
La terapia farmacologica del dolore cronico:

le valutazioni del Gruppo di lavoro regionale sui farmaci

per il trattamento del dolore cronico

Gruppo di lavoro regionale costituito con Determinazione della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare N. 16688 del 24/10/2017

Supporto scientifico: Area Farmaco e Dispositivi Medici Servizio Assistenza Territoriale, Regione Emilia-Romagna

Ricerca bibliografica: Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia-Romagna

Indice

Dolore cronico: definizione e principali tipologie	2-3
Dolore cronico non oncologico: le raccomandazioni delle principali Linee Guida internazionali sulla terapia farmacologica a confronto	4
a. Dolore osteoarticolare persistente	5-8
b. Dolore cronico del rachide	9-10
c. Dolore neuropatico	11-17
d. Fibromialgia	18-21
e. Algodistrofia (complex regional pain syndrome)	22-24
Dolore cronico oncologico: le raccomandazioni delle principali Linee Guida internazionali sulla terapia farmacologica a confronto	25-34
Bibliografia	35-36
Allegato 1. Trattamento del dolore cronico nei pazienti con IRC o in dialisi	37-46

Premessa

La cura del dolore e la continuità dell'assistenza a pazienti affetti da dolore cronico benigno e/o oncologico rappresenta un obiettivo del Sistema Sanitario Nazionale nella tutela dei principi di universalità, equità e solidarietà, in una prospettiva di integrazione e complementarità delle competenze professionali e dei setting di cura.

Ai fini della attuazione della Legge 38/2010 e dei successivi Accordi (16/12/2010) ed Intese (25/07/2012) in Conferenza Stato Regioni, la Regione Emilia-Romagna ha istituito la struttura di coordinamento della rete della Terapia del dolore (DGR n.967/2011) e ha provveduto alla definizione dell'assetto della Rete (DGR n. 1783/2014 e DGR n. 792/2019). Con Determinazione della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n.16688 del 24/10/2017, è stata rinnovata la struttura organizzativa regionale con funzioni di coordinamento e di monitoraggio delle attività di rete. In tale ambito, si è costituito un Gruppo di lavoro con il compito di produrre indicazioni regionali per il trattamento farmacologico del dolore cronico, in base a una analisi critica delle principali Linee Guida nazionali ed internazionali.

I commenti critici, contenuti nel documento, alle raccomandazioni individuate dalla letteratura devono, opportunamente declinati nelle realtà locali, orientare la pratica clinica per il trattamento delle principali forme di dolore cronico e contribuire alla definizione dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali e alla programmazione aziendale, provinciale e di area vasta.

Dolore cronico: definizione e principali tipologie

Secondo la definizione tradizionale adottata dalla WHO nel 2009, per dolore cronico o persistente si intende "un dolore di lunga durata (almeno 3-6 mesi) che si estende oltre i tempi dei fattori causali che lo hanno generato e compromette lo stato di benessere dell'individuo". [WHO 2009]

L'International Classification of Diseases (ICD), su mandato del WHO la International Association for the Study of Pain (IASP) ne ha rivisto la classificazione con l'obiettivo di giungere ad una sistematizzazione delle diverse tipologie di dolore cronico, favorendone una valutazione epidemiologica più puntuale e supportando così le scelte in termini di accessibilità ai trattamenti nei diversi Stati. La nuova classificazione è stata pubblicata a gennaio 2019. [IASP 2019]

Una prima differenza rispetto alla precedente riguarda il mantenimento del solo criterio temporale (persistenza/recidiva >3 mesi) ai fini della definizione del dolore cronico.

Una sintomatologia dolorosa priva di una causa specifica che ne giustifichi la presenza (es. fibromialgia o lombalgia aspecifica) viene definita "dolore cronico primario"; nel caso in cui il dolore sia indice della manifestazione di una patologia sottostante, si parlerà di "dolore cronico secondario" (es. dolore muscoloscheletrico secondario, dolore neuropatico, dolore post-chirurgico o post-traumatico, dolore oncologico, ...).

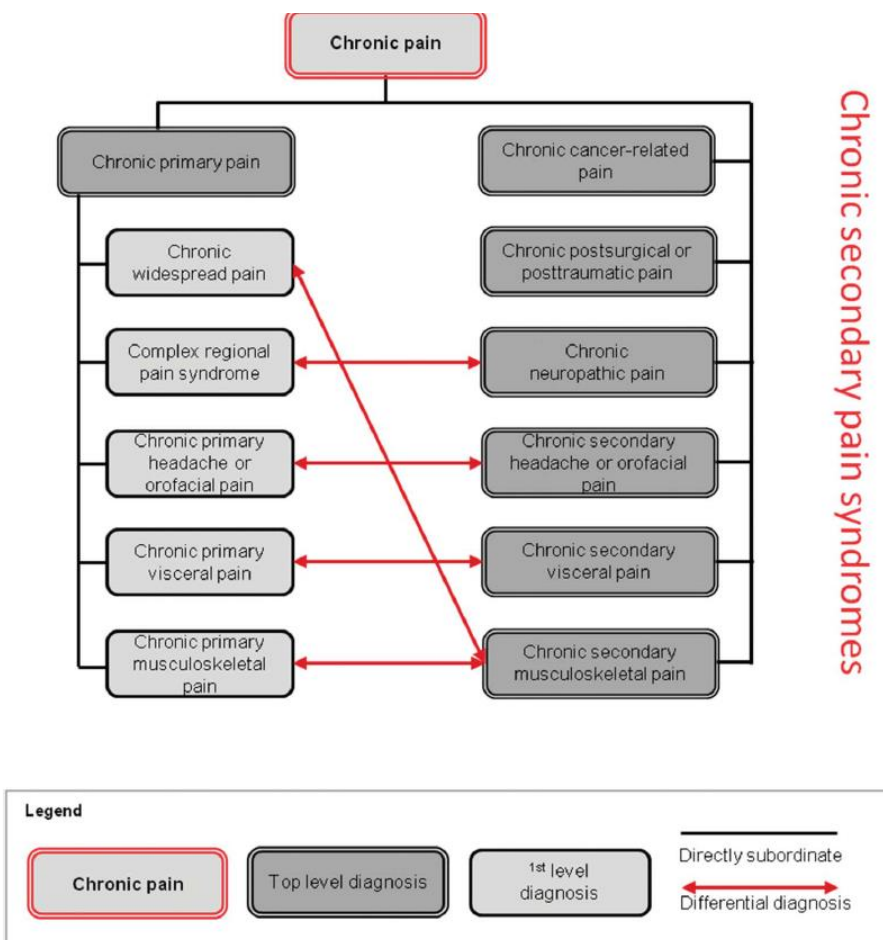
Convenzionalmente, inoltre, si distingue il dolore associato a patologie oncologiche da quello di natura non oncologica.

Secondo la nuova classificazione IASP, al dolore cronico (vedi fig. 1) afferiscono le seguenti sottocategorie che ne rappresentano le forme clinicamente più comuni:

- dolore cronico primario
- dolore cronico oncologico
- dolore cronico postchirurgico o post-traumatico
- dolore cronico neuropatico
- cefalea cronica secondaria o dolore orofacciale
- dolore cronico secondario viscerale
- dolore cronico secondario muscoloscheletrico.

Secondo il Gruppo di Lavoro, tale suddivisione può essere virtuale in quanto, nella comune pratica clinica spesso si verificano sovrapposizioni tra le diverse forme di dolore cronico sopra elencate e forme di dolore cronico atipico meno categorizzabili (es. fibromialgia).

Fig. 1. Classificazione del dolore cronico secondo i criteri IASP 2019 [fonte: Treede RD et al. 2019]



Dolore cronico non oncologico: le raccomandazioni delle principali Linee Guida internazionali sulla terapia farmacologica a confronto

Ai fini di condividere nell'ambito del Gruppo di Lavoro le indicazioni al trattamento farmacologico del dolore cronico non oncologico sono state prese in considerazione le raccomandazioni contenute nelle principali Linee Guida internazionali.

Si premette che il presente documento non prende in considerazione l'ambito delle cefalee poiché oggetto di raccomandazioni da parte dello specifico Gruppo di lavoro regionale.

A tal fine, è stata condotta una ricerca bibliografica di cui si riportano di seguito i criteri:

Criteri di selezione:

Ambito di applicazione: dolore cronico, non oncologico dell'adulto

Definizioni e ambiti clinici considerati ai fini della ricerca bibliografica: osteoartrosi, mal di schiena (LBP), dolore neuropatico, fibromialgia, algodistrofia. Per quanto riguarda il dolore vascolare, seppur il suo trattamento rivesta un ambito rilevante nella pratica clinica, non sono state reperite Linee Guida di riferimento per la terapia.

Requisiti metodologici minimi: composizione multidisciplinare del Panel estensore, revisione sistematica della letteratura, formulazione di raccomandazioni esplicite. Sono state considerate le Consensus solo come ~~o~~ve aggiornamenti di LG precedentemente pubblicate.

Data pubblicazione: ricerca bibliografica dicembre 2013 – marzo 2021

NON sono state considerate ai fini della stesura del presente documento le LG che hanno come oggetto unicamente il trattamento del dolore acuto o sub-acuto o che non affrontino la terapia farmacologica, né le LG che affrontano l'uso esclusivo di singole classi di farmaci (es. oppioidi, ...).

Sono state considerate sia le Linee Guida specifiche riguardanti le tipologie di dolore cronico non oncologico di più frequente riscontro nella pratica clinica, sia quelle che affrontano questo tipo di dolore cronico in modo più generale.

Rispetto alle raccomandazioni delle LG, sono state considerate solo quelle che riguardano farmaci per i quali è prevista la possibilità di impiego, sulla base delle indicazioni registrate.

Le LG reperite secondo i criteri sopra riportati sono elencate nella Tabella 1:

Tabella 1. Principali LG considerate:

Sigla	Linea guida
<i>LG sul trattamento del dolore cronico non oncologico [ref. Bibliografiche in fondo al testo]</i>	
ACP LBP USA	<i>American College of Physicians</i> Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians (2017)
CPS NP Canada	<i>Canadian Pain Society</i> Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society (agg. 2014)
CanPain SCI Canada	<i>Canadian Pain Society</i> The CanPain SCI Clinical Practice Guidelines for Rehabilitation Management of Neuropathic Pain after Spinal Cord: Recommendations for treatment (2016)
EULAR EU	<i>European League Against Rheumatism</i> EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. (agg. 2017)
ICSI CP USA	<i>Institute of Clinical Systems Improvement</i> Pain: Assessment, Non-Opioid Treatment Approaches and Opioid Management (agg. 2017)
NeuPSIG NP EU	<i>Neuropathic Pain Special Interest Group</i> Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations (2015)
NICE OA UK	<i>National Institute of Health and Clinical Excellence</i> Osteoarthritis. (agg. 2014, in corso di ulteriore aggiornamento)
NICE LBP UK	<i>National Institute of Health and Clinical Excellence</i> Low back pain with or without sciatica (agg. 2016)
NICE NP UK	<i>National Institute of Health and Clinical Excellence</i> Neuropathic pain in adults: pharmacological management in nonspecialist settings (agg. 2019)
RCP CRPS (Algodystrophy) UK	<i>Royal College of Physicians</i> Complex regional pain syndrome in adults. UK guidelines for diagnosis, referral and management in primary and secondary care (agg. 2018)
SIGN CP UK	<i>Scottish Intercollegiate Guideline Network</i> SIGN 136 • Management of chronic pain (Dec. 2013)

Di seguito si riportano in modo sintetico le raccomandazioni principali sulla terapia farmacologica.

a. Dolore osteoarticolare persistente

Secondo i risultati più recenti disponibili (riferimento anno 2017) dell'indagine multiscopo sulle famiglie "Aspetti della vita quotidiana", realizzata dall'Istat, il 16,1% circa della popolazione italiana è affetto da condizioni riconducibili ad osteoartrosi (OA), che rappresenta quindi una delle patologie croniche più diffuse in Italia. La prevalenza aumenta con l'età e presenta nette differenze di genere (tra gli over 75enni, il 64,1% delle donne e il 43,2% degli uomini del campione, hanno dichiarato di soffrire di artrosi/artrite). [ISTAT 2017]

Alla genesi dell'OA convergono diversi fattori di rischio (genetici, costituzionali, locali e biomeccanici); il dolore associato, localizzato alla/e articolazione/i coinvolta/e può variare da una minima dolorabilità fino a un dolore invalidante.

La terapia farmacologica rappresenta solo un aspetto dell'approccio a questa patologia e ha lo scopo di controllare esclusivamente la sintomatologia dolorosa.

Sono state reperite attraverso la ricerca bibliografica **tre Linee Guida** che corrispondono ai criteri sopra riportati (vedi Tabella 1). Di queste, la LG NICE [NICE OA 2014] riguarda specificamente il trattamento dell'osteoartrosi, mentre sia la LG SIGN 2013 [SIGN CP 2013] che l'update 2017 della LG ICSI [ICSI CP 2017] riguardano in generale il trattamento del dolore cronico e in tale ambito comprendono raccomandazioni sul dolore da osteoartrosi.

Tutte le LG raccomandano di considerare la terapia farmacologica in *add on* alla terapia non farmacologica: riduzione del peso, attività fisica ed esercizi (di rinforzo muscolare e ginnastica aerobica), oltre ad una adeguata informazione del paziente.

Analgesici e FANS/COXIB (orali o per applicazione topica). Tutte le LG concordano nel raccomandare paracetamolo come analgesico di 1° scelta nel trattamento del dolore lieve/moderato, e i FANS sistemici, alla dose minima efficace e per il tempo più breve possibile, come 2° scelta, in monoterapia o in *add on* al paracetamolo ove questo, da solo, non ottenga un controllo adeguato del dolore.

La LG NICE considera i FANS topici come possibile alternativa al paracetamolo nei pazienti con OA del ginocchio o della mano; la LG ICSI ne considera l'uso in alternativa ai FANS sistemici per la stessa indicazione, mentre la LG SIGN raccomanda di prendere in considerazione l'uso dei FANS topici in particolare nei pazienti che non tollerano i FANS orali.

Capsaicina (topica). La LG NICE e la LG ICSI raccomandano il cerotto di capsaicina come alternativa al paracetamolo/FANS nei pazienti con OA del ginocchio o della mano. Tuttavia, va ricordato che in Italia, sulla base delle indicazioni registrate, tale uso è *on label* solo per i medicinali topici a base di capsaicinoidi classificati in classe C SOP (es. cerotto Bertelli); il cerotto Qutenza® (capsaicina) ha indicazione esclusivamente nel trattamento del dolore neuropatico periferico.

La LG SIGN 2013 non comprende alcuna raccomandazione rispetto al ruolo in terapia di questo farmaco.

Corticosteroidi. Solo la LG NICE formula raccomandazioni rispetto all'uso dei corticosteroidi per via intra-articolare, considerandoli una opzione nei pazienti con dolore moderato-grave.

Oppioidi. La LG NICE raccomanda di prendere in considerazione l'uso degli oppioidi nei pazienti che non hanno risposto adeguatamente a paracetamolo o ai FANS topici. L'utilizzo deve essere valutato alla luce dei potenziali rischi, in particolare nei pazienti anziani.

La LG SIGN considera gli OPPIOIDI FORTI come opzione nel dolore da osteoartrosi, titolando la dose fino a raggiungere quella efficace e prevedendo una rivalutazione periodica del trattamento. La prosecuzione è condizionata dal mantenimento dell'efficacia (Raccomandazione di grado B). La LG raccomanda, inoltre, di inviare il paziente allo specialista se sono necessarie dosi di morfina > 180 mg (o equivalente).

L'aggiornamento 2017 della LG ICSI raccomanda di non utilizzare gli oppioidi per il trattamento del dolore cronico.

Cannabinoidi. Nessuna delle tre LG selezionate presenta raccomandazioni sul ruolo in terapia dei cannabinoidi nel trattamento del dolore da OA.

Tabella 2. Classi di farmaci considerate nelle LG selezionate sull'osteoartrosi. I numeri indicano l'ordine di scelta in terapia se specificato dalla LG

Classi di farmaci o singoli p.a.	LG NICE 2014	ICSI 2017 [§]	LG SIGN 2013
	Le opzioni farmacologiche vanno considerate in <i>add on</i> alla terapia non farmacologica: riduzione del peso, attività fisica ed esercizi, adeguata informazione del pz		
Paracetamolo (1-4 g/die)	1° scelta	1° scelta	1° scelta
FANS /COXIB per os	2°-3° scelta	2° scelta	2° scelta
FANS topici	1°-2° scelta#	2° scelta#	2° scelta[§]
corticosteroidi	3° per via intra-articolare	n.c.	n.c.
Capsaicina TTS^{°°}	1°-2° scelta	2° scelta	n.c.
oppioidi	2°-3° scelta in add on a paracetamolo o FANS	Non raccomandati	3° scelta
cannabinoidi	n.c.	n.c.	n.c.

La LG NICE considera i FANS topici come possibile alternativa al paracetamolo nei pazienti con OA del ginocchio o della mano; la LG ICSI ne considera l'uso in alternativa ai FANS sistemici con la stessa indicazione

[§] Vanno considerati, in particolare nei pz che non tollerano i FANS orali

^{°°} La LG NICE e la LG ICSI considerano il cerotto di capsaicina una alternativa al paracetamolo/FANS nei pz con OA del ginocchio o della mano. In Italia, sulla base delle indicazioni registrate tale uso è *on label* solo per i medicinali classificati in classe C SOP (es. cerotto Bertelli), il cerotto Qutenza[®] ha indicazione esclusivamente nel dolore neuropatico periferico

n.c. = non considerato dalla LG

Commento del Gruppo di Lavoro sul trattamento del dolore da osteoartrosi:

Il GdL concorda sostanzialmente con quanto raccomandato dalle LG rispetto alla terapia farmacologica.

Il GdL sottolinea che, indipendentemente dal setting in cui il paziente viene trattato, la terapia antalgica deve essere soggetta a rivalutazione periodica per quanto riguarda efficacia, tollerabilità, comparsa di eventi avversi e durata.

Per quanto riguarda gli oppioidi, ove raccomandati dalle LG per il trattamento del dolore da osteoartrosi, essi sono da considerare come 2°/3° scelta; non sono invece riportate raccomandazioni rispetto al tipo di oppioide da utilizzare (oppioidi deboli o forti).

Il GdL ritiene che:

- l'uso degli oppioidi debba essere preso in considerazione nei pazienti non responsivi o non eleggibili al trattamento con analgesici non oppioidi;
- la terapia debba iniziare con la dose più bassa possibile. Incrementi e/o sospensione devono essere realizzati solo sotto controllo medico;
- debbano essere illustrati al paziente i possibili eventi avversi prevenendoli/gestendoli nella prima fase della somministrazione o in caso di bisogno (es. con lassativi, antiemetici ecc);
- non siano da utilizzare le formulazioni a rilascio immediato, se non come *"rescue drug"*;
- sia da considerare l'invio allo specialista algologo qualora il trattamento prolungato (3-6 mesi) non abbia ottenuto un controllo adeguato del dolore.

Poiché questi farmaci possono avere influenza sullo stato di attenzione del paziente e il loro non corretto utilizzo può comportare un rischio di abuso, all'atto della prescrizione il paziente deve essere adeguatamente informato rispetto ai possibili rischi in rapporto allo stile di vita, alle attività quotidiane (es. tipo di lavoro, guida di veicoli, ...) e ai comportamenti da assumere.

Il GdL, inoltre, ritiene che nell'ambito dell'approccio multimodale, oltre alla terapia farmacologica, debbano essere considerati trattamenti algologici invasivi di I e II livello.

b. Dolore cronico del rachide

Le principali forme di dolore cronico che interessano il rachide si manifestano a livello cervicale e lombare, con possibile irradiazione verso gli arti. Alla genesi possono partecipare diverse strutture anatomiche: osteoarticolari, discali, muscolari e nervose.

Per lombalgia persistente si intende un dolore con tensione e rigidità nell'area lombare e glutea (*low back pain*, LBP); questa forma rappresenta la più frequente.

Sono state reperite attraverso la ricerca bibliografica **tre Linee Guida** che riportano raccomandazioni sul trattamento farmacologico del LBP (vedi Tabella 1), mentre non sono disponibili LG sul trattamento farmacologico del dolore cervicale persistente.

Di queste, la LG NICE 2016 [NICE LBP 2016] e la LG ACP 2017 [ACP LBP 2017] riguardano specificamente il trattamento del LBP, mentre la LG SIGN 2013 comprende raccomandazioni specifiche sul LBP, nell'ambito del trattamento generale del dolore cronico.

Tutte le LG raccomandano di considerare la terapia farmacologica in *add on* alla terapia non farmacologica*, quando questa ultima non ottiene un controllo adeguato del dolore: riduzione del peso, attività fisica ed esercizi (di rinforzo muscolare e ginnastica aerobica), oltre ad una adeguata informazione del paziente.

Paracetamolo e FANS. Tutte le LG concordano nel raccomandare i FANS sistemici come 1° scelta nel trattamento a breve termine del mal di schiena. Per quanto riguarda il paracetamolo, le LG NICE e SIGN non lo raccomandano mentre la LG ACP non lo prende in considerazione.

Tramadolo e Oppioidi. La LG NICE raccomanda di non utilizzare gli oppioidi nel trattamento del LBP mentre non considera il tramadolo; la LG ACP raccomanda di considerare il tramadolo come trattamento di 2° scelta nei pazienti con LBP che non rispondono adeguatamente ai FANS; mentre gli oppioidi rappresentano una opzione di 3° scelta nei pazienti che non rispondono al tramadolo (che la LG non ricomprende tra gli oppioidi) o alla duloxetina, valutando attentamente benefici e rischi della terapia e illustrandoli ai pazienti.

Per quanto riguarda la LG SIGN, il tramadolo viene compreso tra gli oppioidi deboli. La stessa LG riporta raccomandazioni per i soli oppioidi forti nel trattamento del LBP: la terapia, una volta iniziata, deve essere sottoposta a rivalutazione periodica e proseguita solo se il trattamento mantiene la sua efficacia.

Antidepressivi. Sia LG NICE che la LG SIGN raccomandano di non utilizzare gli antidepressivi per il trattamento del LBP; la LG ACP considera la duloxetina (farmaco appartenente alla classe degli SNRI) come opzione di seconda scelta al pari del tramadolo nei pazienti che non rispondono adeguatamente ai FANS, mentre raccomanda di non utilizzare antidepressivi triciclici (TCA) e SSRI.

Cannabinoidi. Nessuna delle tre LG selezionate presenta raccomandazioni sul ruolo in terapia dei cannabinoidi nel trattamento del LBP.

Anticonvulsivanti. Solo la LG NICE prende in considerazione il ruolo degli anticonvulsivanti, raccomandando di non utilizzarli per il trattamento del LBP.

*L'approccio al dolore cronico nel LBP richiede frequentemente il ricorso a trattamenti farmacologici di lunga durata, oltre a procedure fisioterapiche riabilitative.

Tabella 3. Classi di farmaci considerate nelle LG selezionate sul mal di schiena. I numeri indicano l'ordine di scelta in terapia se specificato dalla LG

Classi di farmaci o singoli p.a.	LG NICE 2016°	ACP 2017^{§§}	LG SIGN 2013
Le opzioni farmacologiche vanno considerate in <i>add on</i> alla terapia non farmacologica, quando questa non ottiene un controllo adeguato del dolore.			
paracetamolo	Non raccomandato	n.c.	Non raccomandato
FANS / COXIB per os	FANS[§]	FANS 1° scelta	Raccomandato°
oppioidi	Non raccomandato	3° scelta*	Raccomandato°
Tramadolo**	n.c.	2° scelta	Non raccomandato
antidepressivi	TCA, SNRI e SSRI non raccomandati	Duloxetina 2° scelta***	Non raccomandato
		TCA e SSRI non raccomandati	
cannabinoidi	n.c.	n.c.	n.c.
anticonvulsivanti	Non raccomandato	n.c.	n.c.

° la LG NICE sul LBP non considera il dolore radicolare per il trattamento del quale rimanda alla LG NICE sul trattamento del dolore neuropatico

§ alla dose minima efficace e per il trattamento a breve termine

*nei pazienti che non hanno riposto alle opzioni di 1° e 2° scelta, solo se il profilo B/R nel singolo paziente è favorevole e dopo aver discusso con il paziente i potenziali rischi e i benefici attesi.

** pur essendo un farmaco con meccanismo di azione assimilabile a quello degli oppioidi minori, non in tutti i Paesi il tramadolo è considerato un oppioide

° la raccomandazione non prevede un ordine di scelta fra i farmaci disponibili

*** si tratta di un impiego off label in quanto nel nostro Paese la duloxetina è autorizzata e rimborsata secondo la Nota AIFA 4 limitatamente al trattamento del dolore da neuropatia diabetica periferica. La prescrizione in tale scenario clinico può avvenire caso per caso seguendo le regole prescrittive dei farmaci off label

§§ La LG della ACP si riferisce esclusivamente ai trattamenti (farmacologici e non) erogabili nell'ambito della medicina di base.

p.a. = principi attivi

n.c. = non considerato dalla LG

TCA = antidepressivi triciclici

SSRI = inibitori del reuptake della serotonina

SNRI = inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina

Commento del Gruppo di Lavoro sul trattamento del dolore cronico del rachide:

Le LG reperite affrontano solo il trattamento del dolore cronico lombare. Il GdL ritiene che le raccomandazioni siano da applicare al trattamento del dolore nocicettivo nelle algie del rachide in toto.

I FANS sono raccomandati come opzione di 1° scelta; il GdL ritiene che il loro uso debba essere limitato al breve periodo, nel rispetto di quanto riportato dalla Scheda tecnica. Per i pazienti che non tollerano/presentano controindicazioni maggiori ai trattamenti raccomandati, può essere preso in considerazione l'utilizzo di paracetamolo, specialmente in assenza di componente infiammatoria.

Il GdL ritiene che il tramadolo, condividendo il meccanismo d'azione con gli oppioidi minori, debba essere ricompreso nell'ambito di tale classe.

Il GdL ritiene che nell'ambito dell'approccio multimodale al dolore del rachide, oltre alla terapia farmacologica, debbano essere considerati trattamenti fisioterapici/riabilitativi, algologici invasivi e/o di medicina non convenzionale (es. trattamento mediante agopuntura del dolore ricorrente o cronico muscoloscheletrico lombare, con o senza sciatalgia - DGR n. 741/2014).

c. Dolore neuropatico[†] (NP)

Il dolore neuropatico è causato da una lesione del sistema nervoso centrale o periferico (sistema somato-sensoriale). Rappresenta, la forma più comune di dolore cronico post-chirurgico.

Trattare il dolore neuropatico è complesso per la varietà di eziologie, meccanismi causali e sintomi che lo caratterizzano, che provocano un forte impatto sulle diverse dimensioni di salute. I farmaci disponibili sono numerosi, caratterizzati da meccanismi d'azione diversi e differenze in termini di potenziale efficacia e tollerabilità. [NICE NP 2019]

Le forme di NP più comuni nella pratica clinica sono:

- **la polineuropatia diabetica.** Compare in circa il 50% dei diabetici, il 10-20% dei quali accusa dolore cronico. La genesi è prevalentemente dismetabolica e/o vasculopatica; [Feldman EL et al. 2018, Ziegler D et al. 2011]
- **la nevralgia post-erpetica.** In Italia l'herpes zoster ha una incidenza di 6,3 casi/1.000 persone/anno tra gli individui immunocompetenti. La sua frequenza aumenta con l'età: colpisce circa il 70% dei pazienti oltre i 70 anni, mentre è rara nei bambini. [Gialloreti et al 2010]
- **la nevralgia trigeminale.** La forma idiopatica è la più comune, con una prevalenza di 10-20 casi/100.000 persone nella popolazione generale. Si può associare alla sclerosi multipla, con una prevalenza stimata del 6,3%. [Manzoni et al 2005]

La **radicolopatia lombosacrale** è causata da compressione/infiammazione delle radici nervose della colonna lombare. Può essere causata da ernia del disco, traumi, degenerazione osteo-articolare della vertebra spinale e restringimento del forame di coniugazione attraverso cui le radici escono dal canale spinale. I sintomi comprendono dolore con irradiazione periferica secondo uno schema metamero (dolore radicolare), con alterazioni percettive della sensibilità e/o motorie. L'incidenza dei sintomi radicolari nei pazienti che presentano dolore lombare varia dal 12% al 40%.

Sono state reperite attraverso la ricerca bibliografica **quattro Linee Guida** che riportano raccomandazioni sul trattamento farmacologico del dolore neuropatico cronico: NeuPSIG 2015 [NeuPSIG NP 2015], SIGN 2013, NICE 2019 e ICSI 2017. Si è concordato, inoltre, di includere nella presente disamina le raccomandazioni contenute nella Consensus 2014 della Canadian Pain Society, in quanto aggiornamento di una precedente Linea Guida (vedi Tab. 1). Infine, è stata considerata una LG elaborata da un Panel Internazionale [CanPain SCI 2016] che aveva il mandato di formulare raccomandazioni esclusivamente sul trattamento del dolore neuropatico associato a lesioni della colonna nel contesto della riabilitazione post-traumatica, nei diversi setting del ricovero e ambulatoriale (vedi Tabella 1).

Rispetto alle LG considerate, va precisato che:

- la LG NICE fa riferimento esclusivamente al setting non specialistico;
- la LG SIGN, già più volte citata nel presente documento, affronta il trattamento del dolore cronico in generale, ma contiene raccomandazioni specifiche per le singole forme di dolore cronico;
- la LG ICSI è strutturata in forma di algoritmo di trattamento e considera in modo globale la terapia farmacologica del NP. Per le singole classi di farmaci vengono descritti i principi attivi che possono essere utilizzati, senza definirne un ordine di priorità;
- le LG NeuPSIG e CanPain SCI sono le uniche ad utilizzare il metodo GRADE per la formulazione delle raccomandazioni sul trattamento del NP.

[†] comprese le radicoliti

La terapia farmacologica prevede la possibilità di utilizzare numerose classi di farmaci, da sole o associate:

- tutte le linee guida e la Consensus canadese sono concordi nel raccomandare come opzioni di 1° scelta per il trattamento del NP i **gabapentinoidi (gabapentin o pregabalin) o gli antidepressivi triciclici**. La carbamazepina è di 1° scelta solo nel trattamento della nevralgia del trigemino;
- mentre per la LG ICSI gli **oppioidi** non devono essere utilizzati per il trattamento del NP, le altre LG e la Consensus canadese ne considerano l'impiego come 2°/3° scelta. Le LG SIGN ne considerano l'uso in associazione ai gabapentinoidi se questi in monoterapia non ottengono un controllo adeguato del dolore, solo in formulazione a rilascio prolungato (RP) e ad un dosaggio non superiore a 180 mg/die di morfina (o equivalente). La LG CanPain SCI riporta una raccomandazione positiva debole per ossicodone come opzione di 4° scelta;
- Il **tramadolo** viene incluso tra gli oppioidi minori dalle LG SIGN e ICSI, mentre le altre LG e la Consensus della CPS riportano raccomandazioni specifiche sull'uso. In particolare, la Consensus della CPS, la LG del Panel CanPain SCI e la LG NeuPSIG considerano il tramadolo tra le opzioni di 2° scelta per il trattamento del NP. Il NICE ne limita il ruolo all'uso in acuto come *rescue therapy*, mentre ne raccomanda l'uso a lungo termine SOLO su indicazione specialistica.
- Per quanto riguarda **tapentadolo**, la Consensus della CPS lo considera una opzione di 4° scelta; la LG NeuPSIG considera le prove di efficacia disponibili insufficienti a definirne il ruolo in terapia e non riporta pertanto alcuna raccomandazione. Le LG SIGN e ICSI lo ricomprendono tra gli oppioidi, mentre né la LG NICE né la LG del CanPain SCI lo prendono in considerazione;
- **Cannabinoidi**: la LG SIGN non prende in considerazione i cannabinoidi per il trattamento del NP. La Consensus canadese li considera una opzione di 3° scelta; la LG NICE ne riserva l'impiego alla valutazione specialistica; la LG NeuPSIG riporta una raccomandazione negativa debole, mentre sia la LG ICSI che la LG del CanPain SCI Panel considerano le prove disponibili insufficienti a raccomandarne l'uso nel NP;
- **Antispastici**: solo la LG ICSI considera l'uso degli antispastici (baclofene, dantrolene, tizanidina) nel trattamento del NP, raccomandandone l'uso nel dolore da spasticità (es. SM, lesioni del midollo, sindrome post-ictus);
- **Lidocaina cerotto 5%**: la Consensus canadese considera il cerotto di lidocaina al 5% come opzione di 4° scelta nel trattamento della nevralgia post-ictus; per la stessa indicazione la LG SIGN la considera una opzione di 2° scelta, ove abbiano fallito i farmaci di 1° scelta. La LG NeuPSIG considera la lidocaina TTS come opzione per il trattamento del NP periferico. Attualmente il cerotto, commercializzato in Italia come Versatis®, possiede l'indicazione ed è rimborsato dal SSN unicamente per il trattamento della nevralgia post-ictus;
- **Capsaicina TTS 8%**: tre LG su quattro considerano il ruolo di capsaicina TTS nel trattamento del NP periferico localizzato. Le LG NeuPSIG e SIGN la considerano di 2° scelta in caso di fallimento delle opzioni di 1° scelta. La LG NICE ne riserva l'uso all'ambito specialistico.
- **Tossina botulinica A**: la Consensus canadese, la LG NeuPSIG e la LG ICSI ne prendono in considerazione l'uso nel dolore cronico da spasticità, come 4° scelta secondo la Consensus e come 3° scelta secondo la LG NeuPSIG.

Tabella 4. Classi di farmaci considerate nelle LG selezionate sul dolore neuropatico cronico. I numeri indicano l'ordine di scelta in terapia se specificato dalla LG

Classi di farmaci o singoli p.a.	Canadian Pain Society Consensus 2014	NeuPSIG 2015	LG SIGN 2013	NICE 2019*°	ICSI 2017 [§]	CanPain SCI Panel 2016
	<p>Nella Consensus si raccomanda di aggiungere in modo sequenziale le diverse classi di farmaci se la classe precedente ha ottenuto una risposta parziale ma non adeguata.</p> <p>Si raccomanda di associare la terapia non farmacologica (fisioterapia, psicoterapia)</p>	<p>la terapia non farmacologica non viene presa in considerazione, per esplicita decisione del Panel.</p>	<p>La gestione diretta del paziente da parte del MMG o l'invio ai medici algologi dipende dalla intensità del dolore e dalle condizioni cliniche generali del paziente.</p> <p>Se i singoli farmaci di 1° o 2° scelta da soli non ottengono un controllo del dolore NP, viene raccomandata la loro associazione.</p>	<p>Se il farmaco utilizzato tra le opzioni di 1° scelta non ottiene un controllo adeguato del dolore, è raccomandato lo switch ad una delle altre opzioni di 1° scelta.</p> <p>È raccomandato un ulteriore switch se anche il 2° farmaco non ottiene un controllo adeguato del dolore.</p>	<p>La terapia farmacologica ha lo scopo di consentire al paziente di ristabilire la funzionalità ed una buona qualità di vita in associazione alla terapia non farmacologica, se questa da sola non raggiunge gli obiettivi prefissati.</p> <p>La scelta iniziale del farmaco si deve basare su gravità, tipologia del dolore e specifici fattori legati al paziente (es. età, storia medica, comorbilità, terapie concomitanti)</p>	<p>Considera sia la terapia farmacologica che tecniche strumentali (es. stimolazione transcranica, TENS, DREZ)</p>
oppioidi	2° scelta	3° scelta**	<p>In combinazione con i gabapentinoidi se questi da soli non funzionano ed il pz. non tollera altre terapie di combinazione.</p> <p>Solo formulazioni a RP e non più di 180 mg/die di morfina o equivalenti</p> <p>È compreso tramadolo fra i minori</p>	<p>Morfina: l'uso nel NP deve avvenire SOLO su indicazione specialistica</p>	<p>NO nel dolore cronico</p> <p>È compreso tramadolo fra i minori</p>	<p>Oxicodone: 4° scelta</p>

Classi di farmaci o singoli p.a.	Can. Pain Society Consensus 2015	NeuPSIG 2015	LG SIGN 2013	NICE 2019*°	ICSI 2017 [§]	CanPain SCI Panel 2016
Tramadolo	2° scelta	2° scelta	No raccomandazione specifica. E' incluso tra gli oppioidi minori	Deve essere considerato solo per l'uso in acuto come rescue therapy; l'uso a lungo termine deve avvenire SOLO su indicazione specialistica	vedi oppioidi	2° scelta
tapentadolo	4° scelta	Il Panel ha considerato le prove disponibili "inconclusive" e di conseguenza non ha formulato alcuna raccomandazione	Vedi oppioidi	n.c.	vedi oppioidi	n.c.
antidepressivi	1° scelta: TCA (amitriptilina) SNRI (duloxetina/venlafaxina ^{§§}) 4° scelta: SSRI ^{§§} (citalopram, paroxetina, escitalopram)	1° scelta: TCA (25-150 mg QD/ BID°) 1° scelta: SNRI (duloxetina:60-120 mg QD; venlafaxina ER ^{§§} : 150-225 mg QD)	1° scelta: amitriptilina (25-125 mg/die) (no se HIV-correlato) Alternative: nortriptilina ^{§§} 2°/3° scelta: duloxetina (30-60mg/die) nel dolore da neuropatia diabetica	1° scelta: amitriptilina, duloxetina (no nella nevralgia del trigemino)	TCA: amitriptilina nortriptilina ^{§§} , SNRI: duloxetina, venlafaxina ^{§§} nella neuropatia diabetica e in generale nel dolore neuropatico	1° linea Amitriptilina, in alternativa ai gabapentinoidi se questi non risultano efficaci
cannabinoidi	3° scelta	Raccom. NEGATIVA DEBOLE	n.c.	SOLO in seguito ad indicazione specialistica	Sono necessarie ulteriori prove di efficacia/ sicurezza	Sono necessarie ulteriori prove di efficacia e sicurezza
anticonvulsivanti	1° scelta: Gabapentinoidi 4° scelta ^{§§} : Topiramato/acido valproico/ lacosamide/ lamotrigina	1° scelta: Gabapentinoidi raccom. POSITIVA FORTE (gabapentin 1,2-3,6g TID; pregabalin 300-600mg BID) Valproato ^{§§} : raccomandazione NEGATIVA DEBOLE Levetiracetam ^{§§} : raccom. NEGATIVA FORTE	1° scelta: Gabapentin (titolato ad almeno 1,2 g/die) 2°/3° scelta: Pregabalin (titolato ≥300 mg/die) se i farmaci di 1° scelta o alternative hanno fallito	1° scelta: Gabapentinoidi SOLO su indicazione specialistica ^{§§} : lacosamide, lamotrigina, levetiracetam, topiramato, valproato, oxcarbazepina	Gabapentinoidi (comprese le lesioni del midollo della colonna spinale) CBZ nella neuropatia diabetica ^{§§} e nella nevralgia post-ictica ^{§§}	1° scelta: Gabapentinoidi raccom. POSITIVA FORTE 2° scelta: Lamotrigina ^{§§} raccom. POSITIVA FORTE solo in pz. con lesione midollare incompleta Levetiracetam ^{§§} raccom. NEGATIVA FORTE
Antispastici (baclofen, dantrolene, tizanidina)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	Nel dolore da spasticità (es. SM, lesioni del midollo, sindrome post-ictica)	n.c.

Classi di farmaci o singoli p.a.	Can. Pain Society Consensus 2015	NeuPSIG 2015	LG SIGN 2013	NICE 2019*°	ICSI 2017§	CanPain SCI Panel 2016
Lidocaina cerotto 5%*	4° scelta: nel dolore neuropatico periferico localizzato, e.g. nevralgia posterpetica [§]	2° scelta nel dolore neuropatico periferico raccomandazione POSITIVA DEBOLE	2° scelta: da considerare nella nevralgia posterpetica se i farmaci di 1° scelta linea falliscono o non sono tollerati	n.c.	Nella nevralgia posterpetica ma si è dimostrata efficace anche in altre forme di NP periferico	n.c.
Capsaicina TTS		2° scelta: nel dolore neuropatico periferico raccomandazione POSITIVA DEBOLE	2° scelta: da considerare nel NP periferico se i farmaci di 1° scelta linea falliscono o non sono tollerati	da considerare nei pz con NP periferico localizzato SOLO in seguito ad indicazione specialistica^^	NP periferico localizzato	n.c.
Tossina botulinica tipo A	4° scelta	3° scelta: nel dolore neuropatico periferico raccomandazione POSITIVA DEBOLE	n.c.	n.c.	Nel dolore da spasticità (es. SM, lesioni del midollo, sindrome post-ictus)	n.c.

[§] Unica indicazione terapeutica attualmente registrata e rimborsata per il cerotto di lidocaina

[°] amitriptilina e clomipramina non devono essere utilizzate negli anziani a dosi superiori a 75 mg/die, per il rischio aumentato di effetti anticolinergici, sonnolenza e conseguentemente di cadute.

* sulla base delle indicazioni registrate il cerotto di lidocaina (Versatis®) ha indicazione nella nevralgia posterpetica

^{§§} nessuno dei farmaci considerati presenta il trattamento del dolore neuropatico tra le indicazioni registrate. La prescrizione deve avvenire caso per caso seguendo le regole prescrittive degli usi off label

** le formulazioni a rilascio prolungato di ossicodone e morfina, alla posologia massima di 120mg e 240mg die rispettivamente, sono quelle maggiormente studiate. L'uso a lungo termine degli oppioidi si può associare ad abuso, soprattutto se impiegati a dosi elevate, a compromissione cognitiva, ad alterazioni endocrine ed immunologiche.

^^ nella LG NICE è riportata una raccomandazione anche per la crema di capsaicina, non disponibile in Italia, per la quale viene raccomandato l'uso nei pz con dolore neuropatico periferico localizzato, che non tollerano o preferiscono non assumere farmaci orali

*° la LG riguarda il setting non specialistico

[§] considera le opzioni terapeutiche da utilizzare/non utilizzare senza definire per quelle da utilizzare un ordine di priorità

n.c. = non considerato dalla LG

p.a. = principi attivi

NP= Neuropatic Pain

SM = sclerosi multipla

TCA = antidepressivi triciclici

SSRI = inibitori del reuptake della serotonina

SNRI = inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina

TTS = cerotto transdermico

Tabella 4A. Classi di farmaci considerate nelle LG selezionate sul dolore neuropatico cronico: nevralgia del trigemino

Classi di farmaci o singoli p.a.	Canadian Pain Society Consensus 2015	NeuPSIG 2015[^]	LG SIGN 2013	NICE 2019^{*°}	ICSI 2017[§]
	La maggior parte delle LG considerate sul trattamento del dolore cronico neuropatico riportano raccomandazioni specifiche sul trattamento della nevralgia del trigemino.				
anticonvulsivanti	1° scelta: CBZ	No raccomandazioni specifiche	1° scelta: CBZ	1° scelta: CBZ se il trattamento con CBZ fallisce, non è tollerato o è controindicato è raccomandato un invio precoce del paziente allo specialista.	CBZ, OXCZB, lamotrigina^{^^}

[^]I farmaci di 1° scelta hanno una raccomandazione POSITIVA FORTE secondo il metodo GRADE; quelli di 2°/3° scelta una raccomandazione POSITVA DEBOLE;

^{*°}la LG riguarda il setting non specialistico

[§]considera le opzioni terapeutiche da utilizzare/non utilizzare senza definire, per quelle da utilizzare, un ordine di priorità

^{^^} Solo la carbamazepina è registrata per il trattamento delle nevralgie trigeminali.

Per quanto riguarda oxcarbazepina e lamotrigina si tratta di un utilizzo non previsto in Scheda tecnica; la loro prescrizione deve avvenire caso per caso, seguendo le regole prescrittive degli usi offlabel

p.a. = principi attivi

CBZ = carbamazepina

OXCZB = oxcarbazepina

Commento del GdL sulla terapia del dolore neuropatico cronico:

Il GdL ritiene che la gestione del dolore neuropatico debba essere sempre condivisa con lo specialista algologo. Inoltre, la terapia deve essere rivalutata periodicamente in merito all'efficacia, alla tollerabilità, alla comparsa di eventi avversi ed alla sua durata.

Il GdL concorda nel considerare gli anticonvulsivanti e gli antidepressivi come i farmaci di 1° scelta nel trattamento del dolore neuropatico cronico; la decisione di iniziare la terapia con l'una o l'altra classe di farmaci deve essere presa caso per caso, tenendo in considerazione il profilo di tollerabilità in rapporto alle caratteristiche del paziente (es. comorbidità) e del dolore, nel rispetto delle indicazioni registrate.

Per quanto riguarda gli oppioidi, ove le LG li prendano in considerazione per il trattamento del dolore neuropatico, essi sono raccomandati come 2°/4° scelta.

Il GdL ritiene che:

- l'uso degli oppioidi debba essere preso in considerazione nei pazienti non responsivi o non eleggibili al trattamento con analgesici non oppioidi;
- qualora si utilizzi un oppioide, le formulazioni a lento rilascio di oppioidi siano da considerare di scelta, mentre le formulazioni a rilascio immediato possono essere utilizzate come salvataggio (rescue) nelle fasi di riacutizzazione o nel dolore non controllato dalla terapia di base per un periodo limitato di tempo, in attesa di adeguare il dosaggio del/dei farmaci in uso;
- la terapia debba iniziare con la dose più bassa possibile. Incrementi e/o sospensione della dose devono essere fatti solo sotto guida medica;
- siano da considerare/prescrivere antiemetici e/o lassativi nel primo periodo
- debbano essere illustrati al paziente i possibili effetti avversi.

Tutte le classi di farmaci considerati per il trattamento del dolore neuropatico, fatta eccezione per l'uso topico, possono influenzare lo stato di attenzione. All'atto della prescrizione, il paziente deve essere adeguatamente informato rispetto ai possibili rischi in rapporto allo stile di vita, alle attività quotidiane (es. tipo di lavoro, guida di veicoli,) ed ai comportamenti da assumere.

Per gli oppiacei va ricordato che il non corretto utilizzo può comportare un rischio di abuso.

Il GdL ritiene che il tramadolo, condividendo il meccanismo d'azione con gli oppioidi minori, debba essere ricompreso nell'ambito di tale classe.

L'AIFA ha recentemente negoziato l'estensione delle indicazioni per il cerotto di capsaicina all'8%, utilizzato nel trattamento del dolore neuropatico periferico dell'adulto, anche per i pazienti diabetici, confermandone la rimborsabilità H e definendo una scheda cartacea per la prescrizione. È prevista la rimborsabilità fino ad un massimo di 4 cerotti/anno per singolo paziente.

Pur non essendo stata reperita alcuna LG che affronti specificamente il dolore cronico postchirurgico, il GdL ritiene che il suo trattamento, ove prevalga la componente neuropatica, debba avvenire in accordo con le raccomandazioni delle principali LG sul trattamento del dolore neuropatico.

d. Fibromialgia

Come sintetizzato nel documento “Linee di indirizzo RER Fibromialgia 2018”, la fibromialgia o sindrome fibromialgica (FM) è caratterizzata da dolore muscoloscheletrico cronico e diffuso, spesso associato ad astenia, disturbi del sonno, problemi cognitivi (es. di attenzione, di memoria) e psichici (es. ansia, depressione), e ad un ampio insieme di sintomi somatici e neurovegetativi, che comportano limitazioni motorie funzionali con peggioramento della qualità di vita. L’eziologia non è ancora stata pienamente definita, ed esiste incertezza rispetto al quadro fisiopatologico. Nonostante la presenza di dolore localizzato a muscoli, legamenti e tendini, la fibromialgia si caratterizza per non essere riconducibile alla presenza di infiammazione o danno tissutale. Si stima che la prevalenza sia compresa tra il 2-3% e l’8% e l’incidenza tra 7-11 casi/anno per 1.000 persone. [Linee di indirizzo RER Fibromialgia 2018]

Sono state reperite attraverso la ricerca bibliografica **due Linee Guida** che riportano raccomandazioni sul trattamento farmacologico della FM: la LG EULAR [EULAR 2017] che riguarda specificamente diagnosi e gestione della FM e la LG SIGN del 2013 che, nell’ambito del trattamento del dolore cronico, riporta anche raccomandazioni sul trattamento della FM.

Entrambe le LG concordano nel raccomandare un approccio multidisciplinare che preveda l’associazione della terapia farmacologica alla terapia non farmacologica (es. attività fisica guidata, ...), con l’obiettivo di controllare la sintomatologia e migliorare mobilità e qualità di vita del paziente. La scelta dell’approccio terapeutico deve essere condivisa con il paziente e deve prevedere, inizialmente, il ricorso a trattamenti non farmacologici. Entrambe le LG prevedono un *grading* delle raccomandazioni; la LG EULAR ha applicato la metodologia GRADE.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, la scelta del/dei principi attivi da utilizzare deve tenere conto della sintomatologia prevalente.

Rispetto alle opzioni da impiegare:

Paracetamolo e FANS. La LG SIGN riserva l’uso dei FANS al trattamento del dolore cronico associato a patologie muscoloscheletriche e non fa riferimento ad un suo possibile ruolo nel trattamento della FM; la LG EULAR raccomanda di non utilizzarli per il dolore da FM (raccomandazione negativa debole).

Per quanto riguarda il paracetamolo, nessuna delle due LG ne considera l’uso in monoterapia nella FM.

Antidepressivi (TCA, SSRI e SNRI). La LG SIGN raccomanda di utilizzare duloxetina (SNRI) o fluoxetina (SSRI) come opzioni di 2° scelta. La LG EULAR riporta una raccomandazione NEGATIVA DEBOLE relativamente all’utilizzo degli SSRI ed una raccomandazione POSITIVA DEBOLE per duloxetina (da considerare se presente dolore grave).

Tra i triciclici (TCA), le LG concordano nel considerare amitriptilina (a basse dosi, 25-125 mg/die) come opzione per il trattamento della FM. Per le LG SIGN è di 2° scelta; le LG EULAR riportano una raccomandazione POSITIVA DEBOLE.

Antiepilettici. Le LG SIGN raccomandano il pregabalin come farmaco di 1° scelta nel trattamento della FM; le LG EULAR riportano una raccomandazione POSITIVA DEBOLE.

Corticosteroidi sistemici. Solo la LG EULAR ne prende in considerazione l’uso nella FM, formulando una raccomandazione NEGATIVA FORTE per l’assenza di prove di efficacia e il rischio elevato di eventi avversi.

Opioidi. Le LG SIGN raccomandano l’uso degli oppioidi (forti) solo nel trattamento del dolore da osteoartrosi o LBP (vedi in particolare quanto riportato nei paragrafi a. Dolore osteoarticolare persistente e b. Dolore cronico del rachide).

Le LG EULAR formulano:

- una raccomandazione POSITIVA DEBOLE per tramadolo. Le prove di efficacia derivano da un unico studio in cui il farmaco è stato utilizzato in associazione a paracetamolo;
- una raccomandazione NEGATIVA FORTE rispetto all'uso degli oppioidi forti per la assenza di prove di efficacia ed il rischio elevato di eventi avversi/dipendenza.

Cannabinoidi. La LG EULAR, nonostante sia la sola ad aver preso in considerazione l'uso dei cannabinoidi nella fibromialgia, non dispone né di revisione sistematiche che ne abbiano valutato l'efficacia, né di raccomandazioni d'uso.

Ciclobenzaprina. Solo la LG EULAR ne prende in considerazione l'uso nella FM, formulando una raccomandazione POSITIVA DEBOLE.

Tabella 5. Classi di farmaci considerate nelle LG selezionate sul trattamento del dolore fibromialgico. I numeri indicano l'ordine di scelta in terapia se specificato dalla LG

Classi di farmaci o singoli p.a.	LG EULAR 2017	LG SIGN 2013
	Ai fini del trattamento della FM le opzioni farmacologiche vanno considerate in add on alla terapia non farmacologica	
paracetamolo	in associazione con tramadolo se presente dolore grave Raccomandazione POSITIVA DEBOLE	n.c.
FANS / COXIB	Raccomandazione NEGATIVA DEBOLE	n.c.
SSRI / SNRI	Duloxetina Raccomandazione POSITIVA DEBOLE	2° scelta: duloxetina fluoxetina
	SSRI Raccomandazione NEGATIVA DEBOLE	
antiepilettici	Pregabalin Raccomandazione POSITIVA DEBOLE	1° scelta: pregabalin
corticosteroidi sistemici	Raccomandazione NEGATIVA FORTE	n.c.
antidepressivi triciclici (TCA)	Amitriptilina Raccomandazione POSITIVA DEBOLE	2° scelta: amitriptilina
oppioidi minori	Tramadolo da solo o in associazione con paracetamolo Raccomandazione POSITIVA DEBOLE	Non raccomandati
oppioidi maggiori	Raccomandazione NEGATIVA FORTE	Non raccomandati
cannabinoidi	ASSENZA DI PROVE DI EFFICACIA	n.c.
miorilassanti	Ciclobenzaprina (se presenti gravi alterazioni del sonno) Raccomandazione POSITIVA DEBOLE	n.c.**

p.a. = principi attivi

SSRI = inibitori selettivi del reuptake della serotonina, SNRI = inibitori selettivi del reuptake della serotonina e della noradrenalina

**la ciclobenzaprina non viene considerata nelle raccomandazioni d'uso, pur essendo, in questa LG, citata tra gli antidepressivi a prevalente azione miorilassante

n.c. = non considerato dalla LG

Commento del GdL sulla terapia della fibromialgia:

Il GdL, in linea con le raccomandazioni delle LG EULAR e SIGN, concorda nel ritenere che la terapia farmacologica nella persona con fibromialgia debba essere inclusa in un **approccio multidisciplinare e multidimensionale**, basato su un programma individuale di cura che includa diverse tipologie di interventi.

Rispetto alla terapia farmacologica il GdL concorda che:

- gli oppioidi maggiori e i corticosteroidi non debbano essere utilizzati;
- al momento attuale non esistono prove di efficacia sufficienti per l'utilizzo dei cannabinoidi;
- tramadolo, duloxetina, pregabalin, amitriptilina - da soli o in associazione - dovrebbero essere utilizzati in pazienti selezionati.

In particolare, il GdL suggerisce che:

- il tramadolo, da solo o in associazione con paracetamolo, dovrebbe rappresentare una scelta terapeutica per la gestione del dolore fibromialgico;
- rispetto a duloxetina, pregabalin, amitriptilina, la scelta dovrebbe essere personalizzata sulla base di una valutazione complessiva del profilo della persona e del tipo di dolore.

e. Algodistrofia (complex regional pain syndrome)

L'algodistrofia o complex regional pain syndrome (CRPS) è una sindrome dolorosa localizzata solitamente ad un arto (nel 7% dei pazienti può coinvolgere più arti) che insorge in seguito ad un trauma, intervento, frattura o distorsione (nel 9% dei casi non è riconducibile ad alcun evento traumatico). Può presentarsi a distanza di tempo dall'evento ed appare sproporzionata per estensione temporale o per intensità rispetto a quanto atteso sulla base del trauma o dell'evento scatenante. [RCP CRPS 2018]

La patogenesi non è chiara e diverse sono le ipotesi avanzate: un'iperattivazione del Sistema Nervoso Simpatico, un'esagerata risposta infiammatoria locale, ipossia tissutale o disturbi del microcircolo.

Il sintomo dominante è il dolore, che si manifesta come iperalgesia e allodinia. Gli altri sintomi frequenti della patologia possono essere alterazioni sensoriali, variazioni di temperatura, alterazioni della sudorazione, gonfiore ed edema, riduzione della mobilità articolare, debolezza, tremore, distonia, alterazioni trofiche degli annessi (peli, unghie e cute), osteoporosi localizzata.

La diagnosi tempestiva e il trattamento precoce sono considerate le migliori pratiche per evitare limitazioni funzionali permanenti dell'arto interessato.

La diagnosi della patologia è essenzialmente clinica e si basa su criteri validati - "Criteri di Budapest" (vedi box), di seguito riportati. Dal punto di vista strumentale, le informazioni utili a diagnosticarla possono essere fornite sia dalla radiologia standard sia da metodiche più complesse quali la scintigrafia ossea e la risonanza magnetica nucleare. All'esame radiologico si evidenzia spesso la presenza di osteoporosi focale e edema osseo midollare.

L'algodistrofia si classifica, a seconda della possibile causa, in:

- CRPS tipo 1: segue ad un danno dell'arto senza lesione della via nervosa (es. frattura, intervento chirurgico, ...)
- CRPS tipo 2 (meno frequente della precedente): è correlata ad una lesione della via nervosa dell'arto interessato.

L'incidenza stimata a livello europeo è di 20-26/100.000 persone per anno.

Criteri di Budapest per la diagnosi della complex regional pain syndrome

1. Dolore continuo sproporzionato rispetto all'evento scatenante

2. Il paziente deve riferire la presenza di almeno un sintomo in tre delle quattro seguenti categorie:

- **alterazioni sensoriali:** iperalgesia e/o allodinia
- **alterazioni vasomotorie:** asimmetria di temperatura e/o alterazione e/o asimmetria del colorito cutaneo
- **alterazioni sudomotorie/edema:** edema e/o anomalie e/o asimmetria della sudorazione
- **alterazioni motorie/trofiche:** ridotta escursione articolare e/o anomalie motorie (ipostenia, tremori, distonia) e/o alterazioni trofiche (cute, unghie, annessi piliferi);

3. Deve essere obiettivamente almeno un segno in due o più delle seguenti categorie:

- **alterazioni sensoriali:** iperalgesia e/o allodinia
- **alterazioni vasomotorie:** evidenza di un'asimmetria al termotatto e/o alterazione e/o asimmetria del colorito cutaneo
- **alterazioni sudomotorie/edema:** evidenza di edema e/o anomalie e/o asimmetria della sudorazione
- **alterazioni motorie/trofiche:** evidenza di ridotta escursione articolare e/o anomalie motorie (ipostenia, tremori, distonia) e/o **alterazioni trofiche** (cute, unghie, annessi piliferi)

4. Assenza di una interpretazione diagnostica alternativa.

E' stata reperita attraverso la ricerca bibliografica **una Linea Guida** che riporta raccomandazioni sul trattamento farmacologico della CRPS: la LG del Royal College of Physicians (2018) sulla diagnosi e gestione della CRPS, nell'ambito della medicina di base e specialistica. [RCP CRPS 2018]

Data la sintomatologia aspecifica con cui la malattia si presenta, comune ad entrambi i tipi, sono diversi i professionisti a cui il paziente può affidarsi per la diagnosi ed il trattamento.

Il corretto inquadramento diagnostico è fondamentale per l'impostazione del trattamento che prevede un approccio integrato comprensivo di: informazione ed educazione comportamentale del paziente, trattamento farmacologico della sintomatologia dolorosa, riabilitazione (mobilizzazione dolce, esercizi propriocettivi, ...). Tutte queste componenti hanno una uguale importanza nel raggiungere l'obiettivo di ridurre il rischio a lungo termine di limitazione funzionale dell'arto e nel migliorare la qualità di vita del paziente.

La LG suggerisce la gestione nell'ambito della medicina di base solo nel caso in cui i sintomi siano lievi, in caso contrario è raccomandato l'invio allo specialista di riferimento.

La terapia farmacologica deve essere iniziata precocemente, con utilizzo di analgesici (paracetamolo, FANS o oppioidi deboli come codeina o tramadolo), al fine di alleviare il dolore e facilitare la mobilizzazione del paziente, indipendentemente dal setting in cui è avvenuta la diagnosi. Se necessario, è raccomandato l'uso di farmaci per il trattamento del dolore neuropatico (TCA, gabapentinoidi).

In assenza di miglioramento della componente dolorosa, la LG raccomanda l'invio del paziente allo specialista in terapia antalgica per adeguamento terapeutico ed/o eventuale ricorso a trattamenti invasivi.

Nell'ambito della terapia antalgica, i farmaci per il dolore neuropatico vengono raccomandati in accordo con quanto previsto dalle LG IASP sul dolore neuropatico, rivalutando la terapia ed eventualmente sospendendola in caso di inefficacia.

Il pamidronato, in singola dose di 60 mg per via ev, o altri bifosfonati[♦] a dosi equivalenti, sono raccomandati in pazienti selezionati con durata del dolore inferiore a 6 mesi.

Il blocco periferico con guanetidina non è raccomandato di routine in quanto le prove di efficacia disponibili sono controverse; mentre la LG raccomanda di non utilizzare le immunoglobuline a basse dosi e la lenalidomide, in quanto le prove disponibili non ne supportano l'efficacia nel trattamento del dolore associato alla CRPS.

Tabella 6. Classi di farmaci considerate nelle LG selezionate sulla algodistrofia.

Classi di farmaci o singoli p.a.	LG RCP 2018
	Il trattamento prevede un approccio integrato che comprenda: informazione ed educazione comportamentale del paziente, trattamento farmacologico della sintomatologia dolorosa, riabilitazione.
paracetamolo	1° scelta: anche associati tra loro
FANS	
oppioidi minori[°]	
gabapentinoidi	Raccomandati ove necessario, in accordo con le LG IASP sul trattamento del dolore neuropatico (vedi sopra)
antidepressivi triciclici (TCA)	
Bifosfonati[♦]	Nell'ambito del setting specialistico, in pazienti selezionati con durata del dolore inferiore a 6 mesi
cannabinoidi	n.c.

[°]include il tramadolo

n.c. = non considerato dalla LG

[♦] In Italia solo il neridronato è registrato per il trattamento del dolore nell'algodistrofia

Commento del GdL sulla terapia dell'algodistrofia:

Il GdL concorda con le raccomandazioni della LG considerata rispetto all'approccio farmacologico.

Il GdL ritiene, inoltre, che nell'ambito dell'approccio multimodale alla CRPS di tipo I e II, oltre alla terapia farmacologica, dovrebbero essere considerati anche trattamenti algologici invasivi (es. neurostimolazione midollare).

Dolore cronico oncologico:

le raccomandazioni delle principali Linee Guida internazionali sulla terapia farmacologica a confronto

Al fine di condividere nell'ambito del Gruppo di Lavoro le indicazioni rispetto al trattamento farmacologico del dolore cronico oncologico sono state prese in considerazione le raccomandazioni contenute nelle principali Linee Guida internazionali.

È stata quindi condotta una ricerca bibliografica di cui si riportano di seguito i criteri:

Criteri di selezione:

Ambito di applicazione: dolore cronico oncologico dell'adulto

Requisiti metodologici minimi: composizione multidisciplinare del Panel estensore, revisione sistematica della letteratura, formulazione di raccomandazioni esplicite. Sono state considerate le Consensus solo ove aggiornamenti di LG precedentemente pubblicate.

Data pubblicazione: ricerca bibliografica dicembre 2013 – marzo 2020

NON sono state considerate, ai fini della stesura del presente documento, le LG che affrontano l'uso di singole classi di farmaci.

Le LG reperite secondo i criteri sopra riportati sono elencate nella Tabella 7:

Tabella 7. Principali LG sul trattamento del dolore cronico oncologico considerate:

Sigla	Linea guida
<i>LG sul trattamento del dolore cronico oncologico</i>	
WHO	<i>World Health Organization</i> WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents (2019)
ESMO EU	<i>European Society for Medical Oncology</i> Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines (2018)
ASCO USA	<i>American Society of Clinical Oncology</i> Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline (2016)
ASCO USA	<i>American Society of Clinical Oncology</i> Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline (2014)
AIOM Italia	<i>Associazione Italiana di Oncologia Medica</i> Linea Guida. Terapia del dolore in oncologia (aggiornamento ottobre 2018)

Sono state reperite attraverso la ricerca bibliografica **cinque Linee Guida** che riportano raccomandazioni sul trattamento farmacologico del dolore oncologico: la LG WHO [WHO 2019], la LG ESMO [ESMO 2018] e la LG AIOM [AIOM 2018] affrontano in modo più generale il trattamento del dolore oncologico mentre le due LG ASCO [ASCO 2014, ASCO 2016] si focalizzano, rispettivamente, sulla neuropatia periferica indotta dalla chemioterapia e sul trattamento del dolore cronico nei pazienti oncologici adulti lungo-sopravvissuti (“survivors”).

Tutte le LG concordano nel raccomandare un approccio integrato che preveda l’associazione della terapia farmacologica (e/o della radioterapia) a trattamenti di supporto non farmacologici, con lo scopo di ottenere il controllo di tutte le componenti che causano sofferenza nel paziente e di migliorarne la qualità della vita.

Tutte le LG prevedono un *grading* delle raccomandazioni: la LG WHO, la più recente di quelle reperite, ha applicato la metodologia GRADE; la LG AIOM ha adottato la medesima metodologia a partire dal 2016[‡]; per quelle precedenti è stato utilizzato il metodo di *grading* del SIGN.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica ed in particolare la scelta del/dei principi attivi da utilizzare per la terapia antalgica, tutte le LG concordano nel raccomandare che il regime terapeutico per il trattamento del dolore venga impostato sulla base della valutazione clinica, della tipologia del dolore e della sua intensità.

Di seguito sono sintetizzate le principali raccomandazioni relative alla terapia farmacologica, tenendo distinte le LG che hanno affrontato il trattamento oncologico in generale da quelle (ASCO 2014 e 2016) che riguardano specificamente determinati *setting* di pazienti.

La LG WHO:

contiene raccomandazioni distinte per la **terapia antalgica**, la **terapia farmacologica “di supporto”** e per il **trattamento del dolore da metastasi ossee** (vedi tabella 8).

Terapia antalgica. Nell’ambito dell’analgesia, la LG WHO distingue le raccomandazioni per la fase iniziale e per il mantenimento del trattamento con oppioidi.

In particolare, per quanto riguarda l’inizio della terapia antalgica, la LG contiene una raccomandazione POSITIVA FORTE per i FANS, il paracetamolo e gli oppioidi, utilizzati in monoterapia o in associazione tra loro, in base alla valutazione clinica e all’intensità del dolore, al fine di ottenerne rapidamente un controllo efficace in sicurezza.

La potenza dell’analgésico scelto deve essere coerente con l’intensità del dolore, valutata mediante scala validata (VAS o NRS).[§]

Gli oppioidi, da soli o in associazione con i FANS e/o il paracetamolo, presentano una raccomandazione POSITIVA FORTE per la **terapia di mantenimento**, in base alla valutazione clinica e all’intensità del dolore.

Fra gli oppioidi, la morfina a rilascio immediato o a lento rilascio (somministrata ad intervalli fissi) presenta una raccomandazione POSITIVA FORTE nel mantenimento, ove sia praticabile la via di somministrazione orale.

La morfina a rilascio immediato presenta una raccomandazione POSITIVA FORTE per il controllo degli episodi di dolore episodico intenso (DEI).

Rispetto agli altri oppioidi disponibili, il Panel WHO ha comunque considerato che la scelta del farmaco e della posologia debba essere guidata dalla farmacocinetica, dalle controindicazioni, dal profilo degli eventi avversi e dalla risposta ottenuta in termini di controllo del dolore nel singolo paziente. La morfina in formulazione a rilascio immediato (orale o iniettabile) deve essere accessibile a tutti i pazienti. Per gli altri farmaci della classe, la disponibilità di più principi attivi consente di individuare quello più appropriato per il singolo paziente.

[‡] Per tutte le raccomandazioni contenute nella LG considerata il *grading* delle raccomandazioni è stato effettuato con il metodo SIGN

[§] In RER si è scelto di utilizzare per la valutazione dell’intensità del dolore la scala NRS nei pazienti adulti collaboranti

La via di somministrazione orale è quella da preferire; se non è praticabile, né lo è la via transdermica, è parere del Panel WHO che la via sottocutanea sia preferibile a quella intramuscolare perché causa meno dolore.

Per l'assenza di prove, la LG non formula raccomandazioni rispetto allo switch o alla rotazione tra oppioidi allo scopo di migliorare il rapporto tra benefici in termini di analgesia ed eventi avversi. Il Panel WHO ha considerato che lo switch ad un oppioide diverso possa essere valutato caso per caso se il trattamento non ottiene una analgesia adeguata o se compaiono eventi avversi gravi o non altrimenti gestibili.

La LG WHO, nell'ambito dei farmaci adiuvanti la terapia antalgica con oppioidi, considera:

- **Corticosteroidi:** sono ampiamente utilizzati come *add on* se presente dolore neuropatico, viscerale o metastatico. Presentano una raccomandazione POSITIVA FORTE per l'uso in *add on* al fine di ottenere, ove indicato, il controllo del dolore. Il Panel WHO concorda che andrebbero utilizzati per il periodo più breve possibile, privilegiando quelli con il minor effetto mineralcorticoide (per non aggravare un eventuale edema peritumorale). La scelta della dose deve tenere conto delle condizioni cliniche del ~~single~~ paziente, tra cui: intensità e localizzazione del dolore, stadio di malattia, rischio di infezioni, ecc.
- **antidepressivi (TCA ed SNRI):** sono comunemente utilizzati nel dolore neuropatico associato a cancro come terapia adiuvante. Il Panel WHO non ha formulato alcuna raccomandazione ~~per~~ in assenza di prove di qualità alta a supporto dell'uso degli antidepressivi nel trattamento del dolore neuropatico associato a cancro. Secondo il parere del Panel WHO, è comunque possibile prendere in considerazione l'utilizzo degli antidepressivi nei pazienti in cui il dolore neuropatico cancro-correlato non è adeguatamente controllato dalla associazione di un oppioide + FANS e/o paracetamolo, rivalutando l'efficacia del trattamento dopo adeguata titolazione. Il trattamento con antidepressivi deve essere interrotto se inefficace.
- **anticonvulsivanti (gabapentin, pregabalin, carbamazapina e valproato):** anche alcuni anticonvulsivanti sono comunemente utilizzati come *add on* per il controllo del dolore neuropatico cancro-correlato. Il Panel WHO, in mancanza di prove chiare a supporto della efficacia di questi farmaci, non ha formulato alcuna raccomandazione; ha dunque suggerito che possano essere considerati caso per caso nei pazienti che non abbiano ottenuto un controllo adeguato del dolore, o che abbiano presentato eventi avversi gravi o difficilmente controllabili con le altre terapie.
- **cannabinoidi:** non sono presi in considerazione.

Trattamento del dolore da metastasi ossee: la LG WHO riporta una raccomandazione POSITIVA FORTE per l'uso dei bifosfonati nella prevenzione e nel trattamento del dolore da metastasi ossee. Ai fini dell'impiego clinico, il Panel WHO raccomanda di considerare il rischio di eventi avversi in rapporto alla funzionalità renale.

LG ESMO ed AIOM:

la LG ESMO, rispetto alle opzioni farmacologiche da utilizzare nel trattamento del dolore oncologico, fa esplicito riferimento alla LG WHO*, con la quale condivide anche le raccomandazioni rispetto alla via di somministrazione da scegliere per gli oppioidi ed al ruolo in terapia delle formulazioni a rilascio immediato. Riporta inoltre raccomandazioni specifiche, relative a principi attivi /formulazioni da privilegiare per determinati setting:

- fentanyl e buprenorfina (TTS o ev) sono considerati gli oppioidi più sicuri nei pz con IRC stadio 4 o 5 (eGFR < 30 ml/min);
- le formulazioni trans-mucosali di fentanyl hanno un ruolo nel trattamento del dolore episodico intenso (DEI) ad insorgenza rapida e imprevedibile;
- le formulazioni IR (es. morfina), sono indicate nel trattamento del dolore intercorrente ad insorgenza lenta o provocato (ad es. da manovre sul paziente).

Nella LG AIOM la principale differenza consiste nella esplicitazione dei regimi di trattamento da impiegare a seconda che il dolore sia di intensità lieve (punteggio da 1 a 3 sulla scala NRS), moderata (punteggio da 4 a 6) o grave (punteggio da 7 a 10).

Rispetto agli altri farmaci:

TCA (fino a 75 mg/die) e **gabapentinoidi**: a differenza della LG WHO 2019, la LG ESMO li considera fortemente raccomandati in monoterapia per il dolore neuropatico nel paziente oncologico; la LG AIOM raccomanda questi farmaci come adiuvanti ove sia presente una componente neuropatica e considera le prove disponibili di qualità bassa per i TCA e moderata per gabapentin.

Antiriassorbitivi (bifosfonati, denosumab): secondo la LG ESMO, i bifosfonati possono essere considerati nell'ambito di una strategia di trattamento delle metastasi ossee in pazienti con prognosi infausta non a breve scadenza, soprattutto quando il dolore non è localizzato o la radioterapia non è prontamente accessibile. Il denosumab rappresenta una alternativa nei pazienti con metastasi ossee da tumori solidi o mieloma. Secondo la LG AIOM, i bifosfonati possono essere utilizzati come farmaci adiuvanti nel dolore da metastasi ossee in generale; non riporta alcuna raccomandazione per denosumab.

Corticosteroidi: le LG ESMO ed AIOM concordano nel non raccomandare l'uso a lungo termine dei corticosteroidi per il trattamento del dolore oncologico cronico. La LG ESMO, nelle metastasi ossee, ne raccomanda l'uso per brevi periodi di tempo; la LG AIOM ne raccomanda l'uso-per l'effetto antalgico secondario legato all'azione antiflogistica ed antiedemigena.

Cannabinoidi: a differenza della LG WHO, la LG ESMO li prende in considerazione, affermando che siano necessari ulteriori dati per stabilire efficacia e dosaggio ottimale delle diverse terapie a base di cannabis nel trattamento del dolore oncologico. La LG AIOM, per la presenza di prove di bassa qualità metodologica, non formula alcuna raccomandazione a riguardo.

Ketamina: solo le LG ESMO e AIOM riportano raccomandazioni rispetto all'uso della ketamina come adiuvante nel dolore oncologico con componente neuropatica. Entrambe concordano nel non raccomandarne l'uso nel dolore refrattario per la mancanza di prove a supporto della efficacia e sicurezza.

LG ASCO:

Delle due LG ASCO reperite, la **LG ASCO 2014** si focalizza su prevenzione e trattamento del dolore neuropatico (NP) indotto da chemioterapia con farmaci neurotossici nei pazienti oncologici lungo-sopravvissuti. La LG riporta raccomandazioni per le seguenti classi di farmaci:

Antidepressivi (TCA, SNRI): la **duloxetina** è raccomandata come farmaco di scelta per il trattamento del NP cronico indotto da farmaci neurotossici; i TCA possono essere considerati solo dopo aver informato il paziente dei benefici, dei rischi e delle scarse prove di efficacia disponibili.

Gabapentinoidi: Gabapentin può essere considerato in pazienti selezionati solo dopo averli informati dei benefici, dei rischi e delle scarse prove di efficacia disponibili.

La **LG ASCO 2016** [LG ASCO 2016] si focalizza specificamente sulla gestione del dolore cronico nei pazienti sopravvissuti a patologie oncologiche (*survivors*) e riporta raccomandazioni per le seguenti classi di farmaci:

Analgesici (paracetamolo, FANS): sono considerati di 1° scelta per il dolore cronico nei *survivors*.

Oppioidi: sono considerati di 2° scelta in caso di non risposta a trattamenti più conservativi, valutandone eventualmente la associazione con analgesici non oppioidi e farmaci adiuvanti.

Antidepressivi (TCA e SNRI) e gabapentinoidi: ne viene raccomandato l'uso come adiuvanti nel dolore oncologico con componente neuropatica.

Cannabinoidi: non sono considerati di 1° scelta ma ne viene riconosciuto un possibile ruolo come adiuvanti nel dolore refrattario.

Corticosteroidi: in accordo con le altre LG sul trattamento del dolore oncologico cronico, non ne è raccomandato l'uso a lungo termine ~~o~~ solo allo scopo di controllare il dolore cronico.

Tabella 8. Classi di farmaci considerate nelle LG selezionate sul dolore oncologico cronico. I numeri indicano l'ordine di scelta in terapia (se specificato dalla LG)

Classi di farmaci o singoli p.a.	LG WHO rev 2019	LG ESMO 2018	LG AIOM 2018	LG ASCO 2016 (survivors)	LG ASCO 2014 (Dolore neuropatico da chemioterapia)
Principi generali					
	<p>Il trattamento farmacologico è associato al supporto psicosociale e spirituale al fine di affrontare tutte le componenti della sofferenza nel paziente oncologico e di migliorarne la qualità di vita</p> <p>La LG contiene raccomandazioni distinte per:</p> <ul style="list-style-type: none"> - analgesia - farmaci adiuvanti - trattamento del dolore da metastasi ossee <p>La via di somministrazione orale rappresenta ove possibile quella di scelta. In alternativa alla via orale privilegiare:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la via transdermica - la via s.c. rispetto alla i.m. perché causa meno dolore al paziente 	<p>Sottolineano l'importanza di coinvolgere il paziente nella gestione del dolore (autogestione).</p>	<p>Il trattamento farmacologico è associato al supporto psicosociale e spirituale al fine di affrontare tutte le componenti della sofferenza nel paziente oncologico e di migliorarne la qualità di vita; la sintomatologia dolorosa deve essere rivalutata periodicamente, più frequentemente all'inizio della terapia.</p> <p>Per ogni livello di dolore viene raccomandato un trattamento farmacologico ad orari fissi associato a farmaci al bisogno (dose rescue).</p> <p>Le raccomandazioni farmacologiche sono basate sulla intensità del dolore.</p> <p>La via di somministrazione orale rappresenta quella di scelta.</p> <p>Ove la via orale è preclusa, privilegiare:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la via transdermica - la via sottocutanea - la via endovenosa se non è possibile la via sottocutanea o se è necessario ottenere un rapido controllo del dolore 	<p>Si focalizza specificamente sulla gestione del dolore cronico nei pz guariti da patologie oncologiche.</p> <p>La corretta valutazione del tipo di dolore ed il coinvolgimento del paziente / caregiver sono raccomandati ai fini della gestione del dolore cronico.</p> <p>E' raccomandato un approccio multidisciplinare.</p>	<p>Si focalizza su prevenzione e trattamento del dolore neuropatico indotto da chemioterapia con farmaci neurotossici nei pazienti oncologici lungo-sopravvivenenti.</p>

Classi di farmaci o singoli principi attivi (p.a.)	LG WHO rev 2019	LG ESMO 2018	LG AIOM 2018	LG ASCO 2016 (survivors)	LG ASCO 2014 (Dolore neuropatico da chemioterapia)
Terapia antalgica					
Paracetamolo o FANS	<p>Inizio della terapia antalgica: Raccom. POSITIVA FORTE per l'uso di paracetamolo, FANS e oppioidi (da soli o associati tra loro) in base a valutazione clinica ed intensità del dolore</p>	<p>Rispetto alle opzioni farmacologiche raccomandate per il trattamento del dolore, fa riferimento alla LG WHO*.</p> <p>Nell'ambito della terapia con oppioidi riporta, raccomandazioni specifiche per alcuni p.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ fentanyl e buprenorfina (TTS o ev): gli oppioidi più sicuri nei pz con IRC stadio 4 o 5 (eGFR < 30 ml/min) (raccom. III, B) ▪ dolore intercorrente: si raccomanda l'utilizzo di oppioidi a rilascio immediato nei pz con dolore controllato dalla terapia di mantenimento con oppioidi; in particolare: <ul style="list-style-type: none"> -formulazioni trans-mucosali di fentanyl hanno un ruolo nel trattamento del dolore episodico intenso (DEI) ad insorgenza rapida e imprevedibile -formulazioni IR (es. morfina) sono indicate nel dolore intercorrente ad insorgenza lenta o dolore incidente (somm. a scopo profilattico 30 min. prima dell'evento scatenante) 	<p>Dolore lieve (intensità 0-3): FANS/Paracetamolo o Oppioidi deboli a orari fissi + FANS/paracetamolo al bisogno (±farmaci adiuvanti)</p> <p>Dolore moderato (intensità 4-6): Oppioidi deboli (tramadolo, codeina) o un oppioide forte a basse dosi a orari fissi + oppioide al bisogno</p> <p>Dolore severo (intensità 7-10): Oppioidi forti (morfina, ossicodone, idromorfone) ad orari fissi + oppioidi al bisogno; fentanyl e buprenorfina TTS nei pz con disturbo deglutitorio Nei pz con IRC grave (eGFR < 30 ml/min) la dose degli oppioidi deve essere corretta o preferito l'uso di buprenorfina TTS</p> <p>dolore episodico intenso:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fentanyl transmucosale, ▪ morfina (o altri oppioidi) IR per os e/o morfina sc/ev (±farmaci adiuvanti e/o FANS e/o paracetamolo) 	<p>1° scelta: paracetamolo o FANS</p>	
oppioidi	<p>Terapia di mantenimento: Raccom. POSITIVA FORTE per l'uso degli oppioidi (da soli o associati a FANS e/o paracetamolo) in base a valutazione clinica ed intensità del dolore.</p> <p>Oppioidi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Morfina per os (IR o SR) 1° scelta; ▪ in alternativa, gli altri oppioidi[§] ▪ Morfina IR: raccomand. POSITIVA FORTE per il controllo degli episodi di dolore intercorrente. 			<p>2° scelta: oppioidi da soli o associati a analgesici non oppioidi/adiuvanti in caso di non adeguata risposta al trattamento di 1° scelta</p>	n.c.

Classi di farmaci o singoli p.a.	LG WHO rev 2019	LG ESMO 2018	LG AIOM 2018	LG ASCO 2016 (survivors)	LG ASCO 2014 (Dolore neuropatico da chemioterapia)
Terapia adiuvante					
Antidepressivi triciclici (TCA) e SNRI	in add on a oppioidi + FANS e/o paracetamolo in pz con dolore neuropatico correlato alla neoplasia non adeguatamente controllato PARERE DEL PANEL	I TCA (fino a 75 mg/die) e i gabapentinoidi sono FORTEMENTE RACCOMANDATI in monoterapia per il dolore neuropatico nei pz. oncologici	Sono raccomandati, nonostante prove di bassa qualità, nel dolore misto con componente neuropatica	Raccomandati nel dolore neuropatico	Duloxetina Farmaco di scelta
					TCA possono essere considerati dopo aver informato il paziente dei benefici, dei rischi, delle scarse prove di efficacia e dei costi, tenendo conto delle sue preferenze
antiepilettici	Add on (da valutare caso per caso) nei pz con dolore neuropatico correlato alla neoplasia o con EA gravi/ difficilmente controllabili da altri farmaci PARERE DEL PANEL		Il Gabapentin (unico farmaco ad avere prove di qualità moderata) è raccomandato nel dolore misto con componente neuropatica	I Gabapentinoidi sono raccomandati nel dolore misto con componente neuropatica.	Gabapentin può essere considerato, in pz. selezionati, solo dopo averli informati dei benefici, rischi e delle scarse prove di efficacia disponibili.
corticosteroidi sistemici	Raccom. POSITIVA FORTE come terapia add on agli oppioidi nei pz. con dolore neuropatico da metastasi ossee e dolore viscerale non adeguatamente controllato; <i>sono da somministrare per il più breve tempo possibile, privilegiando i p.a. con minori effetti mineralcorticoidi</i>	Raccomandati nelle metastasi ossee per <u>breve periodo di tempo</u> (titolazione della dose nell'arco di 2 settimane)	Non dovrebbero essere presi in considerazione per il controllo del dolore cronico, a meno che non ci si attenda un effetto antalgico secondario all'azione antiflogistica ed antiedemigena	Non raccomandati a lungo termine col fine di controllare il dolore cronico	n.c.
cannabinoidi	n.c.	Sono necessari ulteriori dati per stabilire efficacia e dosaggio ottimale delle diverse terapie a base di cannabis	La LG li prende in considerazione, senza formulare alcuna raccomandazione	Non raccomandati come 1° scelta: possibile ruolo nel dolore refrattario	n.c.
ketamina	n.c.	Non raccomandato l'uso routinario nel trattam. <i>add on</i> del dolore neuropatico refrattario (mancanza di prove)	Nel dolore refrattario, non dovrebbe essere utilizzata come adiuvante della morfina	n.c.	n.c.

Classi di farmaci o singoli p.a.	LG WHO rev 2019	LG ESMO 2018	LG AIOM 2018	LG ASCO 2016 (survivors)	LG ASCO 2014 (Dolore neuropatico da chemioterapia)
Dolore osseo					
denosumab	n.c.	Denosumab è una alternativa ai BP nei pz con metastasi ossee da tumori solidi o mieloma	La LG non formula alcuna raccomandazione	n.c.	n.c.
Bifosfonati (BP)	Raccomandazione POSITIVA FORTE per l'uso dei BP nella prevenzione e trattamento del dolore osseo nei pazienti con metastasi ossee	Possono essere considerati nel trattamento delle metastasi ossee in pz con buona prognosi, soprattutto quando il dolore non è localizzato o la radioterapia non è prontamente accessibile.	Possono essere utilizzati come farmaci adiuvanti nel dolore da metastasi ossee	n.c.	n.c.

* precedente versione, rispetto a quella attualmente pubblicata che ne rappresenta l'aggiornamento

[§]la disponibilità di oppioidi alternativi permette di scegliere l'opzione con il miglior rapporto tra efficacia e tollerabilità

SNRI = inibitori selettivi del reuptake della serotonina e della noradrenalina

n.c. = non considerato dalla LG

Farmaci adiuvanti = farmaci non analgesici che possono contribuire alla riduzione del dolore

EA = Eventi Avversi

Commento del GdL sulla terapia del dolore cronico oncologico:

Il GdL concorda con le raccomandazioni sulla terapia farmacologica del dolore oncologico riportate nelle LG WHO e riprese nelle LG ESMO e AIOM, dove viene ribadito che il trattamento farmacologico va supportato da un percorso strutturato di cure palliative (vedi DGR n. 560 del 18.05.2015).

Rispetto all'uso di:

- oppioidi: la morfina rimane ad oggi il farmaco di riferimento. La disponibilità di più principi attivi consente di individuare quello più appropriato per il singolo paziente;
- gabapentinoidi: possono essere considerati caso per caso nei pazienti che non ottengono un controllo adeguato della componente neuropatica del dolore;
- corticosteroidi: concorda che andrebbero utilizzati per il periodo più breve possibile, privilegiando quelli con il minor effetto mineralcorticoide. Tuttavia, in caso di patologie specifiche quali neoplasie primitive cerebrali e metastasi cerebrali, la terapia antiedemigena acquisisce una specifica valenza analgesica da utilizzare già nelle prime fasi del trattamento della cefalea riferita a ipertensione endocranica da lesione neoplastica;
- cannabinoidi: sono necessari ulteriori studi per stabilire efficacia e dosaggio ottimale delle diverse preparazioni a base di cannabis nel trattamento del dolore oncologico. Non sono da considerare farmaci di 1° linea ma potrebbero avere un ruolo come adiuvanti nel dolore refrattario.

Il GdL ritiene, inoltre, che la comunicazione dell'inizio della terapia con oppioidi debba essere:

- accompagnata da una valutazione/analisi del livello di consapevolezza/percorso di accettazione della malattia da parte della persona malata (compliance della persona malata alla terapia) e del *caregiver* (compliance alla terapia di tutta la famiglia);
- preceduta da un'empatica e onesta comunicazione relativamente alla classe a cui appartiene il principio attivo proposto;
- seguita da una verifica del livello di recepimento dell'informazione ricevuta;
- verificata periodicamente nella sua efficacia;

Il GdL ritiene, per il principio di giustizia distributiva dell'Etica Medica, che, a parità di efficacia e sicurezza, debba essere considerato il farmaco oppioide che presenta il minor costo per giornata di terapia, previa condivisione con il paziente.

Bibliografia

- [ACP LBP 2017] Qaseem A et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166:514-30.
- [ASCO 2014] Hershman DL et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32:1941-67.
- [ASCO 2016] Paice JA et al. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34:3325-45.
- [AIOM 2018] Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee Guida. Terapia del dolore in oncologia. Edizione 2018, aggiornamento ottobre 2018.
- [CanPain SCI 2016] Guy SD et al. The CanPain SCI Clinical Practice Guidelines for Rehabilitation Management of Neuropathic Pain after Spinal Cord: Recommendations for treatment. *Spinal Cord* 2016; 54: S14–S23.
- [CPS NP 2014] Moulin DE et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2014; 19:328-35.
- [ESMO 2018] Fallon M et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2018; 29 (Supplement 4): iv166-iv191.
- [EULAR 2017] Macfarlane GJ et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:318–28.
- [Feldman EL et al. 2018] Feldman EL et al. Epidemiology and classification of diabetic neuropathy. In: UpToDate last update may 2018. [accesso: agosto 2019]
- [Gialloreti et al 2010] Gialloreti L et al. Epidemiology and economic burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: a retrospective, population-based study. *BMC Infect Dis* 2010; 10:230.
- [IASP 2019] Treede RD et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 2019; 160:19-27.
- [ICSI CP 2017] Hooten M et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Pain: Assessment, Non-Opioid Treatment Approaches and Opioid Management. Updated August 2017, 8th ed.
- [ISTAT 2017] ISTAT indagine multiscopo sulle famiglie “Aspetti della vita quotidiana” (2017), <http://dati.istat.it/> [accesso: agosto 2019]
- [Linee di indirizzo RER Fibromialgia 2018] Gruppo multidisciplinare regionale. “Linee di Indirizzo per la diagnosi e il trattamento della Fibromialgia”. Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare, Regione Emilia-Romagna 2018. <http://salute.regione.emilia-romagna.it/news/regione/linee-di-indirizzo-regionali-per-la-diagnosi-e-trattamento-fibromialgia>. [accesso: agosto 2019]
- [Manzoni et al 2005] Manzoni G, Torelli P. Epidemiology of typical and atypical craniofacial neuralgias. *Neurol Sci* 2005;26 Suppl 2: s65-7.
- [NeuPSIG NP 2015] Finnerup NB et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol* 2015; 14:162-73.

[NICE LBP 2016] Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE guideline. [nice.org.uk/guidance/ng59](https://www.nice.org.uk/guidance/ng59) [accesso: agosto 2019]

[NICE NP 2019] Neuropathic pain in adults: pharmacological management in nonspecialist settings. Clinical guideline. [nice.org.uk/guidance/cg173](https://www.nice.org.uk/guidance/cg173) ultimo update: luglio 2019 [accesso: agosto 2019]

[NICE OA 2014] Osteoarthritis: care and management. Clinical guideline. [nice.org.uk/guidance/cg177](https://www.nice.org.uk/guidance/cg177). [accesso: agosto 2019]

[RCP CRPS 2018] Goebel A et al. Complex regional pain syndrome in adults: UK guidelines for diagnosis, referral and management in primary and secondary care. London: RCP, 2018. <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/complex-regional-pain-syndrome-adults> [accesso: agosto 2019]

[SIGN CP 2013] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of chronic pain. A national clinical guideline, December 2013. <https://www.sign.ac.uk/sign-136-management-of-chronic-pain.html> [accesso: agosto 2019]

[WHO 2019] WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. World Health Organization, jan 2019. <https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-guidelines/en/> [accesso: agosto 2019]

[Ziegler et al. 2011] Ziegler D et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diabetes Rev* 2011; 7:208-20.

Allegato 1. Trattamento del dolore cronico nei pazienti con IRC o in dialisi

Premessa

Secondo quanto pubblicato in letteratura oltre il 60% dei pazienti con IRC avanzata presenta dolore acuto e cronico, con intensità da moderata a grave in oltre la metà dei casi. Cause comuni di dolore nei pazienti dializzati includono dolore muscoloscheletrico (63% dei casi) e neuropatico (14%-35% dei pazienti), o il dolore acuto correlato alla procedura (incannulamento dell'accesso vascolare, riportato nel 13% circa dei pazienti). Il trattamento farmacologico del dolore nei pazienti con Insufficienza Renale (IR) è limitato dal rischio di possibili eventi avversi dovuti alla tossicità o ad un iperaccumulo dei farmaci o dei relativi metaboliti.

Non sono disponibili Linee guida che riguardino specificamente il trattamento del dolore cronico nel paziente con IRC avanzata o in dialisi.

In generale, è condiviso un approccio alla valutazione ed al trattamento del dolore analogo a quello del paziente senza insufficienza renale: ai pazienti nefropatici si applicano, di conseguenza, le stesse raccomandazioni che si applicano alla popolazione generale, individuando però nell'ambito dei farmaci raccomandati quelli che presentano caratteristiche tali da poter essere utilizzati in questo setting di pazienti, sulla base dei seguenti elementi:

- metabolizzazione e quota di eliminazione renale;
- potenziale tossicità diretta sul rene, legata al meccanismo d'azione;
- dializzabilità (che influenza la necessità o meno di somministrare dosi aggiuntive a fine dialisi);
- posologia, controindicazioni e avvertenze riportate in RCP per l'uso nei pazienti con IR.

Tenuto conto di quanto sopra riportato, per i principali farmaci considerati in questo documento si riporta di seguito una sintesi tabellare delle informazioni disponibili rispetto all'impiego nei pazienti con IR cronica.

Ai fini dell'elaborazione delle Tabelle sono state considerate:

- le RCP dei singoli prodotti. In particolare, sono state consultate le sezioni:
 - o 4.2 Posologia e modo di somministrazione
 - o 4.3 Controindicazioni
 - o 4.4 Avvertenze e opportune precauzioni di impiego
 - o 5.2 Proprietà farmacocinetiche;
- quando sono disponibili farmaci (specialità/farmaci equivalenti) rimborsati dal SSN per il trattamento del dolore secondo Nota AIFA 66, ai fini della compilazione delle Tabelle, sono stati considerati solo tali prodotti;
- sono stati, inoltre, consultati specifici riferimenti bibliografici (vedi Bibliografia dell'Allegato)

a. Analgesici non oppioidi

- Paracetamolo

Principali informazioni generali sulla farmacocinetica	metabolismo epatico , con formazione di glicuroconiugati e sulfoconiugati inattivi; una quota < 4% viene convertita, per intervento del citocromo P450, in un metabolita, successivamente inattivato per coniugazione con glutatione. eliminazione: renale (circa 60-80% viene escreto nelle urine come glicuronoconiugati; il 20-30% come sulfoconiugati e meno del 5% in forma immodificata)			
Uso nella IR	sì			
Posologia nella IR	IR lieve eGFR 80-50 ml/min	IR moderata eGFR 50-30 ml/min	IR grave eGFR < 30 ml/min	ESRD e dialisi
Gli RCP dei prodotti disponibili in commercio non sono omogenei. Dove riportata, la posologia nella IRC prevede un distanziamento delle somministrazioni di <u>almeno 8 ore</u> per i pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 10 ml/min). Vale la regola, come per tutti i pazienti, di non superare i 3 g di paracetamolo al giorno. Il paracetamolo e i suoi metaboliti sono rimossi in modo efficace dall'emodialisi (HD).				

- FANS/COXIB sistemici

FANS e COXIB possiedono un'efficacia analgesica sovrapponibile per dosi equivalenti, un diverso profilo di tossicità gastrica (più favorevole per i COXIB) ma analoga tossicità renale. In particolare, nei pazienti con ridotta funzione renale residua l'inibizione della sintesi delle prostaglandine (PG) ad opera di questi farmaci può far venir meno l'effetto compensatorio nel mantenimento della perfusione renale dipendente dalle PG e quindi indurre insufficienza renale acuta o progressione di IRC. I FANS/COXIB, inoltre, possono indurre danno renale anche attraverso altre vie patogenetiche di tipo idiosincrasico (nefrite interstiziale acuta o glomerulo nefriti). Occorre, inoltre, considerare che questi farmaci, nelle persone con IRC, possono causare ritenzione idrica, iposodiemia, iperpotassiemia e aggravamento dell'ipertensione. Tutta la letteratura considerata in questo documento raccomanda un'attenta valutazione delle comorbidità del paziente (insufficienza cardiaca congestizia, sindrome nefrosica, cirrosi, ipertensione arteriosa, diabete, età avanzata, stato di idratazione, concomitante uso di ACE-I, ARBs o diuretici) prima di prescrivere questi farmaci per l'uso prolungato ed una rivalutazione periodica del quadro del paziente.

Gli RCP dei farmaci a base di FANS/COXIB sono concordi nel riportare l'insufficienza renale grave (GFR < 20-30 ml/min.) tra le controindicazioni all'uso di questi farmaci, mentre nei pazienti con IR lieve o moderata, riportano che il **dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile**, la **durata della terapia deve essere la più breve necessaria** a controllare i sintomi e la **funzione renale deve essere monitorata**.

Il Gruppo di Lavoro ritiene, tuttavia, che l'uso dei FANS/COXIB nei pazienti in emodialisi ed anurici non rappresenti una controindicazione assoluta, mentre ritiene che la dialisi con una diuresi conservata e l'insufficienza renale in stadio 5 rappresentino una controindicazione assoluta. E', comunque, sempre necessario fare attenzione ad un possibile rischio di sanguinamento dal tratto gastroenterico e di iperpotassiemia. L'utilizzo deve avvenire alla minima dose efficace e per il tempo più breve possibile.

Si sottolinea, inoltre, che il ketoprofene nei pazienti in dialisi utilizzato a dosi ripetute può dare luogo ad accumulo patologico.

Principali informazioni generali sulla farmacocinetica	Alcuni p.a. sono metabolizzati a livello epatico, altri sono escreti immutati. Fare riferimento all'RCP dei singoli prodotti. La via principale di eliminazione è rappresentata da quella renale.			
Uso nella IR	è condizionato dalla gravità della IR (vedi sopra)			
Posologia nella IR:	IR lieve eGFR 80-50 ml/min	IR moderata eGFR 50-30 ml/min	IR grave eGFR < 30 ml/min	ESRD e dialisi
	Per il tempo più breve* possibile ed alla dose minima efficace*		no	vedi sopra

* nei pazienti con eGFR tra 50 e 30 mL/min la durata dovrebbe essere < di 5 giorni e si dovrebbero utilizzare dosi ridotte per i seguenti p.a diclofenac, ketorolac (per via orale; per quanto riguarda la formulazione parenterale, la durata del trattamento non può superare i 2 giorni a prescindere dalla funzione renale a causa del rischio di gastrolesività), naprossene, ketoprofene, flurbiprofene, fenoprofene. Il piroxicam in tale scenario non dovrebbe essere utilizzato. Anche per celecoxib in RCP sono indicate dosi ridotte di farmaco e si raccomanda di utilizzarlo con cautela nei pazienti con IR lieve/moderata.

- FANS topici

I prodotti topici a base di FANS (cerotti, gel) rilasciano il principio attivo localmente. Per la modalità di somministrazione (topica) ed il fatto che questi prodotti trovano indicazione nel trattamento della sintomatologia dolorosa localizzata, le concentrazioni raggiunte nel sangue sono molto inferiori rispetto ai prodotti per uso sistemico. La insufficienza renale, anche grave non viene riportata tra le controindicazioni in RCP.

Principali informazioni generali sulla farmacocinetica	Come il corrispondente prodotto per uso sistemico			
Uso nella IR	sì			
Posologia nella IR	IR lieve eGFR 80-50 ml/min	IR moderata eGFR 50-30 ml/min	IR grave eGFR < 30 ml/min	ESRD e dialisi
	nessuna modifica della posologia			

- Capsaicina TTS 8%°

Principali informazioni generali sulla farmacocinetica	Su pazienti trattati per 60 e 90 minuti i livelli di capsaicina nel plasma arrivano al picco circa 20 minuti dopo aver tolto il cerotto e scendono molto rapidamente, con un'emivita di eliminazione media di circa 130 minuti. L'esposizione dipende dalla superficie corporea coperta dal cerotto. Una applicazione superiore a 0,12 mg/kg non è consentita in quanto può causare un'esposizione superiore a quella accettabile. Il numero massimo di applicazioni annuali è di 4 cerotti.			
Uso nella IR	sì			
Posologia nella IR	IR lieve eGFR 80-50 ml/min	IR moderata eGFR 50-30 ml/min	IR grave eGFR <30 ml/min	ESRD e dialisi
	nessuna modifica della posologia			

°Da RCP, per i pazienti con ipertensione instabile o mal controllata oppure con una storia di malattie cardiovascolari, prima di iniziare il trattamento con Capsaicina TTS è necessario tenere conto del rischio di eventi cardiovascolari indesiderati a causa del potenziale stress della procedura. Si deve prestare particolare attenzione ai pazienti diabetici con comorbidità come malattia coronarica, ipertensione e neuropatia autonoma cardiovascolare.

- Lidocaina TTS 5%§

Principali informazioni generali sulla farmacocinetica	metabolismo: epatico; eliminazione: renale			
Uso nella IR	sì			
Posologia nella IR	IR lieve eGFR 80-50 ml/min	IR moderata eGFR 50-30 ml/min	IR grave eGFR <30 ml/min	ESRD e dialisi
	nessuna modifica della posologia		usare con cautela	n.d.

§ un'associazione di lidocaina 2,5% e prilocaina 2,5% per uso topico viene frequentemente utilizzata per alleviare il dolore acuto da incannulamento dei vasi.

b. Oppioidi

L'utilizzo degli oppioidi nel trattamento del dolore cronico riveste particolare criticità nei pazienti con IRC. Molti di questi farmaci e dei loro metaboliti attivi vengono escreti per via renale ed è possibile, di conseguenza, che si verifichi accumulo, con potenziale tossicità. Dal punto di vista pratico aggiustamenti della posologia possono rendersi necessari per le molecole la cui eliminazione dipende esclusivamente dal rene, quando i valori di filtrato scendono al di sotto di 50 ml/min.

Nei pazienti in dialisi, inoltre, occorre considerare la scelta del principio/i attivo/i, la posologia e il timing delle somministrazioni rispetto alla seduta dialitica, le caratteristiche delle molecole disponibili, in particolare per quanto riguarda la metabolizzazione, il legame alle proteine plasmatiche e la dializzabilità.

Le scelte terapeutiche devono avvenire di concerto tra il medico nefrologo ed il medico analgesico e, ove non vi fosse un team strutturato che segue il paziente nella sua complessità, è necessario che il centro ove il paziente esegue la dialisi si accordi con il medico algologo in modo da ottimizzare la terapia del dolore, al fine di preservarne l'efficacia e ridurre i rischi di tossicità.

Di seguito si riporta una sintesi per i principali p.a. citati nelle raccomandazioni delle Linee Guida:

Tramadol (IR e ER)

Principali informazioni generali sulla farmacocinetica	E' un oppioide minore di sintesi, agonista debole del recettori mu degli oppioidi e inibitore della ricaptazione di noradrenalina e serotonina. Il farmaco è soggetto a primo passaggio epatico (fino a max 30%). Metabolismo: epatico (citocromo P450), con formazione di metaboliti attivi. Eliminazione: quasi completamente per via renale (90%), sia per tramadol che per i suoi metaboliti.			
Uso nella IR	sì			
Posologia nella IR	IR lieve eGFR 80-50 ml/min	IR moderata eGFR 50-30 ml/min	IR grave eGFR <30 ml/min	ESRD e dialisi
	secondo RCP, nei pazienti con insufficienza renale e/o epatica l'eliminazione di tramadol è ritardata. In questi pazienti occorre valutare attentamente un			

	<p>prolungamento degli intervalli di somministrazione e/o la riduzione della dose (in dialisi la dose max è di 50 mg ogni 12 hr). Le formulazioni a rilascio prolungato non sono raccomandate nella IR grave.</p> <p>L'RCP dei prodotti a base di tramadolo, si specifica che il tramadolo viene eliminato solo in piccola parte con l'emodialisi o l'emofiltrazione; tale affermazione non è condivisa da tutti gli Autori che hanno affrontato tale argomento (vedi Coluzzi 2020). E' quindi da valutare l'opportunità di somministrare una dose aggiuntiva al termine della dialisi.</p>
--	---

Codeina[^]

[^]in Italia, per l'uso nell'analgesia è disponibile solo in associazione preconstituita con paracetamolo o FANS (ibuprofene). La codeina da sola, disponibile in gocce, sciroppo o supposte, come antitussivo non è raccomandata nei pazienti in dialisi.

Principali informazioni generali sulla farmacocinetica	<p>E' un pro farmaco, classificato come oppiaceo minore.</p> <p>Metabolismo: epatico, principalmente mediante glicuroconiugazione e, come via metabolica minore, per O-demetilazione catalizzata dall'enzima CYP2D6. Viene convertita in morfina, a cui si deve l'effetto analgesico. Nei metabolizzatori ultra-rapidi (5,5% circa della popolazione europea) si possono realizzare concentrazioni più alte di morfina nel sangue rispetto alla popolazione generale con conseguente aumento del rischio di reazioni avverse anche alla posologia abituale. In particolare nei pazienti metabolizzatori ultra-rapidi con insufficienza renale si può verificare un aumento della concentrazione del metabolita attivo M-6-gluconide.</p>			
Uso nella IR	sì			
Posologia nella IR	IR lieve eGFR 80-50 ml/min	IR moderata eGFR 50-30 ml/min	IR grave eGFR <30 ml/min	ESRD e dialisi
	<p>secondo RCP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - per le associazioni preconstituite con paracetamolo è previsto un distanziamento delle somministrazioni di <u>almeno 8 ore</u> per i pazienti con insufficienza renale grave - per l'associazione preconstituita con ibuprofene è previsto che nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata sia utilizzata la dose minima efficace, monitorando la funzionalità renale. <p>Vedi sopra per quanto riguarda l'approfondimento sull'uso dei FANS nei pazienti con IR.</p>			

Buprenorfina (sublinguale e cerotti)

Principali informazioni generali sulla farmacocinetica^o	<p>Oppioide maggiore di sintesi, agonista parziale dei recettori mu e antagonista dei recettori k degli oppiacei.</p> <p>Metabolismo: epatico (citocromo P450 e UGT1A1/1A3), con formazione di un ± metabolita attivo (nor-buprenorfina, eliminata come gluconide) e di uno inattivo (3O-gluconide)</p> <p>Eliminazione: prevalentemente per via biliare ed in parte renale (metaboliti idrosolubili).</p> <p>Nell'uso prolungato può accumularsi.</p> <p>La concentrazione plasmatica si riduce mediamente del 50% dopo 30 h dalla rimozione del cerotto.</p>			
Uso nella IR	sì			
Posologia nella IR	IR lieve eGFR 80-50 ml/min	IR moderata eGFR 50-30 ml/min	IR grave eGFR <30 ml/min	ESRD e dialisi
	<p>Non è dializzabile e l'effetto analgesico rimane stabile durante le ore di dialisi.</p> <p>cerotti: secondo RCP, nei pazienti con insufficienza renale non è necessario alcun aggiustamento della posologia.</p> <p>sublinguale: la IR grave è riportata tra le controindicazioni, anche per il possibile accumulo dei metaboliti attivi.</p> <p>Nel paziente in trattamento dialitico alla formulazione sublinguale è preferibile la transdermica che comporta un lento rilascio del p.a. riducendo il rischio di picchi plasmatici.</p>			

Morfina

Principali informazioni generali sulla farmacocinetica	<p>Oppiaceo maggiore, agonista forte dei recettori mu.</p> <p>La morfina orale ha una biodisponibilità relativamente bassa con un'ampia variabilità interindividuale (dal 20 al 65%): è pertanto necessaria la titolazione della dose.</p> <p>Metabolismo: epatico, principalmente per coniugazione con l'acido glucuronico (M-3-glicuronide inattivo, e (M-6-glicuronide) metabolita attivo.</p> <p>Eliminazione: la via principale di eliminazione è quella renale; circa il 7-10% è eliminato per via fecale.</p> <p>La morfina coniugata, escreta con la bile, può essere idrolizzata e riassorbita a livello intestinale (ricircolo entero-epatico).</p> <p>Nei pazienti con IR, il metabolita attivo (M-6-glicuronide) può accumularsi, rendendosi responsabile di neurotossicità (miocloni, delirio, ecc.).</p>			
Uso nella IR	sì			
Posologia nella IR	IR lieve eGFR 80-50 ml/min	IR moderata eGFR 50-30 ml/min	IR grave eGFR <30 ml/min	ESRD e dialisi
	<p>L'RCP delle gocce, dei flaconcini monodose e dello sciroppo di morfina a rilascio immediato non riporta la posologia nella IR.</p> <p>Gli RCP dei prodotti a base di morfina RP non prevedono aggiustamenti della posologia e non riportano avvertenze né controindicazioni rispetto all'uso in pazienti con IR. E' segnalato tuttavia al punto 5.2 (Proprietà farmacocinetiche) un potenziale rischio di accumulo dei metaboliti con aumento sia degli effetti terapeutici che degli eventi avversi.</p> <p>L'RCP della morfina soluzione iniettabile raccomanda una riduzione del dosaggio del 25% nei pazienti con VFG 10-50 ml/min e prevede che la dose sia ridotta del 50% nei pazienti con VFG < 10 ml/min.</p> <p>La morfina e i metaboliti attivi sono dializzabili.</p> <p>Secondo alcuni Autori, la morfina non dovrebbe essere somministrata nei pazienti con IRC avanzata e in dialisi (Coluzzi 2020, Owsiany 2019; Coluzzi 2018).</p>			

Ossicodone (os e parenterale)

Principali informazioni generali sulla farmacocinetica	<p>Oppioide maggiore di sintesi, derivato dalla tebaina. Agonista forte dei recettori mu ed agonista debole dei recettori K degli oppioidi.</p> <p>Metabolismo: principalmente epatico, attraverso il sistema del citocromo P450, a nor-ossicodone e ossimorfone (metabolita attivo, prodotto in modeste quantità), nonché a diversi coniugati glucuronidi, metaboliti attivi che si possono accumulare in caso di IR.</p> <p>Eliminazione: per via renale e fecale.</p>			
Uso nella IR	sì			
Posologia nella IR	IR lieve eGFR 80-50 ml/min	IR moderata eGFR 50-30 ml/min	IR grave eGFR <30 ml/min	ESRD e dialisi
	<p>L'RCP, in corso di una ridotta funzione renale, raccomanda di somministrare una dose iniziale ridotta del 50% titolando poi il farmaco fino a raggiungere un adeguato controllo del dolore per il rischio di accumulo del farmaco e dei metaboliti attivi.</p> <p>Nel paziente in dialisi si raccomanda comunque di non superare la dose di 20 mg/die. L'ossicodone è dializzabile, ma non è necessaria la dose aggiuntiva a fine dialisi.</p>			

Idromorfone

Principali informazioni generali sulla farmacocinetica	<p>Oppioide semisintetico agonista forte dei recettori μ.</p> <p>Metabolismo: principalmente epatico, per glucuronidazione. Il metabolita principale è l'idromorfone-3-glucuronide privo di attività analgesica ma che, in caso di accumulo, può causare neurotossicità.</p> <p>Eliminazione: renale.</p>			
Uso nella IR	sì			
Posologia nella IR	IR lieve eGFR 80-50 ml/min	IR moderata eGFR 50-30 ml/min	IR grave eGFR <30 ml/min	ESRD e dialisi
	<p>E' previsto che i pazienti affetti da insufficienza renale di grado moderato inizino la terapia con una dose ridotta e vengano attentamente monitorati durante la fase di aggiustamento della dose; per i pazienti con insufficienza renale grave, è raccomandata una dose ridotta e un distanziamento tra le dosi, oltre a un monitoraggio attento durante la terapia di mantenimento.</p> <p>Il farmaco è dializzabile, ma può accumularsi durante l'intervallo interdialitico. Non è necessaria la dose supplementare a fine dialisi.</p>			

Metadone (os e parenterale)

Principali informazioni generali sulla farmacocinetica	<p>Oppioide maggiore di sintesi. Agonista forte dei recettori μ, κ, δ degli oppioidi, antagonista dei recettori NMDA, inibitore della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina.</p> <p>Metabolismo: principalmente epatico, ad opera dell'isoenzima CYP3A4 a metaboliti inattivi rappresentati principalmente da prodotti di N-demetilazione e ciclizzazione.</p> <p>Eliminazione: metadone ed i suoi metaboliti inattivi vengono eliminati prevalentemente per via fecale.</p> <p>Il farmaco ha una cinetica complessa: inizialmente la durata dell'effetto analgesico è di 4-6 ore e l'emivita è di 24 ore, con una variabilità individuale elevata (13-50 ore). Dosi ripetute portano all'accumulo del farmaco ed all'aumento della durata dell'effetto analgesico a 8-12 ore.</p> <p>E' descritto che il farmaco possa prolungare il QT, in particolare se presente in concentrazioni plasmatiche elevate. Si raccomanda, quindi, un controllo elettrocardiografico della durata del QT nei pazienti a rischio di elevate concentrazioni o che presentino condizioni cliniche che predispongano all'allungamento del QT.</p>			
Uso nella IR	sì			
Posologia nella IR	IR lieve eGFR 80-50 ml/min	IR moderata eGFR 50-30 ml/min	IR grave eGFR <30 ml/min	ESRD e dialisi
	<p>Non è previsto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con danno renale lieve o moderato; secondo quanto riportato in RCP il farmaco è controindicato nei pazienti con IR grave per l'alto rischio di accumulo.</p> <p>Non è dializzabile.</p> <p>Secondo alcuni Autori può essere impiegato nei pazienti in dialisi (vedi Coluzzi 2018)</p>			

Fentanyl (oromucosale e patch)

Principali informazioni generali sulla farmacocinetica	<p>Oppioide maggiore di sintesi, agonista forte sui recettori mu. Metabolismo: principalmente epatico, ad opera del CYP3A4, con formazione di metaboliti inattivi. Escrezione: prevalentemente renale, come metaboliti inattivi, meno del 10% è escreto come farmaco inalterato. Circa il 9% della dose è escreto per via fecale, principalmente come metaboliti inattivi. Nell'uso prolungato tende ad accumularsi. La concentrazione plasmatica si riduce del 50% dopo 16 h dalla rimozione del cerotto.</p>			
Uso nella IR	sì			
Posologia nella IR	IR lieve eGFR 80-50 ml/min	IR moderata eGFR 50-30 ml/min	IR grave eGFR <30 ml/min	ESRD e dialisi
<p>Sia per la formulazione oromucosale che per i cerotti, l'RCP raccomanda che il paziente venga attentamente monitorato e la dose sia personalizzata in base alle condizioni cliniche. Per il cerotto: è previsto in RCP che per il trattamento iniziale sia considerata solo la dose di 12 mcg/h. Scarsamente dializzabile. Al termine della seduta dialitica può rendersi necessaria una supplementazione di oppiaceo (es. morfina). Nei pazienti con IR in stadio 5 e in quelli in dialisi si dovrebbe somministrare una dose ridotta del 50%.</p>				

Tapentadolo (os)

Principali informazioni generali sulla farmacocinetica	<p>Oppioide maggiore di sintesi, agonista forte sui recettori mu degli oppioidi e inibitore della ricaptazione della noradrenalina. Metabolismo: epatico, principalmente per coniugazione o attraverso i citocromi UGT, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6. Nessuno dei metaboliti contribuisce all'attività analgesica. Eliminazione: renale; circa il 70% della dose è escreto nelle urine come forme coniugate (55% come glucuronide e 15% come solfato). Il 3% della sostanza attiva è escreto nelle urine inalterato.</p>			
Uso nella IR	sì			
Posologia nella IR	IR lieve eGFR 80-50 ml/min	IR moderata eGFR 50-30 ml/min	IR grave eGFR <30 ml/min	ESRD e dialisi
<p>Secondo quanto riportato in RCP non è previsto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con danno renale lieve o moderato, mentre non è raccomandato l'uso nei pazienti con IR grave per l'assenza di dati.</p>				

c. Anticonvulsivanti

Tra gli anticonvulsivanti i gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) sono raccomandati, dalle principali LG, come farmaci di scelta per il dolore neuropatico. Sia gabapentin che pregabalin possono essere utilizzati a qualunque stadio dell'IR, aggiustando la posologia in funzione dei valori di filtrato.

Gabapentinoidi:

Gabapentin

Principali informazioni generali sulla farmacocinetica °	Analogo dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA). Metabolismo: non è metabolizzato. Escrezione: esclusivamente renale come farmaco inalterato, la clearance è direttamente proporzionale a quella della creatinina. Nell'IR grave o in assenza di dialisi, l'emivita può arrivare a 132 hr.			
Uso nella IR°	sì			
Posologia nella IR:	IR lieve eGFR 80-50 ml/min	IR moderata eGFR 50-30 ml/min	IR grave eGFR <30 ml/min	ESRD e dialisi
	<p>È opportuno iniziare con la dose più bassa possibile, aumentando di 100 mg ogni 1-2 settimane e monitorando eventuali alterazioni dello stato di coscienza.</p> <p>E' utilizzabile in qualunque stadio della insufficienza renale, inclusa la dialisi con il seguente range posologico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ClCr tra 50 e 79 ml/min: dosaggio totale giornaliero tra 600 mg e 1.800 mg - ClCr tra 30 e 49 ml/min: dosaggio totale giornaliero tra 300 mg e 900 mg - ClCr tra 15 e 29 ml/min: dosaggio totale giornaliero tra 300 mg e 600 mg - ClCr <15 ml/min: dosaggio totale max tra 300 mg a giorni alterni e 300 mg/die. <p>Nei pazienti in HD può essere sufficiente anche 1 sola assunzione la sera del giorno di dialisi.</p> <p>Il gabapentin è rimosso completamente dall'emodialisi e in buona parte anche dalla dialisi peritoneale (DP), anche se più lentamente; per i pazienti in emodialisi si deve considerare l'assunzione di una dose aggiuntiva di 100-200 mg dopo ogni seduta di HD della durata di almeno 4h.</p>			

Pregabalin

Principali informazioni generali sulla farmacocinetica °	Analogo del GABA. Metabolismo: non è metabolizzato. Escrezione: esclusivamente renale come farmaco inalterato, la clearance è direttamente proporzionale a quella della creatinina.			
Uso nella IR°	sì			
Posologia nella IR:	IR lieve eGFR 80-50 ml/min	IR moderata eGFR 50-30 ml/min	IR grave eGFR <30 ml/min	ESRD e dialisi
	<p>È opportuno iniziare con la dose più bassa possibile, aumentando ogni 1-2 settimane e monitorando eventuali alterazioni dello stato di coscienza.</p> <p>E' utilizzabile in qualunque stadio della insufficienza renale, inclusa la dialisi con il seguente range posologico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ClCr tra 30 e 60 ml/min: dose iniziale 75 mg/die, dose max 300mg/die (in 2 o 3 somministrazioni) - ClCr tra 15 e 30 ml/min: dose iniziale 25-50 mg/die, dose max 150mg/die (in 1 o 2 somministrazioni) - ClCr <15 ml/min: dose iniziale 25 mg/die, dose max 75mg/die (SID) <p>Il pregabalin è rimosso al 50% dopo una seduta di HD della durata di 4 hr; per i pazienti in emodialisi è prevista l'assunzione di una dose aggiuntiva dopo ogni seduta.</p>			

Carbamazepina

Principali informazioni generali sulla farmacocinetica °	<p>Farmaco appartenente alla famiglia delle carbossamidi. Stabilizza le membrane cellulari attraverso il blocco pre-sinaptico dei canali del sodio che, abbassando il livello di glutammato, dopamina e noradrenalina circolante, riducono l'eccitabilità neuronale.</p> <p>Metabolismo: epatico ad opera degli enzimi microsomiali (principalmente CYP3A4 e UGT2B7) con formazione di glucuroconiugati inattivi.</p> <p>Eliminazione: circa il 72% è escreto nelle urine ed il 28% nelle feci. Nelle urine, circa il 2% della dose è sotto forma di sostanza immodificata e circa l'1% sotto forma del metabolita attivo 10,11-epossido.</p>			
Uso nella IR°	sì			
Posologia nella IR:	IR lieve eGFR 80-50 ml/min	IR moderata eGFR 50-30 ml/min	IR grave eGFR <30 ml/min	ESRD e dialisi
	<p>L'RCP riporta che non ci sono dati sull'uso del farmaco in pazienti con insufficienza renale.</p> <p>Secondo quanto riportato da alcuni Autori (vedi Bansal et al. 2015), poiché la via principale di metabolizzazione ed inattivazione è epatica, non sono previsti aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza renale grave o ESRD. Una quota variabile ma rilevante del farmaco viene rimossa dalla HD.</p>			

d. Antidepressivi con indicazione registrata nel trattamento del dolore neuropatico

Amitriptilina

Principali informazioni generali sulla farmacocinetica	<p>Antidepressivo triciclico – inibitore della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina, antagonista dei recettori del 5-idrossitriptofano, del recettore adrenergico e del recettore muscarinico</p> <p>Metabolismo: epatico ad opera degli enzimi microsomiali. Degli 8 metaboliti identificati (derivati demetilati, idrossilati, coniugati o N-ossidati), il metabolita demetilato, la nortriptilina, è l'unico farmacologicamente attivo.</p> <p>Eliminazione: il 95% circa della dose somministrata viene eliminato per via renale e tale processo (pH dipendente) è più rapido in urina acida.</p>			
Uso nella IR	sì			
Posologia nella IR	IR lieve eGFR 80-50 ml/min	IR moderata eGFR 50-30 ml/min	IR grave eGFR <30 ml/min	ESRD e dialisi
	<p>L'RCP non riporta indicazioni rispetto alla necessità di modificare la posologia nei pazienti con IR.</p> <p>Non è dializzabile (sia HD, sia DP). Anche se non è necessaria una riduzione della posologia di mantenimento, è opportuno iniziare con una dose di 12,5-25 mg alla sera per evitare effetti anticolinergici. Da evitare nei pazienti molto anziani.</p>			

Duloxetina

Principali informazioni generali sulla farmacocinetica	<p>Antidepressivo – inibitore della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina (SNRI)</p> <p>Metabolismo: epatico ad opera degli enzimi microsomiali CYP450-2D6 e 1A2 che catalizzano la formazione dei due maggiori metaboliti, il glucuronide coniugato di 4-idrossi duloxetina ed il solfato coniugato del 5-idrossi,6-metossiduloxetina, farmacologicamente inattivi.</p> <p>Eliminazione: principalmente per via renale.</p>			
Uso nella IR	sì			
Posologia nella IR	IR lieve eGFR 80-50 ml/min	IR moderata eGFR 50-30 ml/min	IR grave eGFR <30 ml/min	ESRD e dialisi
	<p>L'RCP riporta che non occorre alcun aggiustamento del dosaggio per valori di filtrato compresi tra 30 ed 80 ml/min, mentre il farmaco è controindicato per valori inferiori a 30 ml/min. Secondo RCP, nei pazienti con patologie renali allo stadio terminale (ESRD) in terapia dialitica i valori della Cmax e dell'AUC di duloxetina risultano 2 volte più elevati rispetto ai soggetti sani.</p>			

Bibliografia

- Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: Are they safe? *Am J Kidney Dis* 2020;76: 546.
- Bansal AD et al. Use of Antiepileptic Drugs in Patients with Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease. *Semin Dial* 2015; 28:404-12.
- Coluzzi F. Assessing and treating Chronic pain in patients with End-Stage Renal Disease. *Drugs* 2018 doi.org/10.1007/s40265-018-0980-9
- Coluzzi F et al. Safe use of opioids in Chronic Kidney Disease and hemodialysis patients: Tips and Tricks for non pain specialists. *Therapeutics and Clinical risk management* 2020;16: 821.
- Davison SN. Clinical pharmacology Considerations in pain management in patients with advanced kidney failure *CJASN* 2019; 14:917.
- De Conno F, et al. A clinical study on the use of codeine, oxycodone, dextropropoxyphene, buprenorphine and pentazocine in cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1991; 6:423-7.
- Inturrisi CE, Hanks G in Doyle D, Hanks GWC, Macdonald N. *Oxford textbook of Palliative Medicine* (pp: 166-82). Oxford University Press, 1997.
- Koncicki HM, Unruh M, Schell JO. Pain management in CKD: A guide for Nephrology providers. *Am J Kidney Dis* 2017; 69:451.
- Koncicki HM, Brennan F, Vinen K, Davison SN. An approach to pain management in End Stage Renal Disease: Considerations for general management and intradialytic symptoms. *Seminars in Dialysis* 2015; 28:384.
- Owsiany MT, Hawley CE, Triantafylidis LK, Paik JM. Opioid management in older adults with Chronic kidney Disease: a review. *Am J Med* 2019; 132:1386.
- Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002. Issue 1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003447>
- Roy PJ, Weltman M, Dember LM, Liebschutz J, Jhamb M. Pain management in patients with chronic kidney disease and end-stage kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020; 29:671.
- Sande TA, Laird BJA, Fallon MT. The use of opioids in cancer patients with renal impairment- a systematic review. *Support Care Cancer* 2017; 25:661.