

Dolore episodico intenso: uno studio su pazienti con cancro nella fase avanzata e avanzatissima di malattia seguiti a domicilio dalla Fondazione ANT Italia

Bruni M.*, Sapio A.*, Casadio M.***, Pannuti R.***, Pannuti F.**

* FONDAZIONE ANT ITALIA, Taranto, Italia

** FONDAZIONE ANT ITALIA, Bologna, Italia

Corrispondenza a:

Marina Casadio

e-mail: formazione@antitalia.org

Gli Autori dichiarano la non sussistenza di eventuali conflitti di interesse.

Riassunto

L'obiettivo di questo studio è consistito nella valutazione del Breakthrough Pain (BTP) in pazienti oncologici assistiti a domicilio. Nel periodo 1 gennaio 2007-30 aprile 2008 sono stati seguiti a domicilio complessivamente 72 pazienti oncologici in fase avanzata e avanzatissima di malattia (aspettativa di vita 1-4 mesi), selezionati sulla base dei seguenti criteri di eleggibilità: aspettativa di vita superiore a 1 mese; presenza di dolore cronico di base in terapia con oppiacei del III gradino; dolore di base controllato da almeno 3 giorni ($NRS \leq 3$) per la valutazione del BTP; stato di coscienza indenne.

Dei 72 pazienti reclutati, la valutazione è stata eseguita su 47. Di questi, 17 (36,2%) hanno presentato solo dolore cronico di base. In 30 pazienti (63,8%) al dolore di base si sono associati episodi di breakthrough pain. Di questi è stato possibile valutare le caratteristiche cliniche e l'approccio terapeutico: nel 53,4% di BTP si evinceva dolore misto, l'85% correlato al tumore, nel 33,3% localizzato agli arti, il 26,1% al rachide, meno di 5 episodi/die nell'88,3% (una media di 2,33 episodi/die); durata del BTP: meno di 30 minuti nel 76,6% dei casi; intensità: nel 90% dei casi $NRS \geq 7$. Il 77% dei pazienti è stato trattato con fentanil citrato transmucosale.

In alcuni studi disponibili in letteratura, la prevalenza del BTP è simile a quella trovata in quanto appena descritto (63,8%), così come le caratteristiche cliniche e temporali di tale fenomeno, con qualche piccola eccezione: non è stato rilevato nessun caso di Dolore Episodico Intenso (DEI) cosiddetto di "fine dose". Invece si è evidenziato un nuovo tipo di BTP che è stato qui denominato "incidente-idiopatico o misto".

Da un punto di vista fisiopatologico si è evidenziata una percentuale del 53,3% di dolore misto.

Infine, a conferma delle indicazioni dell'European Association Palliative Care, è necessario e consigliabile utilizzare un farmaco maneggevole e indicato, come il fentanil citrato transmucosale orale, quale trattamento del DEI.

Parole chiave: dolore episodico intenso, assistenza domiciliare, paziente oncologico, fase avanzata di malattia, fentanil citrato transmucosale.

Summary

The study objective has been the evaluation of Breakthrough Pain (BTP) in oncological patients in a home care program from January 1st 2007 to April 30th 2008. Seventy-two advanced cancer patients (life expectancy: range from 1 to 4 months) have been included in the study, according to the following eligibility criteria: life expectancy higher than 1 month; presence of basic chronic pain in therapy with opioids; baseline pain controlled in the last 3 days for evaluation of BTP; preserved cognitive functions.

Out of 72 patients, 47 were evaluable. Out of 47 patients observed, 17 (36.2%) presented baseline chronic pain. In 30 patients (63.8%) with pain presented also BTP episodes. Of these it has been possible to evaluate the clinical characteristics and the therapeutic approach.

Our results show 53.3% mixed pain; 85% of BTPs were due to cancer; BTP was reported in 33.3% of cases to the limbs, 26.1% to the spine, less than 5 daily episodes of BTP were reported in 88.3% (median = 2.33); BTP duration was less than 30 minutes in 76.6% of cases; intensity of BTP was ≥ 7 (NRS) in 90% of cases. Seventy-seven percent of the patients were treated with oral transmucosal fentanyl citrate.

In literature some studies show a prevalence (63.8%) of BTP similar to that found out in our study, together with some data on clinical and temporal characteristics of this phenomenon, with some little exceptions: no case of so called BTP "end of dose". We found a new kind of BTP that we have defined "idiopathic-incident pain or mixed pain". We evidenced 53.3% of physiopathological mixed pain. It is confirmed that it is necessary and advisable the use of oral transmucosal fentanyl citrate, i.e. an easy-to-use and indicated drug for this kind of pain.

Key words: Breakthrough Pain (BTP), home care, oncological patients, advanced disease; oral transmucosal fentanyl citrate.

INTRODUZIONE

Il dolore nel paziente oncologico riconosce generalmente due componenti: il dolore di base o cronico o persistente, da trattare con terapia analgesica a dosi fisse e a orari prestabiliti, definito Around-The-Clock (ATC) e gli episodi transitori di esacerbazione, che vengono racchiusi sotto la denominazione di dolore episodico intenso (DEI) o di Breakthrough Pain (BTP), che necessitano di una terapia "rescue" con farmaci al bisogno.

Il DEI, secondo la definizione di Portenoy del 1990, è "un dolore transitorio acuto di breve durata che s'instaura su un dolore persistente di base, altrimenti stabile perché controllato da un'adeguata terapia antalgica con oppiacei"⁽¹⁾.

Nel 1994, con un articolo sul NEJM, Cleeland affermava che il dolore da cancro era mal-diagnosticato e mal-trattato⁽²⁾.

La stessa cosa, oggi, è possibile affermare per il DEI.

In letteratura si evidenzia una prevalenza di BTP estremamente variabile (range tra il 19-95%) rivedendo alcuni degli studi condotti tra il 1990 e il 2003. Da segnalare ancora una prevalenza di BTP del 29,6% e del 32,4% in due studi multicentrici italiani condotti su malati oncologici in fase avanzata^(3,4). Questa variabilità è dovuta ai differenti criteri di inclusione e di esclusione dei pazienti nonché ai diversi setting di cura, spesso considerati contemporaneamente.

Inoltre l'approccio clinico e terapeutico a questo tipo di dolore riconosce spesso un iter non univoco.

Questo studio è stato condotto con l'obiettivo di:

1. Rilevare la prevalenza del BTP in pazienti oncologici in fase avanzata e avanzatissima di malattia (aspettativa di vita sino a 4 mesi) nel setting domiciliare.

2. Identificare le caratteristiche cliniche del BTP, classificandolo dal punto di vista patogenetico.
3. Verificare l'approccio terapeutico più idoneo.

MATERIALI E METODI

È stato condotto uno studio osservazionale su pazienti oncologici in fase avanzata e avanzatissima di malattia assistiti al domicilio presso l'Ospedale Domiciliare Oncologico della Fondazione ANT Italia ONLUS di Taranto (ODO-ANT), entrati in assistenza nel periodo dal 01 gennaio 2007 al 30 aprile 2008. Criteri di eleggibilità per l'ingresso allo studio sono stati: aspettativa di vita superiore a 1 mese, fase avanzata di malattia, prognosi non superiore ai 4 mesi, presenza di dolore cronico di base controllato da almeno 3 giorni con oppiacei, stato di coscienza del paziente indenne.

Per la valutazione dei dati sono state utilizzate tabelle di raccolta dati di caratteristiche cliniche, temporali e della terapia del dolore cronico di base e del DEI. Per la valutazione del DEI e del Dolore Cronico di Base è stata utilizzata la scala numerica da 0 a 10 (NRS). È stato richiesto al paziente o al caregiver di compilare una tabella in cui quotidianamente venissero annotate le caratteristiche di frequenza, durata e intensità degli episodi di DEI e del numero di dosi/die di farmaco "rescue" utilizzato.

RISULTATI

In tale periodo sono entrati in assistenza 72 pazienti (Tabella 1) di cui 47 sono risultati valutabili secondo i criteri di eleggibilità: 30 di questi (63,8%) presentavano episodi di DEI, 17 (36,2%) solo dolore cronico di base (Figura 1).

Lo studio ha rilevato che nel 50% dei casi il DEI poteva essere classificato come incidente, scatenato da eventi pre-

Figura 1. Numero di pazienti reclutati, selezionati in base ai criteri di eleggibilità e giunti al completamento dello studio.

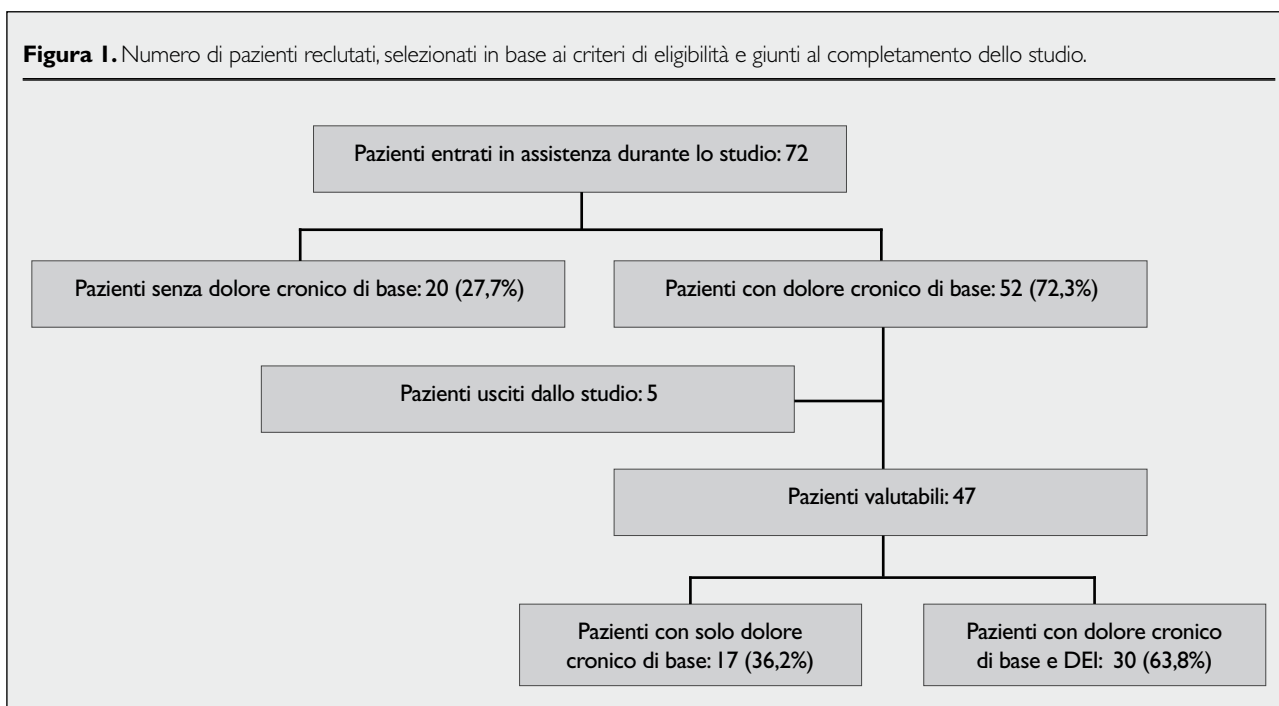


Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti entrati nello studio.

Pazienti	72
Sesso	M 40 (55,5%); F 32 (44,5%)
Età (anni)	Range 48-88
PS sec Karnofsky	≤50%
<i>Patologia primitiva</i>	
Mammella	9 (12,5%)
App. genito-urinario	16 (22,3%)
App. gastrointestinale	26 (36,1%)
App. respiratorio	21 (29,1%)

vedibili e non. Nella maggior parte dei casi, la causa scatenante è stata il movimento, ma si sono verificati episodi di DEI anche mantenendo la stazione eretta, in seguito a deglutizione, tosse, lavaggio vescicale, sfioramento, defecazione e per la mobilizzazione nel letto del paziente per le cure igieniche o le medicazioni delle lesioni da decubito. Abbiamo valutato che nel 23,3% dei casi il DEI era idiopatico, ossia scatenato da nessuna causa apparente. Non si è rilevato alcun DEI di fine dose.

Nel 26,7% dei casi (8 pazienti) il DEI è stato classificato come “incidente-idiopatico o misto”, in quanto il dolore a volte era scatenato da eventi prevedibili, altre volte non c’era nessuna causa scatenante e questi episodi si presenta-

vano separatamente e in modo alterno nel corso della stessa giornata.

Nella maggioranza dei casi l’origine del DEI era da correlare alla neoplasia o alle metastasi (81,5%); nell’11,8% dei casi la causa scatenante era dovuta a manovre infermieristiche, quali medicazioni di lesioni da decubito o lavaggi vescicali, nel 6,7% dei casi era riconducibile alle terapie in atto: in particolare, esiti di radioterapia su metastasi ossee o dovuta a disfagia da micosi del cavo orale e dell’esofago in paziente in terapia cortisonica con metastasi cerebrali.

Dal punto di vista della fisiopatologia del DEI, il dolore nocicettivo poteva essere rilevato nel 43,3% dei pazienti: 30% di origine somatica e 13,3% di origine viscerale. Abbiamo rilevato nel 3,3% dei casi un dolore di tipo neuropatico. Nella maggioranza dei casi (53,4%) il dolore si presentava di tipo misto (Tabella 2). Questo dato è da mettere in relazione alla fase avanzata e avanzatissima di malattia, in cui la neoplasia spesso infiltra gli organi circostanti e/o le strutture ossee e/o nervose o si presentava con metastasi interessanti più organi e apparati.

Il nostro studio ha rilevato che, per quanto riguarda la localizzazione del DEI, gli arti sono stati quelli più interessati (ben il 33,3%, rispettivamente il 23,8% per quelli inferiori e il 9,5% per quelli superiori), il rachide (26,1%) e l’addome (19%).

Per quanto riguarda la frequenza giornaliera degli episodi del DEI, il 43,3% dei pazienti ha presentato 1-2 episodi al giorno, il 40% dei pazienti 3-4 episodi e il 16,7% un numero uguale o superiore a 5/die (Tabella 2).

La media giornaliera degli episodi è stata di 2,33 episodi/die (Tabella 2).

Per quanto riguarda la durata degli episodi, abbiamo verificato che nel 76,6% dei casi è stata inferiore ai 30 minuti, nel 23,4% non ha superato i 60 minuti (Tabella 2).

Considerando che il dolore cronico di base era sotto controllo grazie alla terapia con oppiacei (NRS ≤ 3), il 90% dei pazienti presentava episodi di DEI di forte intensità (NRS ≥ 7) (Tabella 2).

Tutti i pazienti eseguivano una terapia con oppiacei del III gradino, secondo la scala dell'OMS, per il dolore cronico di base, favorendo la terapia per via orale (per il 70% dei casi ossicodone) e quella transdermica (30%), quest'ultima con l'utilizzo della buprenorfina (26,6%) e del fentanil (3,4%) (Tabella 2).

Per quanto riguarda la terapia del dolore del DEI, tutti i pazienti sono stati trattati con oppiacei del III gradino.

In particolare, è stato utilizzato il fentanil citrato transmucosale orale. Nei casi in cui non è stato possibile utilizzarlo (ridotta compliance del paziente, ulcere o neoplasie del distretto capo-collo, xerostomia, inefficacia), si è preferita la morfina *per os* o endovena. In un solo caso si è utilizzata la buprenorfina sublinguale: si trattava di una ragazza già in trattamento dialitico e la scelta è stata fatta per l'eliminazione prettamente biliare di questo farmaco.

Nello specifico, il 76,6% dei pazienti è stato trattato con fentanil citrato transmucosale orale, il 20% con morfina e una sola paziente con buprenorfina sublinguale (3,4%).

DISCUSSIONE

Dai dati della letteratura, come già detto estremamente eterogenei, si osserva una prevalenza di DEI maggiore del 65% nei pazienti oncologici trattati con oppiacei per il dolore cronico, simile a quella osservata in questo studio (63,8%)⁽⁵⁾.

Il rilevare il DEI è di particolare significato per l'impegno e l'attenzione del medico e del paramedico a indagare accuratamente l'anamnesi per giungere alla diagnosi e al trattamento mirato di questo fenomeno.

Tabella 2. Dati descrittivi del Dolore Episodico Intenso.

Dolore episodico Intenso		
	numero	%
Intensità (NRS)		
4	1	3,2
6	2	6,8
7	8	26,6
8	12	40
9	5	16,6
10	2	6,8
Frequenza/die		
<2	13	43,3
3-4	12	40
≥ 5	5	16,7
Durata (minuti)		
<30	23	76,6
30-60	7	23,4
Patogenesi		
Somatico	9	30
Viscerale	4	13,3
Neuropatico	1	3,3
Misto	16	53,4
Eziologia		
Neoplasia/metastasi	24	81,5
Trattamenti	2	6,7
Altro	4	11,8
Sede		
Rachide	8	26,1
Arti	10	33,3
Addome	6	19
Torace	2	7,1
Volto	1	4,7
Altro	3	9,8

Per quanto riguarda i dati relativi alle caratteristiche cliniche e temporali del DEI, i risultati ottenuti dal nostro studio sono in accordo con quelli della letteratura mondiale, pur con alcune discrepanze.

Nel nostro studio, da un punto di vista eziopatogenetico non è stato rilevato nessun caso di DEI cosiddetto di "fine dose", presente in altri studi. Questo tipo di dolore, secondo alcuni Autori, potrebbe essere più semplicemente considerato come un dolore di base solo parzialmente controllato o l'esito di un piano terapeutico mal impostato^(6,7). Invece si è evidenziato un nuovo tipo di DEI classificato come "incidente-idiopatico o misto", caratterizzato dalla presenza, anche nello stesso giorno, di episodi scatenati da cause prevedibili o non direttamente correlabili a cause apparenti, talvolta in condizioni di assoluto riposo.

Da un punto di vista fisiopatologico si è evidenziata una prevalenza di dolore misto pari al 53,3%, rispetto al 20% e al 14% di due studi condotti, rispettivamente, da Christie JM e da Cherny N^(8,9). Una possibile spiegazione deriva dal fatto che il nostro studio rilevava il fenomeno su pazienti affetti da malattia in fase avanzata e molto avanzata, con tumori spesso infiltranti strutture adiacenti (visceri, ossa, nervi, talora contemporaneamente) e spesso con sedi plurimetastatiche.

Per quanto riguarda la frequenza degli episodi giornalieri, possiamo rilevare che nell'83,3% dei casi è uguale o inferiore a 4 al giorno. Questo dato è in accordo con quanto segnalato da Zeppetella e Corli, i quali rilevano una frequenza giornaliera simile rispettivamente nell'84% e 88% dei casi^(10,3).

In relazione alla durata degli episodi di DEI, il nostro studio ha riscontrato una media di 30 minuti nel 76,6% degli episodi, in accordo con quanto riportato (73%) nello studio di Zeppetella⁽¹⁰⁾.

Va segnalata l'informazione e l'educazione sanitaria ai familiari e al personale addetto alla cura del paziente sulla necessità di prevenire il DEI con un'adeguata analgesia preventiva (*preemptive analgesia*). Questi pazienti in fase avanzata e avanzatissima di malattia, infatti, sono di frequente allettati e presentano lesioni da decubito, per cui i normali provvedimenti igienici o sanitari spesso scatenano il DEI.

A conferma delle indicazioni dell'European Association Palliative Care, è necessario e consigliabile utilizzare per il trattamento del DEI un farmaco maneggevole, come il fentanil citrato transmucosale orale⁽¹¹⁾.

Questa indicazione è in accordo con quanto rilevato da studi evidenziati nel Cochrane Database Review 2006 sul trat-

tamento del DEI, che prendevano in considerazione l'uso di questo farmaco⁽¹²⁾.

Fondamentale e doverosa da parte del personale medico e paramedico è l'informazione al paziente e al caregiver sul corretto utilizzo del lollipop, per garantire l'efficacia provata dello stesso.

Bibliografia

1. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-281.
2. Cleeland CR et al. *NEJM* 1994, 330: 552-596.
3. Corli O, Pizzuto M. Il trattamento del dolore nei malati oncologici in carico alle cure palliative. Centro studi e Ricerche-Osservatorio Italiano cure palliative. Milano: GPAnet Editore, 2002.
4. Corli O, Pizzuto M. Il trattamento del dolore nei malati oncologici seguiti in setting di cure non specificatamente palliative. Centro studi e Ricerche-Osservatorio Italiano cure palliative. Milano: GPAnet Editore, 2003.
5. Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. *Pain* 1999; 82: 263-274.
6. Zeppetella G, Ribeiro MDC. Pharmacotherapy of cancer related episodic pain. *Exp Opin Pharm* 2003; 4: 493-502.
7. McQuay HJ, Jadar AE. Incident pain. *Cancer Surv* 1994; 21: 17-24.
8. Christie JM, Simmonds M, Patt R et al. Dose titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3238-3245.
9. Cherny N, Portenoy RK. Practical issues in the management of cancer pain. In: Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain 3rd ed* Edinburgh: Churchill Livingstone Eds, 1994: 1437-1467.
10. Zeppetella G, O'Doherty C, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a Hospice. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 87-92.
11. Hanks GW et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84(5): 587-593.
12. Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst. Review* 2006 Jan 25; (1).