Cure Palliative e trattamento della dispnea refrattaria nell'insufficienza respiratoria cronica

Elaborato Intersocietario (°*) dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO)*, Presidente Fausto De Michele,
e Società Italiana Cure Palliative (SICP)°, Presidente Carlo Peruselli.

Danila Valenti°, Cristina Cinti*, Massimo Monti°, Franco Falcone*, Pino Peralta°*, Michele Vitacca* e Antonella Serafini*.

1. Definizione di Cure Palliative

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha proposto negli anni le seguenti definizioni:
"*Le Cure Palliative (CP) sono l'assistenza (care) globale, attiva, di quei pazienti la cui malattia non risponda ai trattamenti curativi (cure). E' fondamentale affrontare e controllare il dolore, gli altri sintomi e le problematiche psicologiche, sociali e spirituali. L'obiettivo delle CP è il raggiungimento della migliore qualità di vita per i Pazienti e per le loro famiglie. Molti aspetti dell'approccio palliativo sono applicabili anche più precocemente nel corso della malattia*" (1).
"*Le CP possono migliorare la qualità della vita dei malati e delle famiglie che si confrontano con i problemi associati a malattie inguaribili, attraverso la prevenzione e il sollievo dalla sofferenza per mezzo dell'identificazione precoce, dell'approfondita valutazione e del trattamento del dolore e di altri problemi fisici, psico-sociali e spirituali"* (2).
La legge italiana intende per CP "*L'insieme degli interventi terapeutici, diagnostici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti la cui malattia di base, caratterizzata da un'inarrestabile evoluzione e da una prognosi infausta, non risponde più a trattamenti specifici"* (3).
Il Codice di Deontologia Medica 2014, come già il documento AIPO sulle "CP dei pazienti con patologie respiratorie croniche avanzate non oncologiche" 2011, conferma che "In accordo con i principi etici e deontologici, nel quadro di una medicina delle scelte condivise, il medico è tenuto a comunicare efficacemente con il malato e la famiglia, attraverso una comunicazione onesta, una informazione completa e un approccio empatico. Vanno rispettate la volontà del malato in merito ai trattamenti che egli intende accettare e a quelli che invece intende rifiutare (principio di autoderminazione). Tale rispetto è dovuto sia quando la volontà è direttamente dichiarata dal malato (consenso informato), sia nel caso di volontà precedentemente espresse in maniera chiara e comprensibile dal malato che non è più in grado di esprimerle: direttive anticipate o giudizio sostitutivo e pianificazione terapeutica anticipata (4-6)".

2. Dati Epidemiologici

Il numero di morti correlate ad affezioni respiratorie, quantunque sottostimato, è elevato e in aumento; è quindi destinato a crescere anche il numero di malati con insufficienza respiratoria cronica e necessità di cure palliative (precoci e di fine vita). In particolare la BPCO costituisce una causa importante di morbilità e mortalità: i dati epidemiologici hanno ormai confermato le previsioni di terza causa di morte nel 2020 (7).

3. Quando e perché le CP

Qualsiasi persona affetta da malattia respiratoria cronica in fase avanzata, oncologica o non, che vive l'esperienza della dispnea con severa compromissione della qualità di vita (*QoL*) e non risponda ai trattamenti specifici può essere considerata candidata alle CP, attuabili nella sede assistenziale adeguata alle richieste

della persona e consone alla sua fase di malattia (8-12). L'attivazione delle CP deve iniziare il più precocemente possibile nel *setting* ambulatoriale e consulenziale, quando lo Specialista o il Medico di Medicina Generale (MMG), si pone la domanda sorprendente: "*Mi stupirei se questa persona dovesse morire nei prossimi 12 mesi*?". Se la risposta è: "*NO, non mi stupirei*", deve essere rimodulato il piano di Cura con attivazione precoce di CP. La validità di tale criterio clinico è dimostrata in campo oncologico (13). Nel caso delle malattie respiratorie non oncologiche (14), e in particolare nella BPCO, dove peraltro è quasi costante la dispnea, le condizioni della persona malata raramente consentono di affermare con sicurezza che la morte avverrà in un tempo prevedibilmente breve e gli abituali "score" clinici di gravità non sono in grado di fornire indicazioni prognostiche precise (5).
L'inizio delle CP in ambito pneumologico non oncologico sono giustificate dalla percezione di un rischio di aggravamento della malattia respiratoria e di morte in termini temporali brevi, nonostante l'adeguata applicazione di tutte le corrette strategie terapeutiche, ed è in genere confermata dalla presenza di almeno due di alcune delle condizioni di seguito elencate (5,12):

- Valore di volume espiratorio massimo nel primo secondo (VEMS) < 30% predetto
- Dipendenza dall'ossigenoterapia da più anni e necessità di alti flussi (**)
- $PaC0_2$ in progressivo incremento (*°)
- Dipendenza dalla ventilazione meccanica (*°)
- Una o più ospedalizzazioni nel corso dell'ultimo anno per riacutizzazione di malattia (*°)
- Riduzione dell'intervallo libero tra successive ospedalizzazioni (*°)
- Ricoveri in terapia intensiva (*°)
- Numero, tipologia e gravità delle comorbidità (cardiopatie, nefropatie, neuropatie e patologie metaboliche, patologie psichiatriche) (*°)
- Perdita di peso o presenza di cachessia
- Decremento dell'autonomia funzionale (*°)
- Incremento della dipendenza da altre persone
- Età > 70 anni (criterio che richiede una valutazione personalizzata (*°)
- Intolleranza a sforzi minimi (*°)
- Fragilità sociale
- Mancata aderenza alle terapie (*°)
- Tabagismo (*°)

La dispnea è uno dei sintomi più temuti dal malato e dai *caregivers*.
Nei portatori di neoplasie polmonari è presente almeno nell'85% dei casi e si associa ad una riduzione del *performance status* e della sopravvivenza.
Nella dispnea, come nel dolore, convivono sensazioni sensitive ed affettive con multiple componenti, delle quali almeno tre sono distinguibili:

- fame d'aria
- eccessiva percezione dello sforzo respiratorio
- sensazione di compressione toracica (11)

4. Il *setting*

La residenza della persona non deve modificare il comportamento terapeutico globale: la consulenza e l'attivazione di CP può essere attuata in ambito ambulatoriale, durante un ricovero o al domicilio.

5. Trattamento farmacologico

La morfina è il farmaco più studiato nel trattamento della dispnea da neoplasia, BPCO avanzata, malattie interstiziali polmonari, insufficienza cardiaca cronica, malattie neurologiche e renali; gli effetti collaterali come la stipsi, sempre presente, la possibile nausea e sonnolenza che prevalgono all'inizio del trattamento, devono essere conosciuti dai medici prescrittori e prevenuti con una posologia personalizzata e con terapie di supporto adeguate.
Con le dosi di morfina utili per trattare la dispnea, il pericolo di una depressione respiratoria clinicamente significativa è poco comune anche negli anziani (12,15).

6. Procedure

La dispnea provoca un'esperienza terribilmente stressante nei malati pneumologici con insufficienza respiratoria, specie in fase terminale di malattia. La gestione della dispnea deve affrontare il sintomo continuando contemporaneamente a trattare tutte le cause sottostanti. Quando queste cause non sono più reversibili l'obiettivo principale diventa l'applicazione di efficaci trattamenti farmacologici e non farmacologici dei sintomi (16-18).

In pazienti con dispnea "refrattaria", *naïve* agli oppioidi*,* si inizia il trattamento con dosi anche molto basse di morfina a breve durata d'azione e, una volta raggiunta la titolazione ed un quadro stabile, si passa alle preparazioni a lunga durata d'azione per via orale. Le vie di somministrazione sottocutanea e/o endovenosa in infusione continua sono efficaci, specie se ci sono problemi di deglutizione (19,20). La posologia iniziale di morfina per il trattamento della dispnea refrattaria dipende dal trattamento già in atto e dalle condizioni cliniche generali (insufficienza renale, epatica, respiratoria). Le posologie utilizzate per il trattamento della dispnea sono generalmente inferiori a quelle indicate nel trattamento del dolore. L'ossigenoterapia è contemporaneamente indicata in caso d'insufficienza respiratoria con ipossiemia (12,18).

7. Interventi non farmacologici

L'uso regolare di morfina orale riduce la dispnea refrattaria in associazione con interventi non farmacologici:

- vibrazioni della parete toracica
- *transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS)
- tecniche respiratorie e gestione dell'ansia
- fonti di aria fredda diretta sul viso riducono la fatica respiratoria in adulti per stimolazione dei recettori vagali del freddo nelle vie aeree superiori: finestra aperta e ventilatore possono essere valide alternative all'aria fredda inalata con cannula nasale (18-22).

8. L'ossigenoterapia

L'ossigenoterapia riduce la mortalità nei malati con BPCO cronicamente ipossiemici ma ci sono dati discordanti sull'efficacia nel sollievo della dispnea.

L'ossigenoterapia può essere utile:

- nei malati neoplastici ipossiemici
- nei portatori di malattie cardiache o polmonari avanzate con ipossiemia a riposo o da sforzo minimo.

L'ossigenoterapia non ha sicuri vantaggi rispetto all'inalazione di aria nei soggetti non ipossiemici. Un tentativo terapeutico di 72 ore può essere giustificato dal momento che ci possono essere benefici individuali, ma l'uso di ossigenoterapia per alleviare la dispnea nei malati neoplastici non ipossiemici non può essere raccomandato (23).

Tutti gli interventi devono essere modulati e temporizzati sul singolo paziente (22-24). Anche l'eventuale applicazione di ventilazione non invasiva (NIV) a scopo palliativo, se ben accettata, non ha l'obiettivo di prolungare la sopravvivenza, anche se ciò può accadere, ma quello di alleviare la sofferenza dovuta alla dispnea, migliorando il comfort e la qualità della vita residua del malato (25).

Prima di manovre che possano incrementare la dispnea, quali le cure igieniche, bisogna prevedere un intervento farmacologico: cortisone, broncodilatatore, ossigeno se indicato e dose di morfina ad immediato rilascio, nei 30-40 minuti precedenti.

9. Misure generali da consigliare ai *caregivers*:

- privilegiare la posizione semiseduta
- mantenere un ambiente illuminato e ventilato
- usare il ventilatore ambientale, in particolare in estate, anche se è disponibile un climatizzatore
- evitare di lasciare solo il paziente
- parlare con voce serena, tranquillizzante, pacata
- favorire un ambiente sereno
- evitare troppe presenze contemporanee attorno al letto

10. Rantolo terminale

Descrive il rumore prodotto dai movimenti oscillatori delle secrezioni delle alte vie aeree, con gli atti inspiratori ed espiratori associato a ipotonia dei tessuti che in circa l'80% dei casi è predittivo di una prognosi infausta di 48 ore.

Il rantolo terminale può essere una percezione molto penosa per i familiari, ai quali va spiegato in modo comprensibile la causa e la terapia attuata (26-27). In circa il 75% dei casi il rantolo terminale risponde alla scopolamina e al controllo dell'idratazione (28-29).

11. Pianificazione anticipata delle cure e supporto al paziente e *caregivers*

E' fondamentale l'informazione al paziente e ai familiari e caregivers, nel pieno rispetto della volontà del malato in merito ai trattamenti che egli intende accettare e a quelli che invece intende rifiutare (principio di autodeterminazione), sia quando la volontà è direttamente dichiarata dal malato (consenso informato), sia nel caso di volontà precedentemente espresse in maniera chiara e comprensibile dal malato che peraltro non è più in grado di ribadire (direttive anticipate o giudizio sostitutivo e pianificazione terapeutica anticipata). Supportare la famiglia permette, oltre a riconoscerne il più precocemente possibile la sofferenza, di fornire l'opportunità di elaborare un nuovo percorso per mobilitare le risorse, individuali e relazionali, per il raggiungimento di un nuovo equilibrio (30-32).

(*°) Suggerimenti elaborati dal gruppo di lavoro AIPO- SICP

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. (WHO) Technical Report Series 804, Geneva Cancer Pain Relief and Palliative Care. (1) 1990.
2. Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative Care: the World Health Organization's global perspective. J Pain Symptom Manage 2002;24:91-6.
3. Legge 15 marzo 2010, n. 38. Gazzetta Ufficiale del 19 marzo 2010 n. 65.
4. The Hospice and Palliative Medicine National Consensus Guidelines 2004. www.national consensus project.org.
5. POSITION PAPER AIPO "Cure palliative dei pazienti con patologie respiratorie croniche avanzate non oncologiche" 2011, http://www.aiponet.it/images/prodotti-editoriali/documenti-scientifici/allegati/8/1.pdf
6. Codice di Deontologia Medica 2014, Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi, 18 maggio 2014.
7. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1498–504.
8. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advance disease and refractory breathlessness: a randomized controlled trial. Lancet Respir Med 2014;2:979-87.
9. Curtis JR. Palliative and end-of-life care for patients with severe COPD. Eur Respir J 2008;32:796-803.
10. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. Eur Respir J 2003;22:809–14.
11. Leidy NK, Sexton C, Jones PW, et al. Measuring respiratory symptoms in clinical trials of COPD: reliability and validity of a daily diary. Thorax 2014;69:443-9.
12. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. American Thoracic Society Documents. An Official American Thoracic Society Statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. Am J Respir Crit Care Med 2012;185:435-52.
13. Moss AH, Lunney JR, Culp S, et al. Prognostic significance of the "surprise" question in cancer patients. J Palliat Med 2010;13 837-40.
14. Murray S, Boyd K. Using the "surprise question" can identify people with advanced heart failure and COPD who would benefit from a palliative care approach. Palliat Med 2011;25:382.

15. Kamal AH, Maguire JM, Wheeler JL, et al. Dyspnea review for the palliative care professional: treatment goals and therapeutic options. J Palliat Med 2012;15:106-14.

16. Kamal AH, Gradison M, Maguire JM, et al. Quality measures for palliative care in patients with cancer: a systematic review. J Oncol Pract 2014;10:281-7.

17. Hui D, Arthur J, Dalal S, Bruera E. Quality of the supportive and palliative oncology literature: a focused analysis on randomized controlled trials. Support Care Cancer 2012;20:1779-85.

18. Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici MPL, Stemmer SM. Quality of the supportive and palliative oncology literature: a focused analysis on randomized controlled trials. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. J Clin Oncol 2008;26:2396-404.

19. Currow DC, McDonald C, Oaten S, et al. Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study. J Pain Symptom Manage 2011;42:388–99.

20. Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. The Cochrane Collaboration. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness (protocol). John Wiley & Sons Ltd 2014.

21. Wiseman R, Rowett D, Allcroft P, et al. Chronic refractory dyspnoea--evidence based management. Aust Fam Physician 2013;42:137-40.

22. Abernethy AP, Mcdonald CF, Frith PA, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2010;376:784-93.

23. Bailey C, Wagland R, Dabbour R, et al. An integrative review of systematic reviews related to the management of breathlessness in respiratory illnesses. BMC Pulm Med 2010;63:1-13.

24. Ringbaek TJ, Viskum K, Lange P. Non-continuous home oxygen therapy: utilization, symptomatic effect and prognosis, data from a national register on home oxygen therapy. Respir Med 2001;95:980-5.

25. Wildiers H, Menten J. Death Rattle: Prevalence, Prevention and Treatment. J Pain Symptom Manage 2002;23:310-7.

26. Wee BL, Coleman PG, Hillier R, Holgate HS. The sound of death rattle II: how do relatives interpret the sound? Palliat Med 2006;20:177-81.

27. Bennett M, Lucas V, Brennan M, et al. Association for Palliative Medicine's Science Committee. Using anti-muscarinic drugs in the management of death rattle: evidence-based guidelines for palliative care. Palliat Med 2002;16:369-74.

28. Dev R, Dalal S, Bruera E. Is there a role for parenteral nutrition or hydration at the end of life? Curr Opin Support Palliat Care 2012;6:365-70.

29. Bruera E, Hui D, Dalal S, et al. Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. J Clin Oncol 2013;31:111-8.

30. Portalone L, Cinti C, Neri M, Portalone S. La comunicazione in Pneumologia, con particolare riguardo alle cattive notizie. Rassegna di Patologia Apparato Respiratorio 2014;29:185-91.

31. Il Core Curriculum del Medico Palliativista, SICP, ZADIG Editore, luglio 2012, Milano

32. Grandi insufficienze d'organo "end stage": cure intensive o cure palliative? "Documento condiviso" per una pianificazione delle scelte di cura. Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) 22 aprile 2013
http://www.fondazioneluvi.org/centrouniversitario/wpcontent/uploads/2014/01/INSUFFICIENZE_CRONICHE_END-STAGE_FINAL.pdf