



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
SANT'ANDREA

Terapia di Supporto The Best: *Le Nuove Linee Guida Europee*

Raffaele Giusti
U.O.C. Oncologia Medica
Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Andrea
Roma





Conflict of Interest

Nessun conflitto di interesse rispetto all'evento, ai sensi e per gli effetti degli

Accordi Stato Regioni del 05.11.2009 e del 19.04.2012



Ringraziamenti

Audience

Sezione regionale AIOM Lazio

AIOM Servizi

WG AIOM Giovani



Le Linee Guida Europee



Le Linee Guida Europee

Palliative and supportive care

Diagnosis, Assessment and Management of Constipation in Advanced Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines

Published in 2018 - Ann Oncol (2018) 29 (Suppl 4): iv111–iv125

Authors: P. J. Larkin, N. I. Cherny, D. La Carpià, M. Guglielmo, C. Ostgathe, F. Scotté & C. I. Ripamonti, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

NEW

Palliative and supportive care

Delirium in Adult Cancer Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines

Published in 2018 - Ann Oncol (2018) 29 (Suppl 4): iv143–iv165

Authors: S. H. Bush, P. G. Lawlor, K. Ryan, C. Centeno, M. Lucchesi, S. Kanji, N. Siddiqi, A. Morandi, D. H. J. Davis, M. Laurent, N. Schofield, E. Barallat & C. I. Ripamonti, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

NEW

Palliative and supportive care

Management of Anaemia and Iron Deficiency in Patients With Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines

Published in 2018 - Ann Oncol (2018) 29 (Suppl 4): iv96–iv110

Authors: M. Aapro, Y. Beguin, C. Bokemeyer, M. Dicato, P. Gascón, J. Glaspy, A. Hofmann, H. Link, T. Littlewood, H. Ludwig, A. Österborg, P. Pronzato, V. Santini, D. Schrijvers, R. Stauder, K. Jordan and J. Herrstedt, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

NEW

Palliative and supportive care

Diarrhoea in Adult Cancer Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines

Published in 2018 - Ann Oncol (2018) 29 (Suppl 4): iv126–iv142

Authors: P. Bossi, A. Antonuzzo, N.I. Cherny, O. Rosengarten, S. Pernot, F. Trippa, U. Schuler, A. Snegovoy, K. Jordan & C.I. Ripamonti, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

NEW



Cancer Pain



Le Linee Guida Europee

Palliative and supportive care

Management of Cancer Pain in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines

Published in 2018 - Ann Oncol (2018) 29 (Suppl 4): iv166–iv191

Authors: *M. Fallon, R. Giusti, F. Aielli, P. Hoskin, R. Rolke, M. Sharma & C. I.*

Ripamonti, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

NEW



Che cosa (non) dicono le linee guida

Considerazioni

Dati

Numeri



Cosa non dicono le linee guida

Qualche Considerazione



Qualche Considerazione

- According to the last European Society for Medical Oncology–European Association of Palliative Care (ESMO–EAPC) report, **morphine, methadone, oxycodone, hydromorphone, fentanyl, alfentanil, buprenorphine, diamorphine, levorphanol and oxymorphone** are all used in Europe.
- In spite of the global agreement that access to opioids is essential, both **access to and use of opioids remains poor in many countries**. Various factors contribute to poor access and use, which is still problematic in Eastern and South Eastern Europe.
- The WHO list of essential medicines includes **morphine, methadone and fentanyl patches** for the management of cancer pain.



2017 WHO Essential Medicine List

- List of minimum medicine needs for a basic health care system, listing the **most efficacious, safe and cost-effective medicines** for priority conditions.
- Opioid analgesics for cancer pain:
 - Morphine; 
 - Fentanyl; 
 - Methadone; 
 - Tramadol. 



La Fobia degli Oppioidi

emlsecretariat

From: Francis O. Javier <drfrancisjavier@yahoo.com>
Sent: 24 February 2017 13:50
To: emlsecretariat
Subject: Tramadol

Dear Secretary:

As a practitioner of pain management in the Philippines since 1992, I was witness to the long suffering cancer patients who have no access to morphine.

The Philippines remain as one of the lowest users of this important drug for cancer pain.

Tramadol has been of help to cancer pain patients who only have this drug to hold on especially in rural areas.

It should also be noted that Filipino medical practitioners (and patients and family members) can be very opioiphobic. And tramadol is a comfort zone for every concerned persons in the team.

I support the inclusion of tramadol as an essential drug for cancer pain management.

Respectfully,

Francis O. Javier,MD
Past President, ASEAPS (Association of South East Asian Pain Societies)

Sent from my iPhon



Cosa non dicono le linee guida

Qualche Dato

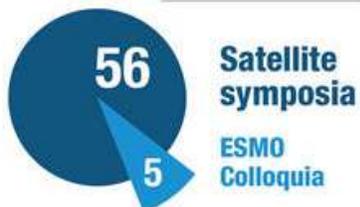


Qualche Dato

ESMO 2018 all the facts & figures

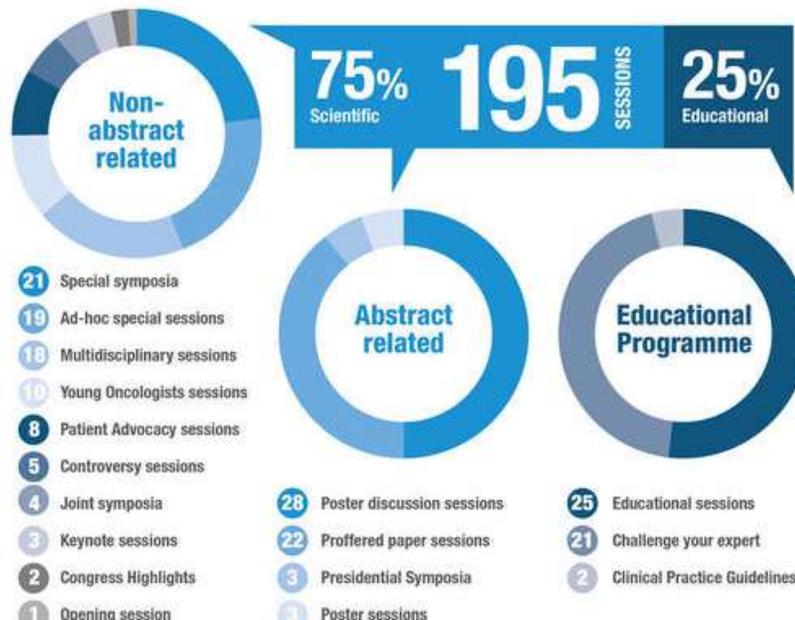


Simultaneous publications



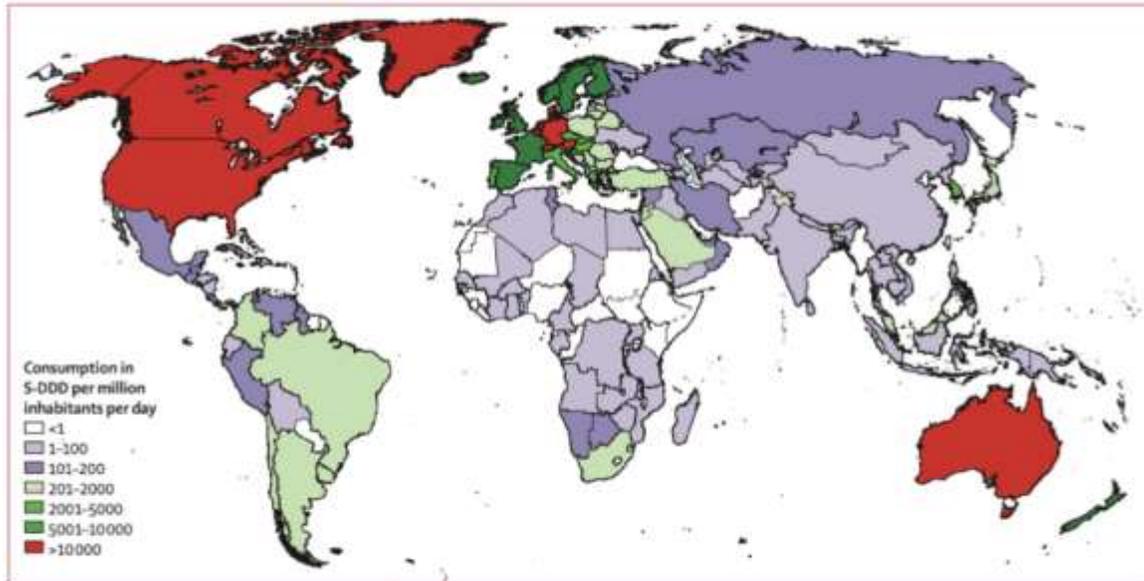
Accepted Abstracts

2052 66

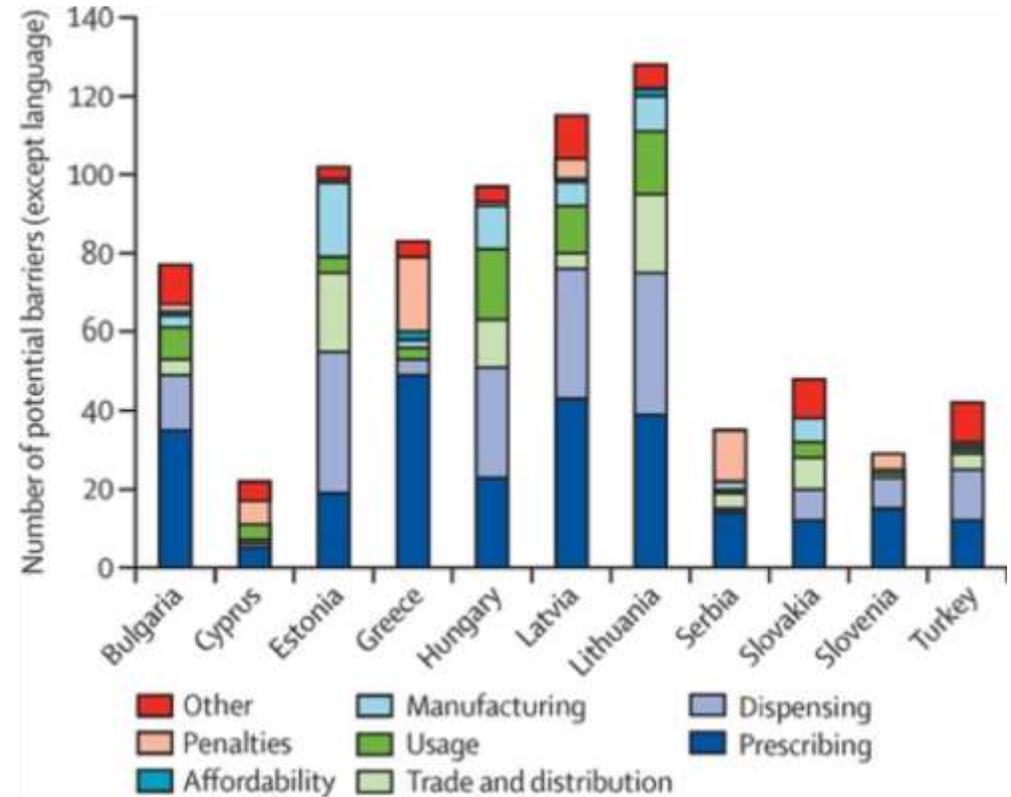


- ESMO is the leading European professional organization for medical oncology.
- Comprising 20,000 oncology professionals from over 150 countries, we are the society of reference for oncology education and information.

- Australia
- Brazil
- Canada
- China
- Japan
- Israel
- Singapore
- Myanmar
- Etc....



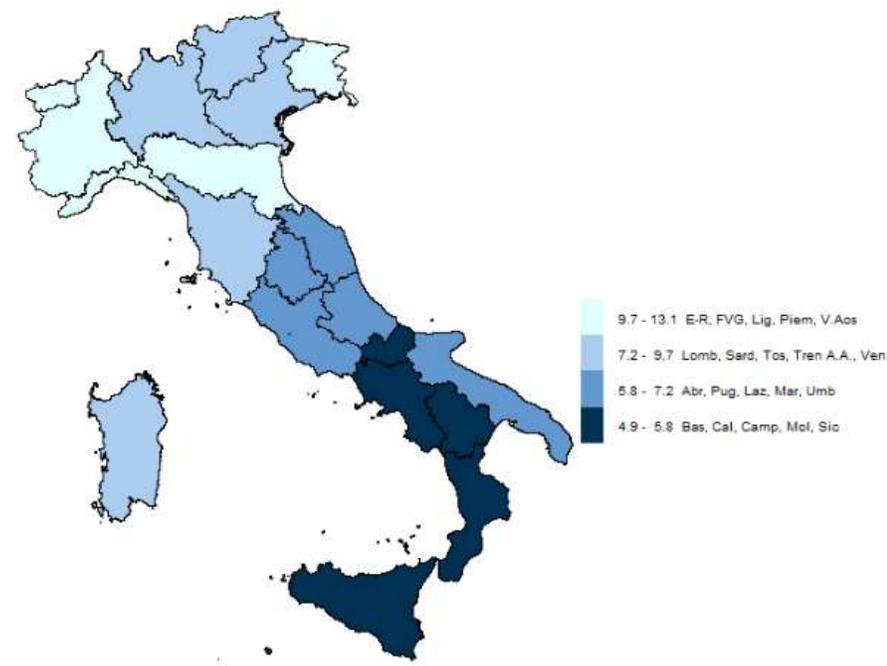
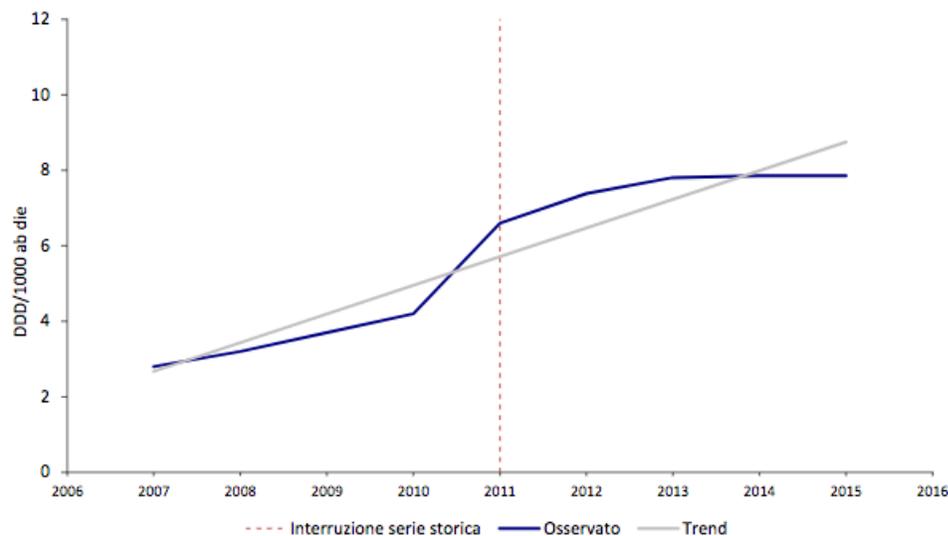
Lancet. 2016 Apr 16;387(10028):1644-56.



Lancet Oncol. 2016 Jan;17(1):e13-22.



Farmaci per il dolore, andamento temporale (2007- 2015)



Rapporto OsMed AIFA 2015

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2015_AIFA-acc.pdf



Effetto Media

RAPPORTO SUL CONSUMO DI FARMACI

Antidepressivi e oppiacei l'allarme dell'Aifa: “Pericolo di dipendenza”

- «Gli italiani sopportano sempre meno il dolore e sono sempre più dipendenti dai medicinali antidolorifici non tanto dai classici antinfiammatori, ma dai ben più potenti oppiacei»

Paolo Russo

- «possono creare problemi di dipendenza importanti..»

Luca Pani

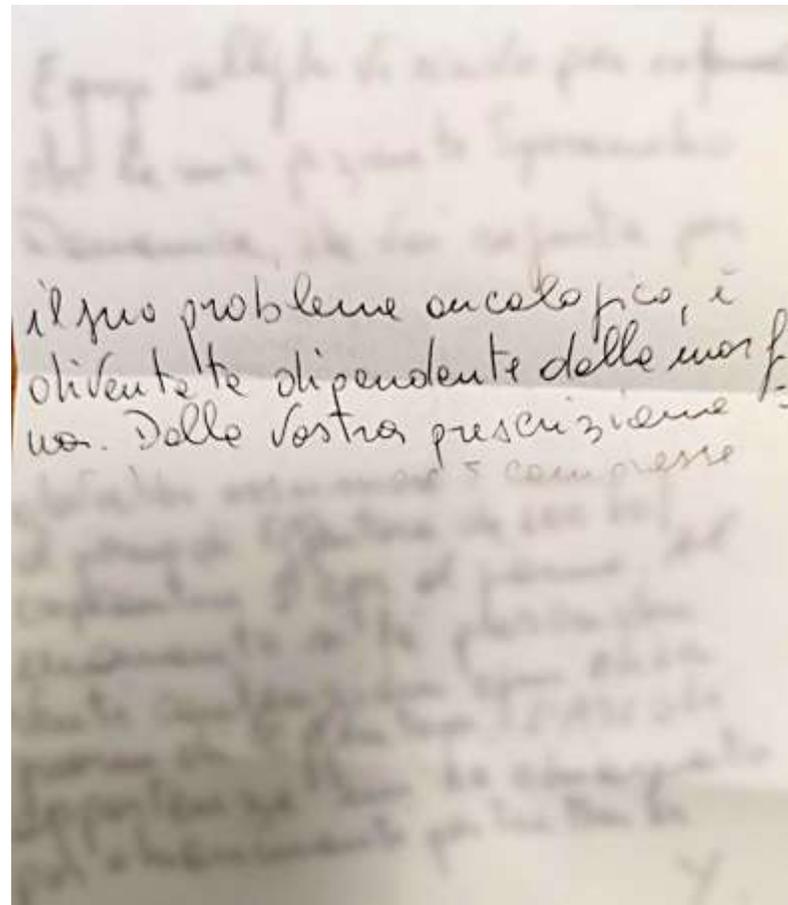
La Stampa, 27 gennaio 2015



Effetto Media

RAPPORTO SUL CONSUMO DI FARMACI

Antidepressivi e oppiacei l'allarme dell'Aifa: "Pericolo di dipendenza"



Roma, 14 dicembre 2018



Dalla Pratica Clinica all'Evidenza

Dall'Evidenza alla Pratica Clinica



Cosa non dicono le linee guida

Qualche Numero



Qualche Numero

- 1 Anno di lavoro (e di aggiornamento continuo)
- 7 Autori
- 3 Italiani
- 3 Inglesi
- 1 Tedesco
- 11 Topics
- 60 Raccomandazioni
- 230 Lavori analizzati
- 179 References
- 6 Tabelle
- 6 Figure



Cosa ci ha chiesto **ESMO**



Cosa ci ha chiesto ESMO

- Recommendations should be accompanied by proper evidence level and grade of recommendation.
- Levels of Evidence are mandatory.
- The Level of Evidence (LOE) mainly describes the quality of existing evidence (trials, cohort studies, case-control studies, expert opinion) that address a specific clinical question.
- The quality of evidence is assessed in terms of number of trials, sample size, methodology, bias, heterogeneity.
- The Grade of Recommendation (GOR) is a composite parameter, as it incorporates both the quality of evidence (as in LOE) as well as the clinical significance/magnitude of benefit or harm given by a novel therapy.



Metodologia Applicata¹

¹Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2001; 33: 139–144. By permission of the Infectious Diseases Society of America.

Livelli di Evidenza

I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions

Gradi di Raccomandazione

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended



Assessment of Cancer Pain



Assessment of Cancer Pain

- The intensity of pain and the treatment outcomes should be assessed regularly and consistently using the VAS or NRS using the question: 'What has been your worst pain in the last 24 hours? [V, C].
- Observation of pain-related behavior and discomfort is indicated in patients with cognitive impairment to assess the presence of pain [V, C].
- The assessment of all components of suffering such as psychosocial distress should be considered and evaluated [II, B].



Mild Pain



Mild Pain

- Analgesic treatment should start with drugs indicated by the WHO analgesic ladder appropriate for the severity of pain [II, B].
- There is no significant evidence to support or refute the use of paracetamol alone or in combination with opioids for mild to moderate pain [I, C].
- There is no significant evidence to support or refute the use of NSAIDs alone or in combination with opioids for mild to moderate pain [I, C].

✓ Qualcosa è cambiato, non siamo più così sicuri che il paracetamolo sia utile nel dolore lieve, non siamo più così sicuri che il paracetamolo e gli antinfiammatori siano utili per tutti i tipi di dolore di intensità lieve moderata almeno se per breve tempo e se non controindicati.



Mild to Moderate Pain



Mild to Moderate Pain

- For mild to moderate pain, weak opioids such as tramadol, dihydrocodeine and codeine can be given in combination with non-opioid analgesics [III, C].
- As an alternative to weak opioids, low doses of strong opioids could be an option, although this recommendation is not currently part of WHO guidance [II, C].
 - ✓ Considerati i dati di efficacia derivati da studi clinici (soprattutto retrospettivi) sugli oppioidi deboli, molti consigliano il cosiddetto “salto” del secondo scalino. Attualmente WHO mantiene la condotta dei tre scalini, ma le evidenze a favore dell’uso di basse dosi di oppioidi forti stanno crescendo.
 - ✓ **Più Veloci, Più Efficaci, Effetti collaterali sovrapponibili!**



Moderate to Severe Pain



Moderate to Severe Pain

- The opioid of first choice for moderate to severe cancer pain is oral morphine [I, A].
- The s.c. route is simple and effective for the administration of morphine, diamorphine and hydromorphone and it should be the first-choice alternative route for patients unable to receive opioids by oral or t.d. routes [III, B].
- i.v. infusion should be considered when s.c. administration is contraindicated (peripheral edema, coagulation disorders, poor peripheral circulation and need for high volumes and doses) [III, B].
- i.v. administration is an option for opioid titration when rapid pain control is needed [III, B].

✓ Diamo un livello di evidenza e un grado di raccomandazione alla pratica clinica!



Moderate to Severe Pain

- Fentanyl and Buprenorphine (via the t.d. or i.v. route) are the safest opioids in patients with chronic kidney disease stages 4 or 5 (estimated glomerular filtration rate < 30 mL/min) [III, B].
 - A different opioid should be considered in the absence of adequate analgesia (despite opioid dose escalation) or in the presence of unacceptable opioid side effects [III, C].
- ✓ Diamo un livello di evidenza e un grado di raccomandazione alla pratica clinica, anche per lo *switching*.



Relative Analgesic Ratio for Opioid Switching

Annals of Oncology

Clinical Practice Guidelines

Table 3. Relative analgesic ratios for opioid switching

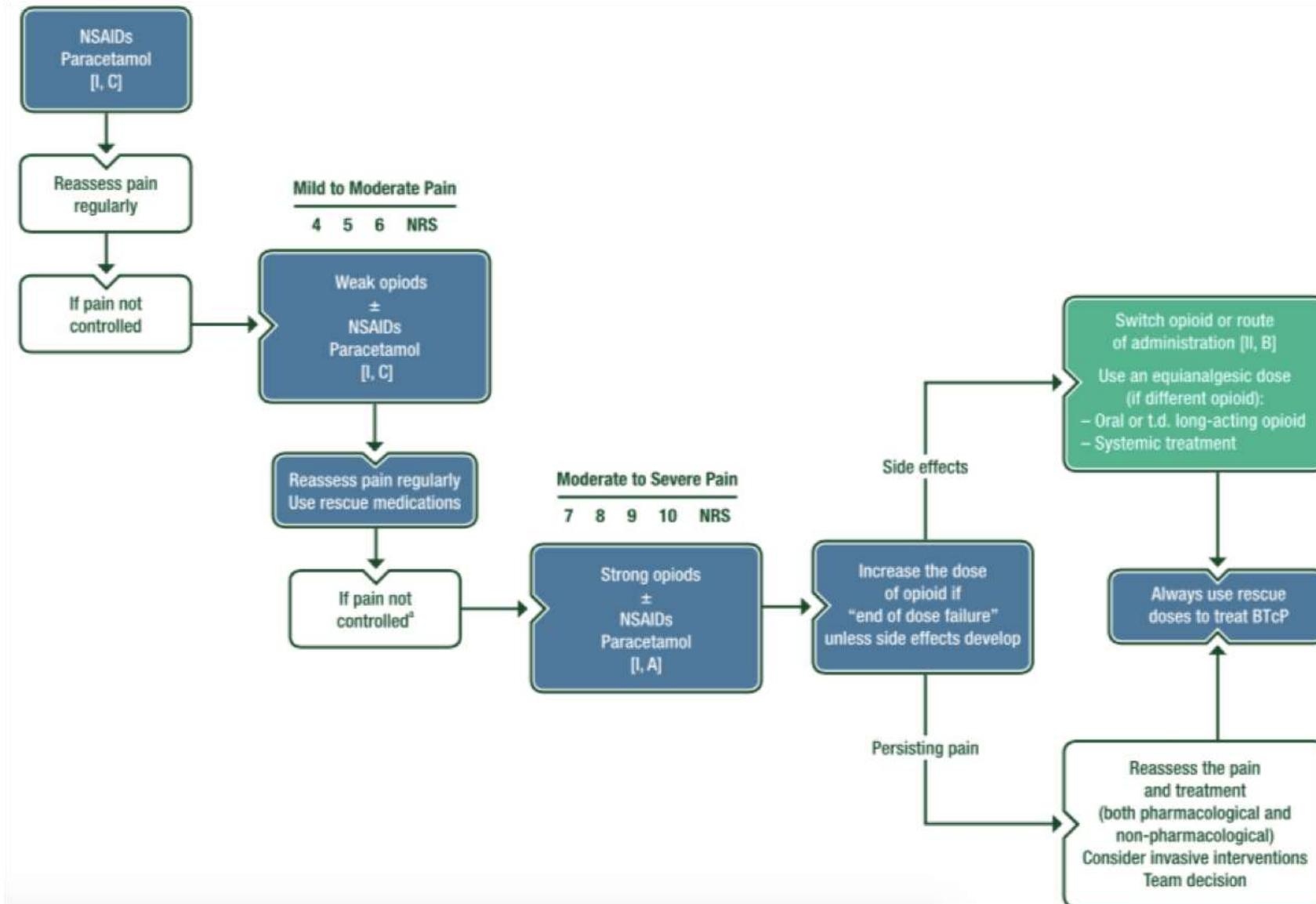
Opioids	Analgesic ratio	LoE	GoR	Evaluated studies (N)	References
Oral morphine to oral oxycodone	1:1.5	II	B	RCTs (4); PCT (2)	[69–74]
Oral oxycodone to oral hydromorphone	1:4	II	B	RCT (1)	[75]
Oral morphine to t.d. buprenorphine ^a	75:1	IV	C	PCT (1)	[76]
Oral morphine to t.d. fentanyl ^b	100:1	III	B	PCT (4)	[77–80]
Oral morphine to oral methadone	1.5 to 1:12	III	B	PCT (6)	[61, 62, 76, 81–83]
Oral morphine to oral hydromorphone	1.5 to 1:7.5	II	B	RCT (1)	[84]

^aExample: 60 mg oral morphine to 35 µg/h t.d. buprenorphine (equivalent to 0.8 mg/24 h).

^bExample: 60 mg oral morphine to 25 µg/h t.d. fentanyl (equivalent to 0.6 mg/24 h).

GoR, grade of recommendation; LoE, level of evidence; PCT, uncontrolled prospective cohort trial; RCT, randomised controlled trial; t.d., transdermal.

Adapted from [68] with permission.





Opioids Side Effects



Opioid Side Effects

- Laxatives must be routinely prescribed for both the prophylaxis and the management of OIC [I, A].
- The use of naloxone in association with oxycodone or methylnaltrexone to control OIC may be considered [II, B].
- Naloxegol has been shown to be highly effective in OIC [II, B], but, to date, there is no specific reported experience in the cancer population.
- Metoclopramide and anti-dopaminergic drugs should be recommended for treatment of opioid-related nausea/vomiting [III, B].
- Psychostimulants (e.g. methylphenidate) to treat opioid-induced sedation are only advised when other methods to treat this have been tried (e.g. rationalize all medication with a sedative side effect) [II, B].
- Mu-receptor antagonists (e.g. naloxone) must be used promptly in the treatment of opioid-induced respiratory depression [I, B].



Cosa prescrivono gli oncologi?

Sottogruppi e sostanze	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	2015	Δ % 15-14
Farmaci per il dolore neuropatico [°]	1,0	1,0	1,3	1,4	1,8	1,9	2,0	2,2	2,3	4,7
Oppioidi maggiori	0,6	0,7	0,7	0,9	2,2	2,5	2,6	2,5	2,5	1,8
Oppioidi minori/oppioidi in associazione	1,1	1,5	1,7	1,9	2,6	2,9	3,2	3,2	3,0	-3,5
Farmaci per il dolore	2,8	3,2	3,7	4,2	6,6	7,4	7,8	7,8	7,9	0,5
Allegato_III_bis	-	-	-	-	3,9	3,7	3,9	3,8	3,8	-0,7
pregabalin	0,6	0,7	0,9	1,1	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	5,7
fentanil	0,4	0,4	0,4	0,4	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	1,9
codeina, associazioni	0,3	0,6	0,8	0,9	1,3	1,6	1,7	1,6	1,5	-8,1
tramadolo	0,7	0,8	0,8	0,8	0,9	0,8	0,8	0,8	0,7	-4,9
gabapentin	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	1,4
oxicodone	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	-5,8
oxicodone, associazioni	<0,05	0,1	0,2	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,6	9,0
buprenorfina	0,1	0,1	0,1	0,2	0,8	0,7	0,8	0,8	0,8	-1,1
idromorfone	<0,05	<0,05	<0,05	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	-10,5
tapentadolo	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,1	0,2	0,3	0,3	28,9

* interruzione di serie storica

° include la prescrizione di pregabalin e gabapentin per tutte le indicazioni autorizzate



Opioid Side Effects

- Laxatives must be routinely prescribed for both the prophylaxis and the management of OIC [I, A].
- The use of naloxone in association with oxycodone or methylnaltrexone to control OIC may be considered [II, B].
- Naloxegol has been shown to be highly effective in OIC [II, B], but, to date, there is no specific reported experience in the cancer population.
- Metoclopramide and anti-dopaminergic drugs should be recommended for treatment of opioid-related nausea/vomiting [III, B].
- Psychostimulants (e.g. methylphenidate) to treat opioid-induced sedation are only advised when other methods to treat this have been tried (e.g. rationalize all medication with a sedative side effect) [II, B].
- Mu-receptor antagonists (e.g. naloxone) must be used promptly in the treatment of opioid-induced respiratory depression [I, B].

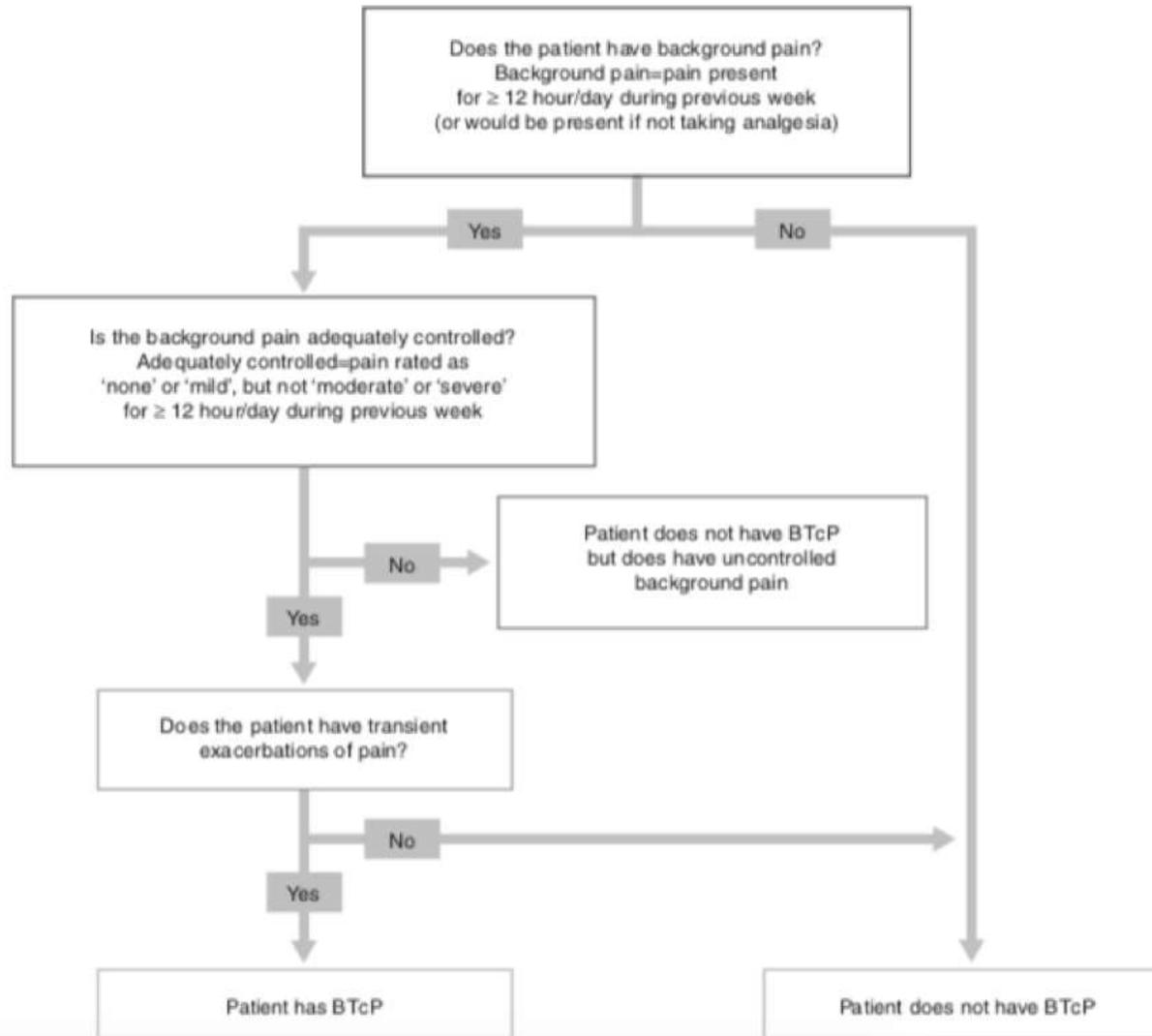


Breakthrough Cancer Pain



Breakthrough Cancer Pain

- Immediate-release opioids should be used to treat BTcP that is opioid-responsive and for which background cancer pain management has been optimized [I, A].
 - Transmucosal fentanyl formulations (oral, buccal, sublingual and intranasal) have a role in **unpredictable** and rapid-onset BTcP [I, A].
 - **There are indications for standard normal-release oral opioids (e.g. morphine) that include a slow-onset BTcP or a pre-emptive administration of oral opioids ~30 minutes before a predictable BTcP triggered by known events [II, B].**
- ✓ Non solo rapid-onset opioids, specie nel dolore procedurale o in ambiente ospedaliero.





Qualche Nuovo Argomento



Ketamina



Ketamina

Ketamine is a N-methyl-d-aspartate (NMDA) antagonist which has been used as an adjunct in challenging cancer pain, in particular in NP.

The preclinical evidence points to an indication of 'central wind up' which can be tested at the bedside.

RCTs carried out up to date on the benefit of ketamine as an adjuvant to opioids in NP have been negative.

- There is a lack of evidence to support the routine use of ketamine in cancer NP [II, D].
 - ✓ Rimane un'area di ricerca importante ma nessuna raccomandazione clinica può essere formulata in questo momento.



Cannabis

La Situazione Italiana (I)

Nell'aprile del 2007, con decreto del Ministro della Salute, sentito il Consiglio Superiore di Sanità, i **principi attivi della Cannabis** a uso medico, **Delta-9-THC** e **Trans-delta-9-THC (Dronabinol)**, sono stati individuati **“come adiuvanti nella terapia del dolore anche al fine di contenere i dosaggi dei farmaci oppiacei ed inoltre si sono rivelati efficaci nel trattamento di patologie neurodegenerative quali la sclerosi multipla”** e, pertanto, inseriti nella tabella degli stupefacenti che contiene le sostanze utilizzabili in terapia, compresi nella sezione B della tabella dei medicinali del Testo unico.

D.M. 18 Aprile 2007

Elenco delle leggi e delibere regionali in materia di modalità di erogazione dei farmaci e dei preparati galenici magistrali a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche

1. Delibera regione Puglia 9 febbraio 2010, n. 308
2. Legge regione Toscana 8 maggio 2012, n. 18
3. Legge regione Liguria 3 agosto 2012, n. 26
4. Legge regione Veneto 28 settembre 2012, n. 38
5. Legge regione Marche 22 gennaio 2013, n. 1
6. Legge regione Friuli Venezia Giulia 7 febbraio 2013, n. 2
7. Legge regione Abruzzo 4 gennaio 2014, n. 4
8. Legge regione Puglia 17 febbraio 2014, n. 21
9. Delibera regione Sicilia 26 marzo 2014, n. 83
10. Legge regione Umbria 17 aprile 2014, n. 7
11. Legge regione Basilicata 11 luglio 2014, n. 16
12. Legge regione Emilia Romagna 17 luglio 2014, n. 11
13. Legge regione Puglia 1 agosto 2014, n. 33
14. Legge regione Piemonte 15 giugno 2015, n. 11
15. Legge regione Campania 8 agosto 2016, n. 27
16. Decreto regione Lazio, 21 aprile 2017
17. Legge regione Marche 7 agosto 2017, n. 26



La Situazione Italiana (II)

Nello stesso periodo viene approvata la prima registrazione in Europa di un medicinale a base di **estratti di Cannabis** (Nabiximols) che, nel 2013, viene registrato anche in Italia. Indicazioni terapeutiche: il medicinale, è indicato come trattamento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla sclerosi multipla (SM) che non hanno manifestato una risposta adeguata ad altri medicinali antispastici e che hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità nel corso di un periodo di prova iniziale della terapia

D.M. 23 Gennaio 2013

Dal decreto ministeriale 23 gennaio 2013

Il Ministro della Salute

...

Decreta

...

Nella tabella II (ora tabella dei medicinali), sezione B, del Decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, sono inseriti, secondo l'ordine alfabetico: **Medicinali di origine vegetale a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinture)**"





Cannabis

- For advanced cancer patients with pain not fully alleviated by opioid therapy, the additive effect of medical cannabis to the ongoing opioid treatment remains unclear.
- There is a need for further double-blind, placebo-controlled clinical trials with large sample sizes in order to establish the optimal dosage and efficacy of different cannabis-based therapies [II, D].
 - ✓ Ci sono almeno tre studi clinici randomizzati verso placebo, con risultati negativi. Pertanto al momento non ci sono dati di efficacia sull'utilizzo.
 - ✓ Nabiximol è un estratto di Cannabis sativa contenete due potenziali cannabinoidi con effetto terapeutico (D9-tetrahydrocannabinol [27 mg/mL] and cannabidiol [25 mg/mL])



Come mi comporto se un paziente...



*Per gentile cortesia del Dott. Giampiero Porzio,
Grandangolo in Terapie Di Supporto 2018,
modificata*



Intanto...

Nelle more... noi potremmo

- **Giurare solennemente di non prescrivere (presunti) farmaci e integratori di non provata efficacia, che i pazienti pagano di tasca propria...**
- **Giurare altrettanto solennemente di non istigare alla migrazione sanitaria, che sicuramente produce un danno finanziario (del singolo e della società) e che solo raramente garantisce una maggiore efficacia delle cure...**
- **Noi potremmo...**



*Per gentile cortesia del Prof Franco Perrone,
Le Giornate dell'Etica di Ragusa 2018*



Grazie

rgiusti@ospedalesantandrea.it