolazioni di anziani definiti "fragili" (premessa clinica). Il rapporto beneficio/rischio di un trattamento analgesico nel paziente anziano deve comunque tenere in considerazione la potenziale fragilità del paziente anziano secondaria al fisiologico declino correlato all'invecchiamento, alle comorbidità potenzialmente presenti ed alle politerapie frequentemente in uso in questa categoria di pazienti (premessa clinica).

La scala analgesica WHO nel trattamento del dolore da cancro è efficace in oltre l'80% dei pazienti (10); parimenti, un approccio sequenziale che preveda l'impiego di analgesici non oppioidi/oppioidi deboli/oppioidi forti determina un controllo del dolore ed un favorevole rapporto efficacia/tollerabilità in oltre il 60% della

popolazione anziana con dolore non oncologico (7-8). Considerata la non rappresentatività dei trial e delle raccomandazioni già esistenti in letteratura (popolazioni di pazienti adulti con dolore da cancro e di pazienti anziani con dolore non oncologico) la qualità delle evidenze può essere definita bassa.

Pur esistendo in letteratura una serie di esperienze volte a limitare il significato dei FANS nell'approccio sequenziale al dolore da cancro secondo la scala analgesica WHO (11), ad oggi il loro ruolo appare clinicamente significativo sia nel trattamento del dolore da cancro di grado lieve, sia come farmaci da associare agli oppiacei in particolari condizioni di dolore moderato-severo in cui la componente infiammatoria appare clinicamente significativa (8).

Se peraltro complessivamente non possono essere fatte distinzioni univoche su quali FANS impiegare nel trattamento del dolore da cancro secondo la scala analgesica WHO nel paziente oncologico adulto, le differenze nel profilo di tollerabilità tra le molecole della categoria diventano significative nel paziente anziano, in ragione sia del fisiologico declino delle funzioni metaboliche del paziente anziano, sia delle potenziali comorbidità e politerapie eventualmente presenti nel singolo paziente. A questo proposito l'American Geriatric Society (AGS) pone una distinzione tra il paracetamolo e gli altri FANS, sottolineando come la priorità all'impiego clinico debba essere attribuita al paracetamolo rispetto a tutti gli altri FANS, e come allo stesso tempo l'impiego dei FANS debba considerarsi come controindicato in caso di comorbidità quali la poliangiosclerosi con sofferenza ischemica cronica (in particolare per il danno renale), le turbe emocoagulative, una storia di patologia peptica, le politerapie. È noto che l'utilizzo dei FANS nei pazienti anziani aumenta il rischio di incidenti cardiovascolari (6). Facendo proprie le raccomandazioni dell'AGS in termini di tollerabilità e mutuando queste considerazioni in un rapporto rischio/beneficio, la raccomandazione all'impiego dei FANS quale I gradino della scala analgesica WHO può essere così modulata.

A questo va peraltro aggiunta una serie di considerazioni ulteriori per la pratica clinica. Tutti gli stati di insufficienza epatica grave (con o senza segni di scompenso acuto) rappresentano una controindicazione all'uso del paracetamolo nel trattamento del dolore da cancro. Tutti gli stati di epatopatia cronica con insufficienza epatica di grado moderato e alcolismo cronico rappresentano una controindicazione relativa all'uso del paracetamolo nel trattamento del dolore da cancro. La dose giornaliera massima per il paracetamolo nel paziente anziano non deve superare i 15 mg/kg di peso corporeo, rimanendo entro i 2-3 g/die al massimo

(6). In tutti i pazienti anziani in trattamento con FANS (ad eccezione dei trattamenti con paracetamolo) andrebbe prevista una protezione gastrica con inibitori di pompa protonica.

Valutando il rapporto beneficio/rischio considerando la scala analgesica WHO nel suo complesso, assumendo una significativa efficacia (60-80%) per una tossicità complessivamente contenuta e gestibile clinicamente si esprime la seguente raccomandazione.

Quesito 26. Quali farmaci del I gradino possono essere raccomandati nel trattamento del dolore da cancro lieve nel paziente anziano?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Come precedentemente descritto (capitolo 8), evidenze in letteratura che riguardano la popolazione adulta (e non nello specifico la popolazione anziana) suggeriscono che l'utilizzo dei FANS è potenzialmente efficace nel trattamento del dolore da cancro (ref. 3-5 del capitolo 8).

Limiti: Eseguibilità del campione analizzato (imprecisione delle stime), rischio di selection, performance e detection e selective reporting bias e non diretta trasferibilità dei risultati (studi condotti su popolazione adulta e non anziana esclusivamente).

Bilancio beneficio/danno: Nonostante le evidenze non si riferiscano esclusivamente alla popolazione anziana, il panel si esprime a favore del trattamento con farmaci del I gradino per la gestione del dolore da cancro lieve, tenendo in considerazione tutti gli aspetti che caratterizzano questo setting di pazienti.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nel paziente anziano l'impiego del paracetamolo come primo farmaco del I gradino della scala WHO può essere preso in considerazione (ad eccezione dei pazienti con insufficienza epatica e con epatopatia cronica) (ref. 3-5 del capitolo 8)	Condizionata a favore
√	L'impiego dei FANS come primo farmaco del I gradino della scala WHO non dovrebbe essere utilizzato	
√	L'impiego dei FANS in pazienti con comorbidità clinicamente significative o politerapie non deve essere utilizzato	
COI: nessun conflitto dichiarato		

Per quanto riguarda l'uso dei farmaci oppioidi (oppioidi deboli ed oppioidi forti), pur non esistendo dati

univoci in letteratura le evidenze a sostegno di un loro impiego nel paziente anziano con dolore da cancro di grado moderato-severo appaiono maggiormente mirate sulle problematiche specifiche della popolazione anziana (8).

Una serie di considerazioni merita di essere fatta prima di entrare nello specifico del rapporto benefici/rischi. Non esistono evidenze di letteratura a sostegno del dilazionare l'inizio di un trattamento con oppioidi (deboli o forti) incrementando le dosi dei singoli FANS o associando più FANS. Il trattamento con oppiacei deve essere somministrato alle dosi minime efficaci e deve essere preceduto da un'adeguata titolazione per identificare la dose minima efficace. Non esistono ad oggi evidenze a sostegno di un'identificazione della molecola da impiegare "front-line" attraverso test di sensibilità "in vivo". La scelta della molecola da impiegare "front-line" deve tenere in considerazione le caratteristiche cliniche del paziente (funzionalità d'organo, stato di idratazione, compliance al trattamento). I farmaci a emivita breve o intermedia sono da preferirsi a quelli a emivita lunga o molto lunga; per queste ultime categorie l'impiego clinico deve essere preceduto da un'adeguata titolazione con farmaci ad emivita breve.

Al momento della decisione terapeutica ad un trattamento con oppioidi dovrebbe sempre essere prevista una profilassi dei principali effetti collaterali previsti genericamente per la categoria di farmaci e specificamente per la molecola da adottare. Nell'impostazione di un trattamento con oppiacei forti andrebbe previsto un approccio al trattamento del DEI, con l'impiego di farmaci al bisogno da associarsi al trattamento ad orari fissi per il dolore cronico. Considerato che "per dosi equianalgesciche" l'efficacia clinica di tutti gli oppiacei ad oggi in commercio in Italia può essere considerata equivalente, il profilo di tollerabilità, i potenziali effetti di metaboliti attivi, la forma farmaceutica, la compliance e la preferenza del paziente rappresentano i criteri per una scelta differenziale (7-8).

Di seguito riportiamo alcune indicazioni per la pratica clinica:

- La morfina orale, nelle sue formulazioni a pronto rilascio ed a rilascio controllato, rappresenta il farmaco di scelta nel trattamento del dolore moderato-severo del paziente anziano.
- L'ossicodone nella sua formulazione a rilascio controllato può essere considerato un'alternativa alla morfina orale nel paziente anziano con dolore di grado moderato-severo.
- L'ossicodone nella sua formulazione a pronto rilascio, in associazione al paracetamolo, può solo

occasionalmente sostituire la morfina orale a rilascio controllato e non può essere impiegato quale alternativa alla morfina nella titolazione del dolore da cancro.

- La buprenorfina è l'oppiaceo di prima scelta nei pazienti con insufficienza renale ed epatica e il suo utilizzo è sicuro nella popolazione anziana senza necessità di adeguamento di dosaggi.
- Gli oppiacei transdermici possono essere usati in alternativa alla morfina in condizioni di subocclusione/occlusione intestinale o difficoltà nella minzione o di impossibilità alla deglutizione, anche se il loro uso deve essere monitorato con attenzione dati i rischi di tossicità aggiuntive gravi legate alla tipologia della molecola (in particolare per fentanyl) o alla forma farmaceutica transdermica (farmaci long-acting).
- Le caratteristiche farmacocinetiche del metadone ne controindicano, in maniera relativa, un impiego nel paziente anziano.
- L'idromorfone, nella sua formulazione in commercio in Italia come mono-somministrazione giornaliera, può essere impiegato in pazienti con difficile compliance ai trattamenti medici ed elevato numero di somministrazioni di farmaci concomitanti nella giornata; le caratteristiche farmacocinetiche della molecola peraltro ne riducono in maniera significativa un impiego sistematico anche in pazienti con esigenze stabili di oppioidi.
- Il tramadolo, per caratteristiche farmacocinetiche, può essere utilizzato in pazienti con dolore di grado moderato (II gradino della scala WHO), anche se i possibili effetti collaterali ne raccomandano, nel paziente anziano, un uso attento e strettamente monitorato. Un uso protratto del tramadolo in caso di inefficacia relativa, o il passaggio a dosaggi elevati per dilazionare l'inizio di un trattamento con oppiacei forti, non deve essere effettuato nella pratica clinica.
- La morfina orale, nella sua formulazione a pronto rilascio, rappresenta il farmaco di scelta nel DEI del paziente anziano con dolore moderato-severo da cancro in trattamento cronico con farmaci oppiacei. I dati a sostegno del fentanyl transmucosale nel DEI del paziente anziano non appaiono ad oggi sufficienti ad un suo impiego sistematico del DEI in questa tipologia di pazienti.
- La morfina parenterale può occasionalmente essere impiegata nel DEI del paziente anziano (paziente ricoverato con catetere venoso centrale, paziente con impossibilità all'assunzione di farmaci per OS, ecc.).

La morfina in infusione continua (sottocutanea o endovenosa) non dovrebbe essere impiegata quale trattamento “front-line” del paziente anziano con dolore da cancro di grado moderato-severo.

Quesito 27. I farmaci del III gradino possono essere raccomandati nel trattamento del dolore moderato-severo dell’anziano?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l’acquisizione dei full-text sono stati inclusi 6 studi (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Come precedentemente descritto (capitolo 9), evidenze in letteratura che riguardano la popolazione adulta (e non nello specifico la popolazione anziana) suggeriscono che l’utilizzo dei farmaci del III gradino è efficace nel trattamento del dolore da cancro moderato-severo (ref. 1-6 del capitolo 9).

Limiti: Rischio di distorsione (selection, performance e detection bias), imprecisione delle stime, non diretta trasferibilità dei risultati (studi condotti su popolazione adulta e non esclusivamente anziana).

Bilancio beneficio/danno: Nonostante le evidenze non si riferiscano esclusivamente alla popolazione anziana, il panel si esprime a favore del trattamento con farmaci del III gradino per la gestione del dolore da cancro moderato-severo, tenendo in considerazione tutti gli aspetti che caratterizzano questo setting di pazienti.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nell’anziano gli oppioidi per il dolore da cancro di intensità moderata-severa possono essere presi in considerazione come prima opzione (ref. 1-6 del capitolo 9)	Condizionata a favore
√	Questi dovrebbero essere iniziati tempestivamente e in modo appropriato, senza dilazionarne l’inizio con un’eccessiva insistenza e permanenza sulla terapia con i farmaci del primo gradino	
COI: nessun conflitto dichiarato		

Farmaci adiuvanti

Le evidenze a sostegno dell’efficacia dei farmaci adiuvanti nel trattamento del dolore da cancro nel paziente anziano sono piuttosto modeste e scarsamente significative (8), in quanto estratte da esperienze fatte o in popolazioni di pazienti adulti nelle quali la percentuale di pazienti anziani era piuttosto modesta, o in pazienti anziani con dolore non-oncologico. Significativo a questo proposito il rapporto benefici/rischi,

tendenzialmente sfavorevole nel trattamento del paziente anziano data la significativa tossicità di alcuni tra i trattamenti adiuvanti maggiormente impiegati nel paziente con dolore da cancro. Il trattamento del dolore neuropatico nel paziente anziano dovrebbe prevedere un approccio con farmaci adiuvanti in associazione al trattamento analgesico. Gli antidepressivi triciclici (amitriptilina, imipramina, doxepina) presentano un profilo di tollerabilità non favorevole nel paziente anziano e andrebbero utilizzati unicamente in condizioni di effettiva necessità. La duloxetina e la venlafaxina sono raccomandati nel trattamento del dolore neuropatico nel paziente anziano a causa della loro bassa cardiotoxicità e dell'efficacia nel controllo di sintomi associati come depressione, insonnia e stato d'ansia. La carbamazepina nel dolore neuropatico andrebbe utilizzata solo in caso di effettiva necessità per lo sfavorevole profilo di tollerabilità. Il gabapentin può essere impiegato nel trattamento del dolore neuropatico anche in associazione a farmaci oppioidi; se ne raccomanda comunque una titolazione lenta e un impiego prudente (specie se in associazione a farmaci oppioidi). Il pregabalin può occasionalmente essere impiegato nel trattamento del dolore neuropatico eventualmente in associazione a farmaci oppioidi. Il cortisone può essere impiegato in associazione a farmaci analgesici nel trattamento del dolore con significativa componente infiammatoria; i cortisonici andrebbero comunque impiegati con prudenza in associazione ai FANS (con l'eccezione del paracetamolo) e preferenzialmente in associazione con inibitori di pompa protonica. L'uso prolungato del cortisone nell'anziano può causare ipertensione, ipokaliemia, diabete e maggior suscettibilità alle infezioni.

Le associazioni tra farmaci adiuvanti non andrebbero effettuate (con l'eccezione dell'impiego in associazione di farmaci steroidei in dolori con componente infiammatoria).

Nota. Pur giungendo in modo condiviso alla sintesi scelta per la formulazione, 3 autori su 7 ritenevano vi fossero prove tali da raccomandare il solo gabapentin e non gli altri adiuvanti.

Quesito 28. Quale ruolo per i farmaci adiuvanti nel trattamento del dolore da cancro dell'anziano?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 7 studi (*vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Come precedentemente descritto (capitolo 11), evidenze in letteratura che riguardano la popolazione adulta (e non nello specifico la popolazione anziana) suggeriscono che nel paziente oncologico in fase avanzata di

malattia, con dolore neuropatico, in caso di scarsa risposta antalgica al trattamento con oppioidi di prima linea, la combinazione con un adiuvante scelto tra i farmaci che hanno dimostrato efficacia nel trattamento del dolore neuropatico da cancro può essere efficace (ref. 1-8 del capitolo 11).

Limiti: Rischio di performance e detection bias, dimensione campionaria (imprecisione delle stime) e non diretta trasferibilità dei risultati (studi condotti su popolazione adulta e non esclusivamente anziana).

Bilancio beneficio/danno: Nonostante le evidenze non si riferiscano esclusivamente alla popolazione anziana, il panel si esprime a favore del trattamento con farmaci adiuvanti in associazione a terapia antalgica per la gestione del dolore da cancro, tenendo in considerazione tutti gli aspetti che caratterizzano questo setting di pazienti.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Il trattamento del dolore nel paziente anziano con farmaci adiuvanti in associazione al trattamento analgesico può essere preso in considerazione (ref. 1-8 del capitolo 11)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Yancik R, Reis LA. Cancer in older person: an international issue in an aging world. *Semin Oncol.* 2004; 31:125-96.
2. Associazione Italiana di Oncologia Medica. Tumori dell'anziano. Available from: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom/>
3. Rao A, Cohen HJ. Symptom management in the elderly cancer patients: fatigue, pain and depression. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2004; 32:150-7.
4. Barnabei R, Gambassi G, Lapane K, et al. Management of pain in elderly patients with cancer. *JAMA.* 1998; 279:1877-82.
5. Costantini M, Ripamonti C, Beccaro M, et al. Prevalence, distress, management and relief of pain during the last 3 months of cancer patients' life. Results of an Italian mortality follow-back survey. *Ann Oncol.* 2009; 20:729-35.
6. Pysz-Waberski DT, Sadurska J, Kędzierska-Jamróz J, et al. Multidisciplinary management of chronic pain in elderly oncology patients. Review paper. *Contemp Oncol.* 2022; 26(3):157-64.
7. AGS panel on pharmacological management of persistent pain in older persons. *JAGS.* 2009; 57:1331-46.
8. Abdulla A, Adams N, Bone M, et al. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing.* 2013; 42(Suppl 1):i1-57.
9. Smith TJ. Symptom management in the older adult. 2015 update. *Clin Geriatr Med.* 2015; 31(2):155-75.
10. Levy MH, Samuel TA. Management of cancer pain. *Semin Oncol.* 2005; 32(2):179-93.
11. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008; 8(4):287-313.

16. La sedazione palliativa

Definizione e prevalenza

La sedazione palliativa (SP) è una procedura terapeutica che mira a controllare, nelle persone affette da una malattia inguaribile e irreversibile, attraverso mezzi farmacologici, la sofferenza provocata da uno o più sintomi refrattari che insorgono nella fase avanzata o terminale di malattia (1).

Quando il dolore è refrattario ai trattamenti ordinari e proporzionati sia di tipo sintomatico che volti al controllo della malattia, la sedazione palliativa è un'opzione indicata.

In questo paragrafo affronteremo solo il tema della SP nel paziente adulto affetto da patologia oncologica, rinviando, per una più completa ed esaustiva trattazione dell'argomento, alle recenti Linee guida nazionali SICP/SIIARTI, che affrontano l'argomento per ogni tipo malattia, setting di cura e anche in ambito pediatrico (1).

La SP è una terapia clinicamente ed eticamente indicata in malati in fase avanzata, finalizzata a migliorare la qualità della vita e della morte del malato, attraverso il controllo di sintomi refrattari che causano sofferenza intollerabile (2-3). La somministrazione dei farmaci sedativi, indicati nella SP, deve essere proporzionale all'entità della sofferenza e monitorata in corso di attuazione (4).

La SP è ancora poco applicata in Italia: gli studi dimostrano ampie differenze nell'erogazione per i differenti setting assistenziali, nonché nelle diverse aree geografiche (1). Uno studio prospettico multicentrico condotto da Maltoni et al. nel 2006 ha dimostrato che il 25% dei malati ricoverati in hospice era sedato, il 6% dei quali riceveva una sedazione continua profonda (5). Dati del Ministero della Salute indicano che nel periodo 2015-2017 la SP è stata attuata nel 21% dei malati oncologici, con una distribuzione eterogenea tra le Regioni (6).

In uno studio più recente che ha coinvolto 38 centri di cure palliative, il 18% dei malati oncologici seguiti in hospice risultava in SP (7). La causa di questa eterogeneità è multifattoriale, dovuta alle implicazioni etiche, giuridiche, culturali ed organizzative che comporta questo trattamento. Allo scarso utilizzo della SP in Italia contribuisce, forse, anche la mancata e incompleta copertura, sul territorio nazionale, dei servizi di cure palliative, che a tutt'oggi assistono meno della metà dei malati oncologici in fase avanzata-terminale di malattia (8), i quali continuano a morire in elevata percentuale in ospedale, e all'assenza finora di una procedura/Linea guida nazionale condivisa, applicabile in ogni setting di cura (ricovero ospedaliero, domicilio, hospice o altre

residenze territoriali) e verificabile nella sua applicazione. Anche i dati di letteratura di altri Paesi sono molto eterogenei e indicano che la SP viene attuata in un range variabile dal 2% al 52% dei malati in fase terminale, nei diversi ambiti di cura e Nazione (1, 9-10). Una recentissima survey francese nazionale ci dà una rappresentazione molto realistica ma ancora lontana da quanto auspicabile (11). L'indagine è stata condotta tra settembre e novembre 2020 in 331 centri specialistici di cure palliative francesi che hanno aderito alla survey nazionale (17,5% di tutti i centri di cure palliative francesi, strutture ospedaliere pubbliche/universitarie o servizi domiciliari), per un totale di 5714 pazienti osservati in quel periodo, il 78,8% dei quali erano malati oncologici. Solo il 2,7% dei pazienti (156 in totale) riceveva una qualche sedazione; di questi, solo 51 pazienti una sedazione fino al decesso. Un'altra recente survey tra il personale sanitario di un importante centro oncologico francese ha dimostrato che, sebbene la gran parte del personale affronti i temi del fine vita con i pazienti e sia favorevole alla SP, rimane in molti operatori poca chiarezza nel distinguere la sedazione dall'eutanasia, e molta incertezza riguardo all'uso o meno di idratazione/alimentazione a fine vita, con possibili negative ripercussioni nel dialogo con pazienti e familiari (12). Complessivamente, il 25-33% dei pazienti che accedono alle cure palliative necessita di qualche forma di sedazione, e il 25-33% di questi richiede una sedazione continua profonda (13).

Reinventando radicalmente un sistema migliore per la morte e il morire, la *Lancet Commission* sul valore della morte ha identificato di recente i 5 principi basilari sui quali basare un'utopia realistica: una nuova visione di come affrontare la morte e il morire (14). I 5 principi sono: 1) vengono affrontati i determinanti sociali della morte, del morire e del lutto; 2) la morte è intesa come un processo relazionale e spirituale, piuttosto che semplicemente come un evento fisiologico; 3) le reti di assistenza forniscono sostegno alle persone che muoiono, si prendono cura e soffrono; 4) rendere quotidiane e comuni le conversazioni e le storie sulla morte, sul morire e sul dolore; 5) alla morte viene riconosciuto un valore (14). La SP, come parte integrante della medicina palliativa, deve far parte del bagaglio culturale anche degli oncologi medici (15-17) e rientra appieno nell'obiettivo di dare valore alla morte di ciascun individuo.

Tipologia di sedazione palliativa

La sedazione palliativa è quindi una procedura farmacologica che mira a ridurre o abolire, in base alla situazione clinica, la sofferenza provocata da uno o più sintomi refrattari in fase avanzata o terminale di

malattia, giudicata intollerabile dalla persona, e che ha come conseguenza la riduzione intenzionale della coscienza, temporanea o definitiva (SP profonda) (18). In base all'obiettivo clinico che si intende ottenere, sul sintomo e sul livello di coscienza del soggetto, la SP può pertanto essere temporanea, intermittente o continua (9). Nel setting della fase avanzata di malattia oncologica, la SP è di tipo continuo, con l'obiettivo di abolire la risposta fisiologica agli stimoli esterni e quindi di annullare completamente e definitivamente il livello di coscienza del malato, fino al momento del naturale decesso.

Indicazione all'uso della SP nel malato oncologico in fase avanzata-terminale di malattia

La decisione di iniziare la SP dovrebbe essere il risultato di una condivisione partecipata del team interdisciplinare (costituito almeno da medico, infermiere e psicologo) che ha in cura il soggetto, come conseguenza di un'accurata valutazione del numero e dell'entità dei sintomi refrattari che il malato manifesta, accompagnata da una comunicazione e un consenso del paziente sugli obiettivi e sulle modalità della procedura, dopo aver fornito spiegazioni esaustive sia sul piano clinico che etico. L'avvio della SP richiede infatti che vengano soddisfatti alcuni criteri (19):

- presenza di malattia oncologica inguaribile e in stadio avanzato;
- situazione clinica di morte imminente;
- presenza di sintomi refrattari o insorgenza di eventi acuti che comportano grave sofferenza fisica, psichica o spirituale, non controllabile con i comuni presidi;
- condivisione della decisione e acquisizione del consenso del malato.

Al fine di meglio contestualizzare l'indicazione alla SP, analizziamo nel dettaglio questi requisiti.

Malattia oncologica inguaribile e in stadio avanzato. Intendiamo un malato con una diagnosi di cancro non guaribile per estensione e/o tipo di tumore, per il quale a tutt'oggi non siano disponibili trattamenti efficaci che possano portare a guarigione. Si tratta in genere di persone che hanno effettuato tutti i trattamenti oncologici ritenuti efficaci e che, nonostante questo, sono in stato avanzato e progressivo di malattia, o di pazienti anziani con diagnosi avanzata di tumore per i quali non è indicato un trattamento oncologico attivo (per comorbidità, età, inefficacia dei trattamenti, malattia troppo avanzata). In particolare, nel momento della valutazione di attuare una SP, tutti i trattamenti oncologici attivi dovrebbero risultare già sospesi. In realtà ancora oggi una rilevante percentuale di malati effettua trattamenti oncologici attivi anche a fine vita (20).

L'oncologo, sulla base della storia clinica del malato e del tipo di tumore, è in grado, in base al quadro clinico, di definire la situazione clinica di malattia avanzata e inguaribile.

Morte imminente. In generale per morte imminente la letteratura internazionale intende una prognosi stimata entro le 2 settimane di vita (1, 7). È caldamente consigliabile che la stima della sopravvivenza formulata dal clinico sia accompagnata dall'utilizzo di test validati per ottenere una stima più accurata. In particolare le recenti Linee guida ESMO raccomandano, nel paziente con malattia avanzata, l'uso più appropriato di un algoritmo, nel quale la predizione clinica della prognosi viene associata ad una serie di test (in particolare PaP score [tabella 16.1], Palliative Performance Scale ed altri) (21-22). È infatti noto che nel fine vita parametri di benessere clinico generici sono di migliore aiuto nel predire la prognosi di quelli correlati al tumore; questi ultimi trovano infatti maggiore utilità in fasi meno avanzate di malattia (23-25).

A vantaggio dell'uso sistematico di test prognostici validati sta anche il fatto che negli ultimi anni è paradossalmente diventato più difficile stimare la prognosi da un punto di vista clinico, per la disponibilità anche in fase metastatica avanzata di nuove terapie (immunoterapia o terapie a bersaglio molecolare), che possono determinare inattesi prolungamenti della vita dei pazienti (12, 23). L'utilizzo di test validati è necessario per evitare eccessi di ottimismo della previsione clinica della prognosi, frequente da parte degli oncologi, e per non essere "tentati" di proporre altri trattamenti oncologici attivi (23, 26). Di recente è stato validato un nomogramma del PaP score (vedi più avanti) con l'obiettivo di migliorare la stima della sopravvivenza (27). L'indice di concordanza è di OF 0,74 (0,72-0,75) e l'accuratezza nel predire la sopravvivenza a 15, 30 e 60 giorni è rispettivamente del 74% (70-77), 89% (85-92) e 72% (68-76). L'accuratezza del PaP score nella stima della prognosi è stata confermata da diversi studi (28-29). L'uso sistematico di test prognostici validati, in associazione alla valutazione clinica, viene raccomandato anche per fornire informazioni più precise al malato e ai familiari.

Sintomi refrattari. I sintomi refrattari, detti anche insopportabili, sono sintomi fisici o psicologici correlati alla progressione del tumore per i quali tutti i trattamenti possibili hanno fallito o si stabilisce che non vi sono metodiche palliative disponibili entro un tempo ed un rapporto rischio-beneficio che il malato può tollerare (1, 13). Nello specifico, il sintomo refrattario è un sintomo che non è controllato in modo adeguato da una terapia che sia tollerabile, efficace e che non comprometta lo stato di coscienza della persona. Si tratta pertanto di

situazioni cliniche complesse nelle quali non sono disponibili ulteriori trattamenti rispetto a quelli già effettuati per il controllo del sintomo; o, se sono disponibili, essi hanno tempi di efficacia troppo lunghi o con effetti indesiderati maggiori dei benefici attesi. È pertanto necessaria un'attenta valutazione clinica da parte dell'équipe sui sintomi presenti (in particolare nella diagnosi differenziale tra sintomo refrattario e sintomo difficile). Tra i sintomi refrattari più frequenti in letteratura si riscontrano il delirium (54,2%), la dispnea (45%), il distress psico-esistenziale (30%) e in misura minore il dolore, la nausea e il vomito incoercibili, l'irrequietezza psico-motoria (30). Per quanto riguarda il dolore, nella revisione sistematica pubblicata da Maltoni et al. nel 2012, riferita a 10 studi per un totale di 774 pazienti sottoposti a SP, il dolore era presente in un range da 9,5% a 49,2%, mediamente nel 17% dei casi come sintomo refrattario, motivo di SP (30). Complessivamente la prevalenza di dolore nei malati oncologici raggiunge il 44,5%; il 30% dei malati riferisce un dolore di grado moderato-severo (in calo rispetto alle precedenti metanalisi); il 40% lo manifesta alla diagnosi, il 47,8% durante il trattamento con intento guaritivo; il 55,2% in fase metastatica; il 35,8% nel follow-up (31). Un adeguato controllo del dolore è un obiettivo chiave nel fine vita (32). Gli oppioidi costituiscono i farmaci basilari per il trattamento del dolore, come riportato negli altri paragrafi di queste Linee guida. Importante distinguere il dolore difficile, situazione clinica presente nel 10-20% dei malati oncologici che richiede un approccio più complesso (33), dal dolore refrattario, che richiede la SP. In particolare il dolore difficile richiede una valutazione complessiva del soggetto, che può avvalersi di un approccio multidisciplinare atto ad esplorare tutte le variabili fisiche, psicologiche e sociali, e le abitudini individuali (alcool, droghe in particolare) che interferiscono con gli oppioidi e/o con la percezione soggettiva del dolore e dello stato di sofferenza globale del malato, al fine di ottenere un adeguato controllo del dolore, che non sempre si avvale esclusivamente di farmaci (33-34).

Quale è la frequenza del dolore refrattario terminale come indicazione alla SP? Dalla revisione sistematica effettuata, nelle casistiche che hanno evidenziato quando il dolore è il sintomo refrattario che ha motivato l'indicazione a sedazione palliativa la sua frequenza è molto bassa: dal 3% di Caraceni et al. (7) e di Babarro et al. (35), al 10% di tutti i casi che hanno avuto sedazione palliativa secondo Chiu et al. (36). Il resto della letteratura non permette di distinguere quando la sedazione viene effettuata in pazienti che hanno anche dolore, ma per sintomi diversi che si associano al dolore, di solito dispnea e /o delirium.

RACCOMANDAZIONE 1: In alcuni rari casi di controllo particolarmente difficile di dolore causato dal cancro in fase terminale, che risulta quindi refrattario, la sedazione palliativa è indicata. La valutazione della refrattarietà del sintomo dolore e l'indicazione a sedazione richiedono il coinvolgimento multidisciplinare almeno dell'oncologo e del medico palliativista, degli specialisti indicati per la condizione specifica che provoca dolore (ex ortopedico, endoscopista, ecc.), la possibilità di un consulto con un anestesista terapeuta del dolore con il supporto dello psicologo e dell'assistente spirituale se richiesto.

Nel 37,9% dei soggetti c'è la presenza contemporanea di due o più sintomi refrattari. L'intollerabilità della sofferenza causata dal sintomo refrattario è una valutazione squisitamente soggettiva che viene stabilita dal malato. Nel caso il malato non sia in grado di comunicare quanto il sintomo renda inaccettabile la condizione (in particolare in presenza di delirium, di patologie cerebrali, ecc.), il giudizio di intollerabilità viene definito dall'équipe curante con l'eventuale supporto del caregiver e/o della rete affettiva del malato (37).

La sofferenza psichica si configura in genere come una sindrome da distress psico-esistenziale, caratterizzata da stato di angoscia, pensiero di morte continuo, perdita del senso della vita, attacchi di panico, quadro di depressione persistente, assenza di relazioni positive con i familiari e con la rete di supporto (9). È opportuno in questi casi procedere anche con una valutazione specialistica psichiatrica, oltre che rendere disponibili al malato i supporti psicologico e spirituale.

Rimane invece più difficile catalogare tutti i possibili eventi acuti (ad esempio emorragia grave, importante distress respiratorio) che possono insorgere in pazienti oncologici in fase avanzata-terminale di malattia, oggetto di valutazione di SP. Ancora oggi non sono infrequenti le situazioni in cui i malati raggiungono il pronto soccorso e, se non ci sono gli elementi conoscitivi della situazione clinica da parte del servizio che accoglie il malato, questi rischia di essere sottoposto a trattamenti invasivi sproporzionati e non indicati, e di proseguire in un iter del tutto inappropriato che diventa poi difficile da sospendere e che inevitabilmente complica ulteriormente non solo la comunicazione, ma anche l'acquisizione del consenso del malato alle procedure (38).

Condivisione della decisione e consenso del malato. Sebbene dati di letteratura dimostrino che oltre il 70% dei pazienti desidera condividere le decisioni di fine vita, percentuale in netto incremento negli ultimi anni rispetto al passato (39) e sicuramente migliorata per il venir meno dell'approccio paternalistico nella

comunicazione medico-malato, almeno per quanto attiene alla diagnosi, una quota significativa di malati oncologici tuttora giunge a fine vita senza un'adeguata consapevolezza sulla prognosi del tumore.

In una recente revisione di letteratura, solo 2 studi menzionano in modo esplicito il coinvolgimento del malato nel processo decisionale della SP (39), anche in relazione alle condizioni cliniche in cui si trova il malato nel momento in cui la si propone. Solo in 3 su 10 studi la discussione sulla SP era avvenuta precedentemente, nel percorso di cura. Se vogliamo davvero coinvolgere il malato in queste decisioni risulta pertanto strategico anticipare la comunicazione sulle opzioni di fine vita, compresa la SP in una fase più precoce dell'iter terapeutico (3).

La Pianificazione condivisa delle cure (PCC), promossa in Italia con la Legge 219/2017 (“Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento”), è uno strumento essenziale per tutelare le volontà e le preferenze del malato affetto da patologie croniche ed è il percorso decisionale ideale per acquisire un consenso anticipato alla SP (40). In ambito oncologico la PCC è lo strumento da utilizzare negli snodi decisionali del percorso di cura per rendere progressivamente consapevoli il malato ed i familiari della situazione di malattia, e acquisire quel grado di consapevolezza sulla prognosi che gli permetta di esprimere le preferenze su eventuali e futuri trattamenti correlati all'aggravamento più o meno progressivo della sua malattia.

Le cure simultanee (integrazione precoce delle cure palliative nel percorso di cura oncologico attivo) costituiscono il momento ideale di PCC dove, oltre al confronto tra oncologo e team di cure palliative, c'è il tempo per discutere con il malato della prognosi e delle scelte di fine vita (23). È infatti importante ed auspicabile che il processo comunicativo sulla SP avvenga all'interno di un percorso comunicativo-relazionale univoco e di acquisizione progressiva della consapevolezza della prognosi da parte del malato. Questo processo coinvolge il paziente nelle decisioni sul suo percorso di cura in un continuum di consapevolezza dello stato di malattia e della sua evoluzione, che va dal consenso informato per i trattamenti oncologici (nella fase iniziale), alla PCC, fino alle scelte di fine vita. Ciò permette di integrare le migliori evidenze scientifiche nel rispetto dei valori e delle preferenze del malato durante tutte le fasi della malattia (23, 40-41) e soprattutto di anticipare il consenso/parere del malato per procedure e per situazioni critiche che possono verificarsi in futuro. Approcci di cure palliative precoci sempre più personalizzati possono ottimizzare l'individuazione del timing

migliore per ogni singolo malato (42).

Oltre al momento delle cure simultanee, la proposta di SP può essere anticipata dal team di cure palliative nel momento della presa in carico definitiva (a domicilio o in hospice), sempre per rendere consapevole il malato e dargli il tempo di elaborare le informazioni prima di esprimere un consenso definitivo sulla procedura (39). Tutto ciò richiede da parte del team un lavoro di squadra coordinato ed una competenza etico-comunicativa che offra sostegno allo sviluppo di tale consapevolezza nel malato attraverso una comunicazione comprensibile e veritiera. La presenza di una rete familiare e affettiva coinvolta nel processo comunicativo-relazionale sicuramente facilita la comunicazione e l'adesione, ove indicata, alla SP (37).

I dati di una recente revisione sul tema suggeriscono invece che la comunicazione sulla SP avviene troppo tardi nel percorso di cura del malato oncologico, e che in questa situazione il coinvolgimento del malato rimane minimo, se non assente, a causa del deterioramento delle condizioni cliniche e/o cognitive (39). Nella recente survey francese, nei pazienti sottoposti a SP risultava che nel 43,5% non era stato raccolto il consenso, nel 25,4% il consenso veniva richiesto al momento della sedazione, nel 21% dei casi il consenso era stato dato attraverso le DAT espresse in precedenza, nel 10% la sedazione era stata richiesta dal paziente (11). Oggi troppo spesso la decisione e comunicazione sulla SP avviene quando sono già in atto i sintomi refrattari che causano sofferenza intollerabile al malato (43-44). In tale contesto, la comunicazione con il malato e i familiari, quando avviene, si configura come secondo step, dopo una decisione maturata all'interno del team interdisciplinare di professionisti (39). Questo può costituire un elemento positivo, in quanto la proposta di SP come esito di un processo decisionale condiviso risulta più consistente e giustificata (45). Ma allo stesso modo, la ricerca del consenso del malato e dei familiari nel momento di applicare la SP, anche in ossequio alle indicazioni etico-deontologiche e giuridiche (art. 2, comma 2, Legge 219), nella realtà quotidiana non sempre risulta percorribile. Infatti, nella situazione clinica complessa o per l'insorgenza di complicanze improvvise (ad esempio, un'insufficienza respiratoria acuta, un'emorragia acuta, complicanze acute cerebrali, ecc.) risulta decisamente irrealistico avere il tempo di spiegare e richiedere un consenso al paziente. In casi estremi può associarsi anche il ridotto tempo disponibile per prendere le necessarie decisioni cliniche, la ridotta disponibilità di informazioni cliniche, la mancata pregressa conoscenza del malato e della rete familiare e affettiva, la necessità di procedere a SP associata a rapida induzione. Per tutte queste considerazioni, e a

salvaguardia della libera scelta del malato, risulta strategico anticipare queste informazioni attraverso la PCC a momenti più idonei per condividere con il malato informazioni altamente sensibili e strategiche sulle opzioni del suo fine vita.

Nella spiegazione della procedura è importante utilizzare un linguaggio semplice e verificare cosa abbia compreso il malato, in modo da ridurre al minimo il rischio di incomprensioni. È inoltre necessario che il consenso rispetti i desideri del paziente e i possibili mutamenti nel corso della malattia (37). In alcuni casi il malato può manifestare un atteggiamento di scarso interesse, se non di chiusura, rispetto alle informazioni che gli vengono fornite sulla prognosi e sulla situazione di evoluzione del tumore. Allo stesso modo si deve considerare che la SP può essere volontariamente rifiutata dal paziente, in quanto la sofferenza e il dolore assumono in ognuno di noi un “valore” molto soggettivo, o la persona desidera volontariamente mantenere il contatto con il mondo che la circonda e vivere fino alla fine anche il momento della morte (45).

Un’ulteriore indicazione alla SP è quando si decide di sospendere trattamenti di sostegno vitale. In queste situazioni la SP deve essere iniziata prima di procedere alla sospensione per evitare l’insorgenza di correlate sofferenze refrattarie e intollerabili. Sebbene queste situazioni dovrebbero sempre meno coinvolgere i malati oncologici (ad esempio, procedere alla sospensione di una ventilazione artificiale da cui il malato è dipendente), è necessario sedare profondamente il malato prima di cessare tale ventilazione per prevenire l’insorgenza di una grave o gravissima insufficienza respiratoria con fame d’aria, senso di soffocamento, agitazione psicomotoria, ecc. Anche in questi casi non è sempre possibile acquisire il consenso del malato nel momento in cui si rende necessario procedere con la SP.

Documentazione clinica

È importante che tutto il processo diagnostico-decisionale che ha portato alla SP venga documentato nella cartella clinica come processo decisionale condiviso dal team, che rispecchi la condizione clinica del paziente, la valutazione dei sintomi, l’aspettativa di vita, il grado di consapevolezza della fase di malattia e le motivazioni che hanno portato a proporre la SP (46). Allo stesso modo la cartella clinica del malato deve documentare l’avvenuta comunicazione e acquisizione del consenso del paziente, ove possibile, o dei familiari. Anche tutti gli step della SP (dall’induzione al rilievo dello stato di coscienza fino all’exitus) vanno documentati nel diario clinico.

Nella tabella 16.3 viene proposta una flow-chart da compilare per ciascun paziente e da inserire in cartella. L'uso di questi strumenti non solo è di aiuto come documentazione clinica, ma permette anche di raccogliere dati retrospettivi sulla diffusione e sulla modalità di erogazione della SP in ambito oncologico, oggi ancora molto scarse ed eterogenee. Si suggerisce di riportare in cartella anche eventuali rifiuti del paziente all'uso della SP.

Evidenze scientifiche a favore della SP (benefici attesi)

Scarse sono in letteratura le evidenze scientifiche ad oggi disponibili a favore della SP, soprattutto per la carenza di studi prospettici e randomizzati. Gli studi disponibili (spesso osservazionali e retrospettivi) hanno dimostrato un miglior controllo dei sintomi nei pazienti sottoposti a SP rispetto al gruppo di pazienti non sedati (47). Il controllo dei sintomi è risultato indipendente da età, sesso, tipo ed estensione del tumore, sede delle metastasi e dosaggio del farmaco, mentre un'alterazione dei livelli di bilirubina ha determinato in modo statisticamente significativo un miglioramento del controllo dei sintomi (10, 30). La mediana di tempo con adeguato controllo dei sintomi in corso di SP è risultata molto elevata (83,5%) (48). Non ci sono invece al momento dati sufficienti per definire il beneficio della SP in termini di qualità della vita (1).

Dalla letteratura risulta inoltre che la SP non abbrevia il tempo di vita residua e che la sopravvivenza dei pazienti sedati non differisce da quella dei pazienti non sedati (in media 2,8 giorni) (5, 49). È stata infatti pubblicata una revisione sistematica sulla SP che conferma che i pazienti così sedati non hanno una sopravvivenza minore rispetto ai pazienti non sedati (47). Anche i più recenti studi pubblicati confermano questo dato (50). Pertanto, dagli studi oggi disponibili possiamo concludere che la SP non ha effetto detrimentalmente sulla sopravvivenza dei pazienti (4, 30), sebbene in rari casi non si possa escludere il decesso del paziente come effetto indesiderato della procedura (9).

Schema di sedazione, scelta dei farmaci, via di somministrazione (tabelle 16.3 e 16.4)

Le terapie farmacologiche utilizzate per la SP sono estremamente eterogenee, sia per i dosaggi, sia per la via di somministrazione e le modalità di conduzione della sedazione (continua o intermittente) (51). La somministrazione dei farmaci, in primis i sedativi, deve essere proporzionale all'entità della sofferenza e monitorata nella sua attuazione (18). Le benzodiazepine sono tra i sedativi più utilizzati, in particolare il

midazolam, che risulta il farmaco di prima scelta nella prevalenza degli studi pubblicati in letteratura (range 34-98%) e in diversi setting, seguito da diazepam, lorazepam, clonazepam e flunitrazepam. Anche nella somministrazione a domicilio il midazolam risulta il farmaco di prima scelta, in alcuni casi in associazione con i neurolettici (clorpromazina, levomepromazina, promazina) (1, 30, 52). La via di somministrazione maggiormente utilizzata risulta quella sottocutanea, seguita dalla via endovenosa con bolo unico o in infusione continua. La via di somministrazione dovrebbe essere scelta in base alla rapidità con la quale si ritiene necessario raggiungere un livello adeguato del controllo della sofferenza (1, 53). A titolo di esempio viene dettagliato lo schema con l'utilizzo del midazolam, che è ritenuto il farmaco di prima scelta, rinviando alla tabella 16.4 l'elenco e il dosaggio dei principali altri farmaci che possono essere utilizzati.

Il midazolam presenta un'elevata interindividualità e può essere somministrato alle dosi da 5 a 1200 mg/die, mediamente da 30 a 100 mg/die.

1) La fase di induzione della sedazione (o titolazione) ha come obiettivo quello di raggiungere il livello minimo di sedazione necessario per controllare il sintomo refrattario. Si somministrano boli ripetuti (0,5-5 mg) per via endovenosa o sottocutanea fino al raggiungimento del controllo del sintomo e di conseguenza del livello di sedazione desiderata. In situazioni di emergenza-urgenza è preferibile utilizzare il bolo singolo. È necessario monitorare inizialmente ogni 20 minuti il livello di sedazione e in seguito ad intervalli regolari. 2) Nella fase di mantenimento il dosaggio viene progressivamente rimodulato per raggiungere e mantenere un livello di sedazione adeguato al controllo della sofferenza. Per l'infusione continua si inizia con circa il 50% del dosaggio utilizzato nella fase di titolazione (1-20 mg/h ev o sc), con l'aggiunta di boli successivi se necessario, o variando la velocità di infusione per adeguare la profondità della sedazione al grado di controllo dei sintomi refrattari; tale profondità si può agevolmente raggiungere sia con l'infusione continua che con la via sottocutanea. Al bisogno: boli equivalenti alla dose di mantenimento oraria; aggiustare la dose di mantenimento in relazione ai boli richiesti. A dosaggi superiori a 20 mg/h considerare l'aggiunta di un secondo farmaco o lo switch se il farmaco non ha raggiunto l'obiettivo.

Nella SP non esistono dosaggi massimali non superabili (1). La durata mediana della SP è variabile, da 0,8 a 12,6 giorni (30), e dura mediamente 2 giorni (9). La somministrazione di midazolam non richiede un apporto significativo di liquidi, che sono da evitare per il rischio di ritenzione idrica e per il possibile peggioramento

di altri sintomi. Il monitoraggio clinico della sedazione ha come primo obiettivo il grado di controllo della sofferenza e, in second'ordine, il grado di profondità della sedazione, che viene monitorato attraverso l'utilizzo di scale validate da parte dell'équipe che ha in cura il malato. Il malato dev'essere valutato al tempo zero (pre-sedazione) e successivamente attraverso un monitoraggio continuo nel tempo, con valutazione iniziale al termine della fase di induzione, per accertare il raggiungimento del livello di sedazione necessario. La scala di Rudkin (tabella 16.5) (53) o quella di Ramsey (tabella 16.6) sono di semplice utilizzo nella pratica clinica. Più recentemente è stata validata la scala RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale, tabella 16.7), attualmente molto diffusa e utilizzata in ambito anestesiologicalo come strumento per valutare il livello di agitazione psicomotoria e di sedazione nella pratica clinica e anche in molti studi (54). Si tratta di una scala numerica a 10 punti, variabile da +4 a -5 (dove +4 = paziente combattivo; +3 = paziente molto agitato; +2 = agitato; +1 = irrequieto; 0 = stato di allerta e calmo; -1 = sonnolento; -2 = modesta sedazione; -3 = moderata sedazione; -4 = sedazione profonda; -5 = non risvegliabile (55). In ambito oncologico la scala RASS è stata validata in pazienti in fase avanzata-terminale con delirio (56). Nello stesso setting nel 2018 Hui et al. hanno stabilito anche la variazione di almeno 4 punti della scala, come differenza minima, ottenuta a 8 ore dall'inizio della sedazione, considerata clinicamente rilevabile, sia per i caregiver che per il personale infermieristico (56).

Gli oppiacei non trovano indicazione a scopo sedativo (57); durante la SP gli oppiacei non vanno sospesi perché un adeguato grado di analgesia deve essere mantenuto in quanto la sedazione può mascherare la comparsa o l'incremento del dolore. Da valutare invece, quando si decide di procedere con la SP, la sospensione della nutrizione artificiale e delle terapie non finalizzate al controllo dei sintomi.

Il contributo del personale infermieristico è strategico in tutte le fasi dell'assistenza. Nello specifico, la stretta prossimità del personale infermieristico con il malato sofferente è di aiuto per contribuire alla decisione se e quando procedere con la SP, monitorare l'entità dei sintomi che l'hanno richiesta e il grado di sedazione raggiunto. Importante inoltre mantenere nel malato le cure igieniche, prevenire le ulcere da decubito (eventuale posizionamento di catetere vescicale), rivalutare regolarmente lo stato emotivo dei familiari e coinvolgerli nella presenza attiva e partecipata all'assistenza, mantenendo il contatto fisico e verbale con il malato, e nell'evoluzione del quadro clinico e nella comprensione degli eventi che si succedono (58). Non deve inoltre mancare il sostegno psicologico ai familiari.

Come è documentata l'efficacia della SP nel controllo della sofferenza da sintomi refrattari, specificamente il dolore, in pazienti oncologici terminali: come monitorare la sedazione?

Nella revisione della letteratura effettuata per la stesura di questa Linea guida, solo raramente il controllo della sofferenza legata ai sintomi refrattari viene documentato nelle casistiche pubblicate. Tre articoli su 17 utilizzano delle scale di valutazione per il controllo del sintomo (7, 36, 59); anche se la possibilità di misurare soggettivamente il dolore risulta necessariamente compromessa dalla riduzione della coscienza, l'osservazione di valutatori esterni come i familiari è stata valorizzata da Mercadante et al. (59) descrivendo risultati soddisfacenti con qualche differenza di valutazione tra osservatori diversi: caregiver informali e professionali. Il livello della sedazione ottenuto con la SP è stato documentato solo da alcuni autori: Caraceni et al. (7) hanno utilizzato la scala di Wilson, documentando un progressivo approfondirsi del livello di coscienza in prossimità del decesso; Kohara et al. (60) segnalano un 26% di pazienti con sedazione lieve e ancora responsivi il giorno del decesso; Monreal Carrillo et al. (44) osservano, utilizzando la bispectral analysis dell'EEG, che anche per livelli apparentemente adeguati di effetto sedativo si possono associare livelli di coscienza parzialmente conservati. Inoltre Caraceni et al. (6) segnalano 7 casi di insuccesso su 83 pazienti sottoposti a sedazione, dovuti a una non corretta conduzione e attività di monitoraggio della procedura.

RACCOMANDAZIONE 2: Il monitoraggio del livello di coscienza e del grado di sofferenza eventuale del paziente va controllato con frequenza e da diversi operatori per garantire che la profondità della sedazione sia adeguata a prevenire la percezione della sofferenza. Indicatori e metodi di monitoraggio del livello della sedazione e della sua efficacia dovrebbero essere oggetto di progetti di ricerca specifici.

A chi compete la sedazione palliativa?

Si riporta quanto presente nelle recenti Linee guida SICP/SIIARTI: “destinatari della presente Linea guida sono: tutte le professioni sanitarie (in primis medici, infermieri, OSS, psicologi, fisioterapisti, assistenti sociali) che compongono le équipes che gestiscono malati adulti in fase avanzata e terminale di malattie oncologiche, croniche-degenerative o malati adulti in cui si attua una limitazione terapeutica dei sostegni vitali, per rifiuto del malato o per sproporzione/futilità terapeutica. Pertanto, oltre ai sanitari che operano in servizi di CP o hospice, si citano, a titolo di esempio, sanitari che operano nella quasi totalità dei reparti specialistici

ospedalieri (PS-DEA; Terapie Intensive e Sub-Intensive, Malattie Infettive, Medicina Interna, Geriatrie e Lungodegenze, Pneumologie, Cardiologie, Neurologie, ecc.). A livello territoriale utenti target sono rappresentati dai Medici di Medicina Generale, dai sanitari che operano nell'emergenza urgenza territoriale (112/118), nella Continuità Assistenziale, nelle RSA/RSD e altri tipi di degenza extraospedaliera" (1).

Fermo restando e auspicando che tutti i malati oncologici possano accedere ai servizi di cure palliative per una presa in carico definitiva nella fase avanzata di malattia, al fine di garantire a tutti i malati oncologici di usufruire della SP quando indicata, e data la frequenza di malati che ancora oggi decedono in ospedale, nei reparti di oncologia e non solo, e la scarsa presenza di team di cure palliative in ospedale, diventa strategica una formazione anche degli oncologi medici e di tutto il personale sanitario ospedaliero (come auspicato dalla LG SICP/SIARTI) in tema di cure palliative. In particolare è necessario che gli oncologi che assistono i malati oncologici in fase avanzata-terminale di malattia siano formati ad intervenire precocemente e valutare l'indicazione ad eventuale SP e che coltivino l'abilità a comunicare con il malato ed i familiari sulla procedura, conoscendone le indicazioni, le modalità di somministrazione, i farmaci da utilizzare, i potenziali effetti benefici e indesiderati (15-17).

Sono da promuovere, inoltre, corsi di formazione ad hoc e training integrati di oncologia e cure palliative (61-63).

SP ed eutanasia

Nella comunicazione al malato e ai familiari è importante chiarire e distinguere la SP dall'eutanasia. La SP non modifica l'aspettativa di vita del paziente (6).

Importante prevedere un'adeguata formazione del personale sanitario per acquisire gli elementi base per conoscere le differenze sostanziali, cliniche ed etiche, e le diverse implicazioni tra SP ed eutanasia, al fine di favorire una comunicazione chiara e veritiera con il malato ed i familiari su questi temi strategici (12, 64).

Fermi restando i chiari e diversi obiettivi delle due procedure (obiettivo della SP è quello di migliorare il controllo dei sintomi, obiettivo dell'eutanasia è quello di indurre la morte del malato), diventa inoltre strategico anticipare la comunicazione al malato sulla SP, informandolo di come è possibile tenere sotto controllo eventuali sintomi causa di sofferenze intollerabili attraverso l'erogazione della SP (3). Questo può costituire un elemento di rassicurazione del malato (evitando l'angoscia dell'abbandono) ed impedire equivoci e false

richieste di eutanasia, che in alcuni casi possono essere dettate dal solo scopo di porre fine alla sofferenza, e non alla vita, nel malato oncologico in fase avanzata di malattia.

Tabella 16.1: Palliative Prognostic Score (PaP score) (27)

Caratteristiche	PaP score parziale
Dispnea No Si	0 1
Anoressia No Si	0 1
Karnofsky Performance Status ≥50 30-40 10-20	0 0 2,5
Predizione clinica di sopravvivenza (settimane) >12 11-12 9-10 7-8 5-6 3-4 1-2	0 2 2,5 2,5 4,5 6 8,5
Conta totale dei globuli bianchi (cell/m ³) Normale (4800-8500) Alta (8501-11.000) Molto alta (>11.000)	0 0,5 1,5
Percentuale di linfociti (%) Normale (20-40) Bassa (12-19) Molto bassa (0-11,9)	0 1 2,5
Gruppi di rischio*	PaP Score Totale
A (Probabilità di sopravvivenza a 30 giorni >70%)	0-5,5
B (Probabilità di sopravvivenza a 30 giorni 30-70%)	5,6-11
A (Probabilità di sopravvivenza a 30 giorni <30%)	11,1-17,5

* Lo score totale varia da 0 a 17,5 e i pazienti vengono assegnati a uno dei tre differenti gruppi di rischio che si riferiscono alla probabilità di sopravvivenza a 30 giorni. Gruppo A >70%, gruppo B 30-70%, gruppo C <30%.

Nomogramma PaP score (27)

Nomogramma del punteggio PaP (coorte di sviluppo) che prevede la sopravvivenza a 15, 30 e 60 giorni. A stima del rischio, i punti sono stati assegnati per ciascuna variabile indipendente tracciando una linea verso l’alto dal valore variabile all’asse denominato “Punti”. Tutti i punti sono quindi sommati e tracciati sul “Totale asse dei punti”; quindi viene tracciata una linea retta dall’asse dei punti totali ai 15, 30 e 60 giorni (asse di sopravvivenza). KPS: stato delle prestazioni Karnofsky; CPS: previsione clinica della sopravvivenza; WBC totale: conteggio totale dei globuli bianchi.

Tabella 16.2: Checklist per la SP (da inserire nella cartella clinica)

1. Valutazione clinica e psicologica del malato		SÌ	NO
2. Grado di consapevolezza della prognosi	Assente	Parziale	Completa
3. Prognosi stimata			
4. Presenza di sintomi refrattari		SÌ	NO
Se sì, specificare quali.....			
5. Condivisione della proposta della SP da parte del team		SÌ	NO
6. Acquisizione del consenso del paziente		SÌ	NO
Se no, spiegarne il motivo.....			
7. Acquisizione del consenso del familiare/fiduciario		SÌ	NO
Se sì, indicare il grado di parentela.....			
Se no, indicarne il motivo.....			
8. Sedazione palliativa		SÌ	NO
Se no, spiegarne il motivo.....			
Se sì, - Inizio (giorno e ora).....			
- Farmaco utilizzati e dosaggio, via di somministrazione.....			
9. Monitoraggio a 20'			
- controllo sintomo	Assente	Parziale	Completo
- punteggio scala Rudkin.....			
- punteggio Scala RASS.....			
- farmaco.....			
- effetti indesiderati	NO	SÌ	
9. Monitoraggio a 12 ore			
- controllo sintomo	Assente	Parziale	Completo
- punteggio scala Rudkin.....			
- punteggio Scala RASS			
- farmaco.....			
- effetti indesiderati	NO	SÌ	

10. Monitoraggio a 24 ore controllo sintomo
- | | | | |
|-------------------------------|---------|----------|----------|
| | Assente | Parziale | Completo |
| - punteggio scala Rudkin..... | | | |
| - punteggio Scala RASS..... | | | |
| - farmaco..... | | | |
| - effetti indesiderati | NO | SÌ..... | |
11. Monitoraggio a 48 ore
- | | | | |
|-------------------------------|---------|----------|----------|
| | Assente | Parziale | Completo |
| - controllo sintomo | | | |
| - punteggio scala Rudkin..... | | | |
| - punteggio Scala RASS..... | | | |
| - farmaco..... | | | |
| - effetti indesiderati | NO | SÌ..... | |
12. Altro monitoraggio
- | | | | |
|-------------------------------|---------|----------|----------|
| | Assente | Parziale | Completo |
| - controllo sintomo | | | |
| - punteggio scala Rudkin..... | | | |
| - punteggio Scala RASS..... | | | |
| - farmaco..... | | | |
| - effetti indesiderati | NO | SÌ..... | |
13. Decesso (data e ora).....

Firma medico

Firma infermiere

Tabella 16.3: Schema di somministrazione del midazolam (1, 4)

MIDAZOLAM					
FARMACOLOGIA			RUOLO NELLA SEDAZIONE PALLIATIVA		
Benzodiazepina a rapido effetto e breve emivita: riguardo al rapporto dose-effetto viene descritta un'ampia variabilità interindividuale e un potenziale rischio di tachifilassi. Penetra rapidamente nel SNC. Generalmente è necessaria l'infusione continua per mantenere l'effetto.			Ruolo: farmaco di prima scelta. Talvolta somministrato in combinazione con un antipsicotico per alleviare sintomi quali agitazione o delirium. Vantaggi: effetto rapido. Solubile in acqua e compatibile con la maggior parte dei farmaci somministrati da CSQI. Potente sedativo e ansiolitico utile anche per il controllo di convulsioni, spasmi muscolari, nausea, vomito e prurito incontrollabile. Disponibile antidoto (flumazenil). Svantaggi: rischio di agitazione paradossa e delirium. Rischio di depressione respiratoria con dosi elevate e/o in combinazione con oppioidi. Accumulo, sedazione prolungata e tolleranza possono verificarsi dopo alcuni giorni di uso continuo.		
INDUZIONE					
BOLO		BOLO REFRAATTO (RIPETUTO)		INFUSIONE CONTINUA	
Dosi medie	Inizio azione	Dosi medie	Intervallo	Dosi medie	Dosi medie di incremento ⁽¹⁾
0,5-5 mg EV 0,01-0,1 mg/kg	2-5 minuti EV	0,5-1 mg EV	1 minuto EV	0,2-5 mg/ora SC/EV	0,7 mg/ora
0,5-5 mg SC 0,01-0,1 mg/kg	10-15 minuti SC	2,5-5 mg SC	5 – 10 minuti SC	0,02-0,1 mg/kg/h	

MANTENIMENTO				
INFUSIONE CONTINUA ⁽²⁾	BOLO RIPETUTO AD ORARI FISSI		BOLO RESCUE	
Dosi medie	Dosi medie	Intervallo	Dosi medie	Inizio azione
0,5-10 mg/h SC/EV ⁽³⁾ 0,03-0,2 mg/kg/ora	5-7,5 mg SC/EV	4 ore	1-5 mg SC/EV (max 10 mg)	1-5 minuti EV 10-15 minuti SC

(1) Le dosi riportate nella tabella sono da ritenersi indicative e, come tali, suscettibili di adeguamenti sul singolo paziente in base alla valutazione continua delle condizioni cliniche; l’adeguamento del dosaggio può essere effettuato sia incrementando la velocità di infusione, sia effettuando uno o più boli refratti.

(2) In caso di inefficacia, la letteratura riporta le seguenti possibilità di incrementi di dose: 50-70% della dose in uso oppure 0,5-2,5 mg/ora ogni 20 minuti.

(3) In mancanza di efficacia, la letteratura suggerisce di incrementare la dose e/o di introdurre un farmaco sintomatico (ad esempio oppiaceo, neurolettico) oppure di valutare l’integrazione nello schema terapeutico di un secondo farmaco ad azione sedativa, oppure la sostituzione del midazolam con un altro sedativo, in particolare se la dose di midazolam in infusione continua è ≥ 20 mg/ora.

LEGENDA:

- Bolo: Somministrazione di un farmaco per via parenterale in un unico atto che può essere della durata di qualche secondo o, comunque, di norma non superiore a qualche decina di secondi, in modo da raggiungere una concentrazione efficace.
- Boli refratti (ripetuti): Somministrazione di boli caratterizzata dalla discontinuità temporale (minuti, ore) fino al controllo della sofferenza; nella modalità ad orari fissi il farmaco in bolo viene somministrato nelle 24 ore ad orari definiti dal medico in base alle caratteristiche farmacologiche dalla risposta clinica del paziente (somministrazione ad orari fissi).
- Bolo rescue: Somministrazione estemporanea di un farmaco ad una dose predefinita per ripristinare il controllo della sofferenza in corso di terapia continua.
- Infusione continua: Somministrazione continuativa di farmaco che andrebbe attuata, ove possibile in base al setting e al grado di urgenza, con un sistema di controllo della velocità di infusione (ad esempio flussimetro, sistemi infusionali a flusso controllato).
- Dosaggi: I valori riportati come dosi medie sono da intendersi come dosi comunemente somministrate e riportate in letteratura. Le dosi riportate come “minime-massime” non devono intendersi come valori assoluti o range tra valore “minimo e massimo”, ma come “dosi medie-minime e dosi medie-massime” desunte dalla letteratura analizzata.
- Dati citati: I valori non sono supportati dalla letteratura analizzata ma desunti dalla pratica clinica.
- Inizio azione: Inizio dell’azione farmacologica riportata come dato medio dalla letteratura analizzata.
- Intervallo: Intervallo temporale fra due somministrazioni successive.
- GABA: acido gamma ammino butirrico.
- CNS: Sistema nervoso centrale.
- EV: Endovenosa.
- SC: Sottocutanea.
- CIVI: Infusione endovenosa continua.
- CSQI: Infusione continua sottocute.
- IM: Intramuscolare.

Tabella 16.4: Altri farmaci e modalità di somministrazione per la SP (1, 4)

LORAZEPAM					
FARMACOLOGIA		RUOLO NELLA SEDAZIONE PALLIATIVA			
Benzodiazepina con inizio di azione terapeutica più lento e con maggiori difficoltà di titolazione nel breve periodo rispetto al midazolam. La letteratura riporta una buona maneggevolezza nell'utilizzo in boli refratti e una bassa variabilità interindividuale. A differenza del midazolam, la letteratura non riporta modalità di induzione con la modalità in "infusione continua". L'equivalenza posologica tra lorazepam e midazolam viene valutata in un rapporto compreso tra 1:1 e 1:2.		Potente sedativo e ansiolitico, utile anche per il controllo delle convulsioni (EV/SC ma non orali), spasmi muscolari, nausea e vomito. In alcuni pazienti, l'insorgenza e la durata prolungata dell'effetto possono consentire la gestione con iniezioni EV o SC intermittenti. Disponibile antidoto (flumazenil). Svantaggi: rischio di sedazione eccessiva durante la titolazione a causa della risposta ritardata. Accumulo di solvente tossico (glicole propilenico). Accumulo del farmaco stesso, sedazione prolungata e tolleranza possono verificarsi dopo diversi giorni di uso continuo.			
INDUZIONE					
BOLO		BOLO REFRATTO (RIPETUTO)			
Dosi medie	Inizio azione	Dosi medie ⁽⁴⁾	Intervallo		
0,5-2 mg EV 0,03 mg/kg	3-5 minuti EV	1-4 mg EV/SC	5 minuti EV 10 minuti SC		
0,5-4 mg SC 0,03 mg/kg	5-10 minuti SC				
MANTENIMENTO					
INFUSIONE CONTINUA		BOLO RIPETUTO AD ORARI FISSI		BOLO RESCUE	
Dosi medie ⁽⁵⁾		Dosi medie ⁽⁴⁾	Intervallo	Dosi medie	Inizio azione ⁽⁴⁾
0,15-4 mg/ora SC/EV		1-4 mg SC/EV	4 ore	50-75% dose start	3-5 minuti EV 5-10 minuti SC

(4) Riguardo alla somministrazione con la modalità del bolo EV, in scheda tecnica è riportata necessità di infondere lentamente (2 mg/minuto).

(5) La modalità in infusione continua (sia nella fase di induzione, sia in quella di mantenimento) andrebbe attuata tenendo conto del setting assistenziale e del livello di urgenza/emergenza nel quale ci si trova ad operare, ove possibile utilizzando sistemi di controllo della velocità di infusione (ad esempio flussimetro, sistemi infusionali a flusso controllato).

DIAZEPAM	
FARMACOLOGIA	RUOLO NELLA SEDAZIONE PALLIATIVA
Benzodiazepina a rapido effetto ma a lunga emivita (in relazione alla sintesi di metaboliti attivi): viene descritta come facilmente titolabile, ma con ampia variabilità interindividuale nel rapporto dose-effetto.	Risulta stabile in diluizioni di almeno 5 mg/40 ml. Non indicato per via sottocutanea. L'equivalenza posologica tra diazepam e midazolam viene valutata in un rapporto 2,5:1. Riguardo alla modalità di somministrazione in bolo EV, in scheda tecnica è riportata la necessità di infondere lentamente il farmaco alla dose/tempo di 5 mg/minuto. Pur essendo utilizzato nella prassi clinica comune, in letteratura non ne viene descritto l'uso in infusione continua. Maggior rischio di depressione respiratoria.

INDUZIONE				
BOLO				
Dosi medie	Inizio Azione			
5-10 mg EV (IM) 0,1-0,2 mg/kg	1-5 minuti EV 20-30 minuti IM			
MANTENIMENTO				
INFUSIONE CONTINUA		BOLO RIPETUTO AD ORARI FISSI		BOLO RESCUE
Dosi medie		Dosi medie	Intervallo	Dosi medie
0,02-0,05 mg/kg/ora EV		2,4-20 mg EV (IM) 0,04-0,35/kg mg EV	8 ore	50-75% dose start
				1-5 minuti EV 20-30 minuti IM

CLORPROMAZINA				
FARMACOLOGIA			RUOLO NELLA SEDAZIONE PALLIATIVA	
<p>Neurolettico fenotiazinico; ha attività antidopaminergica. Riguardo alla somministrazione in bolo EV, in scheda tecnica è riportata la necessità di infondere “lentamente” (non è specificata la velocità).</p>			<p>Ruolo: può essere utilizzato in integrazione ad una benzodiazepina per il controllo dell’agitazione psicomotoria/delirium in corso di SP. Vantaggi: efficace sedativo e ansiolitico a rapida insorgenza; utile anche per il controllo del delirium, dell’agitazione, della nausea, del vomito e del singhiozzo intrattabile. Svantaggi: la somministrazione SC non è un’opzione a causa del danno tissutale e del dolore in sede di iniezione. Effetti anticolinergici, ipotensione ortostatica se somministrazione endovenosa rapida, acatisia, reazioni distoniche acute, convulsioni e cardiotoxicità associata al prolungamento dell’intervallo QT.</p>	
INDUZIONE				
BOLO				INFUSIONE CONTINUA
Dosi medie	Inizio azione			Dosi medie
25 mg EV 10-50 mg IM	5-10 minuti EV 10-20 minuti IM			3-8 mg/ora EV
				Dosi medie di incremento 2-5 mg/ora
MANTENIMENTO				
INFUSIONE CONTINUA		BOLO RIPETUTO AD ORARI FISSI		BOLO RESCUE
Dosi medie		Dosi medie	Intervallo	Dosi medie
1-12,5 mg/ora EV		5-25 mg IM/EV	4-8 ore	50% dose di induzione
				5-10 minuti EV 10-20 minuti IM

FENOBARBITAL	
FARMACOLOGIA	RUOLO NELLA SEDAZIONE PALLIATIVA
<p>Barbiturico a lunga emivita; modulatore positivo del recettore GABA_A, fornendo azioni sedative, ipnotiche e anticonvulsivanti a lunga durata d’azione (dosi più elevate).</p>	<p>Ruolo: un’opzione di seconda linea per l’agitazione refrattaria nei pazienti in punto di morte imminente che non hanno risposto adeguatamente a dosi complete di midazolam con clorpromazina.</p>

Nella fase di induzione la modalità di infusione continua non è indicata a causa del rischio di accumulo. La somministrazione SC non è riportata in scheda tecnica; la somministrazione EV è a rischio di depressione respiratoria.		Vantaggi: fornisce una sedazione efficace ai pazienti che hanno sviluppato un'estrema tolleranza alle benzodiazepine e agli antipsicotici; controlla le convulsioni refrattarie. Svantaggi: eccitazione paradossa, soprattutto tra gli anziani. Altri effetti avversi includono ipotensione, bradicardia, nausea, vomito e gravi reazioni allergiche cutanee. Ha numerose interazioni farmacologiche. Non deve essere interrotto bruscamente.			
INDUZIONE					
BOLO					
Dosi medie ⁽⁶⁾	Inizio azione				
10-300 mg SC/EV/IM 1-5 mg/kg	5 minuti EV 20-60 minuti IM				
MANTENIMENTO					
INFUSIONE CONTINUA				BOLO RESCUE	
Dosi medie ⁽⁷⁾				Dosi medie ⁽⁶⁾	Inizio azione
30-120 mg/ora SC/EV 0,5-2 mg/kg/ora SC/EV				10-300 mg SC/EV/IM 1-5 mg/kg	5 minuti EV 20-60 minuti IM/SC

(6) Il bolo può essere incrementato del 10% ove necessario.

(7) A causa del pH alcalino somministrare in via separata rispetto alla maggior parte dei farmaci di uso comune nelle cure palliative.

LEGENDA:

- Bolo: Somministrazione di un farmaco per via parenterale in un unico atto che può essere della durata di qualche secondo o, comunque, di norma non superiore a qualche decina di secondi, in modo da raggiungere una concentrazione efficace.
- Boli refratti (ripetuti): Somministrazione di boli caratterizzata dalla discontinuità temporale (minuti, ore) fino al controllo della sofferenza; nella modalità ad orari fissi il farmaco in bolo viene somministrato nelle 24 ore ad orari definiti dal medico in base alle caratteristiche farmacologiche dalla risposta clinica del paziente (somministrazione ad orari fissi).
- Bolo rescue: Somministrazione estemporanea di un farmaco ad una dose predefinita per ripristinare il controllo della sofferenza in corso di terapia continua.
- Infusione continua: Somministrazione continuativa di farmaco che andrebbe attuata, ove possibile in base al setting e al grado di urgenza, con un sistema di controllo della velocità di infusione (ad esempio flussimetro, sistemi infusionali a flusso controllato).
- Dosaggi: I valori riportati come dosi medie sono da intendersi come dosi comunemente somministrate e riportate in letteratura. Le dosi riportate come “minime-massime” non devono intendersi come valori assoluti o range tra valore “minimo e massimo”, ma come “dosi medie-minime e dosi medie-massime” desunte dalla letteratura analizzata.
- Dati citati: I valori non sono supportati dalla letteratura analizzata, ma desunti dalla pratica clinica.
- Inizio azione: Inizio dell'azione farmacologica riportata come dato medio dalla letteratura analizzata.
- Intervallo: Intervallo temporale fra due somministrazioni successive.
- GABA: Acido gamma ammino butirrico.
- CNS: Sistema nervoso centrale.
- EV: Endovenosa.
- SC: Sottocutanea.
- CIVI: Infusione endovenosa continua.
- CSQI: Infusione continua sottocute.
- IM: Intramuscolare.

Tabella 16.5: Scala di Rudkin (53)

1. Paziente sveglio e orientato
2. Sonnolento ma risvegliabile
3. Occhi chiusi ma risvegliabile alla chiamata
4. Occhi chiusi ma risvegliabile a stimolo tattile (non doloroso)
5. Occhi chiusi, non rispondente a uno stimolo tattile

Tabella 16.6: Scala di Ramsey

Descrizione	Punteggio
Paziente ansioso ed estremamente agitato	1
Paziente cooperante, tranquillo, orientato spazio-temporalmente	2
Paziente sedato ma ancora in grado di eseguire compiti semplici	3
Paziente assopito, ma in grado di rispondere prontamente, anche se in modo non finalistico, a stimoli esterni	4
Paziente assopito e con risposta torpida e molto rallentata anche a stimoli dolorosi	5
Paziente comatoso e non più in grado di fornire risposte anche a stimoli intensi	

Tabella 16.7: Scala RASS (54)

Punteggio	Definizione	Descrizione	Cosa fare
4	Combattivo	Chiaramente combattivo, violento, imminente pericolo per sé stesso o per lo staff	Osservazione del paziente
3	Molto agitato	Aggressivo, rischio evidente di rimozione di cateteri o tubi	
2	Agitato	Frequenti movimenti afinalistici, disadattamento alla ventilazione meccanica	
1	Irrequieto	Ansioso, ma senza movimenti aggressivi e vigorosi	
0	Sveglio e tranquillo	Comprende i periodi di sonno fisiologico	
-1	Soporoso	Non completamente sveglio, apre gli occhi allo stimolo verbale, mantiene il contatto visivo >10 secondi	Stimolazione verbale
-2	Lievemente sedato	Brevi risvegli allo stimolo verbale, contatto visivo <10 secondi	
-3	Moderatamente sedato	Movimenti o apertura degli occhi allo stimolo verbale (ma senza contatto visivo)	
-4	Sedazione profonda	Non risposta allo stimolo verbale, movimenti o apertura degli occhi alla stimolazione fisica	Stimolazione fisica (tattile e/o dolorifica)
-5	Non risvegliabile	Nessuna risposta alla stimolazione tattile/dolorosa	

Bibliografia

1. SICIP-SIIARTI. Linee guida sulla sedazione palliativa dell'adulto 2023. Versione 1.0 del 10 maggio 2023. Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida. Roma, 11 maggio 2023.
2. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Pall Med.* 2009; 23(7):581-93.
3. Cherny NI, Ziff-Werman B. Ethical considerations in the relief of cancer pain. *Support Cancer Care.* 2023; 31(7):414.
4. De Graeff A, Mervyn D. Palliative sedation therapy in the last weeks of life: a literature review and recommendations for standards. *J Palliat Med.* 2007; 10(1):67-85.
5. Maltoni M, Pittureri C, Scarpi E, et al. Palliative sedation therapy does not hasten death: results from a prospective multicenter study. *Ann Oncol.* 2009; 20:1163-9.
6. Caraceni A, Zecca E, Martini C, et al. Palliative sedation at the end of life at a tertiary cancer center. *Supp Care Cancer.* 2012; 20(6):1299-307.
7. Caraceni A, Speranza R, Spoldi E, et al. Palliative sedation in terminal cancer patients admitted to hospice or home care programs: does the setting matter? Results from a National Multicenter Observational Study. *J Pain Symptom Manage.* 2018; 56(1):33-43.
8. Casotto V, Rolfini M, Ferroni E, et al. End-of-life place of care, health care setting, and health care transitions among cancer patients: impact of an integrated cancer palliative care plan. *J Pain Symptom Manage.* 2017; 54:167-72.
9. Pallotti C, Maltoni M, Zucco F. Sedazione palliativa: aspetti clinici. In: *Libro italiano di medicina e cure palliative* (3^a ed.). Poletto Ed. 2018; 291-300.
10. Arantzamendi M, Belar A, Payne S, et al. Clinical aspects of palliative sedation in prospective studies. A systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2021; 61:831-44.
11. Frasca M, Jonveaux T, Lhuire Q, et al. Sedation practice in palliative care services across France: a nationwide point-prevalence analysis. *BMJ Support Palliat Care.* 2023; 13:e1326-e1334.
12. Lucchi E, Milder M, Dardenne A, et al. Could palliative sedation be seen as unnamed euthanasia? A survey among health care professional in oncology. *BMC Pall care.* 2023; 22(1):97.
13. Garetto F, Cancelli F, Rossi R, et al. Palliative sedation for the terminally III patient. *CNS Drugs.* 2018; 32(10):951-61.
14. Sallnow L, Smith R, Ahmedzai SH, et al. Report of the Lancet Commission on the value of death: bringing death back into life. *Lancet.* 2022; 399:837-84.
15. European Society Medical Oncology (ESMO) clinical practice guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. *Ann Oncol.* 2014; 25(Suppl. 3):iii143-52.
16. Beretta G, Casolino R, Corsi DC, et al. Position paper of the Italian Association of Medical Oncology on the impact of Covid-19 on Italian oncology and the path forward: the 2021 Matera Statement. *ESMO Open.* 2022; 7(4):100538.
17. Corsi D, Turriziani A, Cavanna L, et al. Consensus document of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Palliative Care on early palliative care. *Tumori.* 2018; 105(2):103-12.
18. Royal Dutch Medical Association (KNMG). Guideline for Palliative Sedation, 2009.
19. Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB). Sedazione palliativa profonda continua nell'imminenza della morte. 29 gennaio 2016 <http://bioetica.governo.it/italiano/documenti/pareri-e-risposte/sedazione-palliativa-profonda-continua-nell'imminenza-della-morte/>
20. Canavan ME, Wang X, Ascha MS, et al. Systemic anticancer therapy at the end of life-change in usage pattern in the immunotherapy era. *JAMA Oncol.* 2022; 8(12):1847-9.
21. Stone P, Buckle P, Dolan R, et al. Prognostic evaluation in patients with advanced cancer in the last months of life: ESMO clinical practice Guideline. *ESMO Open.* 2023; 8(2).
22. Baik D, Russell D, Jordan L, et al. Using the palliative performance scale to estimate survival for patients at the end of life: a systemic review of the literature. *J Pall Med.* 2018; 21:1651-61.
23. Brunello A, Galiano A, Schiavon S, et al. Simultaneous care in oncology: a 7-years experience at ESMO Designated centre at Veneto Institute of Oncology. *Cancers.* 2022; 14(10).
24. Galiano A, Schiavon S, Nardi M, et al. Simultaneous care in oncology: assessment of benefit in relation to symptoms, sex, age in 735 patients. *Front Oncol.* 2022; 12.
25. De Giglio A, Tassinari E, Zappi A, et al. The palliative prognostic score (PaP) score without clinical evaluation predicts early mortality among advanced NSCLC patients treated with immunotherapy. *Cancers.* 2022; 14(23):5845.
26. Urahama N, Sono J, Yoshinaga K. Comparison of the accuracy and characteristics of the prognostic prediction of survival of identical terminally ill cancer patients by oncologists and palliative care physicians. *J Clin Oncol.* 2018; 48(7):695-8.
27. Scarpi E, Nanni O, Maltoni M. Development and validation of the PaP Score nomogram for terminally III cancer patients. *Cancers.* 2022; 14(10).

28. Hui D, Park M, Liu D, et al. Clinician prediction of survival versus the Palliative Prognostic Score: which approach is more accurate? *Eur J Cancer*. 2016; 64:89-95.
29. Yoon S, Suh S, Hui D, et al. Accuracy of the Palliative Prognostic Score with or without clinicians' prediction of survival in patients with far advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2021; 61(6):1180-7.
30. Maltoni M. Palliative sedation in end-of-life care and survival: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2012; 30(12):1378-83.
31. Snijders RAH, Brom L, Theunissen M, et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer 2022: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancers*. 2023; 15(3).
32. Lacey J, Cherny N et al. Management of the actively dying patient. In: Cherny N Currow D, Fallon M, Portenoy R, Kaasa S, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 6th edn. London: Oxford University Press, 2021.
33. Mercadante S, Adile C, Ferrera P, Giuliana F. When the game is hard, more complex weapons are needed. *BMJ Support Palliat Care*. 2022; 14(e1):e480-e483.
34. Mercadante S. The patient with difficult cancer pain. *Cancers*. 2019; 11(4):565.
35. Alonso-Babarro A, et al. At-home palliative sedation for end-of-life cancer patients. *Palliative Med*. 2010; 24:486-92.
36. Chiu TY, et al. Sedation for refractory symptoms of terminal cancer patients in Taiwan. *J Pain Symptom Manage*. 2001; 21:462-67.
37. Orsi L, Piccinni M. Il problema del consenso nella sedazione palliativa profonda continua. In: *Responsabilità medica, diritto e pratica clinica*, vol. 3, luglio-settembre 2023, Pacini Ed., Ospedaletto.
38. Chewning B, Bylund CL, Shah B, et al. Patient preferences for shared decisions: a systematic review. *Patient Educ Couns*. 2012; 86:9-18.
39. Belar A, Arantzamendi M, Menten J, et al. The decision-making process for palliative sedation for patients with advanced cancer-analysis from a systematic review of prospective studies. *Cancers*. 2022; 14(2).
40. LEGGE 22 dicembre 2017, n. 219. Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento. (18G00006) (GU Serie Generale n.12 del 16-01-2018). <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/1/16/18G00006/sg>
41. Griffioen IPM, Rietjens JAC, Melles M, et al. The bigger picture of shared decision making: a service design perspective using the care path of locally advanced pancreatic cancer as a case. *Cancer Med*. 2021; 10:5907-16.
42. Sedhom R, Shulman LN, Parikh RB. Precision palliative care as a pragmatic solution for a care delivery problem. *J Clin Oncol*. 2023; 41(16):2888-92.
43. Parra Palacio S, Giraldo Hoyos CE, Arias Rodríguez C, et al. Palliative sedation in advanced cancer patients hospitalized in a specialized palliative care unit. *Support Care Cancer*. 2018; 26:3173-80.
44. Monreal-Carrillo E, Allende-Perez S, Hui D, et al. Bispectral Index monitoring in cancer patients undergoing palliative sedation: a preliminary report. *Support Care Cancer*. 2017; 25:3143-9.
45. Kuosmanen L, Hupli M, Ahtiluoto S, et al. Patient participation in shared decision-making in palliative care. An integrative review. *J Clin Nurs*. 2021; 30:3415-28.
46. Brogna C, et al. Sedazione palliativa. In: Trentin. L. *Valutazione e trattamento dei sintomi nel malato oncologico*. Edizione 2014 scaricabile sul sito AIOM (pp. 40-41).
47. Beller EM, van Driel ML, McGregor L, et al. Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (1):CD010206.
48. Tin WW, Lo SH, Wong FC. A retrospective review for the use of palliative sedation in a regional hospital in Hong Kong. *Ann Palliat Med*. 2020; 9(6):4502-13.
49. Rietjens JAC, van Zuylen L, van Veluw H, et al. Palliative sedation in a specialized unit for acute palliative care in a cancer hospital: comparing patients dying with and without palliative sedation. *J Pain Symptom Manage*. 2008; 36(3):228-34.
50. Maeda I, Morita T, Yamaguchi T, et al. Effect of continuous deep sedation on survival in patients with advanced cancer (J-Proval): a propensity score-weighted analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2016; 17(1):115-22.
51. Won YW, Chun HS, Seo M, et al. Clinical patterns of continuous and intermittent palliative sedation in patients with terminal cancer: a descriptive, observational study. *J Pain Symptom Manage*. 2019; 58(1):65-71.
52. Buchhold B, Jülich A, Glöckner F, et al. Comparison of inpatient and outpatient palliative sedation practice. A prospective observational study. *Palliat Support Care*. 2022; 18:1-7.
53. Rudkin GE, Osborne GA, Curtis NJ. Intra-operative patient-controlled sedation. *Anesthesia*. 1991; 46:90-2.
54. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(10):1338-44.
55. Ely EW, Truman B, Shintani A, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003; 289:2983-91.
56. Hui D, Hess K, Dibaj SS, et al. The minimal clinically important difference of the Richmond Agitation-Sedation Scale in patients with cancer with agitated delirium. *Cancer*. 2018; 124(10):2246-52.

57. Sykes N, Thorns A. The use of opioids and sedatives at the end of life. *Lancet Oncol.* 2003; 4:312-8.
58. Van der Elst M, Payne S, Arantzamendi M, et al. An analysis of the experiences of bereaved relatives and health care providers following palliative sedation: a study protocol for a qualitative international multicenter case study. *BMC Pall Care.* 2022; 21(1):227.
59. Mercadante S, et al. Palliative sedation in patients with advanced cancer followed at home: a prospective study. *J Pain Symptom Manage.* 2014; 47:860-68.
60. Kohara H, et al. Sedation for terminally ill patients with cancer with uncontrollable physical distress. *J Pall Med* 2005; 8: 20-5.
61. DeCarli K, Rodenbach R, Sedhom R, et al. Integrated dual training in palliative care and oncology. *Curr Probl Cancer.* 2023; 47:101012.
62. Huy D, Cherny NI, Wu J, et al. Indicators of integration at ESMO designated centres of integrated oncology and palliative care. *ESMO Open.* 2018; 3:e000372.
63. Kreye G, Lundeby T, Latino N, et al. ESMO Designated Centres of Integrated Oncology and Palliative Care (ESMO DCs): education, research and programme development survey. *ESMO Open.* 2022; 7(6).
64. Catania C, Zagonel V, Fossier V, et al. Opinions concerning euthanasia, life-sustaining treatment and acceleration of death: results of an Italian Association of Medical Oncology. *Ann Oncol.* 2008; 19:1947-54.
65. Rijpstra M, Vissers K, Centeno C, et al. Monitoring the clinical practice of palliative sedation (PALSED) in patients with advanced cancer: an international, multicentre, non-experimental prospective observational study protocol. *BMC Palliative Care.* 2023; 22(8).



**Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile
ed evidence to decision framework (EtD)**



Quesito 19

Autore/i: ACT

Data: 11/2021

Domanda: Fentanyl rispetto a morfina in pazienti con cancro e dolore episodico intenso

Setting: inpatients

Bibliografia: Mercadante et al., Br J Cancer 2007 Jun 18;96(12):1828-33; Mercadante et al., J Pain Symptom Manage, 2015 Nov;50(5):579-86; Mercadante et al., J Pain Symptom Manage. 2016 Jul;52(1):27-34; Velazquez et al. Adv Ther. 2014 Jan;31(1):107-17; J Clin Oncol. 2017 Mar;35(7):759-765

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Fentanyl	morfina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Intensità del dolore a 15 minuti (valutato con: Numerical rating scale (NRS))

4	studi randomizzati	serio ^{a,b}	non importante ^c	non importante	non importante	nessuno	296	297	-	SMD 0.47 inferiore (1.16 inferiore a 0.22 maggiore)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
---	--------------------	----------------------	-----------------------------	----------------	----------------	---------	-----	-----	---	---	------------------	---------

Tempo d'azione - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

Intensità del dolore a 60 minuti - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	------------

Durata del controllo del dolore - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	------------

Eventi avversi

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Fentanyl	morfina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
4	studi randomizzati	serio ^{a,d}	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	118/425 (27.8%)	74/238 (31.1%)	RR 0.98 (0.72 a 1.33)	1 meno per 100 (da 9 meno a 10 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; SMD: Standardised mean difference

Spiegazioni

- a. La certezza nelle prove è stata abbassata poiché gli studi di Mercadante 2007, 2015 e 2016 sono crossover.
- b. Rischio di attrition bias nello studio di Zecca 2017.
- c. Nonostante l'alta eterogeneità, la certezza nelle prove non è stata abbassata per imprecisione, poiché se si escludono dall'analisi gli studi di Mercadante 2007 e Zecca 2017, in cui la morfina è stata rispettivamente somministrata per via endovenosa e sottocutanea, l'eterogeneità si riduce a 0%.
- d. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di selection bias.
- e. La certezza nelle prove è stata abbassata per dimensione campionaria piccola e basso numero di eventi.

QUESITO 19

Dovrebbe Fentanyl vs morfina essere utilizzato per pazienti con cancro e dolore episodico intenso	
POPULATION:	Pazienti con cancro e dolore episodico intenso
INTERVENTION:	Fentanyl
COMPARISON:	Morfina
MAIN OUTCOMES:	Intensità del dolore a 15 minuti; Tempo d'azione; Intensità del dolore a 60 minuti; Durata del controllo del dolore; Eventi avversi;
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto dichiarato

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		

Desirable effects How substantial are the desirable anticipated effects?								
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad ottobre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text sono stati inclusi 4 studi.</p> <p>Lo studio di Mercadante et al. del 2007 ha randomizzato i pazienti affetti da neoplasia a trattamento per dolore episodico intenso a fentanyl transmucoale o morfina endovena.</p> <p>Lo studio di mercadante et al. del 2015 è un RCT crossover che ha randomizzato pazienti affetti da neoplasia con dolore episodico intenso a fentanyl per bocca rispetto a morfina per bocca.</p> <p>Lo studio di Mercadante et al. del 2016 ha randomizzato pazienti affetti da neoplasia a trattamento per dolore episodico con fentanyl spray nasale rispetto a morfina per via orale.</p>							
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)		Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
		Rischio con morfina	Rischio con Fentanyl					
Intensità del dolore a 15 minuti valutato con: Numerical rating	La media intensità del dolore a 15 minuti era 0	SMD 0.47 inferiore (1.16 inferiore a 0.22 maggiore)	-	593 (4 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata ^{a,b,c}			

scale (NRS)							
Tempo d'azione - non riportato	-	-	-	-	-		
Intensità del dolore a 60 minuti - non riportato	-	-	-	-	-		
Durata del controllo del dolore - non riportato	-	-	-	-	-		
<p>a. La certezza nelle prove è stata abbassata poiché gli studi di Mercadante 2007, 2015 e 2016 sono crossover</p> <p>b. Rischio di attrition bias nello studio di Zecca 2017</p> <p>c. Nonostante l'alta eterogeneità, la certezza nelle prove non è stata abbassata per imprecisione, poiché se si escludono dall'analisi gli studi di Mercadante 2007 e Zecca 2017, in cui la morfina è stata rispettivamente somministrata per via endovenosa e sottocutanea, l'eterogeneità si riduce a 0%.</p>							

Undesirable effects How substantial are the undesirable anticipated effects?																								
GIUDIZI		RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know 		<p>E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad ottobre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text sono stati inclusi 3 studi.</p> <p>Lo studio di Mercadante et al. del 2007 ha randomizzato i pazienti affetti da neoplasia a trattamento per dolore episodico intenso a fentanyl transmucoale o morfina endovena.</p> <p>Lo studio di Mercadante et al. del 2016 ha randomizzato pazienti affetti da neoplasia a trattamento per dolore episodico con fentanyl spray nasale rispetto a morfina per via orale.</p> <p>Lo studio di Velazquez ha confrontato il trattamento con fentanyl sublinguale e morfina orale.</p>																						
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con morfina</th> <th>Rischio con Fentanyl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Eventi avversi</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.84 (0.63 a 1.13)</td> <td rowspan="2">313 (3 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassa^{a,b,c}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>39 per 100</td> <td>32 per 100 (24 a 44)</td> </tr> </tbody> </table>		Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con morfina	Rischio con Fentanyl	Eventi avversi	Popolazione in studio		RR 0.84 (0.63 a 1.13)	313 (3 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b,c}		39 per 100	32 per 100 (24 a 44)			
		Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti												
Rischio con morfina	Rischio con Fentanyl																							
Eventi avversi	Popolazione in studio		RR 0.84 (0.63 a 1.13)	313 (3 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b,c}																			
	39 per 100	32 per 100 (24 a 44)																						
<p>a. La certezza nelle prove è stata abbassata poichè gli studi di Mercadante 2007, 2015 e 2016 sono crossover</p> <p>b. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di selection bias.</p>																								

	c. la certezza nelle prove è stata abbassata per dimensione campionaria piccola e basso numero di eventi	
<p>Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	La certezza delle prove è stata giudicata moderata prevalentemente per rischio di distorsione.	
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	Nessuna evidenza trovata.	Il panel ritiene che probabilmente non ci sono sostanziali differenze nei valori e preferenze dei pazienti.

Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>L'intervento sembra essere efficace a fronte di nessuna differenza dal punto di vista della tollerabilità.</p>	
Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	<p>Il fentanyl è un farmaco facilmente reperibile sull'intero territorio nazionale. Una sua implementazione in questo setting di pazienti non comporterebbe diseguità.</p>

Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad ottobre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text sono stati inclusi 3 studi.</p> <p>Lo studio di Bedard et al. ha collezionato dati di pazienti sofferenti di dolore episodico intenso per confrontare la sua diversa incidenza e il suo management (compreso il grado di soddisfazione da parte dei pazienti) tra il Canada e l'Europa. Tra tutti i pazienti che avevano ottenuto una risoluzione del dolore solo il 20% era europeo. Di questi il 75% si è ritenuto soddisfatto del trattamento ricevuto.</p> <p>Lo studio di Goncalves et al. ha sottoposti un campione di medici coreani ad un questionario. La maggior parte ha dimostrato grande carenza nella conoscenza degli oppioidi e nella loro gestione. Il 57.3% ha dichiarato che si ritiene reticente a somministrare un oppioide il più delle volte (18%) per paura di effetti collaterali.</p> <p>Lo studio di Mercadante et al. ha sottoposto una survey per valutare l'attitudine alla gestione del dolore episodico intenso negli hospice italiani. La maggior parte somministra morfina per via orale . La maggior parte somministra una dose di 1:5 rispetto al basale.</p> <p>Bibliografia</p> <p>1 Bedard et al. Support Care Cancer 2015 Mar;23(3):791-6 2 Goncalves et al. Support Care Cancer. 2013 Jul;21(7):2033-9 3 Mercadante et al. Support Care Cancer. 2011 Jul;19(7):979-83</p>	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	<p>L'intervento in questione è facilmente implementabile nella pratica clinica.</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varies ○ Don't know 		
--	--	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know

	GIUDIZI						
			comp arison				
EQUITY	Redu ced	Proba bly reduc ed	Probably no impact	Prob ably incre ased	Increa sed	V ar ie s	D o n ' t k n o w
ACCEPTA BILITY	No	Proba bly no	Probably yes	Yes		V ar ie s	D o n ' t k n o w
FEASIBILI TY	No	Proba bly no	Probably yes	Yes		V ar ie s	D o n ' t k n o w

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

<p>Strong recommendation against the intervention</p> <p>○</p>	<p>Conditional recommendation against the intervention</p> <p>○</p>	<p>Conditional recommendation for either the intervention or the comparison</p> <p>○</p>	<p>Conditional recommendation for the intervention</p> <p>●</p>	<p>Strong recommendation for the intervention</p> <p>○</p>
--	---	--	---	--

CONCLUSIONI

Recommendation

In pazienti con cancro e dolore episodico intenso il fentanyl può essere preso in considerazione.

Research priorities

Sono auspicabili trial di fase III vs morfina ad IR con analisi per ITT, formale calcolo del sample size e allocazione adeguata nel paziente con dolore episodico intenso da cancro

Quesito 20

Autore/i: ACT

Domanda: Fentanyl rispetto a placebo in pazienti con cancro e dolore episodico intenso

Setting: inpatients

Bibliografia: Clin Ther Jress et al., 2009 Jun;31(6):1177-91; Shimoyama et al. Int J Clin Oncol. 2015 Feb;20(1):198-206

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Fentanyl	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Differenza intensità del dolore a 15 minuti

2	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	148	147	-	MD 1.28 maggiore (0.91 maggiore a 1.65 maggiore)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-----	-----	---	--	---------------	---------

Eventi avversi - non riportato

-	-	-	-	-	-	-					-	
---	---	---	---	---	---	---	--	--	--	--	---	--

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Spiegazioni

a. La certezza nelle prove è stata abbassata di un livello per rischio di crossover bias negli studi inclusi

b. La certezza delle prove è stata abbassata per imprecisione delle stime considerata la dimensione campionaria degli studi

QUESITO 20

Dovrebbe Fentanyl vs placebo essere utilizzato per pazienti con cancro e dolore episodico intenso	
POPULATION:	Pazienti con cancro e dolore episodico intenso
INTERVENTION:	Fentanyl
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Differenza intensità del dolore a 15 minuti; Eventi avversi;
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto dichiarato

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		

Desirable effects How substantial are the desirable anticipated effects?																							
GIUDIZI		RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know 		<p>E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad ottobre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text sono stati inclusi 2 studi.</p> <p>Lo studio di Kress et al. è un RCT crossover che ha incluso 111 pazienti affetti da dolore episodico intenso randomizzandoli a trattamento con fentanyl intranasale o placebo.</p> <p>Lo studio di Shymoiana et al. è un RCT crossover che ha incluso 37 pazienti affetti da dolore episodico intenso, randomizzandoli a fentanyl sublinguale o placebo.</p>																					
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">Nº dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con placebo</th> <th>Rischio con Fentanyl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Differenza intensità del dolore a 15 minuti</td> <td>La media differenza intensità del dolore a 15 minuti era 0</td> <td>MD 1.28 maggiore (0.91 maggiore a 1.65 maggiore)</td> <td>-</td> <td>295 (2 RCT)</td> <td>⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con placebo	Rischio con Fentanyl	Differenza intensità del dolore a 15 minuti	La media differenza intensità del dolore a 15 minuti era 0	MD 1.28 maggiore (0.91 maggiore a 1.65 maggiore)	-	295 (2 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
		Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)		Commenti														
Rischio con placebo	Rischio con Fentanyl																						
Differenza intensità del dolore a 15 minuti	La media differenza intensità del dolore a 15 minuti era 0	MD 1.28 maggiore (0.91 maggiore a 1.65 maggiore)	-	295 (2 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}																		
<p>a. La certezza nelle prove è stata abbassata di un livello per rischio di crossover bias negli studi inclusi</p>																							

	b. La certezza delle prove è stata abbassata per imprecisione delle stime considerata la dimensione campionaria degli studi	
<p>Undesirable effects How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know 	E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad ottobre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text non è stato incluso alcuno studio.	
<p>Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	La certezza delle prove è stata valutata complessivamente come bassa.	

Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	Nessuna evidenza trovata.	Il panel ritiene che probabilmente non ci sono sostanziali differenze nei valori e preferenze dei pazienti.
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	Il fentanyl sembra avere un grande effetto rispetto al placebo per il dolore episodico intenso dei pazienti con neoplasia.	

Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	<p>Il fentanyl è un farmaco facilmente reperibile sull'intero territorio nazionale. Una sua implementazione in questo setting di pazienti non comporterebbe disequità.</p>
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad ottobre 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text sono stati inclusi 3 studi.</p> <p>Lo studio di Bedard et al. ha collezionato dati di pazienti sofferenti di dolore episodico intenso per confrontare la sua diversa incidenza e il suo management (compreso il grado di soddisfazione da parte dei pazienti) tra il Canada e l'Europa. Tra tutti i pazienti che avevano ottenuto una risoluzione del dolore solo il 20% era europeo. Di questi il 75% si è ritenuto soddisfatto del trattamento ricevuto.</p> <p>Lo studio di Goncalves et al. ha sottoposti un campione di medici coreani ad un questionario. La maggior parte ha dimostrato grande carenza nella conoscenza degli oppioidi e nella loro gestione. Il 57.3% ha dichiarato che si ritiene reticente a somministrare un oppioide il più delle volte (18%) per paura di effetti collaterali.</p> <p>Lo studio di Mercadante et al. ha sottoposto una survey per valutare l'attitudine alla gestione del dolore episodico intenso negli hospice italiani. La maggior parte</p>	

	<p>somministra morfina per via orale. La maggior parte somministra una dose di 1:5 rispetto al basale.</p> <p>Bibliografia 1 Bedard et al. Support Care Cancer 2015 Mar;23(3):791-6 2 Goncalves et al. Support Care Cancer. 2013 Jul;21(7):2033-9 3 Mercadante et al. Support Care Cancer. 2011 Jul;19(7):979-83</p>	
<p>Feasibility Is the intervention feasible to implement?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	<p>L'intervento in questione è facilmente implementabile nella pratica clinica.</p>

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

		GIUDIZI					
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	---	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

In pazienti con cancro e dolore episodico intenso il fentanyl dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione rispetto a nessun trattamento.

Research priorities

Difficilmente ulteriori studi vs placebo modificheranno la forza delle raccomandazioni; non sono pertanto auspicabili ulteriori studi vs placebo bensì verso molecole attive ad IR con adeguato disegno statistico nel paziente con dolore episodico intenso da cancro.



Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi



Q1: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa eziologia sono raccomandati FANS e paracetamolo nel trattamento del dolore da cancro?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

((("Acetaminophen/administration and dosage"[Mesh]) OR (Acetaminophen[Title/Abstract] OR Hydroxyacetanilide[Title/Abstract] OR Paracetamol[Title/Abstract] OR Acetamidophenol[Title/Abstract] OR Acephen[Title/Abstract] OR Acetaco[Title/Abstract] OR Tylenol[Title/Abstract] OR Datri[Title/Abstract] OR Panadol[Title/Abstract] OR Acamol[Title/Abstract] OR Algotropyl[Title/Abstract])) OR (("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/administration and dosage"[Mesh:NoExp]) OR ("Antiinflammatory Agents, Non Steroidal"[Title/Abstract] OR NSAIDs[Title/Abstract] OR "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents"[Title/Abstract] OR "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents"[Title/Abstract] OR "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents"[Title/Abstract] OR "Nonsteroidal Antiinflammatory Agents"[Title/Abstract] OR "Anti-Inflammatory Analgesics"[Title/Abstract] OR "Aspirin-Like Agents"[Title/Abstract] OR "Aspirin Like Agents"[Title/Abstract]))) AND (("Cancer Pain/drug therapy"[Mesh]) OR ("Cancer Pain*" OR "Cancer-Associated Pain" OR "Cancer Associated Pain*" OR "Neoplasm-Related Pain*" OR "Neoplasm Related Pain*" OR "Oncological Pain*" OR "Tumor-Related Pain*" OR "Tumor Related Pain*" OR "Oncology Pain*" OR "Cancer-Related Pain*")) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 91

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'cancer pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'paracetamol'/exp/mj OR 'analgesic agent'/exp/mj OR acetaminophen OR hydroxyacetanilide OR paracetamol OR acetamidophenol OR acephen OR acetaco OR tylenol OR datri OR panadol OR acamol OR algotropyl OR 'antiinflammatory agents, non steroidal' OR nsaid OR 'non-steroidal anti-inflammatory agents' OR 'non steroidal anti inflammatory agents' OR 'nonsteroidal anti-inflammatory agents' OR 'nonsteroidal antiinflammatory agents' OR 'anti-inflammatory analgesics' OR 'aspirin-like agents' OR 'aspirin like agents':ti,ab

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 1040

Selezionati 3 records

Q2: Il trattamento del dolore da cancro lieve/moderato deve essere effettuato con oppioidi classificati al II scalino delle linee guida del WHO come codeina o tramadolo?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

((("Cancer Pain/drug therapy"[Mesh]) OR ("Cancer Pain*" OR "Cancer-Associated Pain" OR "Cancer Associated Pain*" OR "Neoplasm-Related Pain*" OR "Neoplasm Related Pain*" OR "Oncological Pain*" OR "Tumor-Related Pain*" OR "Tumor Related Pain*" OR "Oncology Pain*" OR "Cancer-Related Pain*")) AND (((("Analgesics, Opioid/administration and dosage"[Mesh]) OR ("Opioid Analgesics"[Title/Abstract] OR Opioids[Title/Abstract] OR "Partial Opioid Agonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Partial Agonists"[Title/Abstract] OR "Full Opioid Agonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Full Agonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Mixed Agonist-Antagonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Mixed

Agonist Antagonists"[Title/Abstract])) OR (codeine o tramadol[Title/Abstract])) AND ((((((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR "randomized"[Title/Abstract]) OR "placebo"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR "randomly"[Title/Abstract]) OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis "[Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*"[Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word]))) OR (("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type])))

Records: 865

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'cancer pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'opiate agonist'/exp/mj OR 'opioid analgesics' OR opioids OR 'partial opioid agonists' OR 'opioid partial agonists' OR 'full opioid agonists' OR 'opioid full agonists' OR 'opioid mixed agonist-antagonists' OR 'opioid mixed agonist antagonists' OR tramadol OR codeine OR 'opioid analgesics':ti,ab

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 65

Selezionati 2 records

Q3: Il trattamento del dolore da cancro lieve/moderato può essere effettuato con basse dosi di morfina o basse dosi di ossicodone?

Q4: Il trattamento del dolore da cancro da moderato a forte deve essere effettuato con oppioidi classificati al III scalino delle linee guida del WHO come morfina, fentanyl, buprenorfina, ossicodone, metadone ed idromorfone?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

((("Cancer Pain/drug therapy"[Mesh]) OR ("Cancer Pain*" OR "Cancer-Associated Pain" OR "Cancer Associated Pain*" OR "Neoplasm-Related Pain*" OR "Neoplasm Related Pain*" OR "Oncological Pain*" OR "Tumor-Related Pain*" OR "Tumor Related Pain*" OR "Oncology Pain*" OR "Cancer-Related Pain*")) AND (((((((("Morphine/administration and dosage"[Mesh]) OR "Oxycodone/administration and dosage"[Mesh]) OR "Hydromorphone/administration and dosage"[Mesh]) OR "Fentanyl/administration and dosage"[Mesh]) OR "Buprenorphine/administration and dosage"[Mesh]) OR (Morphine[Title/Abstract] OR Morphia[Title/Abstract] OR "Morphine Chloride"[Title/Abstract] OR "Morphine Sulfate"[Title/Abstract] OR oxycodone[Title/Abstract] OR Dihydrone[Title/Abstract] OR Oxycone[Title/Abstract] OR Dihydrohydrocodeinone[Title/Abstract] OR Oxycodone[Title/Abstract] OR Eucodal[Title/Abstract] OR Theocodin[Title/Abstract] OR "Oxycodone Hydrochloride"[Title/Abstract] OR Oxycontin[Title/Abstract] OR Pancodine[Title/Abstract] OR Dinarkon[Title/Abstract] OR Oxiconum[Title/Abstract] OR hydromorphone[Title/Abstract] OR Dihydromorphinone[Title/Abstract] OR Hydromorphon[Title/Abstract] OR Palladone[Title/Abstract] OR Laudacon[Title/Abstract] OR Dilaudid[Title/Abstract] OR "Oral morphine"[Title/Abstract] OR fentanyl[Title/Abstract] OR Phentanyl[Title/Abstract] OR Fentanest[Title/Abstract] OR "Fentanyl Citrate"[Title/Abstract] OR buprenorphine[Title/Abstract] OR Buprenex[Title/Abstract] OR Prefin[Title/Abstract] OR Subutex[Title/Abstract] OR Buprex[Title/Abstract] OR Temgesic[Title/Abstract] OR Temgésic[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"

[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))
Records: 663

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'cancer pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'morphine'/exp/mj OR 'oxycodone'/exp/mj OR 'hydromorphone'/exp/mj OR 'fentanyl'/exp/mj OR morphine OR morphia OR 'morphine chloride' OR 'morphine sulfate' OR oxycodone OR dihydron OR oxycone OR dihydrohydroxycodone OR oxycodone OR eucodal OR theocodin OR 'oxycodone hydrochloride' OR oxycontin OR pancodine OR dinarkon OR oxiconum OR hydromorphone OR dihydromorphinone OR hydromorphon OR palladone OR laudacon OR dilaudid OR 'oral morphine' OR fentanyl OR phentanyl OR fentanest OR 'fentanyl citrate' OR buprenorphine OR buprenex OR prefin OR subutex OR buprex OR temgesic OR temgésic:ti,ab

#5 #3 AND #4 ND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 233

Selezionati 10 records (Q3b:4; Q4:6)

Q5: La titolazione del trattamento iniziale con oppioidi forti va effettuata con morfina a immediato rilascio o a rilascio controllato? La via orale è la via di prima scelta nella titolazione dell'oppioide forte?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

("Cancer Pain/drug therapy"[Mesh]) OR ("Cancer Pain*" OR "Cancer-Associated Pain" OR "Cancer Associated Pain*" OR "Neoplasm-Related Pain*" OR "Neoplasm Related Pain*" OR "Oncological Pain*" OR "Tumor-Related Pain*" OR "Tumor Related Pain*" OR "Oncology Pain*" OR "Cancer-Related Pain*")) AND (((("Morphine/administration and dosage"[Mesh]) OR "Oxycodone/administration and dosage"[Mesh]) OR "Hydromorphone/administration and dosage"[Mesh]) OR "Fentanyl/administration and dosage"[Mesh]) OR "Buprenorphine/administration and dosage"[Mesh]) OR (Morphine[Title/Abstract] OR Morphia[Title/Abstract] OR "Morphine Chloride"[Title/Abstract] OR "Morphine Sulfate"[Title/Abstract] OR oxycodone[Title/Abstract] OR Dihydrone[Title/Abstract] OR Oxycone[Title/Abstract] OR Dihydrohydroxycodone[Title/Abstract] OR Oxycodone[Title/Abstract] OR Eucodal[Title/Abstract] OR Theocodin[Title/Abstract] OR "Oxycodone Hydrochloride"[Title/Abstract] OR Oxycontin[Title/Abstract] OR Pancodine[Title/Abstract] OR Dinarkon[Title/Abstract] OR Oxiconum[Title/Abstract] OR hydromorphone[Title/Abstract] OR Dihydromorphinone[Title/Abstract] OR Hydromorphon[Title/Abstract] OR Palladone[Title/Abstract] OR Laudacon[Title/Abstract] OR Dilaudid[Title/Abstract] OR "Oral morphine"[Title/Abstract] OR fentanyl[Title/Abstract] OR Phentanyl[Title/Abstract] OR Fentanest[Title/Abstract] OR "Fentanyl Citrate"[Title/Abstract] OR buprenorphine[Title/Abstract] OR Buprenex[Title/Abstract] OR Prefin[Title/Abstract] OR Subutex[Title/Abstract] OR Buprex[Title/Abstract] OR Temgesic[Title/Abstract] OR Temgésic[Title/Abstract])) AND (((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR "randomized"[Title/Abstract]) OR "placebo"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis "[Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*"[Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])))) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type]))))

Records: 245

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'cancer pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'morphine'/exp/mj OR 'oxycodone'/exp/mj OR 'hydromorphone'/exp/mj OR 'fentanyl'/exp/mj OR morphine OR morphia OR 'morphine chloride' OR 'morphine sulfate' OR oxycodone OR dihydron OR oxycone OR dihydrohydroxycodone OR oxycodone OR eucodal OR theocodin OR 'oxycodone hydrochloride' OR oxycontin OR pancodine OR dinarkon OR oxiconum OR hydromorphone OR dihydromorphinone OR hydromorphon OR palladone OR laudacon OR dilaudid OR 'oral morphine' OR fentanyl OR phentanyl OR fentanest OR 'fentanyl citrate' OR buprenorphine OR buprenex OR prefin OR subutex OR buprex OR temgesic OR temgésic:ti,ab

#5 #3 AND #4 ND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 423

Selezionati 1 record

Q6: In caso di impossibilità alla somministrazione orale, è raccomandato l'uso delle vie sottocutanea ed endovenosa in alternativa alla via orale nella somministrazione degli oppiacei nel dolore da cancro?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

("Cancer Pain/drug therapy"[Mesh]) OR ("Cancer Pain*" OR "Cancer-Associated Pain" OR "Cancer Associated Pain*" OR "Neoplasm-Related Pain*" OR "Neoplasm Related Pain*" OR "Oncological Pain*" OR "Tumor-Related Pain*" OR "Tumor Related Pain*" OR "Oncology Pain*" OR "Cancer-Related Pain*") AND (((("Morphine/administration and dosage"[Mesh]) OR "Oxycodone/administration and dosage"[Mesh]) OR "Hydromorphone/administration and dosage"[Mesh]) OR "Fentanyl/administration and dosage"[Mesh]) OR "Buprenorphine/administration and dosage"[Mesh]) OR (Morphine[Title/Abstract] OR Morphia[Title/Abstract] OR "Morphine Chloride"[Title/Abstract] OR "Morphine Sulfate"[Title/Abstract] OR oxycodone[Title/Abstract] OR Dihydron[Title/Abstract] OR Oxycone[Title/Abstract] OR Dihydrohydroxycodone[Title/Abstract] OR Oxycodone[Title/Abstract] OR Eucodal[Title/Abstract] OR Theocodin[Title/Abstract] OR "Oxycodone Hydrochloride"[Title/Abstract] OR Oxycontin[Title/Abstract] OR Pancodine[Title/Abstract] OR Dinarkon[Title/Abstract] OR Oxiconum[Title/Abstract] OR hydromorphone[Title/Abstract] OR Dihydromorphinone[Title/Abstract] OR Hydromorphon[Title/Abstract] OR Palladone[Title/Abstract] OR Laudacon[Title/Abstract] OR Dilaudid[Title/Abstract] OR "Oral morphine"[Title/Abstract] OR fentanyl[Title/Abstract] OR Phentanyl[Title/Abstract] OR Fentanest[Title/Abstract] OR "Fentanyl Citrate"[Title/Abstract] OR buprenorphine[Title/Abstract] OR Buprenex[Title/Abstract] OR Prefin[Title/Abstract] OR Subutex[Title/Abstract] OR Buprex[Title/Abstract] OR Temgesic[Title/Abstract] OR Temgésic[Title/Abstract])) AND (((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR "randomized"[Title/Abstract]) OR "placebo"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis "[Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*"[Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word]))) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type])))

Records: 663

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'cancer pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'morphine'/exp/mj OR 'oxycodone'/exp/mj OR 'hydromorphone'/exp/mj OR 'fentanyl'/exp/mj OR morphine OR morphia OR 'morphine chloride' OR 'morphine sulfate' OR oxycodone OR dihydron OR oxycone OR dihydrohydroxycodone OR oxycodone OR eucodal OR thecodin OR 'oxycodone hydrochloride' OR oxycontin OR pancodine OR dinarkon OR oxiconum OR hydromorphone OR dihydromorphinone OR hydromorphon OR palladone OR laudacon OR dilaudid OR 'oral morphine' OR fentanyl OR phentanyl OR fentanest OR 'fentanyl citrate' OR buprenorphine OR buprenex OR prefin OR subutex OR buprex OR temgesic OR temgésic:ti,ab

#5 #3 AND #4 ND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 323

Selezionati 1 record

Q7: La rotazione degli oppioidi è raccomandata nella gestione del dolore da cancro?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

((("Pain/drug therapy"[Mesh] OR ("Cancer Pain*" OR "Cancer-Associated Pain" OR "Cancer Associated Pain*" OR "Neoplasm-Related Pain*" OR "Neoplasm Related Pain*" OR "Oncological Pain*" OR "Tumor-Related Pain*" OR "Tumor Related Pain*" OR "Oncology Pain*" OR "Cancer-Related Pain*"))) AND ((((((("Morphine/administration and dosage"[Mesh] OR "Oxycodone/administration and dosage"[Mesh] OR "Hydromorphone/administration and dosage"[Mesh] OR "Fentanyl/administration and dosage"[Mesh] OR "Buprenorphine/administration and dosage"[Mesh] OR (Morphine[Title/Abstract] OR Morphia[Title/Abstract] OR "Morphine Chloride"[Title/Abstract] OR "Morphine Sulfate"[Title/Abstract] OR oxycodone[Title/Abstract] OR Dihydrone[Title/Abstract] OR Oxycone[Title/Abstract] OR Dihydrohydroxycodone[Title/Abstract] OR Oxycodone[Title/Abstract] OR Eucodal[Title/Abstract] OR Thecodin[Title/Abstract] OR "Oxycodone Hydrochloride"[Title/Abstract] OR Oxycontin[Title/Abstract] OR Pancodine[Title/Abstract] OR Dinarkon[Title/Abstract] OR Oxiconum[Title/Abstract] OR hydromorphone[Title/Abstract] OR Dihydromorphinone[Title/Abstract] OR Hydromorphon[Title/Abstract] OR Palladone[Title/Abstract] OR Laudacon[Title/Abstract] OR Dilaudid[Title/Abstract] OR "Oral morphine"[Title/Abstract] OR fentanyl[Title/Abstract] OR Phentanyl[Title/Abstract] OR Fentanest[Title/Abstract] OR "Fentanyl Citrate"[Title/Abstract] OR buprenorphine[Title/Abstract] OR Buprenex[Title/Abstract] OR Prefin[Title/Abstract] OR Subutex[Title/Abstract] OR Buprex[Title/Abstract] OR Temgesic[Title/Abstract] OR Temgésic[Title/Abstract]))) AND (("Opioid switching"[Title/Abstract] OR switching[Title/Abstract]) OR ("switching to"[Title]))

Records: 353

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'morphine'/exp/mj OR 'oxycodone'/exp/mj OR 'hydromorphone'/exp/mj OR 'fentanyl'/exp/mj OR morphine OR morphia OR 'morphine chloride' OR 'morphine sulfate' OR oxycodone OR dihydron OR oxycone OR dihydrohydroxycodone OR oxycodone OR eucodal OR thecodin OR 'oxycodone hydrochloride' OR oxycontin OR pancodine OR dinarkon OR oxiconum OR hydromorphone OR dihydromorphinone OR hydromorphon OR palladone OR laudacon OR dilaudid OR 'oral morphine' OR fentanyl OR phentanyl OR fentanest OR 'fentanyl citrate' OR buprenorphine OR buprenex OR prefin OR subutex OR buprex OR temgesic OR temgésic:ti,ab

#5 'opioid switching' OR switching OR 'switching to':ti,ab

#6 #3 AND #4 AND #5

Records: 420

Selezionati 3 records

Q8: È raccomandabile l'utilizzo di psicostimolanti (metilfenidato e/o destroamfetamine) nel controllo della sedazione indotta da oppioidi?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

((((("Methylphenidate/administration and dosage"[Mesh] OR "Methylphenidate/adverse effects"[Mesh] OR "Methylphenidate/therapeutic use"[Mesh])) OR ("Dextroamphetamine/administration and dosage"[Mesh] OR "Dextroamphetamine/adverse effects"[Mesh] OR "Dextroamphetamine/therapeutic use"[Mesh])) OR (Methylphenidate[Title/Abstract] OR Metadate[Title/Abstract] OR Equasym[Title/Abstract] OR Methylin[Title/Abstract] OR Concerta[Title/Abstract] OR Phenidylate[Title/Abstract] OR Ritalin*[Title/Abstract] OR Tsentedrin[Title/Abstract] OR Centedrin[Title/Abstract] OR Daytrana[Title/Abstract] OR Dextroamphetamine[Title/Abstract] OR Dexamphetamine[Title/Abstract] OR Dexamfetamine[Title/Abstract] OR "dextro-Amphetamine"[Title/Abstract] OR "dextro Amphetamine"[Title/Abstract] OR "d-Amphetamine"[Title/Abstract] OR "d Amphetamine"[Title/Abstract] OR Dexedrine[Title/Abstract] OR DextroStat[Title/Abstract] OR Oxydess[Title/Abstract] OR Curban[Title/Abstract]))) AND (((("Analgesics, Opioid/therapeutic use"[Mesh]) OR ("Opioid Analgesics"[Title/Abstract] OR Opioids[Title/Abstract] OR "Partial Opioid Agonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Partial Agonists"[Title/Abstract] OR "Full Opioid Agonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Full Agonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Mixed Agonist-Antagonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Mixed Agonist Antagonists"[Title/Abstract])))

Records: 109

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'methylphenidate'/exp/mj OR 'dexamphetamine'/exp/mj OR methylphenidate OR metadate OR equasym OR methylin OR concerta OR phenidylate OR ritalin* OR tsentedrin OR centedrin OR daytrana OR dextroamphetamine OR dexamphetamine OR dexamfetamine OR 'dextro-amphetamine' OR 'dextro amphetamine' OR 'd-amphetamine' OR 'd amphetamine' OR dexedrine OR dextrostat OR oxydess OR curban:ti,ab

#2 'opiate agonist'/exp/mj OR 'opioid analgesics' OR opioids OR 'partial opioid agonists' OR 'opioid partial agonists' OR 'full opioid agonists' OR 'opioid full agonists' OR 'opioid mixed agonist-antagonists' OR 'opioid mixed agonist antagonists' OR tramadol OR codeine OR 'opioid analgesics':ti,ab

#3 #1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 61

Selezionati 2 records

Q9: È raccomandabile l'utilizzo di antagonisti del recettore mu per il controllo della depressione respiratoria indotta dagli oppioidi?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

((("Cancer Pain/drug therapy"[Mesh]) OR ("Cancer Pain*" OR "Cancer-Associated Pain" OR "Cancer Associated Pain*" OR "Neoplasm-Related Pain*" OR "Neoplasm Related Pain*" OR "Oncological Pain*" OR "Tumor-Related Pain*" OR "Tumor Related Pain*" OR "Oncology Pain*" OR "Cancer-Related Pain*")) AND ((("Analgesics, Opioid/adverse effects"[Mesh]) OR ("Opioid side effects"[Title/Abstract]) OR Opioids[Title/Abstract]) AND (((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR "randomized"[Title/Abstract]) OR "placebo"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR "randomly"[Title/Abstract]) OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis"[Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word]))) OR (("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type])))

Records: 349

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'cancer pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'opiate agonist'/exp/mj OR 'opioid analgesics' OR opioids OR 'partial opioid agonists' OR 'opioid partial agonists' OR 'full opioid agonists' OR 'opioid full agonists' OR 'opioid mixed agonist-antagonists' OR 'opioid mixed agonist antagonists' OR tramadol OR codeine OR 'opioid analgesics':ti,ab

#5 #3 AND #4 ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 350

Selezionati 1 record

Q10: È raccomandabile l'utilizzo di approcci farmacologici per il controllo del delirium indotto dagli oppioidi?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

((("Analgesics, Opioid/adverse effects"[Mesh]) OR ("Opioid side effects"[Title/Abstract]) OR Opioids[Title/Abstract])) AND (("Delirium"[Mesh]) OR (delirium[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 257

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'narcotic analgesic agent'/exp/mj OR 'opioid analgesics' OR opioids OR 'partial opioid agonists' OR 'opioid partial agonists' OR 'full opioid agonists' OR 'opioid full agonists' OR 'opioid mixed agonist-antagonists' OR 'opioid mixed agonist antagonists':ti,ab

#2 'delirium'/exp/mj OR 'delirium':ti,ab

#3 #1 OR #2

Records: 345

Selezionati 2 records

Q11: È raccomandabile l'utilizzo profilattico di lassativi nel controllo della stipsi indotta da oppioidi?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

("opioid induced constipation"[MeSH Terms] OR "Opioid side effects"[Title/Abstract] OR "Opioids"[Title/Abstract] OR ("opioid induced constipation"[Title/Abstract] OR "opioid induced constipation"[Title/Abstract] OR "Constipation"[Title/Abstract])) AND ("laxatives/therapeutic use"[MeSH Terms] OR "Laxatives"[Title/Abstract]) AND ("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR ("randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract])))

Records: 645

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'opioid induced constipation'/exp/mj OR 'opioid side effects' OR opioids:ti,ab

#2 'laxative'/exp/mj OR 'laxative':ti,ab

#3 #1 OR #2

Records: 544

Selezionati 2 records

Q12: Sono raccomandabili gli antagonisti del mu-recettore nel controllo della stipsi indotta dagli oppioidi?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

("Opioid-Induced Constipation"[MeSH Terms] OR "Opioid side effects"[Title/Abstract] OR "Opioids"[Title/Abstract]) AND ("mu-opioid antagonist"[Title/Abstract] OR ("mu-opioid receptor antagonist"[Title/Abstract] OR "mu-opioid"[Title/Abstract])) AND ("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR ("randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract])))

Records: 347

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'opioid induced constipation'/exp/mj OR 'opioid side effects' OR opioids:ti,ab

#2 'mu-opioid antagonist':ti,ab

#3 #1 OR #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 168

Selezionati 5 records

Q13: Esistono trattamenti raccomandati per il prurito da oppioidi?

Q14: Esistono trattamenti raccomandati per il vomito da oppioidi?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

("cancer pain/drug therapy"[MeSH Terms] OR ("cancer pain*"[All Fields] OR "Cancer-Associated Pain"[All Fields] OR "cancer associated pain*"[All Fields] OR "neoplasm related pain*"[All Fields] OR "neoplasm related pain*"[All Fields] OR "oncological pain*"[All Fields] OR "tumor related pain*"[All Fields] OR "tumor related pain*"[All Fields] OR "oncology pain*"[All Fields] OR "cancer related pain*"[All Fields])) AND (("opioid analgesic*"[Title/Abstract] OR "opioid*"[Title/Abstract] OR "partial opioid agonist*"[Title/Abstract] OR "full opioid agonist*"[Title/Abstract] OR "opioid mixed agonist antagonist*"[Title/Abstract] OR ("analgesics, opioid/adverse effects"[MeSH Terms] OR "Opioid side effects"[Title/Abstract] OR "Opioids"[Title/Abstract])) AND ("pruritus/chemically induced"[MeSH Terms] OR ("nausea/chemically induced"[MeSH Terms] OR "vomiting/chemically induced"[MeSH Terms]) OR ("Vomiting"[Title/Abstract] OR "nausea"[Title/Abstract] OR "Pruritis"[Title/Abstract] OR "Itching"[Title/Abstract]))))

Records: 688

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'cancer pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'opiate agonist'/exp/mj OR 'opioid analgesics' OR opioids OR 'partial opioid agonists' OR 'opioid partial agonists' OR 'full opioid agonists' OR 'opioid full agonists' OR 'opioid mixed agonist-antagonists' OR 'opioid mixed agonist antagonists' OR tramadol OR codeine OR 'opioid analgesics':ti,ab

#5 ('pruritus'/exp/mj OR 'vomiting'/exp/mj OR 'nausea'/exp/mj) OR 'vomiting' OR 'nausea' OR 'pruritus' OR 'itching':ti,ab

#6 #3 AND #4 AND #5 AND([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 751

Selezionati 7 records (Q13:2; Q14:5)

Q15: Nel paziente in fase avanzata di malattia con dolore oncologico e componente neuropatica è raccomandabile un trattamento con soli farmaci adiuvanti?

Q16: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore neuropatico é raccomandabile, in caso di scarsa risposta antalgica al trattamento con oppioidi di prima linea, la combinazione con un adiuvante scelto tra i farmaci che hanno dimostrato efficacia nel trattamento del dolore neuropatico da cancro (gabapentin) o non maligno (gabapentin, pregabalin, antidepressivi triciclici, antidepressivi duali)?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

(((((("Cancer Pain/drug therapy"[Mesh]) OR ("Cancer Pain*" OR "Cancer-Associated Pain" OR "Cancer Associated Pain*" OR "Neoplasm-Related Pain*" OR "Neoplasm Related Pain*" OR "Oncological Pain*" OR "Tumor-Related Pain*" OR "Tumor Related Pain*" OR "Oncology Pain*" OR "Cancer-Related Pain*")))) AND ((("Neuralgia/drug therapy"[Mesh]) OR (Neuralgia*[Title/Abstract] OR "Neuropathic Pain"[Title/Abstract]))) AND (((("Antidepressive Agents/therapeutic use"[Mesh]) OR "Anticonvulsants/therapeutic use"[Mesh]) OR "Analgesics, Opioid/therapeutic use"[Mesh]) OR (Anticonvulsants[Title/Abstract] OR Antidepressants[Title/Abstract] OR antiepileptic[Title/Abstract] OR Opioids[Title/Abstract])))

Records: 676

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'cancer pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'neuralgia'/exp/mj OR 'neuralgia*':ti,ab

#5 #3 AND #4

#6 'antidepressant agent'/exp/mj OR 'anticonvulsive agent'/exp/mj OR 'opiate agonist'/exp/mj OR 'antidepressant agent' OR 'anticonvulsive agent' OR 'opiate agonist' OR anticonvulsants OR antidepressants OR antiepileptic OR opioids:ti,ab

#7 #5 AND #6

Records: 797

Selezionati 7 records (Q15:0;Q16:7)

Q17: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia con dolore di diversa eziologia, è raccomandabile la somministrazione di steroidi per ottenere un maggior controllo del dolore?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

(((((("Pain/drug therapy"[Mesh]) OR ((("Cancer Pain*" OR "Cancer-Associated Pain" OR "Cancer Associated Pain*" OR "Neoplasm-Related Pain*" OR "Neoplasm Related Pain*" OR "Oncological Pain*" OR "Tumor-Related Pain*" OR "Tumor Related Pain*" OR "Oncology Pain*" OR "Cancer-Related Pain*")))))) OR

(pain[Title])) AND (((("Steroids/drug therapy"[Mesh] OR "Steroids/therapeutic use"[Mesh] OR ("Steroids"[Title/Abstract] OR "corticosteroids or"[Title/Abstract])))) AND (((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR "randomized"[Title/Abstract]) OR "placebo"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp]) OR "randomly"[Title/Abstract]) OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis "[Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*"[Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word]))) OR (("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type])))

Records: 176

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'steroid'/exp/mj OR 'steroids' OR 'corticosteroids':ti,ab

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 295

Selezionati 2 records

Q18: I bisfosfonati a scopo antalgico nel dolore oncologico possono essere utilizzati quali farmaci adiuvanti, in associazione a farmaci analgesici della scala WHO, ma non in monoterapia?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

((((((("Cancer Pain/drug therapy"[Mesh]) OR ("Cancer Pain*" OR "Cancer-Associated Pain" OR "Cancer Associated Pain*" OR "Neoplasm-Related Pain*" OR "Neoplasm Related Pain*" OR "Oncological Pain*" OR "Tumor-Related Pain*" OR "Tumor Related Pain*" OR "Oncology Pain*" OR "Cancer-Related Pain*"))))) AND (((("Diphosphonates"[Mesh])) OR (Diphosphonates[Title/Abstract] OR bisphosphonates[Title/Abstract])))

Records: 107

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'Cancer pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'bisphosphonic acid derivative'/exp/mj OR diphosphonates OR bisphosphonates:ti,ab

#5 #3 AND #4

Records: 559

Selezionati 3 records

Q19: Nei pazienti affetti da tumore è raccomandabile l'utilizzo del fentanyl vs morfina nel controllo del dolore episodico intenso o Breakthrough cancer pain (BtcP)?

Q20: Nei pazienti affetti da tumore è raccomandabile l'utilizzo del fentanyl vs placebo nel controllo del dolore episodico intenso o Breakthrough cancer pain (BtcP)?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

((("Cancer Pain/drug therapy"[Mesh]) OR ("Cancer Pain*" OR "Cancer-Associated Pain" OR "Cancer Associated Pain*" OR "Neoplasm-Related Pain*" OR "Neoplasm Related Pain*" OR "Oncological Pain*" OR

"Tumor-Related Pain*" OR "Tumor Related Pain*" OR "Oncology Pain*" OR "Cancer-Related Pain*")))) AND (((("Fentanyl"[Mesh]) OR (Fentanyl [Title/Abstract] OR Phentanyl[Title/Abstract] OR Fentanest[Title/Abstract] OR "Fentanyl Citrate"[Title/Abstract] OR "intranasal fentanyl"[Title/Abstract] OR "fentanyl pectin nasal spray"[Title/Abstract] OR "sublingual fentanyl"[Title/Abstract] OR "Fentanyl buccal tablet"[Title/Abstract] OR "Oral transmucosal fentanyl citrate"[Title/Abstract] OR "transdermal fentanyl"[Title/Abstract] OR "Transmucosal Fentanyl"[Title/Abstract] OR "Fentanyl Ethypharm"[Title/Abstract] OR "fentanyl sublingual spray"[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 71

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'Cancer pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'fentanyl'/exp/mj OR fentanyl OR phentanyl OR fentanest OR 'fentanyl citrate' OR 'intranasal fentanyl' OR 'fentanyl pectin nasal spray' OR 'sublingual fentanyl' OR 'fentanyl buccal tablet' OR 'oral transmucosal fentanyl citrate' OR 'transdermal fentanyl' OR 'transmucosal fentanyl' OR 'fentanyl ethypharm' OR 'fentanyl sublingual spray':ti,ab

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 75

Selezionati 6 records (Q19:4; Q20:2)

Q21: È raccomandabile la titolazione della rescue dose di fentanyl transmucoale nel trattamento del dolore episodico intenso?

Q22: Nei pazienti oncologici è raccomandabile l'utilizzo della morfina o di altri oppioidi nel trattamento del dolore episodico intenso?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

("cancer pain/drug therapy"[MeSH Terms] OR ("cancer pain*" [Title/Abstract] OR "Cancer-Associated Pain"[Title/Abstract] OR "cancer associated pain*" [Title/Abstract] OR "neoplasm related pain*" [Title/Abstract] OR "neoplasm related pain*" [Title/Abstract] OR "oncological pain*" [Title/Abstract] OR "tumor related pain*" [Title/Abstract] OR "tumor related pain*" [Title/Abstract] OR "oncology pain*" [Title/Abstract] OR "cancer related pain*" [Title/Abstract])) AND (((("Fentanyl"[Mesh]) OR (Fentanyl [Title/Abstract] OR Phentanyl[Title/Abstract] OR Fentanest[Title/Abstract] OR "Fentanyl Citrate"[Title/Abstract] OR "intranasal fentanyl"[Title/Abstract] OR "fentanyl pectin nasal spray"[Title/Abstract] OR "sublingual fentanyl"[Title/Abstract] OR "Fentanyl buccal tablet"[Title/Abstract] OR "Oral transmucosal fentanyl citrate"[Title/Abstract] OR "transdermal fentanyl"[Title/Abstract] OR "Transmucosal Fentanyl"[Title/Abstract] OR "Fentanyl Ethypharm"[Title/Abstract] OR "fentanyl sublingual spray" OR [Title/Abstract]))

Records: 648

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'Cancer pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'fentanyl'/exp/mj OR fentanyl OR phentanyl OR fentanest OR 'fentanyl citrate' OR 'intranasal fentanyl' OR 'fentanyl pectin nasal spray' OR 'sublingual fentanyl' OR 'fentanyl buccal tablet' OR 'oral transmucosal fentanyl citrate' OR 'transdermal fentanyl' OR 'transmucosal fentanyl' OR 'fentanyl ethypharm' OR 'fentanyl sublingual spray':ti,ab

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 347

Selezionati 3 records

Q23: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa eziologia, è raccomandabile la somministrazione rachidea (epidurale e subaracnoidea) di oppioidi e/o anestetici locali?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

("cancer pain/drug therapy"[MeSH Terms] OR ("cancer pain*"[Title/Abstract] OR "Cancer-Associated Pain"[Title/Abstract] OR "cancer associated pain*"[Title/Abstract] OR "neoplasm related pain*"[Title/Abstract] OR "neoplasm related pain*"[Title/Abstract] OR "oncological pain*"[Title/Abstract] OR "tumor related pain*"[Title/Abstract] OR "tumor related pain*"[Title/Abstract] OR "oncology pain*"[Title/Abstract] OR "cancer related pain*"[Title/Abstract])) AND ("Neoplasm Staging"[MeSH Terms] OR ("grade iii"[Title/Abstract] OR "stage iii"[Title/Abstract] OR "advance"[Title/Abstract] OR "locally advanced disease"[Title/Abstract])) AND ("morphine/administration and dosage"[MeSH Terms] OR ("Morphine"[Title/Abstract] OR "Morphia"[Title/Abstract] OR "Morphine Chloride"[Title/Abstract] OR "Morphine Sulfate"[Title/Abstract]) OR ("analgesics, opioid/therapeutic use"[MeSH Terms] OR ("Opioid Analgesics"[Title/Abstract] OR "Opioids"[Title/Abstract] OR "Partial Opioid Agonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Partial Agonists"[Title/Abstract] OR "Full Opioid Agonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Full Agonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Mixed Agonist-Antagonists"[Title/Abstract] OR "Opioid Mixed Agonist-Antagonists"[Title/Abstract]))

Records: 47

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 'grade iii' OR 'stage iii' OR advance OR 'locally-advanced disease':ti,ab

#4 #1 OR #2 AND #3

#5 'narcotic analgesic agent'/exp/mj OR 'opioid analgesics' OR opioids OR 'partial opioid agonists' OR 'opioid partial agonists' OR 'full opioid agonists' OR 'opioid full agonists' OR 'opioid mixed agonist-antagonists' OR 'opioid mixed agonist antagonists':ti,ab

#6 'morphine'/exp/mj OR morphine OR morphia OR 'morphine chloride' OR 'morphine sulfate' OR 'oral morphine':ti,ab

#7 #4 AND (#5 OR #6)

Records: 245

Selezionati 4 records

Q24: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore da infiltrazione pancreatico o delle strutture viscerali celiache è raccomandabile l'esecuzione di una neurolisi del plesso celiaco?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

((("cancer pain/drug therapy"[MeSH Terms] OR ("cancer pain*"[Title/Abstract] OR "Cancer-Associated Pain"[Title/Abstract] OR "cancer associated pain*"[Title/Abstract] OR "neoplasm related pain*"[Title/Abstract] OR "neoplasm related pain*"[Title/Abstract] OR "oncological pain*"[Title/Abstract] OR "tumor related pain*"[Title/Abstract] OR "tumor related pain*"[Title/Abstract] OR "oncology

pain*[Title/Abstract] OR "cancer related pain*[Title/Abstract])) AND (((("Celiac Plexus/diagnostic imaging"[Mesh])) OR ((plexus[Title/Abstract] AND neurolysis[Title/Abstract]))))

Records: 196

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 (plexus NEAR/2 neurolysis):ti,ab

#4 (#1 OR #2) AND #3

Records: 270

Selezionati 2 records

Q25: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa eziologia è raccomandabile l'esecuzione di una neurolesione chimica o fisica?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

((("Neoplasms/complications"[Mesh] OR "Neoplasms/drug therapy"[Mesh])) OR (Neoplasms [Title/Abstract] OR Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignancy[Title/Abstract])) AND ((("grade iii"[Title/Abstract] OR "stage iii"[Title/Abstract] OR "advance"[Title/Abstract] OR "locally advanced disease"[Title/Abstract] AND])))) ((("Pain Management/methods"[Mesh]) OR "Pain, Intractable/drug therapy"[Mesh])

Records: 21

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'pain management index'/exp OR 'intractable pain'/exp/mj

#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 78

Selezionati 3 records

Q26: Quali farmaci del I gradino possono essere raccomandati nel trattamento del dolore da cancro lieve nel paziente anziano?

Q27: I farmaci del III gradino possono essere raccomandati nel trattamento del dolore moderato/severo dell'anziano?

Q28: Quale ruolo per i farmaci adiuvanti nel trattamento del dolore da cancro dell'anziano?

MEDLINE (PubMed) (2021 a 31 Ottobre 2025)

("cancer pain/drug therapy"[MeSH Terms] OR ("cancer pain*[Title/Abstract] OR "Cancer-Associated Pain"[Title/Abstract] OR "cancer associated pain*[Title/Abstract] OR "neoplasm related pain*[Title/Abstract] OR "neoplasm related pain*[Title/Abstract] OR "oncological pain*[Title/Abstract] OR "tumor related pain*[Title/Abstract] OR "tumor related pain*[Title/Abstract] OR "oncology pain*[Title/Abstract] OR "cancer related pain*[Title/Abstract])) AND ("Aged"[MeSH Terms] OR "aged, 80 and over"[MeSH Terms] OR ("elderly population"[Title/Abstract] OR "elderly"[Text Word] OR "elders"[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract] OR "aged 65"[Title/Abstract] OR "65 years

old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR "older person*"[Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "older adult*"[Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR "Nonagenarians"[Text Word] OR "Octogenarians"[Text Word] OR "Centenarians"[Text Word] OR (("Aged"[MeSH Terms] OR "Aged"[All Fields]) AND "over 70"[Title]) OR "aged over 80"[Title] OR "aged over 90"[Title])) AND ("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR ("randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract])))

Records: 676

Embase (Embase.com) (2021 a 31 Ottobre 2025)

#1 'pain'/exp/mj

#2 'cancer pain*' OR 'cancer-associated pain' OR 'cancer associated pain*' OR 'neoplasm-related pain*' OR 'neoplasm related pain*' OR 'oncological pain*' OR 'tumor-related pain*' OR 'tumor related pain*' OR 'oncology pain*' OR 'cancer-related pain*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'aged'/exp/mj OR (((('elderly population' OR elderly OR elders OR 'elderly patient' OR 'elderly patients' OR 'elderly people' OR 'aged 70' OR 'aged 80' OR '70 years old' OR 'older person' OR 'older persons' OR 'older adult*' OR 'older adults' OR 'oldest old' OR nonagenarians OR octogenarians OR centenarians OR aged) AND over AND 70 OR aged) AND over AND 80 OR aged) AND over AND 90:ti,ab

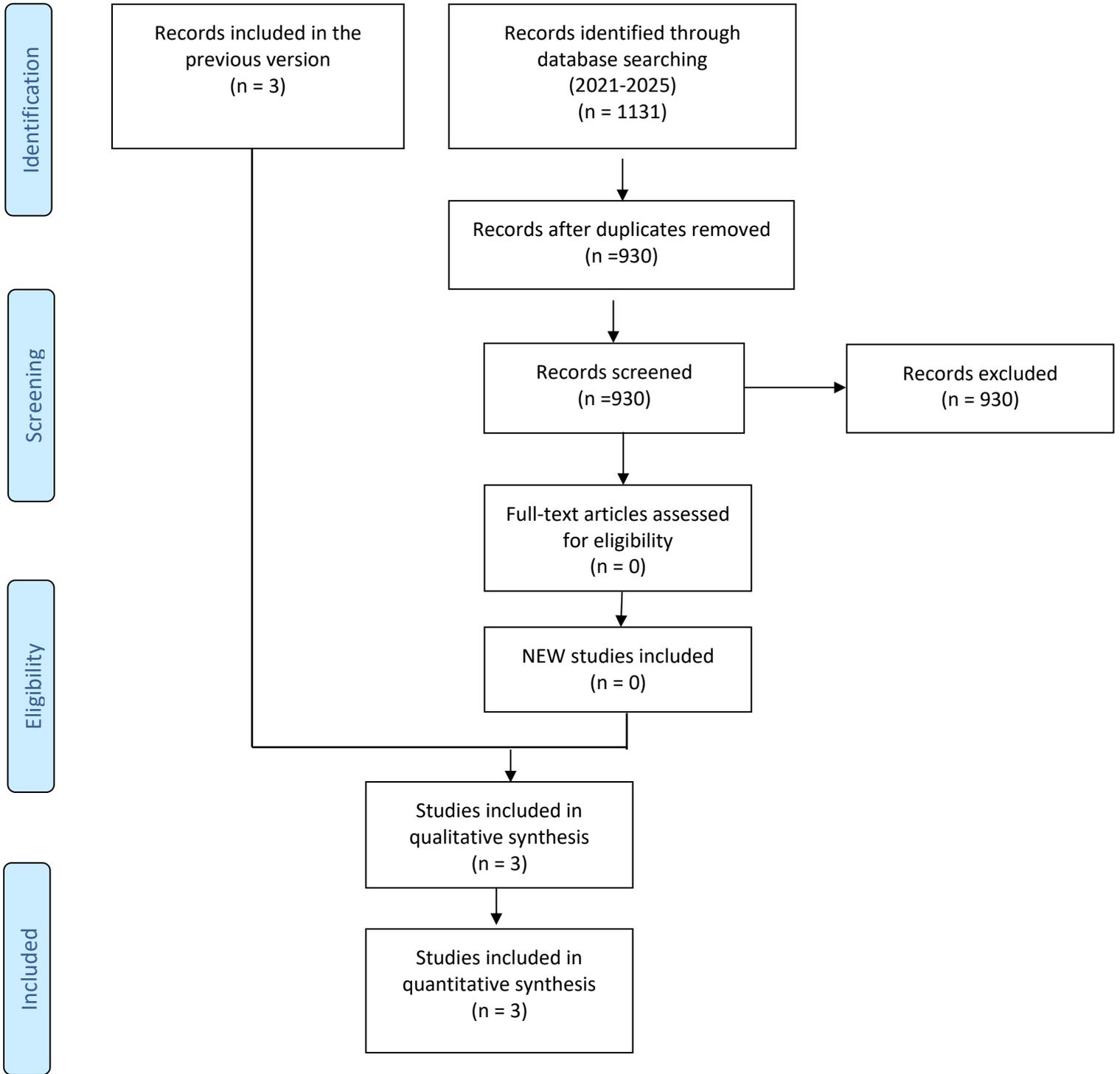
#5 #3 AND #4

Records: 121

Selezionati 16 records (Q26:3; Q27:6; Q28:7)

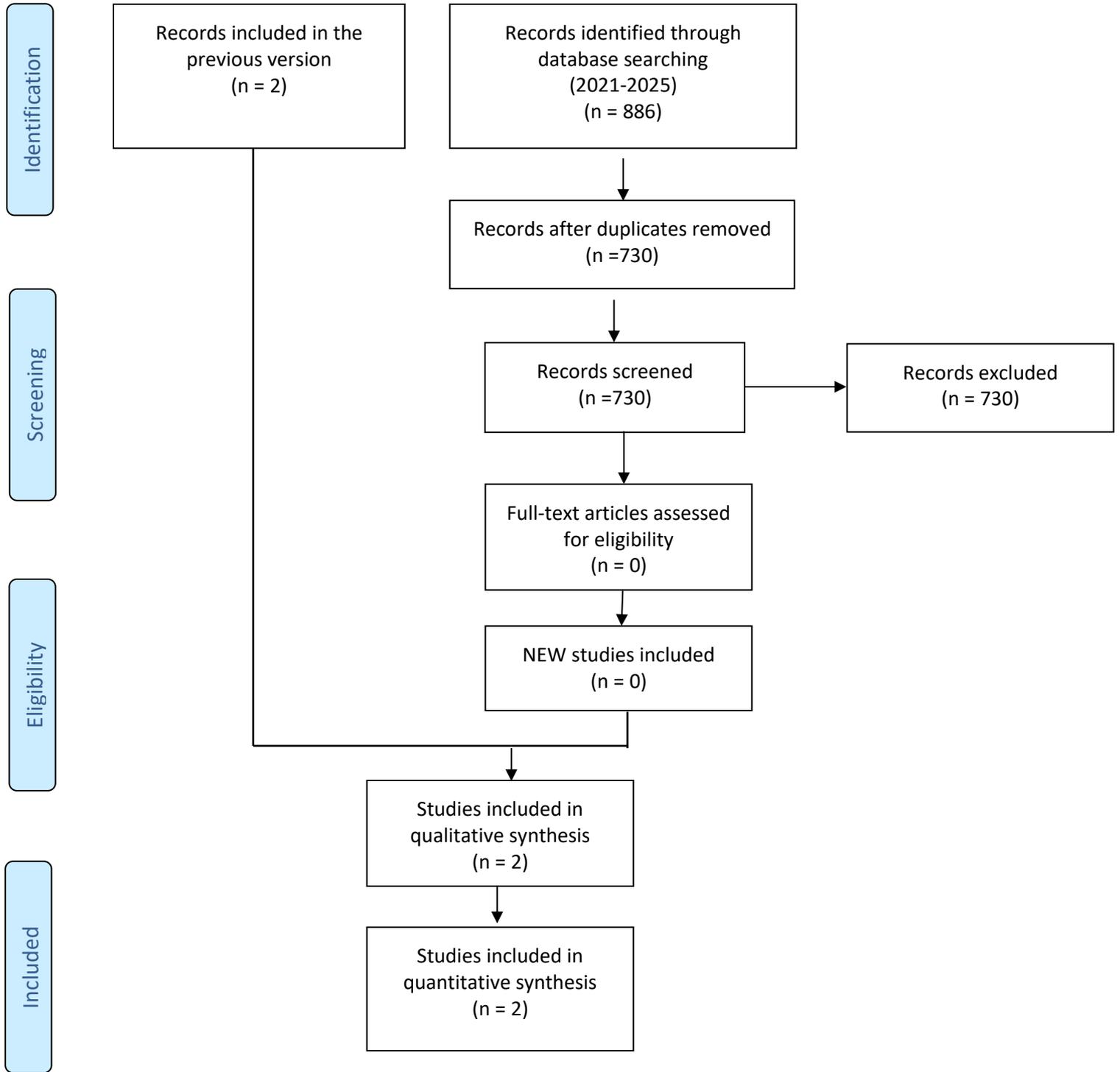


PRISMA 2009 Flow Diagram Q1: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia sono raccomandati FANS e paracetamolo nel trattamento del dolore da cancro?



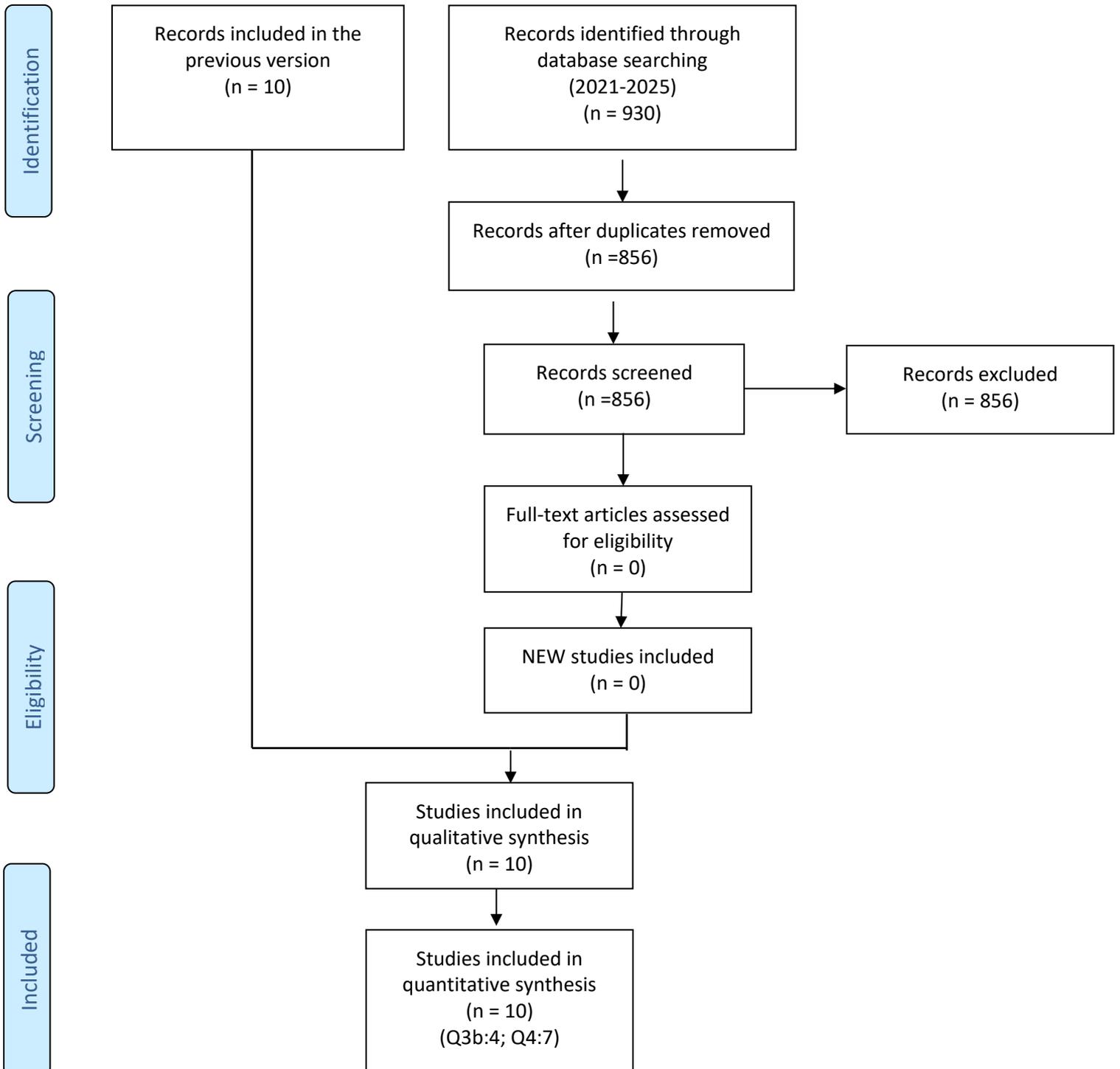


PRISMA 2009 Flow Diagram Q2: Il trattamento del dolore da cancro lieve/moderato deve essere effettuato con oppioidi classificati al II scalino delle linee guida del WHO come codeina o tramadolo?



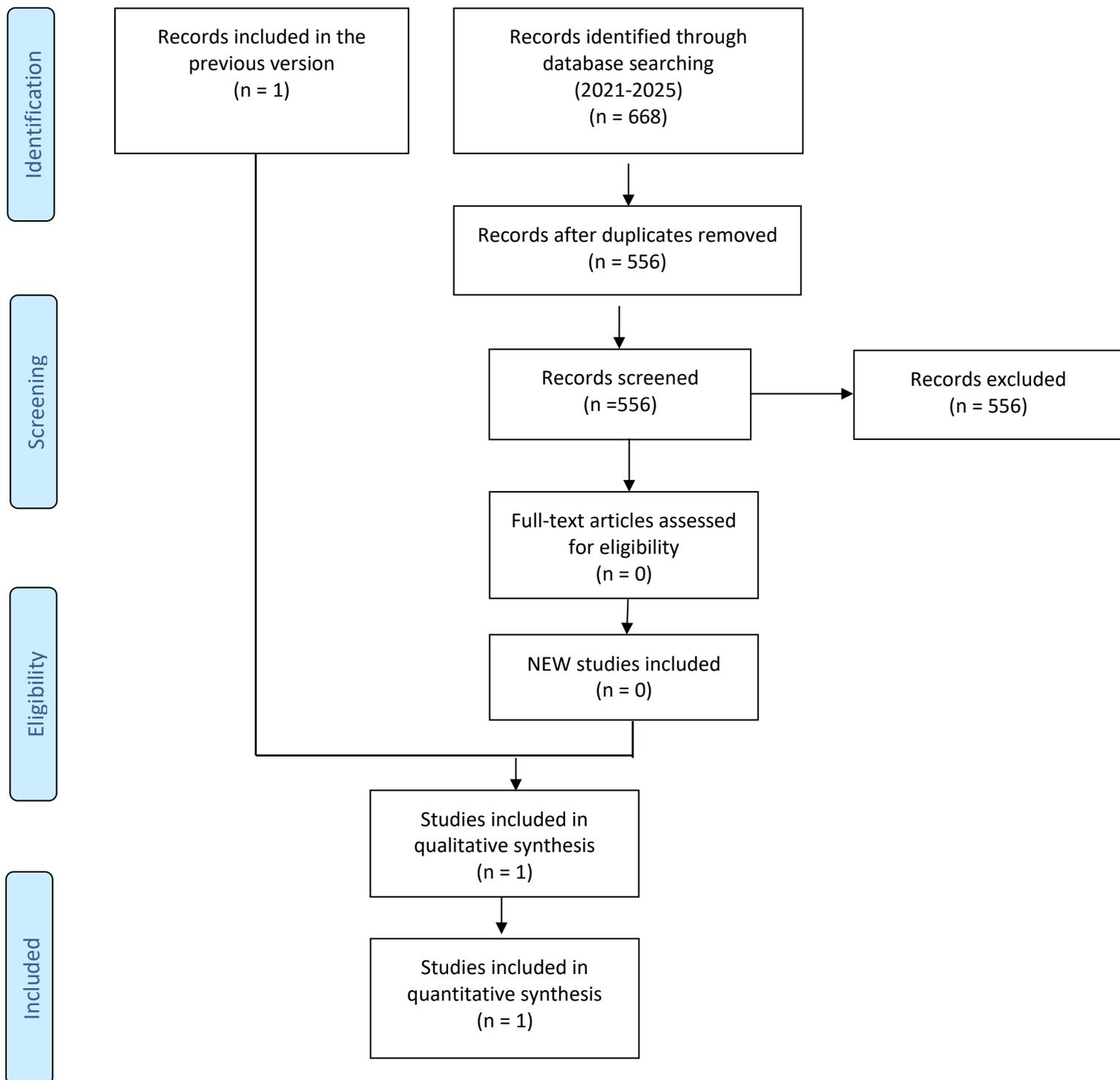


PRISMA 2009 Flow Diagram Q2: Q3 & Q4:



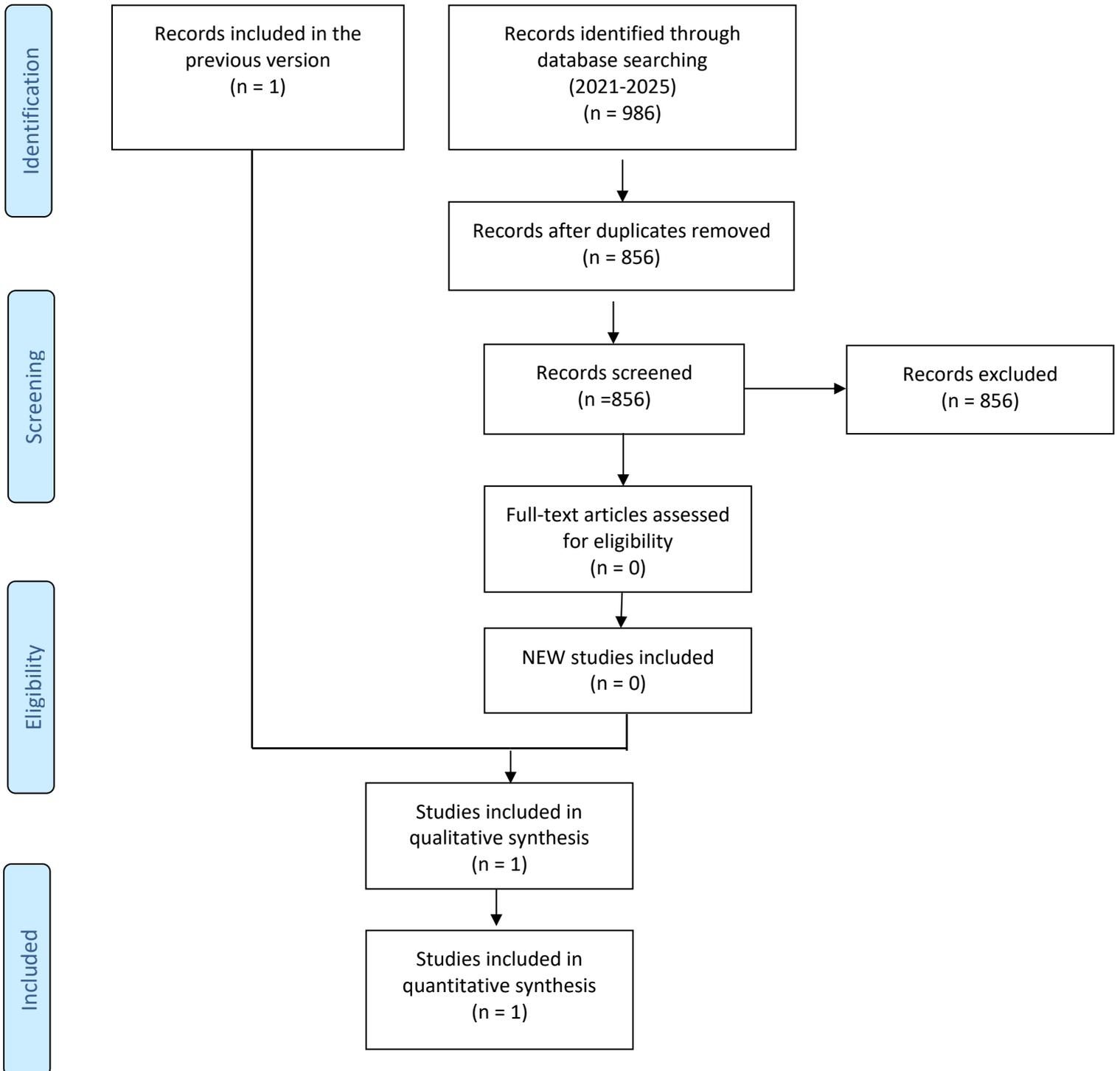


PRISMA 2009 Flow Diagram Q5: La titolazione del trattamento iniziale con oppioidi forti va effettuata con morfina a immediato rilascio o a rilascio controllato? La via orale è la via di prima scelta nella titolazione dell’oppioide forte?



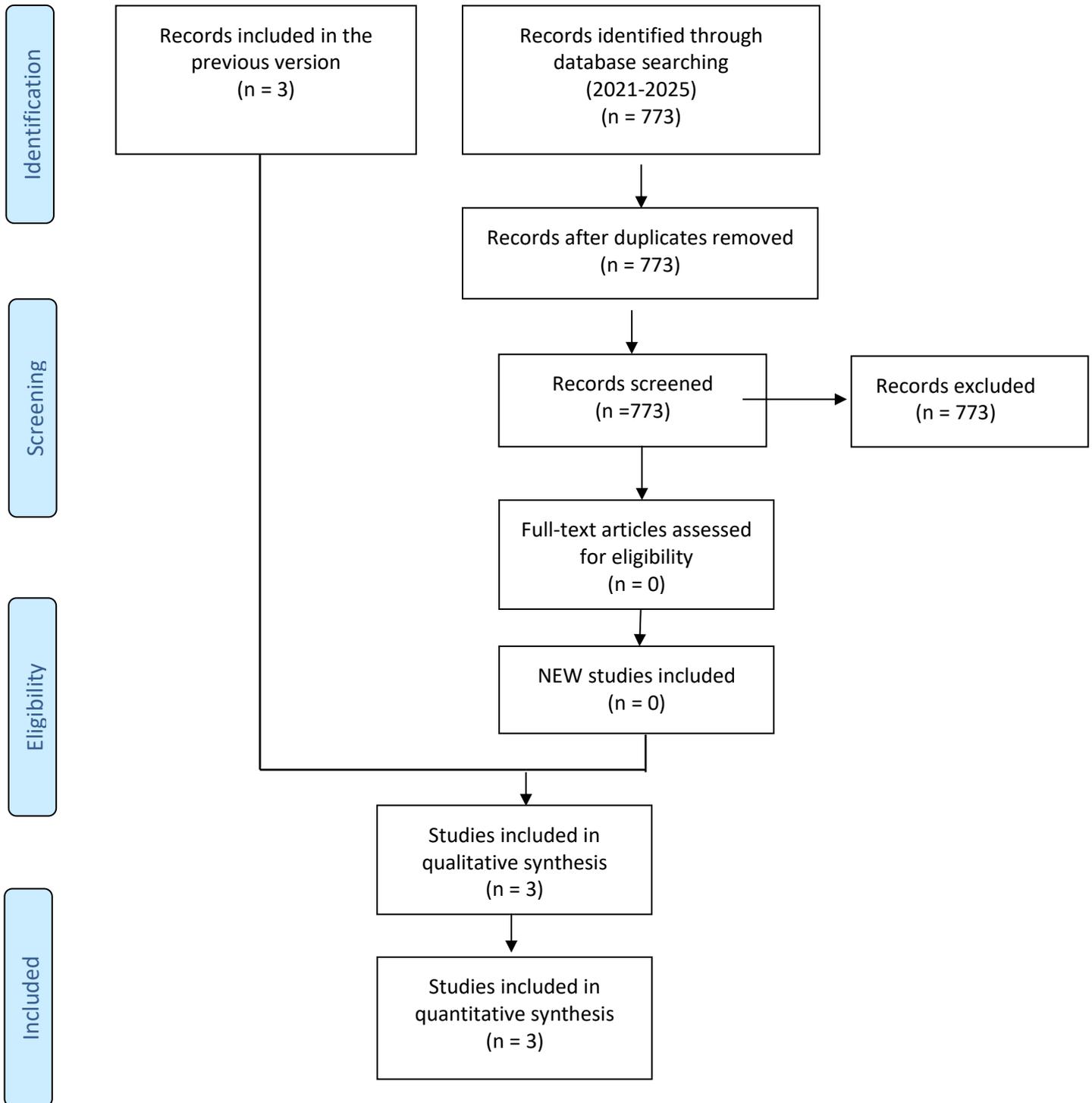


PRISMA 2009 Flow Diagram Q6: In caso di impossibilità alla somministrazione orale, è raccomandato l'uso delle vie sottocutanea ed endovenosa in alternativa alla via orale nella somministrazione degli oppiacei nel dolore da cancro?



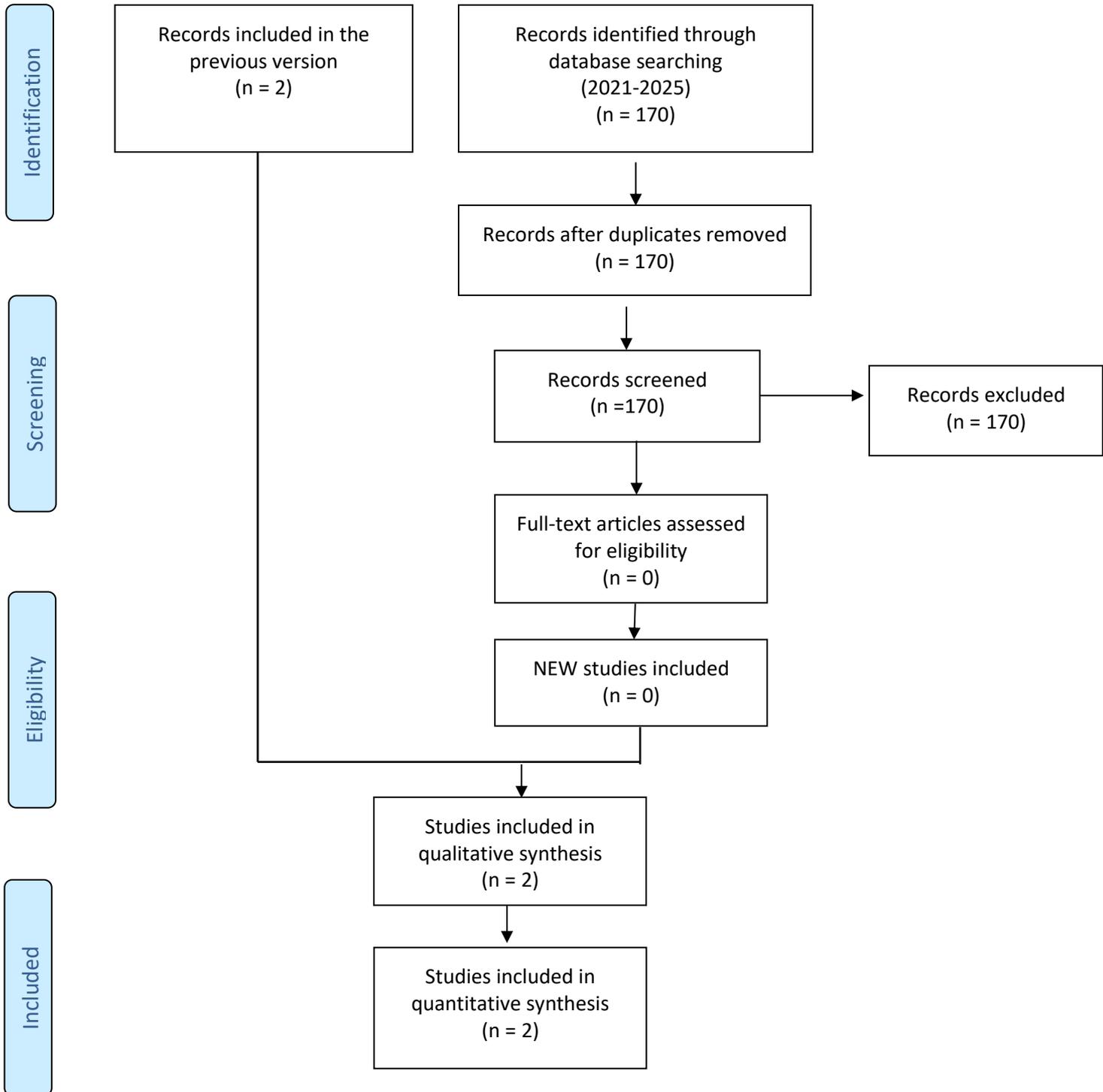


PRISMA 2009 Flow Diagram Q7: La rotazione degli oppioidi è raccomandata nella gestione del dolore da cancro?



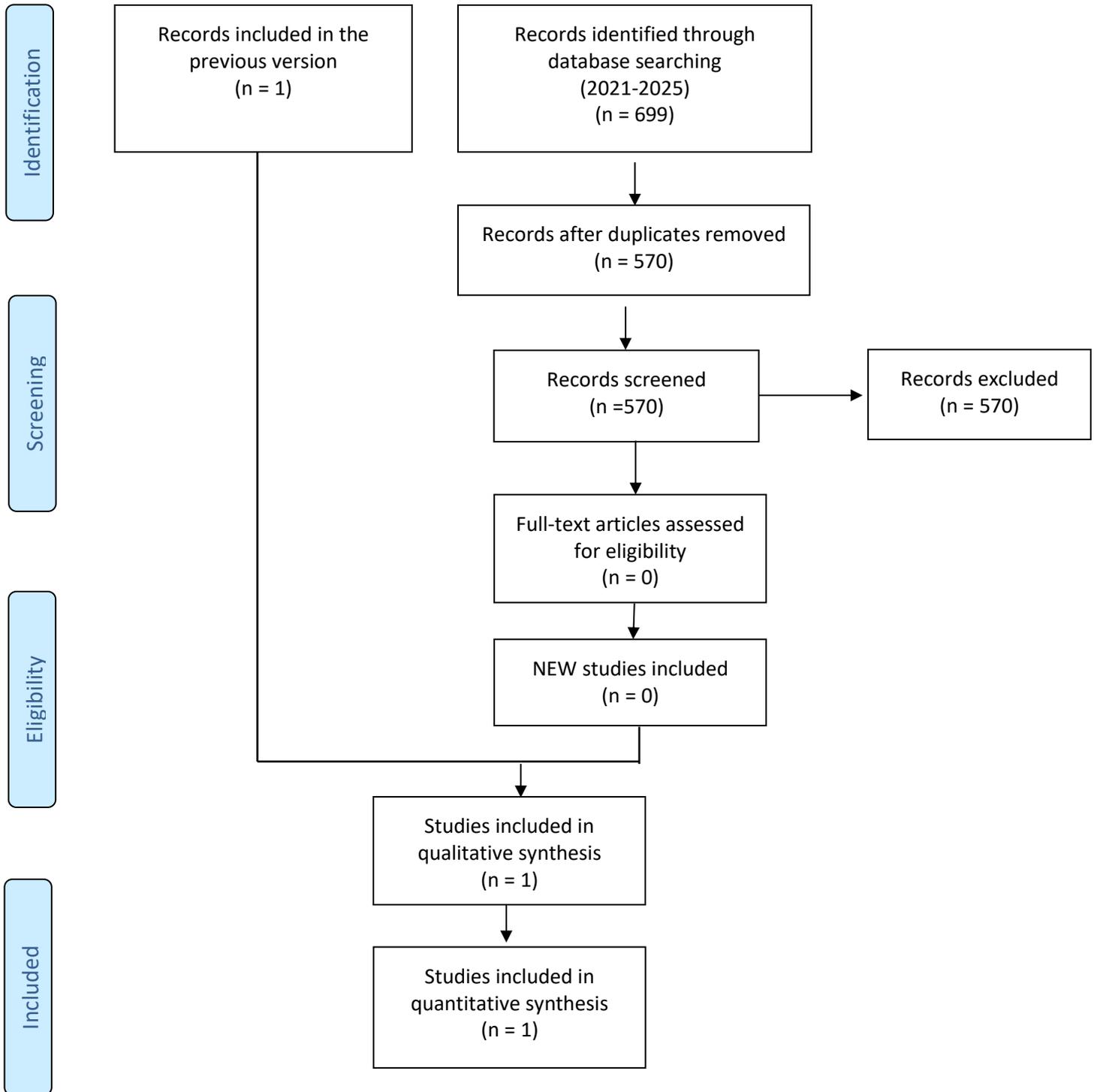


PRISMA 2009 Flow Diagram Q8: E' raccomandabile l'utilizzo di psicostimolanti (metilfenidato e/o destroamfetamine) nel controllo della sedazione indotta da oppioidi?



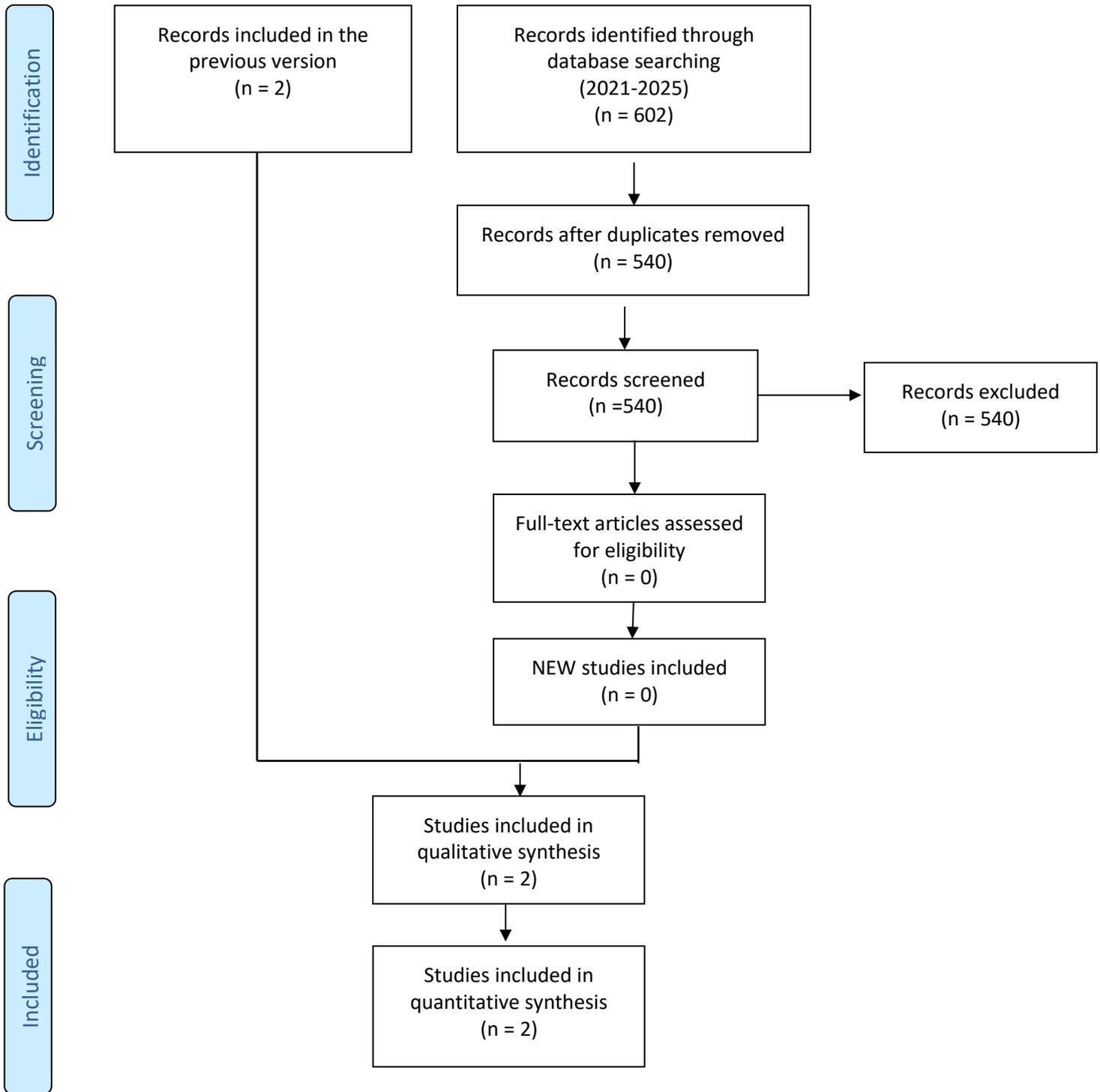


PRISMA 2009 Flow Diagram Q9: E' raccomandabile l'utilizzo di antagonisti del recettore mu per il controllo della depressione respiratoria indotta dagli oppioidi?



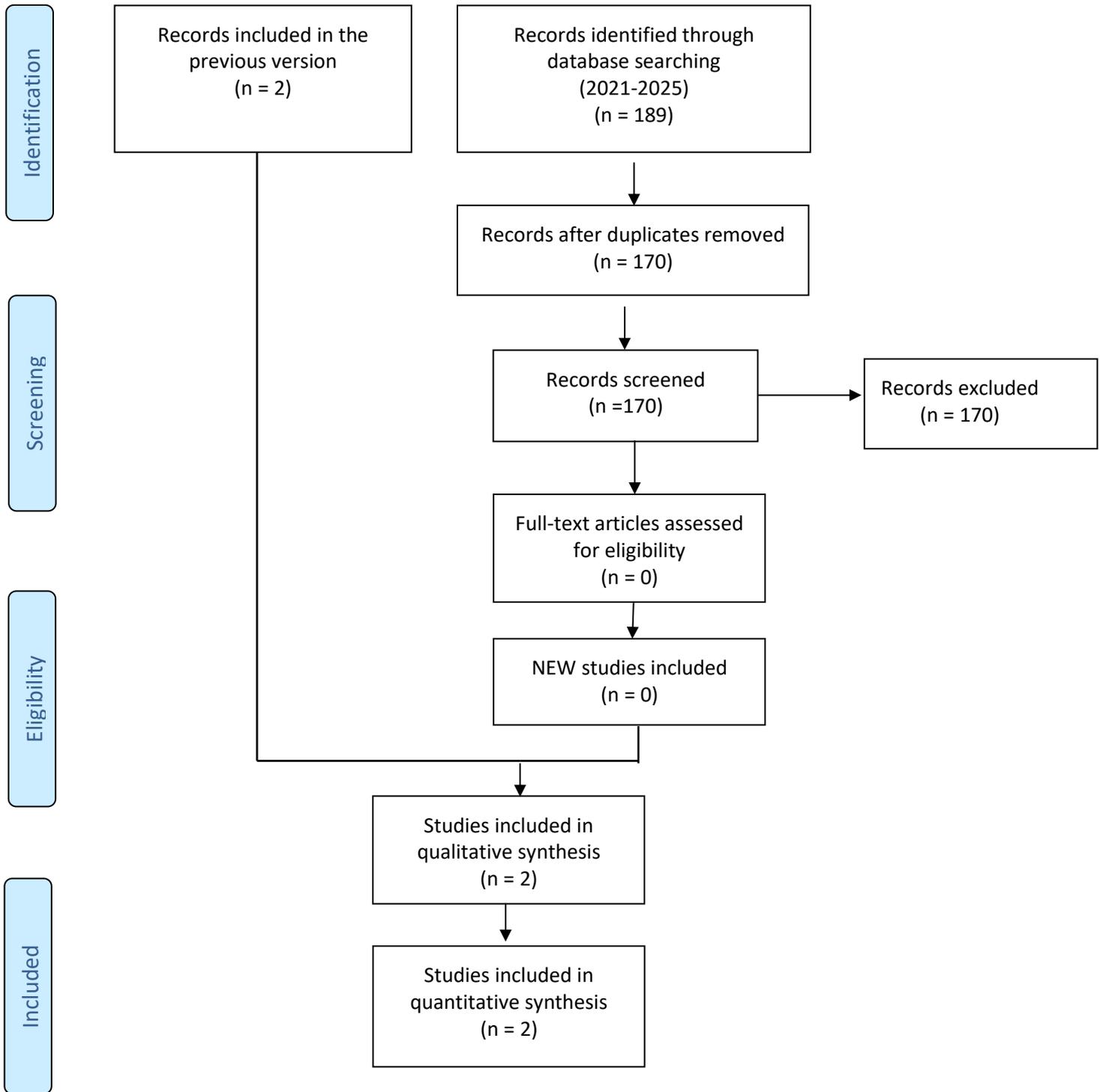


PRISMA 2009 Flow Diagram Q10: E' raccomandabile l'utilizzo di approcci farmacologici per il controllo del delirium indotto dagli oppioidi?



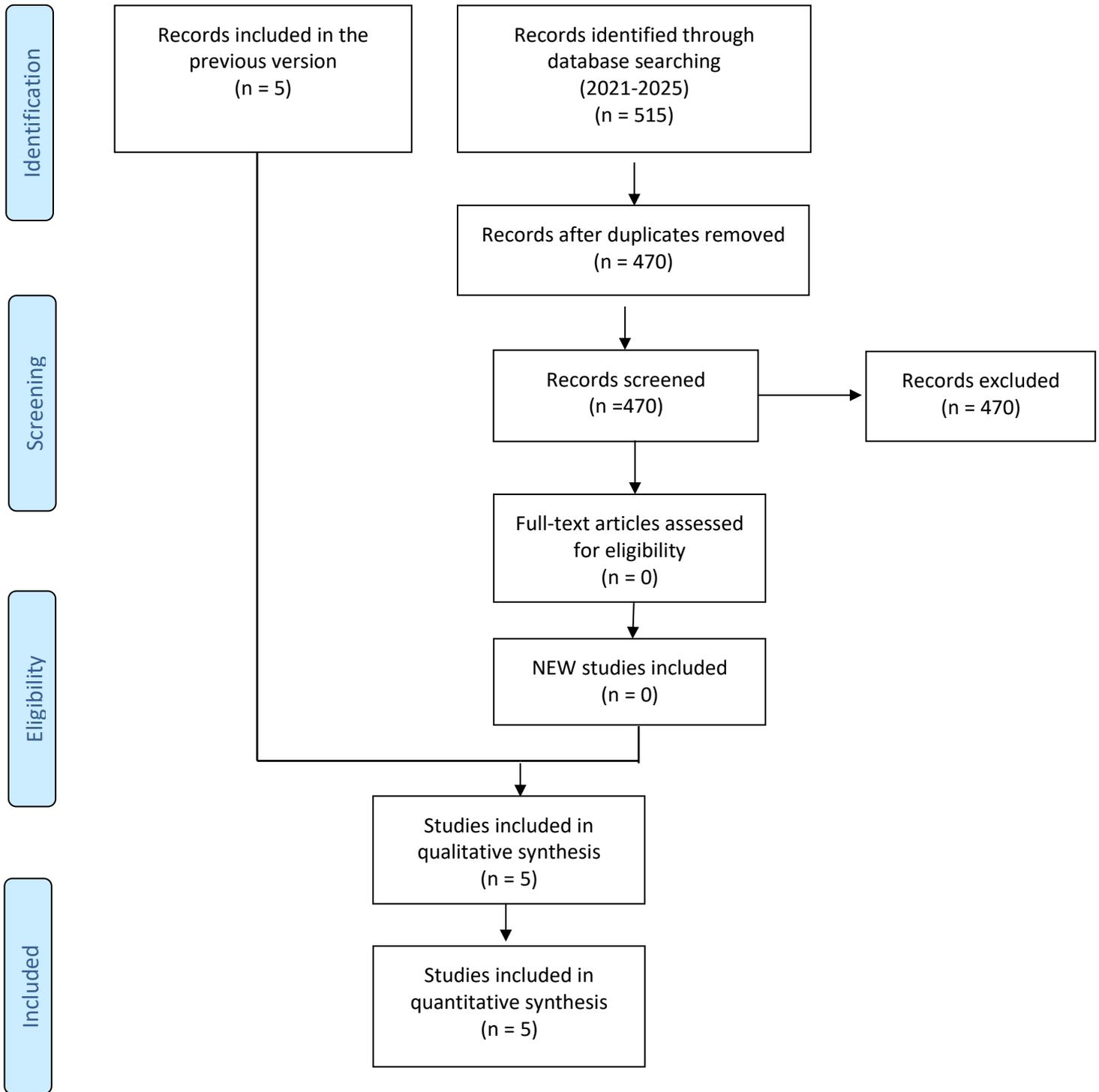


PRISMA 2009 Flow Diagram Q11: E'raccomandabile l'utilizzo profilattico di lassativi nel controllo della stipsi indotta da oppioidi?



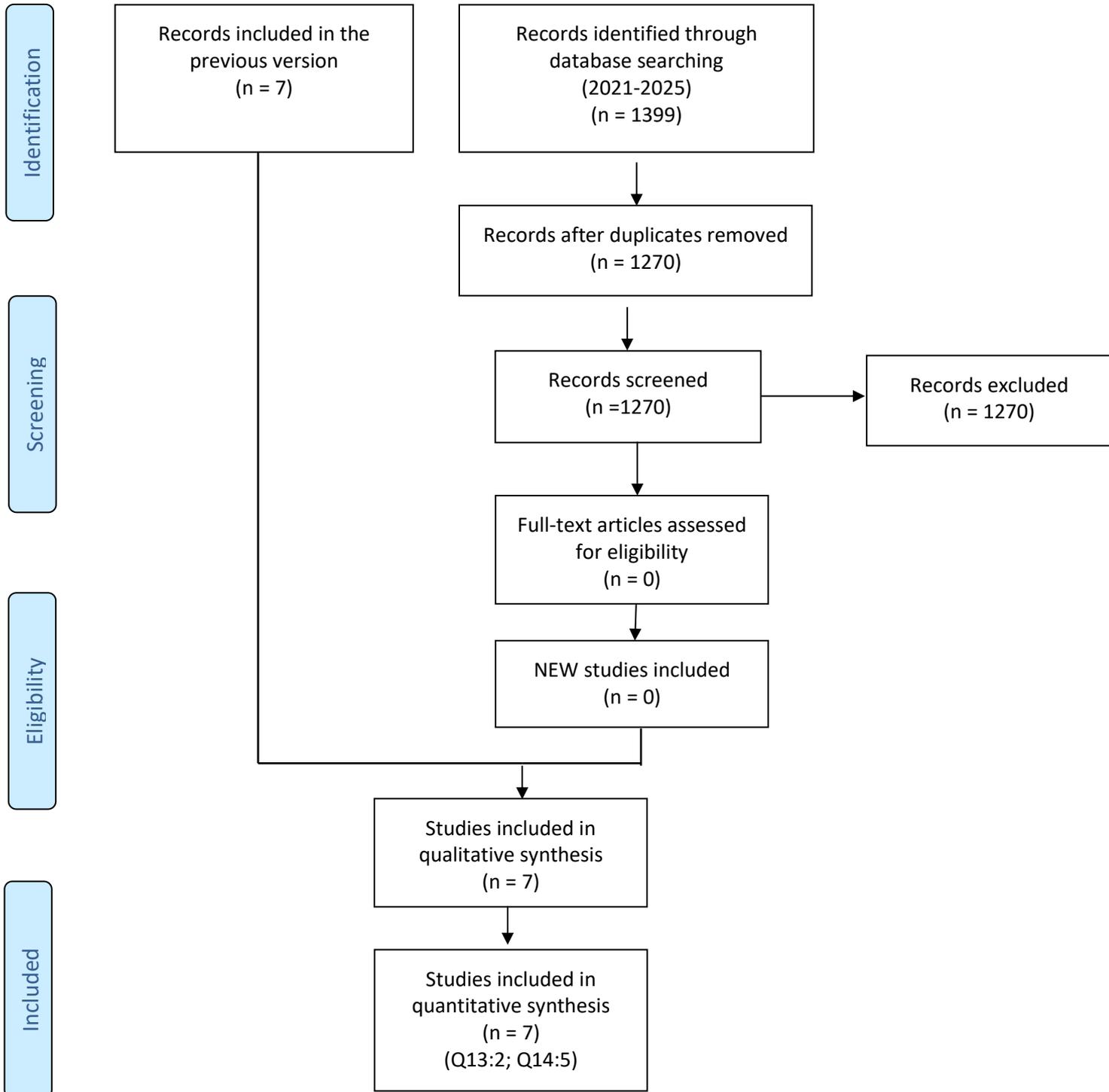


PRISMA 2009 Flow Diagram Q12: Sono raccomandabili gli antagonisti del mu-recettore nel controllo della stipsi indotta dagli oppioidi?



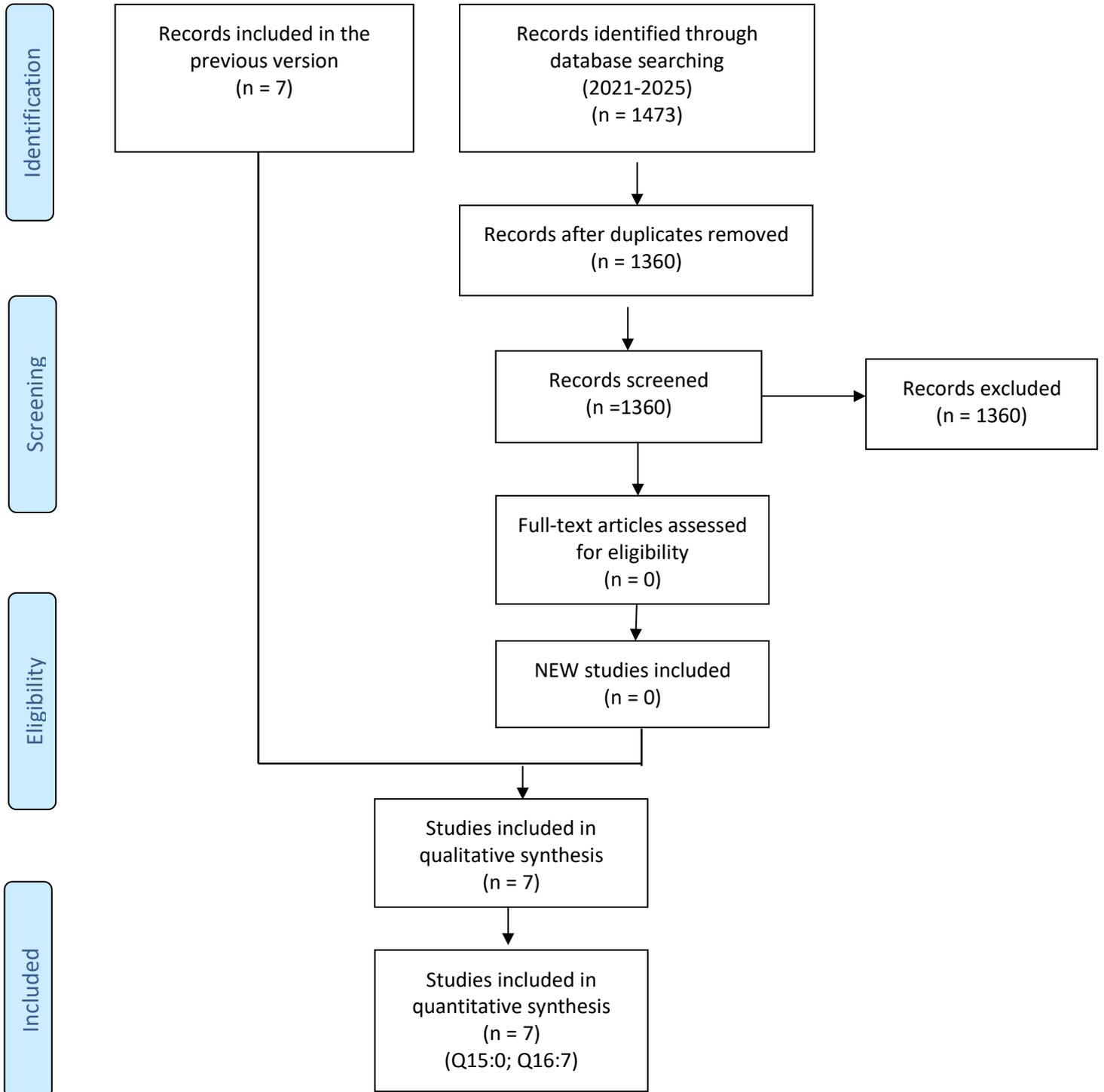


PRISMA 2009 Flow Diagram Q13 & Q14



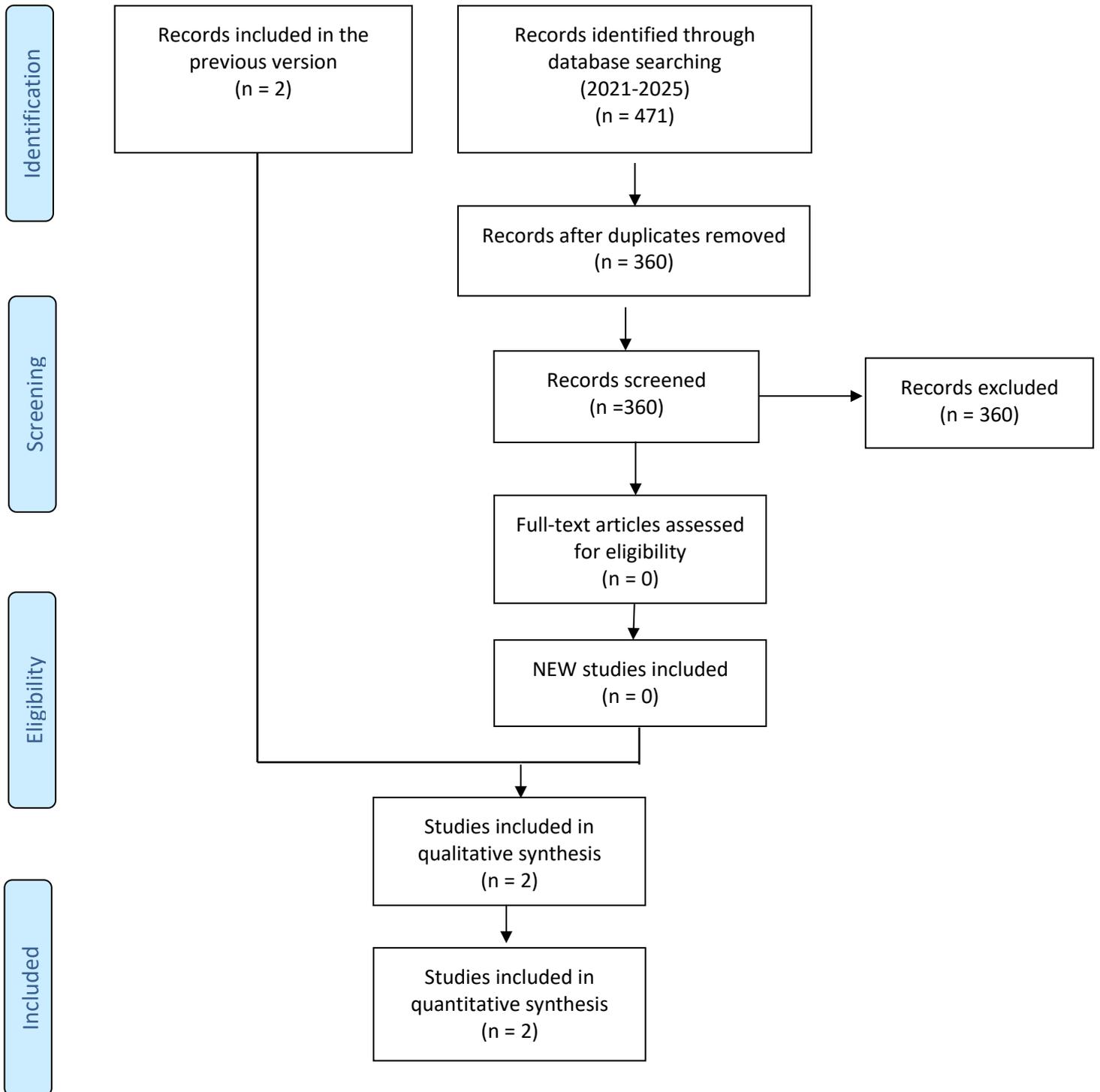


PRISMA 2009 Flow Diagram Q15 & Q16



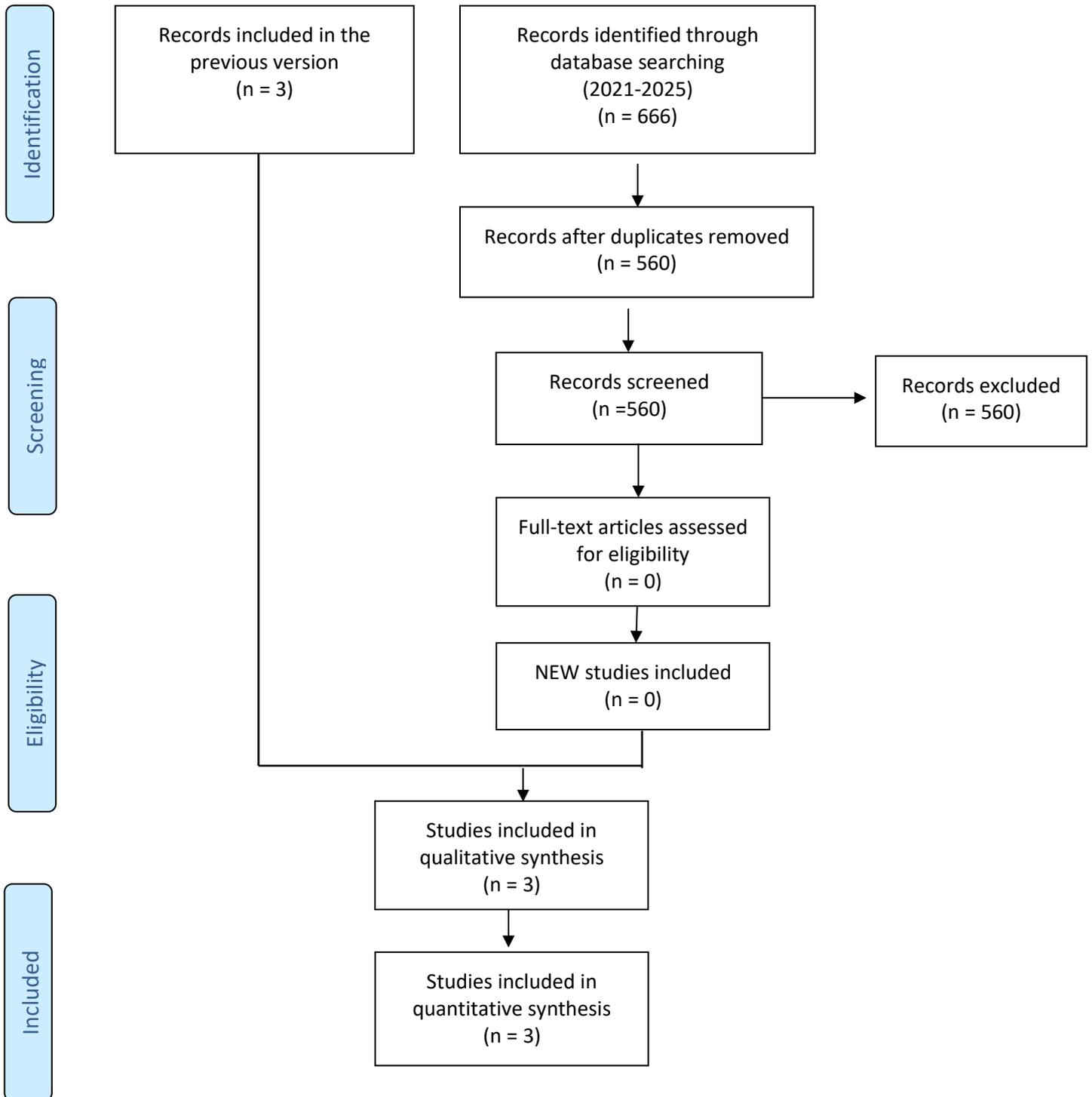


PRISMA 2009 Flow Diagram Q17: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia con dolore di diversa etiologia, é raccomandabile la somministrazione di steroidi per ottenere un maggior controllo del dolore?



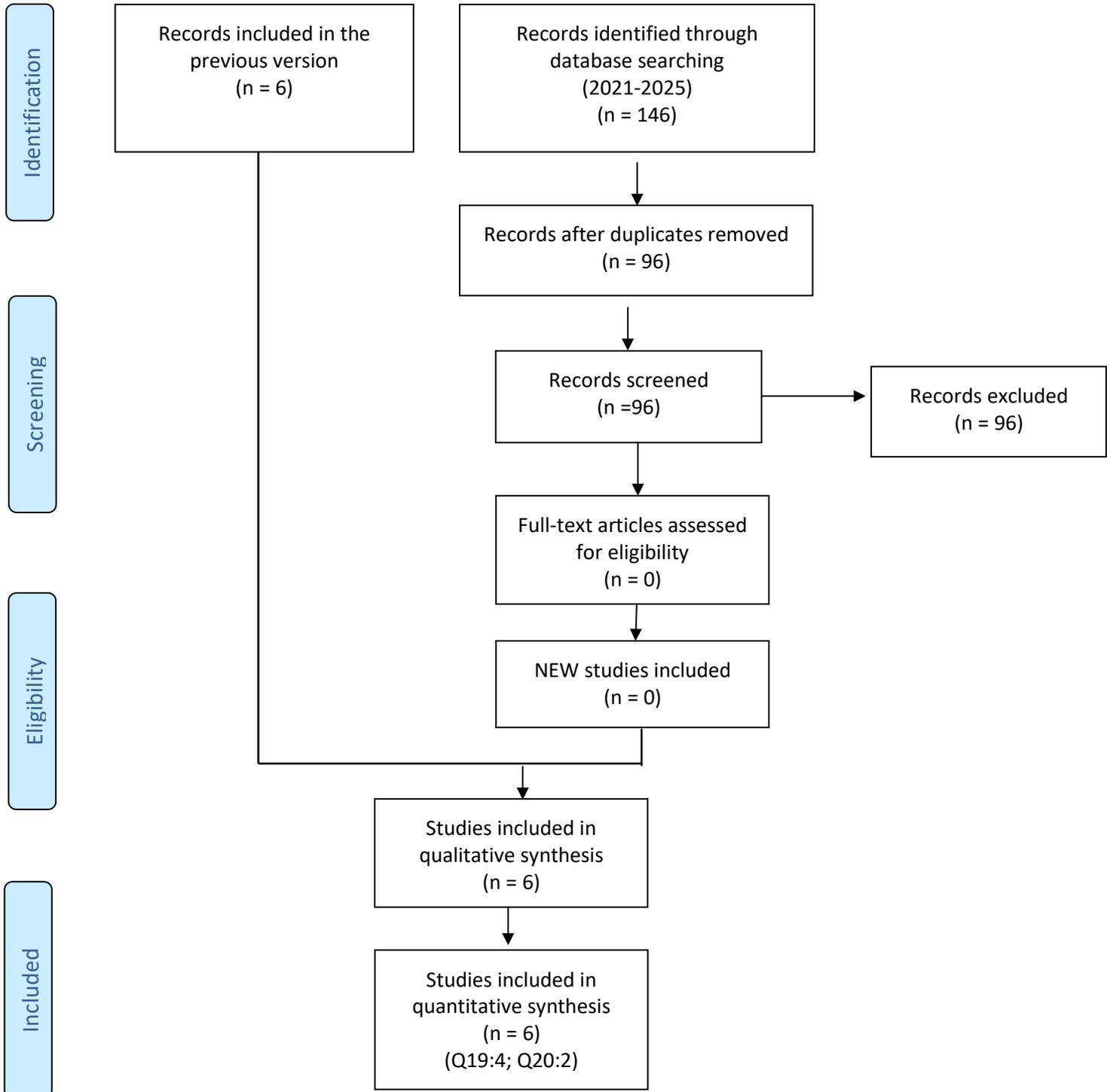


PRISMA 2009 Flow Diagram Q18: I bisfosfonati a scopo antalgico nel dolore oncologico possono essere utilizzati quali farmaci adiuvanti, in associazione a farmaci analgesici della scala WHO, ma non in monoterapia?



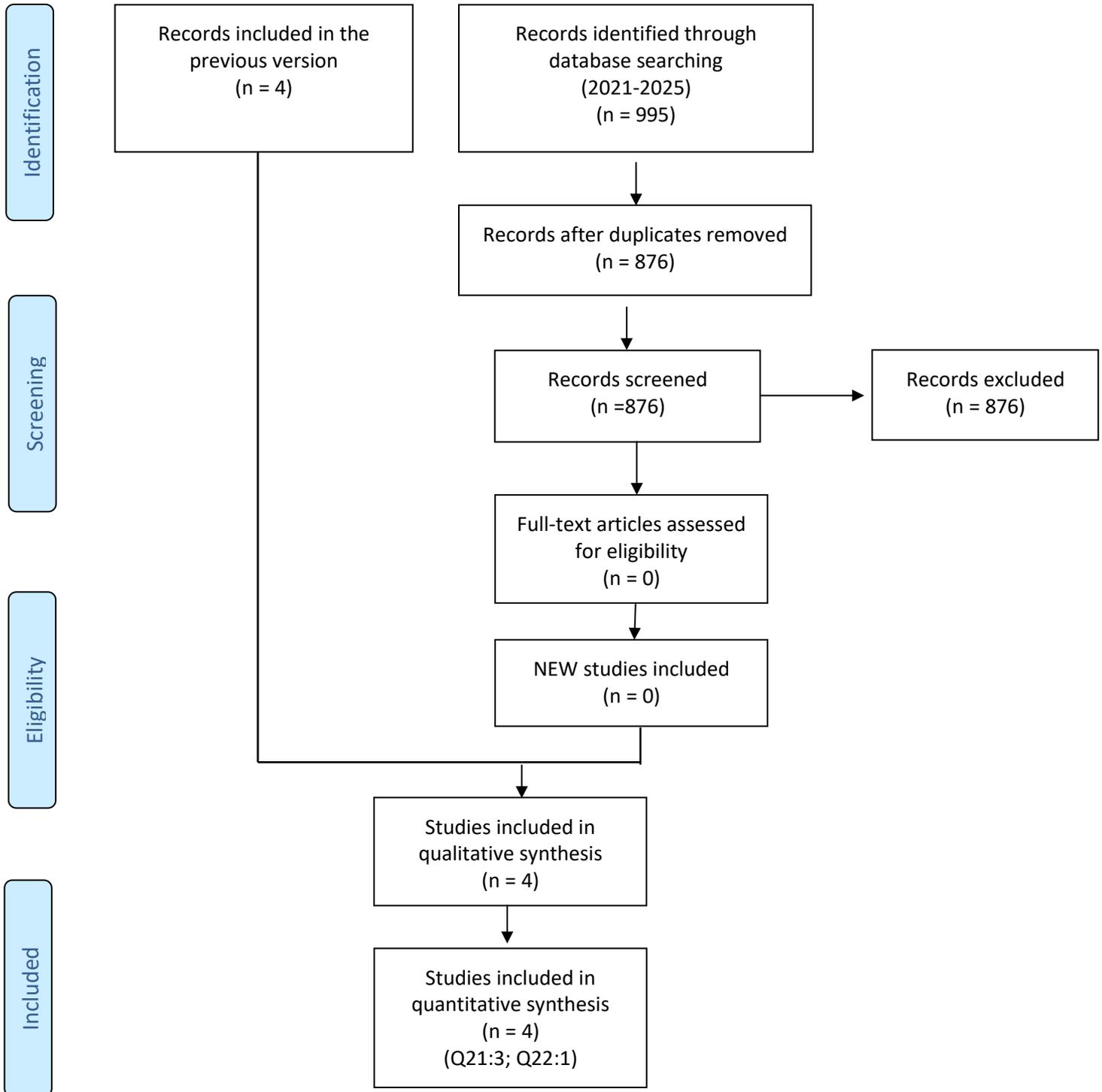


PRISMA 2009 Flow Diagram Q19 & Q20



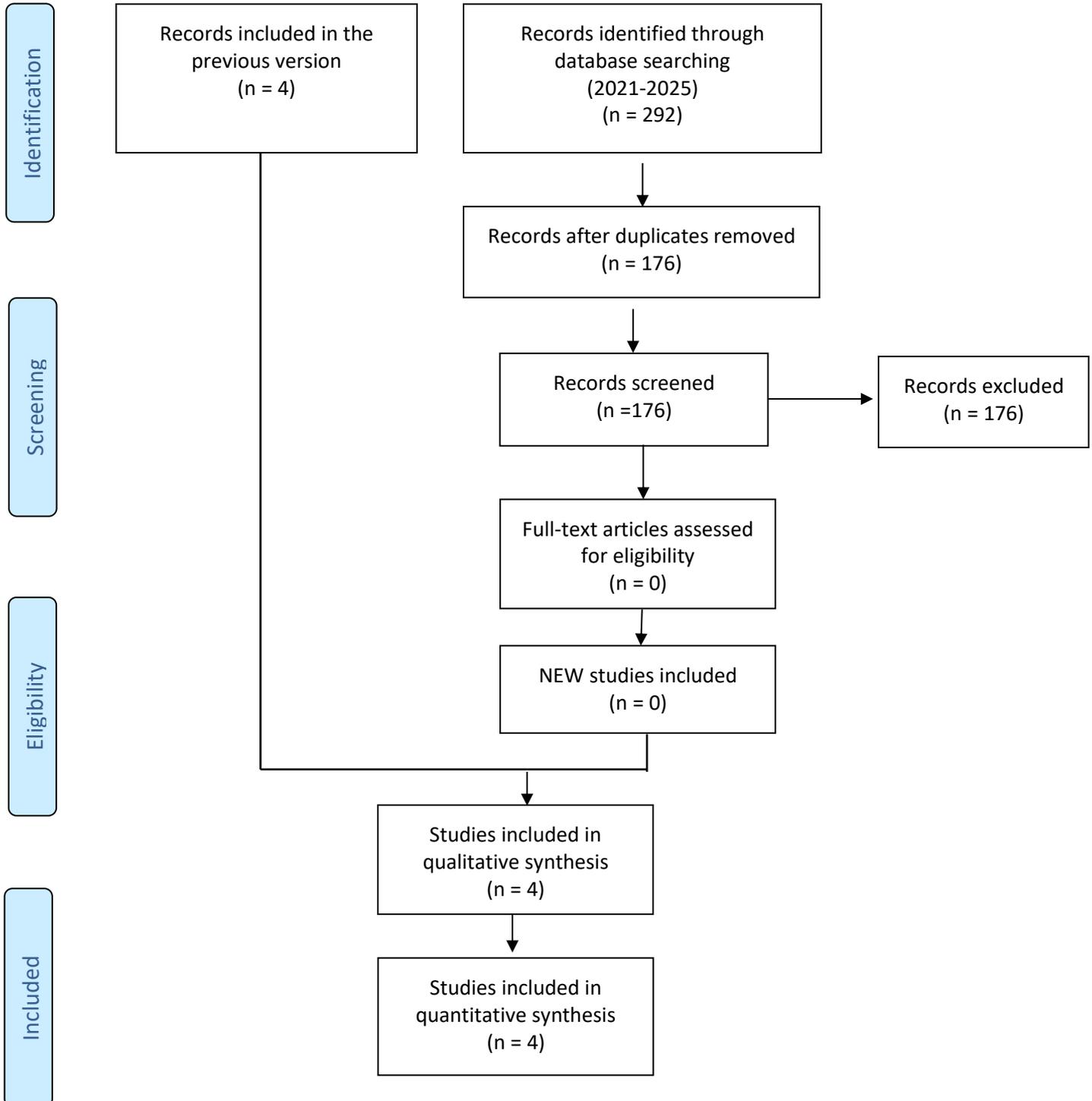


PRISMA 2009 Flow Diagram Q21 & Q22



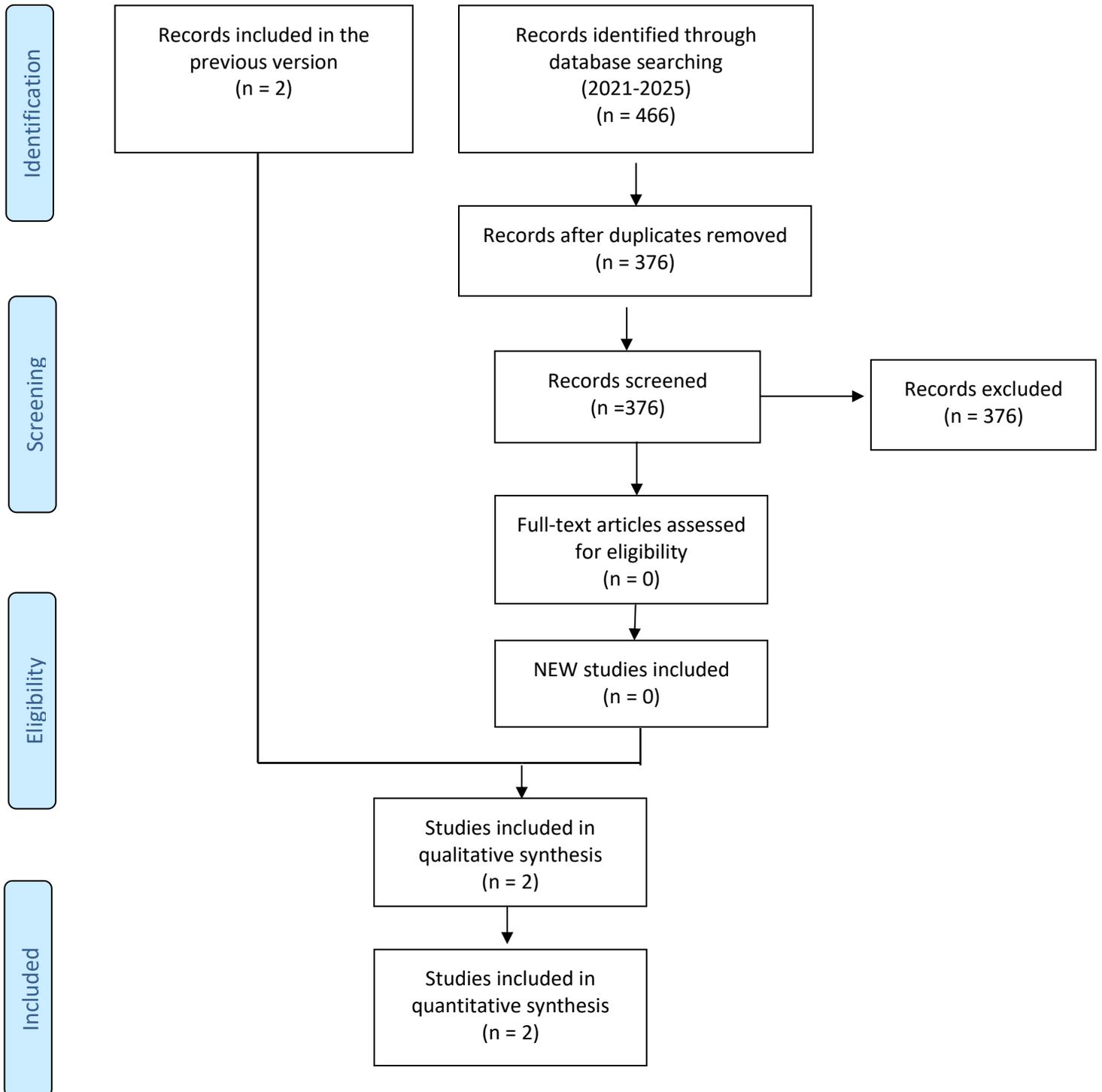


PRISMA 2009 Flow Diagram Q23: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa eziologia è raccomandabile la somministrazione rachidea (epidurale e subaracnoidea) di oppioidi e/o anestetici locali?



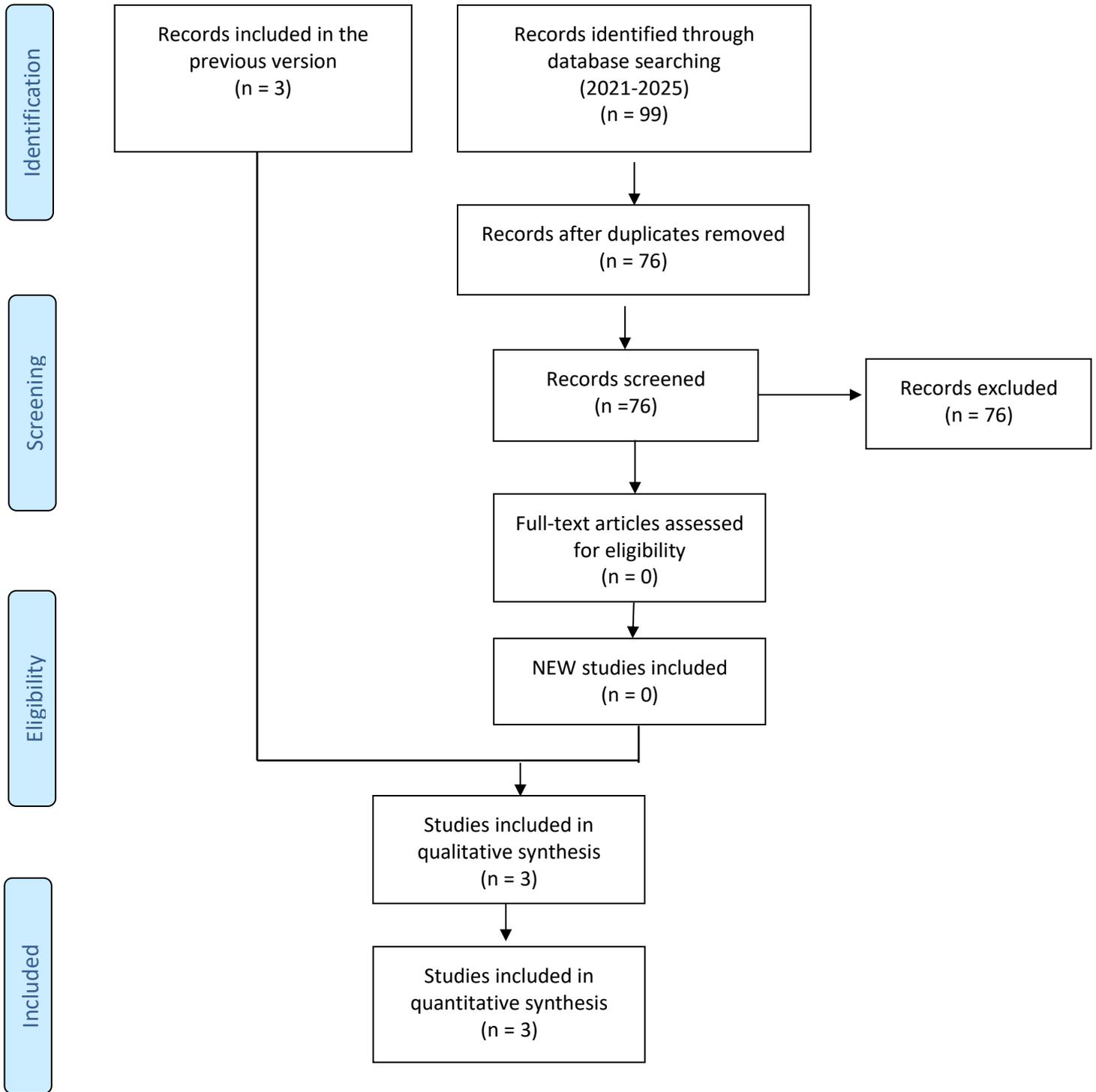


PRISMA 2009 Flow Diagram Q24: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore da infiltrazione pancreatica o delle strutture viscerali celiache è raccomandabile l'esecuzione di una neurolisi del plesso celiaco?



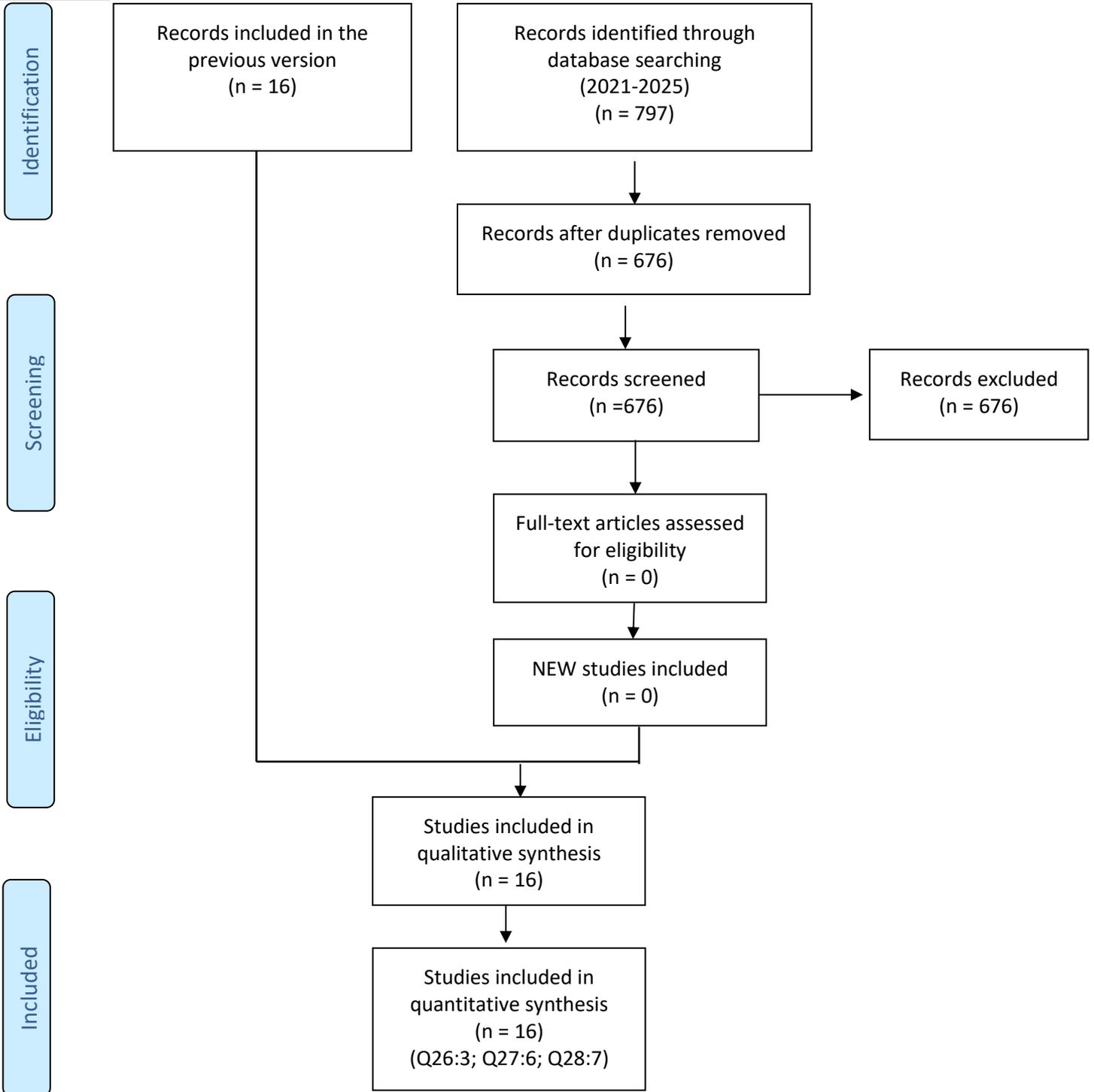


PRISMA 2009 Flow Diagram Q25: Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa eziologia è raccomandabile l'esecuzione di una neurolesione chimica o fisica?





PRISMA 2009 Flow Diagram Q26 – Q27 – Q28





Appendice 3: Manuale metodologico AIOM 2021





**LINEE GUIDA AIOM 2021.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE	204
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	204
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM	204
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	204
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	204
C. METODOLOGIA	205
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	209
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	209
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	209
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	209
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	209
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	210
4. BIBLIOGRAFIA	213
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM	214
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	214
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA	214
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	214
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	215
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	215
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	215
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	216
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	218
Qualità dell'evidenza (GRADE)	218
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni	221
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	221
3. Raccomandazioni cliniche	221
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	223
3.2. GRADE-Adolopment	224
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA	224
5. CRITICAL APPRAISAL	224
6. Voci bibliografiche	227

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.

Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”.
2. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”.
3. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 40 e la maggior parte è composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al., 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente “tecniche” (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, www.aiom.it) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del”).

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

P: Nei pazienti con (menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.)

I: il trattamento con (descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito)

C: è suscettibile di impiego in alternativa a (descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame)

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

O: con riferimento agli outcome di beneficio e di danno (elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica)”)

- Il Gruppo di Lavoro (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.
- Il panel identifica, indipendentemente dal Gruppo Metodologico, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).
- Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome, che si basa su 5 dimensioni (risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l'Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un “good practice statement” solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
 - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all'attuale situazione dell'assistenza sanitaria;

- la ricerca e la sintesi dell’evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
- dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l’implementazione di tali “good practice statement” avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
- esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l’importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L’intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell’esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Condizionata a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (Haynes RB, BMJ 2002) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori.
L’opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. NICE Guideline Manual, 2012)

- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al., 2013)
Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi "Come leggere le raccomandazioni").
Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti "ancora aperti". Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni paradigmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione "forte" a fronte di una certezza delle prove "bassa" o "molto bassa" e sono di seguito riportate nella tabella 2.

Tabella 2. Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

Situazione	Certezza nelle prove		Benefici vs danni	Giudizi su valori e preferenze	Considerazioni sulle risorse	Tipo di raccomandazione
	Benefici	Danni				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai benefici che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I MPE si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola LG.

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Milano, 15 gennaio 2018
Figura 2. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione standard) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfezionabili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre, la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/publicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 3. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		“SIGN”	“GRADE”	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso		√	Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)

4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati		√	Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili		√	Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze		√	
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione		√	Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione		√	
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto		√	
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione		√	
14	Procedure di aggiornamento continuo		√	
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue		√	
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione		√	Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili		√	
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica		√	Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			

21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 4. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

		AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√	√		√	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	√	NR	NR	√	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√&	NR	√	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) inclusa	√&	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	√	NR	NR	√	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√	NR	NR	√	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√	NR	NR	√	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	NR	NO	√	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√	√	√	√	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	NR	√	√	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

& solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

4. BIBLIOGRAFIA

1. Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. *Health Res Policy Syst.* 2006 Nov 21; 4:13.
2. Haynes BR. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. *BMJ* 2002; 324:1350.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ.* 2008 May 24; 336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
4. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol.* 2013 Feb; 66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.

Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

- Nei pazienti con (menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.)
- il trattamento con (descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito)
- è suscettibile di impiego in alternativa a (descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame)?
- (con riferimento agli outcome di beneficio e di danno) (elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (membri del panel di esperti - MPE) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")
- importanti ma non essenziali
- non importanti

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati nella Tab.1.

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab. 1: Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate ad hoc, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc., seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG..

Durante il processo di produzione di raccomandazioni, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)¹. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti vecchi (con valutazione SIGN), rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (°) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (ad es: l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato), poiché con il segno (°) si intendono "risultati non affidabili". In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, ecc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (Fig. 1) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di bias associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (rischio molto basso), (+) (rischio basso) (°), (rischio elevato). Il Livello di Evidenza SIGN (Tab. 2) viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La Qualità Globale delle Evidenze SIGN (Tab. 3) viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la "fiducia" nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; NON riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e NON sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

¹ Descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

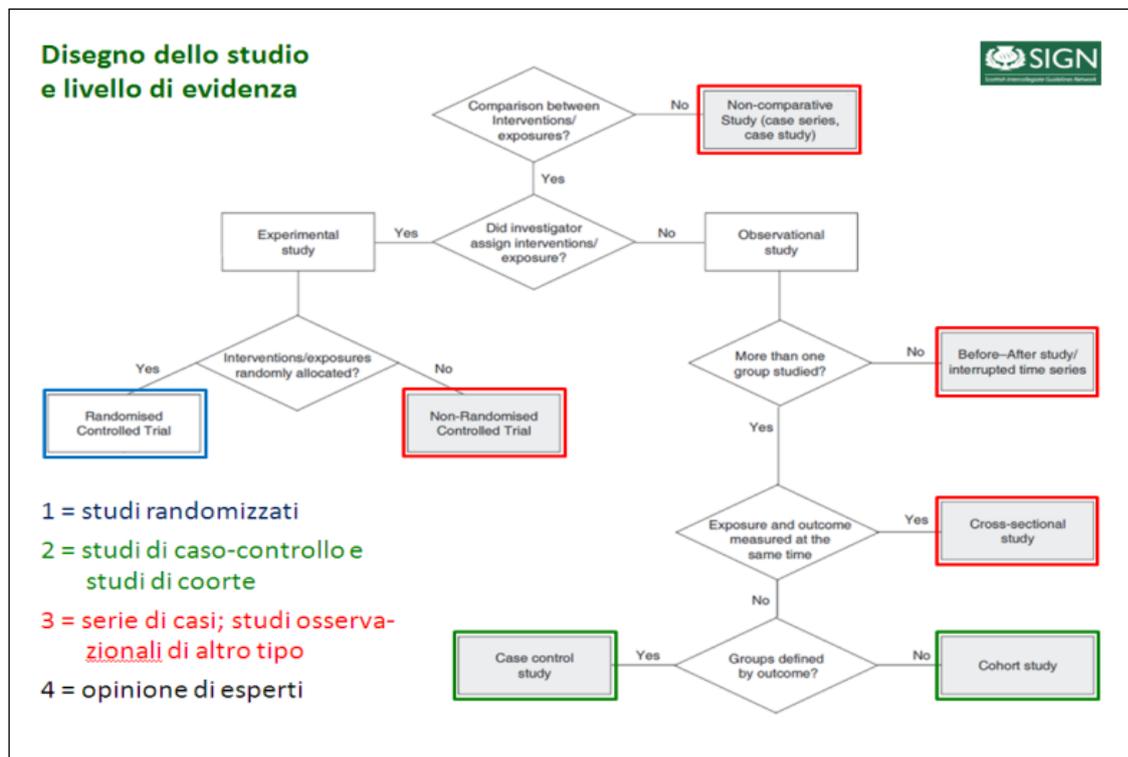


Fig. 1

Tab. 2: Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- a. studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea;
- b. studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione;
- c. popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, ecc.;
- d. differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica;
- e. differenze di etnia;
- f. ecc.

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (⁺⁺), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da A² a B³.

Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ Study design - errori nella pianificazione e conduzione dello studio: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare bias nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
 - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (allocation concealment). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi

² RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione.

³ RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione.

- trattamenti deve essere nascosta (concealed) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (selection bias).
- mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (detection bias, in casi rari performance bias)
 - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (attrition bias)
 - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della intention to treat)
 - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
 - altri bias outcome specifici: crossover.
 - selective outcome reporting bias. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
- ✓ Precision – valuta la precisione delle stime:
- i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
 - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
- ✓ Directness – valuta la diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)
- popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
 - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
 - NB la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la indirectness dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
 - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla indirectness potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.
- ✓ Consistency – valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- ✓ Publication bias – valuta la presenza di pubblicazione selettiva dei dati: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
- Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un downgrading della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "evidence profile o evidence table o ToEs) che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

Nella Tab. 4 sono presentati i criteri per l'aumento (upgrading) o la diminuzione (downgrading) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato nella Tab. 5.

Tab. 4: Criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

Tipo di prove	Studio controllato e randomizzato = alta
	Studio osservazionale = bassa
	Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> 1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>) 4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> 1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, ecc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- ✓ sfavorevole

2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell'EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

3. Raccomandazioni cliniche⁴

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (Tab. 6):

⁴ A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave.

Tab. 6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica	L’intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell’esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
Condizionata a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica	L’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non deve essere preso in considerazione	L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- ✓ Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
 - una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l’intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- ✓ Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”.
 - le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c’è ancora una non trascurabile incertezza.
 - una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è verde (Tab. 7).

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull'importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d'intestazione della tabella diverrà arancione (Tab. 8).

Tab. 7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) ⁵	Condizionata a favore

Tab. 8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Forte a favore

Tab. 9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Sono state rilevate le seguenti limitazioni: Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:
Implicazioni per le ricerche future:
Certezza delle prove La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Certezza globale delle prove:
COI:

⁵ A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione.

3.2. GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLOPMENT <http://www.gradeworkinggroup.org>) “Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework.”

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC) sarà il “garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale.”

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio $\geq 70\%$ dello strumento AGREE II e un punteggio $\geq 0\%$ nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati nelle Tab. 10 e Tab. 11 gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab. 10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc.). Tuttavia, queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITÀ STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot...)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure

ETEROGENEITA' DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I ²), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensitività, meta-regressioni)

Tab. 11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
MANTENIMENTO	
Adeguate percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
ASSOCIAZIONE	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

CONSORT 2010: Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials, 2010 David Moher et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org/>.

NEWCASTLE-OTTAWA SCALE: per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp/.

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali

STARD: linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

QUADAS-2: per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

EQUATOR network: Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org/>. Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

6. VOCI BIBLIOGRAFICHE

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n. 1 al n. 22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito. Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.



Appendice 4: Commenti dei revisori esterni



Modalità ed esiti del processo di revisione

I revisori, dopo aver ricevuto e letto il testo delle LG, hanno partecipato a una riunione in videoconferenza in cui, alla presenza del Coordinatore, del Segretario Scientifico, dei Metodologi, dei Membri del Panel, è stato esaminato ogni singolo quesito clinico e si è proceduto alla stesura definitiva di ogni raccomandazione clinica con le rispettive definizioni di “certezza delle prove” e “forza della raccomandazione”.



Appendice 5: Conflitti di interesse





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Augusto Tommaso Giovanni

Cognome Caraceni

Qualifica Direttore di SC Cure Palliative – Hospice, Terapia del dolore e Riabilitazione, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano Professore Associato Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità Università degli Studi di Milano

Ente di appartenenza Università degli Studi di Milano Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva); NO
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione. NO
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Docenza a corso di aggiornamento Mundipharma
Video educativo sul dolore oncologico AMGEN
Corsi di aggiornamento e pubblicazione Eli Lilly e Molteni

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria NESSUNA

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica. NESSUNA

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone: NESSUNO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Augusto Caraceni Data 06/02/2025

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... EMILIANO
Cognome..... TAMBURINI
Qualifica..... MEDICO ONCOLOGO
Ente di appartenenza..... OSP. CARDINALE PANICO TRICASE

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

PARTECIPAZIONE A BOARD AZIENDALI
MSD, BRISTOL, SERVIER, ARGEN, AZ, DAICHI

.....
.....

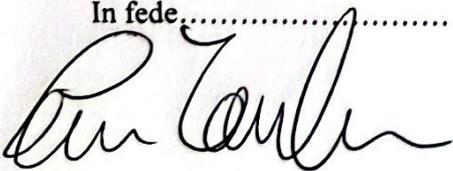
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....



19.9.24

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Vittorina.....

Cognome...Zagonel

Qualifica...Medico

Ente di appartenenza.....In quiescenza

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....No.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....No.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....No.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: no

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....no.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....no.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

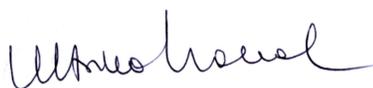
.....nessuno.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Data 2.10.2024



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... **MARCO CESARE**
Cognome..... **MALTONI**
Qualifica..... **MEDICO**
Ente di appartenenza..... **UNIVERSITA BOLOGNA**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Marco C. Galvani Data 8/2/25

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...ALESSANDRA.....

Cognome..... PIGNI.....

Qualifica...Medico (Sp.Oncologia).....

Ente di appartenenza Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....//.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....//.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....//.....
.....
.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Davide

Cognome Tassinari

Qualifica Direttore Unità Operativa

Ente di appartenenza Azienda USL Romagna

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

nessuna.....
.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

nessuna.....
.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

nessuna.....
.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: No

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

nessuna.....
.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

nessuna.....
.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

nessuno.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....

Firmato digitalmente da:
DAVIDE TASSINARI
Data: 02/10/2024 10:53:50

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... FABRIZIO

Cognome..... DRUZZI

Qualifica..... MEDICO ORTOGONIA e PAULORIVIERA

Ente di appartenenza..... AUSC.ROMAGNA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

No

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

No

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

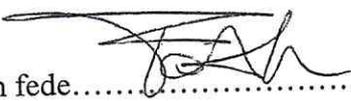
No
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No
.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data..... 5/2/25.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... MENICU

Cognome..... FONEMICA

Qualifica..... DIRETTE MEDICO

Ente di appartenenza..... AULSSP VERONA
SCALIGERA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni:

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... *Venero* Data *12/21/24*

Federico *Peri*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...CATERINA.....

Cognome

AURILIO.....

Qualifica...PROFESSORE ORDINARIO di ANESTESIA e

RIANIMAZIONE.....

Ente di appartenenza...UNIVERSITA' VANVITELLI

NAPOLI.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
...NO.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
...NO.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

...NO.....

...

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data 18/09 /2024.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... **LUIGI**
Cognome..... **CAVANA**
Qualifica..... **DIRETTORE**
Ente di appartenenza..... **CASA DI CURA CONVENZIONATA PIACENZA (PIACENZA)**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni:

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
NO
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
NO
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Giulio Coramè Data..... 02/10/2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome: Marco

Cognome: Cascella

Qualifica: Docente Universitario

Ente di appartenenza: Università di Salerno. Azienda Ospedaliera Universitaria. Ruggi D'Aragona

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva): Nessuno
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione: Nessuno
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche: Nessuno

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: Nessuno

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria: Nessuno
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica: Nessuno

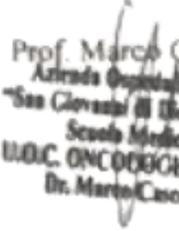
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone: Nessuno

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

Data: 4/02 /2025.

In Fede


Prof. Marco Cascella
Azienda Ospedaliera - Universitaria
"San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona"
Scuola Medica Salernitana
U.O.C. ONCOLOGIA UNIVERSITARIA
Dr. Marco Cascella - NA 28309

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ARTURO
 Cognome..... EUOMO
 Qualifica..... Direttore Struttura Complessa Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica
 Ente di appartenenza..... IRCCS Fondazione G. Pascale Napoli

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....

Luomo
Luomo

17.02.2025

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... **VITTORIO**
Cognome..... **FRANCOSI**
Qualifica..... **MEDICO ONCOLOGO**
Ente di appartenenza..... **LIBERO - PROFESSIONISTA**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....
NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....
NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....
NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

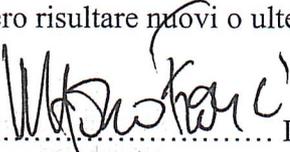
NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data 2/10/2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome PIERANGELO
 Cognome LORA APRILE
 Qualifica SEGRETAIO SCIENTIFICO SOCIETA' ITALIANA DEI MEDICI DI MEDICINA GENERALE (S.I.M.G.)
 Ente di appartenenza S.I.M.S.

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

~~.....~~
~~.....~~
~~.....~~

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

~~.....~~
~~.....~~
~~.....~~

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

~~.....~~
~~.....~~
~~.....~~

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

~~.....~~
~~.....~~
~~.....~~

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

~~.....~~
~~.....~~
~~.....~~

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

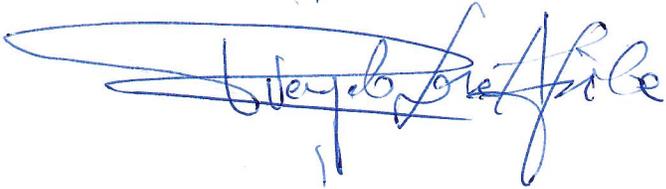
~~.....~~
~~.....~~
~~.....~~

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 10/2/2025

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Weydo G. G. G. G.", with a large, sweeping horizontal stroke above the main text.

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Maria Caterina

Cognome Pace

Qualifica Professore Ordinario

Ente di appartenenza Università della Campania "L. Vanvitelli"

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede

Data 4/2/2025

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... **ALESSANDRO**
Cognome..... **VALLE**
Qualifica..... **DIRETTORE SANITARIO**
Ente di appartenenza..... **FONDAZIONE FARO ETS - TORINO**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..  Data 05/02/2025

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome **Alessandro**

Cognome **Vittori**

Qualifica **Dirigente Medico I livello**

Ente di appartenenza: **Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva); nulla da dichiarare
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione: nulla da dichiarare
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche: nulla da dichiarare

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: nulla da dichiarare

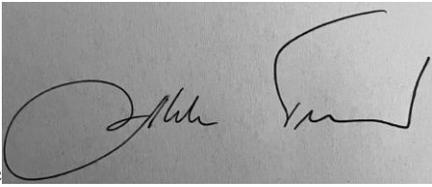
Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo: nulla da dichiarare

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone: nulla da dichiarare

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

A rectangular area containing a handwritten signature in black ink on a light grey background. The signature is cursive and appears to consist of two parts, possibly initials or a name, written in a fluid, connected style.

...

Data 01/102024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Franco

Cognome Marinangeli

Qualifica Medico Chirurgo, Specialista in Anestesia e Rianimazione

Ente di appartenenza Università degli studi dell'Aquila

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Consulenze dirette per le seguenti Aziende: MSD Italia, Grunenthal Italia, Mundipharma

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

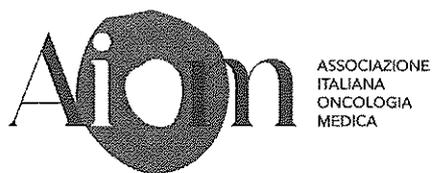
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede, 4 febbraio 2025





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico/Metodologo.....

Ente di appartenenza...Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....
.....Data...14.01.2025..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

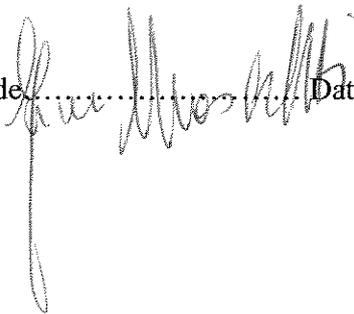
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...07/01/2020..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ANTONINO CARMELO

Cognome TRALONGO

Qualifica METODOLOGO , DIRIGENTE MEDICO,

Ente di appartenenza ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI, ASP DI SIRACUSA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

/

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

/

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

/

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: /

Tipo di azione: /.

Numero di azioni: /

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

/

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

/

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

/

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 17/01/2025



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... Veronica Andrea.....
Cognome... Fittipaldo.....
Qualifica... Information specialist.....
Ente di appartenenza... Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No.....
.....
.....
...

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No.....
.....
.....
...

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

No.....
.....
.....
...

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: No

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

No.....
.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No.....
.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede ... *Veronica B. Filippello*

Data 14/01/2025.....

Io sottoscritto, dott. Francesco Perrone, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM
Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede



Dott. Francesco Perrone
Presidente AIOM

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... **VITTORIO**
Cognome..... **FRANCOSI**
Qualifica..... **MEDICO ONCOLOGO**
Ente di appartenenza..... **LIBERO - PROFESSIONISTA**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....
NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....
NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....
NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

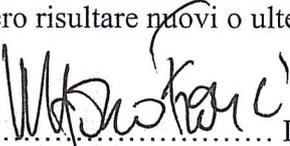
NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data 2/10/2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome PIERANGELO
 Cognome LORA APRILE
 Qualifica SEGRETAIO SCIENTIFICO SOCIETA' ITALIANA DEI MEDICI DI MEDICINA GENERALE (S.I.M.G.)
 Ente di appartenenza S.I.M.S.

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

~~.....~~
~~.....~~
~~.....~~

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

~~.....~~
~~.....~~
~~.....~~

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

~~.....~~
~~.....~~
~~.....~~

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

~~.....~~
~~.....~~
~~.....~~

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

~~.....~~
~~.....~~
~~.....~~

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

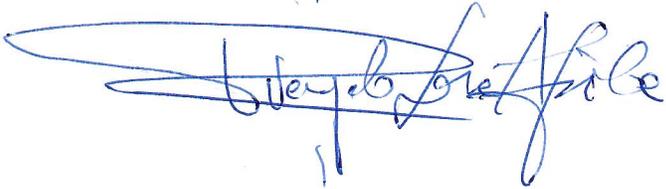
~~.....~~
~~.....~~
~~.....~~

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 10/2/2025

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Weydo Grefe", is written over a horizontal line. The signature is stylized and somewhat illegible due to the cursive style.

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Maria Caterina

Cognome Pace

Qualifica Professore Ordinario

Ente di appartenenza Università della Campania "L. Vanvitelli"

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede

Data 4/2/2025

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... **ALESSANDRO**
 Cognome..... **VALLE**
 Qualifica..... **DIRETTORE SANITARIO**
 Ente di appartenenza..... **FONDAZIONE FARO ETS - TORINO**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..  Data 05/02/2025

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome **Alessandro**

Cognome **Vittori**

Qualifica **Dirigente Medico I livello**

Ente di appartenenza: **Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva); nulla da dichiarare
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione: nulla da dichiarare
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche: nulla da dichiarare

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: nulla da dichiarare

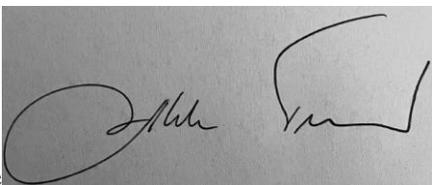
Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo: nulla da dichiarare

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone: nulla da dichiarare

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

A rectangular area containing a handwritten signature in black ink on a light grey background. The signature is cursive and appears to consist of two parts, possibly initials or a name, written in a fluid, connected style.

...

Data 01/102024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Franco

Cognome Marinangeli

Qualifica Medico Chirurgo, Specialista in Anestesia e Rianimazione

Ente di appartenenza Università degli studi dell'Aquila

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Consulenze dirette per le seguenti Aziende: MSD Italia, Grunenthal Italia, Mundipharma

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

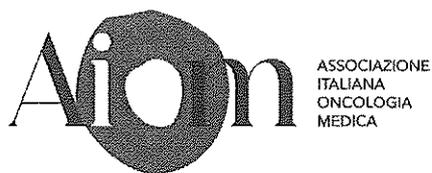
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede, 4 febbraio 2025





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico/Metodologo.....

Ente di appartenenza...Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....
.....Data...14.01.2025..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

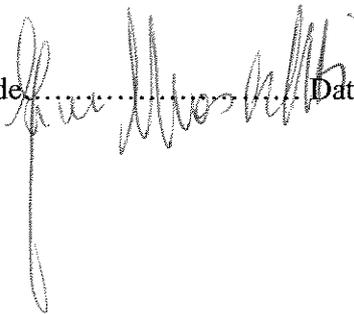
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...07/01/2020..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ANTONINO CARMELO

Cognome TRALONGO

Qualifica METODOLOGO , DIRIGENTE MEDICO,

Ente di appartenenza ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI, ASP DI SIRACUSA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

/

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

/

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

/

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: /

Tipo di azione: /.

Numero di azioni: /

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

/

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

/

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

/

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 17/01/2025



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... Veronica Andrea.....
Cognome... Fittipaldo.....
Qualifica... Information specialist.....
Ente di appartenenza... Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No.....
.....
.....
...

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No.....
.....
.....
...

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

No.....
.....
.....
...

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: No

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

No.....
.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No.....
.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede ... *Veronica B. Filippello*

Data 14/01/2025.....

Io sottoscritto, dott. Francesco Perrone, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM
Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede



Dott. Francesco Perrone
Presidente AIOM