

Linee guida dell'OMS
sul trattamento
farmacologico
del dolore persistente
nei bambini con
patologie croniche gravi



Linee guida dell'OMS
sul trattamento
farmacologico
del dolore persistente
nei bambini con
patologie croniche gravi



Publicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2012 con il titolo
WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses.
© Organizzazione Mondiale della Sanità 2012

Il Direttore Generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha concesso i diritti di traduzione per l'edizione italiana alla Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, che è la sola responsabile per la traduzione.

In presenza di qualsiasi incoerenza tra l'edizione inglese e quella italiana, l'edizione originale inglese sarà ritenuta quella vincolante e autentica.

Dolore persistente nei bambini: linee guida dell'OMS sul trattamento farmacologico del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi.

© Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori 2014

Contenuto: linee guida dell'OMS sul trattamento farmacologico del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi. Tre opuscoli con informazioni importanti per medici e personale infermieristico, farmacisti, autorità politiche e regolatorie dei farmaci, direttori sanitari e responsabili delle assicurazioni sanitarie. Schede di dosaggio – Scala del dolore per bambini (a partire dai 4 anni) – Scala del dolore per bambini (6-10 anni) – Cartellone da parete per le sale d'attesa.

1.Dolore – terapia farmacologica. 2.Dolore – classificazione. 3.Misurazione del dolore. 4.Analgesici, oppioidi. 5.Farmaci, medicine essenziali. 6.Controllo su farmaci e oppiacei. 7.Cure palliative. 8.Il Bambino. 9.Linee guida. I.Organizzazione Mondiale della Sanità.

La traduzione delle linee guida dell'OMS in lingua italiana è a cura di:

Carla Ida Ripamonti (Responsabile), Maria Adelaide Pessi, Gloria Barone: Struttura Semplice Dipartimentale Cure di Supporto al Paziente Oncologico.

Maura Massimino (Direttore), Daniela Polastri; Mariangela Armiraglio (Coordinatrice infermieristica): Struttura Complessa di Pediatria.

**Dipartimento di Ematologia ed Onco-Ematologia Pediatrica (Direttore Prof. Paolo Corradini).
Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia.**

Si ringrazia il Dott. Giuseppe De Leo, Presidente della Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, per il supporto dato all'iniziativa.

Si ringrazia la Fondazione Alfredo, Aurelio e Leonida Alitti Onlus di Firenze per il contributo incondizionato fornito alla realizzazione di questo manuale.

Stampato in Italia.

CONTENUTO

| | |
|---|-----------|
| RINGRAZIAMENTI | 6 |
| Donatori | 6 |
| ABBREVIAZIONI E ACRONIMI | 8 |
| GLOSSARIO | 9 |
| RIASSUNTO GENERALE | 10 |
| Raccomandazioni cliniche e politiche | 10 |
| Ricerca futura | 10 |
| Guida alla lettura | 11 |
| INTRODUZIONE | 13 |
| 1. CLASSIFICAZIONE DEL DOLORE NEI BAMBINI | 16 |
| 1.1 Introduzione alla classificazione del dolore | 17 |
| 1.2 Sistemi di classificazione del dolore | 18 |
| 1.2.1 Classificazione patofisiologica | 18 |
| 1.2.2 Classificazione basata sulla durata del dolore | 20 |
| 1.2.3 Classificazione eziologica | 21 |
| 1.2.4 Classificazione anatomica | 21 |
| 1.3 Cause e classificazione del dolore associato a patologie specifiche | 23 |
| 1.3.1 Cause e tipi di dolore nei bambini con HIV/AIDS | 23 |
| 1.3.2 Cause e tipi di dolore nei bambini con cancro | 24 |
| 1.3.3 Cause e tipi di dolore nei bambini con anemia a cellule falciformi | 25 |
| 2. VALUTAZIONE DEL DOLORE PERSISTENTE NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA | 26 |
| 2.1 Esame clinico: anamnesi del dolore ed esame obiettivo | 27 |
| 2.2 Espressioni di dolore nel bambino e misure adeguate di valutazione del dolore | 29 |
| 2.3 Documentazione del dolore: uso di strumenti di misurazione | 30 |
| 2.4 Definizione dei criteri e selezione di uno strumento per la misurazione del dolore in ambiti clinici | 33 |
| 2.5 Valutazione di altri parametri nei bambini con dolore persistente | 34 |
| 2.6 Vincere la sfida della valutazione del dolore persistente nei bambini | 35 |
| 3. STRATEGIE DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO <i>LINEE GUIDA PER I PROFESSIONISTI SANITARI SULLA GESTIONE DEI PAZIENTI</i> | 36 |
| 3.1 Principi per il trattamento farmacologico del dolore | 37 |
| 3.2 Trattamento del dolore con utilizzo di strategia a due gradini | 38 |
| 3.2.1 Primo gradino: dolore lieve | 38 |
| 3.2.2 Secondo gradino: dolore da moderato a severo | 38 |
| 3.2.3 Considerazioni sull'approccio a due gradini | 39 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 3.3 | Trattamento del dolore ad intervalli regolari | 40 |
| 3.4 | Trattamento del dolore tramite via di somministrazione appropriata..... | 40 |
| 3.5 | Personalizzazione del trattamento del dolore al singolo bambino | 40 |
| 3.5.1 | Analgesici non oppioidi..... | 40 |
| 3.5.2 | Analgesici oppioidi | 41 |
| 3.6 | Oppioidi forti essenziali nel trattamento del dolore | 42 |
| 3.7 | Scelta degli oppioidi forti | 42 |
| 3.8 | Morfina orale a rilascio immediato e a rilascio prolungato | 43 |
| 3.9 | Cambiamento degli oppioidi..... | 44 |
| 3.10 | Vie di somministrazione | 45 |
| 3.11 | Trattamento del dolore episodico intenso (“breakthrough pain”) | 46 |
| 3.12 | Tolleranza, astinenza e sindrome da dipendenza | 46 |
| 3.13 | Overdose da oppioide | 47 |
| 3.14 | Farmaci adiuvanti | 50 |
| 3.14.1 | Steroidi | 50 |
| 3.14.2 | Dolore osseo | 50 |
| 3.14.3 | Dolore neuropatico | 51 |
| 3.14.4 | Dolore associato a spasmi muscolari e spasticità..... | 52 |
| 3.15 | Agenda di ricerca | 53 |
| 4. | MIGLIORAMENTO DELL'ACCESSO AL SOLLIEVO DAL DOLORE NEI SISTEMI SANITARI | 54 |
| 4.1 | Diritto alla salute, diritto a evitare il dolore evitabile | 55 |
| 4.2 | Regolamenti internazionali sugli analgesici oppioidi | 55 |
| 4.3 | <i>Portata della politica nazionale sul trattamento del dolore</i> | 56 |
| 4.4 | Finanziamento del sollievo dal dolore con il sistema sanitario nazionale | 56 |
| 4.5 | Valutazione delle necessità per il sollievo dal dolore | 57 |
| 4.6 | Risparmio di risorse con il trattamento del dolore | 58 |
| 4.7 | Copertura della gestione del dolore | 59 |
| 4.8 | Risorse umane per la gestione del dolore | 59 |
| 4.9 | Quali trattamenti dovrebbero essere disponibili | 60 |
| | ALLEGATO 1. PROFILI FARMACOLOGICI | 62 |
| A1.1 | Fentanyl..... | 63 |
| A1.2 | Idromorfone | 66 |
| A1.3 | Ibuprofene..... | 69 |
| A1.4 | Metadone..... | 70 |
| A1.5 | Morfina..... | 73 |
| A1.6 | Naloxone | 76 |
| A1.7 | Ossicodone | 78 |
| A1.8 | Paracetamolo | 80 |

ALLEGATO 2. PREMESSE ALLE RACCOMANDAZIONI CLINICHE 82

| | |
|---|----|
| A2.1 Processo di sviluppo | 83 |
| A2.2 Interventi farmacologici | 84 |
| A2.2.1 Confronto fra scala analgesica a due e a tre gradini | 84 |
| A2.2.2 Confronto fra paracetamolo e farmaci antinfiammatorio non steroidei | 86 |
| A2.2.3 Oppioidi forti essenziali nel trattamento del dolore | 87 |
| A2.2.4 Scelta degli oppioidi forti | 88 |
| A2.2.5 Confronto tra morfina a rilascio prolungato e morfina a rilascio immediato | 90 |
| A2.2.6 Rotazione dell'oppioide e cambiamento dell'oppioide | 91 |
| A2.2.7 Vie di somministrazione | 92 |
| A2.2.8 Dolore episodico intenso ("breakthrough pain") | 93 |
| A2.2.9 Farmaci adiuvanti: steroidi | 95 |
| A2.2.10 Adiuvanti nel dolore osseo: bisfosfonati | 95 |
| A2.2.11 Adiuvanti nel dolore neuropatico: antidepressivi | 96 |
| A2.2.12 Adiuvanti nel dolore neuropatico: anticonvulsivanti | 97 |
| A2.2.13 Adiuvanti nel dolore neuropatico: ketamina | 98 |
| A2.2.14 Adiuvanti nel dolore neuropatico: anestetici locali | 98 |
| A2.2.15 Adiuvanti nel dolore da spasmo muscolare o spasticità: benzodiazepine e baclofen | 99 |
| A2.3 Interventi non farmacologici | 99 |

ALLEGATO 3. PREMESSE ALLE RACCOMANDAZIONI RELATIVE AL SISTEMA SANITARIO 100

ALLEGATO 4. RACCOLTA E VALUTAZIONE DELLE EVIDENZE 104

| | |
|---|-----|
| A4.1 Profili GRADE | 105 |
| A4.2 Studi raccolti sulle raccomandazioni relative al sistema sanitario | 123 |
| A4.3 Studi raccolti nella terza fase della procedura di raccolta delle evidenze | 124 |

ALLEGATO 5. AGENDA DI RICERCA 128

ALLEGATO 6. ANALGESICI OPIOIDI E CONVENZIONI INTERNAZIONALI 130

| | |
|---|-----|
| A6.1 Convenzione delle Nazioni Unite sulle sostanze stupefacenti e sistema di regolamentazione | 131 |
| A6.2 Convenzione unica sugli stupefacenti e gli analgesici oppioidi | 132 |
| A6.3 Abuso di sostanze rispetto alle necessità dei pazienti | 132 |
| A6.4 Autorità nazionali competenti secondo i trattati internazionali per il controllo dei farmaci | 133 |
| A6.5 Requisiti della Convenzione per la stima nazionale delle necessità mediche di oppioidi | 133 |
| A6.6 L'importanza di stime affidabili | 134 |
| A6.7 Produzione nazionale di analgesici oppioidi forti | 134 |

| | |
|--|------------|
| A6.8 Sistema di importazione ed esportazione degli oppioidi forti..... | 135 |
| A6.9 Requisiti per autorizzazioni o certificati di importazione/esportazione | 136 |
| A6.10 Sistema di rapporti in seguito ad esportazione, importazione e consumo di oppioidi | 137 |
| A6.11 Distribuzione di oppioidi forti..... | 137 |
| A6.12 Requisiti abituali per la prescrizione e la distribuzione di oppioidi | 138 |
| ALLEGATO 7. ELENCO DEI CONTRIBUTI ALLA PUBBLICAZIONE..... | 140 |
| A7.1 Incontro del gruppo di sviluppo delle linee guida | 141 |
| A7.2 Altri Contributi..... | 142 |
| A7.3 Dichiarazione di interesse e gestione del potenziale conflitto di interessi | 143 |
| RIASSUNTO DEI PRINCIPI E DELLE RACCOMANDAZIONI | 146 |
| BIBLIOGRAFIA | 148 |

ELENCO DELLE FIGURE

| | |
|---|-----|
| Figura 1.1 Diagramma delle diverse dimensioni di dolore che modificano la trasmissione dello stimolo doloroso al cervello | 17 |
| Figura 2.1 Algoritmo sulla valutazione del dolore nella popolazione pediatrica | 28 |
| Figura A6.1 Fasi della procedura di importazione ed esportazione degli oppioidi | 136 |

ELENCO DEI RIQUADRI

| | |
|---|----|
| Riquadro 0.1 Definizione della qualità dell'evidenza secondo il GRADE | 14 |
| Riquadro 0.2 Interpretazione di raccomandazioni forti e deboli | 14 |
| Riquadro 2.1 Riassunto delle domande del professionista sanitario durante la valutazione clinica | 29 |
| Riquadro 2.2 Valutazione multidimensionale del dolore episodico nel bambino con anemia a cellule falciformi | 33 |
| Riquadro 2.3 Guida per somministrare ed interpretare una scala del dolore auto-valutativa | 34 |
| Riquadro 3.1 Farmaci esclusi per il sollievo del dolore nei bambini | 39 |
| Riquadro 3.2 Formulazioni di morfina indicate nell' <i>Elenco dell'OMS dei farmaci essenziali per bambini, 2010</i> | 43 |
| Riquadro 3.3 Guida per la selezione e il reperimento delle formulazioni orali di morfina | 44 |

ELENCO DELLE TABELLE

| | |
|---|----|
| Tabella 1.1 Caratteristiche sensoriali comuni suggestive di dolore neuropatico | 19 |
| Tabella 1.2 Caratteristiche di differenziazione clinica di dolore nocicettivo e neuropatico | 22 |
| Tabella 2.1 Elenco degli strumenti di misurazione autovalutativi dell'intensità del dolore | 31 |
| Tabella 3.1 Analgesici non oppioidi per il sollievo dal dolore in neonati, lattanti e bambini | 41 |
| Tabella 3.2 Dosaggi iniziali degli analgesici oppioidi per neonati naive agli oppioidi | 48 |
| Tabella 3.3 Dosaggi iniziali degli analgesici oppioidi per lattanti (1 mese - 1 anno) naive agli oppioidi | 48 |
| Tabella 3.4 Dosaggi iniziali degli analgesici oppioidi per bambini da 1 a 12 anni naive agli oppioidi | 49 |
| Tabella 3.5 Rapporto di conversione approssimato per il cambiamento tra formulazioni orali a parenterali | 50 |

(Per le tabelle dei GRADE vedere l'Allegato 4, Sezione A4.1, pag. 105)

RINGRAZIAMENTI

Le presenti linee guida sono state prodotte dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), Dipartimento di Medicine Essenziali e Politiche farmaceutiche, accesso al Programma di Medicine Controllate in collaborazione con il Dipartimento di Malattie Croniche e Promozione della Salute, il Dipartimento di Salute Mentale e Abuso di Sostanze, il Dipartimento di HIV, il Dipartimento Tecnologie Sanitarie Essenziali (attualmente: Dipartimento di amministrazione dei sistemi sanitari e fornitura dei servizi) e il Dipartimento di Salute e Sviluppo di Bambini e Adolescenti. Questi Dipartimenti sono stati rappresentati dal Gruppo direttivo dell'OMS sulle linee guida per il trattamento del dolore.

Il Comitato di revisione delle linee guida dell'OMS ha fornito un supporto inestimabile all'accesso al programma di Medicine Controllate durante lo sviluppo delle presenti linee guida.

Le linee guida sono state sviluppate con il contributo di:

- Commissione Estesa di Revisione per la definizione dell'ambito di applicazione delle linee guida e la revisione del rapporto sulla raccolta delle evidenze;
- Gruppo di Sviluppo delle Linee Guida, per la revisione e la valutazione delle evidenze disponibili, formulando raccomandazioni e definendo i principi fondamentali relativi a valutazione e trattamento del dolore;
- Gruppo di Revisione tra Pari per il feedback sulla bozza delle linee guida e la stesura definitiva del documento;
- i consulenti dell'OMS i quali, grazie alla loro esperienza, hanno offerto sostegno in diverse fasi del processo di sviluppo delle linee guida;
- Gruppo direttivo dell'OMS per le linee guida sul trattamento del dolore.

Per l'elenco di tutti i membri consultare l'Allegato 7.

Donatori

Un generoso sostegno finanziario per lo sviluppo delle linee guida è stato offerto da: The Diana, Princess of Wales Memorial Fund, London, UK; the Foundation Open Society Institute (Zug), Zugo, Svizzera; the International Association for the Study of Pain (IASP), Seattle, WA, USA; the International Children's Palliative Care Network, Durban, South Africa; the Mayday Fund, New York, NY, USA; Ministry of Health, Welfare and sport, The Hague, the Netherlands; the Rockefeller Foundation, New York, NY, USA; the True Colours Trust, London, United Kingdom; and the US Cancer Pain Relief Committee, Madison, WI, USA.

La Rockefeller Foundation ha ospitato l'incontro del Gruppo di Sviluppo delle Linee Guida al Bellagio Center, Bellagio (CO), nel marzo 2010, e ha fornito il supporto finanziario per il viaggio dei partecipanti dai paesi in via di sviluppo.

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

| | |
|--------------|---|
| ADT | antidepressivo triciclico |
| AIDS | sindrome da immunodeficienza acquisita |
| ATC | Sistema di classificazione Anatomico, Terapeutico e Chimico |
| EMLc | Elenco delle Medicine Essenziali dell'OMS per i bambini |
| ERP | Commissione estesa di revisione |
| FANS | farmaco antinfiammatorio non steroidei |
| GDG | Gruppo di sviluppo delle linee guida |
| GFR | velocità di filtrazione glomerulare |
| GRADE | The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation |
| HIV | virus dell'immunodeficienza umana |
| IM | intramuscolare |
| INCB | Organo internazionale per il controllo degli stupefacenti |
| ITT | intenzione a trattare |
| IV | endovenoso |
| mcg | microgrammo |
| NRS | Scala di valutazione numerica |
| OMS | Organizzazione Mondiale della Sanità |
| PCA | analgesia controllata dal paziente |
| RCT | studio clinico randomizzato |
| SAV | scala analogica visuale |
| SC | sottocutaneo |
| SCD | anemia a cellule falciformi |
| SSRI | inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina |

GLOSSARIO

Adiuvante analgesico: farmaco la cui indicazione primaria è diversa dal dolore, ma è analgesico in alcune condizioni di dolore. Sono esclusi i farmaci somministrati primariamente per gestire gli effetti avversi associati agli analgesici, come lassativi e antiemetici.

Adolescente: individuo fra i 10 e i 18 anni di età.

Analgesico (farmaco): farmaco che elimina o riduce il dolore.

Bambini: la definizione in senso stretto di “bambino” è per individui da 1 a 9 anni di età. Tuttavia, nelle presenti linee guida il termine “bambino” è usato in senso lato e comprende i neonati, lattanti e spesso gli adolescenti.

“Breakthrough pain”, dolore episodico intenso: aumento temporaneo dell’intensità del dolore al di sopra della preesistente intensità di base.

Cambiamento di oppioidi: per lo scopo delle presenti linee guida, per cambiamento di oppioidi si intende la pratica clinica di passaggio ad un oppioide alternativo a causa degli effetti collaterali che ne limitano il dosaggio e/o per mancanza di effetto analgesico.

Codice anatomico, terapeutico e chimico (ATC): sistema di classificazione dei farmaci in diversi gruppi a seconda dell’organo o del sistema sui cui agiscono e delle proprietà chimiche, farmacologiche e terapeutiche.

Compresse dispersibili (formulazione solida orale): compresse non rivestite, oppure rivestite da una pellicola, che possono essere disciolte in un liquido per la somministrazione come dispersione omogenea. Possono essere disciolte, disperse o mescolate al cibo con una piccola quantità di acqua o latte materno prima della somministrazione. Possono essere usate per bambini molto piccoli (0–6 mesi), e richiedono una manipolazione minima da parte di operatori sanitari e caregiver per la somministrazione, riducendo al minimo il rischio di errori.

Convenzioni internazionali per il controllo del farmaco: Convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, modificata dal protocollo del 1972, Convenzione sulle sostanze psicotrope del 1971 e Convenzione delle Nazioni Unite contro il traffico illecito di stupefacenti e sostanze psicotrope del 1988.

Dolore da fine dose: dolore che insorge quando il livello ematico del farmaco scende al di sotto del livello analgesico minimo di efficacia verso la fine di un intervallo di dosaggio.

Dolore idiopatico: dolore il cui meccanismo patofisiologico non è stato identificato.

Dolore incidente (o dolore dovuto a movimento): dolore che può essere indotto da semplici movimenti come camminare, o da manovre che normalmente aggravano il dolore, come trasportare pesi con un’estremità, oppure dolore durante procedure diagnostiche o terapeutiche. Il dolore incidentale può verificarsi durante movimenti fisici, come la tosse o lo spasmo della vescica dopo aver urinato.

Dolore neuropatico: dolore causato da danni strutturali e/o disfunzioni delle cellule nervose nel sistema nervoso periferico o centrale (SNC). Dolore persistente anche senza stimolo continuo.

Dolore persistente: il termine è utilizzato nelle presenti linee guida per indicare un dolore di lungo periodo legato ad una patologia medica, ad esempio il dolore associato a infezioni gravi (come l’HIV), cancro, dolore neuropatico cronico (ad es. conseguente ad amputazione) e infine a dolore episodico (come nella crisi dell’anemia falciforme). Per una spiegazione completa del tipo di dolore indicato, fare riferimento all’Introduzione. Per una spiegazione sui diversi sistemi di classificazione del dolore, fare riferimento al Capitolo 1. *Classificazione del dolore nei bambini.*

Enzima CYP2D6: importante enzima coinvolto nel metabolismo dei farmaci.

Farmaci controllati: farmaci che contengono sostanze controllate.

Idiopatico: aggettivo usato essenzialmente in medicina che definisce un'insorgenza spontanea o da causa oscura o sconosciuta.

Infante: bambino al di sotto dell'anno di età.

Intensità del dolore: il termine è utilizzato in modo intercambiabile con la definizione di severità del dolore e si riferisce al livello di dolore sentito e riportato dal paziente.

Neonato: individuo fra 0 e 28 giorni di età.

Psicomетria: campo di studio che si occupa della teoria e della tecnica di istruzione e misurazione psicologica, che comprende la misurazione di conoscenza, capacità, attitudini e caratteristiche e tratti di personalità. Si occupa in via primaria della costruzione e della validazione di strumenti di misurazione, come questionari, test e valutazioni personali.

Rilascio prolungato (formulazione): il termine è utilizzato in modo intercambiabile con le definizioni di rilascio sostenuto, rilascio lento, rilascio esteso e rilascio controllato.

Rotazione di oppioidi: per lo scopo delle presenti linee guida, la rotazione (o rotazione di routine) di oppioidi è definita come la pratica clinica di cambiamento tra diversi oppioidi in un programma definito, non in risposta ad un problema clinico, come un effetto collaterale, ma come misura preventiva per limitare futuri e potenziali effetti collaterali, e l'incremento della dose in pazienti per i quali si prevede la necessità di una terapia oppioide di lungo periodo.

Severità del dolore: il termine è utilizzato in modo intercambiabile con la definizione di intensità del dolore e si riferisce al livello di dolore soggettivo e riportato dal paziente.

Sindrome da astinenza: la presenza di un complesso (sindrome) di sintomi sgradevoli o di cambiamenti fisiologici causati dalla repentina interruzione o da una riduzione del dosaggio dopo ripetute somministrazioni di un agente farmacologico. La sindrome da astinenza può anche essere causata dalla somministrazione di un antagonista.

Sindrome da dipendenza: un insieme di fenomeni comportamentali, cognitivi e fisiologici che si sviluppano con il ripetuto consumo di sostanze e che comprendono tipicamente un forte desiderio di assumere il farmaco, difficoltà a controllarne l'uso, persistenza nell'uso nonostante le conseguenze negative e una maggiore priorità attribuita al farmaco rispetto ad altre attività od obblighi. (Definizione ICD-10.)

Sostanze controllate: sostanze elencate nelle convenzioni internazionali per il controllo dei farmaci.

Strumenti per la valutazione del dolore: strumenti usati per valutare l'intensità del dolore o, in aggiunta, altre caratteristiche del dolore come la localizzazione, il tipo e la frequenza. Gli strumenti di misurazione dell'intensità del dolore vengono spesso definiti "scala del dolore". Termini alternativi sono strumento di valutazione o di misura del dolore.

Stupefacenti: termine legale che si riferisce a tutte le sostanze elencate nella Convenzione unica sugli stupefacenti del 1961, modificata dal protocollo del 1972.

Tolleranza: riduzione della sensibilità ad un agente farmacologico in seguito a ripetute somministrazioni. Ne consegue che sono necessarie dosi maggiori per produrre lo stesso livello di effetto.

RIASSUNTO GENERALE

Il dolore pediatrico è un problema di sanità pubblica di grande importanza nella maggior parte del mondo. Sebbene i mezzi e le conoscenze atte a dare sollievo esistano, il dolore nei bambini spesso non è riconosciuto, è ignorato o addirittura negato. Queste linee guida presentano metodi di trattamento farmacologico del dolore persistente in bambini con patologie croniche gravi. In quanto tali, sostituiscono le precedenti linee guida “Cancer Pain and Palliative Care in Children” (Dolore oncologico e cure palliative nei bambini) che riguardavano esclusivamente il dolore oncologico. Comprendono numerose raccomandazioni cliniche, tra cui un nuovo **approccio a due gradini** del trattamento farmacologico. Le linee guida indicano inoltre i cambiamenti politici necessari, evidenziando le future aree di ricerca prioritarie.

Raccomandazioni cliniche e politiche

Le pagine 146 e 147 presentano una panoramica delle raccomandazioni cliniche. Il dolore moderato e severo nei bambini deve essere sempre considerato. A seconda della situazione, il trattamento del dolore da moderato a severo può comprendere metodi non farmacologici, trattamento con analgesici non oppioidi e con analgesici oppioidi. Queste raccomandazioni cliniche saranno difficilmente efficaci se non accompagnate da adeguati **cambiamenti politici**, trattati in modo non esaustivo dalle presenti linee guida. Basandosi sul parere degli esperti, il Gruppo di sviluppo delle linee guida ha messo a punto numerose raccomandazioni relative al sistema sanitario, presentate alla pagina 147. In generale, tutte le raccomandazioni e le relative premesse sono discusse in più punti di questa pubblicazione. Tuttavia, per una panoramica completa delle questioni legali e politiche, si è fatto riferimento alle linee guida sulla politica dell'OMS “*Ensuring balance in national policies on controlled medicines: guidance for availability and accessibility of controlled medicines*” (95).

Ricerca futura

Durante lo sviluppo di queste linee guida, sono state notate e mappate delle lacune nella ricerca sugli interventi farmacologici in neonati, lattanti e bambini. La maggior parte degli studi considerati nelle presenti linee guida sono stati condotti in bambini con dolore acuto e non trattano adeguatamente problematiche relative a bambini che necessitano di trattamento del dolore a lungo termine.

Per questo motivo, il Gruppo di sviluppo delle linee guida fa appello alla comunità scientifica affinché investa in ricerche cliniche sulla sicurezza e l'efficacia dei farmaci per il sollievo dal dolore specificamente in bambini con dolore persistente dovuto a patologie croniche gravi. I risultati misurati negli studi clinici che confrontano diversi interventi farmacologici devono comprendere sia effetti positivi (efficacia, qualità della vita, ecc.) che negativi (prevalenza e gravità degli effetti collaterali, ecc.).

Il Comitato di sviluppo delle linee guida ha stilato una lista di priorità di domande/campi di ricerca:

Primo gruppo di priorità

- Valutazione della strategia di trattamento a due gradini.
- Ricerca di oppioidi forti alternativi alla morfina (studi comparativi sugli oppioidi in termini di efficacia, effetti collaterali e fattibilità d'uso).
- Ricerca sugli analgesici oppioidi di potenza intermedia (es. tramadolo).
- Dati sulla sicurezza a lungo termine dei farmaci del primo gradino (ibuprofene/paracetamolo).

Secondo gruppo di priorità (dolore neuropatico)

- Antidepressivi, specificamente triciclici inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e antidepressivi recenti appartenenti alla classe degli inibitori della ricaptazione della serotonina e norepinefrina per il dolore neuropatico persistente nei bambini.
- Gabapentin per dolore neuropatico persistente nei bambini.
- Ketamina come adiuvante degli oppioidi per dolore neuropatico refrattario nei pazienti pediatrici con patologie croniche gravi di lunga durata.

Terzo gruppo di priorità

- Studi controllati randomizzati (RCT) su vie alternative alla somministrazione orale di oppioidi (inclusi RCT che confrontano via sottocutanea ed endovenosa).

Quarto gruppo di priorità

- Aggiornare le Cochrane reviews sul cambiamento di oppioidi includendo i dati pediatrici, se disponibili.
- Studi controllati randomizzati sul cambiamento di oppioidi e ricerca sulla conversione del dosaggio per diversi gruppi di età.
- Studi controllati randomizzati su oppioidi ad azione rapida per dolore episodico intenso nei bambini.

Altre aree di ricerca e sviluppo

- Ricerca e validazione psicometrica di strumenti osservazionali di misurazione del comportamento per la determinazione del dolore persistente (neonati, lattanti, bambini in età preverbale o con alterazioni cognitive).
- Studi clinici prospettici per studiare i protocolli di rotazione oppioide e la loro efficacia per la prevenzione di effetti collaterali, o la tolleranza agli oppioidi e l'aumento del dosaggio.
- Sviluppo di forme di dosaggio divisibili, dispersibili, orali solide di paracetamolo e ibuprofene.
- Ricerca di formulazioni appropriate per la preparazione estemporanea di morfina liquida orale. Divulgazione di evidenze disponibili sulla preparazione di formulazioni estemporanee stabili.
- Forme di dosaggio solido orale di analgesici oppioidi adatte ai bambini.
- Ricerca di dosi equianalgesiche in conversione di analgesici oppioidi per diversi gruppi di età.

Guida alla lettura

L'*Introduzione* spiega l'obiettivo di queste linee guida, con una descrizione dell'ambito di applicazione, e definisce i tipi di dolore inclusi ed esclusi. Definisce inoltre i pazienti per i quali risultano adatte e specifica per chi le linee guida sono state sviluppate.

Capitolo 1. *Classificazione del dolore nei bambini* fornisce una descrizione dei sistemi di classificazione del dolore.

Capitolo 2. *Valutazione del dolore persistente nella popolazione pediatrica* offre una guida generale e concetti fondamentali per la valutazione e rilevazione del dolore pediatrico.

Capitolo 3. *Strategie di trattamento farmacologico* fornisce una guida clinica ai professionisti sanitari. Presenta le raccomandazioni per gli interventi farmacologici. Il dolore moderato e severo nei bambini deve essere sempre considerato. La principale raccomandazione farmacologica per il trattamento dei bambini affetti da dolore persistente causato da cancro, infezioni gravi (come HIV/AIDS), anemia a cellule falciformi, ustioni, traumi e dolore neuropatico causato da amputazione, prevede il trattamento

con un approccio a due gradini a seconda della gravità del dolore. Il paracetamolo o l'ibuprofene sono farmaci da scegliere nel primo gradino e sono usati per il trattamento di dolore lieve. La morfina, in quanto oppioide forte, è il farmaco di scelta nel secondo gradino ed è utilizzato per il trattamento del dolore da moderato severo. Sia gli oppioidi forti che gli analgesici non oppioidi devono essere sempre disponibili a tutti i livelli di assistenza sanitaria. Con la pubblicazione delle presenti linee guida, la "three-step analgesic ladder for cancer pain relief" (scala analgesica a tre gradini per il sollievo dal dolore oncologico) è stata abbandonata per i bambini (21).

Capitolo 4. *Miglioramento dell'accesso al sollievo dal dolore nei sistemi sanitari* presenta delle considerazioni su come migliorare l'accesso al trattamento del dolore e comprende quattro raccomandazioni sulla politica.

I profili farmacologici per farmaci selezionati sono presentati nell'**Allegato 1.** *Profili farmacologici.*

Allegato 2. *Premesse alle raccomandazioni cliniche* descrive il processo di sviluppo di questo documento, le considerazioni incluse dal Gruppo di sviluppo delle linee guida durante la formulazione delle raccomandazioni, nonché una breve dichiarazione sugli interventi non farmacologici.

Allegato 3. *Premesse alle raccomandazioni relative al sistema sanitario* presenta delle considerazioni del Gruppo di sviluppo delle linee guida per la formulazione delle raccomandazioni relative al Capitolo 4.

Allegato 4. *Raccolta e valutazione delle evidenze* presenta le tabelle *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) sviluppate utilizzando la letteratura e gli studi raccolti sulle raccomandazioni relative al sistema sanitario, e gli studi osservazionali raccolti su argomenti per i quali non esistono revisioni sistematiche e studi clinici randomizzati.*

Poiché, a causa della mancanza di ricerca, molte problematiche non sono state completamente risolte, è stato sviluppata (**Allegato 5**) **una agenda per la ricerca.**

I requisiti internazionali per il trattamento e il reperimento della morfina e altri oppioidi analgesici per il sollievo dal dolore, sono descritti nell'**Allegato 6.**

Infine, l'**Allegato 7** presenta un elenco di tutti coloro che hanno contribuito alla stesura delle linee guida.

Alla fine del libro è possibile consultare un **Sommario** contenente principi e raccomandazioni presentati in questa pubblicazione, l'**Elenco riferimenti** e l'**Indice.**

INTRODUZIONE

L'obiettivo generale delle presenti linee guida è quello di fornire delle raccomandazioni basate sull'evidenza per il trattamento del dolore che prendano in considerazione gli analgesici oppioidi e non oppioidi e i farmaci adiuvanti, al fine di migliorare la gestione del dolore nei bambini e nei neonati di età compresa tra 0 e 10 anni che soffrono di dolore persistente causato da patologie internistiche. Tali raccomandazioni possono essere applicate anche ad adolescenti, poiché la maggior parte delle evidenze raccolte e valutate fa riferimento a studi nella popolazione compresa tra 0 e 18 anni.

Le linee guida si occupano specificamente del **trattamento farmacologico del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi**, dove per "dolore persistente" si intende qualsiasi dolore di lunga durata e per "patologia internistica" si intendono specifiche situazioni con danni tissutali continui dove vi è un chiaro ruolo del trattamento farmacologico.

I tipi di dolore **inclusi** sono il dolore nocicettivo dovuto ad infiammazione o danno tissutale, nonché il dolore neuropatico provocato dalla compressione o dalla distruzione di nervi come conseguenza di una patologia. Le condizioni considerate includono, ma non sono ristrette al dolore persistente da cancro, al trattamento oncologico, alle maggiori infezioni (es. HIV/AIDS), artrite e altre malattie reumatiche, anemia falciforme, trauma, ustioni, dolore neuropatico persistente conseguente ad amputazione, ecc.

Le linee guida **escludono** traumi acuti, dolore perioperatorio e procedurale. Non è preso in considerazione nemmeno il dolore cronico complesso in cui non vi è evidenza di distruzione tissutale continua, come fibromialgia, cefalea o dolore addominale ricorrente, dal momento che il trattamento di tali condizioni richiede un approccio multimodale con uso estensivo di tecniche non farmacologiche e farmacologiche. Gli interventi non farmacologici, come la terapia cognitivo-comportamentale, altre tecniche psicologiche e interventi fisici risultano importanti, spesso efficaci, e fanno parte di un piano di gestione del dolore integrato. Tuttavia, revisioni e raccomandazioni che riguardano queste tecniche non rientrano nell'ambito di applicazione delle presenti linee guida.

Non vi rientrano nemmeno le terapie patologie-specifiche, come quelle oncologiche e per l'anemia a cellule falciformi; benché esse costituiscano un componente essenziale della cura, sono oltre lo scopo di queste linee guida.

Destinatari di queste linee guida sono i professionisti sanitari in senso lato, a partire dai medici, ausiliari, personale infermieristico, farmacisti sino a tutto il personale che si prende cura dei bambini. Tali destinatari sono anche i politici, coloro che gestiscono la salute pubblica e i manager programmatori, i quali possono anche non essere direttamente coinvolti nella cura dei bambini, ma tuttavia ricoprono un ruolo cruciale nel rendere possibile un trattamento rapido, efficace e sicuro del dolore a diversi livelli del sistema sanitario. Le autorità politiche e regolatorie sono determinanti nel facilitare l'accesso legale agli analgesici oppioidi e nell'assicurarne un utilizzo adeguato per la gestione del dolore.

Queste linee guida rappresentano anche la base per numerose altre pubblicazioni dell'OMS che riguardano il trattamento del dolore da moderato a severo nei bambini per destinatari specifici. Possono rivolgersi in particolare ad addetti alle cure palliative, farmacisti, autorità politiche e direttori ospedalieri. Tali linee guida possono anche includere schede con tabelle per il dosaggio e tabelloni rivolti ai pazienti e ai loro caregiver. Inoltre, le raccomandazioni qui contenute saranno utilizzate per aggiornare altri documenti dell'OMS con funzione di guida per la salute dei bambini.

Sarebbe opportuno che l'aggiornamento delle linee guida fosse effettuato tra 4-5 anni. Tuttavia, viste le considerevoli risorse investite nel processo di sviluppo delle stesse e la carenza di studi nell'ambito

del dolore persistente nella popolazione pediatrica, non è possibile effettuare alcun aggiornamento significativo senza attuare l'agenda di ricerca allegata alle linee guida.

Il processo di sviluppo seguito per le linee guida è descritto nella Sezione A2.1 dell'Allegato 2, seguito dalle premesse che hanno portato alle raccomandazioni cliniche. Le premesse delle raccomandazioni sulla politica sanitaria sono presentate nell'Allegato 3. Le raccomandazioni si dividono essenzialmente in due livelli di forza, "forte" o "debole", e dovrebbero essere interpretate da pazienti, medici e autorità politiche come spiegato nel Riquadro 0.2.

Riquadro 0.1 Definizione della qualità dell'evidenza secondo il GRADE

- *Alta*: è probabile che ulteriori ricerche non cambino l'affidabilità della valutazione dell'effetto.
- *Moderata*: è probabile che ulteriori ricerche abbiano un impatto importante sull'affidabilità della valutazione dell'effetto e possano cambiare la valutazione stessa.
- *Bassa*: è molto probabile che ulteriori ricerche abbiano un impatto importante sull'affidabilità dell'effetto ed è probabile che cambino la valutazione.
- *Molto bassa*: qualsiasi valutazione dell'effetto è molto incerta.

Riquadro 0.2 Interpretazione di raccomandazioni forti e deboli

Le raccomandazioni forti possono essere interpretate come segue:

- **pazienti**: la maggior parte dei pazienti desidererebbe le azioni raccomandate e solo una piccola percentuale non le vorrebbe;
- **medici**: la maggior parte dei pazienti dovrebbe ricevere l'azione raccomandata e l'applicazione di tale raccomandazione è una misura di cura di alta qualità;
- **autorità politiche**: la raccomandazione può essere adottata come politica nella maggior parte delle situazioni e deve essere inequivocabilmente usata per la creazione di nuove politiche a vantaggio di pazienti.

Le raccomandazioni deboli possono essere interpretate come segue:

- **pazienti**: la maggior parte dei pazienti in questa situazione vorrebbe le indicazioni raccomandate, ma molti sarebbero contrari;
- **medici**: devono aiutare i pazienti a prendere una decisione coerente con i loro valori;
- **autorità politiche**: è necessario un dibattito sostanziale e il coinvolgimento delle parti interessate.

I profili farmacologici dei farmaci raccomandati come prima scelta erano estratti dal "WHO model formulary for children" (1) e adottati per l'utilizzo in bambini con dolore persistente causato da malattie interniste che. In modo simile i profili degli analgesici oppioidi per un sicuro cambiamento dell'oppiode (opioid switching) sono stati compilati seguendo gli stessi metodi usati dal "WHO model formulary for children".

Le raccomandazioni formulate su temi del Sistema Sanitario sono basate su esperienze pubblicate e non relativamente al trattamento del dolore nei Sistemi Sanitari, e la implementazione e la qualità di cura considerata per altre condizioni mediche (Capitolo 4, *Miglioramento dell'accesso al sollievo del dolore nei sistemi sanitari*, e Allegato 3, *Background alle raccomandazioni relative al Sistema Sanitario*). Queste raccomandazioni sono basate sulle opinioni degli esperti delle "Guidelines Development Group".

Prima di descrivere il trattamento farmacologico del dolore nel Capitolo 3, sono presentate: un'introduzione ai tipi di dolore e alla loro rilevanza per il trattamento (Capitolo 1) ed una introduzione per la valutazione del dolore nei bambini (Capitolo 2). In particolare una buona valutazione del dolore è essenziale per l'appropriato trattamento del dolore.

Potenziali conflitti di interesse e la loro gestione sono menzionati nell'Allegato 7, *Lista di contributi a questa pubblicazione*.

1

CLASSIFICAZIONE DEL DOLORE NEI BAMBINI

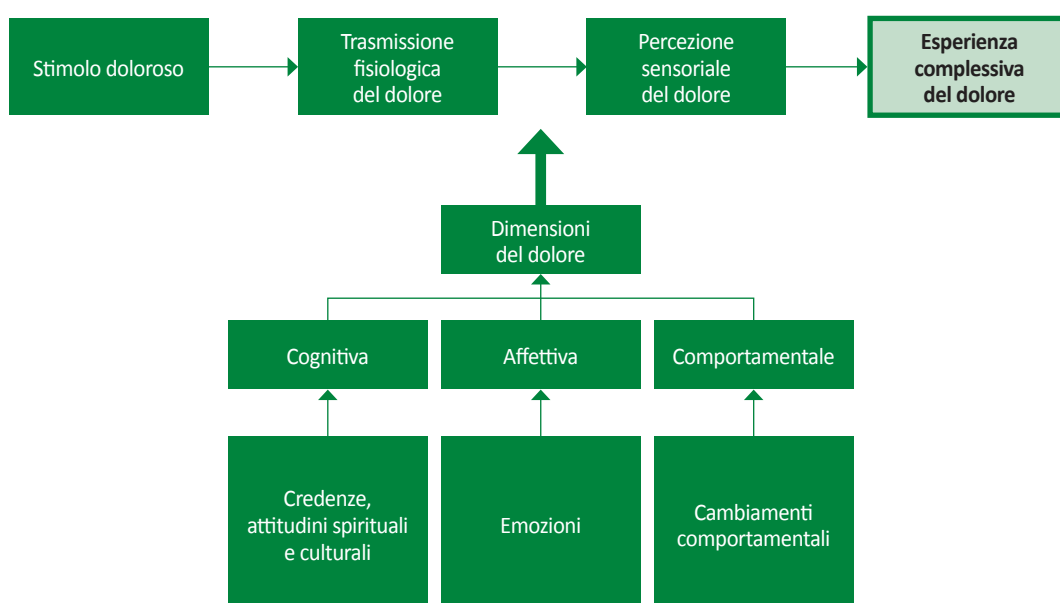
Questo capitolo presenta e spiega quattro sistemi di classificazione del dolore più comunemente usati. Di fatto esistono diversi sistemi di classificazione, ma nessuno di essi è stato adottato all'unanimità a livello internazionale. Questo capitolo consente di distinguere tra diversi termini usati per classificare il dolore e i diversi sistemi di classificazione a cui appartengono. Definisce inoltre quale sistema è rilevante per il trattamento clinico del dolore, identificando le cause più comuni di dolore in HIV/AIDS, cancro e anemia a cellule falciformi.

1.1 Introduzione alla classificazione del dolore

L'Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) definisce il dolore come “un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata a danno tissutale effettivo o potenziale, o descritta in termini di tale danno” (2). La definizione sottolinea la natura sia fisica che emotiva del dolore. Una nota aggiuntiva riguarda l'esperienza dolorosa nei bambini: “L'incapacità di comunicare verbalmente non nega la possibilità che un individuo provi dolore e abbia bisogno di un adeguato trattamento di sollievo dal dolore. Il dolore è sempre soggettivo” (3)

Il dolore è un fenomeno multidimensionale con componenti sensoriali, fisiologiche, cognitive, affettive, comportamentali e spirituali. Le emozioni (componente affettiva), le risposte comportamentali al dolore (componente comportamentale), le credenze, le attitudini, le attitudini spirituali e culturali al dolore e il controllo del dolore (componente cognitiva) alterano la modalità in cui l'esperienza dolorosa è vissuta (componente sensoriale) modificando la trasmissione dello stimolo doloroso (spiacevole) al cervello (componente fisiologica) (Figura 1.1).

Figura 1.1 Diagramma delle diverse dimensioni di dolore che modificano la trasmissione dello stimolo doloroso al cervello



I quattro **sistemi più comunemente usati** sono (4, 5):

- meccanismo patofisiologico del dolore (dolore nocicettivo o neuropatico)
- durata del dolore (dolore cronico o acuto, episodico intenso)
- causa (maligno o non maligno)
- localizzazione anatomica del dolore.

Alcune cause del dolore persistente nei bambini possono essere causate da (6):

1. **malattie croniche** come artrite, anemia a cellule falciformi e patologie reumatologiche costituiscono importanti cause di dolore muscolo-scheletrico, e condizioni croniche come malattie infiammatorie intestinali possono causare dolore addominale ricorrente.
2. **trauma, lesioni fisiche, termiche, elettriche e chimiche** (es. ustioni) possono causare dolore da arto fantasma o lombalgia.
3. **malattie potenzialmente fatali** e il relativo trattamento, come dolore simultaneo acuto e cronico oncologico e da HIV/AIDS.

Il dolore idiopatico non ha una causa identificabile. Esempi sono rappresentati dalla maggior parte delle cefalee e dal dolore addominale ricorrente.¹

Il dolore per condizioni patologiche specifiche, come cancro, HIV/AIDS e anemia a cellule falciformi, può essere classificato come misto acuto e/o cronico e può insorgere per le cause discusse nella Sezione 1.3.

1.2 Sistemi di classificazione del dolore

1.2.1 Classificazione patofisiologica

Vi sono due principali tipi di dolore, nocicettivo e neuropatico. La distinzione clinica tra i due è utile per il diverso approccio terapeutico.

Il dolore nocicettivo insorge quando il danno tissutale attiva specifici recettori del dolore chiamati nocicettori, che sono sensibili allo stimolo doloroso. I nocicettori possono rispondere a calore, freddo, vibrazione, stimolo tensivo e sostanze chimiche rilasciate dai tessuti in risposta a privazione di ossigeno, distruzione o infiammazione dei tessuti. Questo tipo di dolore si suddivide in *somatico* e *viscerale*, a seconda della localizzazione dei nocicettori attivati.

- **Il dolore somatico** è causato dall'attivazione dei nocicettori sui tessuti superficiali (cute, mucosa di cavo orale, naso, uretra, ano, ecc) oppure profondi, come ossa, articolazioni, muscoli o tessuto connettivo. Ad esempio, tagli e stiramenti che causano distruzione di tessuto producono dolore somatico superficiale, mentre i crampi muscolari, dovuti a scarsità di ossigeno, producono un profondo dolore somatico.
- **Il dolore viscerale** è causato dall'attivazione dei nocicettori localizzati nei visceri (organi interni del corpo inclusi in una cavità, come gli organi toracici e addominali). Può verificarsi in seguito ad infezione, distensione da fluidi o gas, tensione o compressione, solitamente per tumori solidi.

Il dolore neuropatico è causato da danni strutturali e disfunzioni delle cellule nervose nel sistema nervoso periferico o centrale (SNC) (7). Qualsiasi processo che causa danni alle strutture nervose, come quelli metabolico, traumatico, infettivo, ischemico, tossico o condizioni patologiche immuno-mediate,

¹ *Diversi tipi di cefalea possono colpire i bambini, come emicrania, tensione e cefalea a grappolo.*

possono risultare in dolore neuropatico. Quest'ultimo può essere causato anche da compressione dei nervi o da trasmissione anomala dei segnali dolorosi dal cervello o dalla colonna vertebrale.

Il dolore neuropatico può essere sia periferico (come diretta conseguenza di una lesione o di una patologia che colpisce il sistema nervoso periferico, il ganglio della radice dorsale o la radice dorsale) o centrale (come diretta conseguenza di una lesione o di una patologia dell'SNC). Tuttavia, non è sempre possibile una distinzione netta.

Il dolore neuropatico è stato studiato di rado nei bambini (compresi quelli al di sotto di un anno di età) e negli adolescenti. Le cause del dolore neuropatico periferico nei bambini sono rappresentate da lesioni al nervo, intrappolamento del nervo o compressione esterna dei nervi causata da qualunque lesione espansiva, come tumore o ascessi; danni nervosi causati da infezione HIV o dagli effetti tossici della terapia antiretrovirale (ART); tumori benigni del nervo, come neurofibroma o neuroma da cicatrice dopo trauma o intervento chirurgico; dolore da arto fantasma; infiltrazione tumorale del nervo; danno nervoso causato da trattamento oncologico (chemioterapia, radiazione).

Le cause del dolore neuropatico centrale possono essere dovute a lesione della colonna vertebrale. Inoltre, i bambini possono essere affetti da altre sindromi dolorose neuropatiche, come neuropatie periferiche degenerative congenite e neuropatie infiammatorie (come la sindrome di Guillain-Barré) (8, 9). Molte condizioni neuropatiche comunemente presenti negli adulti, come neuropatia diabetica, nevralgia postoperatoria e nevralgia trigeminale, sono rare nei bambini.

Il dolore neuropatico è associato a diversi tipi di disfunzione sensoriale, come definito nella Tabella 1.1.

Tabella 1.1 Caratteristiche sensoriali comuni suggestive di dolore neuropatico

| Disfunzione sensoriale | Definizione |
|------------------------|---|
| Allodinia | Dolore causato da uno stimolo che normalmente non provoca dolore. <i>Ad esempio, toccare delicatamente una zona provoca dolore intenso.</i> |
| Iperalgesia | Aumentata risposta dolorosa ad uno stimolo normalmente doloroso (tattile o termico; entrambi sono rari). L'iper-algesia al freddo è più frequente di quella al caldo. |
| Ipoalgesia | Ridotta risposta dolorosa ad uno stimolo normalmente doloroso (tattile o termico; entrambi sono rari). |
| Parestesia | Sensazione anormale conseguente ad uno stimolo solitamente non spiacevole, come formicolio, pizzicore o torpore. Può essere spontanea o provocata. |
| Disestesia | Sensazione spiacevole. Può essere spontanea o provocata. |
| Iperestesia | Aumentata sensibilità ad uno stimolo (tattile o termico; entrambi sono rari). |
| Ipoestesia | Ridotta sensibilità ad uno stimolo (tattile o termico; entrambi sono frequenti). |

Referenza: (7)

Dolore misto. Il dolore neuropatico può coesistere insieme al dolore nocicettivo. In alcune condizioni patologiche, i pazienti possono avere dolore misto che consiste in dolore somatico, viscerale e neuropatico insieme o separatamente in momenti diversi. I diversi meccanismi patofisiologici descritti sopra possono attivarsi insieme producendo un dolore misto. Esempi al riguardo sono rappresentati da danni tissutali e nervosi da trauma, ustioni (che coinvolgono la cute e le terminazioni nervose) e il cancro, che causa una compressione nervosa esterna tanto quanto danno ai nervi da infiltrazione.

1

2

3

4

La distinzione clinica tra dolore nocicettivo e neuropatico è basata sull'origine anatomica dello stimolo, sia esso ben localizzato o diffuso, e sul carattere del dolore (acuto, sordo, o urente), come descritto nella Tabella 1.2.

In alcune situazioni dolorose, i meccanismi patofisiologici del dolore non sono compresi a fondo e/o non possono essere dimostrati. Questo tipo di dolore è spesso erroneamente definito *psicogenico*. Benché sia noto che i fattori psicologici influenzino la percezione del dolore, il dolore puramente psicogenico è molto raro. I limiti della nostra conoscenza attuale e dei test diagnostici possono anche essere la ragione dell'incapacità a trovare la causa che lo origina. Si consiglia pertanto di utilizzare al suo posto il termine **idiopatico (10)**, tenendo così aperta la possibilità di diagnosticare un processo organico che può manifestarsi in una fase successiva o quando diventano disponibili strumenti diagnostici più sensibili.

Se non si trova una patologia fisica con esami clinici, test di laboratorio e studio di immagini, è più efficiente focalizzarsi sulla riabilitazione e ripristino della funzione che su indagini ripetute.

Tutti i pazienti con dolore devono essere trattati con tecniche farmacologiche e non farmacologiche, anche se la causa sottostante non è stata identificata. L'incapacità ad individuare la causa che l'ha originato non può essere un motivo per ritenere che il dolore sia simulato.

1.2.2 Classificazione basata sulla durata del dolore

Viene comunemente definito *acuto* un dolore di durata inferiore a 30 giorni, e *cronico* un dolore superiore a tre mesi. Tuttavia, tali definizioni sono arbitrarie e non sono essenziali per decidere le strategie di trattamento. I sintomi e le cause dei due tipi di dolore possono sovrapporsi e i fattori patofisiologici possono essere indipendenti dalla durata. La distinzione tra dolore acuto e cronico basata sulla durata può pertanto essere problematica.

Il dolore acuto compare improvvisamente, è percepito subito dopo una lesione, è di intensità severa, ma è solitamente di breve durata (4). Insorge in seguito a lesione tissutale che stimola i nocicettori e generalmente scompare quando la lesione guarisce.

Il dolore cronico è continuo o ricorrente e persiste oltre il normale periodo atteso di guarigione (3). Il dolore cronico può iniziare come dolore acuto e persistere per lunghi periodi o ripresentarsi a causa della persistenza dello stimolo doloroso o dell'aggravamento ripetuto di una lesione. Può anche insorgere e persistere in assenza di patofisiologia identificabile o di patologia cronica grave. Il dolore cronico può influenzare negativamente tutti gli aspetti della vita quotidiana, come le attività fisiche, la frequenza scolastica, il sonno, le interazioni familiari e le relazioni sociali, e può provocare angoscia, ansia, depressione, insonnia, fatica o cambiamenti di umore, come irritabilità e comportamento adattivo negativo. Poiché il dolore è il risultato dell'interazione di più fattori, nella valutazione delle caratteristiche cliniche del dolore deve essere preso in considerazione il bambino nel suo insieme. Per dare sollievo dal dolore può essere necessario un approccio olistico.

Il dolore episodico o ricorrente può verificarsi in modo intermittente per un lungo periodo di tempo e il bambino può non avvertire alcun dolore tra gli episodi. Gli episodi dolorosi possono variare per intensità, qualità e frequenza nel tempo e sono pertanto imprevedibili. Questo tipo di dolore può essere indistinguibile dal dolore acuto ricorrente, ma può avere un impatto più grave sul benessere fisico e psicosociale del bambino. Gli esempi di questo tipo di dolore comprendono emicrania, dolore episodico per anemia a cellule falciformi e dolore addominale ricorrente. Il dolore persistente e quello ricorrente possono coesistere, specialmente in presenza di anemia a cellule falciformi.

Il dolore episodico intenso (“breakthrough pain”) è caratterizzato da un aumento temporaneo della severità del dolore al di sopra di un livello basale di dolore pre-esistente, ad esempio nel caso in cui il bambino stia assumendo farmaci contro il dolore e abbia un buon controllo dello stesso con un regime analgesico stabile e improvvisamente sviluppi una esacerbazione acuta del dolore. Si presenta solitamente in modo improvviso, con intensità severa e di breve durata. Un certo numero di episodi di dolore episodico intenso possono verificarsi quotidianamente. È una caratteristica nota del dolore oncologico, ma si verifica anche in condizioni dolorose non maligne (11, 12). Il dolore episodico intenso può verificarsi in modo inaspettato e indipendente da qualsiasi stimolo, ad esempio in assenza di un evento che lo precede o di un fattore ovvio precipitante.

Il dolore incidente o il dolore dovuto a movimento ha una causa identificabile. Il dolore può essere indotto da semplici movimenti, come la camminata, o da movimenti fisici che lo acuiscono, come sollevare un peso, tossire o urinare. Anche le procedure diagnostiche o terapeutiche possono causare un dolore incidente.

Il dolore da fine dose si ha quando il livello ematico del farmaco scende al di sotto del livello analgesico minimo di efficacia verso la fine di un intervallo di dosaggio.

Il termine “dolore persistente” è utilizzato nelle presenti linee guida per indicare un dolore di lunga durata legato ad una patologia cronica grave, ad esempio il dolore associato a infezioni gravi (come l’HIV), cancro, dolore neuropatico cronico (ad es. conseguente ad amputazione) e infine a dolore episodico, come la crisi da anemia a cellule falciformi.

1.2.3 Classificazione eziologica

La classificazione eziologica non ha molta rilevanza ai fini del meccanismo e del trattamento del dolore nei bambini, dal momento che la classificazione è comunemente basata sul tipo di malattia che lo provoca, *maligna o non maligna*.

1.2.4 Classificazione anatomica

Il dolore è spesso classificato in base alla localizzazione corporea (come testa, schiena o collo) o alla funzione anatomica del tessuto colpito (ad es. miofasciale, reumatico, scheletrico, neurologico e vascolare). Tuttavia, la localizzazione e la funzione indicano solo la dimensione fisica e non prendono in considerazione il meccanismo sottostante (13). Per questo motivo, benché la classificazione anatomica possa essere utile per diverse diagnosi, non offre un modello per il trattamento clinico del dolore.

1

2

3

4

Tabella 1.2 Caratteristiche di differenziazione clinica di dolore nocicettivo e neuropatico

| Tipo di dolore | Origine dello stimolo | Localizzazione | Carattere | Riferimento e radiazione del dolore/ disfunzione sensoriale | Esempi |
|---|---|---|---|---|---|
| Dolore nocicettivo Dolore somatico superficiale | Origina dai nocicettori della cute, mucosa della bocca, naso, uretra, ano, ecc. Lo stimolo nocicettivo è evidente. | Ben localizzato | Solitamente acuto con possibile bruciore e prurito. | Nessuno | <ul style="list-style-type: none"> • accessi • dolore post-operatorio da incisione chirurgica • trauma superficiale • ustione superficiale |
| Dolore nocicettivo Dolore somatico profondo | Origina dai nocicettori nelle ossa, articolazioni, muscoli e tessuto connettivo. Lo stimolo nocicettivo è evidente. | Solitamente ben localizzato con dolorabilità alla palpazione. | Solitamente sordo, con indolenzimento o lancinante. | In alcuni casi il dolore è riferito alla cute sovrastante. Non associato a disfunzione sensoriale. | <ul style="list-style-type: none"> • dolore osseo da metastasi • fratture • crampi muscolari • episodi di vaso-occlusione nell'anemia falciforme |
| Dolore nocicettivo Dolore viscerale | Origina dai nocicettori degli organi interni, come fegato, pancreas, pleura e peritoneo. | Difficilmente localizzato, diffuso. La palpazione della zona sovrastante può suscitare un concomitante dolore somatico. | Solitamente vago, sordo, con indolenzimento, crampi, tensione, pressione profonda, spasmi, contrazioni o coliche. Sono spesso presenti nausea, sudorazione ed emesi. | In alcuni casi il dolore cutaneo riferito è trasmesso dalle stesse radici sensitive connesse all'organo malato. Può esserci radiazione del dolore viscerale, ma non con distribuzione nervosa diretta. Nessuna disfunzione sensoriale associata. | <ul style="list-style-type: none"> • dolore da acida gastrica o stipsi • dolore dovuto a stiramento della capsula glissoniana da metastasi epatiche, stiramento della pleura dovuto a pleurite, come in caso di polmonite o tubercolosi |
| Dolore neuropatico | È generato in diversi punti e non sempre dipende dallo stimolo. | Dolore difficilmente localizzato, diffuso in un'area di disfunzione sensoriale corrispondente all'area di distribuzione anatomica della trasmissione nervosa. | Difficile da descrivere; viene indicato con parole diverse: <ul style="list-style-type: none"> • bruciore, pizzicore, dolore pungente; • acuto o a scosse. Il dolore può essere persistente o ricorrente. | Il dolore neuropatico è percepito all'interno del territorio di innervazione del nervo danneggiato. Possono esserci radiazioni anormali. Il dolore è associato ad una disfunzione sensoriale (disestesia, ipoestesia, iperestesia e allodinia). | <ul style="list-style-type: none"> • dolore neuropatico centrale dovuto a lesione del midollo spinale in seguito a trauma o tumore • neuropatia periferica dolorosa dovuta ad HIV/AIDS, cancro o dolore per trattamento anticancro (es. chemioterapia con vincristina) • dolore da arto fantasma |

Fonti: adattato da (7, 8, 14, 15)

1.3 Cause e classificazione del dolore associato a patologie specifiche

1.3.1 Cause e tipi di dolore nei bambini con HIV/AIDS

I tipi di dolore che colpiscono comunemente i bambini affetti da HIV includono cefalea, dolore della cavità orale, dolore addominale, dolore neuromuscolare, dolore toracico, otalgie, odinofagia (dolore durante la deglutizione), mialgia e artralgia (16, 17). Nei bambini più grandi, il tipo di dolore dipende spesso dalla fase clinica dell'infezione. Nell'HIV iniziale, il dolore è conseguenza delle patologie opportunistiche ed è quindi di natura somatica e transitoria. In stadio più avanzato, il dolore somatico è ancora presente, ma ad esso si aggiunge il dolore neuropatico, ovvero causato da neuropatia e mielopatia periferiche.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha fornito dei criteri di stadiazione clinica pediatrica per bambini affetti da HIV. Ci sono quattro stadi clinici basati sui sintomi, che possono essere usati per guidare le decisioni mediche (18):

- Stadio I: linfadenopatia asintomatica o persistente e generalizzata;
- Stadio II: manifestazioni mucocutanee, herpes zoster e infezioni ricorrenti del tratto respiratorio superiore;
- Stadio III: diarrea persistente inspiegabile, febbre persistente inspiegabile, candida orale, tubercolosi linfonodale, tubercolosi polmonare e grave infezione batterica (ad es. polmonite);
- Stadio IV: grave deperimento inspiegabile o grave malnutrizione, gravi infezioni batteriche ricorrenti e tubercolosi extrapolmonare.

I bambini con HIV/AIDS soffrono di dolore nel corso della malattia. Il dolore legato alla malattia può essere provocato da condizioni patologiche infettive o non infettive e può essere acuto o cronico. Il dolore associato ad infezioni opportunistiche (ad es. polmonite, meningite, gastroenterite) dovrebbe essere considerato, così come il trattamento del dolore mediante diverse procedure. Inoltre, la selezione delle opzioni terapeutiche deve tener conto dei problemi legati all'interazione tra farmaci. Qui sotto riportiamo un riassunto dei tipi di dolore in pazienti con HIV/AIDS caratterizzato da sintomi ed eziologia associati alla localizzazione (16, 19).

Cause del dolore acuto in HIV/AIDS

- *Dolore della cavità orale*: ulcere aftose, infezioni orali dovute a candida (macchie bianche o piaghe arrossate), herpes (vesciche), e citomegalovirus possono causare disfagia e dolore, che può essere localizzato su lingua, gengive, labbra o palato. Possono essere associati diarrea e vomito. Il dolore della cavità orale a sua volta causa una riduzione dell'introito orale, maggior perdita di peso, malnutrizione, mancanza di crescita e aggravamento della sindrome da deperimento (descritta sotto). In casi avanzati di candidosi, l'infezione può estendersi all'esofago causando dolore, specialmente alla deglutizione.
- *Il dolore addominale* può essere causato da infezione intestinale, infezione del tratto urinario, pancreatite, epatite e colite. Diarrea e vomito sono comunemente associati al dolore addominale. Il dolore da crampo o episodico è spesso presente in caso di infezione od ostruzione intestinale (ad es. secondaria all'infiammazione). I bambini con HIV possono anche sviluppare sepsi addominale e presentare un addome acuto quando il dolore è continuo, intenso e aggravato dal movimento.
- *La cefalea* può essere dovuta a sinusite, meningite o encefalite. I bambini con HIV presentano anche cause non infettive di cefalea, come cefalea tensiva ed emicrania. Le infezioni del sistema nervoso centrale possono dare origine a febbre, attacchi epilettici e variabilità di coscienza insieme a dolore.
- *Il dolore neurologico e neuromuscolare* è comune nel caso di encefalopatia statica e progressiva, specialmente in presenza di ipertonicità, spasticità e spasmi muscolari. Miopatia ed herpes zoster sono cause importanti del dolore neurologico o neuromuscolare.

1

2

3

4

- *Il dolore all'orecchio* può essere causato da infezione dell'orecchio medio (otite media) o del canale uditivo (otite esterna).
- *Il dolore cutaneo causato da ulcerazioni ed eruzioni cutanee* può essere causato da infezioni (virali, batteriche o fungine) e può essere acuto o cronico. La varicella e l'herpes simplex causano vesciche che possono provocare bruciore e prurito. Il dolore cutaneo può anche essere causato da cellulite acuta.
- *Dolore toracico*: la polmonite e la tubercolosi polmonare accompagnate da distress respiratorio grave e tosse possono causare dolore e distress.
- *Dolore generalizzato*: alcuni bambini con HIV lamentano un dolore generalizzato senza una precisa localizzazione. Solitamente questo tipo di dolore è presente in bambini gravemente ammalati.
- *Gli effetti collaterali della terapia antiretrovirale (ART)*, come la diarrea, possono provocare complicazioni dolorose, come dermatite da pannolino. Gli effetti collaterali legati ai farmaci comprendono dolore muscolare (zidovudina), cefalea (efavirenz) e dolore addominale (stavudina).

Cause del dolore persistente in HIV/AIDS

- *Dolore neuropatico*: neuropatia periferica dovuta a lesioni dei nervi dall'HIV ed effetti collaterali dell'ART, descritti come fastidio, bruciore o intorpidimento. In particolare, gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, in particolare stavudina e didanosina, sono associati alla neuropatia (20). L'infezione da herpes zoster può causare dolore severo dopo la guarigione delle vesciche dovuto a neuropatia (nevralgia postherpetica).
- *La sindrome da deperimento* può essere associata alla diarrea cronica (che contribuisce ad ulcerazione di glutei e crampi), ulcerazione di bocca e gola, affaticamento, febbre e debolezza (che amplificano l'esperienza dolorosa) depressione, dolore muscoloscheletrico, dolore addominale e neuropatia secondaria a deficienza nutrizionale.

1.3.2 Cause e tipi di dolore nei bambini con cancro

Nei paesi sviluppati, la maggior parte del dolore da cancro nei bambini è legato alle procedure diagnostiche e terapeutiche e al trattamento. Il dolore correlato al tumore spesso compare alla diagnosi, in particolare quando la malattia recidiva, e anche quando il cancro del bambino è resistente al trattamento. Nei paesi in via di sviluppo, in cui un elevato numero di bambini colpiti da cancro si presenta ad uno stadio avanzato e pochi hanno accesso a chemioterapia o radioterapia, il dolore oncologico è spesso causato dal progredire della malattia stessa (21).

La massa cancerogena può produrre dolore tramite distensione, compressione o infiltrazione dei tessuti. Anche l'infiammazione dovuta ad infezione, necrosi od ostruzione può causare dolore. La classificazione del dolore oncologico presenta un'unica difficoltà dovuta alla complessità del dolore da cancro in termini di varietà dei meccanismi patofisiologici e delle sindromi dolorose, e alla necessità di fornire informazioni sulla prognosi e sui risultati del trattamento. Il dolore legato al cancro può essere acuto o cronico (21–23).

Cause del dolore acuto nei bambini con cancro

Il dolore oncologico acuto può essere causato da invasione diretta del tumore delle strutture anatomiche, e risultando in dolore da pressione, distensione, infiammazione, ostruzione e compressione del tessuto nervoso. Il dolore acuto è legato anche a procedure diagnostiche o terapeutiche, come aspirazione del midollo osseo e puntura lombare. Il dolore incidente per cause non inerenti o per patologie concomitanti può anche verificarsi in bambini con cancro. La compressione midollare metastatica può causare dolore dorsale acuto e il tumore metastatico al cervello può causare cefalea di intensità severa. Anche la mucosite conseguente a chemioterapia o radioterapia è causa frequente di dolore nei bambini con il cancro.

Cause del dolore persistente nei bambini con cancro

Il dolore cronico può essere causato dalla crescita stessa del tumore oppure da diverse procedure oncologiche diagnostiche o terapeutiche, come amputazione degli arti o chemioterapia. I comuni tumori maligni dell'infanzia, come leucemia, linfoma, sarcoma osseo e neuroblastoma, possono provocare dolore ad ossa e articolazioni. La leucemia, i tumori cerebrali e il linfoma possono causare cefalea. // *dolore neuropatico* è causato da lesioni del sistema nervoso conseguenti alla compressione o all'infiltrazione nervosa o del midollo spinale da parte del tumore, oppure a danni causati dal trattamento (chemioterapia, radioterapia). Questo tipo di dolore è spesso di intensità e solitamente descritto come bruciore, formicolio, fitte o scosse.

1.3.3 Cause e tipi di dolore nei bambini con anemia a cellule falciformi

L'anemia a cellule falciformi (SCD) è una malattia genetica caratterizzata dalla presenza anomala di emoglobina (emoglobina S) nei globuli rossi. Il termine "malattia a cellule falciformi" è generalmente usato per descrivere tutte le condizioni associate al fenomeno dei globuli rossi falciformi, mentre il termine "anemia a cellule falciformi" è solitamente usato per descrivere l'omozigosi per emoglobina S (HbS). Escluso quest'ultimo caso, la malattia può essere causata da diverse altre condizioni genetiche, come eterozigosi composta per HbS ed emoglobina anomala (ad es. emoglobina falciforme) o HbS-beta-talassemia. Tutte queste condizioni possono avere diversi livelli di gravità a seconda del difetto genetico che le origina e dei fattori genetici che interagiscono. Gli individui che sono eterozigoti per HbS (tratto falciforme) sono solitamente asintomatici. La presenza di HbS rende rigidi i globuli rossi, che assumono la forma di una mezzaluna (ovvero a falce). Quando un numero elevato di globuli rossi falciformi si accumula, impedisce il flusso sanguigno, con conseguenti crisi o episodi o crisi dolorose di vaso-occlusione. L'ischemia risultante provoca danni ai tessuti e necrosi cellulare, causando dolore nocicettivo. Il dolore può avere origine da diverse fonti (ad es. muscoloscheletrica o viscerale) e i bambini e gli adolescenti soffrono di dolore sia persistente che episodico (spesso definito come dolore acuto) (24, 25).

Il dolore da SDC episodico (acuto) si verifica in caso di episodi di vaso-occlusione acuta ("crisi da cellule falciformi"). Gli episodi dolorosi sono localizzati più comunemente in braccia, gambe, addome, petto e schiena. I bambini descrivono il dolore associato ad SCD come un indolenzimento, stancante e fastidioso. I bambini affetti da SCD possono provare dolore fin dai 6–12 mesi di età. In media il dolore persiste per quattro o cinque giorni, sebbene gli episodi prolungati possano durare fino a tre settimane. Uno degli aspetti più debilitanti degli episodi di vaso-occlusione è la loro natura imprevedibile in termini di frequenza, intensità, zone colpite e durata del dolore (25). Si ritiene che gli episodi di vaso-occlusione siano scatenati da varie condizioni ambientali e psicologiche, come elevata altitudine, temperature estreme, infezioni, disidratazione, stress e fatica (26). Gli episodi dolorosi che colpiscono i bambini affetti da SCD spesso interferiscono con le loro attività intellettuali, come la frequenza scolastica e lo svolgimento dei compiti, con la vita sociale, come la partecipazione ad attività con gli altri componenti della famiglia e i compagni, e infine con la qualità e la quantità del sonno.

Il dolore persistente da SCD è più comune negli adulti rispetto ai bambini, ed è più comune negli adolescenti rispetto ai bambini piccoli. La necrosi avascolare causata da scarsa ossigenazione sanguigna può provocare dolore cronico in arti e articolazioni. La scarsa circolazione può portare ad ulcere croniche nelle gambe. Inoltre, il crollo vertebrale può essere la fonte del dolore dorsale cronico. Poiché la frequenza e la severità del dolore cronico aumentano nei bambini con SCD, a volte possono verificarsi periodi di inadeguate capacità di far fronte alla situazione, ridotte relazioni sociali e aggravamento del dolore (27).

1

2

3

4

2

VALUTAZIONE DEL DOLORE PERSISTENTE NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA

Una gestione ottimale del dolore inizia con una valutazione accurata e completa. La valutazione del dolore consente ai professionisti sanitari di trattare il dolore ed evitare sofferenze inutili. Dovrebbe essere svolta ad intervalli regolari, perché il processo patologico e i fattori che lo influenzano cambiano nel tempo ed una valutazione regolare consente di misurare l'efficacia delle diverse strategie terapeutiche di sollievo dal dolore. Il processo di valutazione del dolore coinvolge il bambino, i genitori o i caregivers ed i professionisti sanitari.

La valutazione del dolore deve essere integrata in tutte le cure cliniche. Il modo in cui un bambino percepisce dolore è il risultato di fattori biologici, psicologici, sociali, culturali e spirituali. È pertanto necessario un approccio globale alla valutazione del dolore.

2.1 Esame clinico: anamnesi del dolore ed esame obiettivo

La valutazione iniziale di un bambino che riporta o presenta segni comportamentali comprende un'anamnesi dettagliata del dolore, una valutazione fisica, la diagnosi delle cause e la misurazione della severità del dolore usando uno strumento appropriato all'età del bambino. La valutazione del dolore implica di avere informazioni circa la localizzazione, la durata e le caratteristiche, nonché l'impatto del dolore persistente sui diversi aspetti della vita di un bambino, come il sonno, le emozioni, le relazioni, lo sviluppo e le funzioni fisiche (28) (Vedere il Riquadro 2.1 in basso). Il professionista sanitario deve cercare di capire l'associazione del dolore ad eventuali fattori scatenanti chiedendo quali sono i fattori che lo aggravano e quelli che danno sollievo. Il professionista sanitario deve chiedere quali trattamenti per la gestione del dolore sono stati precedentemente utilizzati e quanto sono stati efficaci.

In seguito a tale valutazione, può essere formulato ed attuato insieme al caregiver primario del bambino un piano dettagliato di gestione del dolore, che comprende interventi farmacologici e non farmacologici. La misurazione del dolore deve essere eseguita ad intervalli regolari durante l'attuazione del piano di gestione del dolore. Ciò consente di misurare il cambiamento della intensità del dolore nel tempo e di valutare l'adeguatezza e l'efficacia del trattamento scelto, rendendo possibili eventuali adattamenti se necessari. L'algoritmo della Figura 2.1 descrive questi elementi e la loro relazione reciproca.

Il processo deve comprendere una valutazione del livello di sviluppo cognitivo del bambino e informazioni sul suo comportamento abituale quando non è afflitto da dolore. La valutazione può essere problematica nei bambini preverbalmente e in quelli fisicamente sottosviluppati a causa di malnutrizione e malattie.

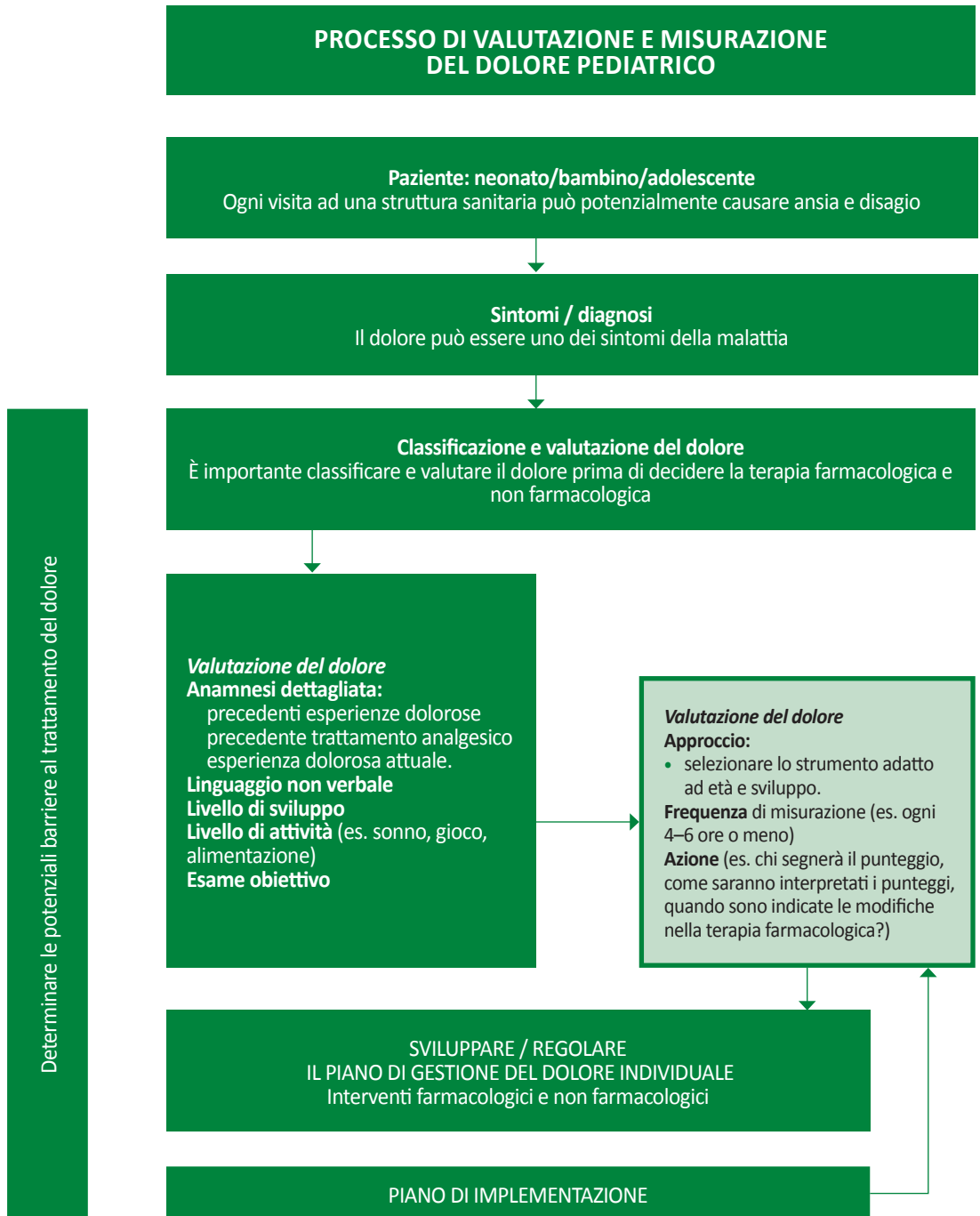
1

2

3

4

Figura 2.1 Algoritmo sulla valutazione del dolore nella popolazione pediatrica



Riquadro 2.1 Riassunto delle domande del professionista sanitario durante la valutazione clinica

- Quali parole usano il bambino e la famiglia per descrivere il dolore?
- Quali espressioni verbali e comportamentali usa il bambino per esprimere dolore?
- Cosa fanno i genitori e/o i caregiver quando il bambino ha dolore?
- Cosa non fanno i genitori e/o i caregiver quando il bambino non ha dolore?
- Cosa funziona meglio per ridurre il dolore?
- Dove è il dolore e quali sono le caratteristiche (sito, severità, tipo di dolore descritto dal bambino/genitore, ad es. acuto, puntorio, pulsante, urente, scosse, indolenzimento)?
- Com'è iniziato il dolore che sta provando (in modo improvviso o graduale)?
- Da quanto tempo è presente il dolore (durata dalla comparsa)?
- Dove è localizzato (uno o più siti)?
- Il dolore disturba il sonno o lo stato emotivo del bambino?
- Il dolore limita la capacità del bambino di svolgere normali attività fisiche (stare seduto, in piedi, camminare, correre)?
- Il dolore limita la capacità/volontà del bambino di interagire con gli altri e la capacità di giocare?

È fondamentale svolgere un esame obiettivo completo e ogni zona dolente deve essere attentamente valutata. Durante la valutazione, l'esaminatore deve osservare attentamente eventuali reazioni del bambino, come smorfie facciali, rigidità addominale, flessione involontaria ed emissioni sonore, possibili indicatori di dolore. Qualsiasi variazione delle normali funzioni fisiche causate da dolore deve essere valutata.

Le informazioni raccolte dall'anamnesi e dall'esame obiettivo aiuteranno ad identificare una diagnosi differenziale della causa(e) di dolore e possono guidare la scelta di indagini di laboratorio e radiologiche per confermare la diagnosi, se non ancora stabilita.

2.2 Espressioni di dolore nel bambino e misure adeguate di valutazione

L'espressione del dolore dipende dall'età del bambino, dallo sviluppo cognitivo e dal contesto socio-culturale, ed è importante prestare particolare attenzione allo sviluppo di variazioni in qualsiasi manifestazione comportamentale del dolore.

I bambini piccoli solitamente utilizzano parole semplici che hanno appreso dai genitori per esprimere il dolore (come "ahi"), magari indicando il punto dolente del corpo. La capacità di spiegare la presenza del dolore verbalmente emerge tra i due e i quattro anni. Gradualmente, imparano a distinguere tre livelli di dolore, come "poco", "abbastanza" e "molto". Entro i cinque anni, i bambini sono in grado di descrivere il dolore e definirne l'intensità. A sei anni, possono chiaramente distinguere i livelli di intensità del dolore. Tra i sette e i dieci anni possono spiegare perché fa male (29).

Nei bambini che non sanno parlare, la descrizione del dolore è affidata a genitori e/o caregiver (30, 31). I genitori solitamente conoscono la risposta comportamentale al dolore tipica del loro bambino, che può quindi essere inclusa nella valutazione del dolore. L'**osservazione del comportamento** in relazione al dolore è un valido approccio per la valutazione del dolore nei bambini al di sotto dei tre anni e in quelli con limitate capacità verbali e cognitive. Queste risposte comportamentali possono variare a seconda che il dolore sia acuto o persistente.

1

2

3

4

I **principali indicatori comportamentali del dolore acuto** sono:

- espressione facciale
- movimento e postura corporea
- inconsolabilità
- pianto
- lamento.

Queste risposte comportamentali possono essere ridotte nel dolore persistente, eccetto durante l'esacerbazione acuta. Il **comportamento nei bambini con dolore cronico** può comprendere (32):

- postura anomala
- paura di essere mosso
- mancanza di espressione facciale
- mancanza di interesse verso ciò che li circonda
- eccessiva tranquillità
- maggiore irritabilità
- tono dell'umore depresso
- disturbi del sonno
- ira
- variazioni nell'appetito
- rendimento scolastico scarso.

Tuttavia, i bambini possono anche non presentare nessuno dei segnali attesi. Possono negare il dolore per paura di trattamenti più dolorosi, possono ad esempio avere paura delle iniezioni. L'assenza di questi segni non significa assenza di dolore e occorre pertanto assicurarsi di non sottostimarli.

I caregiver sono spesso la prima fonte di informazione, specialmente per i **bambini preverbali**, poiché sono a conoscenza delle loro precedenti esperienze di dolore e del comportamento ad esso legato. Inoltre, il loro comportamento, le loro credenze e percezioni possono avere un impatto significativo sulla risposta dei bambini al dolore (33). Anche gli approcci usati da genitori e caregiver per consolare il bambino, come cullare, rassicurare fisicamente e verbalmente, devono essere presi in considerazione quando si osserva il comportamento anomalo.

L'espressione del dolore può essere molto diversa nei **bambini con grave malnutrizione**, che sono spesso sotto-stimolati e hanno uno sviluppo ritardato a causa della malnutrizione stessa e/o di condizioni croniche concomitanti. Questi bambini spesso reagiscono in modo diverso al dolore rispetto a quelli ben nutriti. I bambini denutriti possono non esprimere dolore con l'espressione facciale e il pianto, ma possono piagnucolare o lamentarsi debolmente e avere risposte fisiche limitate a causa di sottosviluppo e apatia (16).

2.3 Documentazione del dolore: uso di strumenti di misurazione

Sono stati sviluppati numerosi strumenti per la misurazione del dolore al fine di valutarne e documentarne la presenza nei bambini. Sussiste la necessità di riconoscere, valutare, misurare e monitorare il dolore e le strategie per controllarlo utilizzando strumenti appropriati all'età, alla cultura e alle condizioni del bambino. Sono stati sviluppati anche strumenti per valutare il dolore in bambini che non sono in grado di parlare o con difficoltà cognitive. Un certo livello di valutazione è sempre possibile, anche in bambini in condizioni critiche o con alterazioni cognitive.

È importante selezionare strumenti psicometricamente validati, specifici per la popolazione pediatrica e per il dolore persistente. Non esiste un solo strumento per misurare l'intensità del dolore indicato per tutte le età e tutti i tipi di dolore. La maggior parte di essi è stata sviluppata e convalidata per il dolore acuto. L'evidenza presentata in questa sezione consiste fondamentalmente in indagini sistematiche svolte dalla Paediatric Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (Ped-IMMPACT) e dalla Society of Pediatric Psychology Pain Assessment Task Force (SPP-ATF) (32, 34–38).

Gli strumenti più comuni per la misurazione del dolore, le **scale di intensità del dolore**, si basano sulla capacità di quantificare il dolore. Utilizzano spesso l'idea del conteggio. La severità del dolore può essere determinata insegnando ai bambini ad utilizzare una scala quantitativa. Gli strumenti pratici che utilizzano la quantificazione e il conteggio sono adeguati ai bambini di tutte le culture. La capacità di quantificare e contare dipende dall'età e dal livello di sviluppo del bambino (39, 40). Le seguenti scale per l'autovalutazione del dolore (*Faces Pain Scale-Revised*, *Poker Chip Tool*, *Scala analogica visuale (VAS)*, *la Ducher Photographic* e *Scala numerica (NRS)*) sono state raccomandate per misurare l'intensità del dolore nei bambini con dolore acuto e persistente sia dai revisori della Ped-IMMPACT, che della SPP-ATF. La Tabella 2.1 fornisce informazioni complete su tali strumenti con indicazione della fascia di età a cui si applicano. Questi diversi strumenti sono validati per la misurazione dell'intensità del dolore nei bambini al di sopra dei tre-quattro anni o oltre gli otto anni.

Tabella 2.1 Elenco degli strumenti di misurazione autovalutativi dell'intensità del dolore

| Strumento e acronimo (riferimento originale) | Range di età applicabile e metodo | Commenti (punti forti, debolezze e limiti, validazione culturale) | Lingua | Facilità di utilizzo | Disponibilità, costo, fonte |
|--|---|---|---------------------------------------|---|---|
| Faces Pain Scale-Revised (FPS-R) (41) | 4–12 anni – autovalutazione del bambino | Le facce sono disegni lineari senza distinzioni etniche, e hanno espressioni che vanno da neutrale ad una di dolore intenso, ma senza lacrime. Semplice e veloce da usare, richiede istruzioni minime. | Disponibile in 47 lingue | Facile da somministrare e registrare, prontamente riproducibile con fotocopie. | Le traduzioni sono disponibili gratuitamente su: http://www.iasp-pain.org/fpsr/ |
| Pieces of Hurt tool/Poker Chip tool (42) | 3–12 anni – autovalutazione del bambino | Basato su una scala di valutazione ordinale concreta. Richiede conferma che la capacità di distinguere la dimensione sia sviluppata nei bambini. Il punto debole è rappresentato dal dover pulire i gettoni dopo l'uso, dalla possibilità di perderli e dal numero limitato di opzioni di risposta (0–4). Ridotta evidenza di affidabilità e validità nei bambini in età prescolare tra i 3 e i 4 anni. | Arabo, inglese, spagnolo, thailandese | Semplice e veloce da usare, richiede istruzioni minime, è facilmente riproducibile, trasportabile e disinfettabile. | Istruzioni in inglese disponibili su: http://painresearch.utah.edu/cancerpain/ch14.html |

1

2

3

4

| Strumento e acronimo (riferimento originale) | Range di età applicabile e metodo | Commenti (punti forti, debolezze e limiti, validazione culturale) | Lingua | Facilità di utilizzo | Disponibilità, costo, fonte |
|---|---|---|---|---|---|
| Scala analogica visuale (VAS) (43) | Al di sopra degli 8 anni – autovalutazione del bambino | Sensibile ai cambiamenti, mette in relazione in modo significativo la valutazione del dolore riportata dai bambini, dai loro genitori e/o caregivers. L'autovalutazione retrospettiva presenta più difficoltà a ricordare, richiede un maggior grado di astrazione per indicare, su una riga, le diverse espressioni verbali per la variazione dell'intensità del dolore e del fastidio. | Cinese, inglese, francese, italiano, principali lingue nigeriane (hausa, igbo, yoruba) (44), portoghese, spagnolo | Facile da somministrare e registrare, prontamente riproducibile, ma le fotocopie possono alterare la scala aumentando o riducendo la lunghezza della riga. | Disponibili gratuitamente su: http://www.painpartnersagainstpain.com/printouts/A7012AS1.pdf |
| (a) The Oucher Photographic (b) 0–10 Scala numerica (45) | (a) 3–12 anni (b) al di sopra degli 8 anni - autovalutazione del bambino | (a) Scala fotografica a colori del viso di un bambino con diverse espressioni di dolore per bambini più piccoli e scala di valutazione numerica (NRS) 0–10 per bambini più grandi. Sono presenti quattro versioni della scala fotografica: bambino afro-americano, asiatico, caucasico, ispanico. (b) La NRS può essere gestita verbalmente chiedendo al bambino di valutare il suo livello di dolore su una scala da 0 a 10, in cui 0 indica nessun dolore e 10 il massimo del dolore. | Inglese | Semplice da usare. (a) La Oucher photographic NRS richiede costose stampe a colori. (b) La NRS può essere gestita verbalmente senza materiale stampato. | Disponibile su: (a) http://www.oucher.org/differences.html (b) http://pain-consortium.nih.gov/pain_scales/NumericRatingScale.pdf |

Gli strumenti che misurano il dolore nei bambini incapaci di parlare e con alterazioni cognitive quantificano e valutano i segni comportamentali. Attualmente, tutti gli strumenti di osservazione per misurare il comportamento sono stati sviluppati per il dolore acuto legato a procedure diagnostiche come aspirazione del midollo osseo, puntura lombare e dolore post-operatorio.

Nessuno strumento validato può essere di supporto nella misurazione del dolore persistente (32, 46–48). Nei bambini preverbali o con alterazioni cognitive, vi è anche variabilità nell'espressione di dolore, che può essere influenzata dalla malattia e dalle condizioni del bambino, come la malnutrizione. Il bambino deve essere osservato per riconoscere comportamenti che esprimono dolore.

Devono essere valutati con regolarità il dolore iniziale del bambino e la sua risposta agli interventi, quando vi sono cambiamenti nelle condizioni cliniche, nuove segnalazioni di dolore, aumentati livelli di dolore o cambiamenti nell'attività del bambino. Le terapie per il controllo del dolore devono essere adattate di conseguenza. Nei bambini con dolore persistente stabile, la valutazione deve essere effettuata con regolarità e a intervalli più brevi. Le misure devono essere registrate nel tempo nella cartella clinica del bambino o dai caregiver su un diario.

In aggiunta alla misurazione dell'intensità del dolore, è importante registrare la sua localizzazione, le caratteristiche, la comparsa e la durata. Ci sono condizioni in cui l'intensità del dolore cambia non solo nel tempo, ma anche per localizzazione e caratteristiche. In questi casi gli strumenti che misurano tutte queste dimensioni si rivelano più appropriati della sola misurazione dell'intensità, come nel caso delle crisi vaso-occlusive della anemia a cellule falciformi (Riquadro 2.2) (49).

Riquadro 2.2 Valutazione multidimensionale del dolore episodico nel bambino con anemia a cellule falciformi

Il controllo del dolore nei bambini con episodi vaso-occlusivi da anemia a cellule falciformi richiede frequenti valutazioni sistematiche con adattamenti continui del trattamento farmacologico. Uno degli aspetti più debilitanti delle crisi vaso-occlusive è la loro natura imprevedibile in termini di frequenza, intensità, siti interessati e durata del dolore. Tutti questi aspetti del dolore devono essere valutati nei bambini con anemia a cellule falciformi (25). Il dolore causato da tale patologia è complesso e la valutazione numerica della sua intensità non può adeguatamente considerare le sue caratteristiche. Il dolore da anemia a cellule falciformi varia per intensità, localizzazione, e schemi qualitativi e temporali. La misurazione di questo tipo di dolore richiede l'uso di strumenti multidimensionali (50). L'Adolescent Pediatric Pain Tool è uno strumento di valutazione del dolore multidimensionale che ha dimostrato la sua validità e utilità clinica in bambini e adolescenti con anemia a cellule falciformi in diversi settings di cura (51).

2.4 Definizione dei criteri e selezione di uno strumento per la misurazione del dolore in ambiti clinici

In ambito clinico, la selezione delle scale di dolore e gli strumenti di misurazione devono essere guidati dai seguenti criteri:

- appropriato per il gruppo di età, livello di sviluppo e contesto socioculturale, comprende tutte le dimensioni del dolore persistente nei bambini;
- facile da capire e spiegare a bambini, genitori o caregiver e ai professionisti sanitari;
- il processo di attribuzione di un punteggio è facile, breve e veloce;
- i dati ottenuti sono registrabili e facili da interpretare;
- prontamente disponibili e non costosi;
- richiedono materiale o attrezzatura minimi in termini di carta, penne, colori, ecc.;
- se riutilizzabili, sono facili da disinfettare;
- facili da trasportare;
- basati sull'evidenza (validità, affidabilità, adattabilità al cambiamento, interpretabilità e fattibilità stabiliti con la ricerca);
- testati in molte lingue e culture e ampiamente usati.

(Adattato da (39))

1

2

3

4

È importante scegliere uno strumento e utilizzarlo di routine in modo che il bambino, i genitori e/o i caregiver, e i professionisti sanitari familiarizzino con il suo significato per il singolo bambino. I professionisti della salute devono essere istruiti a somministrare ed interpretare gli strumenti di valutazione. Il Riquadro 2.3 fornisce una guida generale su come e quando presentare al bambino lo strumento di misurazione del dolore auto-valutativo e come registrare e interpretare i punteggi.

Riquadro 2.3 Guida per somministrare ed interpretare una scala del dolore auto-valutativa

- Se possibile, presentare al bambino la scala del dolore quando non ne sta soffrendo, poiché il dolore compromette la concentrazione del bambino.
- Spiegare al bambino che la misura riguarda l'intensità del dolore e non l'ansia o la paura ad esso legate.
- Offrire al bambino la possibilità di impraticarsi con la scala valutando situazioni ipotetiche che producono dolore, nessun dolore, o bassi e alti livelli.
- Quando possibile, ottenere valutazioni regolari del dolore e osservare l'effetto degli interventi di sollievo dal dolore e degli interventi clinici noti per aumentarlo, come le iniezioni.
- Tenere in considerazione i punteggi registrati del dolore quando se ne pianifica il trattamento.
- Usare misure di osservazione con bambini molto piccoli o con alterazioni cognitive.
- Evitare di chiedere al bambino di dare un punteggio al dolore che ha provato molto tempo prima, poiché il punteggio del dolore ricordato non è accurato.
- L'ottenimento di punteggi del dolore non deve sostituire il dialogo con i bambini ed è sempre necessario ascoltare il loro racconto.
- Eventuali discrepanze di punteggio nello score del dolore tra bambino, genitori e personale medico spesso si possono risolvere con il colloquio.

Fonte: adattato da (39).

2.5 Valutazione di altri parametri nei bambini con dolore persistente

I bambini che provano dolore possono avere un'attività e uno sviluppo fisico limitati, a causa delle difficoltà di concentrazione e apprendimento. Se il dolore non è gestito correttamente, si possono avere conseguenze sulla qualità della vita, con difficoltà di funzionamento fisico, ansia, paura, stress e disturbi del sonno (52, 53). In aggiunta alla misurazione dell'intensità del dolore, devono anche essere valutati durata, frequenza, localizzazione e reazioni emotive. Per misurare tali diverse funzioni nel bambino, esistono strumenti generici o specifici per la malattia. Tuttavia, non sono applicabili a tutte gli ambiti clinici e spesso vengono utilizzati per valutare l'efficacia degli interventi negli studi clinici.

I bambini e gli adolescenti con dolore persistente possono avere difficoltà nello svolgimento delle normali attività, come stare seduti o camminare o durante attività più movimentate, come correre e praticare sport. Il dolore persistente e ricorrente interferisce in modo significativo con le attività sociali di bambini e adolescenti (52, 54–56). Durante la valutazione iniziale del dolore e l'attuazione del piano di gestione del dolore, è quindi importante valutare l'entità della **limitazione delle attività fisiche e sociali**, comprese le attività' legate alla scuola.

I **disturbi emotivi**, come paura, ansia e stress emotivo possono essere sia un fattore di rischio, sia il ri-

sultato del dolore e della disabilità funzionale. Alcuni tra i comuni segni di disagio nei bambini affetti da dolore sono irritabilità, collera, inquietudine, disturbi del sonno, calo del rendimento scolastico, ansia, disperazione, mancanza di speranza, cambiamento delle abitudini alimentari, rabbia, desiderio di isolamento, volontà di evitare gli amici, ecc. Esistono degli strumenti per valutare la depressione e l'ansia nei bambini. Si tratta di aspetti importanti che devono essere compresi in una valutazione globale (57, 58). I bambini con dolore persistente spesso presentano **difficoltà del sonno**. Alcuni dei più frequenti disturbi sono difficoltà di addormentamento, risvegli frequenti, risvegli nella notte e di mattino presto e scarsa qualità del sonno (59, 60). I disturbi del sonno possono aumentare l'esperienza dolorosa oppure possono essere il risultato del dolore persistente.

I bambini spesso affrontano il dolore in modo diverso dagli adulti. I bambini più grandi possono avere un **approccio** migliore rispetto a quelli più piccoli. A seconda dell'età e del temperamento, alcuni bambini possono stare in disparte o diventare insolitamente tranquilli, mentre altri possono essere aggressivi, manifestare collera che esprime rabbia, impazienza e ansia. Meccanismi di reazione inefficaci e negativi possono influenzare la salute fisica, psicosociale ed emotiva, e la qualità di vita del bambino. Pensieri catastrofici o negativi (la paura del dolore e le sue conseguenze) aumentano i sintomi fisici e la severità del dolore, contribuendo alla disabilità funzionale e al disagio psicologico (61, 62).

I bambini che lo affrontano adeguatamente manifestano interesse in ciò che li circonda e nelle attività quotidiane, guardano, toccano e fanno domande. Dimostrano meno disagio rispetto a quelli con comportamenti schivi (63). È importante identificare e favorire comportamenti che riducono l'impatto negativo del dolore persistente (64).

2.6 Vincere la sfida della valutazione del dolore persistente nei bambini

Le attitudini negative e la scarsa conoscenza del dolore, della sua valutazione e misurazione sono barriere al trattamento del dolore nei bambini. Ciò è stato visto in numerose situazioni e patologie (65). Formazione inadeguata, barriere linguistiche, diversità culturali e risorse limitate possono impedire ai professionisti sanitari di fornire cure basilari (66). Il trattamento del dolore comincia con il suo riconoscimento e la sua valutazione. È quindi fondamentale pianificarne la valutazione come parte integrante della sua gestione a tutti i livelli del sistema sanitario, al fine di superare gli ostacoli alla sua valutazione nel bambino con dolore persistente.

I professionisti sanitari possono ritenere la valutazione del dolore persistente un processo dispendioso in termini di tempo. Per fornire un trattamento di qualità è pertanto necessario **educare i professionisti sanitari** sulla sua importanza. La valutazione del dolore è un elemento imprescindibile per la sua gestione, analogamente alla valutazione dei segni vitali per la gestione dei disturbi che colpiscono altre funzioni. I professionisti sanitari devono ricevere una formazione sulle tecniche di valutazione e classificazione del dolore con strumenti facili da usare, e sulle capacità di comunicazione con bambini e genitori/caregiver. Devono anche prendere in considerazione altri componenti, come meccanismi per affrontarlo, ansia e qualità della vita. La formazione dei professionisti sanitari deve anche comprendere la capacità di interagire con i bambini e con i genitori/caregiver, e nozioni su come superare le barriere culturali e linguistiche per coinvolgere genitori e caregiver nella pianificazione del trattamento del dolore del loro bambino.

I professionisti sanitari e la famiglia del bambino hanno una **responsabilità congiunta** nel raggiungimento del miglior risultato. Genitori e caregivers possono dare un sostegno alla valutazione del dolore e al relativo piano di gestione se adeguatamente istruiti dagli operatori sanitari.

1

2

3

4

3

STRATEGIE DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

*LINEE GUIDA PER I PROFESSIONISTI
SANITARI SULLA GESTIONE DEI PAZIENTI*

Le strategie di trattamento farmacologico descritte nel presente capitolo si basano sulle raccomandazioni del Gruppo di sviluppo delle linee guida dell'OMS. Forniscono a professionisti sanitari e autorità politiche una guida sul trattamento farmacologico del dolore persistente in bambini con patologie mediche.

Le presenti linee guida sul trattamento devono far parte di un approccio globale che comprende anche il trattamento non farmacologico. Le considerazioni d'insieme per la formulazione delle raccomandazioni cliniche (qualità dell'evidenza, rapporto rischi/benefici, valori, accettabilità, fattibilità, costi, politica e agenda di ricerca) sono presentati nell'Allegato 2. *Premesse alle raccomandazioni cliniche*. L'evidenza usata per formulare ciascuna raccomandazione secondo l'approccio GRADE è riportata nell'Allegato 4. *Raccolta e valutazione delle evidenze*.

Principio

Una gestione ottimale del dolore può richiedere un approccio globale che comprende una combinazione di analgesici oppioidi, non oppioidi, adiuvanti e strategie non farmacologiche. L'approccio globale è possibile anche in condizioni di risorse limitate.

3.1 Principi per il trattamento farmacologico del dolore

L'uso corretto di farmaci analgesici dà sollievo alla maggior parte dei bambini con dolore persistente dovuto a patologie mediche e si basa sui concetti chiave che seguono:

- utilizzo della strategia a due gradini
- dosaggio ad intervalli regolari
- utilizzo di vie adeguate di somministrazione
- adattamento del trattamento al singolo bambino

Gli ultimi tre principi sono stati introdotti dall'OMS e denominati "ad intervalli regolari" ("by the clock"), "per via orale" ("by the mouth") e "personalizzato" ("by the individual") nel 1986, insieme all'introduzione della scala a tre gradini per il sollievo dal dolore. Quest'ultima è stata ora abbandonata per i bambini, a favore di un approccio a due gradini (14).

1

2

3

4

3.2 Trattamento del dolore con utilizzo di strategia a due gradini

Raccomandazione

1. Si raccomanda di utilizzare un trattamento analgesico a due gradini a seconda del livello di intensità del dolore nel bambino.

Raccomandazione forte, qualità di evidenza molto bassa

Sebbene esista un numero limitato di farmaci analgesici che può essere usato con sicurezza nei bambini, è possibile fornire un'analgesia adeguata con un approccio a due gradini. Esso consiste nello scegliere una categoria di farmaci analgesici a seconda del livello di intensità del dolore nel bambino: per i bambini con dolore lieve, il paracetamolo e l'ibuprofene devono essere considerati la prima opzione e per i bambini con dolore da moderato a severo deve essere considerata la somministrazione di un oppioide.

3.2.1 Primo gradino: dolore lieve

Raccomandazioni

2. Il paracetamolo e l'ibuprofene sono farmaci di scelta nel primo gradino (dolore lieve).
3. Sia il paracetamolo che l'ibuprofene devono essere disponibili per il trattamento nel primo gradino.

Raccomandazioni forti, qualità di evidenza bassa

Nei bambini al di sopra dei tre mesi di età in grado di assumere farmaci oralmente e per i quali è stato valutato un dolore lieve, i farmaci di scelta sono il paracetamolo e l'ibuprofene. Per i bambini al di sotto dei tre mesi di età, l'unica opzione è rappresentata dal paracetamolo.

L'efficacia e la sicurezza degli altri farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) non sono state sufficientemente studiate in pediatria per raccomandarli come alternativa all'ibuprofene. Sebbene ci sia evidenza delle proprietà analgesiche superiori dell'ibuprofene rispetto al paracetamolo nel dolore acuto, è considerata un'evidenza di bassa qualità, dal momento che gli studi sono stati svolti in condizioni di dolore acuto e in assenza di evidenza sulla sicurezza a lungo termine per l'uso continuativo nel dolore persistente. Sia il paracetamolo che l'ibuprofene hanno una potenziale tossicità: esistono rischi di potenziale tossicità renale e gastrointestinale, e di sanguinamento con ibuprofene e altri FANS, e ci sono rischi di epatotossicità e overdose acuta associati al paracetamolo.

Entrambi i farmaci devono essere resi disponibili come primo gradino nella strategia di trattamento del dolore pediatrico per il dolore lieve. Sono ampiamente disponibili in forme di dosaggio adatte ai bambini, come sciroppi orali, e sono relativamente poco costosi. Tuttavia, lo sviluppo di forme di dosaggio orale solido appropriato deve essere una priorità per i due farmaci. Una formulazione solida orale sarà accettata meglio dai bambini, se divisibile e dispersibile consente una più facile somministrazione da parte di professionisti sanitari e caregiver, richiede una minima quantità di acqua per la somministrazione e assicura un dosaggio più preciso rispetto alle tradizionali compresse.

3.2.2 Secondo gradino: dolore da moderato a severo

Se l'intensità del dolore associata ad una patologia cronica grave è valutata da moderata a severa, è necessaria la somministrazione di un oppioide forte. La morfina è il farmaco di scelta del secondo gradino, sebbene altri oppioidi forti debbano essere considerati e resi disponibili per assicurare un'alternativa alla morfina in caso di effetti collaterali intollerabili.

La decisione di prescrivere e somministrare analgesici oppioidi bypassando il primo gradino, deve basarsi su un giudizio clinico dell'intensità del dolore nel bambino, su attente considerazioni sull'invalidità causata dal dolore, sulla causa dello stesso, sulla prognosi attesa e su altri aspetti. Una guida all'uso della morfina e altri oppioidi forti è presente nelle sezioni 3.6–3.13 e nell'Allegato 1.

3.2.3 Considerazioni sull'approccio a due gradini

L'approccio a due gradini è una strategia più efficace per la gestione farmacologica del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi rispetto alla scala analgesica a tre gradini, introdotta dall'OMS nel 1986. Quest'ultima infatti raccomanda l'uso di codeina come oppioide debole per il trattamento del dolore moderato, mentre un approccio a due gradini considera l'uso di dosaggi bassi di analgesici oppioidi forti per il trattamento del dolore moderato.

I benefici dati dall'uso di un efficace analgesico oppioide forte superano i benefici degli oppioidi di potenza intermedia nella popolazione pediatrica (vedere Riquadro 3.1 relativo alla codeina) e, sebbene riconosciuti, i rischi associati agli oppioidi forti sono accettabili se paragonati all'incertezza associata alla risposta alla codeina e al tramadolo nei bambini.

Tuttavia, all'emergere di nuovi dati sulla sicurezza e sull'efficacia del tramadolo o di altri analgesici alternativi di potenza intermedia per il trattamento del dolore persistente nei bambini, la strategia a due gradini può essere rivista.

Riquadro 3.1 Farmaci esclusi per il sollievo del dolore nei bambini

Codeina

La codeina è un oppioide "debole" ampiamente disponibile ed è stato precedentemente raccomandato per controllare il dolore moderato. Presenta tuttavia noti problemi di sicurezza ed efficacia legati alla variabilità genetica nella sua biotrasformazione. La codeina è un profarmaco che viene trasformato nel suo metabolita attivo morfina tramite l'enzima CYP2D6. L'efficacia di un profarmaco dipende dalla quantità di metabolita attivo formato. Le espressioni variabili degli enzimi coinvolti nella biotrasformazione dei profarmaci possono portare a notevoli differenze interindividuali e interetniche nel valore di conversione e nella concentrazione plasmatica del metabolita attivo. Nel feto, l'attività del CYP2D6 è assente o inferiore all'1% dei valori adulti. Aumenta dopo la nascita, ma si stima che, nei bambini al di sotto dei cinque anni, non sia superiore al 25% dei valori degli adulti. Di conseguenza, l'effetto analgesico è (molto) basso o assente nei neonati e nei bambini piccoli.

Inoltre, la percentuale dei metabolizzatori scarsi può variare nei gruppi etnici dall'1% al 30%, con risultante inefficacia per un elevato numero di pazienti, inclusi i bambini (67, 68). Al contrario, gli individui che metabolizzano la codeina in modo rapido ed estensivo sono a rischio di grave tossicità da oppioidi, data l'elevata e incontrollata conversione di codeina in morfina (69).

Dati insufficienti su altri oppioidi di potenza intermedia

Il tramadolo è un altro analgesico con effetto oppioide che è stato preso in considerazione per il controllo del dolore moderato. Tuttavia, attualmente non vi è evidenza disponibile sull'efficacia e la sicurezza comparative nei bambini. Inoltre, il tramadolo non ha licenza per uso pediatrico in molti Paesi. È necessaria una ricerca sul tramadolo e altri oppioidi di potenza intermedia.

1

2

3

4

3.3 Trattamento del dolore ad intervalli regolari

Principio

Quando il dolore è costantemente presente, devono essere somministrati degli analgesici, monitorando al contempo gli effetti collaterali, ad intervalli regolari (secondo il principio “by the clock”) e non “al bisogno” (“as needed”).

In caso di dolore persistente, il farmaco deve essere somministrato con regolarità e non “su necessità”, a meno che gli episodi dolorosi siano effettivamente intermittenti e imprevedibili. I bambini devono quindi ricevere gli analgesici ad intervalli regolari, con l’aggiunta di dosi extra (“rescue doses”) per dolore intermittente e dolore episodico intenso (“breakthrough pain”). Una guida al trattamento del dolore episodico intenso è fornita nella Sezione 3.11 *Trattamento del dolore episodico intenso (“breakthrough pain”)*.

3.4 Trattamento del dolore per via appropriata

I farmaci devono essere somministrati ai bambini tramite la via più semplice, efficace e meno dolorosa, pertanto le formulazioni orali rappresentano la via di somministrazione più adatta e meno costosa. La scelta di vie di somministrazione alternative, come endovenosa (IV), sottocutanea (SC), rettale o transdermica quando la via orale non è disponibile, deve basarsi sul giudizio clinico, sulla disponibilità e sulla preferenza del paziente. La somministrazione intramuscolare (IM) è dolorosa e deve essere evitata. La via rettale ha una biodisponibilità inaffidabile, sia per il paracetamolo che per la morfina, limitandone l’applicabilità (70). La fattibilità di utilizzo delle diverse vie di somministrazione dipende dal contesto. Una guida sulle vie di somministrazione degli analgesici oppioidi per il secondo gradino è riportata nella Sezione 3.10 *Vie di somministrazione*.

3.5 Adattamento del trattamento del dolore al singolo bambino

Principio

Il trattamento deve essere adattato al singolo bambino e gli analgesici oppioidi devono essere titolati su base individuale.

Gli analgesici oppioidi devono essere titolati su base individuale, in modo che la dose venga adattata gradatamente finché non si trova il dosaggio corretto, secondo la reazione del paziente al farmaco. Non esiste una dose specifica o massima che può essere prevista per ogni singolo caso. La dose corretta deve essere determinata in collaborazione con il paziente per raggiungere il massimo sollievo dal dolore con effetti collaterali accettabili per il paziente.

3.5.1 Analgesici non oppioidi

L’uso di paracetamolo e ibuprofene (e di altri FANS) deve essere limitato ai regimi di dosaggio raccomandati basati su età e peso del bambino, per evitare grave tossicità (Tabella 3.1 e Allegato 1. *Profili farmacologici*).

Occorre tenere in considerazione anche determinate condizioni che influenzano la capacità del bambino di metabolizzare il paracetamolo e l'ibuprofene, come malnutrizione, situazione nutrizionale scarsa e somministrazione di altri farmaci.

Tabella 3.1 Analgesici non oppioidi per il sollievo dal dolore in neonati, lattanti e bambini

| Farmaco | Dose (via orale) | | | Dose massima giornaliera |
|--------------|--------------------------------------|------------------------------------|--|--|
| | Neonati da 0 a 29 giorni | Lattanti da 30 giorni a 3 mesi | Lattanti da 3 a 12 mesi o bambini da 1 a 12 anni | |
| Paracetamolo | 5–10 mg/kg ogni 6–8 ore ^a | 10 mg/kg ogni 4-6 ore ^a | 10-15 mg/kg ogni 4-6 ore ^{a,b} | Neonati, lattanti e bambini: 4 dosi/giorno |
| Ibuprofene | | | 5–10 mg/kg ogni 6–8 ore | Bambini: 40 mg/kg/giorno |

^a I bambini malnutriti o con scarso stato nutrizionale sono più suscettibili alla tossicità a regimi di dosaggio standard a causa della ridotta naturale detossificazione mediata dal glutatone

^b Massimo 1 grammo alla volta, senza superare i 4 grammi al giorno.

3.5.2 Analgesici oppioidi

Per ottenere una dose che fornisca un adeguato sollievo dal dolore con un livello accettabile di effetti collaterali, le dosi di morfina o di altri oppioidi forti devono essere aumentate gradualmente fino ad efficacia. A differenza del paracetamolo e dei FANS, non vi è un limite superiore di dosaggio per gli analgesici oppioidi, perché non vi è effetto analgesico tetto (“ceiling”). La dose appropriata è quella che produce un sollievo dal dolore per il singolo bambino. L’obiettivo della titolazione per il sollievo dal dolore è di selezionare una dose che prevenga al bambino di sentire il dolore nell’intervallo di due dosi usando la dose efficace più bassa. Ciò si ottiene con una valutazione frequente della risposta al sollievo dal dolore e con la regolazione delle dosi analgesiche secondo necessità.

La dose oppioide che effettivamente solleva dal dolore varia ampiamente tra i bambini e nello stesso bambino in tempi diversi e deve quindi basarsi sulla valutazione dell’intensità del dolore nel bambino. Per controllare il dolore in alcuni bambini, possono essere necessarie dosi elevate di oppioidi somministrate ad intervalli frequenti; esse possono essere considerate appropriate a condizione che gli effetti collaterali siano minimi o possano essere gestiti con altri farmaci. Se i pazienti hanno effetti collaterali inaccettabili, come nausea, vomito, sedazione e confusione, occorre provare un oppioide alternativo.

Le dosi iniziali sono illustrate nelle tabelle 3.2–3.4 (in basso). Queste informazioni sono estratte dall’Allegato 1, *Profili farmacologici*, in cui si trovano maggiori dettagli. Dopo una dose iniziale secondo le tabelle di dosaggio 3.2–3.4, il dosaggio deve essere regolato su base individuale al livello di efficacia (senza dose massima, a meno che un ulteriore aumento non sia possibile a causa di effetti collaterali non trattabili). L’aumento massimo di dosaggio è del 50% per 24 ore per pazienti non degenti. I medici prescrittori esperti possono aumentare la dose fino al 100% monitorando attentamente il paziente. Si noti che 1 milligrammo (mg) = 1000 microgrammi (mcg).

L’uso a lungo termine di oppioidi è solitamente associato a stipsi e i pazienti devono anche ricevere una profilassi con combinazione di lassativo stimolante e un farmaco per ammorbidire le feci.

1

2

3

4

3.6 Oppioidi forti essenziali nel trattamento del dolore

Raccomandazione

4. L'uso di analgesici oppioidi forti è raccomandato per il sollievo dal dolore persistente da moderato a severo nei bambini con patologie croniche gravi.

Raccomandazione forte, qualità di evidenza bassa

Non vi è un'altra classe di farmaci efficace come gli oppioidi forti nel trattamento del dolore da moderato a severo. Gli oppioidi forti sono pertanto un elemento essenziale nel trattamento del dolore.

Purtroppo, il timore e la mancanza di conoscenza sull'uso degli oppioidi nei bambini e negli adulti rappresentano spesso una barriera al sollievo dal dolore. L'efficacia degli oppioidi forti per sollevare dal dolore è provata; la prova indiretta del dolore cronico non oncologico negli adulti (71), nonché le considerazioni (72) che hanno portato ad inserire la morfina nell'elenco dei farmaci essenziali dell'OMS per i bambini (EMLc) (73) ne convalida l'uso per dare sollievo al dolore da moderato a severo. I rischi associati a gravi effetti collaterali e mortalità conseguenti ad errori medici sono reali, ma sostanzialmente prevedibili con una corretta educazione alla gestione del dolore e sistemi adeguati di gestione del rischio.

Gli stati devono rivedere e, se necessario, correggere le politiche e i regolamenti per assicurare la disponibilità e l'accessibilità degli analgesici oppioidi per il sollievo del dolore da moderato a severo al fine di consentire ai professionisti sanitari di fornire un sollievo adeguato secondo le presenti linee guida.

Capitolo 4. *Miglioramento dell'accesso al sollievo dal dolore nei sistemi sanitari, Allegato 3. Premesse alle raccomandazioni relative al sistema sanitario e Allegato 6. Analgesici oppioidi e convenzioni internazionali* guardano a temi relativi a politiche, regolamenti e sistemi sanitari che determinano l'accesso al sollievo dal dolore.

3.7 Scelta degli oppioidi forti

Raccomandazioni

5. La morfina è raccomandata come oppioide forte di prima linea per il trattamento del dolore persistente da moderato a severo nei bambini con patologie croniche gravi.
6. Vi sono insufficienti evidenze per raccomandare qualsiasi oppioide alternativo preferibile alla morfina come oppioide di prima scelta.
7. La selezione di analgesici oppioidi alternativi alla morfina deve essere guidata da considerazioni relative a sicurezza, disponibilità, costo e sostenibilità, e deve includere i fattori legati al paziente.

Raccomandazioni forti, qualità di evidenza bassa

La morfina è ben affermata come l'oppioide forte di prima linea: è relativamente poco costosa e nell'EMLc è compresa un'ampia gamma di formulazioni della stessa, come riportato nel Riquadro 3.2. L'evidenza disponibile sul confronto tra diversi oppioidi e vie di somministrazione nei bambini si riferisce al dolore acuto e post-operatorio. Si rendono necessari studi comparativi sugli oppioidi in termini di efficacia, effetti collaterali e fattibilità d'uso nei bambini con dolore persistente dovuto a patologie croniche gravi. Le formulazioni a dosaggio adeguato di oppioidi per bambini sono attualmente limitate a liquidi orali che sono spesso preparati su richiesta dai farmacisti. La potenza degli oppioidi attualmente disponibili sul mercato rende difficile la somministrazione delle dosi endovenose necessarie per bambini piccoli e neonati. Lo sviluppo di formulazioni a dosaggio più sicuro per questo gruppo molto giovane deve diventare una alta priorità.

La petidina (chiamata anche mepiridina) non deve più essere usata, perché considerata inferiore alla morfina a causa della tossicità sul sistema nervoso centrale (74).

Riquadro 3.2 Formulazioni di morfina indicate nell'elenco dell'OMS dei farmaci essenziali per bambini, 2010

- *Iniezione*: 10 mg in fiala da 1 ml (morfina cloridrato o morfina solfato).
- *Granuli (a rilascio prolungato) (da mescolare con acqua)*: 20 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg (morfina solfato).
- *Liquido orale*: 10 mg/5 ml (morfina cloridrato o morfina solfato).
- *Compresse (a rilascio immediato)*: 10 mg (morfina solfato).
- *Compresse (a rilascio prolungato)*: 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg (morfina solfato).

Fonte: (73)

3.8 Morfina orale a rilascio immediato e a rilascio prolungato

Raccomandazioni

8. Si raccomanda vivamente che le formulazioni di morfina orale a rilascio immediato siano disponibili per il trattamento del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi.
9. Si raccomanda inoltre che siano disponibili le forme di dosaggio a rilascio prolungato adatte ai bambini, se economiche.

Raccomandazioni forti, qualità di evidenza bassa

Le formulazioni di morfina in compresse orali sono disponibili in commercio sia a rilascio immediato, sia a rilascio prolungato. Le compresse a rilascio immediato sono utilizzate per titolare il dosaggio di morfina per il singolo bambino e definire la dose corretta per il controllo del dolore. Sono anche indispensabili per gestire il dolore episodico o episodico intenso (“breakthrough pain”).

Le formulazioni orali a rilascio prolungato consentono intervalli di dosaggio più lunghi e migliorano in tal modo la *compliance* del paziente riducendo la frequenza della dose. Le formulazioni di morfina a rilascio prolungato sono somministrate ogni 8-12 ore (rispetto agli intervalli di 4 ore delle compresse a rilascio immediato) ma non sono adatte al trattamento del dolore episodico intenso. La disponibilità di formulazioni a rilascio immediato è pertanto prioritaria rispetto alle formulazioni di morfina a rilascio prolungato.

La morfina in soluzione orale è usata quando un bambino non è in grado di deglutire le compresse. Le compresse a rilascio prolungato non possono essere spezzate, masticate o tagliate, ma in questo caso i granuli a rilascio prolungato possono sostituire le compresse a rilascio prolungato.

Sebbene siano relativamente poco costose, in alcuni Paesi le compresse di morfina a rilascio immediato non sono commercializzate né nel settore privato, né in quello pubblico. L'impegno ad assicurarne la disponibilità deve essere una priorità. Se economicamente accessibile, la morfina a rilascio prolungato deve anche essere resa disponibile per migliorare la *compliance* del paziente e facilitare la somministrazione ad intervalli regolari (“by the clock”). Le formulazioni fondamentali per la gestione del dolore nei bambini devono essere incluse negli elenchi nazionali dei farmaci essenziali, nelle politiche nazionali dei farmaci e nei piani di attuazione (Riquadro 3.3).

1

2

3

4

Riquadro 3.3 Guida per la selezione e il reperimento delle formulazioni orali di morfina

Quando si scelgono formulazioni di morfina per la gestione del dolore da moderato a severo nei bambini, deve essere data priorità alla scelta e al reperimento di formulazioni a rilascio immediato (compresse e liquidi).

I preparati liquidi consentono una più facile somministrazione delle dosi rispetto alle compresse a bambini piccoli, sebbene possano essere più costose e presentare difficoltà relative a stabilità, trasportabilità e stoccaggio.

La morfina in polvere per la preparazione di soluzioni liquide orali estemporanee locali può spesso essere un composto più adatto per i bambini e, probabilmente, meno costoso. La loro preparazione richiede accesso a farmacisti e ingredienti adatti per la stabilità fisica, chimica e microbiologica, nonché standard che ne assicurino la qualità. I preparati a base di polvere di morfina possono essere soggetti a restrizioni legali e disposizioni che riguardano il luogo in cui viene effettuata la preparazione, come ospedali o farmacie locali. I preparati estemporanei devono essere composti in farmacia e sono destinati ad uso di breve durata. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando se ne pianifica l'uso all'interno di un servizio sanitario.

Le compresse di morfina a rilascio prolungato devono essere rese disponibili dopo l'ottenimento di formulazioni a rilascio immediato. Le formulazioni di morfina a rilascio prolungato non consentono la titolazione dell'oppioide e non sono pertanto adatte come formulazioni indipendenti per i bambini.

Le compresse a rilascio prolungato non possono essere masticate, spezzate o tagliate. Pertanto, quando si procurano tali formulazioni per uso pediatrico, occorre fare riferimento alla potenza delle formulazioni a rilascio prolungato indicate nell'elenco dell'*OMS dei farmaci essenziali per bambini, 2010* (Riquadro 3.2).

3.9 Cambiamento dell'oppioide

I termini "cambiamento dell'oppioide" e "rotazione dell'oppioide" sono spesso usati con significati diversi o intercambiabili in ambiente clinico e nella letteratura scientifica. Per lo scopo delle presenti linee guida, il cambiamento dell'oppioide viene definito come: *la pratica clinica di passare ad un oppioide alternativo a causa di effetto analgesico inadeguato e/o per gli effetti collaterali che ne limitano il dosaggio*. Per lo scopo delle presenti linee guida, la rotazione dell'oppioide viene definita come: *la pratica di cambiare tra diversi oppioidi all'interno di un programma definito per prevenire potenziali effetti avversi e limitare il progressivo aumento del dosaggio*. Tuttavia, attualmente non ci sono evidenze nei bambini o negli adulti per raccomandare la rotazione dell'oppioide al fine di prevenire gli effetti collaterali o il progressivo aumento del dosaggio.

Raccomandazioni

10. Il cambiamento degli oppioidi e/o di via di somministrazione nei bambini è fortemente raccomandato in presenza di analgesia inadeguata con effetti collaterali intollerabili.
11. Se possibile, i medici devono avere a disposizione altri oppioidi e/o forme di dosaggio alternative alla morfina orale, oltre alla morfina stessa.
12. La rotazione degli oppioidi di routine non è raccomandata.

Raccomandazioni forti, qualità di evidenza bassa

La titolazione ottimale di un oppioide per un singolo bambino è fondamentale prima di considerare il passaggio ad un altro oppioide. **Deve essere evitato il cambiamento irrazionale**; il cambiamento deve essere preso in considerazione solo quando il farmaco somministrato è stato adeguatamente titolato, ma la risposta analgesica è inadeguata e gli effetti collaterali sono intollerabili per il bambino.

Durante il cambiamento di oppioidi **deve sempre essere garantita la sicurezza**, con particolare riguardo al rischio di overdose da oppioidi. Per lo scopo delle presenti linee guida, le formulazioni a base di fentanyl, idromorfone, metadone e ossicodone sono state considerate alternative alla morfina per il cambiamento nei bambini con dolore persistente. I rischi associati al passaggio da un oppioide ad un altro sono considerati gestibili se sono disponibili tabelle di conversione del dosaggio adatte all'età per i diversi oppioidi e se i medici sono adeguatamente formati in questa pratica. Altri fattori da considerare nella titolazione e nella conversione da un oppioide ad un altro sono: biodisponibilità della formulazione, interazione con altri farmaci, eliminazione renale ed epatica; analgesici oppioidi precedentemente usati per dare sollievo dal dolore al bambino.

I rapporti approssimativi di conversione per il cambiamento tra somministrazione parenterale ed orale sono indicati nella Tabella 3.5 (pag. 50).

3.10 Vie di somministrazione

Raccomandazioni

13. La via raccomandata per la somministrazione di oppioidi è quella orale.
 14. La scelta di vie di somministrazione alternative quando la via orale non è disponibile deve basarsi sul giudizio clinico, sulla disponibilità, sulla fattibilità e sulla preferenza del paziente.
 15. La via di somministrazione intramuscolare deve essere evitata nei bambini.
- Raccomandazioni forti, qualità di evidenza molto bassa*

Vi sono evidenze inadeguate a sostegno della preferenza di vie di somministrazione alternative diverse da quella orale. Gli studi disponibili si sono occupati della gestione del dolore acuto o post-operatorio e non hanno fornito evidenze conclusive per guidare le raccomandazioni. Per la futura guida all'uso di vie alternative sono necessari degli studi. La via sottocutanea (tramite infusione continua o intermittente in bolo con catetere fisso) è ampiamente usata e potrebbe essere una valida alternativa.

Le iniezioni intramuscolari devono essere evitate poiché causano dolore addizionale e non sono quindi ritenute vie di somministrazione accettabili considerando che esistono delle alternative. Inoltre, i bambini che le temono possono non richiedere il sollievo dal dolore o possono negare il dolore stesso.

Come riportato sopra, è necessario considerare la potenza degli oppioidi quando si sceglie una via di somministrazione. Ad esempio, potrebbero esserci rischi importanti associati alla somministrazione intranasale per un assorbimento rapido di oppioidi ad elevata potenza nella gestione del dolore episodico intenso.

La fattibilità di impiego delle diverse vie di somministrazione dipende dalle condizioni cliniche, con la dovuta considerazione del costo, del tempo e della formazione del personale responsabile della somministrazione sicura di analgesia usando vie alternative alla orale.

1

2

3

4

L'analgia controllata dal paziente (PCA) è un approccio alla somministrazione endovenosa o sottocutanea di farmaci. Consente ai bambini, a partire all'incirca dai sette anni, di autosomministrare "dosi extra" (al bisogno) di analgesico per il dolore episodico intenso. Una linea di infusione fornisce una dose preimpostata attraverso una pompa comandata da un computer. Per ragioni di sicurezza, c'è un periodo di blocco dopo ogni dose, in modo tale che non possano essere fornite dosi aggiuntive prima che sia trascorso un determinato periodo di tempo. L'analgia controllata dal paziente può essere usata da sola o con infusioni concomitanti continue. Occorre notare che le tecniche di PCA possono richiedere l'impiego costose attrezzature.

3.11 Trattamento del dolore episodico intenso ("breakthrough pain")

Raccomandazioni

16. Occorre fare un'attenta distinzione tra episodi di dolore da fine dose, dolore incidente legato a movimento o a procedure, e dolore episodico intenso.
17. Si raccomanda vivamente che i bambini con dolore persistente ricevano regolarmente farmaci per controllare il dolore e anche farmaci appropriati per il dolore episodico intenso.
Raccomandazioni forti, qualità di evidenza molto bassa

Le evidenze per raccomandare un particolare oppioide o una via di somministrazione per il dolore episodico intenso nei bambini sono insufficienti. Vi è la necessità di fare una scelta adeguata di modalità del trattamento basata su giudizio clinico, disponibilità, considerazioni farmacologiche e fattori legati al paziente.

Il dolore episodico intenso è un dolore che compare improvvisamente, per brevi periodi di tempo ed è solitamente di intensità severa. È comune in pazienti oncologici che di norma hanno un livello stabile di dolore controllato da farmaci, ma periodicamente il dolore va oltre il farmaco. Non deve essere confuso con il dolore incidente dovuto a procedure e movimento o con il dolore da fine dose.

Attualmente, le formulazioni di morfina a rilascio immediato e morfina IV sono quelle più comunemente usate per il dolore episodico intenso nei bambini. La "dose extra" di oppioidi può essere calcolata al 5–10% della necessità giornaliera totale di oppioide. Se sono richieste dosi ripetute per dolore episodico intenso, la dose regolare, basale, di morfina deve essere prontamente modificata.

Sono state studiate formulazioni alternative di oppioidi attraverso vie di somministrazione alternative per il dolore episodico intenso negli adulti, ma attualmente non vi sono dati a supporto del loro uso nei bambini. È necessario effettuare una ricerca sulla scelta ottimale di oppioide e via di somministrazione per un sollievo rapidamente efficace dal dolore episodico intenso nei bambini con dolore persistente per aggiungere informazioni alla futura pratica clinica.

3.12 Tolleranza, astinenza e sindrome da dipendenza

La **tolleranza** agli oppioidi si ha quando il corpo si abitua a determinate dosi di farmaco e di conseguenza si rende necessaria una dose maggiore per ottenere lo stesso effetto. Questo fenomeno fisiologico non deve essere confuso con la **sindrome da dipendenza**, che comprende dei fenomeni

comportamentali e cognitivi, con un forte desiderio di assumere il farmaco psicoattivo, persistenza nel suo uso nonostante le conseguenze negative e una maggiore priorità attribuita al farmaco rispetto ad altre attività od obblighi (75).

Qualora vi sia un'improvvisa astinenza da analgesici oppioidi, i bambini manifestano segni neurologici, come irritabilità, ansia, insonnia, agitazione, tono muscolare aumentato, tremore anomalo, e sintomi gastrointestinali, come nausea, vomito, crampi addominali, diarrea o inappetenza. **La sindrome da astinenza** nei bambini può comprendere anche tachipnea, tachicardia, febbre, sudorazione e ipertensione. Esistono numerosi sistemi di punteggio che misurano l'astinenza, come il Neonatal Abstinence Score, originariamente sviluppato per classificare i sintomi nei neonati precedentemente esposti in utero ad oppioidi, ma è stata successivamente adattata per l'uso nei bambini più grandi (76–78).

Il rischio di astinenza da oppioidi aumenta con la durata e il dosaggio degli stessi. I bambini che hanno ricevuto dosi significative di analgesici oppioidi per un lungo periodo di tempo manifestano una sindrome da astinenza in caso di interruzione improvvisa. L'eliminazione dell'oppioide può essere fatta in sicurezza senza mettere a rischio la salute del paziente. Dal punto di vista medico, l'eliminazione degli oppioidi deve avvenire lentamente riducendo progressivamente la dose. Nella terapia di breve durata (7–14 giorni), la dose originale può essere ridotta del 10–20% ogni 8 ore, aumentando gradualmente l'intervallo di tempo. Nel caso di una terapia assunta cronicamente, la dose non deve essere ridotta di più del 10–20% a settimana (79, 80). Questi approcci farmacologici devono essere accompagnati dalla misurazione dei sintomi da astinenza usando un sistema di punteggio.

3.13 Overdose da oppioide

L'**overdose da oppioide** può essere causata da calcolo errato della dose iniziale necessaria per il bambino. Può verificarsi quando le dosi non sono correttamente calcolate durante il cambiamento di oppioide o quando sono erroneamente utilizzate formulazioni a rilascio prolungato anziché quelle ad azione breve. È molto importante che i professionisti sanitari siano istruiti per la prescrizione e la somministrazione delle formulazioni analgesiche oppioidi disponibili per il sollievo dal dolore nel loro servizio sanitario al fine di evitare errori nell'uso di questi farmaci. Qualsiasi analgesico oppioide e qualsiasi nuova formulazione deve essere introdotta in un servizio sanitario con una formazione adeguata dei professionisti sanitari sull'uso medico razionale.

Se si verifica un'overdose da oppioidi, il bambino può presentare una depressione respiratoria, solitamente accompagnata dal classico segno delle pupille puntiformi, che può portare al coma. Il naloxone è uno specifico antidoto, ma la somministrazione deve essere effettuata con particolare cautela per non precipitare una sindrome da astinenza da oppioide. L'overdose moderata da oppioide può essere gestita con ventilazione assistita, mentre le dosi di naloxone a partire da 1 microgrammo (mcg)/kg vengono titolate nel tempo, ad esempio ogni 3 minuti, fino a quando si trova la dose utile. Successivamente può rendersi necessaria l'infusione di una dose bassa sotto stretto monitoraggio per mantenere la veglia fino a quando l'effetto avverso dell'overdose viene risolto (81).

Nei bambini che ricevono un trattamento regolare con oppioidi per il dolore e in quelli che sono tolleranti agli oppioidi, il naloxone deve essere usato con cautela per non provocare dolore estremo o reazioni da astinenza. Le dosi necessarie per far regredire l'overdose in questi pazienti sono inferiori a quelle normalmente indicate per l'intossicazione da oppioidi e per l'overdose in bambini naive agli oppioidi (Allegato 1. *Profili farmacologici*).

1

2

3

4

Tabella 3.2 Dosaggio iniziale degli analgesici oppioidi per neonati naive agli oppioidi

| Farmaco | Via di somministrazione | Dose iniziale |
|----------|---------------------------|--|
| Morfina | iniezione IV ^a | 25–50 mcg/kg ogni 6 ore |
| | iniezione SC | |
| | infusione IV | Dose iniziale IV ^a 25–50 mcg/kg, poi 5–10 mcg/kg/ora 100 mcg/kg ogni 6-4 ore |
| Fentanyl | iniezione IV ^b | 1–2 mcg/kg ogni 2–4 ore ^c |
| | infusione IV ^b | Dose iniziale IV ^c 1-2 mcg/kg, poi 0,5-1 mcg/kg/ora |

^a Somministrare morfina IV lentamente per almeno 5 minuti.

^b Le dosi endovenose per neonati si basano sulla gestione del dolore acuto e sulle informazioni per il dosaggio di sedazione. Per neonati non ventilati sono richieste dosi inferiori.

^c Somministrare fentanyl IV lentamente per 3- 5 minuti.

Tabella 3.3 Dosaggio iniziale di analgesici oppioidi per lattanti (1 mese-1 anno) naive agli oppioidi

| Farmaco | Via di somministrazione | Dose iniziale |
|-----------------------|-------------------------------|--|
| Morfina | Orale (a rilascio immediato): | 80-200 mcg/kg ogni 4 ore |
| | Iniezione IV ^a | 1–6 mesi: 100 mcg/kg ogni 6 ore |
| | Iniezione SC | 6-12 mesi: 100 mcg/kg ogni 4 ore (max 2,5 mg /dose) |
| | Infusione IV ^a | 1–6 mesi: Dose iniziale IV: 50 mcg/kg, poi: 10–30 mcg/kg/ora 6-12 mesi: Dose iniziale IV: 100 - 200 mcg/kg, poi: 20–30 mcg/kg/ora |
| | infusione SC | 1-3 mesi: 10 mcg/kg/ora 3-12 mesi: 20 mcg/kg/ora |
| Fentanyl ^b | iniezione IV | 1–2 mcg/kg ogni 2–4 ore ^c |
| | infusione IV | Dose iniziale IV 1-2 mcg/kg ^c , poi 0,5-1 mcg/kg/ora |
| Ossicodone | Orale (a rilascio immediato) | 50-125 mcg/kg ogni 4 ore |

^a Somministrare morfina IV lentamente per almeno 5 minuti.

^b Le dosi endovenose di fentanyl per bambini si basano sulla gestione del dolore acuto e sulle informazioni per il dosaggio di sedazione.

^c Somministrare fentanyl IV lentamente per 3-5 minuti.

Tabella 3.4 Dosaggio iniziale degli analgesici oppioidi per bambini da 1 a 12 anni naive agli oppioidi

| Farmaco | Via di somministrazione | Dose iniziale |
|--------------------------|--------------------------------|--|
| Morfina | Orale (a rilascio immediato) | 1-2 anni: 200-400 mcg/kg ogni 4 ore 2-12 anni: 200-500 mcg/kg ogni 4 ore (max 5 mg) |
| | Orale (a rilascio prolungato) | 200-800 mcg/kg ogni 12 ore |
| | Iniezione IV ^a | 1-2 anni: 100 mcg/kg ogni 4 ore 2-12 anni: 100-200 mcg/kg ogni 4 ore (max 2,5 mg) |
| | Iniezione SC | |
| | Infusione IV | Dose iniziale IV: 100-200 mcg/kg ^a , poi 20-30 mcg/kg/ora |
| | Infusione SC | 20 mcg/kg/ora |
| Fentanyl | Iniezione IV | 1-2 mcg/kg ^b , ripetuta ogni 30-60 minuti |
| | Infusione IV | Dose iniziale IV 1-2 mcg/kg ^b , poi m 1 mcg/kg/ora |
| Idromorfone ^c | Orale (a rilascio immediato) | 30-80 mcg/kg ogni 3-4 ore (max 2 mg/dose) |
| | Iniezione IV ^d o SC | 15 mcg/kg ogni 3-6 ore |
| Metadone ^e | Orale (a rilascio immediato) | 100-200 mcg/kg ogni 4 ore per le prime 2-3 dosi, poi ogni 6-12 ore (max 5 mg/dose inizialmente) ^f |
| | Iniezione IV ^g e SC | |
| Ossicodone | Orale (a rilascio immediato) | 125-200 mcg/kg ogni 4 ore (max 5 mg/dose) |
| | Orale (a rilascio prolungato) | 5 mg ogni 12 ore |

^a Somministrare morfina IV lentamente per almeno 5 minuti.

^b Somministrare fentanyl IV lentamente per 3-5 minuti.

^c L'idromorfone è un potente oppioide e vi sono significative differenze tra il dosaggio orale ed endovenoso. Usare estrema cautela quando si passa da una via di somministrazione all'altra. Se il cambiamento avviene dall'idromorfone parenterale a orale, può essere necessario titolare le dosi fino a 5 volte la dose IV.

^d Somministrare idromorfone IV lentamente per 2-3 minuti.

^e Vista la natura complessa e la grande variabilità tra gli individui nella farmacocinetica del metadone, il suo uso deve essere iniziato solo da medici esperti.

^f Il metadone inizialmente deve essere titolato come gli altri oppioidi forti. Potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio del 50% 2-3 giorni dopo che è stata trovata la dose efficace al fine di prevenire effetti avversi causati da accumulo di metadone. Successivamente, l'aumento del dosaggio deve avvenire ad intervalli di una settimana o più e con un aumento massimo del 50%.

^g Somministrare metadone IV lentamente per 3-5 minuti.

1

2

3

4

Tabella 3.5 Rapporto di conversione approssimato per il cambiamento tra formulazioni orali e parenterali

| Farmaco | Rapporto delle dosi (parenterale : orale) |
|-------------|---|
| Morfina | 1:2–1:3 |
| Idromorfone | 1:2 –1:5 ^a |
| Metadone | 1:1–1:2 |

^a L'idromorfone è un potente oppioide e vi sono significative differenze tra dosaggio orale ed endovenoso. Usare estrema cautela quando si passa da una via di somministrazione all'altra. Se il cambiamento avviene dall'idromorfone parenterale a orale, può essere necessario titolare le dosi fino a 5 volte la dose IV.

3.14 Farmaci adiuvanti

I farmaci adiuvanti hanno un'indicazione primaria diversa dalla gestione del dolore, ma hanno proprietà analgesiche in alcune condizioni di dolore. Possono essere somministrati insieme ad analgesici per aumentarne l'efficacia. Sono state studiate diverse categorie di farmaci per determinarne il potenziale adiuvante nel dare sollievo al dolore persistente e in casi specifici, come nel dolore neuropatico, osseo e associato a spasmo muscolare.

3.14.1 Steroidi

Raccomandazione

18. L'uso di corticosteroidi come farmaci adiuvanti **non** è raccomandato nel trattamento del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi.
Raccomandazione debole, qualità di evidenza molto bassa

Non esistono studi nei bambini a sostegno dell'uso adiuvante di corticosteroidi per il sollievo dal dolore e essi sono identificati con ben conosciuti effetti avversi, particolarmente durante il trattamento cronico. I corticosteroidi sono indicati nel trattamento di altre condizioni specifiche, come la riduzione dell'edema peritumorale, l'aumento di pressione intracranica nei tumori del SNC e per il trattamento del dolore neuropatico dovuto alla compressione del midollo spinale o dei nervi periferici.

3.14.2 Dolore osseo

BISFOSFONATI

Raccomandazione

19. L'uso di bisfosfonati come farmaci adiuvanti **non** è raccomandato nel trattamento del dolore osseo nei bambini.
Raccomandazione debole, qualità di evidenza molto bassa

Non vi sono revisioni sistematiche, studi di controllo randomizzati o altri studi sull'uso di bisfosfonati nel trattamento del dolore osseo nei bambini. Negli adulti, una revisione sistematica suggerisce che i bisfosfonati forniscono un modesto sollievo dal dolore nei pazienti con metastasi ossee dolorose

(82). Tuttavia, l'uso di bisfosfonati negli adulti è associato ad effetti avversi potenzialmente devastanti, come osteonecrosi della mandibola. Sono necessari dati aggiuntivi sulla sicurezza e l'efficacia dei bisfosfonati nei bambini al fine di valutare il potenziale di questi farmaci per il dolore osseo.

3.14.3 Dolore neuropatico

I dati sulla valutazione e l'incidenza del dolore neuropatico nei bambini sono limitati. Molte condizioni neuropatiche presenti negli adulti, come neuropatia diabetica, nevralgia post-herpetica e nevralgia trigeminale, sono rare nei bambini. I bambini sono affetti da altre sindromi dolorose neuropatiche, come sindrome regionale dolorosa complessa, dolore da arto fantasma, lesioni alla colonna vertebrale, dolore neuropatico da trauma o post-operatorio e neuropatie degenerative (come la sindrome di Guillain-Barré) (9).

ANTIDEPRESSIVI

Attualmente non è possibile fornire una raccomandazione a favore o contro l'uso di antidepressivi triciclici (TCAs) e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs) come farmaci adiuvanti nel trattamento del dolore neuropatico nei bambini.

Antidepressivi triciclici. L'esperienza clinica e i dati degli studi negli adulti supportano l'uso degli antidepressivi triciclici, come amitriptilina o nortriptilina, nel trattamento del dolore neuropatico, come nevralgia post-herpetica e neuropatia diabetica (83). Tuttavia, benché non vi sia evidenza sull'uso di antidepressivi per la gestione del dolore nei bambini, vi è, invece, ampia esperienza clinica al riguardo sull'uso di amitriptilina a scopo analgico nei bambini. L'amitriptilina è ampiamente disponibile ed economica, ed è anche inclusa nell'EMLC per sindrome depressiva. I rischi generali associati all'overdose di antidepressivi sono ben descritti. Negli adulti gli effetti avversi degli antidepressivi triciclici possono essere significativi e possono causare sospensione durante il trattamento del dolore neuropatico.

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. Vi è limitata evidenza che suggerisca l'efficacia dei più recenti SSRIs per il trattamento del dolore neuropatico negli adulti (83) e non vi è evidenza circa il loro uso nel sollievo dal dolore nei bambini. L'uso di SSRIs in bambini e adolescenti con depressione è stato associato ad un maggior rischio di ideazione e comportamenti suicidali, sebbene il rischio non sia stato valutato in studi adeguatamente disegnati (84). La fluoxetina è elencata nell'EMLC per sindromi depressive nei bambini con più di otto anni (85).

Sono necessari studi nei bambini sulla sicurezza e l'efficacia di TCAs, SSRIs e sui più recenti antidepressivi appartenenti alla classe degli inibitori della ricaptazione della serotonina e norepinefrina (SNRIs) per il trattamento dolore neuropatico.

ANTICONVULSIVANTI

Attualmente non è possibile fornire una raccomandazione a favore di qualsiasi anticonvulsivante come adiuvante nel trattamento del dolore neuropatico nel bambino.

Non vi è evidenza sull'uso di anticonvulsivanti per il trattamento del dolore neuropatico nel bambino. Non sono state identificate revisioni sistematiche e/o studi randomizzati controllati nei bambini.

Carbamazepina. L'uso di carbamazepina per trattare il dolore neuropatico negli adulti è comune (86) e vi è estesa esperienza sull'uso della stessa nei bambini per il trattamento di crisi epilettiche. La carbamazepina è elencata nell'EMLC come anticonvulsivante ed è ampiamente usata.

1

2

3

4

Gabapentin. Il gabapentin è registrato per l'uso come anticonvulsivante nei bambini al di sopra dei tre anni, ma è stato promosso per l'uso nel dolore neuropatico. Tuttavia, non esistono studi comparativi con la carbamazepina, né studi per determinarne il potenziale come adiuvante nel trattamento del dolore persistente nei bambini. Inoltre, non tutti i dati clinici sugli adulti sono stati pubblicati nella loro interezza e la valutazione dell'efficacia del gabapentin nella riduzione del dolore neuropatico negli adulti deve essere ancora revisionata in modo sistematico (87).

Sono necessari studi sulla sicurezza e sull'efficacia di carbamazepina e gabapentin nei bambini come possibili farmaci adiuvanti per il dolore neuropatico.

KETAMINA

Attualmente non è possibile fornire una raccomandazione sui benefici e sui rischi della ketamina come adiuvante degli oppioidi per il dolore neuropatico nei bambini.

Vi è limitata evidenza sulla ketamina in dosaggio subanestetico (basso) come adiuvante di oppioidi forti per il dolore oncologico negli adulti e ciò è insufficiente per consentire qualsiasi raccomandazione nella pratica clinica (88). Non vi sono studi nei bambini sull'uso della ketamina come adiuvante degli oppioidi nel dolore persistente. È necessario condurre studi sull'efficacia e la tollerabilità della ketamina in dosaggio subanestetico (basso) per studiare il suo potenziale come adiuvante degli oppioidi nel dolore refrattario nei bambini (ad es. dolore che non risponde sufficientemente ad alcune o a tutte le forme di trattamento) e i suoi effetti collaterali. La ketamina è indicata come agente anestetico nell'EMLc.

ANESTETICI LOCALI

Attualmente non è possibile fornire una raccomandazione sui benefici e sui rischi dell'uso sistemico di anestetici locali per il dolore neuropatico persistente nei bambini.

Negli adulti, vi è qualche evidenza che la lidocaina endovenosa e il suo analogo orale mexiletina sono più efficaci del placebo nel ridurre il dolore neuropatico (89). Non sono stati condotti studi nei bambini, pertanto è necessario effettuarne per investigare la sicurezza e l'efficacia dell'uso sistemico degli anestetici locali nei bambini con dolore neuropatico da eziologie specifiche.

3.14.4 Dolore associato a spasmi muscolari e spasticità

Attualmente non è possibile fornire una raccomandazione sull'uso di benzodiazepine e/o baclofen come adiuvanti nel trattamento del dolore nei bambini con spasmo muscolare e spasticità.

Sia il baclofen che le benzodiazepine sono stati a lungo usati nel trattamento degli spasmi e della spasticità muscolare, benché privi di evidenze (90, 91). Analogamente, non vi sono forti evidenze sull'uso di baclofen e benzodiazepine per il dolore associato allo spasmo muscolare (72).

3.15 Agenda di ricerca

Sono necessari più dati sull'uso a lungo termine di oppioidi nei bambini, nonché studi che mettano a confronto gli oppioidi in questi gruppi di età. Data la generale mancanza di studi su neonati, lattanti e bambini, è stata definita un'agenda di ricerca per guidare l'impegno della comunità scientifica nello studio di alcuni aspetti prioritari nel trattamento farmacologico del dolore. È possibile condurre studi nella popolazione pediatrica a condizione che siano applicate metodologie accettabili e appropriate. Le priorità identificate dal Gruppo di sviluppo delle linee guida per l'agenda di ricerca sugli interventi farmacologici per il trattamento del dolore nei bambini sono presentate nell'Allegato 5. *Agenda di ricerca.*

1

2

3

4

4

MIGLIORAMENTO DELL'ACCESSO AL SOLLIEVO DAL DOLORE NEI SISTEMI SANITARI

4.1 Diritto alla salute, diritto che sia risparmiato dolore evitabile

Secondo la Costituzione dell'OMS, la salute consiste in *“uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non semplicemente nell'assenza di malattia o infermità”*. Il possesso del migliore stato di salute conseguibile costituisce uno dei diritti fondamentali di ogni essere umano, qualunque siano la razza, la religione, le opinioni politiche e le condizioni economiche e sociali. La Costituzione aggiunge che la salute dei popoli è condizione fondamentale per la pace e la sicurezza, e dipende dalla più stretta collaborazione tra individui e stati.

La Convenzione ONU sui diritti del fanciullo (1989) sostiene con forza *“il diritto del bambino a godere del miglior stato di salute possibile e di beneficiare dei servizi medici e di riabilitazione”*. I Paesi firmatari della Convenzione *“devono lottare per assicurare che nessun bambino sia privato del suo diritto di avere accesso a tali servizi”* (92).

Il Comitato dei diritti economici, sociali e culturali delle Nazioni Unite ha riconosciuto, come parte del diritto alla salute *“attenzione e cura per i malati cronici e terminali, risparmiando loro dolore inutile e permettendogli di morire con dignità”* (93). La Convenzione Unica delle Nazioni Unite sugli stupefacenti, 1961, modificata dal Protocollo del 1972, che stabilisce le misure di controllo internazionale per la maggior parte degli analgesici oppioidi, afferma che gli oppioidi sono *“indispensabili per il sollievo dal dolore e dalla sofferenza, e deve essere fatta adeguata provvista per assicurare la disponibilità dei farmaci oppioidi per tali scopi”* (94).

Gli stati firmatari di queste convenzioni internazionali hanno imposto ai rispettivi governi di rispettare ed agire in virtù di questi diritti. Le politiche governative sul sollievo dal dolore devono attenersi a tali obblighi.

4.2 Regolamenti internazionali sugli analgesici oppioidi

Gli Stati operano all'interno di un quadro normativo internazionale, il che significa che i farmaci essenziali per l'analgesia oppioide, come la morfina, sono soggetti al controllo internazionale secondo la Convenzione Unica sugli stupefacenti del 1961, modificata dal Protocollo del 1972. La Convenzione sottolinea specifici requisiti di controllo per le sostanze stupefacenti e sottolinea la necessità di rendere gli analgesici oppioidi disponibili per uso medico, come spiegato sopra. Questo principio è stato rinforzato dalla risoluzione del Consiglio economico e sociale delle Nazioni Unite 2005/25, che riconosce la mancanza di accesso agli oppioidi per il sollievo dal dolore per l'80% della popolazione mondiale, e invita gli stati membri a rimuovere le barriere all'uso medico di tali analgesici, prevenendone al tempo stesso l'uso illecito. Tale necessità è stata parallelamente affermata nella Assemblea sulla Salute Mondiale del 2005 (risoluzione WHA 58.22) sulla prevenzione e il controllo del cancro.

Ogni Stato firmatario delle convenzioni internazionali sugli stupefacenti deve attenersi ai trattati assicurando l'uso medico di sostanze controllate e prevenendone l'abuso. Gli Stati devono aver integrato gli obblighi delle convenzioni nelle leggi e nei regolamenti nazionali. Tuttavia, le leggi e i regolamenti di alcuni Paesi possono contenere disposizioni che superano i requisiti della Convenzione Unica sugli stupefacenti, spesso impedendo l'accesso agli analgesici oppioidi. La valutazione delle leggi e dei regolamenti nazionali esistenti sul controllo degli stupefacenti è un passaggio necessario per migliorare l'accesso all'analgesia oppioide per il dolore da moderato a severo. Le autorità e i politici, responsabili della diffusione dei trattamenti di sollievo dal dolore nei sistemi sanitari, devono iniziare valutando i regolamenti nazionali che ne controllano produzione, approvvigionamento, stoccaggio, distribuzione, prescrizione, erogazione e somministrazione degli analgesici oppioidi. Se un Paese è privo di regolamenti che consentono l'approvvigionamento di oppioidi per scopi medici, è necessario crearne secondo la Convenzione Unica sugli stupefacenti. I Paesi che hanno leggi molto severe, devono impegnarsi per renderle meno restrittive e più praticabili. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha sviluppato delle linee guida per assicurare che venga raggiunto un equilibrio nelle politiche nazionali di controllo degli oppioidi, riviste l'ultima volta nel 2011 (95).

1

2

3

4

L'Allegato 6. *Analgesici oppioidi e convenzioni internazionali* offre una guida agli aspetti principali da tenere in considerazione all'interno di un quadro normativo internazionale per rendere gli analgesici oppioidi disponibili per il sollievo dal dolore. I responsabili operativi e politici coinvolti nel miglioramento dell'accesso alla gestione del dolore e agli analgesici oppioidi, devono conoscere a fondo le disposizioni nazionali e internazionali sui farmaci oppioidi.

4.3 Scopi della politica nazionale sul trattamento del dolore

Le disposizioni sui farmaci per la gestione del dolore devono essere sostenute da politiche e regolamenti nazionali. Ci sono diverse dimensioni e autori delle politiche nazionali che sono responsabili del raggiungimento di questo obiettivo. A parte gli aspetti che riguardano il controllo degli analgesici oppioidi, gli Stati devono considerare le priorità politiche per la gestione del dolore. Una politica nazionale che ha lo scopo di assicurare il trattamento del dolore all'interno del proprio sistema sanitario, deve tener conto di diversi aspetti che ne impediscono l'attuazione, comprese le barriere attitudinali ed educative, nonché le barriere alla regolamentazione e fornitura. La modifica del quadro normativo relativo agli analgesici oppioidi, ad esempio con la semplificazione delle procedure per la distribuzione, non semplificherà automaticamente l'accesso ai farmaci per il dolore, poiché non avrà effetto sull'irragionevole paura di utilizzare gli oppioidi ("oppio-fobia") diffusa tra medici, farmacisti, personale infermieristico, pazienti e relative famiglie. Per cambiare queste attitudini, deve essere fatto uno sforzo per educarli all'uso razionale di farmaci oppioidi. Analogamente, il superamento delle barriere alla fornitura e il raggiungimento di accessibilità per il sistema sanitario avranno un impatto ridotto sul loro uso se non vengono rimosse le barriere alla conoscenza e alla regolamentazione.

La politica per il miglioramento della gestione del dolore deve essere globale e considerare l'impatto degli aspetti regolamentari, educativi e che riguardano la fornitura. Ciò implica che i governi, nel formulare le politiche ed implementare i piani di gestione del dolore, devono considerare le risorse finanziarie e sanitarie del personale. Un'adeguata gestione del dolore è possibile anche in Paesi con risorse limitate.

I medici addetti al trattamento del dolore e le associazioni di pazienti e caregiver possono avere un ruolo importante nel coinvolgere e supportare i politici per migliorare l'accesso al sollievo del dolore come componente integrante del Sistema Sanitario Nazionale. L'analisi e la ricerca su diversi tipi di barriere alla gestione adeguata del dolore e la disponibilità degli oppioidi sono possibili coinvolgendo tutte le parti addette alla distribuzione di tali trattamenti (dalle agenzie di controllo del farmaco, ai Ministeri della Salute, dalle associazioni sanitarie professionali alle autorità incaricate dell'applicazione delle leggi, ecc.).

4.4 Finanziamento del sollievo dal dolore con il sistema sanitario nazionale

Laddove possibile, i governi devono assicurare che il trattamento più conveniente e appropriato sia ampiamente disponibile e accessibile. Il trattamento del dolore richiede un approccio multidisciplinare che combini interventi farmacologici e non farmacologici. Entrambi gli interventi implicano dei costi. Le presenti linee guida sono state sviluppate con lo scopo di richiamare e valutare le evidenze, formulando raccomandazioni sul trattamento farmacologico del dolore. Forniscono informazioni sugli elementi essenziali per assicurare la gestione del dolore persistente da moderato a severo nei bambini con patologie mediche croniche gravi. Analogamente, la scelta di un intervento non farmacologico deve essere guidata da evidenze a sostegno del suo uso e dalla considerazione della convenienza economica e della fattibilità rispetto ad altri interventi e alle risorse nazionali finanziarie e umane.

La capacità di un Paese di fornire sollievo dal dolore come parte del diritto alla salute dipende da come è strutturato il Sistema Sanitario Finanziario. In caso di pagamento diretto difficilmente i pazienti potranno accedere a farmaci per il sollievo dal dolore o ad altri farmaci essenziali. Gli studi hanno dimostrato che i prezzi degli analgesici oppioidi in un sistema sanitario con pagamento diretto sono superiori nei paesi in via di sviluppo rispetto ai paesi sviluppati, rendendo questi farmaci essenziali ancora più inaccessibili ai pazienti che ne hanno bisogno (96, 97). I pagamenti diretti per l'assistenza sanitaria favoriscono ineguaglianze tra la popolazione nell'accesso alle cure e ai farmaci essenziali e rappresentano delle barriere per i più poveri (98–100). Il rimborso o l'estensione dell'accesso ai trattamenti per il sollievo dal dolore attraverso sistemi di assicurazione sanitaria, come quelli finanziati dalle imposte, o con assicurazione sanitaria obbligatoria, possono essere un modo sostenibile per assicurare che il sollievo dal dolore faccia parte del diritto alla salute. Meccanismi di finanziamento alternativi, come assicurazione sanitaria comunitaria, possono essere sostituiti adatti nei casi in cui il quadro assicurativo tradizionale sia carente.

Lo sviluppo e il mantenimento di servizi di trattamento del dolore hanno luogo all'interno un contesto più ampio costituito dal finanziamento sanitario nazionale. È quindi importante capire come i fondi per la salute sono sottoscritti e allocati per la pianificazione dell'introduzione e del mantenimento di servizi per il trattamento del dolore. L'utilizzo di sondaggi sul rischio sono un approccio valido per pagare i servizi sanitari, così come un modo più adatto di sviluppare e mantenere il servizio di sollievo dal dolore a livello di assistenza primaria, secondaria e terziaria, e nella comunità.

4.5 Valutazione delle necessità per il sollievo dal dolore

La determinazione delle risorse complessive e dei costi associati all'avvio e al mantenimento di servizi per il sollievo dal dolore a tutti i livelli del sistema sanitario è un elemento fondamentale della pianificazione strategica. La valutazione delle necessità rappresenta un tentativo sistematico formale di determinare importanti disparità tra i servizi necessari e quelli attualmente forniti. La valutazione comprende la documentazione del divario tra risultati attuali e desiderati, e la decisione dell'ordine da seguire per colmare tali divari. La stima dei costi deve comprendere diverse opzioni per l'aumento graduale dei servizi per interventi farmacologici e non farmacologici.

La valutazione dei bisogni e la stima dei costi per migliorare il trattamento del dolore devono comprendere le aree descritte di seguito.

Necessità educative

- *Costi di formazione per i professionisti sanitari nella gestione del dolore.* Devono essere valutate le carenze formative e adottati programmi di formazione sugli interventi farmacologici a livello di Paese. Sono compresi la formazione di personale infermieristico e farmacisti, l'aggiornamento del curriculum scolastico medico e formazioni pratiche per i professionisti. Una volta preparate, le linee guida nazionali per la gestione del dolore devono essere diffuse e devono essere organizzate delle formazioni in tutto il Paese.
- *Costi di formazione di specialisti e professionisti coinvolti nell'approvvigionamento, nella fornitura e nella distribuzione di farmaci oppioidi.* Deve essere determinato il costo di diversi tipi di formazione a seconda dei professionisti interessati e delle loro necessità formative sui requisiti e i regolamenti nazionali di controllo degli analgesici oppioidi. Devono essere inclusi professionisti sanitari e autorità di regolazione e di applicazione delle disposizioni. Questo tipo di formazione si rende necessario quando vengono attuati dei cambiamenti nelle politiche di controllo nazionali, per assicurare che i regolamenti siano correttamente recepiti e applicati. Si rende anche necessario quando una conoscenza inadeguata dei regolamenti nazionali sul controllo degli stupefacenti causa problemi di disponibilità di tali sostanze per uso medico.

- *Costi di sostegno alla promozione e alla diffusione al pubblico delle informazioni sull'uso medico dei farmaci oppioidi per il sollievo dal dolore e la cura palliativa.* Può essere necessario considerare dei costi supplementari nella formazione di professionisti sanitari e specialisti che hanno un ruolo nell'approvvigionamento, nella fornitura, nella prescrizione e nell'erogazione dei farmaci. In alcuni Paesi, l'educazione della popolazione generale sull'uso medico degli analgesici oppioidi per il sollievo dal dolore può rivelarsi fondamentale per superare giudizi erronei e pregiudizi verso questi farmaci.

Requisiti della *filiera di distribuzione* e quantificazione dei bisogni

- *Costi delle attrezzature per assicurare che non vi sia deviazione commerciale dei farmaci oppioidi controllati.* Le misure per evitare deviazioni commerciali durante lo stoccaggio e la distribuzione sono generalmente attuate sia nel settore pubblico che in quello privato. Le disposizioni per il controllo delle sostanze stupefacenti richiedono misure per salvaguardare i farmaci oppioidi (come armadi chiusi a chiave) per evitare che i farmaci controllati siano dirottati verso usi illeciti. Mentre tali misure, definite a livello nazionale e non stabilite da convenzioni internazionali, hanno lo scopo di assicurare che non vi siano deviazioni nell'uso, non devono compromettere la disponibilità dei farmaci per uso medicale, sia in termini di fattibilità che di costi.
- *Costi per farmaci, stoccaggio e distribuzione.* Devono essere inseriti nel budget dei sistemi sanitari nazionali per la fornitura dei farmaci. Sistemi di fornitura paralleli non sono solitamente convenienti (101, 102).
- *Quantificazione dei bisogni.* La quantificazione dei bisogni per i trattamenti è importante nella pianificazione dei servizi di trattamento e nella revisione dell'accessibilità a tali servizi per diversi gruppi della popolazione. È la base su cui prevedere l'ammontare di farmaci, in particolare di analgesici oppioidi, necessari per i servizi di sollievo dal dolore.

Requisiti politici e regolatori

- *Valutazione e modifica dei costi per politiche, leggi e regolamenti.* Si tratta di costi sia diretti che indiretti. I costi diretti sono legati alla valutazione e alla modifica di politiche e regolamenti; i costi indiretti riguardano la diffusione di informazioni per assicurare che le nuove politiche e i nuovi regolamenti siano conosciuti e applicati nel Paese, e i diversi livelli di servizio vengano gradualmente aumentati. I costi indiretti possono in parte sovrapporsi alle necessità di formazione, ma è importante che i governi ne tengano conto nella loro pianificazione per migliorare la gestione del dolore.

Analogamente, deve essere presa in considerazione la valutazione dei costi per l'introduzione e l'attuazione di interventi non farmacologici, da integrare, laddove possibile, nella pianificazione globale del sistema sanitario per la gestione del dolore.

4.6 Risparmio di risorse con il trattamento del dolore

Il peso del dolore su individuo, famiglia, comunità e società è spesso sottostimato. I metodi tradizionali per la stima del carico economico della malattia, come prevalenza ed incidenza, sono difficili da adottare quando si determina il carico del dolore acuto e persistente. Inoltre, questi metodi non tengono in considerazione le conseguenze della natura angosciante del dolore e il suo impatto sulla vita quotidiana. Il dolore cronico ha un impatto importante sulla partecipazione lavorativa e sulla produttività ed è spesso il motivo per cui le persone si allontanano prematuramente dal mercato del lavoro. Analogamente, il dolore persistente nei bambini è causa di assenze scolastiche e assenteismo di genitori e caregiver.

Il dolore non trattato non solo ha effetti sull'individuo con dolore, ma anche sulla sua famiglia, sulla comunità e sulla società nel suo complesso. Ciò accade perché il dolore è accompagnato da altri sintomi, come depressione, ansia, limitazioni fisiche e isolamento sociale di pazienti e fratelli. Una gestione adeguata del dolore mediante un approccio globale che tenga in considerazione aspetti farmacologici, fisici, comportamentali e spirituali, offre una soluzione che non solo solleva dal dolore, ma elimina anche i costi nascosti.

Per questo motivo, i politici devono applicare un approccio omnicomprensivo per il trattamento del dolore e renderlo parte integrante del sistema sanitario e sociale nazionale. Di fatto, un'adeguata gestione del dolore in adulti e bambini riduce i costi per la società, ha un impatto positivo sull'utilizzo razionale dei servizi sanitari e genera un ritorno economico e sociale per il Paese (103–108).

4.7 Copertura della gestione del dolore

La copertura della gestione del dolore nel sistema sanitario deve comprendere i tre livelli di cura: terziario, secondario e primario. Le presenti linee guida sul trattamento sono state realizzate per fornire uno strumento da usare e adattare a questi tre livelli di servizi. La copertura della gestione del dolore può anche essere estesa con successo a livello di comunità.

Gli approcci sanitari comunitari sono stati adottati per le cure palliative, specialmente in situazioni in cui il carico della cura palliativa non poteva essere sostenuto dal primo livello di assistenza. Questo approccio è stato adottato in Paesi con grave carenza di professionisti sanitari e un elevato carico di patologie. Date le infrastrutture e le risorse molto limitate, e l'elevata domanda di copertura per i servizi di cure palliative, la cura comunitaria e domiciliare è considerata fondamentale nel rispondere ai bisogni di cure palliative.

Alcuni Paesi hanno sviluppato una importante rete di assistenza domiciliare in collaborazione con il Sistema Sanitario Primario per rispondere all'epidemia di HIV/AIDS e come parte del continuum nella cura del cancro o di altre condizioni croniche. Importanti cure palliative comprendono iniziative governative e non governative, supportate in molti casi da organizzazioni internazionali. Tali iniziative hanno prodotto una solida base di conoscenze su come possano essere fornite delle cure palliative non costose e di buona qualità in contesti con risorse ridotte. Vengono affidate soprattutto a reti dei membri della comunità, istruiti da un team per le cure palliative e sotto la supervisione dello stesso (109, 110).

4.8 Risorse umane per la gestione del dolore

La gestione del dolore deve essere fornita all'interno della forza lavoro disponibile nel sistema sanitario di un Paese. In alcuni stati vi è carenza di personale e i servizi sanitari sono sovraccarichi. Gli stati devono valutare come usare il personale sanitario disponibile in modo economicamente conveniente, introducendo o espandendo al tempo stesso la gestione del dolore a livello di comunità. Ogni stato progetta e regola il proprio sistema sanitario tenendo conto della composizione della sua forza lavoro (tipologia e numero di professionisti, livello di formazione sull'analgesia, distribuzione geografica nel Paese, ad es. mettendo a confronto zone rurali e urbane).

Raccomandazioni

20. Si incoraggia l'istruzione dei professionisti sanitari nella gestione standardizzata del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi e nella manipolazione dei farmaci necessari, ivi compresi gli analgesici oppioidi.
21. Ai professionisti sanitari sarà consentito utilizzare gli oppioidi nell'ambito della pratica o del ruolo professionale sulla base della licenza professionale generale, senza ulteriori requisiti.
22. Inoltre, a seconda della situazione, i Paesi possono considerare di permettere ad altre professioni di diagnosticare, prescrivere, somministrare e/o distribuire oppioidi per ragioni di flessibilità, efficienza, aumentata copertura dei servizi e/o migliorata qualità di cura.
23. Le condizioni per la concessione di tale permesso devono basarsi sulla dimostrazione di competenza, formazione sufficiente e responsabilità personale per la prestazione professionale.

Opinione degli esperti del Gruppo di sviluppo delle linee guida

1

2

3

4

Nell'ambito della gestione del dolore, delegare dei compiti significa che alcune attività relative a valutazione e gestione del dolore sono trasferite da medici specializzati ad altri professionisti sanitari. Esse possono comprendere la prescrizione di analgesici oppioidi. La delega dei compiti deve avvenire all'interno di sistemi che prevedono controlli e bilanciamenti adeguati per tutelare sia i professionisti sanitari che coloro che ricevono trattamento e cura. Pochi Paesi hanno modificato politiche e regolamenti per consentire a personale infermieristico e operatori sanitari di prescrivere farmaci oppioidi al fine di fornire un servizio di copertura per il sollievo dal dolore. La raccomandazione di cui sopra è stata formulata dal Gruppo di Sviluppo delle Linee Guida tenendo conto dell'esperienza pubblicata e non pubblicata nella gestione del dolore nei sistemi sanitari nazionali, nonché dell'implementazione e della qualità di cura fornita per altre condizioni mediche (Allegato 3. *Premesse alle raccomandazioni relative al sistema sanitario*). Sono necessarie evidenze documentate aggiuntive per informare i politici sulle possibili strategie per aumentare la copertura dei servizi mantenendo una qualità di cura. L'Organizzazione mondiale della sanità ha sviluppato una serie di raccomandazioni globali per il passaggio dei compiti nei servizi per l'HIV, i cui principi generali possono essere adottati per delegare altri compiti nel sistema sanitario (111).

Queste raccomandazioni globali e linee guida sul passaggio dei compiti hanno considerato i seguenti aspetti:

- adozione di un approccio con passaggio dei compiti come iniziativa sanitaria, tenuto conto dell'analisi e dei divari nelle risorse umane;
- creazione di un ambiente che ne consenta l'implementazione (ad es. professionisti sanitari con poteri legali per affidare i compiti);
- assicurazione di qualità di cura e di sostenibilità di questo approccio nel sistema sanitario.

4.9 Quali trattamenti devono essere disponibili

La evidenza circa l'efficacia e la sicurezza nei bambini è un prerequisito per effettuare scelte programmatiche sul tipo di farmaci e formulazioni che devono essere disponibili per il trattamento del dolore nei bambini. Anche le considerazioni su costi, disponibilità e fattibilità dei farmaci influenzano la scelta tra farmaci con efficacia e profili di sicurezza paragonabili.

Le presenti linee guida presentano interventi farmacologici minimi per dare sollievo dal dolore persistente in bambini con patologie croniche gravi. Sono state raccolte e valutate evidenze sull'uso di analgesici non oppioidi, analgesici oppioidi e possibili farmaci adiuvanti per il sollievo dal dolore in questa specifica popolazione. Come parte di questo processo trasparente e rigoroso, è stata redatta un'agenda di ricerca per le evidenze mancanti in questi interventi farmacologici al fine di guidare la comunità scientifica internazionale nella ricerca in questo campo (Allegato 5. *Agenda di ricerca*).

L'adozione di linee guida basate sulle evidenze fornisce la base per selezionare medicine fondamentali per il sistema sanitario degli stati. Ogni Paese deve avere un proprio elenco di farmaci essenziali. Tale strumento di politica centrale, ispirato dai principi definiti nelle liste dell'OMS sui farmaci essenziali per adulti e bambini, è utilizzato per pianificare la disponibilità e l'accessibilità economica dei farmaci in ambito farmaceutico nazionale. L'obiettivo della lista dei farmaci nazionali essenziali è fornire una lista minima dei farmaci più efficaci, sicuri ed economicamente accessibili necessari per un sistema sanitario di base al fine di trattare patologie e condizioni prioritarie. Le patologie prioritarie sono selezionate sulla base dell'importanza della salute pubblica attuale e futura per il Paese.

Insieme allo sviluppo delle linee guida nazionali basate su evidenze per il trattamento del dolore, sostenuto dalla guida dell'OMS, gli stati devono assicurare che i farmaci per la gestione del dolore nei

bambini (con potenza e formulazioni adeguate) siano inclusi nella lista dei farmaci nazionali essenziali, nei procedimenti nazionali di approvvigionamento e nei programmi di assicurazione sanitaria.

Benché gli oppioidi siano potenti farmaci per sollevare il dolore da moderato a severo, vi è un rischio di abuso e diversione, che può essere basso o alto, a seconda del Paese. Le misure per ridurre il rischio di abuso di farmaci oppioidi presuppongono l'attenta considerazione di tale possibilità e una prescrizione appropriata, che comprenda un'accurata selezione dei pazienti. Per prevenire overdosi accidentali dei membri della famiglia, i caregiver e i pazienti devono essere avvertiti affinché i farmaci siano conservati in un luogo sicuro e in contenitori non accessibili ai bambini. Deve anche essere considerata la possibilità che un familiare possa avere una dipendenza da oppioidi e possa assumerne.

1

2

3

4

ALLEGATO 1. PROFILI FARMACOLOGICI

Questa sezione contiene i profili farmacologici dei farmaci analgesici non oppioidi e oppioidi per il sollievo dal dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi di cui al precedente Capitolo 3. Comprende anche il profilo del naloxone, l'antidoto in caso di overdose da oppioidi.

Le formulazioni e la potenza presentate in questa sezione sono indicative dei farmaci generalmente disponibili sul mercato. Gli stati possono avere accesso a formulazioni e potenza differenti. Le formulazioni elencate sono quelle generalmente commercializzate per il dolore persistente nei bambini. Per i farmaci indicati nell'elenco dell'OMS dei *Farmaci essenziali per i bambini* sono incluse tutte le formulazioni elencate.

A1.1 Fentanyl

Codice ATC: N01AH01

Compressa transmucosale: 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg, 1200 mcg, 1600 mcg (come citrato).

Cerotto transdermico (rilascio esteso): 12,5 mcg/ora, 25 mcg/ora, 50 mcg/ora, 75 mcg/ora, 100 mcg/ora (come base).

Iniezione: 50 mcg/ml in fiale di diverse dimensioni (come citrato).

Indicazioni: dolore persistente da moderato a severo.

Controindicazioni: ipersensibilità agli agonisti oppioidi o ad uno dei componenti della formulazione; depressione respiratoria acuta; asma acuta; ileo paralitico; uso concomitante di inibitori della monoamino ossidasi o uso nei 14 giorni successivi alla loro sospensione; aumento di pressione intracranica e/o trauma cranico, in caso di ventilazione non controllata; coma; uso nelle 24 ore precedenti o successive ad un intervento chirurgico.

Precauzioni: funzione respiratoria alterata; evitare l'iniezione rapida, poiché può accelerare la rigidità della parete toracica e la difficoltà di ventilazione; bradicardia; asma; ipotensione; shock; disturbi infiammatori intestinali o occlusione; malattia del tratto biliare; disturbi convulsivi; ipotiroidismo; insufficienza adrenocorticale; evitare l'interruzione improvvisa dopo trattamento prolungato; diabete mellito; perdita di coscienza; pancreatite acuta; miastenia grave; insufficienza epatica; insufficienza renale; psicosi tossica; (cerotti:) aumento del livello sierico in pazienti con febbre > 40 °C (104 °F).

Compiti qualificati: avvertire il paziente o il caregiver sul rischio che comporta lo svolgimento di attività che richiedono attenzione o coordinazione, come andare in bicicletta.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Dosaggio:

Dose iniziale per pazienti naive agli oppioidi.

Iniezione IV:

- **neonati o lattanti:** 1–2 mcg/kg per dose lentamente per 3–5 minuti; ripetuta ogni 2–4 ore;
- **bambini:** 1–2 mcg/kg per dose, ripetuta ogni 30-60 minuti.

Infusione IV continua:

- **neonati o lattanti:** bolo IV iniziale di 1–2 mcg/kg (lentamente per 3–5 minuti), seguito da 0,5-1 mcg/kg/ora;
- **bambini:** bolo IV iniziale di 1–2 mcg/kg (lentamente per 3–5 minuti), seguito da 1 mcg/kg/ora (titolare la dose a salire se necessario).

Continuazione: dopo una dose iniziale come indicato sopra, il dosaggio deve essere regolato al livello di efficacia (senza dose massima), ma l'aumento massimo di dosaggio è del 50% in 24 ore per pazienti non degenti. I medici prescrittori esperti possono aumentare la dose fino al 100% monitorando il paziente. (La dose IV usuale è 1–3 mcg/kg/ora, alcuni bambini richiedono fino a 5 mcg/kg/ora.)

Dose per dolore episodico intenso (“breakthrough pain”)

Compresa transmucosale (*fentanyl citrato orale transmucosale od OTFC*):

- **bambini con più di 2 anni e più di 10 kg di peso:** 15–20 mcg/kg come dose singola (massimo 400 mcg); se sono necessarie più di 4 dosi al giorno per dolore episodico intenso, modificare il dosaggio dell'analgésico di base.

Dose in caso di cambiamento da morfina

Cerotto transdermico:

- **bambini di 2 anni o più, tolleranti agli oppioidi e con almeno 45–60 mg di morfina orale equivalente al giorno:** usare il sistema da 25 mcg/ora (o superiore, in base alla conversione a fentanyl equivalenti - vedere Note); il bambino deve avere una gestione del dolore stabile con un oppioide ad azione breve almeno per le 24 ore prima di iniziare il trattamento con un cerotto transdermico di fentanyl (con dosi supplementari quando richiesto per dolore episodico intenso); dopo il passaggio a cerotto transdermico di fentanyl; la dose può essere aumentata dopo tre giorni (in base alle necessità date dal dolore episodico intenso); usare un rapporto di 45 mg di morfina orale equivalente per 12,5 mcg/ore di aumento di dosaggio del cerotto (vedere sotto le dosi equianalgésiche). Cambiare il cerotto ogni 72 ore; nei bambini non è raccomandato un cambiamento ogni 48 ore.

Interruzione del dosaggio: dopo una terapia di breve durata (7–14 giorni), la dose originale può essere ridotta del 10–20% ogni 8 ore, aumentando gradualmente l'intervallo di tempo. Dopo una terapia a lungo termine, la dose non deve essere ridotta di più del 10-20% a settimana (79,80).

Insufficienza renale: moderata (tasso di filtrazione glomerulare (GFR) 10–20 ml/min o creatinina sierica 300–700 micromoli/l) – ridurre la dose del 25%; severa (GFR <10 ml/min o creatinina sierica >700 micromoli/l) – ridurre la dose del 50%.

Insufficienza epatica: non somministrare o ridurre la dose, può provocare il coma.

Effetti avversi:

- **comuni:** nausea, vomito, stipsi, secchezza delle fauci, spasmo biliare, depressione respiratoria, rigidità muscolare, apnea, mioclonie, bradicardia, ipotensione, dolore addominale, anoressia, dispepsia, ulcera della bocca, disturbo del gusto, vasodilatazione, ansia, sonnolenza, sudorazione;

- **non comuni:** flatulenza, diarrea, laringospasmo, dispnea, ipoventilazione, depersonalizzazione, disartria, amnesia, alterazione della coordinazione, parestesia, malessere, agitazione, tremore, debolezza muscolare, ipertensione, giramento di testa, prurito, broncospasmo;
- **rari:** depressione circolatoria, arresto cardiaco, singhiozzo, aritmia, ileo paralitico, emottisi, psicosi, convulsioni, shock, asistolia, febbre, atassia, fascicolazione muscolare, irritazione locale (con cerotti)).

Interazioni con altri farmaci*:

- **amiodarone:** sono stati riportati bradicardia profonda, arresto sinusale e ipotensione;
- **bloccanti beta adrenergici:** è stata riportata grave ipotensione;
- **bloccanti canali del calcio:** è stata riportata grave ipotensione;
- **depressivi del sistema nervoso centrale:** effetti additivi o potenziati con fentanyl;
- **imidazolo antifungino:** possibili aumentati o prolungati effetti del fentanyl;
- **macrolide antibiotico:** possibili aumentati o prolungati effetti del fentanyl;
- **inibitori della monoamino ossidasi*:** potenziamento severo e imprevedibile degli oppioidi;
- **naloxone*:** precipita sintomi da astinenza agli oppioidi ;
- **naltrexone*:** precipita sintomi da astinenza agli oppioidi;
- **neurolettici:** possibile riduzione della pressione arteriosa polmonare, ipotensione e ipovolemia;
- **ossido di azoto:** possibile depressione cardiovascolare;
- **antagonisti/agonisti parziali degli oppioidi:** possono precipitare sintomi da astinenza all'oppioide;
- **fenitoina:** può ridurre la concentrazione plasmatica di fentanyl;
- **inibitori della proteasi:** possibili aumentati o prolungati effetti del fentanyl;

* Indica severo.

Note

- Il fentanyl è soggetto a controllo internazionale in base alla Convenzione Unica sugli Stupefacenti, 1961.
- Sono disponibili altre forme di dosaggio del fentanyl, ma non trovano attualmente applicazione nella gestione del dolore persistente pediatrico e il loro uso non è stato considerato.
- Evitare il succo di pompelmo, poiché può aumentare sensibilmente la concentrazione sierica di fentanyl.
- Somministrazione IV:
 - Somministrazione con iniezione endovenosa lenta per 3–5 minuti o con infusione continua.
 - Le dosi endovenose per neonati, lattanti e bambini si basano sulla gestione del dolore acuto e sulle informazioni relative alle dosi di sedazione; dosi più basse possono essere necessarie in pazienti senza aiuto alla ventilazione.
- Cerotto transdermico:
 - I cerotti transdermici con sistema a riserva (reservoir) non possono essere tagliati, poiché ciò danneggerebbe la membrana di controllo provocando rilascio rapido di fentanyl e overdose.
 - Applicare su pelle pulita, asciutta, priva di peli, non irritata, intatta, non irradiata, sul tronco o sul braccio superiore; rimuovere dopo 72 ore e applicare il cerotto di ricambio in una zona diversa (evitare la stessa zona per più giorni) quando i cerotti sono rimossi dovrebbero essere piegati a metà con la parte adesiva verso l'interno e eliminati appropriatamente poiché, se non usati correttamente la quantità di fentanyl che rimane nel cerotto può essere significativa e sufficiente per intossicare un bambino o un animale.
 - I cerotti transdermici devono essere usati con cautela in bambini cachettici a causa del ridotto assorbimento.
 - Alcuni pazienti accusano sintomi da astinenza (come diarrea, coliche, nausea, sudorazione, agitazione) nel passaggio da morfina orale a fentanyl transdermico nonostante un sollievo soddisfacente dal dolore; in tal caso può essere usata la “rescue dose” o “dose al bisogno” di morfina fino alla scomparsa dei sintomi (solitamente per pochi giorni).

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

- Fentanyl citrato orale transmucosale:
 - Per ottenere la massima esposizione della mucosa al fentanyl, la compressa deve essere messa in bocca a contatto con la mucosa buccale (all'interno della guancia), mossa costantemente su e giù, e spostata ad intervalli da una parte all'altra.
 - La compressa non deve essere masticata, ma deve essere consumata in 15 minuti.
- Il naloxone è usato come antidoto in caso di overdose da oppioide.

Dosi equianalgesiche

Le seguenti dosi di morfina per bocca /24 ore sono considerate approssimativamente uguali ai cerotti transdermici di fentanyl indicati*:

- sale di morfina 45 mg al giorno = cerotto fentanyl 12,5 mcg
- sale di morfina 90 mg al giorno = cerotto fentanyl 25 mcg
- sale di morfina 180 mg al giorno = cerotto fentanyl 50 mcg
- sale di morfina 270 mg al giorno = cerotto fentanyl 75 mcg
- sale di morfina 360 mg al giorno = cerotto fentanyl 100 mcg.

**Questa tabella rappresenta una conversione conservativa verso il cerotto transdermico di fentanyl e NON deve essere usata per la conversione da fentanyl transdermico ad altre terapie analgesiche, poiché potrebbe esserci una sovrastima della dose del nuovo agente con conseguente overdose con il nuovo agente analgesico. La conversione di dosaggio indicata sopra da morfina orale a fentanyl transdermico è conservativa per ridurre al minimo la potenziale overdose nei pazienti con la prima dose e quindi è possibile che circa il 50% dei pazienti richieda una dose maggiore dopo l'applicazione iniziale.*

Riferimenti

Ashley C, Currie A, eds. *The renal drug handbook*, 3rd ed. Oxford, Radcliffe Publishing, 2009.

Clemens KE, Klaschik E. *Clinical experience with transdermal and orally administered opioids in palliative care patients – a retrospective study. Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2007, 37:302–309.

Drugdex in Micromedex Healthcare Series [online database]. New York, NY, Thomson Reuters, 1974–2010 (<http://micromedex.hcn.net.au/mdx-full/>, accessed 6 August 2011).

Hill SR, Kouimtzi M, Stuart MC, eds. *WHO model formulary*. Geneva, World Health Organization, 2008.

Hodding JH, Kraus DM, Taketomo CK. *Pediatric dosage handbook*, 16th ed. Hudson, OH, Lexicomp, 2009.

eTG complete [online database]. Melbourne, Therapeutic Guidelines Limited, 2009 (<http://etg.tg.org.au/ip/>, accessed 6 August 2011).

MIMS [online database]. Sydney, UBM Medica, 2009 (<https://www.mimsonline.com.au/Search/Search.aspx>, accessed 6 August 2011).

Paediatric Formulary Committee. *British national formulary for children 2009*. London, BMJ Group RBS Publishing, 2009.

Twycross R, Wilcock A, eds. *Palliative care formulary*, 3rd ed. Nottingham, palliatedrugs.com, 2007.

A1.2 Idromorfone

Codice ATC: N02AA03

Iniezione: 1 mg, 2 mg, 4 mg, 10 mg (come cloridrato); tutti i dosaggi sono in fiale da 1 ml.

Comprese: 2 mg, 4 mg, 8 mg (come cloridrato).

Soluzione orale liquida: 1 mg (come cloridrato)/ml.

Indicazioni: dolore persistente da moderato a severo.

Controindicazioni: ipersensibilità agli agonisti oppioidi o ad uno dei componenti della formulazione; depressione respiratoria acuta; asma acuta; ileo paralitico; uso concomitante di inibitori della monoamino ossidasi o uso nei 14 giorni successivi alla loro sospensione; aumento di pressione intracranica e/o trauma cranico, in caso di ventilazione non controllata; coma; uso nelle 24 ore precedenti o successive ad un intervento chirurgico.

Precauzioni: funzione respiratoria alterata; evitare l'iniezione rapida, poiché può precipitare una rigidità della parete toracica e la difficoltà di ventilazione; bradicardia; asma; ipotensione; shock; disturbi infiammatori intestinali o occlusione; malattia del tratto biliare; disturbi convulsivi; ipotiroidismo; insufficienza adrenocorticale; evitare l'interruzione improvvisa dopo trattamento prolungato; diabete mellito; alterazione di coscienza; pancreatite acuta; miastenia grave; insufficienza epatica; insufficienza renale; psicosi tossica.

Compiti qualificati: avvertire il paziente o il caregiver sul rischio che comporta lo svolgimento di attività che richiedono attenzione o coordinazione, come andare in bicicletta.

Dosaggio

Dose iniziale per pazienti naive agli oppioidi.

Orale (usando formulazioni a rilascio immediato):

- **bambini:** inizialmente 30 - 80 mcg/kg per dose (massimo 2 mg per dose) ogni 3-4 ore.

Sottocutanea o endovenosa:

- **bambini:** inizialmente 15 mcg/kg per dose lentamente per 2-3 minuti ogni 3-6 ore.

Continuazione: dopo una dose iniziale come indicato sopra, il dosaggio deve essere regolato al livello di efficacia (senza dose massima), ma l'aumento massimo di dosaggio è del 50% in 24 ore per pazienti non degenti. I medici prescrittori esperti possono aumentare la dose fino al 100% monitorando il paziente.

Interruzione del dosaggio: dopo una terapia di breve durata (7–14 giorni), la dose originale può essere ridotta del 10–20% ogni 8 ore, aumentando gradualmente l'intervallo di tempo. Dopo una terapia a lungo termine, la dose non deve essere ridotta di più del 10-20% a settimana (79,80).

Insufficienza renale: moderata (GFR 10–20 ml/min o creatinina serica 300–700 micromoli/l) e severa (GFR <10 ml/min o creatinina sierica >700 micromoli/l) – ridurre la dose, iniziare con il dosaggio più basso e titolarlo in base alla risposta.

Insufficienza epatica: usare con cautela e ridurre la dose iniziale per tutti i livelli di insufficienza.

Effetti avversi:

- **comuni:** nausea, vomito, stipsi, secchezza delle fauci, sedazione, spasmo biliare, depressione respiratoria, rigidità muscolare, apnea, mioclonie, astenia, vertigini, confusione, disforia, euforia, intontimento, prurito, eruzione cutanea, sonnolenza, sudorazione;
- **non comuni:** ipotensione, ipertensione, bradicardia, tachicardia, palpitazione, edema, ipotensione posturale, miosi, disturbi visivi, crampi addominali, anoressia, parestesia, malessere, agitazione, tremore, debolezza muscolare, allucinazioni, vertigini, cambiamenti di umore, dipendenza, sonnolenza, ansia, disturbi del sonno, cefalea, alterazione del gusto, ritenzione urinaria, laringospasmo, broncospasmo;
- **rari:** depressione circolatoria, arresto cardiaco, arresto respiratorio, shock, ileo paralitico, convulsioni.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Interazioni con altri farmaci:

- **depressivi del sistema nervoso centrale:** effetti additivi o potenziati con idromorfone;
- **etanolo*:** effetti additivi o potenziati con idromorfone, potenziale interazione fatale (“dose dumping”) se usato con preparati di idromorfone a rilascio prolungato;
- **inibitori della monoamino ossidasi*:** potenziamento severo e imprevedibile degli oppioidi;
- **naloxone*:** precipita sintomi da astinenza agli oppioidi;
- **naltrexone*:** precipita sintomi da astinenza agli oppioidi ;
- antagonisti/agonisti parziali degli oppioidi: può precipitare sintomi da astinenza agli oppioidi.

* Indica severo.

Note

- L'idromorfone è soggetto a controllo internazionale in base alla Convenzione Unica sugli stupefacenti, 1961.
- L'idromorfone è un potente oppioide e vi sono significative differenze tra il dosaggio orale ed endovenoso. Usare estrema cautela quando si cambia da una via all'altra.
- La somministrazione con cibo o latte riduce i disturbi gastrointestinali.
- Sono disponibili preparati a rilascio prolungato, tuttavia non sono indicati per uso pediatrico.
- Il naloxone è usato come antidoto in caso di overdose da oppioidi.

Dosi equianalgesciche

Idromorfone-morfina e vice versa

Secondo i produttori, l'idromorfone orale è 7,5 volte più potente della morfina; tuttavia, nel passaggio da morfina ad idromorfone, viene talvolta suggerito il rapporto 5:1 (ovvero la dose dell'idromorfone deve essere 1/5 della dose di morfina), nel passaggio da idromorfone a morfina deve essere applicato il rapporto 1:4 (ovvero la dose di morfina deve essere 4 volte quella dell'idromorfone).

Da idromorfone parenterale verso idromorfone orale

Nel passaggio da idromorfone parenterale ad orale, le dosi orali hanno *efficacia più che dimezzata* rispetto alle dosi parenterali (possono avere fino a 1/5 di efficacia). Può essere necessario titolare le dosi fino a 5 volte la dose IV.

Riferimenti

Ashley C, Currie A, eds. *The renal drug handbook*, 3rd ed. Oxford, Radcliffe Publishing, 2009.

Drugdex in Micromedex Healthcare Series [online database]. New York, NY, Thomson Reuters, 1974–2010 (<http://micromedex.hcn.net.au/mdx-full/>, accessed 6 August 2011).

Hodding JH, Kraus DM, Taketomo CK. *Pediatric dosage handbook*, 16th ed. Hudson, OH, Lexicomp, 2009.

MIMS [online database]. Sydney, UBM Medica, 2009 (<http://www.mimsonline.com.au/Search/Search.aspx>, accessed 10 February 2011).

Paediatric Formulary Committee. *British national formulary for children 2009*. London, BMJ Group RBS Publishing, 2009.

A1.3 Ibuprofene

Codice ATC: M01AE01

Comprese: 200 mg, 400 mg.

Soluzione Liquida orale: 40 mg/ml.

Indicazioni: dolore persistente lieve.

Controindicazioni: ipersensibilità (inclusa asma, angioedema, orticaria o rinite) all'acido acetilsalicilico o ad altri farmaci non oppioidi, antinfiammatori non steroidei (FANS); ulcera peptica attiva o emorragia gastrointestinale superiore; grave insufficienza renale, insufficienza epatica o cardiaca.

Precauzioni: asma; cardiopatia; deplezione volemica, es. gastroenteriti o disidratazione (maggiore rischio di insufficienza renale); uso concomitante di sostanze che aumentano il rischio di sanguinamento; pregressa ulcera peptica; disturbi di coagulazione; disturbi allergici; insufficienza renale; insufficienza epatica.

Dosaggio

Orale:

- **lattanti oltre i 3 mesi o bambini:** 5–10 mg/kg tre o quattro volte al giorno durante o dopo l'assunzione di cibo; dose massima totale giornaliera 40 mg/kg/giorno suddivisa in 4 dosi.

Insufficienza renale: lieve (GFR 20–50 ml/min o creatinina sierica di circa 150–300 micromoli/l). Usare la dose minima efficace e monitorare la funzionalità renale; possono verificarsi ritenzione di sodio e acqua, e il peggioramento della funzionalità renale, con possibile blocco renale; da moderata (GFR 10–20 ml/min o creatinina sierica 300–700 micromoli/l) a severa (GFR <10 ml/min o creatinina sierica >700 micromoli/l) – non somministrare.

Insufficienza epatica: usare con cautela per il maggior rischio di emorragia gastrointestinale; può causare ritenzione di liquidi; non somministrare con epatopatia grave.

Effetti avversi:

- **comuni:** nausea, diarrea, dispepsia, cefalea, dolori addominali, anoressia, stipsi, stomatite, flatulenza, vertigini, ritenzione di liquidi, aumento della pressione sanguigna, eruzione cutanea, ulcera gastrointestinale e sanguinamento;
- **non comuni:** orticaria, sensibilità alla luce, reazioni anafilattiche, insufficienza renale;
- **rari:** angioedema, broncospasmo, danno epatico, alveolite, eosinofilia polmonare, pancreatite, disturbi visivi, eritema multiforme (sindrome di Stevens-Johnson), necrosi epidermica tossica (sindrome di Lyell), colite, meningite asettica.

Interazioni con altri farmaci:

- **acido acetilsalicilico e altri FANS*:** evitare l'uso concomitante (aumento degli effetti avversi);
- **ciclosporina*:** aumento del rischio di nefrotossicità;
- **desametasone:** aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale e ulcera;
- **digossina:** possibile aggravamento dell'insufficienza cardiaca, ridotta funzionalità renale e maggiore concentrazione plasmatica di digossina;
- **enalapril:** antagonismo dell'effetto ipotensivo, aumento del rischio di insufficienza renale;
- **fluoxetina*:** aumento del rischio di sanguinamento;

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

- **furosemide**: aumento del rischio di nefrotossicità dell'ibuprofene; antagonismo dell'effetto diuretico;
- **eparina**: possibile aumento del rischio di emorragia;
- **idrocortisone**: aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale e ulcera;
- **levofloxacina***: possibile aumento del rischio di convulsioni;
- **litio***: ridotta escrezione di litio (aumento del rischio di tossicità);
- **metotrexato***: ridotta escrezione di metotrexato (aumento del rischio di tossicità);
- **ofloxacina***: possibile aumento del rischio di convulsioni;
- **penicillamina**: possibile aumento del rischio di nefrotossicità;
- **fenitoina***: possibile aumento dell'effetto della fenitoina;
- **prednisolone**: aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale e ulcera;
- **propranololo**: antagonismo dell'effetto ipotensivo;
- **ritonavir***: possibile aumento del rischio di concentrazione plasmatica;
- **spironolattone**: aumento del rischio di nefrotossicità dell'ibuprofene; antagonismo dell'effetto diuretico; possibile aumento del rischio di ipercalcemia;
- **warfarin***: possibile aumento dell'effetto anticoagulante; maggior rischio di emorragia intestinale;
- **zidovudina**: aumento del rischio di tossicità ematologica;

* Indica severo.

Note

- Somministrare durante o dopo il pasto;
- Limite di età: > 3 mesi.

Riferimenti

American Hospital Formulary Service drug information updates [Online database]. Gurnee, IL, Medicines Complete, 2007.

Charles L et al. *Drug information handbook, a comprehensive resource for all clinicians and healthcare professionals*. Hudson, OH, Lexicomp, 2007.

Hill SR, Kouimtzi M, Stuart MC, eds. *WHO model formulary for children*. Geneva, World Health Organization, 2008.

Hodding JH, Kraus DM, Taketomo CK. *Pediatric dosage handbook, 16th ed*. Hudson, OH, Lexicomp, 2009.

Kemp CA, McDowell JM. *Paediatric pharmacopoeia, 13th ed*. Melbourne, Royal Children's Hospital, 2002.

MIMS [online database]. Sydney, UBM Medica, 2009 (<http://www.mimsonline.com.au/Search/Search.aspx>, accessed 10 February 2010).

Paediatric Formulary Committee. *British national formulary for children 2009*. London, BMJ Group RBS Publishing, 2009.

The selection and use of essential medicines: report of the WHO expert committee, October 2007 (including the model list of essential medicines for children). Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO Technical Report Series, No. 950;

http://www.who.int/medicines/publications/essentialmeds_committeereports/TRS_950.pdf, accessed 19 January 2011).

A1.4 Metadone

Codice ATC: N07BC02

Iniezione: 10 mg/ml in fiale di diverse dimensioni (come cloridrato).

Comprese: 5 mg, 10 mg, 40 mg (come cloridrato).

Soluzione Liquido orale: 1 mg/ml, 2 mg/ml, 5 mg/ml (come cloridrato).

Soluzione orale concentrata: 10 mg/ml (come cloridrato).

Precauzioni. Vista la natura complessa e la grande variabilità individuale nella farmacocinetica del metadone, il suo uso deve essere iniziato solo da medici esperti. La titolazione deve essere effettuata sotto stretta osservazione del paziente per più giorni.

Indicazioni: dolore persistente da moderato a severo.

Controindicazioni: ipersensibilità agli agonisti oppioidi o ad uno dei componenti della formulazione; depressione respiratoria acuta; asma acuta; ileo paralitico; uso concomitante di inibitori della monoamino ossidasi o uso nei 14 giorni successivi alla loro sospensione; aumento di pressione intracranica e/o trauma cranico, in caso di ventilazione non controllata; coma; uso nelle 24 ore precedenti o successive ad un intervento chirurgico.

Precauzioni: funzione respiratoria alterata; evitare l'iniezione rapida, poiché può accelerare la rigidità della parete toracica e la difficoltà di ventilazione; anamnesi di anomalie di conduzione cardiaca; anamnesi familiare di morte improvvisa (si raccomanda monitoraggio ECG); prolungamento dell'intervallo QT; asma; ipotensione; shock; disturbo ostruttivo o infiammatorio intestinale; malattia del tratto biliare; disturbi convulsivi; ipotiroidismo; insufficienza adrenocorticale; evitare l'interruzione improvvisa dopo trattamento prolungato; diabete mellito; perdita di coscienza; pancreatite acuta; miastenia grave; insufficienza epatica; insufficienza renale; psicosi tossica.

Compiti qualificati: avvertire il paziente o il caregiver sul rischio che comporta lo svolgimento di attività che richiedono attenzione o coordinazione, come andare in bicicletta.

Dosaggio

Dose iniziale per pazienti naive agli oppioidi.

Orale, sottocutanea o endovenosa:

- **bambini:** inizialmente 100–200 mcg /kg ogni 4 ore per le prime 2–3 dosi, poi 100–200 mcg /kg ogni 6–12 ore; inizialmente massimo di 5 mg per dose. Somministrazione metadone IV lentamente per 3-5 minuti.

Continuazione: dopo una dose iniziale come indicato sopra, il dosaggio deve essere regolato al livello di efficacia (senza dose massima), ma l'aumento massimo di dosaggio è del 50% in 24 ore per pazienti non degenti. I medici prescrittori esperti possono aumentare la dose fino al 100% monitorando il paziente. Successivamente potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio del 50% 2–3 giorni dopo che è stata trovata la dose efficace, al fine di prevenire effetti avversi causati da accumulo di metadone. In seguito, l'aumento del dosaggio deve avvenire ad intervalli di una settimana o più e con un aumento massimo del 50% (consultare le Note per informazioni importanti sulla titolazione della dose).

Interruzione del dosaggio: dopo una terapia di breve durata (7–14 giorni), la dose originale può essere ridotta del 10–20% ogni 8 ore, aumentando gradualmente l'intervallo di tempo. Dopo una terapia a lungo termine, la dose non deve essere ridotta di più del 10-20% a settimana (79,80).

Insufficienza renale: grave (GFR <10 ml/min o creatinina sierica >700 micromoli/l): ridurre la dose del 50% e titolare secondo risposta; è improbabile un accumulo significativo in caso di insufficienza renale, poiché l'eliminazione avviene prevalentemente per via epatica.

Insufficienza epatica: non somministrare o ridurre la dose; può provocare il coma.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Effetti avversi:

- **comuni:** nausea, vomito, stipsi, secchezza delle fauci, spasmo biliare, depressione respiratoria, sonnolenza, rigidità muscolare, ipotensione, bradicardia, tachicardia, palpitazione, edema, ipotensione posturale, allucinazioni, vertigini, euforia, disforia, dipendenza, confusione, ritenzione urinaria, spasmo uretrale;
- **non comuni:** irrequietezza, dispnea, ipoventilazione, depersonalizzazione, disartria, amnesia, alterazione della coordinazione, parestesia, malessere, agitazione, tremore, debolezza muscolare, ipertensione, vertigini, prurito, broncospasmo, dismenorrea, secchezza degli occhi, iperprolattinemia;
- **rari:** prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, ipotermia, depressione circolatoria, arresto cardiaco, singhiozzo, aritmia, ileo paralitico, emottisi, psicosi, convulsioni, shock, asistolia, febbre, atassia, fascicolazione muscolare, aumento della pressione intracranica.

Interazioni con altri farmaci:

- **abacavir:** possibile riduzione della concentrazione plasmatica di metadone;
- **amiodarone:** possibile aumento del rischio del prolungamento dell'intervallo QT;
- **atomoxetina:** aumento del rischio di aritmia ventricolare;
- **carbamazepina:** riduzione della concentrazione plasmatica di metadone;
- **depressivi del sistema nervoso centrale:** effetti additivi o potenziati con metadone;
- **efavirenz:** riduzione della concentrazione plasmatica di metadone;
- **fluvoxamina:** possibile incremento della concentrazione plasmatica di metadone;
- **fosamprenavir:** riduzione della concentrazione plasmatica di metadone;
- **farmaci che prolungano l'intervallo QT:** possibile aumento del rischio del prolungamento dell'intervallo QT;
- **inibitori della monoamino ossidasi*:** potenziamento severo e imprevedibile degli oppioidi
- **naloxone*:** precipita sintomi da astinenza agli oppioidi ;;
- **naltrexone*:** precipita sintomi da astinenza agli oppioidi ;;
- **nelfinavir:** riduzione della concentrazione plasmatica di metadone;
- **nevirapina:** possibile riduzione della concentrazione plasmatica di metadone;
- **antagonisti/agonisti parziali degli oppioidi:** possono precipitare sintomi da astinenza agli oppioidi;
- **fenobarbitale:** riduzione della concentrazione plasmatica di metadone;
- **fenitoina:** accelerazione del metabolismo del metadone, risultante in ridotto effetto e in rischi di sintomi da astinenza;
- **chinina:** possibile aumento del rischio del prolungamento dell'intervallo QT;
- **rifampicina:** accelerazione del metabolismo di metadone;
- **ritonavir:** riduzione della concentrazione plasmatica di metadone;
- **voriconazolo:** aumento della concentrazione plasmatica di metadone;
- **zidovudina:** il metadone può aumentare la concentrazione di zidovudina.

* Indica severo.

Note

- Il metadone è soggetto a controllo internazionale in base alla Convenzione Unica sugli Stupefacenti, 1961.
- Il dosaggio deve essere titolato clinicamente sotto stretta osservazione del paziente. Visto l'elevato volume di distribuzione, sono necessarie dosi più alte per i primi giorni, quando vengono saturati i tessuti corporei; una volta completata la saturazione, saranno sufficienti dosi più basse giornaliere. Se si continua con la dose giornaliera iniziale, è possibile che entro pochi giorni si abbia sedazione e depressione respiratoria, e anche morte.
- Somministrare con succo o acqua.
- Le compresse dispersibili devono essere completamente disciolte prima della somministrazione.
- Il metadone ha un'emivita lunga e variabile, e un'interazione potenzialmente letale con altri farmaci.
- Occorre avere particolare cautela con il metadone per evitare la tossicità, perché il tempo per raggiungere una concentrazione stazionaria dopo un cambiamento di dosaggio può richiedere fino a 12 giorni.

- È richiesta particolare attenzione all'inizio del trattamento, durante la conversione da un oppioide a un altro e durante la titolazione della dose.
- Possono verificarsi il prolungamento dell'intervallo QT o la torsione di punta (specialmente a dosi elevate).
- Usare con cautela, poiché l'effetto del metadone sulla respirazione dura più a lungo degli effetti analgesici.
- Il naloxone è usato come antidoto in caso di overdose da oppioidi.
- Poiché il metadone ha un'emivita lunga, può essere necessaria l'infusione di naloxone per trattare l'overdose da oppioidi.

Dosi equianalgesiche

Il rapporto di conversione della dose da altri oppioidi non è statico, ma dipende dalla precedente esposizione agli oppioidi ed è altamente variabile.

Le tabelle pubblicate con le dosi equianalgesiche di oppioidi, determinate su individui sani tolleranti ai non oppioidi, indicano che il metadone è 1–2 volte più potente della morfina negli studi a dose singola, ma in individui con trattamenti di lunga durata (e dose elevata) di morfina, il metadone risulta essere quasi 10 volte più potente della morfina; può essere 30 volte più potente e occasionalmente anche di più. Il rapporto di potenza tende ad aumentare con l'aumentare della dose di morfina. Quando si prende in considerazione il metadone, occorre valutare la potenziale difficoltà di un successivo passaggio dal metadone ad un altro oppioide.

Dovrebbero essere valutati dapprima altri oppioidi se l'abbandono della morfina viene effettuato per gli effetti inaccettabili o l'analgesia inadeguata. Si consiglia di consultare un centro per la terapia del dolore o per le cure palliative.

Riferimenti

Ashley C, Currie A, eds. *The renal drug handbook*, 3rd ed. Oxford, Radcliffe Publishing, 2009.

Drugdex in Micromedex Healthcare Series [Internet]. New York, NY, Thomson Reuters, 1974–2010 (<http://micromedex.hcn.net.au/mdx-full/>, accessed 6 August 2011).

Hodding JH, Kraus DM, Taketomo CK. *Pediatric dosage handbook*, 16th ed. Hudson, OH, Lexicomp, 2009.

Paediatric Formulary Committee. *British national formulary for children 2009*. London, BMJ Group RBS Publishing, 2009.

Sjogren P, Eriksen J. Opioid analgesics, Methadone. In: Bruera E et al. *Textbook on palliative care*. London, Hodder Arnold, 2006:382.

Toombs J, Kral L. Methadone treatment for pain states. *American Family Physician*, 2005, 71:1353–1358.

Twycross R, Wilcock A, eds. *Palliative care formulary*, 3rd ed. Nottingham, palliativedrugs.com, 2007.

A1.5 Morfina

Codice ATC: N02AA01

Soluzione orale liquida: 2 mg (come cloridrato o solfato)/ml.

Compresse: 10 mg (come solfato).

Compresse (a rilascio prolungato): 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg (come solfato).

Granuli: (a rilascio prolungato, da mescolare con acqua): 20 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg (mor-
fina solfato).

Iniezioni: 10 mg (come cloridrato o solfato) in fiala da 1 ml.

Indicazioni: dolore persistente da moderato a severo.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Controindicazioni: ipersensibilità agli agonisti oppioidi o ad uno dei componenti della formulazione; depressione respiratoria acuta; asma acuta; ileo paralitico; uso concomitante di inibitori della monoamino ossidasi o uso nei 14 giorni successivi alla loro sospensione; aumento di pressione intracranica e/o trauma cranico, in caso di ventilazione non controllata; coma; uso nelle 24 ore precedenti o successive ad un intervento chirurgico.

Precauzioni: funzione respiratoria alterata; evitare l'iniezione rapida, poiché può precipitare la rigidità della parete toracica e la difficoltà di ventilazione; bradicardia; asma; ipotensione; shock; disturbi infiammatori intestinali o occlusione; malattia del tratto biliare; disturbi convulsivi; ipotiroidismo; insufficienza adrenocorticale; evitare l'interruzione improvvisa dopo trattamento prolungato; diabete mellito; alterazione della coscienza; pancreatite acuta; miastenia grave; insufficienza epatica; insufficienza renale; psicosi tossica.

Compiti qualificati: avvertire il paziente o il carer sul rischio che comporta lo svolgimento di attività che richiedono attenzione o coordinazione, come andare in bicicletta.

Dosaggio

Dose iniziale per pazienti naive agli oppioidi.

Orale (formulazione a rilascio immediato):

- **lattanti:** 1-12 mesi: 80-200 mcg/kg ogni 4 ore;
- **bambini 1-2 anni:** 200-400 mcg/kg ogni 4 ore;
- **bambini 2-12 anni:** 200-500 mcg/kg ogni 4 ore; dose massima iniziale orale 5 mg.

Orale (formulazione a rilascio prolungato):

- **bambini 1-12 anni:** 200-800 mcg/kg ogni 12 ore;

Iniezione sottocutanea:

- **neonati:** 25-50 mcg/kg ogni 6 ore;
- **lattanti 1-6 mesi:** 100 mcg/kg ogni 6 ore;
- **lattanti o bambini 6 mesi - 2 anni:** 100 mcg/kg ogni 4 ore;
- **bambini 2-12 anni:** 100-200 mcg/kg ogni 4 ore; dose massima iniziale 2,5 mg.

Iniezione IV per almeno 5 minuti:

- **neonati:** 25-50 mcg/kg ogni 6 ore;
- **lattanti 1-6 mesi:** 100 mcg/kg ogni 6 ore;
- **lattanti o bambini 6 mesi - 12 anni:** 100 mcg/kg ogni 4 ore; dose massima iniziale 2,5 mg.

Iniezione IV e infusione:

- **neonati:** inizialmente con iniezione endovenosa per almeno 5 minuti 25–50 mcg/kg, seguita da infusione endovenosa continua 5–10 mcg/kg/ora;
- **lattanti 1-6 mesi:** inizialmente con iniezione endovenosa per almeno 5 minuti 100 mcg/kg, seguita da infusione endovenosa continua 10-30 mcg/kg/ora;
- **lattanti o bambini 6 mesi-12 anni:** inizialmente con iniezione endovenosa per almeno 5 minuti 100-200 mcg/kg, seguita da infusione endovenosa continua 20-30 mcg/kg/ora.

Infusione SC continua:

- **lattanti 1-3 mesi:** 10 mcg/kg/ora;
- **lattanti o bambini 3 mesi-12 anni:** 20 mcg/kg/ora.

Continuazione: dopo una dose iniziale come indicato sopra, il dosaggio deve essere regolato al livello di efficacia (senza dose massima), ma l'aumento massimo di dosaggio è del 50% in 24 ore per pazienti non degenti. I medici prescrittori esperti possono aumentare la dose fino al 100% monitorando strettamente il paziente.

Dose per dolore episodico intenso (“breakthrough pain”)

Orale (formulazioni a rilascio immediato), iniezione IV o sottocutanea:

- può essere somministrata morfina aggiuntiva con la frequenza necessaria, con un massimo del 5–10% della dose di morfina di base giornaliera e regolare; se sono necessarie dosi ripetute, regolare il dosaggio della morfina di base secondo la quantità di morfina richiesta per il dolore episodico intenso con un aumento massimo del 50% nelle 24 ore.

Interruzione del dosaggio: dopo una terapia di breve durata (7–14 giorni), la dose originale può essere ridotta del 10–20% ogni 8 ore, aumentando gradualmente l’intervallo di tempo. Dopo una terapia a lungo termine, la dose non deve essere ridotta di più del 10-20% a settimana (79,80).

Insufficienza renale: da lieve (GRF 20–50 ml/min o creatinina serica circa 150–300 micromoli/l) a moderata (GFR 10–20 ml/min o creatinina serica 300–700 micromol/l), ridurre la dose del 25%; grave (GFR <10 ml/min o creatinina serica >700 micromoli/l), ridurre la dose del 50% o valutare il passaggio ad un analgesico oppioide alternativo con minore eliminazione renale, come il metadone e il fentanyl; effetto aumentato e prolungato; aumentata neurotossicità.

Insufficienza epatica: non somministrare o ridurre la dose, può provocare il coma.

Effetti avversi:

- **comuni:** nausea, vomito, stipsi, intontimento, sonnolenza, vertigini, sedazione, sudorazione, disforia, euforia, secchezza delle fauci, anoressia, spasmo del tratto urinario e biliare, prurito, eruzione cutanea, palpitazione, bradicardia, ipotensione posturale, miosi;
- **non comuni:** depressione respiratoria (dipendente dalla dose), tachicardia, palpitazioni;
- **rari:** sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH), anafilassi.

Interazioni con altri farmaci*:

- **amitriptilina:** possibile aumento della sedazione e possibile aumento della concentrazione plasmatica di morfina;
- **clorpromazina:** aumento dell’effetto sedativo e ipotensivo;
- **ciprofloxacina:** i produttori di ciprofloxacina raccomandano che la premedicazione con morfina (che riduce le concentrazioni plasmatiche di ciprofloxacina), deve essere evitata quando la ciprofloxacina è usata per profilassi chirurgica;
- **diazepam:** aumento dell’effetto sedativo;
- **aloperidolo:** aumento dell’effetto sedativo e ipotensivo;
- **metoclopramide:** antagonismo dell’effetto della metoclopramide sull’attività gastrointestinale;
- **naloxone*:** precipita sintomi da astinenza agli oppioidi ;
- **naltrexone*:** precipita sintomi da astinenza agli oppioidi ;
- **antagonisti/agonisti parziali degli oppioidi:** possono precipitare sintomi da astinenza agli oppioidi;
- **ritonavir*:** possibile aumento della concentrazione plasmatica di morfina.

* Indica severo.

Note

- La morfina è soggetta a controllo internazionale in base alla Convenzione Unica sugli stupefacenti, 1961.
- I preparati a base di morfina a rilascio prolungato non devono essere spezzati o masticati; il bambino deve essere in grado di deglutire la compressa intera; in alternativa si possono usare i granuli a rilascio prolungato.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

- Le iniezioni sottocutanee non sono adatte a pazienti edematosi.
- Per l'infusione endovenosa continua, diluire con glucosio 5% o 10% o con cloruro di sodio 0,9%.
- Le compresse ad alta potenza e a rilascio prolungato e le capsule devono essere usate solo in pazienti tolleranti agli oppioidi. La somministrazione di questi forti oppioidi a pazienti tolleranti ai non oppioidi può causare depressione respiratoria fatale.
- Il naloxone è usato come antidoto in caso di overdose da oppioidi.

Riferimenti

Anderson BJ, Persson MA, Anderson M. *Rationalising intravenous morphine prescriptions in children. Acute Pain*, 1999, 2:59–67.

Bouwmeester NJ et al. *Developmental pharmacokinetics of morphine and its metabolites in neonates, infants and young children. British Journal of Anaesthesia*, 2004, 92:208–217.

Charles L et al. *Drug information handbook, a comprehensive resource for all clinicians and healthcare professionals*. Hudson, OH, Lexicomp, 2007.

Cherny NI, Foley KM, eds. *Nonopioid and opioid analgesic pharmacotherapy of cancer pain. Haematology/Oncology Clinics of North America*, 1996, 10:79–102.

De Conno F et al. *The MERITO study: a multicenter trial of the analgesic effect and tolerability of normal-release oral morphine during 'titration phase' in patients with cancer pain. Palliative Medicine*, 2008, 22:214–221.

Hara Y et al. Morphine glucuronosyltransferase activity in human liver microsomes is inhibited by a variety of drugs that are co-administered with morphine. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2007, 22:103–112.

Hodding JH, Kraus DM, Taketomo CK. *Pediatric dosage handbook, 16th ed.* Hudson, OH, Lexicomp, 2009.

Johnson SJ. *Opioid safety in patients with renal or hepatic dysfunction. Pain treatment topics*, June 2007 (<http://pain-topics.org/pdf/Opioids-Renal-Hepatic-Dysfunction.pdf>, accessed 19 January 2011).

MIMS [online database]. Sydney, UBM Medica, 2009 (<http://www.mimsonline.com.au/Search/Search.aspx>, accessed 10 February 2011).

Paediatric Formulary Committee. *British national formulary for children 2009*. London, BMJ Group RBS Publishing, 2009.

Ripamonti C et al. *Normal release oral morphine starting dose in cancer patients with pain. Clinical Journal of Pain*, 2009, 25:386–390.

Rossi S, ed. *Australian medicines handbook*. Adelaide, Australian Medicines Handbook Pty Ltd., 2009.

Taddio A et al. *Safety of morphine in nonintubated infants in the neonatal intensive care unit. Clinical Journal of Pain*, 2009, 25:418–422.

Ventafridda V et al. *Studies on the effects of antidepressant drugs on the antinociceptive action of morphine and on plasma morphine in rat and man. Pain*, 1990, 43:155–162.

A1.6 Naloxone

Codice ATC: V03AB15

Iniezioni: 400 mcg/ml (cloridrato) in fiala da 1 ml.

Indicazioni: overdose da oppioidi.

Controindicazioni: non sono note controindicazioni all'uso di naloxone per il trattamento della tossicità da oppioidi.

Precauzioni: si raccomanda un dosaggio attento per evitare una grave sindrome da astinenza dopo la somministrazione prolungata di oppioidi e nei bambini tolleranti agli oppioidi; malattie cardiovascolari; pazienti nel postoperatorio (può contrastare l'anestesia e aumentare la pressione sanguigna).

Dosaggio

Dose in pazienti tolleranti agli oppioidi.

Iniezioni IV:

- **Neonati, lattanti o bambini:** 1 mcg/kg titolato nel tempo, ad esempio ogni 3 minuti, finché il bambino respira spontaneamente e mantiene un'ossigenazione adeguata; successivamente può essere necessaria un'infusione a basso dosaggio per mantenere respirazione e livello di coscienza adeguati fino a quando l'effetto dell'overdose è risolto; si raccomanda un stretto monitoraggio.

Dose in pazienti naive agli oppioidi.

Iniezione IV:

- **neonati, lattanti o bambini:** 10 mcg/kg; in assenza di risposta, somministrare dose successiva da 100 mcg/kg (dosi di rianimazione); rivedere la diagnosi se la funzione respiratoria non è adeguata; se la funzione respiratoria peggiora possono essere necessarie ulteriori dosi.

Infusione IV continua usando una pompa ad infusione:

- **neonati, lattanti o bambini:** 5–20 mcg/kg/ora, da regolare in base alla risposta.

Insufficienza renale: l'escrezione di taluni oppioidi e/o dei loro metaboliti attivi (codeina, dextropropoxifene, diidrocodeina, morfina, petidina, ossicodone) è ritardata in caso di insufficienza, pertanto questi oppioidi si accumuleranno; per contrastare gli effetti dell'oppioide può essere necessario il trattamento esteso con infusione di naloxone.

Insufficienza epatica: non è necessario regolare la dose.

Effetti avversi:

- **comuni:** nausea, vomito, sudorazione;
- **non comuni:** tachicardia, aritmia ventricolare;
- **rari:** arresto cardiaco.

Interazioni con altri farmaci: laddove si raccomanda di evitare l'uso concomitante, le interazioni non sono note.

Note

- Il naloxone cloridrato può essere somministrato alla stessa dose sia per via intravenosa che per via sottocutanea, ma solo se la via endovenosa non è fattibile (inizio dell'azione più lento).
- Per l'infusione endovenosa continua, diluire con una concentrazione di 4 mcg/ml con glucosio 5% o con cloruro di sodio 0,9%.
- Per il bolo endovenoso, somministrare per 30 secondi come preparato non diluito.
- La dose endovenosa può essere ripetuta ogni 2–3 minuti fino a risposta.
- Dopo la risposta iniziale, può essere necessario ripetere la dose endovenosa ogni 20–60 minutes a causa della breve durata di azione.
- Non somministrare naloxone a neonati o madri che hanno assunto metadone o eroina.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Riferimenti

- Berde C et al. Analgesics for the treatment of pain in children. *New England Journal of Medicine*, **2002**, **347**:1542.
- Hill SR, Kouimtzi M, Stuart MC, eds. *WHO model formulary*. Geneva, World Health Organization, 2008.
- Hodding JH, Kraus DM, Taketomo CK. *Pediatric dosage handbook, 16th ed*. Hudson, OH, Lexicomp, 2009.
- Paediatric Formulary Committee. *British national formulary for children 2009*. London, BMJ Group RBS Publishing, 2009.
- Rossi S, ed. *Australian medicines handbook*. Adelaide, Australian Medicines Handbook Pty Ltd., 2009.

A1.7 Ossicodone

Codice ATC: N02AA05

Comprese: 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg (come cloridrato).

Comprese (a rilascio prolungato): 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 160 mg (come cloridrato).

Capsule: 5 mg, 10 mg, 20 mg (come cloridrato).

Soluzione Liquida orale: 1 mg/ml (come cloridrato).

Soluzione Liquida concentrata: 10 mg/ml, 20 mg/ml (come cloridrato).

Indicazioni: dolore persistente da moderato a severo

Controindicazioni: ipersensibilità agli agonisti oppioidi o a qualsiasi componente della formulazione; depressione respiratoria acuta; asma acuta; ileo paralitico; uso concomitante di inibitori della monoamino ossidasi o uso nei 14 giorni successivi alla loro sospensione; aumento di pressione intracranica e/o trauma cranico, in caso di ventilazione non controllata; coma; uso nelle 24 ore precedenti o successive ad un intervento chirurgico.

Precauzioni: funzione respiratoria alterata; evitare l'iniezione rapida, poiché può accelerare la rigidità della parete toracica e la difficoltà di ventilazione; bradicardia; asma; ipotensione; shock; disturbi infiammatori intestinali o occlusione; malattia del tratto biliare; disturbi convulsivi; ipotiroidismo; insufficienza adrenocorticale; evitare l'interruzione improvvisa dopo trattamento prolungato; diabete mellito; coscienza alterata; pancreatite acuta; miastenia grave; insufficienza epatica; insufficienza renale; psicosi tossica.

Compiti qualificati: avvertire il paziente o il caregiver sul rischio che comporta lo svolgimento di attività che richiedono attenzione o coordinazione, come andare in bicicletta.

Dosaggio

Dose iniziale per pazienti naive agli oppioidi.

Orale (formulazione a rilascio immediato):

- **lattanti 1-12 mesi:** 50-125 mcg/kg ogni 4 ore;
- **bambini 1-12 anni:** 125-200 mcg/kg ogni 4 ore, max 5 mg.

Orale (formulazione a rilascio prolungato):

- **bambini al di sopra degli 8 anni:** 5 mg ogni 12 ore.

Continuazione: dopo una dose iniziale come indicato sopra, il dosaggio deve essere regolato al livello di efficacia (senza dose massima), ma l'aumento massimo di dosaggio è del 50% in 24 ore per pazienti non degenti. I medici prescrittori esperti possono aumentare la dose fino al 100% monitorando attentamente il paziente.

Dose per dolore episodico intenso (“breakthrough pain”)

Orale (usando preparati a rilascio immediato):

- **lattanti o bambini:** può essere somministrato ossicodone aggiuntivo con la frequenza necessaria, con un massimo del 5–10% della dose di base giornaliera e regolare; se sono necessarie dosi ripetute per il dolore episodico intenso, regolare il dosaggio dell’ossicodone basale secondo l’ammontare richiesto per il dolore episodico intenso con un aumento massimo del 50% nelle 24 ore.

Interruzione del dosaggio: nella terapia di breve durata (7–14 giorni), la dose originale può essere ridotta del 10–20% ogni 8 ore, aumentando gradualmente l’intervallo di tempo. Nel caso di una terapia a lungo termine, la dose non deve essere ridotta di più del 10-20% a settimana (79, 80).

Insufficienza renale: lieve (GFR 20-50 ml/min o creatinina sierica 150-300 micromoli/l) a grave (GFR <10 ml/min o creatinina sierica >700 micromoli/l), può essere necessario ridurre la dose; iniziare con il dosaggio più basso e titolando in base alla risposta.

Insufficienza epatica: moderata e grave, ridurre la dose del 50% o non somministrare.

Effetti avversi:

- **comuni:** nausea, vomito, stipsi, diarrea, secchezza delle fauci, sedazione, spasmo biliare, dolore addominale, anoressia, dispepsia, prurito, sonnolenza, vertigini;
- **meno comuni:** rigidità muscolare, ipotensione, depressione respiratoria, broncospasmo, dispnea, ridotto riflesso della tosse, astenia, ansia, brividi, fascicolazione muscolare, ipotensione posturale, allucinazioni, vertigini, euforia, disforia, vertigini, confusione;
- **non comuni:** bradicardia, tachicardia, palpitazione, edema, cambiamenti di umore, dipendenza, sonnolenza, disturbi del sonno, cefalea, miosi, disturbi visivi, sudorazione, vampate di calore, eruzione cutanea, orticaria, irrequietezza, difficoltà di minzione, ritenzione urinaria, spasmo uretrale, gastrite, flatulenza, disfagia, alterazione del gusto, eruttazioni, singhiozzo, vasodilatazione, tachicardia sopraventricolare, sincope, amnesia, ipoestesia, febbre, amenorrea, ipotonia, parestesia, disorientamento, malessere, agitazione, difficoltà di parola, tremore, secchezza epidermica;
- **rari:** aumento della pressione intracranica, depressione circolatoria, arresto cardiaco, arresto respiratorio, shock, ileo paralitico, convulsioni.

Interazioni con altri farmaci:

- **depressivi del sistema nervoso centrale:** effetti additivi o potenzianti con ossicodone;
- **inibitori della monoamino ossidasi*:** potenziamento severo e imprevedibile degli oppioidi;
- **naloxone*:** precipita sintomi da astinenza agli oppioidi ;
- **naltrexone*:** precipita sintomi da astinenza agli oppioidi ;
- **antagonisti/agonisti parziali degli oppioidi:** può precipitare sintomi da astinenza agli oppioidi.

* Indica severo.

Note

- L’ossicodone è soggetto a controllo internazionale in base alla Convenzione Unica sugli Stupefacenti, 1961.
- I preparati a base di ossicodone a rilascio prolungato non devono essere spezzati o masticati; il bambino deve essere in grado di deglutire la compressa intera.
- Somministrare con cibo per ridurre i disturbi gastrointestinali.
- L’ossicodone è parzialmente metabolizzato in metabolita attivo, l’ossimorfone, tramite la via CYP2D6; i metabolizzatori lenti o ultrarapidi possono sperimentare una riduzione o un aumento dell’analgesia ed effetti collaterali dipendenti dalla dose.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

- Le compresse ad alta potenza a rilascio prolungato devono essere usate solo in pazienti tolleranti agli oppioidi. La somministrazione di questi forti oppioidi a pazienti tolleranti ai non oppioidi può causare depressione respiratoria fatale.
- Il naloxone è usato come antidoto in caso di overdose da oppioidi.

Dosi equianalgesciche:

In caso di conversione da morfina orale a ossicodone orale, usare un rapporto di conversione della dose iniziale di 1,5:1 (ad es: sostituire 15 mg di morfina con 10 mg di ossicodone). In seguito titolare la dose per ottimizzare l'analgesia.

Riferimenti

Ashley C, Currie A, eds. *The renal drug handbook*, 3rd ed. Oxford, Radcliffe Publishing, 2009.

Drugdex in Micromedex Healthcare Series [Internet]. New York, NY, Thomson Reuters, 1974–2010 (<http://micromedex.hcn.net.au/mdx-full/>, accessed 18 August 2011).

Hodding JH, Kraus DM, Taketomo CK. *Pediatric dosage handbook*, 16th ed. Hudson, OH, Lexicomp, 2009.

MIMS Online. Sydney, UBM Medica, 2009 (<http://www.mimsonline.com.au/Search/Search.aspx>, accessed 10 February 2010).

Paediatric Formulary Committee. *British national formulary for children 2009*. London, BMJ Group RBS Publishing, 2009.

Twycross R, Wilcock A, eds. *Palliative care formulary*, 3rd ed. Nottingham, palliativedrugs.com, 2007.

A1.8 Paracetamolo

Codice ATC: N02BE01

Soluzione Liquida orale: 25 mg/ml.

Supposte: 100 mg.

Compresse: 100–500 mg.

chiamato anche acetaminofene.

Indicazioni: dolore lieve.

Precauzioni: insufficienza epatica, insufficienza renale, overdose.

Dosaggio

Orale o rettale:

- **neonati:** 10 mg/kg ogni 6–8 ore secondo necessità; non superare la dose massima di 4 dosi in 24 ore;
- **lattanti o bambini:** 15 mg/kg, fino ad 1 g, ogni 4–6 ore secondo necessità; non superare la dose massima di 4 dosi, o 4 g, nelle 24 ore.

Insufficienza epatica: tossicità dipendente dalla dose; non superare la dose giornaliera raccomandata.

Effetti avversi:

- **rari:** eruzione cutanea, prurito, orticaria, ipersensibilità, reazioni anafilattiche, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia;
Può verificarsi epatotossicità (e, meno frequentemente, danni renali) in caso di overdose da paracetamolo e anche a dosi standard in bambini con le condizioni descritte sopra.

Interazioni con altri farmaci:

- **carbamazepina:** aumento della potenziale epatotossicità al paracetamolo;
- **metoclopramide:** aumento dell'assorbimento del paracetamolo;
- **fenobarbitale:** aumento della potenziale epatotossicità del paracetamolo
- **fenitoina:** aumento della potenziale epatotossicità del paracetamolo;
- **warfarin:** l'uso regolare prolungato di paracetamolo può aumentare l'effetto anticoagulante.

Note

- Ai lattanti al di sotto dei 3 mesi non deve essere somministrato paracetamolo se non diversamente consigliato dal dottore.
- Agitare bene la sospensione prima dell'uso e utilizzare lo strumento di misurazione in dotazione con la formulazione.
- I bambini sono a maggior rischio di danno epatico da overdose di paracetamolo se malnutriti, obesi, affetti da malattia febbrile, in corso di trattamento prolungato, se hanno una scarsa nutrizione e idratazione o assumono farmaci induttori degli enzimi epatici.
- In caso di overdose, l'antidoto usato è l'acetilcisteina.

Riferimenti

American Hospital Formulary Service drug information updates [Online database]. Gurnee, IL, Medicines Complete, 2007.

Charles L et al. *Drug information handbook, a comprehensive resource for all clinicians and healthcare professionals.* Hudson, OH, Lexicomp, 2007.

Hill SR, Kouimtzi M, Stuart MC, eds. *WHO model formulary for children.* Geneva, World Health Organization, 2008.

Hodding JH, Kraus DM, Taketomo CK. *Pediatric dosage handbook*, 16th ed. Hudson, OH, Lexicomp, 2009.

MIMS [online database]. Sydney, UBM Medica, 2009 (<http://www.mimsonline.com.au/Search/Search.aspx>, accessed 10 February 2011).

Paediatric Formulary Committee. *British national formulary for children 2009.* London, BMJ Group RBS Publishing, 2009.

Rossi S, ed. *Australian medicines handbook.* Adelaide, Australian Medicines Handbook Pty Ltd., 2009.

The selection and use of essential medicines: report of the WHO expert committee, October 2007 (including the model list of essential medicines for children). Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO Technical Report Series, No. 950;

http://www.who.int/medicines/publications/essentialmeds_committeereports/TRS_950.pdf, accessed 19 January 2011).

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

ALLEGATO 2. PREMESSE ALLE RACCOMANDAZIONI CLINICHE

Il presente allegato riporta le considerazioni dettagliate del Gruppo di Sviluppo delle Linee Guida dell'OMS per ciascuna raccomandazione indicata nel Capitolo 3. *Strategie di trattamento farmacologico*. Tali raccomandazioni sono state formulate durante un incontro tenutosi al Rockefeller Conference Center di Bellagio (Como), nel marzo 2010. Queste Raccomandazioni sono state sviluppate in seguito alla valutazione delle evidenze raccolte e riportate nell'Allegato 4. *Raccolta e valutazione delle evidenze*, e di evidenze aggiuntive e considerazioni aggiuntive, come il rapporto rischi/benefici, valori, accettabilità, fattibilità e costi degli interventi.

A2.1 Processo di sviluppo

Le presenti Linee Guida sono state sviluppate in accordo con i principi e le procedure definiti dal Comitato di Revisione delle Linee Guida dell'OMS (GRC), creato nel 2007 per assicurare che le Linee Guida dell'OMS siano conformi alle buone pratiche accettate a livello internazionale, ovvero incluso l'appropriato uso delle evidenze. Le presenti *Linee guida dell'OMS sul trattamento farmacologico del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi* sono state preparate secondo il *Manuale dell'OMS per lo sviluppo delle linee guida* e modificate secondo necessità per fornire consigli su molte questioni cliniche complesse nei bambini per le quali le evidenze sono estremamente limitate o inesistenti (112).

Una Commissione Estesa di Revisione (Expanded Review Panel (ERP)) per le linee guida dell'OMS sul dolore, composta da studiosi ed esperti internazionali nella gestione del dolore, ha formulato le domande relative al sistema clinico e sanitario da affrontare nella preparazione delle Linee Guida. Il documento che contiene le domande e la descrizione del contenuto pianificato delle Linee Guida si chiama *Scoping document for the WHO treatment guidelines for chronic pain in children (Documento di valutazione preliminare per le Linee Guida dell'OMS sul trattamento del dolore cronico nei bambini)* (113).

Sono state svolte delle ricerche dettagliate su tali questioni per identificare, in ordine di priorità, revisioni sistematiche degli studi clinici randomizzati controllati (RCT) e degli studi osservazionali sul dolore persistente nei bambini. La completezza delle evidenze raccolte è stata successivamente rivista dall'ERP. Sono stati esaminati studi aggiuntivi condotti dall'ERP per valutarne rilevanza, ambito di applicazione e disegno dello studio al fine di includerli tra quelli raccolti nella ricerca iniziale. Per gli interventi per i quali non sono state raccolte né revisioni sistematiche, né RTCs, è stato chiesto all'ERP e al Panel di esperti sulla valutazione dei farmaci dell'OMS di fornire studi osservazionali (preferibilmente di coorte e caso controllo) e studi farmacocinetici che potessero dare informazioni per una discussione su questi interventi.

Una volta concluso il processo, il Gruppo di sviluppo delle linee guida (GDG), un sottogruppo della Commissione estesa di revisione che comprendeva un gruppo internazionale, multidisciplinare di esperti nella gestione del dolore, ha convenuto, nel marzo 2010, di valutare le evidenze e formulare raccomandazioni, definire un'agenda di ricerca, e rivedere e contribuire allo sviluppo dei capitoli nelle linee guida.

La qualità delle evidenze è stata valutata e classificata secondo la metodologia descritta dal gruppo di lavoro GRADE (Riquadro 0.1 nella sezione introduttiva, sopra) (114). I profili GRADE e le classifiche sulle evidenze raccolte sono presentati nell'Allegato 4. *Raccolta e valutazione delle evidenze*.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Le raccomandazioni sono state formulate tenendo conto non solo della qualità dell'evidenza, ma anche il rapporto rischi/benefici, la fattibilità e il costo degli interventi, nonché le considerazioni di carattere etico e il loro impatto sulla politica. Il Gruppo di sviluppo delle linee guida ha formulato le raccomandazioni dopo l'analisi e la discussione di queste problematiche, giungendo ad un consenso sul testo e sulla forza delle raccomandazioni stesse. Nessuna differenza di opinione è rimasta irrisolta, ovviando così alla necessità di votare sulle preferenze individuali per ciascuna raccomandazione.

Le raccomandazioni sono indicate come "forti" o "deboli" e devono essere interpretate da pazienti, medici e politici come spiegato nel riquadro 0.2 (nella sezione introduttiva, sopra). Le raccomandazioni formulate sugli interventi clinici rappresentano il pilastro portante su cui si basa il capitolo sul trattamento farmacologico e forniscono una guida ai professionisti della salute. La documentazione sulle problematiche prese in considerazione dal Gruppo di sviluppo nella formulazione delle raccomandazioni, si trovano nell'Allegato 2. *Premesse alle raccomandazioni cliniche*. Lo scopo era quello di assicurare la massima trasparenza sul razionale alla base delle raccomandazioni e delle evidenze a sostegno.

A2.2 Interventi farmacologici

A2.2.1 Approccio a due scalini rispetto a quello a tre scalini della scala analgesica.

Domanda clinica

Nei bambini con dolore persistente dovuto a patologie croniche gravi, qual è l'evidenza per l'uso della scala analgesica a due gradini rispetto alla scala a tre gradini per il controllo rapido, efficace e sicuro del dolore? Se l'evidenza sostiene l'uso di una scala a tre gradini, la codeina, rispetto al tramadolo, deve essere usata nel secondo gradino?

Raccomandazione

1. Si raccomanda di utilizzare un trattamento analgesico a due gradini a seconda del livello di intensità del dolore nel bambino.
Raccomandazione forte, qualità di evidenza molto bassa

Ambiti di applicazione e considerazioni

Qualità dell'evidenza

Non esistono confronti formali fra il trattamento a due e a tre gradini nei bambini. I due farmaci che possono potenzialmente apparire nel secondo gradino presentano delle sfide nei bambini.

Il tramadolo non è generalmente registrato per l'uso nei bambini al di sotto dei 12 anni, poichè non sono disponibili evidenze sull'efficacia e la sicurezza, e non è stato sottomesso per la valutazione tramite le agenzie di regolazione dei farmaci.

La codeina presenta ben note difficoltà di efficacia e sicurezza correlate alla variabilità genetica nella biotrasformazione (CYP2D6), sebbene sia registrata per l'uso e sia stata ampiamente usata nei bambini. Incertezza: sì, per l'approccio di trattamento farmacologico del dolore a tre gradini.

Rischi/benefici

Benefici

Il potenziale vantaggio di avere accesso ad analgesici oppioidi efficaci supera i benefici della codeina in questa fascia di età.

Rischi

I rischi associati agli oppioidi forti sono riconosciuti, ma sono accettabili rispetto all'incertezza associata alla codeina e al tramadolo.

Incertezza: Se vi sono nuove evidenze sul tramadolo o su un oppioide alternativo di potenza intermedia, la valutazione rischi-benefici può essere riconsiderata.

Valori e accettabilità

A favore

La Commissione ha attribuito elevato valore al trattamento efficace del dolore.

Contro

La Commissione riconosce le continue barriere per accedere agli oppioidi forti in molti ambienti, ma una forte raccomandazione dovrebbe superare questo sentimento negativo e promuovere un più ampio accesso agli oppioidi per il sollievo dal dolore.

Incertezza: nessuna.

Costo

Sebbene il tramadolo sia attualmente fuori dal brevetto in molti mercati e siano stati lanciati i farmaci generici, in molti Paesi resta il problema dell'autorizzazione alla commercializzazione per i bambini. La codeina è ampiamente disponibile e non è costosa, ma presenta una potenziale mancanza di efficacia e/o problemi di sicurezza in proporzione imprevedibile di pazienti. Benché l'accesso agli oppioidi forti sia variabile, il prezzo non è generalmente una barriera significativa.

Incertezza: nessuna.

Fattibilità

Forme di dosaggio di oppioidi appropriate per i bambini sono disponibili con l'eccezione dei bambini molto piccoli. I preparati liquidi consentono una più facile titolazione, ma restano difficoltà relative a costo, stabilità, portabilità e stoccaggio.

Le forme di dosaggio riportate nell'EMLc 2010 sono le seguenti:

- **granuli:** a rilascio prolungato (da mescolare con acqua): 20 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg
- **iniezioni:** 10 mg (morfina cloridrato o morfina solfato) in fiala da 1 ml
- **soluzione liquida orale:** 10 mg (morfina cloridrato o morfina solfato)/5 ml
- **compresse:** 10 mg (morfina solfato)
- **compresse (a rilascio prolungato):** 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg (morfina solfato).

Gli oppioidi forti non sono disponibili in tutti i Paesi.

Incertezza: nessuna.

Agenda di ricerca

1. È necessaria una ricerca su potenziali alternative alla codeina come secondo gradino nell'approccio a tre gradini.
2. Sono necessari dati sulla sicurezza a lungo termine dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e del paracetamolo.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

A2.2.2 Paracetamolo verso farmaci antinfiammatori non steroidei

Domanda clinica

Nei bambini con dolore persistente dovuto a patologie croniche gravi, deve essere usato il paracetamolo rispetto ai FANS nel primo gradino dell'approccio a due o a tre gradini?

Raccomandazioni

2. Il paracetamolo e l'ibuprofene sono i farmaci di scelta nel primo gradino (dolore lieve).
 - La Commissione ha scelto di non dare una raccomandazione preferenziale del paracetamolo verso l'ibuprofene. Entrambi questi farmaci possono essere usati come primo gradino nell'approccio analgesico a due gradini.
3. Sia il paracetamolo che l'ibuprofene devono essere resi disponibili per il trattamento nel primo gradino terapeutico.
Raccomandazioni forti, qualità di evidenza bassa

Ambiti di applicazione e considerazioni

Qualità dell'evidenza

Vi è evidenza circa la superiorità delle proprietà analgesiche dell'ibuprofene rispetto al paracetamolo, ma solo per il dolore acuto (Allegato 4. *Raccolta e valutazione delle evidenze*, GRADE Tabella 1A e altri studi nell'Allegato 4 che mettono a confronto paracetamolo e ibuprofene). Ciò era considerato evidenza di bassa qualità basata indirettamente sulla condizione trattata e sull'assenza di evidenza di tollerabilità a lungo termine. Non sono state trovate evidenze sulla sicurezza e l'efficacia di altri FANS diversi dall'ibuprofene.

Incertezza: sì, dovuta alla mancanza di dati comparativi sulla sicurezza a lungo termine.

Rischi/benefici

Benefici

La Commissione ha riconosciuto il parere clinico ampiamente diffuso secondo il quale i FANS e il paracetamolo sono indicati per diverse condizioni di dolore. Tuttavia, non sono state identificate o raccolte evidenze dirette per questo approccio.

Rischi

La sicurezza a lungo termine sia del paracetamolo che dei FANS nei bambini è sconosciuta. Con i FANS vi sono preoccupazioni che riguardano la potenziale tossicità renale e gastrointestinale, e sanguinamento. Sussistono rischi ben descritti di overdose acuta associata al paracetamolo. Per quanto riguarda l'ibuprofene, il suo uso non è raccomandato al di sotto dei tre mesi di età.

Incertezza: sì, relativa ai dati sulla sicurezza a lungo termine e ai dati comparativi con FANS diversi dall'ibuprofene.

Valori e accettabilità

A favore

La Commissione ha attribuito elevato valore alla presenza delle due alternative (paracetamolo e ibuprofene).

Contro

Nessuno

Incertezza: nessuna.

Costo

Sia il paracetamolo che l'ibuprofene sono ampiamente disponibili e relativamente poco costosi. Le forme di dosaggio adatte ai bambini, come liquidi orali, esistono, ma sono ancora necessarie forme di dosaggio solido orale dispersibili e divisibili.

Incertezza: nessuna.

Fattibilità

Non è anticipato alcun problema sulla fattibilità.

Incertezza: nessuna.

Agenda di politica e ricerca

Le forme di dosaggio adatte ai bambini esistono, sia per il paracetamolo che per l'ibuprofene, ma deve essere data la priorità allo sviluppo di forme di dosaggio solido orale dispersibili e divisibili.

Sono necessari dati sulla sicurezza a lungo termine dei FANS e del paracetamolo nella popolazione pediatrica.

A2.2.3 Oppioidi forti essenziali nel trattamento del dolore

Domanda clinica

Nei bambini con dolore persistente dovuto a patologie croniche gravi, quali sono i benefici rispetto ai rischi (accelerazione della morte, sviluppo di dipendenza, depressione respiratoria, influenza sullo sviluppo del bambino) dati dall'assunzione regolare o intermittente di morfina per il controllo del dolore confrontato con un analogo gruppo di pazienti con dolore persistente che non assumo analgesici oppioidi?

Raccomandazione

4. L'uso di analgesici oppioidi forti è raccomandato per il sollievo dal dolore da moderato a severo nei bambini con patologie croniche gravi.

Raccomandazione forte, qualità di evidenza bassa

Ambiti di applicazione e considerazioni

Qualità dell'evidenza

Sebbene non vi siano revisioni sistematiche o studi di controllo randomizzati che guidino la determinazione tra benefici e svantaggi dell'uso di oppioidi forti nei bambini, la Commissione ha considerato l'evidenza indiretta del dolore cronico non oncologico negli adulti (71).

La commissione ha inserito l'affermazione che segue, a sostegno dell'inclusione della morfina nel EMLC del 2010: "La morfina è l'oppioide forte di scelta per il dolore da moderato a severo nei bambini e ciò è confermato da numerose linee guida di consenso. Vi è ampia esperienza clinica sul suo uso nei bambini, che deve essere promosso per assicurare analgesia adeguata secondo necessità" (72).

Incertezza: nessuna.

Rischi/benefici

Benefici

L'efficacia degli oppioidi forti nel sollievo dal dolore è ben accettata. La Commissione ha osservato, tuttavia, che gli studi comparativi tra gli oppioidi sono possibili in questa fascia di età a condizione che si applichi una metodologia di studio accettabile e appropriata.

Rischi

I rischi associati a gravi effetti collaterali e mortalità, conseguenza di errori medici, sono stati considerati gestibili, sebbene siano necessari più dati sull'uso a lungo termine nei bambini.

Incertezza: nessuna.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Valori e accettabilità*A favore*

La Commissione ha valutato l'accesso al trattamento efficace del dolore nei bambini.

Contro

Nessuno

Incertezza: nessuna.

Costo

Benché l'accesso agli oppioidi forti sia variabile, per numerosi oppioidi il prezzo non è generalmente una barriera significativa per la maggior parte degli oppioidi maggiori.

Incertezza: nessuna.

Fattibilità

L'accesso agli oppioidi forti per uso medico rimane una sfida a livello mondiale. Tuttavia, l'uso razionale di oppioidi analgesici nei Paesi con risorse finanziarie e umane limitate è fattibile e raccomandato.

Incertezza: nessuna.

Agenda politica

I Paesi devono rivedere e se necessario correggere, le politiche e i regolamenti per assicurare la disponibilità e l'accessibilità degli analgesici oppioidi per il sollievo del dolore da moderato a severo nei bambini, come previsto nella premessa della Convenzione Unica sugli Stupefacenti, 1961.

A2.2.4 Scelta degli oppioidi forti

Domanda clinica

Nei bambini con dolore persistente dovuto a patologie croniche gravi, qual è l'evidenza a sostegno dell'uso di morfina come scelta ottimale rispetto all'uso di altri oppioidi forti (in particolare fentanyl, idromorfone, ossicodone e metadone) per ottenere un controllo del dolore rapido, efficace e sicuro?

Raccomandazioni

5. La morfina è raccomandata come oppioide forte di prima linea per il trattamento del dolore persistente da moderato a severo nei bambini con patologie croniche gravi.
6. Vi sono evidenze insufficienti per raccomandare altri oppioidi alternativi da preferire alla morfina come oppioide di prima scelta.
7. La selezione di analgesici oppioidi alternativi alla morfina deve essere guidata da considerazioni relative a sicurezza, disponibilità, costo e sostenibilità, e devono includere i fattori legati al paziente.

Raccomandazioni forti, qualità di evidenza bassa

Ambiti di applicazione e considerazioni

Qualità dell'evidenza

La Commissione ha osservato che la morfina è stata disponibile per molto tempo e che è improbabile che sia disponibile un'evidenza di alta qualità. La seconda raccomandazione era basata sul confronto tra diversi oppioidi e vie di somministrazione nei bambini con dolore acuto e post-operatorio. (Allegato 4. *Raccolta e valutazione delle evidenze*, GRADE tabelle 2–4, 6, 7). Il livello valutato di qualità dell'evidenza è stato abbassato a causa delle differenze nelle situazioni trattate e nella durata del trattamento.

Incertezza: sì

Rischi/benefici

Benefici

La morfina è ben definita come oppioide forte di prima linea.

Rischi

I rischi sono ben descritti e sono considerati gestibili.

Incertezza: no, per l'uso della morfina come analgesico oppioide di prima linea; sì, in relazione alla sicurezza e all'efficacia comparativa dei diversi oppioidi.

Valori e accettabilità

A favore

La Commissione ha valutato l'accesso al trattamento efficace.

Contro

Nessuno

Incertezza: nessuna.

Costo

La morfina è relativamente economica, benché le forme solide orali a rilascio prolungato siano più costose.

Incertezza: nessuna.

Fattibilità

Nell'EMLc 2010 è già stata inclusa un'ampia gamma di formulazioni di morfina:

- **granuli a rilascio modificato (da mescolare con acqua):** 20 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg
- **iniezioni:** 10 mg (morfina cloridrato o morfina solfato) in fiala da 1 ml
- **soluzione liquida orale:** 10 mg (morfina cloridrato o morfina solfato)/5 ml
- **compresse:** 10 mg (morfina solfato)
- **compresse (rilascio prolungato):** 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg (morfina solfato).

Incertezza: nessuna.

Agenda di ricerca

Sono necessari studi comparativi sugli oppioidi forti, come fentanyl, idromorfone, ossicodone e metadone, nel trattamento del dolore persistente da moderato a severo nei bambini di tutte le età con patologie croniche gravi. Si dovrebbe studiare l'efficacia, gli effetti collaterali e fattibilità di uso in questa fascia della popolazione.

Sono necessarie forme di dosaggio solido orale adatte ai bambini.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

A2.2.5 Morfina a rilascio prolungato verso morfina a rilascio immediato

Domanda clinica

Nei bambini con dolore persistente dovuto a patologie mediche, la morfina a rilascio prolungato è da preferire alla morfina a rilascio immediato per ottenere e mantenere l'efficacia e la sicurezza nel controllo del dolore?

Raccomandazioni

8. Si raccomanda vivamente che le formulazioni di morfina orale a rilascio immediato siano disponibili per il trattamento del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi.
9. Si raccomanda inoltre che siano disponibili le forme di dosaggio a rilascio prolungato adatte ai bambini, se economicamente accessibili.

Raccomandazioni forti, qualità di evidenza bassa

Ambiti di applicazione e considerazioni

Qualità dell'evidenza

Vi sono evidenze insufficienti a sostegno dell'uso di morfina a rilascio prolungato rispetto alla morfina a rilascio immediato come unico agente. L'unica evidenza disponibile riguarda gli adulti (Allegato 4. *Raccolta e valutazione delle evidenze*, GRADE tabella 10). La Cochrane review ha evidenziato che, nonostante l'importanza di questo aspetto, solo 15 studi con 460 partecipanti hanno messo a confronto morfina a rilascio prolungato con morfina a rilascio immediato (115). Nessuno studio clinico era ampio avendo una popolazione mediana, di 27 partecipanti (fascia di età: 16–73). I risultati di tali studi dimostrano che le formulazioni di morfina a rilascio immediato e a rilascio modificato sono equivalenti per il sollievo dal dolore. Circa il 6% dei partecipanti (adulti) agli studi che hanno ricevuto morfina (di qualunque tipo) hanno riportato effetti avversi intollerabili.

Incertezza: sì, relativamente ai bambini, poiché in questa fascia di età non sono disponibili studi.

Rischi/benefici

Benefici

La morfina orale a rilascio immediato deve essere somministrata più frequentemente, tuttavia è sempre necessaria nella gestione del dolore episodico intenso o nel "breakthrough pain".

Rischi

L'aderenza al trattamento a lungo termine con morfina orale a rilascio immediato può essere problematico.

Incertezza: nessuna.

Valori e accettabilità

A favore

La Commissione ha valutato l'accesso alla morfina orale a rilascio immediato e ha osservato che le formulazioni orali a rilascio prolungato commercializzate sono talvolta gli unici prodotti di cui è possibile approvvigionarsi.

Contro

Nessuno

Incertezza: nessuna.

Costo

La morfina orale a rilascio immediato è relativamente economica, ma può non essere commercialmente disponibile in tutti gli stati. La polvere di morfina per preparati estemporanei può essere disponibile, ma richiede accesso a farmacisti e diluenti adatti, e il preparato può essere soggetto a restrizioni legali. La stabilità di tali preparati deve essere indagata.

Incertezza: nessuna.

Fattibilità

Il problema non riguarda la fattibilità, bensì piuttosto la possibilità economica di approvvigionamento della formulazione di morfina a rilascio prolungato.

Incertezza: nessuna.

Agenda di ricerca

È necessaria una ricerca di formulazioni appropriate per la preparazione estemporanea di morfina liquida orale. Si incoraggia la divulgazione di evidenze disponibili sulla preparazione di formulazioni estemporanee stabili.

A2.2.6 Rotazione e cambiamento di oppioidi

Domanda clinica

Nei bambini con dolore persistente dovuto a patologie croniche gravi, qual è l'evidenza a sostegno delle politiche di rotazione degli oppioidi al fine di evitare l'aumento della dose e gli effetti collaterali?

Raccomandazioni

10. Il cambiamento di oppioidi e/o di via di somministrazione nei bambini è vivamente raccomandato in presenza di analgesia inadeguata con effetti collaterali intollerabili.
11. Se possibile, i medici devono avere a disposizione altri oppioidi e/o forme di dosaggio alternative alla morfina orale, oltre alla morfina stessa.
12. La rotazione di oppioidi di routine non è raccomandata.
Raccomandazioni forti, qualità di evidenza bassa

Ambiti di applicazione e considerazioni

Qualità dell'evidenza

Non vi sono revisioni sistematiche e studi clinici controllati randomizzati nei bambini. Una Cochrane Review ha cercato in modo mirato e non ha trovato RTC sul cambiamento o la rotazione di oppioidi in adulti e bambini. Il report di casi identificati, e gli studi non controllati e retrospettivi sono stati esaminati al fine di determinare il livello attuale di evidenza (116). La Review ha concluso che, sebbene per pazienti che soffrono di dolore oncologico cronico il cambiamento di oppioidi può essere la sola possibilità per migliorare il sollievo dal dolore e ridurre al minimo la tossicità da oppioide, vi è un'attuale mancanza di evidenza per questa strategia terapeutica. Una revisione sistematica pubblicata nel 2006 (117), ha identificato uno studio retrospettivo sul cambiamento di oppioidi in 22 bambini con dolore oncologico. La revisione descrive una risposta positiva al cambiamento in pazienti intolleranti ad un particolare oppioide, ma osserva che gli RCT sono carenti e che le osservazioni si basano su dati non controllati. *Incertezza: sì, in relazione alla potenziale utilità delle politiche di rotazione; no, in relazione al cambiamento di oppioidi e/o di via di somministrazione in presenza di analgesia inadeguata o effetti collaterali intollerabili.*

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Rischi/benefici

Benefici

La Commissione ha attribuito elevato valore all'uso efficace di dosi adeguate dell'oppioide scelto.

Rischi

I rischi sono ben descritti e sono considerati gestibili. Per un cambiamento sicuro, è necessario l'accesso ad una tabella di conversione della dose per diversi oppioidi adatta all'età.

Incertezza: nessuna.

Valori e accettabilità

A favore

La Commissione ha attribuito elevato valore al trattamento del dolore piuttosto che al non trattamento del dolore, e alla presenza di un'alternativa quando la risposta analgesica è inadeguata e gli effetti collaterali sono intollerabili.

Contro

Nessuno

Incertezza: nessuna.

Costo

Gli oppioidi alternativi alla morfina possono essere più costosi. Tuttavia, vi sono variazioni regionali nei costi ed è possibile che vi siano alternative più convenienti alla morfina.

Incertezza: nessuna.

Fattibilità

Per un cambiamento sicuro, è necessario l'accesso ad una tabella di conversione della dose per diversi oppioidi adatta all'età.

Incertezza: sì.

Agenda di politica e ricerca

La Commissione ha richiesto l'aggiornamento delle Cochrane review del 2004 sul cambiamento di oppioidi includendo i dati pediatrici, se disponibili. Le politiche di rotazione degli oppioidi si prestano ad investigazione con studi clinici prospettici. Questa ricerca è incoraggiata. È necessaria una ricerca sulla conversione delle dosi per diverse fasce di età.

A2.2.7 Vie di somministrazione

Domanda clinica

Nei bambini con dolore persistente dovuto a patologie croniche gravi, le vie di somministrazione endovenosa, sottocutanea, intramuscolare, transdermica, rettale e intranasale sono da preferire alla via orale per un controllo del dolore efficace e sicuro?

Raccomandazioni

13. La via raccomandata per la somministrazione di oppioidi è quella orale.
14. La scelta di vie di somministrazione alternative quando la via orale non è disponibile deve basarsi sul giudizio clinico, sulla disponibilità, sulla fattibilità e sulla preferenza del paziente.
15. La via di somministrazione intramuscolare deve essere evitata nei bambini.

Raccomandazioni forti, qualità di evidenza molto bassa

Ambiti di applicazione e considerazioni

Qualità dell'evidenza

La Commissione ha basato la raccomandazione contro la via intramuscolare sul giudizio di valore in base al quale non deve essere inflitto dolore nella somministrazione di un farmaco analgesico. Vi sono evidenze inadeguate a sostegno della preferenza di vie di somministrazione diverse da quella orale (Allegato 4. *Raccolta e valutazione delle evidenze*, GRADE tabelle 11–15 e altri studi sugli oppioidi forti riportati nell'Allegato 4, Sezione A4.3). Gli studi disponibili si sono occupati della gestione del dolore acuto o post-operatorio e non hanno fornito evidenze conclusive per guidare le raccomandazioni.

Incertezza: sì.

Rischi/benefici

Benefici

La via di somministrazione orale è solitamente la meno costosa e la più comoda. La via sottocutanea (tramite infusione continua o intermittente in bolo con catetere fisso) è ampiamente usata.

Rischi

La via intramuscolare causa dolore inutile.

Incertezza: nessuna.

Valori e accettabilità

A favore

La Commissione riconosce che alcuni pazienti possono non essere in grado di assumere un medicamento orale, e sono necessarie altre vie di somministrazione.

Contro

La somministrazione intramuscolare è considerata inaccettabile, dal momento che esistono alternative.

Incertezza: nessuna.

Costo

I farmaci orali sono solitamente meno costosi di altre vie di somministrazione. Le tecniche di analgesia controllate dal paziente talvolta richiedono l'accesso ad attrezzature costose.

Incertezza: nessuna.

Fattibilità

La fattibilità di utilizzo delle diverse vie di somministrazione dipende dal contesto.

Incertezza: sì.

Agenda di ricerca

Sono necessari studi clinici sulla sicurezza e l'efficacia delle diverse vie di somministrazione.

A2.2.8 Dolore episodico intenso (“breakthrough pain”)

Domanda clinica

Nei bambini con dolore persistente dovuto a patologie croniche gravi, qual è l'evidenza sul beneficio di usare morfina a rilascio immediato (oltre all'analgesia regolare di base) rispetto ad altri oppioidi forti e vie di somministrazione per il dolore episodico intenso?

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Raccomandazioni

16. È necessario fare un'attenta distinzione tra episodi di dolore da fine dose, dolore incidente legato a movimento o a procedure e dolore episodico intenso.
17. Si raccomanda vivamente che i bambini con dolore persistente ricevano regolarmente farmaci per controllare il dolore e anche farmaci appropriati per il dolore episodico intenso. *Raccomandazioni forti, qualità di evidenza molto bassa*

Le evidenze per raccomandare uno specifico oppioide o una specifica via di somministrazione per il dolore episodico intenso nei bambini sono insufficienti. Vi è la necessità di fare una scelta adeguata di modalità del trattamento basata su giudizio clinico, disponibilità, considerazioni farmacologiche e fattori legati al paziente.

Ambiti di applicazione e considerazioni

Qualità dell'evidenza

La Commissione ha osservato che sono state studiate formulazioni alternative di oppioidi attraverso vie di somministrazione alternative per il dolore episodico intenso negli adulti, ma attualmente non vi sono dati a supporto del loro uso nei bambini.

Incertezza: sì.

Rischi/benefici

Benefici

Sconosciuti

Rischi

Il rischio degli oppioidi ad alta potenza attraverso vie di somministrazione alternative non è stato studiato nei bambini con dolore persistente.

Incertezza: sì.

Valori e accettabilità

A favore

È importante che i bambini con dolore persistente ricevano regolarmente farmaci per controllare il dolore e si applichi un'adeguata strategia per il dolore episodico intenso.

Contro

Nessuna

Incertezza: nessuna.

Costo

Si presume che nuove formulazioni che utilizzino vie di somministrazione alternative a quella orale siano più costose.

Incertezza: sì.

Fattibilità

Sconosciuta.

Incertezza: sì.

Agenda di ricerca

È necessario effettuare una ricerca sulla dose ottimale di oppioidi e sulle vie di somministrazione per un sollievo rapidamente efficace dal dolore episodico intenso.

A2.2.9 Farmaci adiuvanti: steroidi

Domanda clinica

Nei bambini con dolore persistente dovuto a patologie croniche gravi, i corticosteroidi come farmaci adiuvanti devono essere usati rispetto al placebo per ottenere e mantenere l'efficacia e la sicurezza nel controllo del dolore?

Raccomandazione

18. L'uso di corticosteroidi **non** è raccomandato nel trattamento del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi come farmaci adiuvanti.

Raccomandazione debole, qualità di evidenza molto bassa

Ambiti di applicazione e considerazioni

Qualità dell'evidenza

I corticosteroidi sono indicati nel trattamento di condizioni specifiche, come la riduzione dell'edema peritumorale, l'aumento di pressione intracranica nei tumori del SNC e per il trattamento del dolore neuropatico dovuto alla compressione del midollo spinale. Non sono stati raccolti studi nei bambini sui corticosteroidi come adiuvanti nel sollievo dal dolore.

Incertezza: sì.

Rischi/benefici

Benefici

Non sono noti benefici al di fuori delle indicazioni specifiche.

Rischi

Nei corticosteroidi sono stati identificati noti effetti avversi, in particolare con l'uso cronico.

Incertezza: nessuna.

Agenda di ricerca

Non è stata identificata alcuna necessità di ricerca.

A2.2.10 Adiuvanti nel dolore osseo: bisfosfonati

Domanda clinica

Nei bambini con dolore osseo dovuto a patologie croniche gravi, qual è l'evidenza per l'uso di bisfosfonati come farmaci adiuvanti per ottenere e mantenere un controllo efficace e sicuro del dolore?

Raccomandazioni

19. L'uso di bisfosfonati **non** è raccomandato nel trattamento del dolore osseo nei bambini come farmaci adiuvanti.

Raccomandazione debole, qualità di evidenza molto bassa

Ambiti di applicazione e considerazioni

Qualità dell'evidenza

Non sono state identificate revisioni sistematiche, RTCS o altri studi sull'uso di bisfosfonati nel trattamento del dolore osseo nei bambini. Negli adulti, una revisione sistematica suggerisce che i bisfosfonati forniscono un modesto sollievo dal dolore nei pazienti con metastasi ossee dolorose (82).

Incertezza: sì.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Rischi/benefici*Benefici*

Sconosciuti.

Rischi

Il rischio di effetti avversi potenzialmente devastanti, come osteonecrosi della mandibola, non possono essere sottovalutati.

Incertezza: sì.

Agenda di ricerca

Sono necessari studi clinici nei bambini relativi alla sicurezza e all'efficacia dei bisfosfonati come adiuvanti nel trattamento del dolore osseo.

A2.2.11 Adiuvanti nel dolore neuropatico: antidepressivi

Domanda clinica

Nei bambini con dolore neuropatico persistente, qual è l'evidenza per l'uso di amitriptilina e altri antidepressivi triciclici rispetto agli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina per ottenere e mantenere un controllo efficace e sicuro del dolore?

Raccomandazione

Attualmente non è possibile fornire raccomandazioni a favore o contro l'uso di antidepressivi triciclici (TCAs) e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs) come farmaci adiuvanti nel trattamento del dolore neuropatico nei bambini.

Ambiti di applicazione e considerazioni**Qualità dell'evidenza**

L'esperienza clinica e i dati degli studi negli adulti supportano l'uso degli antidepressivi triciclici, come amitriptilina o nortriptilina e inibitori della ricaptazione della serotonina e norepinefrina nel trattamento del dolore neuropatico (83). Vi è limitata evidenza che suggerisca l'efficacia dei più recenti SSRIs per il trattamento del dolore neuropatico negli adulti (83). Non vi è evidenza circa l'uso di antidepressivi per il trattamento del dolore nei bambini. Vi è ampia esperienza clinica sull'uso di amitriptiline per la gestione del dolore nei bambini.

Incertezza: sì.

Rischi/benefici*Benefici*

Sconosciuti.

Rischi

I rischi generali associati all'overdose di antidepressivi triciclici sono ben descritti. L'uso di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina in bambini e adolescenti con depressione è stato associato ad un maggior rischio di ideazione e comportamento suicidale, sebbene tale rischio non sia stato valutato con studi adeguatamente progettati per misurare il suicidio come risultato e valutare se gli SSRIs modificano il rischio di portare a termine il proposito (84). La fluoxetina è stata introdotta nell'EMLC per sindromi antidepressive nei bambini al di sopra di otto anni.

Incertezza: sì.

Costo

L'amitriptilina è ampiamente disponibile e non costosa.

Incertezza: nessuna.

Agenda di ricerca

Sono necessari studi nei bambini sulla sicurezza e l'efficacia di antidepressivi triciclici e SSRI selettivi e sui più recenti antidepressivi appartenenti alla classe degli inibitori della ricaptazione della serotonina e norepinefrina per il dolore neuropatico.

A1

A2.2.12 Adjuvanti nel dolore neuropatico: anticonvulsivanti

Domanda clinica

Nei bambini con dolore neuropatico persistente, qual è l'evidenza per l'uso del gabapentin rispetto alla carbamazepina per ottenere un controllo del dolore rapido, efficace e sicuro?

A2

Raccomandazione

Attualmente non è possibile fornire raccomandazioni per qualsiasi anticonvulsivante come adiuvante nel trattamento del dolore neuropatico nei bambini.

Ambiti di applicazione e considerazioni

Qualità dell'evidenza

Non sono state identificate revisioni sistematiche e/o RTCs nei bambini. Non vi è evidenza sull'uso di anticonvulsivanti per il trattamento del dolore neuropatico nel bambino. È stato promosso l'uso di gabapentin per il dolore neuropatico nei bambini e vi è una sempre maggiore esperienza clinica per il suo uso nella popolazione pediatrica. Tuttavia, non è stato possibile raccogliere studi comparati sulla carbamazepina, né studi per determinare il potenziale adiuvante del gabapentin nel trattamento del dolore neuropatico persistente nei bambini. Non tutti i dati clinici sugli adulti sono stati pubblicati nella loro interezza e la valutazione dell'efficacia del gabapentin nella riduzione del dolore neuropatico negli adulti deve pertanto essere ancora studiata in modo sistematico (87).

Incertezza: sì.

A3

Rischi/benefici

Benefici

Vi è ampia esperienza con la carbamazepina come anticonvulsivante in adulti e bambini. Il gabapentin è registrato per l'uso come anticonvulsivante nei bambini al di sopra dei 3 anni.

Rischi

La carbamazepina ha un maggior rischio e una maggiore necessità di monitoraggio clinico rispetto ad anticonvulsivanti più recenti.

Incertezza: sì.

A5

Costo

La carbamazepina è ampiamente disponibile ed economica, ma può comportare costi aggiuntivi legati al monitoraggio. L'elevato costo della gabapentina può limitarne la disponibilità.

Incertezza: nessuna.

A6

Agenda di ricerca

Sono necessari studi clinici e comparativi sulla sicurezza e sull'efficacia del gabapentin e della carbamazepina nei bambini con dolore persistente.

A7

A2.2.13 Adjuvanti nel dolore neuropatico: ketamina

Domanda clinica

Nei bambini con dolore neuropatico persistente, qual è l'evidenza per l'uso della ketamina rispetto al placebo per ottenere un controllo del dolore rapido, efficace e sicuro?

Raccomandazione

Attualmente non è possibile fornire raccomandazioni sui benefici e sui rischi della ketamina come adiuvante degli oppioidi per il dolore neuropatico nei bambini.

Ambiti di applicazione e considerazioni

Qualità dell'evidenza

Vi è limitata evidenza sulla ketamina in dosaggio subanestetico (basso) come adiuvante di oppioidi forti nella cura palliativa negli adulti (88). Non vi sono studi nei bambini sull'uso della ketamina come adiuvante degli oppioidi nel dolore neuropatico refrattario.

Incertezza: sì.

Valori e accettabilità

A favore

La ketamina in dosaggio subanestetico (basso) può essere considerata un adiuvante degli oppioidi per il dolore neuropatico refrattario.

Contro

Sconosciuti

Incertezza: sì.

Agenda di ricerca

Sono necessari studi clinici sull'efficacia e la sicurezza della ketamina in dosaggio subanestetico (basso) come adiuvante degli oppioidi nei bambini con dolore neuropatico refrattario.

A2.2.14 Adjuvanti nel dolore neuropatico: anestetici locali

Domanda clinica

Nei bambini con dolore neuropatico persistente, qual è l'evidenza per l'uso sistemico di anestetici locali rispetto al placebo per ottenere un controllo del dolore rapido, efficace e sicuro?

Raccomandazioni

Attualmente non è possibile fornire raccomandazioni sui benefici e sui rischi dell'uso sistemico di anestetici locali per il dolore neuropatico persistente nei bambini.

Ambiti di applicazione e considerazioni

Qualità dell'evidenza

Non è stata raccolta alcuna evidenza sull'uso di anestetici locali sistemici come adjuvanti per il sollievo dal dolore nei bambini. Negli adulti, vi sono evidenze sulla maggiore efficacia della lidocaina endovenosa e dell'analoga mexiletina orale rispetto al placebo nel dolore neuropatico decrescente; possono inoltre sollevare dal dolore pazienti selezionati (89).

Incertezza: sì.

Agenda di ricerca

Sono necessari studi clinici sull'efficacia e la sicurezza dell'uso sistemico di anestetici locali come adiuvanti nel dolore neuropatico persistente nei bambini.

A2.2.15 Adiuvanti nel dolore da spasmo muscolare o spasticità: benzodiazepine e baclofen

Domanda clinica

Nei bambini con dolore persistente dovuto a patologie croniche gravi le benzodiazepine devono essere usate come farmaci adiuvanti rispetto al baclofen per ottenere e mantenere l'efficacia e la sicurezza nel controllo del dolore durante lo spasmo muscolare e la spasticità?

Raccomandazione

Attualmente non è possibile fornire una raccomandazione sull'uso di benzodiazepine e/o baclofen come adiuvanti nel trattamento del dolore nei bambini con spasmo muscolare e spasticità.

Ambiti di applicazione e considerazioni

Qualità dell'evidenza

Un riassunto delle evidenze dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sulle cure palliative ha identificato che non vi è evidenza sufficiente per l'uso di questi agenti nella condizione di dolore associato allo spasmo muscolare (72). Tuttavia, la Commissione ha osservato che si tratta di pratica di routine. Non vi sono affermate evidenze sull'uso di baclofen e benzodiazepine nella condizione di dolore associato alla spasticità negli adulti (90, 91). Non sono stati raccolti studi nei bambini.

Incertezza: sì.

Rischi/benefici

Benefici

Sconosciuti, sebbene sia il baclofen che le benzodiazepine siano stati a lungo usati nella gestione dello spasmo muscolare e della spasticità.

Rischi

Gli effetti avversi associati a questi farmaci sono ben descritti.

Incertezza: sì.

Agenda di ricerca

Sono necessari studi clinici sull'efficacia e la sicurezza di baclofen e benzodiazepine come adiuvanti nella gestione dello spasmo muscolare e della spasticità nei bambini.

A2.3 Interventi non farmacologici

È stata identificata una sola revisione sistematica sugli interventi non farmacologici (Allegato 4. *Raccolta e valutazione delle evidenze*, GRADE Tabella 16). Essa prende in considerazione tipi di dolore che rientrano o non rientrano nell'ambito di applicazione delle presenti linee guida. Il Gruppo di sviluppo delle linee guida dell'OMS ha ritenuto che l'ambito di applicazione dovesse essere allargato per comprendere uno spettro più ampio di interventi non farmacologici oltre all'esercizio fisico, alla fisioterapia e alla terapia cognitivo-comportamentale. Ha ritenuto inoltre che fosse necessaria un'esperienza adeguata per valutare l'evidenza e formulare le raccomandazioni.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

ALLEGATO 3. PREMESSE ALLE RACCOMANDAZIONI RELATIVE AL SISTEMA SANITARIO

Il presente allegato riporta le considerazioni dettagliate del Gruppo di sviluppo delle linee guida dell'OMS per ciascuna raccomandazione come indicata nel Capitolo 4. *Miglioramento dell'accesso al sollievo dal dolore nei sistemi sanitari*. Tali raccomandazioni sono state formulate durante un incontro tenutosi al Rockefeller Conference Center di Bellagio (Como), nel Marzo 2010. Sono state sviluppate in seguito alla valutazione delle evidenze raccolte e riportate nell'Allegato 4. *Raccolta e valutazione delle evidenze*, e delle considerazioni e raccomandazioni riprese dalle linee guida sulla politica dell'OMS *Ensuring balance in national policies on controlled substance: availability and accessibility of controlled medicines (95)*, nonché di evidenze e valori aggiuntivi.

Domanda sul sistema sanitario

Qual è l'evidenza per la pratica del passaggio dei compiti dai medici ad altri professionisti sanitari per la prescrizione, la titolazione e il monitoraggio di analgesici oppioidi al fine di assicurare un controllo del dolore rapido, efficace e sicuro?

Raccomandazioni

20. Si incoraggia l'istruzione dei professionisti sanitari nella gestione standardizzata del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi e nella manipolazione dei farmaci necessari, ivi compresi gli analgesici oppioidi.
21. Ai professionisti sanitari sarà consentito utilizzare gli oppioidi nell'ambito della pratica o del ruolo professionale sulla base della licenza professionale generale, senza ulteriori requisiti.
22. Inoltre, a seconda della situazione, i Paesi possono considerare di permettere ad altre professioni di diagnosticare, prescrivere, somministrare e/o distribuire oppioidi per ragioni di flessibilità, efficienza, aumentata copertura dei servizi e/o migliorata qualità di cura.
23. La condizione per la concessione di tale permesso deve basarsi sulla dimostrazione di competenza, formazione sufficiente e responsabilità personale per la prestazione professionale.

Opinione degli esperti del Gruppo di sviluppo delle linee guida

Ambiti di applicazione e considerazioni

Evidenza

Si fa riferimento alla *Cochrane Systematic Review* sulla sostituzione dei medici con personale infermieristico nell'assistenza sanitaria primaria (118), alla bibliografia riportata nelle linee guida OMS del 2008 sul passaggio dei compiti (111), alle tabelle sugli interventi relativi al sistema sanitario, alla prescrizione di analgesici oppioidi e ai servizi di controllo del dolore in Uganda, nel Regno Unito, nello stato indiano del Kerala e nello stato di Sarawak in Malesia. (Vedere Allegato 4.2, *Studi raccolti sulle raccomandazioni relative al sistema sanitario*.)

La linea guida 11 delle linee guida sulla politica dell'OMS relative a *Ensuring balance in national policies on controlled substances (Politiche nazionali equilibrate sulle sostanze controllate)* sostiene anche la raccomandazione secondo la quale ai professionisti sanitari non devono essere richieste licenze aggiuntive per trattare gli oppioidi: "Ai medici adeguatamente formati e qualificati e, laddove possibile, a personale infermieristico e altri professionisti sanitari, a qualsiasi livello dell'assistenza sanitaria, deve essere consentito prescrivere e somministrare farmaci controllati sulla base della loro licenza professionale generale, delle attuali conoscenze mediche e della buona pratica, senza ulteriori requisiti di licenza". (95)

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Valori

La Commissione attribuisce un elevato valore alla gestione del dolore.

Ricerca

Si desidera avere maggiore documentazione che consideri i dati qualitativi e quantitativi sugli interventi del sistema sanitario relativamente alla delega dei compiti dai medici ad altri professionisti sanitari per assicurare la copertura del servizio per il sollievo dal dolore nei sistemi sanitari nazionali.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

ALLEGATO 4. RACCOLTA E VALUTAZIONE DELLE EVIDENZE

Il presente Allegato 4 fornisce informazioni sulla evidenza per le raccomandazioni cliniche, gli studi raccolti sulle raccomandazioni relative al sistema sanitario e gli studi raccolti nella terza fase del processo di raccolta delle evidenze.

A4.1 Profili GRADE

I seguenti profili di evidenza sono stati prodotti applicando l'approccio del GRADE Working Group per determinare la qualità delle evidenze per i quesiti posti. Fanno riferimento alla prima e seconda fase della procedura di raccolta delle evidenze, come riportato nell'Allegato 2, Sezione 2.1 *Processo di sviluppo*.

Tabella GRADE 1A

Autore: Wiffen PJ

Data: 16-04-2009

Domanda: Nei bambini con trauma muscoloscheletrico (dolore acuto), occorre usare il paracetamolo o l'ibuprofene? Età media: circa 12 anni.

Struttura sanitaria: Emergency department, Ottawa, ON, Canada.

Bibliografia: Clark E et al. A randomized controlled trial of acetaminophen, ibuprofen and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Pediatrics*, 2007, 119:460–467.

| Valutazione qualitativa | | | | | | | Riassunto dei risultati | | | | Qualità |
|---|----------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|---|-------------------------|------------|-------------------|--|---------|
| N. di studi | Disegno dello studio | Limitazioni | Inconsistenza | Evidenze indirette | Imprecisione | Altre considerazioni | N. pazienti | | Effetto | | |
| | | | | | | | Paracetamolo | Ibuprofene | Relativo (95% CI) | Absoluto | |
| Sollievo dal dolore misurato come riduzione della VAS a 60 minuti (follow-up: 120 minuti; misurato con: dolore VAS; scala di punteggio: 0–100; dolore minore a valori più bassi) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^a | Nessuna imprecisione seria | Studio di dose singola | 112 (ITT) | 112 (ITT) | – | Paracetamolo media 12 più basso (più basso da 16 a 8) Ibuprofene 24 più basso (da 29 a 20 più basso) | BASSA |
| Eventi avversi lievi (AE) (es. nausea, sonnolenza, stipsi) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^b | Nessuna imprecisione seria | Non è stato riportato sanguinamento gastrointestinale | – | – | – | 8/104 Paracetamolo 11/101 Ibuprofene | BASSA |

CI, intervallo di confidenza; VAS, scala analogica visuale; ITT, intenzione al trattamento.

^a Studio in condizioni di dolore acuto. Dosi: paracetamolo 15mg/kg (max 650 mg), ibuprofene 10 mg/kg (max 600 mg). Dati rilevati come riportato.

^b Studio del dolore acuto. Nessuna differenza significativa negli effetti avversi tra i gruppi.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Tabella GRADE 1B

Autore: Wiffen PJ

Data: 16-04-2009

Domanda: Nei bambini con trauma muscoloscheletrico (dolore acuto) occorre usare l'ibuprofene o la codeina? Età media: circa 12 anni.

Struttura sanitaria: Emergency department, Ottawa, ON, Canada.

Bibliografia: Clark E et al. A randomized controlled trial of acetaminophen, ibuprofen and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Pediatrics*, 2007, 119:460–467.

| Valutazione qualitativa | | | | | | | Riassunto dei risultati | | | | Qualità |
|---|----------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|---|-------------------------|-----------|-------------------|---|---------|
| N. di studi | Disegno dello studio | Limitazioni | Inconsistenza | Evidenze indirette | Imprecisione | Altre considerazioni | N. pazienti | | Effetto | | |
| | | | | | | | Paracetamolo | Codeina | Relativo (95% CI) | Absoluto | |
| Sollievo dal dolore misurato come riduzione della VAS a 60 minuti (follow-up: 120 minuti; misurato con: dolore VAS; scala di punteggio: 0–100; dolore minore a valori più bassi) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^a | Nessuna Imprecisione seria | Nessuno | 112 (ITT) | 112 (ITT) | – | Paracetamolo media 12 più basso (più basso da 16 a 8) Codeina 11 media più basso (più basso da 16 a 5) | BASSA |
| Eventi avversi lievi (come nausea, sonnolenza, stipsi) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^b | Nessuna Imprecisione seria | Variabilità nella biotrasformazione della codeina non considerata | – | – | – | 8/104 Paracetamolo 8/104 Codeina | BASSA |

CI, intervallo di confidenza; VAS, scala analogica visuale; ITT, intenzione al trattamento.

^a Studio in condizioni di dolore acuto. Dosi: paracetamolo 15 mg/kg (max 650 mg), codeina 1 mg/kg (max 60 mg). Dati rilevati come riportato.

^b Studio del dolore acuto. Nessuna differenza significativa negli effetti avversi tra i gruppi.

Tabella GRADE 2

Autore: Wiffen PJ

Data: 02-12-2008

Domanda: Nel dolore da mucosite in bambini di circa 14 anni occorre usare la morfina IV PCA o l'idromorfone IV PCA?

Struttura sanitaria: Children's hospital, Boston, MA, USA.

Bibliografia: Collins J et al. Patient-controlled analgesia for mucositis pain in children: a three-period crossover study comparing morphine and hydromorphone. *Journal of Pediatrics*, 1996, 129:722–728.

| Valutazione qualitativa | | | | | | | Riassunto dei risultati | | | | |
|--|----------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------------|-----------------|---------|
| N. di studi | Disegno dello studio | Limitazioni | Inconsistenza | Evidenze indirette | Imprecisione | Altre considerazioni | N. pazienti | | Effetto | | Qualità |
| | | | | | | | morfina IV PCA | idromorfone IV PCA | Relativo (95% CI) | Absolute | |
| Efficacia (follow-up: 10–33 giorni; punteggi del dolore giornalieri medi)^a | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Serie ^b | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^c | Nessuna Imprecisione seria | Nessuno | 10/10 (100%) | 10/10 (100%) | Nessuna differenza | Non raggruppato | BASSA |
| | | | | | | | | | | Non raggruppato | |
| Eventi avversi (follow-up: media 10 giorni; autovalutazione del paziente) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Serie ^b | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^b | Nessuna Imprecisione seria | Nessuno | Nessun dato | Nessun dato | Nessuna differenza statistica | – | BASSA |

IV, endovenoso; PCA, analgesia controllata dal paziente; CI, intervallo di confidenza.

^a Nessuna differenza statistica tra punteggi del dolore giornalieri medi. Potenza della dose di idromorfone rispetto a morfina valutata 5,1:1 (solitamente considerata 7:1).

^b Solo 10 partecipanti, studio cross-over. Dati rilevati come riportato.

^c Valutazione del dolore da mucosite e non dolore da cancro.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Tabella GRADE 3

Autore: Wiffen PJ

Data: 08-12-2008

Domanda: Per il dolore acuto da frattura ossea nei bambini di 7–15 anni occorre usare fentanyl intranasale o morfina endovenosa?

Struttura sanitaria: Children's Hospital, Australia.

Bibliografia: Borland M et al. A randomized controlled trial comparing intranasal fentanyl to intravenous morphine for managing acute pain in children in the emergency department. *Annals of Emergency Medicine*, 2007, 49:335–340.

| Valutazione qualitativa | | | | | | | Riassunto dei risultati | | | | |
|---|----------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|--|---------|
| N. di studi | Disegno dello studio | Limitazioni | Inconsistenza | Evidenze indirette | Imprecisione | Altre considerazioni | N. pazienti | | Effetto | | Qualità |
| | | | | | | | Fentanyl intranasale | morfina IV | Relativo (95% CI) | Absoluto | |
| Punteggio intensità di dolore VAS (follow-up: media 30 minuti; misurato con: punteggio VAS; scala di punteggio: 1–100; dolore minore a valori più bassi)^a | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria -2 ^b | Nessuna Imprecisione seria | Nessuna | 33 | 34 | – | Differenza media tra i due gruppi -4 (da -16 a 8) ^c | BASSA |
| Eventi avversi (follow-up: media 30 minuti; rapporto di medici o personale infermieristico^d) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria -2 ^b | Nessuna Imprecisione seria | Nessuna | Vedere sotto ^d | Vedere sotto ^d | Nessun dato valutabile | – | BASSA |

IV, endovenoso; CI, intervallo di confidenza; VAS scala analogica visuale.

^a L'intervento è fentanyl intranasale 1,4 mg/kg. Il controllo è la morfina IV ca. 0,1 mg/kg.

^b Studio del dolore acuto non oncologico.

^c Entrambi i gruppi hanno ottenuto una riduzione del dolore superiore a 30 mm nel punteggio VAS.

^d Tre bambini su 33 hanno avvertito gusto cattivo dopo lo spray nasale e uno ha vomitato con fentanyl. Un bambino presentava un arrossamento sul punto dell'iniezione dopo morfina IV. Non ci sono stati altri eventi avversi.

Tabella GRADE 4

Autore: Wiffen PJ

Data: 16-04-2009

Domanda: Per lesioni alle estremità o sospetta frattura nei bambini di 8-18 anni occorre usare il fentanyl citrato transmucosale o la morfina endovenosa?

Struttura sanitaria: Pediatric tertiary care emergency department. Denver, CO, USA.

Bibliografia: Mahar P et al. A randomized clinical trial of oral transmucosal fentanyl citrate versus intravenous morphine sulfate for initial control of pain in children with extremity injuries. *Pediatric Emergency Care*, 2007, 23:544-548.

| Valutazione qualitativa | | | | | | | Riassunto dei risultati | | | | |
|--|----------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|----------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|----------|---------|
| N. di studi | Disegno dello studio | Limitazioni | Inconsistenza | Evidenze indirette | Imprecisione | Altre considerazioni | N. pazienti | | Effetto | | Qualità |
| | | | | | | | Fentanyl orale transmucosale | morfina IV | Relativo (95% CI) | Absolute | |
| Riduzione dell'intensità di dolore VAS (follow-up: 75 minuti)^a | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Serie ^c | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^d | Nessuna Imprecisione seria | Nessuna | 50 (ITT) | 45 (ITT) | Non calcolato ^b | – | BAS-SA |
| Eventi avversi (follow-up medio 75 minuti) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Serie ^c | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^d | Nessuna Imprecisione seria | Nessuna | 8 eventi avversi | 2 eventi avversi | – | – | BAS-SA |

IV, endovenoso; CI, intervallo di confidenza; ITT, intenzione al trattamento.

^a L'intervento è fentanyl transmucosale 10–15 mcg/kg; il controllo è morfina IV 0,1 mg/kg.

^b Riduzione dell'intensità del dolore VAS superiore a 40 mm nel gruppo morfina IV e superiore a 60 mm con fentanyl transmucosale orale.

^c Studio aperto, non in cieco.

^d Studio con dolore acuto non oncologico.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Tabella GRADE 5 (tabella esclusa durante la valutazione delle evidenze, poiché non pertinente alle domande cliniche sul confronto tra oppioidi forti e via di somministrazione nell'ambito di applicazione delle presenti linee guida)

Autore: Wiffen PJ

Data: 17-04-2009

Domanda: Per il controllo del dolore post-operatorio da chirurgia ortopedia nei bambini di 3-19 anni occorre usare la morfina epidurale, il fentanyl epidurale o l'idromorfone epidurale?

Struttura sanitaria: Children's hospital, Los Angeles, CA, USA.

Bibliografia: Goodarzi M. Comparison of epidural morphine, hydromorphone and fentanyl for postoperative pain control in children undergoing orthopaedic surgery. *Pediatric Anesthesia*, 1999, 9:419-422.

| Valutazione qualitativa | | | | | | | Riassunto dei risultati | | | | | |
|---|----------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------|--|---|----------|---------|-------------|
| N. di studi | Disegno dello studio | Limitazioni | Inconsistenza | Evidenze indirette | Imprecisione | Altre considerazioni | N. pazienti | | Effetto | | Qualità | |
| | | | | | | | Morfina epidurale | Fentanyl epidurale Idromorfone epidurale | Relativo (95% CI) | Assoluto | | |
| Punteggio di dolore post-operatorio (follow-up: medio 30 ore; scala VAS 5 punti) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^a | Nessuna Imprecisione seria | Via epidurale | 30 | 30 30 | Solo dati descrittivi. Ottenuto buon sollievo dal dolore, simile in tutti i gruppi ^{b,c} | | - | MOLTO BASSA |
| Eventi avversi (follow-up: medio 30 ore) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^a | Nessuna Imprecisione seria | Via epidurale | - | - | Solo dati descrittivi ^d . | | - | MOLTO BASSA |

CI, intervallo di confidenza; VAS, scala analogica visuale.

^a Dolore post-operatorio acuto: morfina 10 mcg/kg/h; idromorfone 1 mcg/kg/h; fentanyl 1 mcg/kg/h.

^b Novanta partecipanti: 30 per gruppo.

^c Tutti i gruppi hanno riportato un sollievo dal dolore da buono a eccellente. Nessuna differenza statistica significativa.

^d Depressione respiratoria, sonnolenza, nausea, vomito, prurito e ritenzione urinaria, tutti con maggiore incidenza nel gruppo con morfina.

Tabella GRADE 6

Autore: Wiffen PJ

Data: 17-04-2009

Domanda: Per il dolore post-operatorio dopo chirurgia ortopedica nei bambini dai 6 mesi ai 14 anni occorre usare la morfina o la buprenorfina?

Struttura sanitaria: Children's hospital, Helsinki, Finlandia.

Bibliografia: 1. Maunukela E-L et al. Double-blind, multiple-dose comparison of buprenorphine and morphine in postoperative pain of children. *British Journal of Anaesthesia*, 1988, 60:48–55; 2. Maunukela E-L et al. Comparison of buprenorphine with morphine in the treatment of postoperative pain in children. *Anesthesia & Analgesia*, 1988, 67:233–239.

| Valutazione qualitativa | | | | | | | Riassunto dei risultati | | | | |
|---|----------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--|----------|---------|
| N. di studi | Disegno dello studio | Limitazioni | Inconsistenza | Evidenze indirette | Imprecisione | Altre considerazioni | N. pazienti | | Effetto | | Qualità |
| | | | | | | | morfina IV | buprenorfina IV | Relativo (95% CI) | Absolute | |
| Intensità del dolore (follow-up: 1–3 giorni^a; 10 punti CATPI da infermieri; valutazione verbale del paziente) | | | | | | | | | | | |
| 2 | Studi randomizzati | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria -2 ^b | Nessuna imprecisione seria | Nessuna | Studio 1 (28) Studio 2A (32) | Studio 1 (29) Studio 2A (28) | Dati descrittivi, classificati come buoni o molto buoni ^c | – | BASSA |
| Eventi avversi (follow-up: 1–3 giorni^a; non chiari, se non per scala categorica di sedazione) | | | | | | | | | | | |
| 2 | Studi randomizzati | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria -2 ^b | Nessuna imprecisione seria | Nessuna | Solo dati descrittivi ^d . | – | Nessun dato valutabile | – | BASSA |

IV, endovenoso; CI, intervallo di confidenza; CATPI, intensità categorica del dolore.

^a Studio 1: 24 ore; Studio 2: al mattino del 3° giorno post-operatorio.

^b Studio del dolore post-operatorio acuto.

^c Morfina e buprenorfina come analgesici valutati come buoni o molto buoni in entrambi gli studi.

^d Studio 1 (morfina 100 o 50 mcg/kg o buprenorfina 3 o 1,5 mcg/kg) entrambi i farmaci hanno causato sedazione, nessuna differenza tra i gruppi. Studio 2A (morfina 100 mcg/kg o buprenorfina 3 mcg/kg). Studio 2A e 2B: 13 rapporti di eventi avversi su 28 partecipanti con buprenorfina, 19 rapporti di eventi avversi su 32 partecipanti con morfina. Vomito: otto rapporti nei partecipanti con buprenorfina, cinque rapporti nei partecipanti con morfina. Ritenzione urinaria: sei rapporti per gruppo.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Bibliografia: Studio 2B: Maunuksela E-L et al. Comparison of buprenorphine with morphine in the treatment of postoperative pain in children. *Anesthesia Analgesia*, 1988, 67:233–239.

| Valutazione qualitativa | | | | | | | Riassunto dei risultati | | | | |
|--|----------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------------------|------------------|--|---------|
| N. di studi | Disegno dello studio | Limitazioni | Inconsistenza | Evidenze indirette | Imprecisione | Altre considerazioni | N. pazienti | | Effetto | | Qualità |
| | | | | | | | Morfina IM ^a | Buprenorfina sublinguale ^a | Relativo(95% CI) | Absoluto | |
| Sollievo dal dolore (5 punti CATPI valutati sul paziente)^b | | | | | | | | | | | |
| 2 | Studi randomizzati | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^c | Nessuna Imprecisione seria | Nessuna | Studio 2B (32) | Studio 2B (28) | – | La morfina 11/32 ha indicato analgesia scarsa o appena soddisfacente La buprenorfina 10/28 ha indicato analgesia scarsa o appena soddisfacente | BASSA |

CI, intervallo di confidenza; CATPI, intensità categorica del dolore.

^a Studio 2B: morfina IM 150 mcg/kg o buprenorfina sublinguale 5–7,1 mcg/kg; entrambi non più di 6 dosi in 24 ore.

^b Lo studio 2B è una continuazione dello Studio 2A in reparto di chirurgia per i giorni 2–4 post-operatori.

^c Studio del dolore post-operatorio acuto.

Tabella GRADE 7

Autore: Wiffen PJ

Data: 17-04-2009

Domanda: Per il dolore post-operatorio nei bambini di 6-16 anni occorre usare la morfina PCA o il chetobemidone PCA?

Struttura sanitaria: Children's hospital, Stoccolma, Svezia.

Bibliografia: Jylli L et al. Comparison of the analgesic efficacy of ketobemidone and morphine for the management of postoperative pain in children: a randomized controlled study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2002, 48:1256–1259.

| Valutazione qualitativa | | | | | | | Riassunto dei risultati | | | | |
|---|----------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------|--|----------|---------|
| N. di studi | Disegno dello studio | Limitazioni | Inconsistenza | Evidenze indirette | Imprecisione | Altre considerazioni | N. pazienti | | Effetto | | Qualità |
| | | | | | | | Morfina PCA | Chetobemidone PCA | Relativo (95% CI) | Absoluto | |
| Intensità del dolore VAS (follow-up: 3–73 ore) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria -2 ^a | Nessuna imprecisione seria | Nessuna | 30 | 27 | Nessuna differenza significativa tra i gruppi ^{b,c} | – | BASSA |
| Eventi avversi (follow-up 3-73 ore; diverse scale, non è indicato chi ha valutato) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria -2 ^a | Nessuna imprecisione seria | Nessuna | Vedere sotto ^{b,d} | – | – | – | BASSA |

PCA, analgesia controllata dal paziente; CI, intervallo di confidenza; VAS scala analogica visuale.

^a Studio del dolore post-operatorio acuto.

^b Morfina PCA: consumo totale 17,4 mcg/kg/h; chetobemidone PCA consumo totale 16,4 mcg/kg/h.

^c Entrambi i gruppi hanno ottenuto riduzione nel punteggio del dolore VAS > 30 mm ogni giorno. Nessuna differenza significativa tra i gruppi.

^d Entrambi i gruppi hanno riportato nausea, vomito, prurito ed eccesso di sedazione. Nessuna differenza significativa tra i gruppi.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Tabella GRADE 8 (tabella esclusa durante la valutazione delle evidenze, perché il dolore addominale indifferenziato non era incluso nell'ambito di applicazione delle presenti linee guida)

Autore: Wiffen PJ

Data: 07-01-2009

Domanda: Per il dolore addominale indifferenziato nei bambini di 4-15 anni occorre usare l'ossicodone (buccale) o il placebo?

Struttura sanitaria: Teaching Hospital, Finlandia.

Bibliografia: Kokki H et al. Oxycodone versus placebo for undifferentiated abdominal pain. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 2005, 159:320–325.

| Valutazione qualitativa | | | | | | | Riassunto dei risultati | | | | Qualità |
|---|----------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------|---------|------------------------------------|---|----------|
| N. di studi | Disegno dello studio | Limitazioni | Inconsistenza | Evidenze indirette | Imprecisione | Altre considerazioni | N. pazienti | | Effetto | | |
| | | | | | | | Ossicodone (buccale) | Placebo | Relativo (95% CI) | Absoluto | |
| Totale della differenza di intensità di dolore (follow-up: media 3,5 ore; meglio indicato con valori più alti) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^a | Nessuna Imprecisione seria | Nessuna | 32 | 31 | – | MD 13 superiore (superiore 2–24) ^b | MODERATA |
| Eventi avversi (follow-up medio 3,5 ore; non indicato) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^a | Nessuna Imprecisione seria | Nessuna | – | – | Solo dati descrittivi ^c | – | MODERATA |

CI, intervallo di confidenza; MD, differenza media.

^a Studio di dolore addominale non persistente.

^b L'ossicodone è stato più efficace del placebo.

^c Un paziente ha avuto cefalea e un altro orticaria con ossicodone. Non sono state osservate sedazione, ipotensione o ipossia.

Tabella GRADE 9 (tabella esclusa durante la valutazione delle evidenze, perché non pertinente alle domande cliniche sul confronto tra oppioidi forti e via di somministrazione nell'ambito di applicazione delle presenti linee guida)

Autore: Wiffen PJ

Data: 17-04-2009

Domanda: Per la gestione iniziale del dolore causato da lesioni ortopediche nei bambini di 6-18 anni occorre usare l'ossicodone, l'ibuprofene o una combinazione di ossicodone e ibuprofene?

Struttura sanitaria: Paediatric emergency department, USA.

Bibliografia: Koller D et al. Effectiveness of oxycodone, ibuprofen or the combination in the initial management of orthopedic injury-related pain in children. *Emergency Care*, 2007, 23:627-633.

| Valutazione qualitativa | | | | | | | Riassunto dei risultati | | | | |
|--|----------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------|--|---|----------|---------|
| N. di studi | Disegno dello studio | Limitazioni | Inconsistenza | Evidenze indirette | Imprecisione | Altre considerazioni | N. pazienti | | Effetto | | Qualità |
| | | | | | | | Ossicodone | Ibuprofene Combinazione di ossicodone e ibuprofene | Relativo (95% CI) | Absolute | |
| Dolore (follow-up: media 120 minuti; Faces Pain Scale, VAS indicata da genitori e infermieri)^a | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria -2 ^b | Nessuna imprecisione seria | Nessuna | 22 | 22 22 | Nessuna differenza significativa fra i tre gruppi di trattamento. | - - | BASSA |
| Eventi avversi (follow-up: media 120 minuti) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria -2a | Nessuna imprecisione seria | Nessuna | Dati descrittivi | - - | - | - - | BASSA |

CI, intervallo di confidenza; VAS, scala analogica visuale.

^a Dosi: ossicodone 0,1 mg/kg (massimo 10 mg), ibuprofene 10 mg/kg (massimo 800 mg), combinazione di entrambi alla dose del trial.

^b Dolore acuto, lesioni ortopediche.

^c Raggiunto un buon sollievo dal dolore nei tre gruppi. Riduzione nelle Faces Pain Scale da circa 7 a circa 3 (scala 0-10).

^d Undici partecipanti hanno avuto 14 eventi avversi, 9 dei quali nel gruppo con la combinazione farmacologica. Il più comune è stato la sonnolenza, ma con numeri bassi: ibuprofene 3, combinazione farmacologica 3, ossicodone 1.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Tabella GRADE 10

Autore: Wiffen PJ

Data: 17-04-2009

Domanda: La morfina orale deve essere usata per il dolore oncologico nei bambini?

Struttura sanitaria: 18 Paesi.

Bibliografia: Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007 (4):CD003868.

| Valutazione qualitativa | | | | | | | Riassunto dei risultati | | | | |
|---|----------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|----------------------|--|-------------------------------|--|----------|----------|
| N. di studi | Disegno dello studio | Limitazioni | Inconsistenza | Evidenze indirette | Imprecisione | Altre considerazioni | N. pazienti | | Effetto | | Qualità |
| | | | | | | | Morfina a rilascio immediato | Morfina a rilascio modificato | Relativo (95% CI) | Assoluto | |
| Sollievo dal dolore (follow-up: 4–30 giorni; scale validate) | | | | | | | | | | | |
| 15 | Studi randomizzati | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^a | Nessuna Imprecisione seria | Nessuna | Non calcolata | Non calcolata | Risultati simili per le due braccia ^b | – | MODERATA |
| Eventi avversi (follow-up: 3-30 giorni; generalmente autovalutati) | | | | | | | | | | | |
| 15 | Studi randomizzati | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^a | Nessuna Imprecisione seria | Nessuna | Dati non disponibili per gruppo ^c | – | Nessun dato valutabile ^c | – | MODERATA |

CI, intervallo di confidenza.

^a Tutti studi condotti negli adulti: strutture sanitarie di 18 Paesi (11 in Europa, 3 in Asia, 2 in Nord America, 2 in Oceania).

^b Gli studi hanno dimostrato che un' analgesia simile si può ottenere usando sia la morfina a rilascio modificato, sia la morfina a rilascio immediato. Totale pazienti: 3615 (54 RCTs).

^c Non sono disponibili dati per gruppo. Circa il 6% dei partecipanti (adulti) agli studi che hanno ricevuto morfina (di qualunque tipo) ha riportato effetti avversi intollerabili.

Tabella GRADE 11

Autore: Wiffen PJ

Data: 02-12-2008

Domanda: Per il dolore post-operatorio nei bambini e negli adolescenti con età media di 13 anni occorre usare la morfina PCA o la morfina IM?

Struttura sanitaria: Children's hospital, Boston, MA, USA.

Bibliografia: Berde C et al. Patient-controlled analgesia in children and adolescents: a randomized, prospective comparison with intramuscular administration of morphine for postoperative analgesia. *Journal of Pediatrics*, 1991, 118:460-466.

| Valutazione qualitativa | | | | | | | Riassunto dei risultati | | | | |
|---|----------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|----------------------|------------------------------------|------------------------------------|--|----------|----------|
| N. di studi | Disegno dello studio | Limitazioni | Inconsistenza | Evidenze indirette | Imprecisione | Altre considerazioni | N. pazienti | | Effetto | | Qualità |
| | | | | | | | Morfina PCA | Morfina IM | Relativo (95% CI) | Absolute | |
| Punteggi di dolore paziente (follow-up: 48 ore; raggiunta scala del dolore VAS di dolore di intensità almeno moderata) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^a | Nessuna Imprecisione seria | Nessuna | 10/32 (31,3%) ^b | 5/23 (21.7%) | Non statisticamente significativo NNT 10 (da -7 a 3) | - | MODERATA |
| Eventi avversi (follow-up: media 48 ore; autovalutazione del paziente e osservazione degli infermieri) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^a | Nessuna Imprecisione seria | Nessuna | Solo dati descrittivi ^c | Solo dati descrittivi ^c | - | - | MODERATA |

PCA, analgesia controllata dal paziente; IM, intramuscolare; CI, intervallo di confidenza; VAS scala analogica visuale; NNT, numero necessario da trattare.

^a Studio del dolore post-operatorio ortopedico.

^b Usati solo dati PCA rispetto a IM. Un terzo gruppo ha compreso un'infusione base continua di morfina. Dati esclusi per PCA più infusione di base. Dati rilevati come riportato.

^c Nessuna depressione respiratoria nei gruppi. La sedazione è stata inferiore con PCA rispetto a IM. Nessuna differenza tra i due gruppi per nausea o ripristino della funzionalità gastrointestinale. Nessuna differenza tra i due gruppi nella ritenzione urinaria.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Tabella GRADE 12

Autore: Wiffen PJ

Data: 15-02-2010

Domanda: Per il dolore post-operatorio nei bambini occorre usare la morfina PCA con infusione di base o un'infusione continua di morfina?

Struttura sanitaria: non indicata.

Bibliografia: Peters JWB et al. Patient controlled analgesia in children and adolescents: a randomized controlled trial. *Paediatric Anaesthesia*, 1999, 9:235–241.

| Valutazione qualitativa | | | | | | | Riassunto dei risultati | | | | |
|--|----------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|----------------------|--|--|-------------------|----------|---------|
| N. di studi | Disegno dello studio | Limitazioni | Inconsistenza | Evidenze indirette | Imprecisione | Altre considerazioni | N. pazienti | | Effetto | | Qualità |
| | | | | | | | Morfina PCA con infusione di base ^a | Infusione continua di morfina ^a | Relativo (95% CI) | Absoluto | |
| Dolore moderato a 2 giorni (follow-up: media 2 giorni; punteggi del dolore giornaliero medio (VASPI)) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Serie ^b | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^c | Nessuna Imprecisione seria | Nessuna | 7/24 (29,2%) ^d | 15/23 (65,2%) ^d | – | – | BASSA |

PCA, analgesia controllata dal paziente; CI, intervallo di confidenza; VASPI scala analogica visuale dell'intensità del dolore.

^a I risultati rappresentano il numero di pazienti che ha ottenuto un dolore "lieve" il giorno 2. Risultati calcolati dalla Figura 1 dell'articolo.

^b Nessun dettaglio sulla randomizzazione od occultamento dell'assegnazione.

^c Dolore post-operatorio modello non cronico.

^d Dosi: Bolo di morfina PCA da 15 mcg/kg blocco di 10 minuti e basale di 15 mcg/kg/h; morfina continua 20–40 mcg/kg/h.

Tabella GRADE 13

Autore: Wiffen PJ

Data: 17-04-2009

Domanda: Per gli episodi di dolore dovuto ad anemia a cellule falciformi nei bambini di 5-17 anni occorre usare morfina orale o morfina endovenosa continua?

Struttura sanitaria: Jacobson study: Children's hospital, Toronto, ON, Canada.

Bibliografia: 1. Dunlop R, Bennett KCLB. Pain management for sickle cell disease in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, (2):CD003350; 2. Jacobson SJ et al. Randomised trial of oral morphine for painful episodes of sickle-cell crisis in children. *Lancet*, 1997, 350:1358–1361.

| Valutazione qualitativa | | | | | | | Riassunto dei risultati | | | | |
|--|----------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|----------------------|--------------------------------------|---------------------|-------------------|----------------------------------|----------|
| N. di studi | Disegno dello studio | Limitazioni | Inconsistenza | Evidenze indirette | Imprecisione | Altre considerazioni | N. pazienti | | Effetto | | Qualità |
| | | | | | | | Morfina a rilascio modificato | Morfina IV continua | Relativo (95% CI) | Absolute | |
| Sollievo dal dolore basato sulla scala di Oucher (misurato con: scala di Oucher; scala di punteggio: 0–100; dolore minore a valori più bassi) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^a | Nessuna imprecisione seria | Nessuna | 27 ^b | 29 ^c | – | Nessuna differenza significativa | MODERATA |
| Eventi avversi (usato giornalmente questionario non diretto) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^a | Nessuna imprecisione seria | Nessuna | Solo dati descrittivi ^d . | – | – | – | MODERATA |

IV, endovenoso; CI, intervallo di confidenza.

^a Lo studio è per la crisi da cellule falciformi; solo la morfina orale trovata nell'RCT per dolore acuto o da cancro. Dati rilevati come riportato.

^b Morfina orale 1,9 mg/kg ogni 12 ore.

^c Morfina endovenosa 0,04 mg/kg ogni ora.

^d Il gruppo con morfina orale (27 partecipanti) ha registrato 62 eventi avversi, 16 di "intensità severa". Il gruppo con morfina endovenosa (29 partecipanti) ha registrato 52 eventi avversi, 19 di "intensità severa". La definizione di "intensità severa" riportata non è fornita.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Tabella GRADE 14

Autore: Wiffen PJ

Data: 08-12-2008

Domanda: Per il dolore acuto che richiede analgesia IV in pazienti dai 6 mesi ai 17 anni occorre usare fentanyl nebulizzato o fentanyl endovenoso?

Struttura sanitaria: bambini che si presentano al pronto soccorso, Minnesota, USA.

Bibliografia: Miner JR et al. Randomized clinical trial of nebulized fentanyl citrate versus i.v. fentanyl citrate in children presenting to the emergency department with acute pain. *Academic Emergency Medicine*, 2007, 14:895–898.

| Valutazione qualitativa | | | | | | | Riassunto dei risultati | | | | |
|---|----------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------|-------------|----------------------|--|-------------|
| N. di studi | Disegno dello studio | Limitazioni | Inconsistenza | Evidenze indirette | Imprecisione | Altre considerazioni | N. pa- zienti | | Effetto | | Qualità |
| | | | | | | | Fentanyl nebulizzato | fentanyl IV | Relativo (95% CI) | Absoluto | |
| Riduzione del punteggio di intensità del dolore VAS (follow-up: media 30 minuti; dolore minore a valori più bassi) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Molto serie ^a | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^b | Nessuna Imprecisione seria | Nessuna | 27 ^c | 14 | – | Non calcolato Solo 11/41 valutati ^d | MOLTO BASSA |
| Eventi avversi (non indicati^d) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Studio randomizzato | Serie ^a | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^b | Nessuna Imprecisione seria | Nessuna | – | – | – | Nessun evento avverso ^e | BASSA |

IV, endovenoso; CI, intervallo di confidenza; VAS scala analogica visuale.

^a Studio aperto. Ad alcuni pazienti randomizzati ad IV è stato somministrato fentanyl inalato per la preferenza dei genitori. Il dolore è stato valutato dal medico nei pazienti fino a 6 anni di età (30 pazienti) e dai pazienti al di sopra dei 6 anni (11 pazienti).

^b Dolore acuto non oncologico.

^c L'intervento è fentanyl nebulizzato 3 mcg/kg; il controllo è fentanyl IV 1,5 mcg/kg.

^d Entrambi i gruppi sembrano aver raggiunto una significativa riduzione nella scala di dolore VAS secondo il medico curante.

^e Indicazione di "nessun evento avverso nei gruppi".

Tabella GRADE 15

Autore: Wiffen PJ

Data: 26-05-2009

Domanda: Il fentanyl transdermico deve essere usato per il dolore oncologico nei bambini?

Struttura sanitaria: non indicata.

Bibliografia: Zernikow B, Michel E, Anderson B. Transdermal fentanyl in childhood and adolescence: a comprehensive literature review. *The Journal of Pain*, 2007, 8:187–207.

| Valutazione qualitativa | | | | | | | Riassunto dei risultati | | | | |
|--|----------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------|-------------------|------------------|---------|
| N. di studi | Disegno dello studio | Limitazioni | Inconsistenza | Evidenze indirette | Imprecisione | Altre considerazioni | N. pazienti | | Effetto | | Qualità |
| | | | | | | | Fentanyl transdermico | Controllo | Relativo (95% CI) | Assoluto | |
| Terapia soddisfacente (giudizio di paziente o professionista) | | | | | | | | | | | |
| 11 | Studi osservazionali | Molto serie ^a | Seria ^b | Seria ^c | Nessuna Imprecisione seria | "Bias riportati" ^d | 311 | Non riportato | Non rag-gruppato | Non rag-gruppato | BASSA |

CI, intervallo di confidenza.

^a Tutti studi osservazionali: 6 studi presentavano 10 pazienti o meno; 1 studio aveva 199 pazienti.

^b Diverse condizioni, diverse dosi, qualcuno acuto, popolazione varia.

^c Non per tutti dolore oncologico, in alcuni casi dolore post-operatorio.

^d Gli studi osservazionali sono difficili da identificare con le attuali tecniche di ricerca.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Tabella GRADE 16

Autore: Wiffen PJ

Data: 27-04-2009

Domanda: Nella gestione del dolore cronico e ricorrente (non cefalgico) nei bambini e adolescenti occorre usare il trattamento cognitivo comportamentale (TCC) o il rilassamento?

Struttura sanitaria: non indicata.

Bibliografia: Eccleston C et al. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009 (2):CD003968.

| Valutazione qualitativa | | | | | | | Riassunto dei risultati | | | | |
|---|----------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|----------------------|--|--|-------------------|---|----------|
| N. di studi | Disegno dello studio | Limitazioni | Inconsistenza | Evidenze indirette | Imprecisione | Altre considerazioni | N. pazienti | Effetto | | Qualità | |
| | | | | | | | TCC da solo o in combinazione con altri interventi non farmacologici | Controllo (assistenza medica standard) | Relativo (95% CI) | | Absoluto |
| Dolore (follow-up 1,5–12 mesi; misurato con: varietà di score del dolore; range di scores; dolore minore a valori più bassi) | | | | | | | | | | | |
| 5 | Studi randomizzati | Nessuna limitazione seria | Nessuna inconsistenza seria | Seria ^a | Nessuna Imprecisione seria | Nessuna | 143 | 95 | – | SMD ^b -0,94 (da -1,43 a -0,44) | MODERATA |

TCC, trattamento cognitivo comportamentale; CI, intervallo di confidenza; SMD, differenza media standardizzata.

^a I partecipanti presentavano una varietà di dolore incluso fibromialgia e dolore addominale ricorrente. Uno studio (Hicks 2006) era con cefalea e dolore addominale misti. Nessuno studio comprendeva dolore oncologico. Dati rilevati come riportato.

^b Differenza media standardizzata come calcolata nell'indagine.

A4.2 Studi raccolti sulle raccomandazioni relative al sistema sanitario.

Prescrizione degli analgesici oppioidi

| Stato | Uganda |
|-------------------------|---|
| Professionisti sanitari | Personale infermieristico per le cure palliative e personale ausiliario. |
| Intervento | <ul style="list-style-type: none"> • Prescrizione di morfina previa formazione specialistica: <ul style="list-style-type: none"> - corso sulle cure palliative cliniche (9 mesi: 8 settimane teoria, 12 settimane in hospice, 10 settimane HIV/cure palliative, 10 settimane nel proprio posto di lavoro). • Modifica della legislazione nazionale per consentire a infermieri e personale ausiliario di prescrivere farmaci oppioidi come parte della loro pratica clinica (licenza professionale). |
| Struttura sanitaria | Team di hospice/cure palliative in ospedali/distretti sanitari. |
| Bibliografia | <ul style="list-style-type: none"> • Clark D et al. Hospice and palliative care development in Africa: a multi-method review of services and experiences. <i>Journal of Pain and Symptom Management</i>, 2007, 33:698–710. • Jagwe J, Merriman A. Uganda: delivering analgesia in rural Africa – opioid availability and nurse prescribing. <i>Journal of Pain and Symptom Management</i>, 2007, 33:547-551. • Logie DE, Harding R. An evaluation of a morphine public health programme for cancer and AIDS pain relief in Sub-saharan Africa. <i>BMC Public Health</i>, 2005, 5:82. |

| Stato | Regno Unito |
|-------------------------|---|
| Professionisti sanitari | Infermieri, farmacisti. |
| Intervento | <p>Prescrizione urgente di analgesici oppioidi per dolore oncologico (quando il medico non è in grado di produrre fisicamente una prescrizione) come parte dei due sistemi sottostanti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • formazione e certificazione per consentire agli infermieri di prescrivere qualsiasi farmaco compreso nel programma di gestione clinica fatto da un medico (Nurse Supplementary Prescribers = NSPs); • formazione e certificazione per consentire agli infermieri di valutare, diagnosticare e prescrivere in modo indipendente (Nurse Independent Prescribers = NIPs). |
| Struttura sanitaria | Sistema Sanitario Nazionale. |
| Bibliografia | <ul style="list-style-type: none"> • Cherny NI et al. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: a report from the ESMO/EAPC Opioid Policy Initiative. <i>Annals of Oncology</i>, 2010, 21:615–626. • Stenner K, Courtenay M. Benefits of nurse prescribing for patients in pain: nurses' views. <i>Journal of Advanced Nursing</i>, 2008, 63:27–35. |

| Stato | Lituania |
|-------------------------|--|
| Professionisti sanitari | Infermieri, farmacisti. |
| Intervento | Prescrizione urgente di oppioidi per dolore oncologico (quando il medico non è in grado di produrre fisicamente una prescrizione). |
| Struttura sanitaria | Sistema Sanitario Nazionale. |

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

| | |
|--------------|--|
| Bibliografia | <ul style="list-style-type: none"> Cherny NI et al. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: a report from the ESMO/EAPC Opioid Policy Initiative. <i>Annals of Oncology</i>, 2010, 21:615–626. <p>Nota: questo articolo fa riferimento a questo intervento, ma non presenta alcuna descrizione del sistema stabilito per le prescrizioni urgenti nel paese.</p> |
|--------------|--|

Servizi di sollievo dal dolore e fornitura di analgesici oppioidi

| Stato | Stato di Sarawak, Malesia |
|-------------------------|--|
| Professionisti sanitari | Infermieri, farmacisti, operatori sanitari della comunità, volontari. |
| Intervento | Cure palliative domiciliari e fornitura di farmaci. La prescrizione di analgesici oppioidi è effettuata da un oncologo, ma il personale infermieristico ha un ruolo importante nella fornitura di farmaci per il programma di cure palliative domiciliari. |
| Struttura sanitaria | Cure palliative domiciliari, elevato ricambio di personale medico nei distretti sanitari. |
| Bibliografia | <ul style="list-style-type: none"> Devi BCR, Tang TS, Corbe M. Setting up home-based palliative care in countries with limited resources: a model from Sarawak, Malaysia. <i>Annals of Oncology</i>, 2008, 19:2061-2066. |
| Stato | Stato del Kerala, India |
| Professionisti sanitari | Infermieri. |
| Intervento | <ul style="list-style-type: none"> Fornitura di farmaci (stoccaggio e distribuzione) da farmacisti a infermieri. Eccezioni variabili da Stato a Stato sulla richiesta del farmacista per il servizio di distribuzione delle medicine. |
| Struttura sanitaria | Programma statale di cure palliative |
| Bibliografia | <ul style="list-style-type: none"> Rajagopal MR, Joranson DE, Gilson AM. Medical use, misuse, and diversion of opioids in India. <i>Lancet</i>, 2001, 358:139-143. <p>Nota: la descrizione completa del motivo per cui è richiesto un infermiere anziché un farmacista non è fornita nell'articolo (ad es. numero di farmacisti disponibili nello Stato e relativa ubicazione nelle aree urbane e rurali per il servizio di distribuzione dei farmaci).</p> |

A4.3 Studi raccolti nella terza fase della procedura di raccolta delle evidenze

L'elenco fa riferimento alla terza fase della procedura di raccolta delle evidenze, come riportato nell'Allegato 2, Sezione A2.1 *Processo di sviluppo*. I punti elencati sono stati raccolti rintracciando la fonte degli studi osservazionali per gli interventi in cui non sono state ottenute revisioni sistematiche o studi di controllo randomizzati nelle prime due fasi di raccolta delle evidenze.

In questa terza fase di raccolta delle evidenze, la richiesta è stata inoltrata alla Commissione estesa di revisione (ERP) per le linee guida del dolore dell'OMS e anche alla Expert Panel on Drug Evaluation dell'OMS. Gli articoli raccolti comprendono studi osservazionali, studi di farmacocinetica e farmacodinamica e anche alcuni studi controllati randomizzati nei bambini.

ANALGESICI

Anderson BJ, Palmer GM. Recent pharmacological advances in paediatric analgesics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2006, 60:303–309.

Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *New England Journal of Medicine*, 2002, 347:1542.

Olkkola KT, Hamunen K, Maunuksele EL. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics in infants and children. *Clinical Pharmacokinetics*, 1995, 28:385–404.

Schiessl C et al. Use of patient-controlled analgesia for pain control in dying children. *Supportive Care in Cancer*, 2008, 16:531–536.

Zernikow B et al. Paediatric cancer pain management using the WHO analgesic ladder – results of a prospective analysis from 2265 treatment days during a quality improvement study. *European Journal of Pain*, 2006, 10:587–595.

PARACETAMOLO

Anderson BJ, Woollard GA, Holford NH. Acetaminophen analgesia in children: placebo effect and pain resolution after tonsillectomy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2001, 57:559–569.

Anderson BJ, Woollard GA, Holford NH. A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2000, 50:125–134.

Anderson BJ et al. Acetaminophen developmental pharmacokinetics in premature neonates and infants: a pooled population analysis. *Anesthesiology*, 2002, 96:1336–1345.

Anderson BJ et al. Paracetamol plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics in children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 46:237–243.

Van der Marel CD et al. Paracetamol and metabolite pharmacokinetics in infants. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2003, 59:243–251.

Van der Marel CD et al. Analgesic efficacy of rectal versus oral acetaminophen in children after major craniofacial surgery. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2001, 70:82–90.

PARACETAMOLO IV

Allegaert K et al. Pharmacokinetics of single dose intravenous propacetamol in neonates: effect of gestational age. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 2004, 89:F25–F28.

Allegaert K et al. Intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics in term and preterm neonates. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2004, 60:191–197.

Anderson BJ et al. Pediatric intravenous paracetamol (propacetamol) pharmacokinetics: a population analysis. *Paediatric Anaesthesia*, 2005, 15:282–292.

Kumpulainen E et al. Paracetamol (acetaminophen) penetrates readily into the cerebrospinal fluid of children after intravenous administration. *Pediatrics*, 2007, 119:766–771.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

PARACETAMOLO RETTALE

Anderson BJ, Woolard GA, Holford NH. Pharmacokinetics of rectal paracetamol after major surgery in children. *Paediatric Anaesthesia*, 1995, 5:237–242.

Hahn TW et al. Pharmacokinetics of rectal paracetamol after repeated dosing in children. *British Journal of Anaesthesia*, 2000, 85:512–519.

Howell TK, Patel D. Plasma paracetamol concentrations after different doses of rectal paracetamol in older children: a comparison of 1 g vs. 40 mg.kg⁻¹. *Anaesthesia*, 2003, 58:69–73.

Montgomery CJ et al. Plasma concentrations after high-dose (45 mg.kg⁻¹) rectal acetaminophen in children. *Canadian Journal of Anesthesia*, 1995, 42:982–986.

CONFRONTO TRA PARACETAMOLO E IBUPROFENE

Bertin L et al. Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *Journal of Pediatrics*, 1991, 119:811–814.

Kelley MT et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1992, 52:181–189.

Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*, 1995, 273:929–933.

Perrott DA et al. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 2004, 158:521–526.

TRAMADOLO

Allegaert K et al. Tramadol disposition in the very young: an attempt to assess in vivo cytochrome P-450 2D6 activity. *British Journal of Anaesthesia*, 2005, 95:231–239.

Bozkurt P. Review article: use of tramadol in children. *Pediatric Anesthesia*, 2005, 15:1041–1047 doi:10.1111

Brown, SC, Stinson J. Treatment of pediatric chronic pain with tramadol hydrochloride: siblings with Ehlers-Danlos syndrome – Hypermobility type (case report). *Pain Research & Management*, 2004, 9:209–211.

Garrido MJ et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of the analgesic effects of tramadol in pediatrics. *Pharmaceutical Research*, 2006, 23:2014–2023.

Kamel C. Tramadol en analgesia pediátrica. *Revista Iberoamericana del Dolor*, 2008, 3:36–45.

Rose JB et al. Oral tramadol for the treatment of pain of 7–30 days' duration in children. *Anesthesia & Analgesia*, 2003, 96:78–81.

CODEINA

Tremlett M, Anderson BJ, Wolf A. Pro-con debate: is codeine a drug that still has a useful role in pediatric practice? *Paediatric Anaesthesia*, 2010, 20:183–194.

Williams DG, Hatch DJ, Howard RF. Codeine phosphate in paediatric medicine. *British Journal of Anaesthesia*, 2001, 86:413–421.

CONFRONTO TRA IBUPROFENE E CODEINA + PARACETAMOLO

Drendel AL et al. A randomized clinical trial of ibuprofen versus acetaminophen with codeine for acute pediatric arm fracture pain. *Annals of Emergency Medicine*, 2009, 54:553–560.

MORFINA

Anderson BJ et al. The dose-effect relationship for morphine and vomiting after day-stay tonsillectomy in children. *Anaesthesia and Intensive Care*, 2000, 28:155–160.

Bhandari V et al. Morphine administration and short-term pulmonary outcomes among ventilated preterm infants. *Pediatrics*, 2005, 116:352–359.

Bouwmeester NJ et al. Developmental pharmacokinetics of morphine and its metabolites in neonates, infants and young children. *British Journal of Anaesthesia*, 2004, 92:208–217.

Koren G et al. Postoperative morphine infusion in newborn infants: assessment of disposition characteristics and safety. *Journal of Pediatrics*, 1985, 107:963–967.

McNicol R. Postoperative analgesia in children using continuous s.c. morphine. *British Journal of Anaesthesia*, 1993, 71:752–756.

Saarenmaa E et al. Morphine clearance and effects in newborn infants in relation to gestational age. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2000, 68:160–166.

Zernikow B, Lindena G. Long-acting morphine for pain control in paediatric oncology. *Medical and Pediatric Oncology*, 2001, 36:451–458.

FENTANYL

Saarenmaa E, Neuvonen PJ, Fellman V. Gestational age and birth weight effects on plasma clearance of fentanyl in newborn infants. *Journal of Pediatrics*, 2000, 136:767–770.

Singleton MA, Rosen JI, Fisher DM. Plasma concentrations of fentanyl in infants, children and adults. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 1987, 34:152–155.

Yaster M. The dose response of fentanyl in neonatal anesthesia. *Anesthesiology*, 1987, 66:433–435.

CONFRONTO TRA FENTANYL E MORFINA

Saarenmaa E et al. Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth: a randomized trial. *Journal of Pediatrics*, 1999, 134:144–150.

ADIUVANTI

Saarenmaa E et al. Ketamine for procedural pain relief in newborn infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 2001, 85:F53–F56.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

ALLEGATO 5. AGENDA DI RICERCA

Il Gruppo di sviluppo delle linee guida (GDG) nel marzo 2010 ha definito un'agenda di ricerca durante la valutazione delle evidenze disponibili sugli interventi farmacologici come parte del processo di sviluppo delle raccomandazioni. Avendo identificato numerose lacune, il GDG ha inoltre discusso le priorità per ulteriori investigazioni.

L'elenco sottostante mette in ordine di priorità le aree generali in cui è stata identificata una necessità di ricerca. Questo elenco ha lo scopo di guidare la comunità scientifica nel dare il proprio contributo alle ricerche essenziali sugli interventi farmacologici per la gestione del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi. I risultati misurati negli studi clinici che confrontano diversi interventi farmacologici devono comprendere sia risultati positivi (efficacia, qualità della vita, ecc.) che negativi (incidenza/prevalenza e gravità degli effetti collaterali, ecc.).

Primo gruppo di priorità

- Valutazione della strategia di trattamento a due gradini.
- Ricerca di oppioidi forti alternativi alla morfina (studi comparativi sugli oppioidi in termini di efficacia, effetti collaterali e fattibilità d'uso).
- Ricerca sugli analgesici oppioidi di media potenza (es. tramadolo).
- Dati sulla sicurezza a lungo termine dei farmaci del primo gradino (ibuprofene/paracetamolo).

Secondo gruppo di priorità (dolore neuropatico)

- Antidepressivi, specificamente triciclici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e antidepressivi recenti appartenenti alla classe degli inibitori della ricaptazione della serotonina e norepinefrina per il dolore neuropatico persistente nei bambini.
- Gabapentin per dolore neuropatico persistente nei bambini.
- Ketamina come adiuvante degli oppioidi per dolore neuropatico refrattario nei pazienti pediatrici con patologie mediche di lunga durata.

Terzo gruppo di priorità

- Studi controllati randomizzati sulla somministrazione di oppioidi in alternativa alla via orale (inclusi RCTs che confrontano via sottocutanea ed endovenosa).

Quarto gruppo di priorità

- Aggiornare le Cochrane reviews sul cambiamento di oppioidi includendo i dati pediatrici, se disponibili.
- Studi controllati randomizzati sul cambiamento di oppioidi e ricerca sulla conversione del dosaggio per diversi gruppi di età.
- Studi controllati randomizzati su oppioidi ad azione rapida per dolore episodico intenso nei bambini.

Altre aree di ricerca e sviluppo

- Ricerca e validazione psicometrica degli strumenti osservazionali di misurazione del comportamento per la determinazione del dolore persistente (neonati, lattanti e bambini preverbalmente o con disturbi cognitivi).
- Studi prospettici per studiare la rotazione degli oppioidi e la loro efficacia nella prevenzione di effetti collaterali, di tolleranza agli oppioidi e di aumento del dosaggio.
- Sviluppo di forme di dosaggio divisibili, dispersibili, orali solide di paracetamolo e ibuprofene.
- Ricerca di formulazioni appropriate per la preparazione estemporanea di morfina liquida orale. Divulgazione di evidenze disponibili sulla preparazione di formulazioni estemporanee stabili.
- Forme di dosaggio solido orale di analgesici oppioidi adatte ai bambini.
- Ricerca della dose equianalgesica/di conversione di analgesici oppioidi per diversi gruppi di età.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

ALLEGATO 6. ANALGESICI OPPIOIDI E CONVENZIONI INTERNAZIONALI

Il presente allegato tratta i principali aspetti legati all'approvvigionamento, alla fornitura e alla distribuzione di farmaci oppioidi e al loro status di farmaci controllati in base alla Convenzione unica sugli stupefacenti delle Nazioni Unite, 1961. Evidenzia i requisiti essenziali stabiliti dalla Convenzione e il relativo impatto sulla pianificazione operativa e politica. L'allegato si rivolge alle autorità politiche, responsabili, operatori e professionisti sanitari che sono impegnati, a diversi livelli e con diverse funzioni, a migliorare la disponibilità di analgesici oppioidi per necessità mediche. Fornisce i riferimenti fondamentali per iniziative future, oltre ad una guida generale sui principali aspetti regolamentari da tenere in considerazione laddove si consente l'accesso agli analgesici oppioidi nel sistema sanitario.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha pubblicato le linee guida sulla politica *Ensuring balance in national policies on controlled substances: guidance for availability and accessibility of controlled medicines (Politiche nazionali equilibrate sulle sostanze controllate: una guida alla disponibilità e all'accessibilità dei farmaci controllati)*, per indicare agli stati come ottimizzare l'accesso a tutti i farmaci controllati e prevenire i danni causati dall'abuso di sostanze (95). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) incoraggia i governi, la società civile e altri individui interessati ad impegnarsi affinché si ottengano i massimi risultati per la sanità pubblica con le politiche relative a questi farmaci. L'OMS considera il risultato sulla salute pubblica al suo massimo (o "bilanciato") quando si ottiene il miglior rapporto tra il potenziamento dell'accesso per uso medico razionale e la riduzione al minimo dell'uso pericoloso e dannoso. Si raccomanda vivamente che gli Stati implementino queste linee guida per raggiungere questo risultato.

A6.1 Convenzione delle Nazioni Unite sulle sostanze stupefacenti e sistema di regolamentazione

Esistono tre trattati internazionali sul controllo degli stupefacenti: la *Convenzione unica delle Nazioni Unite sugli stupefacenti* del 1961, modificata dal protocollo del 1972 (94), la *Convenzione delle Nazioni Unite sulle sostanze psicotrope* del 1971 (119), la *Convenzione delle Nazioni Unite contro il traffico illecito di stupefacenti e sostanze psicotrope* del 1988 (120). Queste convenzioni rappresentano da un lato l'impegno globale per prevenire l'abuso di stupefacenti, mentre dall'altro rendono possibile utilizzarle come farmaci per il sollievo dal dolore e dalla sofferenza. Con la sottoscrizione di questi trattati, gli stati si sono impegnati ad attuare misure di controllo sulle sostanze stupefacenti nei loro territori senza restringere inopportuno l'accesso ai farmaci.

La Commissione sugli stupefacenti (CND), che rappresenta gli stati che hanno aderito a queste convenzioni internazionali, ha l'autorità di decidere, su raccomandazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, se una sostanza deve essere classificata come narcotica o psicotropa. Il procedimento per sviluppare le raccomandazioni sulle sostanze classificate in base a queste due convenzioni è descritto nella *Guidance for the WHO review of psychoactive substances for international control* (121). L'International Narcotics Control Board (Comitato internazionale per il controllo dei narcotici) (INCB) ha il compito di monitorare che i governi si attengano ai trattati internazionali di cui sopra, assicurando da una parte che le sostanze controllate siano disponibili per uso medico e scientifico, e dall'altra che gli stupefacenti non siano deviati da fonti lecite a mercati illeciti.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

A6.2 Convenzione unica sugli stupefacenti e gli analgesici oppioidi

La Convenzione unica sugli stupefacenti, 1961, *modificata dal Protocollo del 1972 (94)* è il principale trattato internazionale che regola il controllo degli oppioidi. L'intento è quello di limitare la produzione, l'esportazione, l'importazione, la distribuzione, il commercio, l'uso e il possesso di narcotici esclusivamente a scopi medici e scientifici. La Convenzione unica fa una distinzione tra quattro tipi di classificazione: Tabella I, Tabella II, Tabella III e Tabella IV. Ogni tabella fa riferimento ad alcune misure di controllo da adottare a seconda della gravità dell'abuso di droghe e di dipendenza prodotta dalle sostanze elencate.

La morfina e altri oppioidi forti considerati per il cambiamento sicuro nei bambini con dolore persistente (fentanyl, idromorfone, ossicodone e metadone) sono elencati nella Tabella I. Al fine di attenersi alla Convenzione unica, gli Stati devono adottare le seguenti misure per i narcotici elencati nella Tabella I:

- stimare le necessità annuali mediche e scientifiche e sottoporle all'INCB per conferma;
- limitare la quantità complessiva prodotta e importata a quella stimata, tenendo conto della quantità esportata;
- assicurare che resti nelle mani di entità che detengono una licenza per il commercio e la distribuzione all'interno del Paese;
- richiedere il rilascio di una prescrizione medica per l'uso;
- comunicare all'INCB la quantità importata, esportata, prodotta, consumata e stoccata;
- mantenere un sistema di ispezione di produttori, esportatori, importatori, distributori all'ingrosso e al dettaglio di narcotici, e di istituzioni mediche e scientifiche che usano tali sostanze; assicurare infine l'ispezione di stabilimenti, magazzini e registri;
- intraprendere azioni per prevenire la diversione e l'abuso di tali sostanze.

La Convenzione unica afferma nella premessa: *“riconoscere che l'uso medico di narcotici continua ad essere indispensabile per il sollievo dal dolore e dalla sofferenza e che adeguate forniture devono essere fatte al fine di assicurare la disponibilità dei narcotici per tali scopi.”* In questo modo, agli stati aderenti alle convenzioni internazionali compete l'obbligo di assicurare la disponibilità medica delle sostanze controllate.

A6.3 Abuso di sostanze e necessità dei pazienti

La Convenzione unica riconosce che i governi hanno diritto ad imporre ulteriori restrizioni, se le ritengono necessarie, al fine di prevenire la diversione e l'abuso di oppioidi. Tuttavia, questo diritto deve essere sempre bilanciato verso la responsabilità di assicurare la disponibilità di oppioidi per scopi medici.

Nel decidere il giusto livello di disposizioni, i governi non devono perdere di vista il doppio obiettivo della Convenzione unica. L'INCB ha osservato che in alcuni Paesi il timore dell'abuso di sostanze ha portato alla creazione di leggi e regolamenti, o all'interpretazione di questi, che hanno reso inutilmente difficoltoso l'approvvigionamento di oppioidi per uso medico:

... l'ostacolo della disponibilità di molti oppiacei per uso lecito non garantisce necessariamente la prevenzione dell'abuso di oppiacei procurati illegalmente. Pertanto, un approccio eccessivamente restrittivo alla disponibilità lecita di oppiacei può alla fine meramente risultare nella privazione, per una gran parte della popolazione, all'accesso ai farmaci oppiacei per usi leciti. (122)

Nel rapporto annuale del 2004, l'INCB riconosceva inoltre l'enorme disparità tra i Paesi sull'accesso agli analgesici oppioidi per il sollievo dal dolore. Affermava che per nei paesi sviluppati si registrava il

79% del consumo globale di morfina. Al contrario, nei paesi in via di sviluppo, corrispondenti all'80% della popolazione mondiale, la percentuale di consumo globale di morfina era pari a circa il 6% (123). Uno studio sull'adeguatezza del consumo di oppioidi nel mondo ha concluso che 5683 milioni di persone vivono in paesi in cui il livello di consumo di analgesici oppioidi forti è inferiore a quello considerato adeguato, contro 464 milioni in paesi con adeguato consumo di oppioidi forti. Inoltre, 433 milioni di persone vivono in paesi per i quali non sono disponibili dati (124).

Le convenzioni per il controllo degli stupefacenti sono state fatte per migliorare la sanità pubblica, che è positivamente influenzata dalla disponibilità di farmaci controllati per il trattamento medico, mentre lo è negativamente dall'abuso e dalla dipendenza. Gli Stati devono cercare il massimo equilibrio al fine di raggiungere il miglior risultato per la sanità pubblica.

I governi devono esaminare la presenza, nella loro legislazione e nelle politiche per il controllo dei farmaci, di disposizioni eccessivamente restrittive che influenzano la fornitura di cure mediche adeguate che coinvolgono l'uso di farmaci controllati. Devono inoltre garantire che le disposizioni abbiano lo scopo di ottimizzare l'offerta sanitaria e intraprendere le necessarie azioni correttive. Le decisioni che sono ordinariamente di natura medica devono essere prese dai professionisti sanitari. A tale scopo, possono utilizzare le linee guida sulla politica dell'OMS precedentemente citate in questo allegato (95), in particolare la check list dei Paesi compresa in quella pubblicazione.

A6.4 Autorità nazionali competenti secondo i trattati internazionali per il controllo dei farmaci

La legislazione nazionale nei Paesi che hanno ratificato la Convenzione unica sugli stupefacenti, 1961, modificata dal protocollo del 1972, incarica un'autorità nazionale competente di garantire la comunicazione con l'INCB e le autorità competenti di altri stati. Questa autorità nazionale competente si occupa anche delle disposizioni nazionali relative alle sostanze controllate per uso medico. L'ufficio dell'autorità nazionale competente è usualmente collocato presso l'autorità regolatoria nazionale dei farmaci e/o presso il ministero della sanità. In taluni Paesi, l'autorità è un'agenzia governativa separata, in altri, è un ufficio ubicato presso un altro ministero, come il ministero di grazia e giustizia, dell'interno o della finanza.

L'identificazione dell'autorità nazionale competente è un passo necessario per ogni responsabile e funzionario che si occupa di pianificare l'approvvigionamento e la fornitura di analgesici oppioidi. Un elenco delle autorità competenti per i diversi Paesi e i relativi contatti è disponibile su:

<http://www.painpolicy.wisc.edu/internat/countryprofiles.htm>

A6.5 Requisiti della Convenzione per la stima nazionale delle necessità mediche di oppioidi

Ogni anno, le autorità nazionali competenti sono tenute a preparare, per l'anno successivo, una stima dei requisiti per i narcotici della Tabella I (morfina e altri analgesici oppioidi forti considerati per un cambiamento sicuro nei bambini con dolore persistente) e della Tabella II (125). Le stime sono sottoposte all'INCB e definiscono i limiti annuali per la quantità di oppioidi forti da procurare per uso medico. Esse devono essere presentate all'INCB entro il 30 giugno, sei mesi prima del periodo a cui si riferiscono. Il Comitato notifica le stime confermate alle autorità nazionali competenti entro dicembre dello stesso anno.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Secondo la Convenzione unica sugli stupefacenti, 1961, modificata dal Protocollo del 1972, la quantità delle sostanze controllate prodotte o importate in un Paese non deve superare le stime ufficiali del governo. Pertanto, è di fondamentale importanza presentare stime adeguate all'INCB quando si importano sostanze controllate, dal momento che gli stati esportatori rifiuteranno di esportare in un Paese ulteriori quantità di sostanze oppioidi qualora siano già state esaurite quelle consentite per l'anno solare.

La responsabilità di determinare l'ammontare di oppioidi necessari per soddisfare le necessità mediche e scientifiche di un Paese ricade interamente sul governo, sebbene il Board possa esaminare le stime e richiedere informazioni e chiarimenti supplementari. In caso di mancata determinazione delle stime di necessità annuale di narcotici da parte degli stati, l'INCB le stabilisce per loro conto. In tali casi, il Board comunica all'autorità nazionale competente del Paese in questione le proprie stime richiedendo alle autorità di rivederle.

A6.6 L'importanza di stime affidabili

L'OMS e l'International Narcotics Control Board (Comitato internazionale per il controllo dei narcotici) lavorano congiuntamente per valutare le necessità di sostanze sotto il controllo internazionale. Si tratta di un passaggio particolarmente importante nel ciclo di fornitura degli analgesici oppioidi, poiché assicura la fornitura ininterrotta di questi farmaci essenziali. Gli stati che introducono o allargano la copertura dei servizi per il sollievo dal dolore, devono eseguire adeguate previsioni delle maggiori quantità di analgesici oppioidi da introdurre nel sistema sanitario.

Qualora una stima annuale si riveli inadeguata, l'autorità nazionale competente può sottoporre stime supplementari all'INCB in qualsiasi momento nel corso dell'anno. Verrà tuttavia richiesto all'autorità nazionale competente di fornire una spiegazione delle circostanze che hanno comportato la maggiore necessità di farmaci. Laddove possibile, le stime supplementari devono essere utilizzate solo in caso di circostanze impreviste e per l'inserimento di nuovi trattamenti (126).

La disponibilità di mercato delle sostanze controllate è limitata alle stime sottoposte all'INCB. È pertanto di fondamentale importanza che i responsabili o le altre parti coinvolte nell'approvvigionamento degli oppioidi forti siano a conoscenza delle stime nazionali per i farmaci di competenza. Il Comitato pubblica le modifiche delle stime ricevute dai governi mensilmente su Internet (www.incb.org), o trimestralmente con un rapporto tecnico in copia cartacea inviato ai governi come guida per gli stati esportatori.

A6.7 Produzione nazionale di analgesici oppioidi forti

Dopo che uno stato ha ricevuto conferma delle sue stime dall'INCB, può iniziare le procedure di produzione o importazione di analgesici oppioidi secondo la Tabella I. La Convenzione unica richiede ai governi di concedere licenze a singoli e aziende che si occupano della produzione di farmaci oppioidi. Al fine di prevenire la deviazione di questi oppioidi forti verso mercati illeciti, i produttori devono rendere le risorse disponibili per la registrazione e le procedure di sicurezza, e per la fornitura di strutture di sicurezza dal momento in cui si acquisisce la materia prima fino alla distribuzione dei prodotti finiti.

I governi devono inoltre assicurare la qualità dei farmaci prodotti, ad esempio attenendosi alle buone pratiche di produzione, e devono la richiesta di un'autorizzazione di mercato all'autorità nazionale di regolamentazione dei farmaci.

È inoltre richiesta la trasmissione all'INCB di rapporti speciali relativi a:

- quantità di farmaci oppioidi da utilizzare per la produzione di altri farmaci;
- numero di stabilimenti industriali che produrranno farmaci oppioidi;
- quantità di farmaci oppioidi prodotti da ciascuno stabilimento.

A6.8 Sistema di importazione ed esportazione degli oppioidi forti

I principi che regolano l'approvvigionamento e la fornitura di farmaci oppioidi forti sono analoghi a quelli di altri prodotti farmaceutici, ma richiedono ulteriori passaggi, secondo quanto disposto dalla Convenzione unica e dalla legislazione nazionale.

In via generale, ogni Stato ha le proprie procedure di importazione che possono richiedere l'approvazione di diverse autorità nel Paese, come il Ministero della sanità, l'autorità nazionale di regolamentazione dei farmaci e altre entità (ad es. relative ai dazi di importazione).

Nello specifico, la Convenzione unica richiede adempimenti e approvazioni aggiuntive per l'importazione e l'esportazione di narcotici. Tali adempimenti, presentati qui sotto e nella Figura A6.1, sono generalmente applicabili nei diversi Paesi, benché specifici requisiti possano variare da un Paese all'altro.

1. L'entità di importazione con licenza (ad es. società privata o pubblica) richiede un'autorizzazione all'importazione dall'autorità competente del paese di importazione.²
2. L'autorità competente valuta se l'entità ha una adeguata autorizzazione e se l'ammontare di stupefacenti richiesto rientra nella stima nazionale. In caso affermativo, l'autorità competente emette un certificato originale di importazione con adeguato numero di copie. L'originale e una copia sono per l'importatore, una copia è per l'autorità competente dello stato di esportazione, e un'altra copia deve essere conservata agli atti dall'autorità competente che l'ha emesso.
3. L'importatore invia l'originale dell'autorizzazione all'importazione alla società responsabile dell'esportazione della sostanza.
4. L'esportatore richiede alla sua autorità competente un'autorizzazione all'esportazione e allega alla richiesta l'autorizzazione all'importazione.
5. L'autorità competente nello stato di esportazione verifica che sia stata emessa un'autorizzazione all'importazione e che l'esportatore sia in possesso di regolare autorizzazione. Se la richiesta è approvata, viene emessa un'autorizzazione all'esportazione e viene restituita l'autorizzazione originale all'importazione.
6. L'autorità competente nello stato di esportazione invia una copia dell'autorizzazione all'esportazione all'autorità competente della controparte nello stato di importazione.
7. L'esportatore spedisce i farmaci all'importatore insieme alla copia dell'autorizzazione all'esportazione e all'autorizzazione originale all'importazione.
8. La spedizione è sottoposta a due ispezioni doganali: una nello stato di esportazione e una in quello di importazione.
9. L'importatore invia l'autorizzazione all'esportazione all'autorità competente nello stato di importazione.

² Occorre notare che, mentre le autorità competenti di alcuni Paesi sono distinte dalle autorità nazionali di regolamentazione dei farmaci, in altri corrispondono.

A1

A2

A3

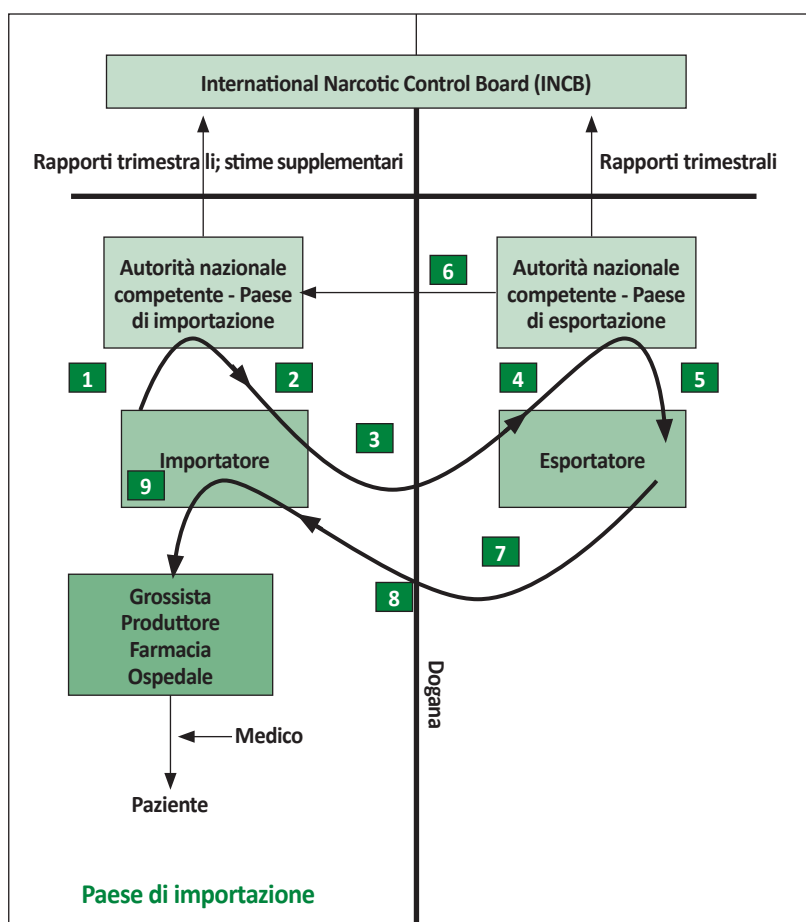
A4

A5

A6

A7

Figura A6.1 Fasi della procedura di importazione ed esportazione degli oppioidi



(Per la spiegazione dei passaggi numerati, vedere A6.8.)

Fonte: (127)

A6.9 Requisiti per autorizzazioni o certificati di importazione/esportazione

Le autorizzazioni di importazione ed esportazione devono comprendere:

- denominazione comune internazionale (INN) del farmaco
- quantità del farmaco da importare o esportare
- nome e indirizzo di importatore ed esportatore
- periodo di validità dell'autorizzazione.

L'autorizzazione all'esportazione deve indicare anche il numero di riferimento e la data dell'autorizzazione all'importazione, nonché l'autorità che l'ha emessa. Le forme delle richieste per importazione ed esportazione possono variare da uno stato all'altro; i moduli INCB per queste autorizzazioni sono disponibili nelle *Guidelines for the import and export of drugs and precursor references standards for*

use by national drug testing laboratories and competent national authorities (Linee guida per l'importazione e l'esportazione di farmaci e standard di riferimento precursori per l'uso da parte di laboratori nazionali e autorità nazionali competenti) (128).

Le autorizzazioni per l'importazione e l'esportazione sono solitamente richieste per ciascuna spedizione.³

Il processo di autorizzazione per l'importazione e l'esportazione di farmaci oppioidi può essere molto lungo e soggetto ad errori. Pertanto, l'approvvigionamento di farmaci controllati richiede un'accurata pianificazione.

I responsabili e i funzionari che si occupano dell'approvvigionamento di analgesici oppioidi devono seguire le fasi qui indicate come punto di partenza per sviluppare piani completi specifici per la situazione del loro paese. Poiché l'importazione di farmaci controllati implica decisioni e autorizzazioni di diversi dipartimenti/agenzie, è fondamentale che tra le parti si instauri una solida collaborazione.

A6.10 Sistema di rapporti in seguito ad esportazione, importazione e consumo di oppioidi

L'autorità nazionale competente nello stato deve inviare rapporti trimestrali all'INCB relativi a tutte le importazioni e le esportazioni di analgesici oppioidi classificati nella Tabella I. È inoltre obbligatorio redigere un inventario annuale e un rapporto dell'ammontare complessivo di oppioidi prodotti, consumati e conservati in magazzino a livello centrale (ad es. magazzini centrali con licenza, magazzini dei produttori). L'inventario annuale non comprende i farmaci conservati presso farmacie al dettaglio, distributori al dettaglio o servizi sanitari i quali, per gli obiettivi ufficiali, sono considerati come consumati.⁴

A6.11 Distribuzione di oppioidi forti

La Convenzione unica richiede agli stati di garantire che il commercio e la distribuzione siano svolti solo da entità in possesso di licenza. L'autorità nazionale competente solitamente concede licenze per la commercializzazione e la distribuzione a società private, siano esse produttori o grossisti. Un produttore o un grossista possono distribuire i prodotti finiti direttamente a farmacie od ospedali in possesso di autorizzazione. I grossisti devono aver ricevuto una licenza dall'autorità nazionale competente e devono rispettare le disposizioni relative a sicurezza e registrazione. La Convenzione unica non richiede agli stati di fornire diritti esclusivi per lo stoccaggio, la distribuzione e il commercio di farmaci controllati a un singolo ente pubblico o società privata, né suggerisce che gli oppioidi siano gestiti all'interno di un sistema di distribuzione speciale o separato.

Tuttavia, alcuni stati hanno separato lo stoccaggio e la distribuzione di farmaci controllati dal sistema di distribuzione di altri farmaci. Hanno inoltre stabilito requisiti aggiuntivi a quelli disposti dalla Convenzione unica. Ciò talvolta può avere un impatto negativo sull'accessibilità di oppioidi forti e aumentare i costi di distribuzione.

³ Un'autorizzazione all'importazione può consentire più spedizioni (per le quali devono essere concesse singole autorizzazioni all'esportazione).

⁴ Lo "stock" è definito nell'Articolo 1 della Convenzione unica sugli stupefacenti del 1961 modificata dal protocollo del 1972.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

A6.12 Requisiti abituali per la prescrizione e la distribuzione di oppioidi

La Convenzione unica richiede prescrizioni mediche per prescrivere e distribuire farmaci controllati ai singoli. I requisiti legali per la prescrizione variano da un Paese all'altro. Tuttavia, come avviene per la maggior parte dei farmaci che necessitano di prescrizione, la prescrizione di analgesici oppioidi deve indicare quanto segue:

- nome e indirizzo del professionista sanitario prescrittore
- nome del paziente
- data della prescrizione
- preparato da fornire (ad es. compresse di morfina)
- dose da fornire in milligrammi (in lettere e in numeri)
- frequenza di somministrazione (ad es. una o due volte al giorno)
- firma del medico prescrittore o del professionista sanitario.

I requisiti per prescrizioni duplicate e per speciali forme di prescrizione aumentano il lavoro amministrativo sia degli operatori sanitari, sia delle autorità di controllo sui farmaci. Il problema sorge se le forme non sono prontamente disponibili o se i professionisti sanitari devono pagarle. La Convenzione consente prescrizioni duplicate e speciali forme di prescrizione se gli stati le considerano necessarie o auspicabili. I governi devono assicurare che questo sistema non intralci la disponibilità e l'accessibilità di farmaci controllati. Non vengono posti limiti sulla quantità dei farmaci o sulla durata del trattamento relativo ad una prescrizione.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

ALLEGATO 7. ELENCO DEI CONTRIBUTI ALLA PUBBLICAZIONE

A7.1 Incontro del gruppo di sviluppo delle linee guida

MEMBRI

Huda Abu-Saad Huijer
Professor and Director
School of Nursing
American University of Beirut
Beirut, Libano
Area di specializzazione: dolore pediatrico e cure palliative

Gouhar Afshan
Anaesthesiology Department
Aga Khan University Hospital
Karachi, Pakistan
Area di specializzazione: anestesiologia e gestione del dolore

Hendrina Jacomina Albertyn
Red Cross Children's Hospital
Department of Paediatric Surgery
University of Cape Town
Rondebosch, Sudafrica
Area di specializzazione: valutazione del dolore pediatrico, cure palliative pediatriche e ricerca

Rae Frances Bell
Pain Clinic/Regional Centre of Excellence in Palliative Care
Haukeland University Hospital
Bergen, Norvegia
Area di specializzazione: anestesiologia e gestione del dolore

Mariela S. Bertolino
Medical Director
Palliative Care Unit
Tornu Hospital-FEMEBA Foundation
Department of Medicine
Buenos Aires, Argentina
Area di specializzazione: medicina interna e cure palliative

John J. Collins
Associate Professor
Children's Hospital at Westmead
Department of Pain Medicine and Palliative Care
Sydney, Australia
Area di specializzazione: gestione del dolore pediatrico e cure palliative

Henry Ddungu
Palliative Care Technical Adviser
African Palliative Care Association
Kampala, Uganda
Area di specializzazione: cure palliative ed ematologia

G. Allen Finley
Professor
Anaesthesia & Psychology Department
Dalhousie University
Halifax, Canada
(chair)
Area di specializzazione: anestesiologia pediatrica e gestione del dolore

Cleotilde H. How
Department of Pharmacology
University of the Philippines
Metro Manila, the Philippines
Area di specializzazione: farmacologia clinica pediatrica

Henry U. Lu
Pain Society of the Philippines
Makati Medical Centre
Pain Control Clinic
Makati City, the Philippines
Area di specializzazione: gestione del dolore, cure palliative e neurologia

Joan M. Marston
National Paediatric Palliative Care Portfolio Manager
Hospice Palliative Care Association of South Africa
Department of Paediatrics
Città del Capo, Sudafrica
Area di specializzazione: cure palliative pediatriche

Rajat Ray
Head of Department
National Drug Dependence Treatment Centre (NDDTC)
All India Institute of Medical Sciences (AIIMS)
Nuova Delhi, India
Area di specializzazione: psichiatria e dipendenza dagli stupefacenti

Carla Ida Ripamonti
Director Supportive Care in Cancer Unit
Department of Anaesthesia
Istituto dei Tumori – IRCCS Foundation
National Cancer Institute of Milan
Milano.
Area di specializzazione: oncologia clinica, farmacologia clinica

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

SEGRETERIA DELL'ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ

Andrew L. Gray
Senior Lecturer
University of KwaZulu-Natal
Department of Therapeutics and Medicines
Management
Durban, Sudafrica
(*Temporary adviser: Technical chair*)

Nicola Magrini
Director
NHS Centre for the Evaluation of the
Effectiveness of Health Care (CeVEAS)
Modena.
(*Temporary adviser: Methodologist*)

Barbara Milani
Technical Officer, Access to Controlled Medicines
Department of Essential Medicines and
Pharmaceutical Policies

Lulu Muhe
Medical Officer
Department of Child and Adolescent Health

Willem Scholten
Team Leader, Access to Controlled Medicines
Department of Essential Medicines and
Pharmaceutical Policies

A7.2 Altri Contributi

Gruppo direttivo dell'OMS per le linee guida sul trattamento del dolore.

Akiiki Bitalabeho, Medical Officer, Department of HIV; Meena Cherian, Medical Officer, Department of Essential Health Technologies; Nicolas Clark, Medical Officer, Department of Mental Health and Substance Abuse; Tarun Dua, Medical Officer, Department of Mental Health and Substance Abuse; Shaffiq Essajee, Medical Officer, Department of HIV; Barbara Milani, Technical Officer, Department of Essential Medicines and Pharmaceutical Policies; Lulu Muhe, Medical Officer, Department of Child and Adolescent Health; Willem Scholten, Team Leader, Department of Essential Medicines and Pharmaceutical Policies (Chairperson); Cecilia Sepulveda, Senior Adviser, Department of Chronic Diseases and Health Promotion.

Commissione estesa di revisione dell'OMS

Gauhar Afshan (Pakistan), Hendrina Jacomina Albertyn (Sudafrica), Jane Ballantyne (USA), Rae Frances Bell (Norvegia), Robert Bennett (USA), Mariela S. Bertolino (Argentina), Kin-Sang Chan (Cina), David Christopher Currow (Australia), Henry Ddungu (Uganda), Liliana de Lima (Colombia/USA), Julia Downing (Regno Unito/Uganda), Marie Therese Fallon (Regno Unito), Allen Finley (Canada), Nanna Finnerup (Danimarca), Kathleen Foley (USA), Ajunan Ganesh (USA), Huda Abu-Saad Huijjer (Libano), Mary Korula (India), Leora Kuttner (Canada), John Lee (Regno Unito), Elizabeth Molyneux (Malawi), Bart Morlion (Belgio), Srinivasa Raja (USA), Rajat Ray (India), Carla Ripamonti (Italia), Ashok Kumar Saxena (India), Neil Schechter (USA), Hardo Sorgatz (Germania), George Tharion (India), Monique Maria Verduijn (Paesi Bassi), Chantal Wood (Francia), Boris Zernikow (Germania).

Expert Advisory Panel on Drug Evaluation dell'OMS

Hoppu Kalle (Finlandia), Greg Kearns (USA), Marcus Reidenberg (USA).

Revisori tra pari delle linee guida dell'OMS

Dele Abegunde (OMS), Patricia Aguilar-Martinez (OMS), Jehan Al-Fannah (Oman), Michael Angastiniotis (Cipro), Maha Arnaout (Giordania), Lena L. Bergqvist (Svezia), Romesh Bhattacharji (India), Patricia Bonilla (Venezuela), Hama Boureima-Sambo (OMS), Rosa Buitrago de Tello (Panama), Mei-Yoke

Chan (Singapore), Roger Chou (USA), Jacqui Clinch (Regno Unito), Mark Connelly (USA), Hadeel Fakhri Ahmad Daghsh (Arabia Saudita), Silvia Maria de Macedo Barbosa (Brasile), C.R. Beena Devi (Malesia), Christopher Drasbek (OMS), Verna Edwards (Giamaica), Ivanhoe C. Escartin (Filippine), Eunice Garanganga (Zimbabwe), Raúl González (OMS), Ruth Guinsburg (Brasile), Susan M. Huff (USA), Nancy Hutton (USA), Jack G.M. Jagwe (Uganda), Khaliah Johnson (USA), Rut Kiman (Argentina), Benjamin H. Lee (USA), Stuart M. MacLeod (Canada), Loeto Mazhani (Botswana), Doris Mesia Vela (Belgio), Faith Mwangi-Powell (Uganda), Kathleen Neville (USA), Daniel Orbach (Francia), Vadim Pogonet (Repubblica di Moldavia), M.R. Rajagopal (India), Shalini Sri Ranganathan (Sri Lanka), Karen Ryan (USA), Nevil Sethna (USA), Rose Shija (OMS), Hardo Sorgatz (Germania), Sri Suryawati (Indonesia), Jean Claude K. Tayari (Rwanda), Leon Tshilolo (Repubblica democratica del Congo), Gary A. Walco (USA), Roberto Daniel Wenk (Argentina), Phil Wiffen (Regno Unito), Chantal Wood (Francia), Boris Zernikow (Germania).

Consulenti dell'OMS

Shalini Jayasekar (Svizzera), Rita Kabra (Svizzera), Neeta Kumar (Kenya) and Bee Wee (Senior Lecturer in Palliative Medicine, Oxford University, Regno Unito).

Metodologista: Phil Wiffen (Director of Training, UK Cochrane Centre, Oxford, Regno Unito).

Profili farmacologici (bozze iniziali): Noel Cranswick, Brian Lilley, Leith Lilley, Christine Plover (tutti: The Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia.)

Revisori: Adrian Dabscheck, Rob McDougall (The Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia).

Editori: Diana Hopkins (Svizzera), Rhona McDonalds (Regno Unito), Dorothy van Schooneveld (Francia).

Design e lay-out: Paprika (Francia).

Le presenti linee guida sono state possibile grazie al supporto dei membri dello staff dell'OMS André Buell, Anne Colin, Pamela Drameh, Eric Georget, Suzanne Hill, Hans Hogerzeil, Kathleen Hurst, Evelyn Jiguet, Eva Kaddu, Joanna McMahon, Clive Ondari, Tone Skaug e alla Segreteria del Comitato di revisione delle linee guida dell'OMS.

A7.3 Dichiarazione di interesse e gestione del potenziale conflitto di interessi

A tutti i consulenti, gli esperti e coloro che hanno dato il loro contributo allo sviluppo delle linee guida è stato richiesto di dichiarare eventuali conflitti di interesse. La gestione del conflitto di interesse è stata una parte fondamentale del processo, con particolare attenzione alla valutazione delle evidenze, alla formulazione di raccomandazioni e al processo di revisione tra pari della bozza delle linee guida.

Dichiarazioni sugli interessi dei membri del Gruppo di sviluppo delle linee guida

Rae Bell ha dichiarato che, in qualità di membro del comitato editoriale di Smertefokus, la pubblicazione sul dolore di Pfizer, ha ricevuto corone norvegesi (NOK) pari a 12 000–16 000⁵ per anno. Ha dichiarato di aver ricevuto rimborsi per le spese di viaggio da Pfizer. Ha inoltre dichiarato di aver accettato di ricevere un onorario dalla società Grünenthal per la partecipazione ad incontri del Nordic Expert Group sul tapentadolo. Ha dichiarato di essere consulente tecnico per il pregabalin, commercializzato da Pfizer, in Norvegia. Il tapentadolo e il pregabalin non sono tra i farmaci considerati per le raccomandazioni cliniche delle presenti linee guida.

Mariela Bertolino, ha dichiarato di aver ricevuto US\$ 5000 nell'arco di 2 anni dalla Archimedes Pharma Limited per uno studio multicentrico sulla sicurezza di lungo termine dell'uso di fentanyl nel trattamento del dolore oncologico episodico intenso negli adulti.

⁵ US\$ 1 = NOK 5,75 (novembre 2011).

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

Allen Finley ha dichiarato di essersi occupato di ricerca sostenuta da numerose sovvenzioni del Canadian Institutes of Health Research, nessuna delle quali prevedeva un finanziamento personale. Ha inoltre indicato il suo passato ruolo di Presidente dello Speciale gruppo di interesse sul dolore nell'infanzia dell'International Association of Study of Pain (IASP). Ha dichiarato di aver ricevuto US\$ 3500 per la consulenza tecnica sul progetto di studio del tramadolo dalla Johnson & Johnson.

Henry Lu ha dichiarato di essere stato consulente tecnico per il pregabalin, commercializzato da Pfizer, nelle Filippine. Il pregabalin non è stato incluso tra i farmaci considerati per le raccomandazioni cliniche delle presenti linee guida.

Rajat Ray ha dichiarato di aver ricevuto supporto per la sorveglianza post-marketing sull'Addnok-N (combinazione di buprenorfina e naloxone) commercializzato dalla Rusan Pharma Ltd., India. La buprenorfina in combinazione con il naloxone non è stata inclusa tra i farmaci considerati per le raccomandazioni cliniche delle presenti linee guida.

Gli altri membri del Gruppo di sviluppo delle linee guida non hanno dichiarato conflitti di interesse.

L'incontro del Gruppo di sviluppo è stato facilitato da Andy Gray e Nicola Magrini. Andy Gray ha dichiarato di essere membro della Naming Expert Committee of the South African Medicines Control Council and trustee (direttore) di LIFELab, la East Coast Biotechnology Regional Innovation Centre Trust, un'agenzia governativa di investimento per le biotecnologie. LIFELab non sta sviluppando, né producendo, nessun farmaco considerato per le raccomandazioni cliniche nelle presenti linee guida. Entrambi i consulenti non hanno dichiarato conflitti di interesse.

Gestione dei potenziali conflitti di interesse dei membri del Gruppo di sviluppo delle linee guida

Allen Finley non ha partecipato alla decisione finale relativa alle raccomandazioni sul tramadolo.

Mariela Bertolino non ha partecipato alla decisione finale relativa alle raccomandazioni sul fentanyl.

Dichiarazioni sugli interessi dei revisori esterni

Rosa Buitrago ha dichiarato di essere stata Product Patrimony Manager per Sanofi-Aventis a Panama dall'ottobre 2007 al settembre 2010. Non sono stati dichiarati interessi attuali.

Stuart MacLeod ha dichiarato di essere stato Direttore del Child and Family Research Institute presso il British Columbia Children's Hospital dal 2003 a gennaio 2010. L'istituto ha ricevuto circa US\$ 50 000 per la ricerca sul dolore dal settore privato. Non sono stati dichiarati interessi attuali.

Gary Walco ha dichiarato di aver ricevuto compensi da società farmaceutiche per consulenze. L'ammontare è di circa: US\$ 6500 dalla Purdue Pharma e US\$ 2500 dalla Pfizer nel 2010; US\$ 1500 dalla Neuromed nel 2008; US\$ 2000 dalla Anesiva e US\$ 1000 dalla Endo nel 2007; e US\$ 2500 dalla Cephalon nel 2006.

Boris Zernikow ha dichiarato di aver ricevuto compensi per consulenze da società farmaceutiche per circa: Euro 2000 dalla Reckitt Benckiser nel 2007; Euro 2000 dalla Janssen nel 2008; Euro 1500 dalla Wyeth nel 2008; Euro 20 000 dalla Grünenthal dal 2008; ed Euro 1000 dalla Schwarz Pharma. Ha dichiarato di aver ricevuto compensi per presentazioni a conferenze da diverse società farmaceutiche dal 2006 per un totale di circa Euro 16 000. Ha inoltre dichiarato di aver ricevuto sponsorizzazioni per congressi da diverse società nel 2007, 2009 e 2010, per un totale di circa Euro 116 000, e sostegno alla ricerca da diverse fondazioni.

Gli altri revisori esterni non hanno dichiarato conflitti di interesse.

Gestione dei potenziali conflitti di interesse dei revisori esterni

I commenti forniti da Rosa Buitrago, Stuart MacLeod, Gary Walco e Boris Zernikow riguardavano il miglioramento del testo e non erano in conflitto con raccomandazioni e/o principi sanciti dal Gruppo di sviluppo delle linee guida.

A1

A2

A3

A4

A5

A6

A7

RIASSUNTO DEI PRINCIPI E DELLE RACCOMANDAZIONI

Principi

Una gestione ottimale del dolore può richiedere un approccio globale che comprende una combinazione di analgesici oppioidi e non oppioidi, adiuvanti e strategie non farmacologiche. L'approccio globale è possibile anche in condizioni di risorse limitate.

L'uso corretto di farmaci analgesici darà sollievo alla maggior parte dei bambini con dolore persistente dovuto a patologie croniche gravi e si basa sui concetti chiave che seguono (pag. 39-47, 88-91):

- utilizzo della strategia a due gradini
- dosaggio ad intervalli regolari ("by the clock")
- utilizzo di vie adeguate di somministrazione ("by the mouth")
- adattamento del trattamento al singolo bambino ("by the individual").

Raccomandazioni cliniche

1. Si raccomanda di utilizzare un trattamento analgesico a due gradini a seconda del livello di intensità del dolore nel bambino. (pagine 38, 84)
2. Il paracetamolo e l'ibuprofene sono farmaci di scelta nel primo gradino (dolore lieve). (pagine 38, 86)
3. Sia il paracetamolo che l'ibuprofene devono essere resi disponibili per il primo gradino di trattamento. (pagine 38, 86)
4. Per il sollievo dal dolore da moderato a severo nei bambini con patologie croniche gravi è raccomandato l'uso di analgesici oppioidi forti. (pagine 42, 87)
5. La morfina è raccomandata come oppioide forte di prima linea per il trattamento del dolore persistente da moderato a severo nei bambini con patologie croniche gravi. (pagine 42, 88)
6. Vi sono evidenze insufficienti per raccomandare oppioidi alternativi da preferire alla morfina come oppioide di prima scelta. (pagine 42, 88)
7. La selezione di analgesici oppioidi alternativi alla morfina deve essere guidata da considerazioni relative a sicurezza, disponibilità, costo e sostenibilità, e deve includere i fattori legati al paziente. (pagine 42, 88)
8. Si raccomanda vivamente che le formulazioni di morfina orale a rilascio immediato siano disponibili per il trattamento del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi. (pagine 43, 90)
9. Si raccomanda inoltre che siano disponibili forme di dosaggio a rilascio prolungato adatte ai bambini, se economicamente accessibili. (pagine 43, 90)
10. Il cambiamento di oppioidi e/o di via di somministrazione nei bambini sono vivamente raccomandati in presenza di effetto analgesico inadeguato con effetti collaterali intollerabili. (pagine 44, 91)
11. Se possibile, i medici devono avere a disposizione oppioidi e/o forme di dosaggio alternativi alla morfina orale, oltre alla morfina stessa. (pagine 44, 91)
12. La rotazione di oppioidi di routine non è raccomandata. (pagine 44, 91)
13. La via raccomandata per la somministrazione di oppioidi è quella orale. (pagine 45, 92)
14. La scelta di vie di somministrazione alternative quando la via orale non è disponibile deve basarsi sul giudizio clinico, sulla disponibilità, sulla fattibilità e sulla preferenza del paziente. (pagine 45, 92)

15. La via di somministrazione intramuscolare deve essere evitata nei bambini. (pagine 45, 92)

16. È necessario fare un'attenta distinzione tra episodi di dolore da fine dose, dolore incidente legato a movimento o a procedure e dolore episodico intenso. (pagine 46, 94)

17. Si raccomanda vivamente che i bambini con dolore persistente ricevano regolarmente farmaci per controllare il dolore e anche farmaci appropriati per il dolore episodico intenso. (pagine 46, 94)

Le evidenze per raccomandare uno specifico oppioide o una specifica via di somministrazione per il dolore episodico intenso nei bambini sono insufficienti. Vi è la necessità di fare una scelta adeguata di modalità del trattamento basata su giudizio clinico, disponibilità, considerazioni farmacologiche e fattori legati al paziente. (pagine 46, 94)

18. L'uso di corticosteroidi come farmaci adiuvanti **non** è raccomandato nel trattamento del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi. (pagine 50, 95)

19. L'uso di bisfosfonati come farmaci adiuvanti **non** è raccomandato nel trattamento del dolore osseo nei bambini. (pagine 50, 95)

Attualmente non è possibile formulare raccomandazioni:

- a favore o contro l'uso di antidepressivi triciclici (TCAs) e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs) come farmaci adiuvanti nel trattamento del dolore neuropatico nei bambini. (pagine 51, 96)

- a favore di anticonvulsivanti come adiuvanti nel trattamento del dolore neuropatico nei bambini. (pagine 51, 97)

- relative ai rischi e benefici della ketamina come adiuvante degli oppioidi per il dolore neuropatico nei bambini. (pagine 52, 98)

- relative ai rischi e benefici dell'uso sistemico di anestetici locali per il dolore neuropatico persistente nei bambini. (pagine 52, 98)

- a favore dell'uso di benzodiazepine e/o baclofen come adiuvanti nel trattamento del dolore nei bambini con spasmo muscolare e spasticità. (pagine 52, 99)

Raccomandazioni relative al sistema sanitario

20. Si incoraggia l'istruzione dei professionisti sanitari nella gestione standardizzata del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi e nella manipolazione dei farmaci necessari, ivi compresi gli analgesici oppioidi. (pagine 59, 101)

21. Ai professionisti sanitari sarà consentito utilizzare gli oppioidi nell'ambito della pratica o del ruolo professionale sulla base della licenza professionale generale, senza ulteriori requisiti. (pagine 59, 101)

22. Inoltre, a seconda della situazione, i Paesi possono considerare di permettere ad altre professioni di diagnosticare, prescrivere, somministrare e/o distribuire oppioidi per ragioni di flessibilità, efficienza, aumentata copertura dei servizi e/o migliorata qualità di cura. (pagine 59, 101)

23. Le condizioni per la concessione di tale permesso devono basarsi sulla dimostrazione di competenza, formazione sufficiente e responsabilità personale per la prestazione professionale. (pagine 59, 101)

BIBLIOGRAFIA

1. WHO model formulary for children. Geneva, World Health Organization, 2010.
2. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*, 2008, 137:473–477.
3. Merskey H, Bogduk N, eds. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*, 2nd ed. Seattle, WA, International Association for the Study of Pain (IASP) Press, 1994.
4. Thienhaus O, Cole BE. Classification of pain. In: Weiner RS. *Pain management: a practical guide for clinicians*, 6th ed. New York, NY, CRC Press, 2002.
5. Loeser JD et al., eds. *Bonica's management of pain*, 3rd ed. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
6. McGrath PJ, Finley GA, eds. *Chronic and recurrent pain in children and adolescents*. Seattle, WA, International Association for the Study of Pain (IASP) Press, 1999.
7. Haanpää M, Treede F-D. Diagnosis and classification of neuropathic pain. *IASP Clinical Updates*, 2010, 18:1–6.
8. Ingelmo PM, Fumagalli R. Neuropathic pain in children. *Minerva Anestesiologica*, 2004, 70:393–398.
9. Walco GA et al. Neuropathic pain in children: special considerations. *Mayo Clinic Proceedings*, 2010, 85(Suppl. 3):S33–S41.
10. Schechter NL, Berde CB, Yaster M, eds. *Pain in infants, children and adolescents*, 2nd ed. Philadelphia, PA, Lippincott Williams and Wilkins, 2003.
11. Mishra S et al. Breakthrough cancer pain: review of prevalence, characteristics and management. *Indian Journal of Palliative Care*, 2009, 15:14–18.
12. Svendsen KB et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *European Journal of Pain*, 2005, 9:195–206.
13. Turk DC, Okifuji A. Pain terms and taxonomies of pain. In: Loeser JD et al., eds. *Bonica's management of pain*, 3rd ed. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001:17–25.
14. *Cancer pain relief with a guide to opioid availability*, 2nd ed., Geneva, World Health Organization, 1996.
15. Scadding J. Neuropathic pain. *Advances in Clinical Neuroscience & Rehabilitation*, 2003, 3:8–14.
16. Albertyn R et al. Infant pain in developing countries; a South African perspective. In: Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ, eds. *Pain in neonates and infants*, 3rd ed. Amsterdam, Elsevier, 2007:263–371.
17. Gaughan DM et al. The prevalence of pain in pediatric human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome as reported by participants in the Pediatric Late Outcomes Study (PACTG 219). *Pediatrics*, 2002, 109:1144–1152.
18. *Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach*. Geneva, World Health Organization, 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/paediatric020907.pdf>, accessed 8 September 2011).

19. Breitbart W, DiBiase L. Current perspectives on pain in AIDS, Part 1. *Oncology*, 2002, 16:818–835.
20. Moyle GJ, Sadler M. Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management. *Drug Safety*, 1998, 19:481–494.
21. *Cancer pain relief and palliative care in children*. Geneva, World Health Organization 1998.
22. Foley KM et al. Pain control for people with cancer and AIDS. In: Jamison DT et al., eds. *Disease control priorities in developing countries*, 2nd ed. New York, The World Bank and Oxford University Press, 2006:981–993.
23. Van den Beuken-van Everdingen MH et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of Oncology*, 2007, 18:1437–1449.
24. Okpala I, Tawil A. Management of pain in sickle-cell disease. *Journal of Royal Society of Medicine*, 2002, 95:456–458.
25. Stinson J, Naser B. Pain management in children with sickle cell disease. *Paediatric Drugs*, 2003, 5:229–241.
26. Hofmann M et al. Posttraumatic stress disorder in children affected by sickle-cell disease and their parents. *American Journal of Hematology*, 2007, 82:171–172.
27. Benjamin L. Pain management in sickle cell disease: palliative care begins at birth? *Hematology*, 2008:466–474.
28. Palermo TM. Assessment of chronic pain in children: current status and emerging topics. *Pain Research & Management & Management*, 2009, 14:21–26.
29. McGrath PJ, Craig KD. Development and psychological factors in children's pain. *Paediatric Clinics of North America*, 1989, 36:823–836.
30. Breau LM, Burkitt C. Assessing pain in children with intellectual disabilities. *Pain Research & Management*, 2009, 14:116–120.
31. Herr K et al. Pain assessment in the nonverbal patient: position statement with clinical practice recommendations. *Pain Management Nursing*, 2006, 7:44–52.
32. von Baeyer CL, Spagrud LJ. Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. *Pain*, 2007, 127:140–150.
33. Pillai Riddell R, Racine N. Assessing pain in infancy: the caregiver context. *Pain Research & Management*, 2009, 14:27–32.
34. McGrath PJ et al. Core outcome domains and measures for pediatric acute and chronic/recurrent pain clinical trials: PedIMMPACT recommendations. *The Journal of Pain*, 2008, 9:771–783.
35. Stinson JN et al. Systematic review of the psychometric properties, interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents. *Pain*, 2006, 125:143–157.
36. Cohen LL et al. Evidence-based assessment of pediatric pain. *Journal of Pediatric Psychology*, 2008, 33:939–955.
37. Cohen LL et al. Introduction to special issue: evidence-based assessment in pediatric psychology. *Journal of Pediatric Psychology*, 2008, 33:911–915.
38. Huguet A, Stinson JN, McGrath PJ. Measurement of self-reported pain intensity in children and adolescents. *Journal of Psychosomatic Research*, 2010, 68:329–336.

39. von Baeyer CL. Children's self-reports of pain intensity: scale selection, limitations and interpretation. *Pain Research & Management*, 2006, 11:157–162.
40. von Baeyer CL. Children's self-report of pain intensity: what we know, where we are headed. *Pain Research & Management*, 2009, 14:39–45.
41. Hicks CL et al. The *Faces Pain Scale – revised*: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*, 2001, 93:173–183.
42. Hester NO et al. *Measurement of children's pain by children, parents, and nurses: psychometric and clinical issues related to the Poker Chip tool and Pain Ladder. Final grant report. Generalizability of procedures assessing pain in children*. Denver, CO, Center for Nursing Research, School of Nursing, University of Colorado, 1989.
43. Scott PJ, Ansell BM, Huskisson EC. Measurement of pain in juvenile chronic polyarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1977, 36:186–187.
44. Odole AC, Akinpelu AO. Translation and alternate forms reliability of the Visual Analogue Scale in the three major Nigerian languages. *The Internet Journal of Allied Health Sciences and Practice*, 2009, 7.
45. von Baeyer CL et al. Three new datasets supporting use of the Numerical Rating Scale (NRS-11) for children's self-reports of pain intensity. *Pain*, 2009, 143:223–227.
46. Crellin D et al. Analysis of the validation of existing behavioral pain and distress scales for use in the procedural setting. *Pediatric Anesthesia*, 2007, 17:720–733.
47. Blount RL, Loiselle KA. Behavioural assessment of pediatric pain. *Pain Research & Management*, 2009, 14:47–52.
48. Stinson J et al. Review of systematic reviews on acute procedural pain in children in the hospital setting. *Acute Pain*, 2008, 10:105–106.
49. Ramelet A-S et al. Clinical validation of the Multidimensional Assessment of Pain Scale. *Pediatric Anesthesia*, 2007, 17:1156–1165.
50. Beyer JE et al. Practice guidelines for the assessment of children with sickle cell pain. *Journal of the Society of Pediatric Nurses*, 1999, 4:61–73.
51. Franck LS et al. Assessment of sickle cell pain in children and young adults using the adolescent pediatric pain tool. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2002, 23:114–120.
52. Palermo TM. Impact of recurrent and chronic pain on child and family daily functioning: a critical review of the literature. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 2000, 21:58–69.
53. Vetter TR. A primer on health-related quality of life in chronic pain medicine. *Anesthesia and Analgesia*, 2007, 104:703–718.
54. Palermo TM. Commentary: assessment of functional status and disability in pediatric chronic and recurrent pain. *Pediatric Pain Letter*, 2000, 4:37–38.
55. Jordhoy MS et al. Assessing physical functioning: a systematic review of quality of life measures developed for use in palliative care. *Palliative Medicine*, 2007, 21:673–682.
56. Helbostad JL et al. A first step in the development of an international self-report instrument for physical functioning in palliative cancer care: a systematic literature review and an expert opinion evaluation study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2009, 37:196–205.

57. Palermo TM et al. Evidence-based assessment of health-related quality of life and functional impairment in pediatric psychology. *Journal of Pediatric Psychology*, 2008, 33:983–996.
58. Eccleston C, Jordan AL, Crombez G. The impact of chronic pain on adolescents: a review of previously used measures. *Journal of Pediatric Psychology*, 2006, 31:684–697.
59. Long AC, Krishnamurthy V, Palermo TM. Sleep disturbances in school-age children with chronic pain. *Journal of Pediatric Psychology*, 2008, 33:258–268.
60. Palermo TM, Kiska R. Subjective sleep disturbances in adolescents with chronic pain: relationship to daily functioning and quality of life. *The Journal of Pain*, 2005, 6:201–207.
61. Sullivan MJ et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *The Clinical Journal of Pain*, 2001, 17:52–64.
62. Vervoort T et al. Catastrophic thinking about pain is independently associated with pain severity, disability, and somatic complaints in school children and children with chronic pain. *Journal of Pediatric Psychology*, 2006:31:674–683.
63. Pretzlik U, Sylva K. Paediatric patients' distress and coping: an observational measure. *Archives of Disease in Childhood*, 1999, 81:528–530.
64. Blount RL et al. Evidence-based assessment of coping and stress in pediatric psychology. *Journal of Pediatric Psychology*, 2008, 33:1021–1045.
65. Haywood C Jr et al. A systematic review of barriers and interventions to improve appropriate use of therapies for sickle cell disease. *Journal of the National Medical Association*, 2009, 101:1022–1033.
66. Albertyn R et al. Challenges associated with paediatric pain management in Sub Saharan Africa. *International Journal of Surgery*, 2009, 7:91–93.
67. Williams DG, Hatch DJ, Howard RF. Codeine phosphate in paediatric medicine. *British Journal of Anaesthesia*, 2001, 86:413–421.
68. Tremlett M, Anderson BJ, Wolf A. Pro-con debate: is codeine a drug that still has a useful role in pediatric practice? *Paediatric Anaesthesia*, 2010, 20:183–194.
69. Willmann S et al. Risk to the breast-fed neonate from codeine treatment to the mother: a quantitative mechanistic modeling study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2009, 86:634–643.
70. Okkola KT, Hamunen K, Maunuksela EL. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics in infants and children. *Clinical Pharmacokinetics*, 1995, 28:385–404.
71. *Guideline for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain: evidence review*. Glenview, IL, The American Pain Society in Conjunction with The American Academy of Pain Medicine, 2009 (http://www.ampainsoc.org/pub/pdf/Opioid_Final_Evidence_Report.pdf, accessed 9 September 2011).
72. [consultation document] WHO essential medicines list for children (EMLc); palliative care. 2008 (http://www.who.int/selection_medicines/committees/subcommittee/2/palliative.pdf, accessed 9 September 2011).
73. WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. *WHO model list of essential medicines for children: 2nd list (updated) March 2010*. Geneva, World Health Organization, 2010.

74. WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. *The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2003 (including the 13th model list of essential medicines)*. Geneva, World Health Organization, 2003 (http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_920.pdf, accessed 7 September 2011).
75. Mental and behavioural disorders due to psychoactive substance use (F10–F19). In: *International classification of diseases and related health problems*. Geneva, World Health Organization, 2007 (Chapter V; <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>, accessed 9 September 2011).
76. Finnegan LP et al. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Journal of Addictive Diseases*, 1975, 2:141–158.
77. Katz R, Kelly HW, Hsi A. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Critical Care Medicine*, 1994, 22:763–767.
78. Tobias JT. Out-patient therapy of iatrogenic opioid dependency following prolonged sedation in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Medicine*, 1996, 11:284–287.
79. Robertson RC et al. Evaluation of an opiate-weaning protocol using methadone in pediatric intensive care unit patients. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2000, 1:119–123.
80. Anand KJ et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics*, 2010, 125:1208–1225.
81. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *New England Journal of Medicine*, 2002, 347:1542.
82. Wong RKS, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002, (2):CD002068.
83. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, (4):CD005454.
84. Hetrick SE et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, (3):CD004851.
85. *The selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee. October 2007 (including the model list of essential medicines for children)*. Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO Technical Report Series, No. 950).
86. Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, (3):CD005451.
87. Vedula SS et al. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *The New England Journal of Medicine*, 2009, 361:1963–1971.
88. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003, (1):CD003351.
89. Challapalli V et al. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, (4):CD003345.
90. Taricco M et al. Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2000, (2):CD001131.
91. Shakespeare D, Boggild M, Young CA. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003, (4):CD001332.

92. United Nations Convention on the Rights of the Child (1989). *New York, NY, United Nations, 1989 (UN General Assembly Document A/RES/44/25)*.
93. The right to the highest attainable standard of health: 11/08/2000. Substantive issues arising in the implementation of the international covenant on economic, social and cultural rights. General comment No. 14 (2000) (article 12 of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights). In: *Twenty-second session of the Committee on Economic and Social Rights, Geneva, 25 April–12 May 2000, Agenda item 3*. New York, NY, United Nations, 2000 (E/C, 12/2000/4).
94. *Single Convention on Narcotic Drugs, 1961, as amended by the 1972 Protocol amending the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961*. New York, NY, United Nations, 1972 (http://www.incb.org/pdf/e/conv/convention_1961_en.pdf, accessed 23 January 2011).
95. *Ensuring balance in national policies on controlled substances: guidance for availability and accessibility of controlled medicines*. Geneva, World Health Organization, 2011. (available on the web in 14 languages. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/guide_nocp_sanend/en/index.html, accessed 9 September 2011).
96. De Lima L et al. Potent analgesics are more expensive for patients in developing countries: a comparative study. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 2004, 18:59–70.
97. De Lima L. Opioid availability in Latin America as a global problem: a new strategy with regional and national effects. *Journal of Palliative Medicine*, 2004, 7:97–103.
98. Tediosi F et al. Access to medicines and out of pocket payments for primary care: evidence from family medicines users and in rural Tajikistan. *BMC Health Services Research*, 2008, 8:109. (<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1472-6963-8-109.pdf>, accessed 9 September 2011).
99. Leive A, Xu K. Coping with out-of-pocket health payments: empirical evidence from 15 African countries. *Bulletin of the World Health Organization (BLT)*, 2008, 86:849–860.
100. Manzi F et al. Out-of-pocket payments for under-five health care in rural southern Tanzania. *Health Policy and Planning*, 2005, 20(Suppl. 1):i85–i93.
101. *Practical guide for procurement planning and management of strategic public health supplies*. Washington, DC, Pan American Health Organization, 2006.
102. Babaley M. Les défis dans les systèmes d’approvisionnement et de distribution des médicaments et autres produits de santé en Afrique : une cartographie pour sensibiliser les financeurs et les acteurs. *ReMed*, 2009, 41:10–18.
103. Phillips CJ et al. Prioritising pain in policy making: the need for a whole systems perspective. *Health Policy*, 2008, 88:166–175.
104. Phillips CJ. The real cost of pain management. *Anaesthesia*, 2001, 56:1031–1033.
105. Loeser JD. Economic implications of pain management. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 1999, 43:957–959.
106. Smith BH et al. The impact of chronic pain in the community. *Family Practice*, 2001, 18:292–299.
107. Ho, IK et al. Healthcare utilization and indirect burden among families of pediatric patients with chronic pain. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 2008, 16:155–164.
108. Slead M et al. The economic impact of chronic pain in adolescence: methodological considerations and a preliminary costs-of-illness study. *Pain*, 2005, 119:183–190.

109. *A community health approach to palliative care for HIV/AIDS and cancer patients in sub-Saharan Africa*. Geneva, World Health Organization, 2004.
110. *Palliative care*. Geneva, World Health Organization, 2007 (Cancer control, knowledge into action: WHO guide for effective programmes, module 5) (<http://www.who.int/cancer/media/FINAL-Palliative%20Care%20Module.pdf>, accessed 9 September 2011).
111. *Task shifting: global recommendations and guidelines – rational redistribution of tasks among health workforce teams*. Geneva, World Health Organization/U.S. President’s Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR)/Joint United Nations Programme on HIV (UNAIDS), 2008.
112. *WHO handbook for guideline development*. Geneva, WHO Guidelines Review Committee, World Health Organization. October 2009.
113. *Scoping document for the WHO treatment guidelines for chronic pain in children*. Geneva, World Health Organization, 2008.
114. Atkins D. et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Services Research*, 2004, 4:38.
115. Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, (4):CD003868.
116. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, (3):CD004847.
117. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treatment Reviews*, 2006, 32:304–315.
118. Laurant M et al. Substitution of doctors by nurses in primary care. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, (2):CD001271.
119. *Convention on Psychotropic Substances, 1971*. New York, NY, United Nations, http://www.incb.org/pdf/e/conv/convention_1971_en.pdf, accessed 23 January 2011).
120. *United Nations Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, 1988*. New York, NY, United Nations, 1988 (http://www.incb.org/pdf/e/conv/1988_convention_en.pdf, accessed 23 January 2011).
121. *Guidelines for the WHO review of psychoactive substances for international control*. Geneva, World Health Organization, 2007.
122. *Report of the International Narcotics Control Board: demand for and supply of opiates for medical and scientific needs*. Vienna, International Narcotics Control Board, 1989.
123. International Narcotics Control Board. *The report of the International Narcotics Control Board for 2004*. New York, NY, United Nations, 2005.
124. Seya MJ et al. A first comparison between the consumption of and the need for opioid analgesics at country, regional and global level. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*, 2011, 25: 6–18.
125. *List of narcotic drugs under international control. Prepared by the International Narcotics Control Board in accordance with the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961. Protocol of 25 March 1972 amending the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961*. Vienna, International Narcotics Control Board, 2004 (<http://www.incb.org/pdf/e/list/46thedition.pdf>, accessed 9 September 2011).

126. International Narcotics Control Board. *The report of the International Narcotics Control Board for 2008*. New York, NY, United Nations, 2009.
127. *Internal document: United Nations Regional Task Force on Injection Drug Use and HIV/AIDS for Asia and the Pacific – a step-by-step algorithm for the procurement of controlled substances for drug substitution therapy*. Bangkok, United Nations Office on Drugs and Crime/World Health Organization/Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2007.
128. International Narcotics Control Board. *Guidelines for the import and export of drugs and precursor reference standards for use by national drug testing laboratories and competent national authorities*. New York, NY, United Nations, 2007 (http://www.incb.org/documents/Reference_standard_guidelines/reference-standards_en.pdf, accessed 9 September 2011).



FONDAZIONE IRCCS
ISTITUTO NAZIONALE
DEI TUMORI