



Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo La gestione del paziente terminale
Data 19 febbraio 2006 alle 13:00:00
Autore A.Dalla Via

Ressa:
Cosa si intende per cure palliative ?

Dalla Via:

Le cure palliative sono quelle che si attuano per ogni Paziente con prognosi infausta e per il quale non sia più possibile la terapia eziologica della malattia di cui è affetto.

Il loro scopo non è quello di prolungare la vita, mettendo in opera un accanimento terapeutico, ma solo quello di migliorare la qualità della vita residua. Questi concetti non sono di così immediata comprensione; il malato e la famiglia devono esserne convinti, perché non succeda, nelle fasi terminali della vita del Paziente, quando maggiore è la paura per il momento del distacco, il dubbio, l'ansia per la morte, l'angoscia, che compaia il solito parente lontano, inopportuno e saccente, che con poche crudeli infelici frasi mette in crisi malato, medico e familiari, ingenerando sensi di colpa e di inadeguatezza in tutti. Oppure che si decida, negli ultimi giorni, di ospedalizzare un paziente terminale facendolo morire da solo dietro un paravento. La maggior parte di questi Pazienti sono malati oncologici terminali; più raramente si tratta di essere coinvolti nelle fase terminali della vita di soggetti affetti da malattie neurologiche, come la Sclerosi Laterale Amiotrofica o la malattia di Alzheimer., o infettive, come l'AIDS.

Ressa:
Secondo te quali sono gli attori principali in queste situazioni, oltre ovviamente al malato?

Dalla Via:

Il team minimo è costituito dal Medico di famiglia e dall'Infermiere Distrettuale Domiciliare.

Nella maggior parte della realtà nazionale comunque il riferimento rimane ancora il medico di famiglia:

- per il rapporto storico col Paziente
- per il fatto di risiedere nel territorio
- per la ridotta accettazione da parte dei malati, in particolare degli Anziani, di un team multidisciplinare
- per la scarsissima disponibilità di Specialisti Domiciliari sul Territorio Nazionale

Di fatto però le cure palliative sono destinate a fallire rapidamente se non esiste:

- un nucleo familiare adeguato per livelli di comprensione e disponibile durante il giorno
- un familiare leader con attitudine al coordinamento e ad eseguire semplici manovre terapeutiche
- ed una situazione abitativa decorosa

Ressa:
Cosa si può e si deve fare a domicilio?

Dalla Via:

Fanno parte integrante della terapia del malato terminale: la terapia del dolore, la cura dei sintomi, la nutrizione artificiale domiciliare: un cattivo stato nutrizionale peggiora la maggior parte dei sintomi, compreso il dolore. Unica eccezione, forse, quelli della fase preagonica.

Ressa:
Passiamo alla terapia del dolore

Dalla Via:

Per ottenere una buona analgesia nel Paziente dobbiamo tenere presente alcuni semplici concetti.

Il dolore è in modo schematico:

- neuropatico, da lesioni od alterazioni del SNC o SNP
- nocicettivo, da lesione di organi od apparati che attivano nocicettori con S.N. integro

Il dolore neuropatico si caratterizza per sintomi come iperestesia, ipostesia, allodinia, parestesia, ipotrofia. Risponde in modo incompleto ed imprevedibile agli oppiacei. Il dolore nocicettivo viscerale profondo è spesso mal definito ed il Paziente fa fatica a descriverlo, mentre il dolore nocicettivo profondo è localizzato, ben descritto, evocabile con precisione. Rispondono agli oppiacei. La distinzione tra le due tipologie principali del dolore non è immediata: ad esempio, il dolore da metastasi cerebrali è un dolore nocicettivo viscerale profondo legato alla distensione delle meningi, e non un dolore neuropatico, e la morfina non è comunque il farmaco di prima scelta rispetto a cortisonici ed antiedemigeni.

Il dolore da arteriopatia diabetica è misto: coesiste la neuropatia diabetica (dolore neuropatico), che risponde agli antiepilettici, con la necrosi dei tessuti osseo, cutaneo e muscolare (dolore nocicettivo profondo), che richiede l'uso degli oppiacei e di altri presidi.

E' utile per il MMG questa semplificazione, che a molti potrà sembrare inadeguata; ricordiamo però che troppa accademica relega l'Italia al terz'ultimo posto in Europa per prescrizione di oppiacei a scopo analgesico. E quindi, con le dovute eccezioni a cui si cercherà di dare risposta:

dolore neuropatico = adiuvanti
dolore nocicettivo = oppiacei



Ressa:

Qual è l'eziologia del dolore neoplastico?

Dalla Via:

Premesso che non tutte le neoplasie si accompagnano a dolore; nei linfomi, ad esempio, è rarissimo. Schematicamente ti potrei rispondere che :

- Nei 2/3 delle fasi avanzate di malattia è legato alla progressione della neoplasia stessa
- Può essere secondario alla neoplasia: stipsi, decubiti, contratture, linfedema
- Può essere iatrogeno: in particolare cheloidi e mucosità sono presenti in 1/3 dei Pazienti dopo radioterapia o polichemioterapia
- Per dipendere da cause intercorrenti indipendenti dalla malattia neoplastica

Molti farmaci antineoplastici possono determinare neuropatie e conseguente dolore neuropatico: Placitaxel, Cisplatino, Alcaloidi della Vinca, Vinorelbina, Isofosfamida, Methotrexate, Citosina arabinoside, Metronidazolo.

Per queste ragioni è opportuno registrare nel proprio database o nella cartella domiciliare del Paziente lo schema di PCT effettuato, annotando i possibili effetti avversi precoci e tardivi più frequenti dei farmaci usati. Sarà un utile supporto mnemonico per diagnosticare correttamente e trattare poi le sindromi dolorose del Malato terminale.

Ressa:

Poi, ovviamente, c'è la valutazione del dolore.

Dalla Via:

E' il Paziente che stabilisce l'entità del dolore, e nessun altro: non il coniuge, i figli, la badante, la vicina che sa tutto, l'infermiere domiciliare, lo specialista, il parroco, il volontario, l'assistente sociale, lo zio lontano che è arrivato ieri per aiutare e tanto meno lo dovrebbe fare il curante.

Il dolore deve essere caratterizzato e quantificato attraverso metodi il più possibile oggettivi. Può essere utile un acronimo "elettrocardiografico": PQRST.

P Provocative Che cosa lo provoca o lo allevia

Q Qualità Com'è (urente, trafittivo, gravativo, costringitivo, puntorio...)

R Radiation Dove si irradia

S Severity Intensità, valutabile ad esempio con scale visive od analogiche.

T Time Andamento nel tempo

Ressa:

Parlaci un po' del trattamento del dolore

Dalla Via:

La terapia del dolore si basa essenzialmente su:

- a. Terapia di base della malattia, quando possibile.
- b. Farmaci analgesici ed adiuvanti
- c. Metodi d'interruzione delle vie del dolore, di raro utilizzo e di pertinenza specialistica
- d. Modifica dello stile di vita: evitare le attività causa di dolore, come spostamenti incongrui per lavare il Paziente, costringerlo ad usare la comoda invece che fornirgli la padella od il pappagallo, farlo dormire su reti e materassi non adeguati.
- e. Utilizzare mezzi immobilizzanti le articolazioni: splint, tutori e corsetti.

Ressa:

Partirei con la terapia farmacologica

Dalla Via:

Prima di considerare le varie classi terapeutiche, può essere utile ricordare alcuni concetti:

Il medico deve sempre tenere presente che non si deve praticamente mai effettuare terapia analgesica al bisogno; la dose di farmaco necessaria per sedare un dolore già intenso è molto maggiore di una dose somministrata ad orari fissi per prevenire il sintomo.

Molti farmaci utilizzati nelle cure palliative non riportano tra le indicazioni gli usi per cui sono prescritti; non è un valido motivo per non aiutare un Paziente sofferente.

Frequente la somministrazione d'effetti parasimpaticolitici: morfina, antidepressivi, miorilassanti ed antispastici possono essere utili nello stesso Paziente. Stipsi e xerostomia sono forse i problemi più frequenti.

Le linee guida OMS prevedono la nota scala terapeutica:

1. FANS +/- adiuvanti
2. Narcotici deboli + FANS +/- adiuvanti
3. Buprenorfina + FANS +/- adiuvanti
4. Oppioidi maggiori + FANS +/- adiuvanti

Ressa:

Partiamo dagli analgesici

Dalla Via:

I più importanti sono gli oppioidi

Vengono abitualmente distinti in maggiori (morfina, metadone e fentanile) e minori (codeina, tramadolo e destropropofene).



La sostanziale differenza terapeutica tra i due tipi è che gli oppioidi minori, compresa la Buprenorfina, hanno un effetto tetto, cioè all'aumentare della dose non aumenta l'analgesia, al contrario della morfina e degli oppioidi maggiori che mantengono inalterata la loro potenza.

La Codeina è commercializzata associata al Paracetamolo ed il Destropropossifene è disponibile in alcuni paesi Anglosassoni associato all'Ibuprofene.

Un posto a parte merita la Buprenorfina, agonista/antagonista dei recettori per gli oppiacei, recentemente commercializzata anche come sistema transdermico non prescrivibile a carico del SSN, dotata di marcata azione analgesica ma oggetto di dibattito con pareri contrastanti. Ressa:

Credo perché, pur essendo 30 volte più potente della morfina, ha un effetto tetto e poi perché può dare sintomi di astinenza in pazienti trattati in precedenza con altri oppioidi perché li spiazzava bruscamente dai loro recettori.

Dalla Via:

Sono state calcolate per i farmaci della classe le potenze equivalenti vs. morfina:

- Tramadolo: 1:5
- Codeina : 1:10

• Fentanile TTS: mcg/72 ore = dose giornaliera di morfina in mg. : 2.5 – 3.0 Ad esempio, il cerotto di fentanile che rilascia 25 mcg/ora ha la stessa potenza analgesica di 90 mg. di morfina per via orale.

In realtà il rapporto di equivalenza tra fentanile e morfina non è ancora ben stabilito e secondo alcuni si può ricavare dalla formula: dose fentanile in microgrammi x 24 = dose totale di fentanile nelle 24 ore x 0,07 = dose morfina in mg delle 24 ore.

Per esempio:

fentanile 50 mcg x 24 = 1200 mcg x 0,07 = 84 mg di morfina nelle 24 ore.

Il Fentanile ha 24 ore di vuoto terapeutico: in prima giornata è necessario embriacare con morfina.

Il vantaggio del fentanile rispetto alla morfina è soprattutto quello di provocare meno stipsi tant'è che viene da vari autori considerato farmaco di seconda scelta nei pazienti che sviluppano grave stipsi durante trattamento con morfina.

Lo svantaggio del fentanile è legato all'assorbimento variabile per via transdermica per cui è sempre difficile sapere quanto farmaco passi in circolo in quel determinato paziente.

Il Tramadolo va utilizzato con cautela nei soggetti a rischio di crisi convulsive, in particolare se associato ad antipsicotici, antidepressivi, IMAO di 2° generazione, fluorchinolonici.

Ressa:

A proposito del fentanyl ricordo che ci possono essere mancate risposte per un assorbimento alterato (ad es. per il sudore), differenti quote di assorbimento nello stesso individuo da un giorno all'altro e anche differenza di assorbimento tra un paziente e l'altro; per questi motivi spesso il medico non sa quanta dose del farmaco è realmente disponibile. Inoltre dobbiamo ricordare che è possibile l'associazione con la morfina ma non raccomandabile, salvo che un uso saltuario della morfina in paziente in terapia cronica con fentanyl.

Rossi:

Ricordo anche che recentemente (luglio 2005) la FDA, a causa di gravi reazioni di ipoventilazione pericolose per la vita, ha consigliato di usare il fentanyl solo in pazienti che hanno dimostrato di sopportare la morfina e nei quali questa ha fallito (www.fda.gov/cder/foi/label/2005/19813s0391bl.pdf).

Dalla Via:

La morfina è poco prescritta nel nostro Paese, per ragioni storiche e culturali. Nelle Facoltà Mediche, dagli anni 60' agli anni 80' veniva presentata come farmaco cardiovascolare, da utilizzare in caso di edema polmonare od infarto miocardio. Di fatto è il cardine della terapia antalgica del malato terminale.

La terapia s'inizia con una dose di:

- a. 10 – 30 mg. per os nel Paziente in terapia con FANS
- b. 30 – 60 mg. per os nel paziente in terapia con Oppioidi deboli

La dose totale va divisa in due dosi singole ogni 12 ore per le formulazioni a rilascio controllato e in quattro dosi singole, una ogni sei ore, per la formulazione pronta. Passando dalla terapia orale a quella parenterale il rapporto è circa 3:1 (30 mg. p.o. corrispondono a 10 mg. per via parenterale; esiste ovviamente un certo scostamento tra via e.v. e s.c.)

Ressa:

Come dare la morfina?

Dalla Via:

La via orale, da preferire sempre finché possibile; la via sottocutanea, la più indicata tra le somministrazioni parenterali; la via endovenosa, utilizzabile per infusione continua in presenza di un C.V.C.; la via rettale, dotata di buon assorbimento, utilizzabile in caso di bisogno; è sconsigliata la via intramuscolare in quanto molto dolorosa

Ressa:

Va bene, ma come regolarsi per l'aumento dei dosaggi?

Dalla Via:

L'aumento del dosaggio è: del 50% ogni tre giorni; in caso di dolore intercorrente si può somministrare 1/6 della dose totale. In queste condizioni è fondamentale la rapidità d'azione, e può essere presa in considerazione la via rettale.

In caso di somministrazione attraverso un sondino nasogastrico si deve utilizzare:

- a. la forma a rilascio controllato in capsule (Skenan) aperte e disciolte in liquidi freddi, somministrabile ogni dodici ore
- b. la forma in soluzione, che va ripartita in quattro somministrazioni giornaliere, rigorosamente ogni sei ore; lo sciroppo può essere somministrato anche per via rettale.



Ressa:

Parliamo degli effetti avversi, spesso troppo temuti

Dalla Via:

La rara e temuta depressione respiratoria, possibile, ad esempio, se somministrata in bolo e.v. ad un bronchitico cronico ipercapnico. Ressa:

La morfina induce una riduzione della frequenza respiratoria di 3-4 atti al minuto perché riduce la sensibilità all'anidride carbonica dei centri bulbari del respiro; di solito l'effetto è irrilevante eccetto nei pazienti da te descritti o quando si fanno dei cocktail di farmaci che hanno tutti questo effetto collaterale oppure quando si fanno dei bruschi aumenti di dosaggio della morfina..

La sonnolenza e il prurito (legato alla liberazione di istamina) sono sintomi di allerta, anche se dobbiamo ricordare che all'inizio della terapia la sonnolenza è frequente, ma dopo 72 ore generalmente scompare.

Se la frequenza respiratoria è superiore a 8 atti al minuto basta una sorveglianza, se scende sotto gli 8 respiri si usa il Naloxone (0.4 mg) diluita in 10 cc di fisiologica in infusione, sospendendola alla normalizzazione della respirazione per evitare che si riacutizzi il dolore; si sta provando anche a usarlo per os; l'effetto del naloxone non è sempre prevedibile.

Dalla Via

Io consiglio, invece di occuparsi e preoccuparsi della stipsi: sempre presente, richiede quasi in tutti i pazienti l'uso di sennosidi.

Ricordo la nausea: legata a stasi gastrica (15% dei casi) o più frequentemente da stimolo recettoriale bulbare (28% dei casi), i suoi trattamenti d'elezione sono l'Aloperidolo e la Metoclopramide.

Poi c'è la sedazione e talora disforia: presente in circa il 20% dei casi. Se non tollerate, una volta escluse altre cause, in particolare metaboliche, conviene sostituire l'oppioide.

In questi casi può essere utile il metadone, che possiede un'efficacia analgesica spiccata per una debole azione antagonista sui recettori dell'NDMA, che può spiegare una sua azione sul dolore neuropatico. Il farmaco richiede una certa esperienza nell'uso e può dare accumulo.

Ressa:

Bene, passiamo ai più "facili" FANS

Dalla Via:

Può essere utile ricordare alcune caratteristiche e fare qualche considerazione:

a. Sono indispensabili nel dolore osseo, in quanto inibiscono parzialmente l'attività osteoclastica.

b. Sono dotati di una emivita molto differente per ogni singola molecola, in grado di determinare la durata di un eventuale effetto avverso. Quelli a durata maggiore sono gli Oxicam, e i nuovi COX-2 selettivi non sembrano, visti i trials randomizzati in doppio cieco finora pubblicati, discostarsi dai FANS più vecchi per tollerabilità, in particolare renale.

Probabilmente, anche alla luce degli studi di Garcia Rodriguez, conviene utilizzare FANS ad emivita breve; tra i FANS di prima generazione il più tollerato sembra essere l'Ibuprofene.

In un Paziente labile è preferibile usare un farmaco consolidato. Negli ultimi 20 anni sono state ritirate moltissime molecole per gravi eventi avversi: Benoxaprofene, mai arrivato in Europa, Isoxicam, uscito e ritirato a tempo di record, Suprofen e Zomepirac, sintetizzati per la terapia specifica del dolore, Glafenina, utilizzata per anni, Indoprofene, Feprazone, Pirprofene, capsule rettali, commercializzate molto sicure per la cura del paziente anziano.

Alcuni FANS presentano tossicità epatica, come il Diclofenac e la Nimesulide.

Il Ketorolac Trometamina ha un uso molto diffuso; 30 mg. per via parenterale sembrano avere la stessa efficacia di 12 mg. di Morfina. Negli U.S.A. è stato approvato per un trattamento massimo di 5 giorni in quanto sembra avere lo stesso profilo di tollerabilità degli altri FANS.

Il Paracetamolo non ha attività antinfiammatoria, ed è analgesico ad un dosaggio di 4000 mg./die, al di sopra dei quali può manifestare tossicità epatica. E' interessante notare come nelle associazioni precostituite, la codeina sia sotto-dosata; ad un dosaggio analgesico di Paracetamolo di 4 grammi vengono associati solo 480 mg. di codeina, la metà del dosaggio massimo terapeutico.

Tra gli analgesici non appartenenti alla classe dei FANS vale la pena di ricordare una molecola datata, il Nefopan. Ha potenza pari ad 1/3 della Morfina, ma può essere molto utile nei Pazienti che non tollerano gli oppiacei. Si utilizza ad un dosaggio di 30 mg. p.o. 3 volte al giorno, oppure 10 mg. con la stessa frequenza per via i.m.; ha modesti effetti parasimpaticolitici.

Ressa:

Poi c'è tutto il capitolo degli adiuvanti

Dalla Via:

Gli adiuvanti sono farmaci utili nel controllo delle sindromi algiche in associazione agli analgesici; in alcuni casi possono essere usati da soli.

Antidepressivi

Sono molto utilizzati nel dolore neuropatico, nel dolore misto ed in quello centrale post-ictale, neoplastico primitivo e secondario.

Non tutti gli antidepressivi possiedono azione analgesica; efficaci sono alcuni triciclici, in particolare l'amitriptilina, ma anche la clorimipramina e l'imipramina e in misura minore il Trazodone.

L'amitriptilina esplica una potente azione analgesica ad un dosaggio più basso rispetto a quello antidepressivo. Spesso sono sufficienti 10 + 10 + 25 mg./die, ma anche a questi dosaggi può dare stipsi e secchezza delle fauci, aggravando problemi legati all'uso della morfina o di altri farmaci, come gli antispastici. L'amitriptilina possiede un'azione sedativa, mentre la clorimipramina e l'imipramina sono disinibenti, effetto non sempre utile nel malato terminale.



Il Trazodone è meno efficace, ma ad un dosaggio standard di 75 mg. può essere molto utile nei disturbi del sonno. Esistono invece dati ancora contrastanti sull'efficacia analgesica degli SSRI; sono in corso studi che potranno chiarire un loro possibile ruolo terapeutico.

Appare molto promettente, da lavori sperimentali sull'animale e da uno studio controllato randomizzato, la Venlafaxina, che sembra dotata di efficacia antinocicettiva mediata da recettori per gli oppiacei ed adrenergici. Tutti gli antidepressivi abbassano la soglia per le convulsioni; occorre quindi prestare attenzione nei soggetti con lesioni al S.N.C. in particolare se usati in associazione con Tramadolo, altro farmaco con possibile effetto favorente l'insorgenza di convulsioni, Antipsicotici di prima generazione, di frequente utilizzo nella terapia del vomito da oppioidi, come Aloperidolo, Clorpromazina e Promazina.

Anticonvulsivanti

Da anni è nota la loro efficacia nel dolore neuropatico; il primo ad essere utilizzato fu la Dintoina, ormai caduta in disuso. Attualmente i farmaci più utilizzati sono:

- a. Gabapentin, efficace ad un dosaggio compreso generalmente tra i 900 ed i 1800 mg.
- b. Acido valproico, utilizzato a fino 500 mg. 2 volte al dì nella forma a rilascio controllato. Da tenere presente il possibile danno epatico, soprattutto se associato ad alti dosaggi di paracetamolo od altri farmaci epatotossici.
- c. Carbamazepina, utile anche a bassi dosaggi. monitorando la crasi ematica, spesso già compromessa dalla malattia di base.
- d. Clonazepam, che a 1.5 – 6 mg. al giorno, oltre ad agire sul dolore neuropatico, è efficace anche sui crampi muscolari ed è ansiolitico.

Per tutti questi farmaci conviene iniziare con un dosaggio basso per evitare effetti avversi iniziali che potrebbero spingere il paziente a rifiutare il farmaco, ed aumentare in seguito gradualmente valutando accuratamente la risposta terapeutica.

Neurolettici

Vengono utilizzati per alcune azioni proprie di ogni singola molecola e per antagonizzare gli effetti avversi della morfina. Tra i più usati:

- a. Clorpromazina: utilissima nella terapia del singhiozzo e della nausea ad un dosaggio compreso tra 10 e 25 mg. quattro volte al giorno, è anche molto incisiva sull'angoscia terminale. Ha un uso particolare: in microclimi assieme alla tintura di laudano è molto efficace nella terapia del tenesmo delle neoplasie pelviche.
- b. Aloperidolo: potente deliriolitico, utilizzabile anche nelle crisi di agitazione psicomotoria, è un efficacissimo antiemetico alla dose di 0.5 – 2 mg. due o tre volte al dì.
- c. Levosulpiride: anche se spesso considerata un procinetico, è una benzamide sostituita derivata dalla Sulpiride. Agisce sul vomito e sul tono dell'umore generalmente ad un dosaggio compreso tra 25 – 50 mg. tre volte al giorno, preferibilmente prima dei pasti principali.

Benzodiazepine

Utili nell'insonnia e negli stati di agitazione possiedono anche un'azione miorilassante; il capostipite è il Diazepam ed il Clonazepam è già stato ricordato.

Per chi vuole acquisire la necessaria esperienza, è talora utilissimo il Midazolam, che può interrompere in brevissimo tempo gravi stati di agitazione terminale, singhiozzo intrattabile e dolore stralvante. Molto utilizzato dai Gastroenterologi nella preparazione agli esami endoscopici per la brevissima emivita, può essere fornito dalle Farmacie Ospedaliere per i pazienti in ADI. Si usa generalmente al dosaggio iniziale di 2.5 mg. s.c. aumentabile in linea di massima fino a 30 mg.; in casi rarissimi possono essere somministrati 60 mg./die.

Miorilassanti

Il farmaco più noto ed utilizzato nelle contratture muscolari dolorose è il Baclofene, dotato di importanti effetti avversi anticolinergici. Iniziando con 5 mg. 3 volte al dì, può essere aumentato gradualmente fino a 30 – 75 mg. al giorno.

Antispastici

La Butilscolamina è il farmaco di riferimento; si possono somministrare in casi eccezionali, come l'occlusione intestinale terminale in operabile, sei fiale al dì. E' utilissimo nella risoluzione del rantolo terminale, sintomo angosciante per chi assiste il Paziente; valida alternativa può essere sia per efficacia che per comodità di somministrazione il cerottino transdermico di Scopolamina.

Cortisonici

I corticosteroidi hanno azioni molteplici:

- a. Stimolano l'appetito
- b. Migliorano il tono dell'umore
- c. Sono presidi terapeutici fondamentali nel dolore da compressione nervosa, nel dolore da lisi ossea e nell'edema cerebrale.

Vanno utilizzati a dosi congrue; ad esempio, nel sospetto di lisi vertebrale metastatica con iniziale compressione midollare, in attesa di urgenti ulteriori provvedimenti, come radioterapia e/o chirurgia ortopedica, contemporaneamente all'immobilizzazione con corsetto possono essere somministrati fino a 32 mg. di Desametasone. Può essere utile ricordare, anche se non precisa al milligrammo, una semplice tabella di equivalenza:

100 mg. di Idrocortisone = 10 mg. di Prednisone = 1 mg. di Desametasone o Betametasone.

Il Desametasone è quello che inibisce maggiormente la corteccia surrenalica; va tolto molto lentamente, per evitare un'insufficienza corticosurrenalica; può essere utile la formulazione in gocce.

Molecole differenti



Difosfonati: usati nel dolore da lisi ossea, il più efficace finora è il Pamidronato, da somministrare ogni 28 giorni al dosaggio di 60 – 90 mg. in 500 cc. di soluzione fisiologica prestando attenzione alla calcemia. Un effetto collaterale frequente è la febbre, che regredisce rapidamente con la somministrazione di Paracetamolo. Di utilizzo non semplicissimo e non scevro da rischi in ambiente non protetto ed attrezzato, deve essere fornito dalla Farmacie Ospedaliere. Forse, ma solo quando saranno pubblicati studi adeguati, la somministrazione intramuscolare del Neridronato potrebbe risolvere problemi di somministrazione e compliance.

Topici: la costosa associazione di Lidocaina con Prilocaina è efficace nel dolore nocicettivo superficiale, mentre la capsaicina (3/4 di Capsolin o Thermogène + ¼ di crema base) agendo sulle fibre C può avere effetti sorprendenti sul dolore neuropatico, come la nevralgia post-zosteriana, e su quello articolare.

Clonidina: nelle forme lievi e localizzate di dolore neuropatico o nelle algodistrofie simpatico-riflesse di modesta entità clinica, può essere efficace l'applicazione topica del cerottino transdermico di clonidina.

Le vie di somministrazione

La via di somministrazione da utilizzare sempre, se possibile, è la via orale; se difficoltosa, esistono in alternativa:

Via Vantaggi Svantaggi

Rettale Facilità d'impiego Scarsa compliance, difficoltà nell'uso cronico.

Sublinguale Facilità d'impiego Possibile deglutizione del farmaco

Transdermica Facilità d'impiego, analgesia prolungata nell'uso cronico. Difficile l'aggiustamento delle dosi ed il controllo degli effetti collaterali gravi, costo elevato.

Infusione continua sottocutanea Gestione domiciliare Necessità di pompe tipo Baxter, costi elevati.

Spinale Dosi molto ridotte di morfina Gestione specialistica

Endovenosa Facilità d'impiego in presenza di CVC per NAD parenterale. Gestione del CVC impegnativa per possibili infezioni da catetere e sepsi.

Per via sottocutanea NON devono essere somministrati: Diazepam e Clorpromazina

Per via endovenosa, qualora al Paziente sia stato posizionato un catetere venoso centrale per NAD parenterale o recente polichemioterapia, valgono le stesse compatibilità che per la via sottocutanea; in caso di farmaci non compatibili, sarà semplice la somministrazione in piccoli boli e.v., tenendo presente per la frequenza delle somministrazioni l'emivita del farmaco in oggetto.

Ressa:

Alla fine parlerei del trattamento dei sintomi più frequenti

Dalla Via:

Non esistono certezze in Medicina; la pratica professionale insegna che le linee guida più accreditate, trias clinici in doppio cieco, revisione sistematiche rigorosamente EBM talora non sono trasferibili nella quotidianità della Medicina Generale, che deve sempre e comunque fare a queste riferimenti. E nelle fasi terminali della vita di un Essere Umano le certezze si riducono ulteriormente. Ecco perché nella terapia dei sintomi verranno prese in considerazione cure domiciliari e ricovero ospedaliero. In questi momenti entrano in gioco fattori molteplici, che possono indurre a scelte differenti:

a. I desideri del Malato in base a cultura, fede, stato sociale, paure e speranze mai sopite.

b. Il suo stato fisico e mentale ed il conseguente giudizio prognostico; 4 mesi e 4 giorni comportano ragionamenti clinici diversi.

c. La capacità di risposta della famiglia

d. Il vissuto clinico ed umano del medico, la sua cultura, la sua disponibilità, il contesto in cui opera.

Ecco perché un'embolia polmonare può essere l'evento atteso e condiviso da tutti, oppure motivo di disperato appello al 118 per una rapida corsa all'Ospedale, al di là di quanto suggerito dalla Letteratura più accreditata.

Cavo orale

I problemi del cavo orale sono estremamente frequenti e spesso sottovalutati e sottotrattati; in realtà molti casi di disfagia sono legati ad una scarsa attenzione alla mucosa orale. Non è infrequente trovare anziani allettati con colture di Candida Albicans sotto una dentiera che non viene rimossa da giorni.

La xerostomia è presente nel 40 – 77% dei Pazienti terminali e le cause sono molteplici: candidosi, farmaci, RT, chemioterapia, disidratazione, ossigenoterapia, respirazione orale, ipercalcemia ed ipocalcemia. La terapia stimola la fantasia e l'inventiva del MMG e dei familiari: in assenza d'ulcerazioni cubetti ghiacciati di succo di frutta acidulo, pezzetti d'ananas ricchi della proteolitica Bromelina, vitamina C, idratazione, cibi aciduli, burro cacao, miele rosato, antifungini e nebulizzazioni d'acqua. Molto interessante, e ovviamente al di fuori delle indicazioni, l'uso del collirio di Pilocarpina, 5 mg. in un cucchiaino d'acqua per risciacqui 4 volte il giorno.

Per la scialorrea, molto più rara, sono efficaci l'Amitriptilina e la Belladonna.

La disgeusia può rispondere alla somministrazione di 25 mg. di Zinco 3 volte il giorno.

L'alitosi richiede un'accurata igiene del cavo orale, almeno 4 volte il giorno. Qualche volta sono efficaci, ma non si possono richiedere Linee Guida accreditate o grandi trias randomizzati in doppio cieco, bevande a base di cola.

Le ulcere della bocca richiedono per la terapia una diagnosi attenta. Il Sucralfato trova indicazione nelle lesioni da radioterapia o chemioterapia e l'Aciclovir (o similari) nella stomatite erpetica. Sollievo si può ottenere con soluzioni sature d'acqua e bicarbonato, Xylocaina al 2% sciolta in rapporto 1: 3 nel Maalox (o similari), con betametasona sciolto in normali colluttori o somministrando yogurth freddi.

Singhiozzo



E' indubbiamente un sintomo estremamente disturbate, che può arrivare ad impedire il sonno ed a prostrare in modo grave il Paziente. Si tratta di un riflesso respiratorio patologico per contrazione del diaframma con inspirazione improvvisa e chiusura della glottide.

Le cause più frequenti sono:

- a. Distensione gastrica, in assoluto la causa più importante.
- b. L'irritazione del diaframma
- c. L'irritazione del nervo frenico e del nervo vago per neoplasie del collo e del mediastino.
- d. Neoplasia cerebrale 1° o 2°
- e. Esiti ictali
- f. Infezioni
- g. Disonie
- h. Farmaci

Si deve curare il singhiozzo persistente od intrattabile; molte terapie sono fantasiose ed aneddotiche, ma spesso estremamente utili.

Tra i tentativi temporanei ricordiamo l'utilizzo del sondino naso-gastrico, il sondino naso-faringeo, carminativi e rebreathing.

La terapia a lungo termine comprende Clorpromazina, Metoclopramide e Domperidone, Baclofene e antiepilettici, come Valproato e Gabapentina.

Nausea e vomito

Presente nel 40%-60% dei pazienti terminali, riconosce cause centrali e periferiche:

- a. Tossiemia
- b. Ipertensione endocranica
- c. Polichemioterapia e radioterapia
- d. Ipercalcemia
- e. Stimolazione d'organi periferici, come la Glissoniana e la parete viscerale.
- f. Le ostruzioni viscerali
- g. I farmaci particolare la nausea ed il vomito da farmaci devono essere sospettati in alcuni casi:
 - a. Per STIMOLO BULBARE: macrolidi, Timetoprimsulfametossazolo, oppioidi, diossina, antiepilettici, azolici, antineoplastici.
 - b. Per GASTROLESIVITA': FANS, Sali di Ferro, antibiotici ed antineoplastici.
 - c. Per IPOTONIA GASTRICA: fenotiazine, triciclici, oppioidi, antispastici.

La terapia si avvale di numerosi presidi:

- a. Aloperidolo, in particolare nei casi dovuti ad oppioidi.
- b. Metoclopramide, ad ampio spettro, da non utilizzare nel sospetto d'ostruzione post-pilorica.
- c. Clorpromazina
- d. Cortisonici, in particolare nel vomito da ipertensione endocranica.
- e. Ondasetron e simili, in caso d'effetti avversi da antineoplastici, di raro utilizzo nelle cure palliative che non comprendono la terapia eziologia.
- f. Diazepam
- g. Antitussigeni, nel vomito da tosse insistente.
- h. Scopolamina e joscina, nel vomito da occlusione intestinale.
- i. Mannitolo, glicerolo e diuretici nell'edema cerebrale e nell'ipertensione endocranica.

Spesso la nausea ed il vomito si accompagnano ad anoressia: la somministrazione di medrossiprogesterone acetato p.o (250 – 1000 mg. P.o./die) migliora l'appetito nell'80% dei casi e riduce nausea e vomito in oltre il 50% dei pazienti. Spesso col farmaco si ha anche un marcato miglioramento del gusto e recupero sia della massa magra che di quella grassa. Non sembra utile nel malto neoplastico la somministrazione di ciproeptadina.

L'occlusione intestinale pone talora gravi problemi. Una volta esclusi il fecaloma, la stipsi intensa, l'ileo paralitico e chiesta eventualmente, se possibile, una consulenza chirurgica, in caso d'ileo dinamico inoperabile nel malato terminale, ad esempio da carcinosi peritoneale, si deve fare una scelta difficile:

- a. ricoverare il paziente, in modo da posizionare un sondino, aspirare il contenuto duodenale, infondere il liquidi persi (suck and drip) e sedare il dolore?
- b. Oppure tenere il malato a casa, e somministrare per via parenterale clorpromazina, aloperidolo, morfina ed anticolinergici aggiungendo loperamide p.o.

Prurito

Il prurito può essere dovuto a.:

- a. Problemi cutanei: xerosi, macerazione, dermatite da contatto.
- b. Farmaci: allopurinolo, carbamazepina, ASA, oppioidi, colestasi da farmaci.
- c. Malattie: insufficienza renale cronica, stasi biliare, linfomi, sideropenia, ipertiroidismo, policitemia, metastasi cutanee

La terapia del prurito deve attenersi all'eziologia:

- a. Xerosi: acqua tiepida, oli da bagno, asciugare tamponando.
- b. Macerazione cutanea: pasta all'ossido di Zinco.
- c. Uremia: terapia specifica
- d. Colestasi: colestiramina, eventuale consulenza chirurgica per applicare uno stent derivativo.
- e. Oppioidi: Rotazione
- f. Linfoma: radioterapia
- g. Sideropenia: Ferro per os
- h. Infiltrazione cutanea: radioterapia
- i. Infiltrazione cutanea da ca. mammario: sono stranamente efficaci i FANS.



Emorragia

L'emorragia è un evento frequente in alcune forme di neoplasia, in particolare quelle del distretto cervico-facciale, dove può essere evento terminale. La terapia è molto diversa a seconda della sede:

- a. Emottisi: anticoagulanti, oppure ricoverare il paziente per tecniche chirurgiche od endoscopiche emostatiche.
- b. Ematemesi: sospendere la somministrazione di FANS e somministrare PPI
- c. Epistassi: indicato il tamponamento
- e. Sanguinamento dal cavo orale: efficace può essere il sucralfato topico.
- f. Rettorragia praticare un clistere di acido tranexamico (5 grammi in 50 cc. di acqua tiepida) oppure somministrare acido tranexamico p.o. o per via parenterale
- g. ginecorragia: applicazioni topiche di pasta di sucralfato (1 grammo di sucralfato in 2-3 ml. di gel idrosolubile) con acido tranexamico
- h. Ematuria: conviene utilizzare l'etamsilato, in quanto l'acido tranexamico può formare coaguli con conseguenti coliche renali.

Un consiglio banale ma molto utile per le famiglie è quello di utilizzare teli verdi o blu, come quelli per la sala operatoria. L'impatto visivo di anche piccole quantità di sangue su tela bianca può essere insopportabile e generare ansia; basta pensare all'effetto d'alcune gocce di sangue da epistassi su un cuscino per capire l'importanza di questo piccolo accorgimento.

Il sangue su teli verdi o blu non dà un forte impatto emotivo, in quanto tende a non essere visibile.

Un sanguinamento massivo pone il problema della trasfusione. Premesso che la trasfusione domiciliare ha generalmente meccanismi burocratici e logistici piuttosto complessi, in letteratura non esiste accordo.

- 1) A favore: la trasfusione migliora l'astenia soggettiva e la dispnea
- 2) Contro: può dare immunodepressione e recidive tumorali, non esistono evidenze di beneficio e molto spesso è necessaria l'ospedalizzazione.

Una posizione accettabile può essere trasfondere quando:

- 1) L'Emoglobina è inferiore a 7
- 2) Il Paziente è gravemente sintomatico
- 3) Lo stato di performance ECOG* è superiore a 3.

Punteggio ECOG* Descrizione

- 0 In grado di svolgere tutte le normali attività senza alcuna restrizione.
- 1 Sintomatico ma deambulante ed in grado di svolgere le normali attività.
- 2 Sintomatico. Alzato più del 50% delle ore diurne
- 3 Sintomatico. A letto per più del 50% delle ore diurne
- 4 Totalmente costretto a letto

Dispnea

Innanzitutto la dispnea deve essere differenziata dal rantolo terminale, che richiede fondamentalmente solo l'uso d'anticolinergici, se non tollerato. La vera dispnea invece può essere legata a:

- a. Ipossia. Utile avere nella borsa un piccolo saturimetro digitale, che permette di risolvere molti dubbi diagnostici. Una saturazione inferiore al 90% è patologica e richiede la somministrazione d'Ossigeno con cannula nasale. Occorre avere molta attenzione a somministrare ossigeno ai pazienti ipercapnici di base.
- b. Scempenso cardiaco: la terapia è ovviamente rivolta alla risoluzione dei meccanismi fisiopatologici. Nel malato terminale può avere un ruolo importante il sovraccarico di liquidi, che trae giovamento dalla terapia con i diuretici dell'ansa; in caso d'insensibilità del tubulo, si può somministrare il Metolazone (Zaroxolyn, 5 mg. alle ore 14 p.o.), che ripristina l'azione della furosemide.
- c. Ostruzione della vena cava superiore: evenienza gravissima, sono indicate alte dosi di cortisonici e Radioterapia.
- d. Stridor: può rispondere ai cortisonici; in caso d'inefficacia richiedere una consulenza ORL e Radioterapia.
- e. Pneumotorace: indicato il ricovero per il drenaggio dello stesso.
- f. Embolia polmonare: eparine a basse dosi, morfina ed ossigenoterapia.
- g. Panico: benzodiazepine, rapidissima l'azione del Midazolam.

Ressa:

Non abbiamo parlato della radioterapia (RT) palliativa

Dalla Via:

Lo scopo della RT palliativa nei tumori incurabili è migliorare la qualità della vita residua; in Italia si ritiene che il 30% dei trattamenti radioterapici sia effettuato a scopo palliativo.

Le indicazioni, prevalentemente a scopo antalgico, sono:

- a. Lesioni ossee; in questi casi può rivestire carattere d'urgenza.
- b. Lesioni midollari e della Cauda Equina
- c. Metastasi della base cranica
- d. Lesioni del plesso celiaco
- e. Sindrome mediastinica
- f. Dolore pelvico e rettale
- g. Infiltrazione dei tessuti molli

Prima di proporre, spostando il Paziente dal suo domicilio, possibile spesso solo con Ambulanza ed in pochi Ospedali, generalmente nel Capoluogo, al Radioterapista, si dovranno effettuare due ordini di valutazioni, la prima compito del MMG con il supporto dell'Oncologo e del Radioterapista, la seconda specialistica:

Valutazione generale Valutazione radioterapia



Condizioni del Paziente Quali sono i sintomi da trattare?
Stato della malattia Quale è stata la terapia precedente?
Prognosi Cosa causa questa sintomatologia?
Trattamento in corso Può la RT controllarla?
Sintomi Quali saranno gli effetti collaterali?
Eziologia dei sintomi Quali sono le alternative terapeutiche?
Aspetti psicosociali

In base a queste valutazioni:

- Al Paziente deve essere chiaro che cosa aspettarsi dalla RT
- La speranza di vita deve essere superiore al periodo compreso tra il trattamento e la comparsa dei benefici
- I tempi di attesa devono essere compatibili
- La RT deve avere la durata minima possibile

La Radioterapia trova impiego soprattutto nel dolore osseo: il tasso di risposta è del 70 - 80% di cui il 40 -60% di risposte complete; la risposta può essere apprezzata dopo pochi giorni fino a 4 settimane dalla fine della RT e si mantiene per 3 – 6 mesi.

Gli effetti collaterali della RT dipendono da:

- Sede
- Volume
- Dose
- Frazionamento
- Trattamenti pregressi

Gli effetti avversi acuti, che il curante dovrà trattare o con cui comunque si confronterà, sono:

- Ossa pelviche: nausea, vomito e diarrea
- Vertebre cervicali e dorsali: disfagia
- Aumento del dolore da compressione dovuto all'edema da radiazioni
- Metastasi cerebrali: edema

Sono tutti sintomi facilmente controllabili con semplici terapie di supporto. Le ultime ore

Quando il Malato non è più lucido e non può più assumere i farmaci p.o. è necessario cambiare il regime terapeutico; nonostante questo, rimane fondamentale

- l'igiene del cavo orale
- mantenere la dignità del Paziente
- preparare e sostenere i familiari
- non rallentare né accelerare il processo di morte
- parlare in modo dolce al Paziente; l'udito viene conservato a lungo ed una voce familiare e tranquilla è di aiuto nelle fasi agoniche

Vanno sospesi: FANS, corticosteroidi, lassativi, antidepressivi, antibiotici, broncodilatatori, NAD.

Va continuata la somministrazione di: Morfina, Aloperidolo, Metoclopramide, Joscina, Levomepromazina, possono essere utilizzate la via sottocutanea e quella rettale.

Se necessarie BDZ, usare il Midazolam.

Uno schema condivisibile potrebbe essere, utilizzando la vecchia ipodermoclisi:

- Morfina, 1/3 della dose p.o.
 - Levomepromazina, molto efficace nell'angoscia terminale e nella nausea da oppioidi
- Joscina, efficace nel rantolo terminale e nel dolore addominale
- 500 ml. di soluzione fisiologica: nelle fasi terminali una moderata disidratazione riduce tosse, congestione polmonare, sensazione di soffocamento, enuresi, vomito, edemi ed uremia.
- Al bisogno Midazolam

- BIBLIOGRAFIA**
- Regnard C.B.F., Tempest S., Toscani F. "Manuale di medicina Palliativa", CIS Editore, Milano, 2001
 - Cancian M., Lora Aprile "Cure Palliative in Medicina Generale", Pacini Editore, Pisa, 2004
 - Twycross R., Wilcock A., Charlesworth S., Dickman A. "Prontuario di Cure palliative", MDM Editore, Milano, 2004
 - Waller A., Caroline N.L. "Manuale di cure palliative nel cancro", CIS Editore, Milano, 2003
 - Maritano M. "Dolore e Dolori, Manuale di diagnosi e terapia" CGEMS Editore, Torino, 2003
 - Zago M., Quaranta N. (a cura di) "Le cure palliative: dignità e qualità di vita del paziente terminale", Atti del Convegno, Padova, 2003
 - Bonadonna G., Robustelli della Cuna G. "Medicina Oncologica", Masson Editore, Milano, 1999
 - Andreatta M., Bozzini L. "Dolore d'origine tumorale: un armamentario ben fornito ma non ben utilizzato", Dialogo sui Farmaci, 258-262, 5, 2003
 - Valsecchi M. "Uso della morfina", Dialogo sui Farmaci, 248-257, 5, 2003
 - Visentin M. "Il dolore Neuropatico", Dialogo sui Farmaci, 206, 210, 4, 2003
 - Visentin M. et al. "Il Dolore ed i problemi assistenziali nel Malato Neoplastico in stadio avanzato", Dialogo sui Farmaci, 4-31, 1, 1999
 - Parisi G. "Il malato di cancro in Medicina Generale", UTET Editore, Milano, 1998
 - Biondi M., Costantini A., Grassi L. "La mente e il cancro", Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 1995
 - Andreoni B. (a cura di) "Assistenza domiciliare integrata", Masson Editore, Milano, 2001
 - Cavicchioli A., Corbetta S., Marquez M., Petrucci B.M., Springhetti I., Valsecchi L. "Manuale di ausili e cure del paziente geriatrico a domicilio", UTET Editore, Milano, 2002
 - Del Favero A. "Oppiacei: prevenzione e trattamento degli effetti indesiderati", IsF, 40 – 46, 2, 2004



17. Baglioni P. "La compressione spinale nel paziente oncologico", IsF, 11 – 15, 1, 2004
18. Baglioni P. "Il singhiozzo persistente", IsF, 68 – 72, 1, 2003
19. Miselli M., Zanfi D. "Buprenorfina transdermica", IsF, 87 – 88, , 5, 2003
20. Minotti V., Cenci C. "Vie di somministrazione degli oppioidi nel dolore neoplastico: quali e quando utilizzarle", IsF, 125 – 128, 5, 1999

NOTA PERSONALE: Chi scrive, non Anestesista e neppure Palliativista, Cattolico Credente e Professore, con una spiccata predilezione per Erasmo da Rotterdam, medico per convinzione, riuscì a far vedere il giorno prima della Sua morte ad un Suo Paziente affetto da mesotelioma pleurico la finale dell'Italia di Bearzot e l'entusiasmo del Presidente Pertini; non posso chiedere di più.