

Il punto su... Il breakthrough cancer pain: valutazione e trattamento

Guglielmo Fumi

Struttura Complessa
di Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera
"S. Maria", Terni

Riassunto

Tra i sintomi che più frequentemente affliggono il malato oncologico, il dolore rappresenta sicuramente il più importante per prevalenza ed effetti invalidanti. Il *breakthrough pain* (BTP, nel paziente oncologico spesso indicato anche come *breakthrough cancer pain* o BTcP) si configura come una sorta di "dolore nel dolore" proponendosi con caratteristiche (intensità, tempi di insorgenza, durata) che si discostano dal cosiddetto dolore di fondo, e pertanto richiede un inquadramento ed un trattamento a parte, dedicato, rappresentando una ulteriore sfida per l'oncologo ed il terapeuta del dolore. Numerosi composti si sono resi disponibili negli ultimi anni per questa indicazione, ma un corretto utilizzo di questi farmaci "di nicchia" necessita di conoscenze non sempre diffuse nel mondo oncologico.

Parole chiave. Dolore episodico intenso, fentanyl transmurale, oppioidi, morfina a pronto rilascio.

Summary

Assessment and treatment of breakthrough cancer pain

Therefore BTcP needs a specific diagnosis and treatment, that represents an important challenge for oncologists and pain therapists. In recent years several drugs have been achieved for the treatment of BTcP, but it is important to improve the oncologist knowledge about the diagnosis and the correct use of the drugs.

Key words. Breakthrough cancer pain, transmucosal fentanyl, rapid onset opioids, immediate-release morphine sulfate.

Definizione

Nonostante non vi sia pieno accordo circa la definizione e le diverse tipologie e sottogruppi, il *breakthrough pain* (BTcP) viene definito come una "esacerbazione dolorosa transitoria, di intensità severa o intollerabile, che dura da secondi a poche ore, che interviene su un dolore di base sufficientemente controllato da terapia con oppioidi" (...something breaks through beyond...)¹.

In una accezione più ampia può definirsi come ogni temporanea esacerbazione dolorosa che compare in una situazione di dolore persistente altrimenti stabile².

Gli elementi di consenso racchiusi in una recente revisione sull'argomento³ individuano:

- il termine da utilizzare: "breakthrough pain".
- Le diverse possibili eziologie:
 - causato direttamente dal cancro
 - causato indirettamente dal cancro (es. legate ai trattamenti chirurgici, chemio-radioterapici)
 - non sicuramente correlabile alla malattia neoplastica (malattie intercorrenti, eziologia imprecisata, ecc.).
- I meccanismi fisiopatologici dello stimolo doloroso (somatico, viscerale, neuropatico, misto).
- Le possibili tipologie e sottotipi:
 - dolore *incidente*, scatenato da *atti volontari* (es. dolore ai tentativi di alimentazione in caso di mucosite severa; dolore ai movimenti legato a presenza di metastasi ossee) o *involontari*, prevedibili o meno (es. distensione di visceri, eventi ischemici, colpi di tosse, spasmi vescicali o tenesmo rettale)
 - dolore *spontaneo* o idiopatico (da alcuni ritenuto l'unico "vero" BTcP) scollegato da stimoli individuabili e perciò non preventivabili
 - dolore da "*fine dose*", legato al risolversi dell'effetto dell'analgésico utilizzato; andrebbe considerato a parte in quanto indicazione a rivedere la terapia analgesica di fondo (terapia *around the clock* - atc).

Dalla stessa revisione emergono punti di persistente disaccordo, riguardo ad esempio la necessità di una terapia di fondo con oppiacei (normalmente almeno 60 mg morfina o equivalenti/die) come prerequisito, e/o di un dolore di fondo sostanzialmente controllato.

Il BTcP si caratterizza per l'*intensità elevata* (dolore severo o intollerabile, Verbal Numeric Rate - VNR: 7-10), la *rapidità* nell'insorgenza e nel raggiungimento dell'acme (in media 5', con range da 10'' a 180'), la *durata limitata* (15-30', range da 1'' a 24h), la *comparsa sporadica* (0-5 episodi nelle 24h)⁴.

Dimensioni del problema

I pazienti oncologici che sperimentano dolore significativo (VNR: 4-10) sono un numero cospicuo (60-90%), ed il sintomo può essere presente in ogni stadio di malattia e per lunghi periodi. Il dolore severo (VNR: 7-10) si è dimostrato interferire con le comuni attività del paziente (appetito, sonno, relazioni, senso di benessere) e sulla qualità di vita propria e dei familiari^{5,6}.

Il BTcP è un sintomo comune, interessando tra il 65 e l'85% della popolazione oncologica che lamenta dolore.

Sembra che i pazienti con BTcP, comparati a quelli senza BTcP, abbiano un dolore di fondo più severo e meno responsivo agli oppioidi, un maggior deficit funzionale e stress psicologico, oltre a comportare un più alto impatto economico^{7,8}.

Formulazioni di oppiacei disponibili e terapia del BTcP

Le caratteristiche del BTcP ricordate sopra rendono intuibile come sia richiesto un intervento farmacologico a rapida comparsa d'effetto, in grado di raggiungere in breve tempo elevati livelli ematici, ed infine a rapido wash out, in modo da avere farmaco disponibile in tempi e quantità strettamente necessari per "coprire" l'accesso doloroso ed avviare a possibili fenomeni di accumulo.

Tra le formulazioni di oppioidi disponibili, i "long acting opioids" (morfina solfato e ossicodone a rilascio prolungato, idromorfone, metadone, fentanyl e buprenorfina TTS) presentano una latenza di 1-3 ore nella comparsa dell'analgia ed una durata d'azione di 12 ore o più; gli "short acting opioids" (morfina soluzione, ossicodone, buprenorfina, tramadolo, codeina) presentano una latenza di 30-40' nella comparsa dell'analgia ed una durata d'azione di circa 4 ore o più. Da alcuni anni si sono resi disponibili i cosiddetti "ROO", rapid onset opioids (nella pratica si tratta di varie formulazioni di fentanyl a rapido assorbimento), che vantano una comparsa d'azione inferiore ai 15' ed una durata inferiore alle 2 ore, caratteristiche che in varia misura corrispondono a quelle considerate ideali per il trattamento del BTcP.

Nel 1999 veniva pubblicato uno studio randomizzato in doppio cieco su 133 pazienti, che confrontava *fentanyl citrato transmucosale orale* (OFTC) con morfina ev nel trattamento del dolore postoperatorio, dimostrandosi una paragonabile rapidità di comparsa dell'effetto analgesico (circa 5') e simile durata (morfina ev 2-10 mg vs OFTC 200-800 mcg)⁹. OFTC (sistemi da 200, 400, 600, 800, 1200 e 1600 mcg) è concepito per la somministrazione oromucosale e come tale va messo in bocca, appoggiato contro la guancia, e poi mosso all'interno della bocca servendosi dell'apposito applicatore, per massimizzare l'esposizione mucosale al prodotto. L'unità va consumata nell'arco di circa 15 minuti, rimuovendola all'ottenimento del beneficio o alla comparsa di effetti indesiderati.

Successivamente due studi in doppio cieco controllati, in pazienti con BTcP, hanno dimostrato la superiorità di *fentanyl pastiglie orodispersibili* (formulazioni da 100, 200, 400, 600 e 800 mcg) rispetto al placebo^{10,11}. Le pastiglie vanno collocate in bocca (di norma contro la guancia; non devono essere succhiate, masticate o ingerite), e trattenute per un periodo sufficiente per consentirne lo scioglimento, che generalmente avviene in 14-25 minuti. Eventuali residui possono essere deglutiti.

Ancora, venivano introdotte in commercio due formulazioni di *fentanyl come spray nasale* (formulazioni da 50, 100 e 200 mcg ad erogazione) e *spray nasale con pectina* (formulazioni da 100 e 400 mcg ad erogazione). In uno studio 114 pazienti tolleranti agli oppioidi (terapia di fondo pari a 60 mg o più di morfina o equivalente) con BTcP sono stati trattati con fentanyl spray nasale vs placebo, con intensità del do-

lore significativamente ridotta con il farmaco attivo¹². In uno studio multicentrico randomizzato, in aperto, cross-over, il fentanyl spray nasale è stato confrontato con il fentanyl OFTC in 139 pazienti con BTcP; il tempo mediano per ottenere una riduzione significativa del dolore è stato di 11' con lo spray nasale e 16' con OFTC¹³. Essendo lo studio mal pianificato per rispondere al quesito se vi siano differenze di efficacia fra le varie formulazioni di fentanyl per il BTcP tali risultati non possono considerarsi conclusivi. Uno studio in doppio cieco, randomizzato, multicentrico, ha confrontato fentanyl/pectina spray nasale (FPNS) con morfina ad immediato rilascio (IRMS) in 110 pazienti con BTcP tolleranti agli oppioidi. Il FPNS ha mostrato significativa superiorità nella Pain Intensity Difference (PID) a 15 minuti dall'assunzione (end point primario) e nella rapidità di insorgenza del pain relief, con buona tollerabilità¹⁴.

Prima dell'utilizzo gli spray necessitano di una manovra di "attivazione", di non sempre immediata comprensione; la somministrazione deve avvenire con paziente in posizione eretta.

Veniva poi approvata una quarta formulazione di fentanyl transmucosale sotto forma di *compresse a rapida disgregazione sublinguale* (100, 200, 300, 400, 600 e 800 mcg); in uno studio multicentrico randomizzato di fase 3, su 131 pazienti oncologici con BTcP, il fentanyl sublinguale ha comportato un miglioramento significativo rispetto al placebo della PID a 10, 30 e 60 minuti dalla somministrazione^{15,16}. Un altro studio multicentrico, in aperto, non randomizzato, ha testato efficacia e tollerabilità a lungo termine del fentanyl sublinguale; 139 pazienti, trattati per una mediana di 149 giorni, mantenevano indici di soddisfazione positivi a 6 e 12 mesi, valutati mediante BPI (*brief pain inventory*), PGEM (*patients' global evaluation of medication*) e DAPOS (*depression, anxiety and positive outlook scale*)¹⁷.

Negli USA sono inoltre disponibili due ulteriori formulazioni, come spray sublinguale e film orosolubile, sulla base di studi di confronto con placebo^{18,19}.

Una recente revisione sistematica della letteratura ha valutato sei studi randomizzati circa l'utilizzo di fentanyl spray nasale, OFTC, pastiglie orosolubili, e morfina a immediato rilascio nel BTcP. Pur nei limiti dello strumento statistico utilizzato (*mixed treatment comparison o network meta-analysis*), i ROO risultano i farmaci a potenziale migliore efficacia²⁰.

Effetti indesiderati e modalità d'uso

Le diverse formulazioni di fentanyl transmucosale sono normalmente ben tollerate, presentandosi gli effetti indesiderati tipici degli oppioidi (sonnolenza, nausea, vomito, stipsi, vertigini, ecc.); effetti collaterali seri, incluso casi di morte sono stati segnalati per utilizzo in pazienti non tolleranti agli oppioidi, o a seguito di dosaggi impropri, legati ad errata supposizione di bioequivalenza fra le varie formulazioni, con il risultato di overdose fatali. Questi farmaci non dovrebbero essere utilizzati in soggetti che non siano già in trattamento stabile con oppioidi (tolleranti), come riportato peraltro in tutte le schede tecniche. La somministrazione concomitante con un inibitore del CYP3A4 (es claritromicina, ketoconazolo) può aumentare le concentrazioni plasmatiche di fentanyl e

conseguentemente la tossicità; per contro, gli induttori del CYP3A4 (es. carbamazepina, fenitoina) possono ridurne le concentrazioni plasmatiche e l'efficacia analgesica.

I pazienti andrebbero istruiti a non usare contemporaneamente differenti formulazioni di ROO, ed il numero di dosaggi di fentanyl disponibili al paziente in ogni momento dovrebbe essere ridotto al minimo, onde evitare confusione e potenziale sovradosaggio. Normalmente è consigliato l'utilizzo di ROO per non più di quattro episodi di BTcP nelle 24 ore; una necessità superiore dovrebbe far riconsiderare la diagnosi stessa di BTcP e la strategia terapeutica nel suo complesso (revisione della terapia atc, considerazione di terapie adiuvanti, farmacologiche e non).

Quale scegliere?

Tutti gli agenti ROO disponibili si sono mostrati efficaci nel BTcP. La scelta della singola formulazione dovrà basarsi sulla esperienza del medico, considerando i vantaggi/svantaggi dei differenti modi di somministrazione, la presunzione di compliance, le preferenze espresse dal paziente. Nelle varie formulazioni i costi sono uguali per i diversi dosaggi, e per lo più confrontabili (cpr sublinguali: 8,50 euro per 1 cpr; OFTC e pastiglie buccali: 9,68 euro a pastiglia; Spray nasale +/- pectina: 9,68 euro ad erogazione). Una valutazione di accettabilità delle diverse vie di somministrazione di analgesici in caso di BTcP condotta nel 2004 riporta le preferenze rispetto alla formulazione orale (88%), nasale (68%), sublinguale (75%) e buccale (63%)²¹⁻²⁴.

Alcuni vantaggi comuni alle diverse formulazioni sono: by pass del metabolismo di primo passaggio epatico; rapida com-

parsa d'azione; utilizzo in pazienti impossibilitati ad assumere per via orale; altre caratteristiche sono riassunte in tabella I.

Le linee guida delle varie società scientifiche (European Society of Medical Oncology, European Association of Palliative Care, Associazione Italiana di Oncologia Medica) indicano i ROO come farmaci di scelta per la gestione del BTcP e suggeriscono di effettuare in ogni caso la opportuna titolazione (iniziando sempre dal dosaggio più basso) per individuare la corretta dose.

Diversa è la posizione del NICE (National Institute for Health and Care Excellence, UK), che ritiene che i dati disponibili siano ricavati da studi di qualità non elevata e con basso numero di pazienti, lamentando l'assenza di valutazioni costo-beneficio e di analisi puntuali degli effetti indesiderati e della qualità di vita; in conclusione il beneficio prodotto dai ROO non viene ritenuto di sufficiente rilevanza clinica da giustificare un utilizzo in prima battuta nel BTcP (anche per i costi elevati) e raccomanda ancora la morfina ad immediato rilascio come prima scelta, nonostante i più lunghi tempi di insorgenza dell'effetto²⁵.

Va segnalata la comparsa in letteratura di segnalazioni circa la possibilità di "saltare" la titolazione, utilizzando dosi di fentanyl proporzionali al dosaggio di oppiacei della terapia di fondo (rescue dose intorno al 15% della dose totale delle 24h), calcolate sulla scorta dei dati di biodisponibilità delle varie formulazioni²⁶. In realtà la maggioranza degli studi non sembra mostrare una relazione convincente fra la dose efficace di oppioidi transmucosali e la dose di oppioidi atc, per cui tale pratica andrebbe utilizzata con estrema cautela e solo da soggetti con notevole esperienza.

Tabella I. Alcune caratteristiche delle varie formulazioni di ROO.

Agente	Biodisponibilità	T Max	Vantaggi	Svantaggi
OFTC	50%	20-40'	Vantaggi comuni + possibile interrompere l'assunzione in caso di effetti indesiderati	<ul style="list-style-type: none"> • Difficoltà in caso di mucositi o xerostomia • Assorbimento variabile • Non immediata comprensione d'uso • Confondibile dai bambini con un lecca-lecca (lollipop) • Tempo di dissoluzione lungo • Potenziale cariogeno
Pastiglie buccali	65%	35-45'	Vantaggi comuni	<ul style="list-style-type: none"> • Difficoltà in caso di mucositi o xerostomia • Incompleta dissoluzione delle pastiglie • Perdita d'efficacia per ingestione delle compresse
Compresse sublinguali	54%	30-60'	Vantaggi comuni + migliore assorbimento rispetto ai prodotti transmucosali	<ul style="list-style-type: none"> • Difficoltà nell'estrarre le compresse dal blister • Difficoltà in caso di mucositi o xerostomia
Spray nasale	89%	12-15'	Vantaggi comuni + può essere somministrato da un caregiver	<ul style="list-style-type: none"> • Non immediata comprensione d'uso • Possibili irritazioni locali • Potenzialmente inutilizzabile in caso di riniti • I vasocostrittori nasali possono ridurre l'assorbimento • Dose assorbita variabile • Quantità limitata (0,2ml)
Spray nasale con pectina	ca 70%	19-21'		

T Max: tempo per raggiungere il picco di concentrazione ematica.

Va infine ancora sottolineata la necessità di una corretta diagnosi differenziale fra l'esacerbazione di un dolore di fondo non ben controllato, che necessita di assunzione di *short acting opioids* (SAO) e retitolazione della terapia *atc*, e gli episodi di BTcP, da gestire al bisogno con i ROO. Viene accettata la possibilità di utilizzo di SAO in caso di BTcP scatenato da manovre "prevedibili" quali ad esempio la toletta mattutina del paziente, assumendo il farmaco circa 30 minuti prima. Ancora, per i pazienti in trattamento con infusione endovenosa continua di morfina secondo i criteri della PCA (*Patient Controlled Analgesia*), la somministrazione della rescue dose programmata di morfina rappresenta di norma la terapia di scelta

Conclusioni

Il BTcP costituisce un problema importante per entità e frequenza nei pazienti oncologici, risultando una fonte di ulteriore sofferenza. Gli elementi chiave per una adeguata gestione comprendono anzitutto lo sforzo diagnostico, che comporta la ricerca di un corretto inquadramento della sintomatologia dolorosa del paziente, una corretta gestione della terapia analgesica *around the clock*, e quindi l'indagine per la presenza di BTcP. Una valutazione approssimativa seguita da prescrizioni frettolose non farà altro che confondere le idee al paziente e sottoporlo a terapie improprie e potenzialmente pericolose. •

Bibliografia

1. Svendsen KB, Andersen S, Arnason S, et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain* 2005; 9: 195-206.
2. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al.; Steering Committee of the European Association for Palliative Care (EAPC) Research Network. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94: 832-9.
3. Haugen DF, Hjermstada MJ, Hagen N, Caraceni A, Kaasa S, on behalf of the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review. *Pain* 2010; 149: 476-82.
4. Bennett D, Burton AW, Fishman S, et al. Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain. Part I. *Assessment Pharmacol Ther* 2005; 30: 296-301.
5. Van den Beuken, Van Everdingen MH, de Rijke JM, et al. High prevalence of pain in patients with cancer in a large population-based study in The Netherlands. *Pain* 2007; 132: 312-20.
6. European Pain in Cancer Survey, European Association of Palliative Care: Half of European cancer patients have moderate to severe pain: one in five patients does not receive treatment. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2007; 21: 51-3.
7. Caraceni A, Martini C, Zecca E, et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 2004; 18: 177-83.
8. Apolone G, Bertetto O, Caraceni A, et al. Pain in cancer. An outcome research project to evaluate the epidemiology, the quality and the effects of pain treatment in cancer patients. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 7.
9. Lichtor JL, Sevarino FB, Joshi GP, et al. The relative potency of oral transmucosal fentanyl citrate compared with intravenous morphine in the treatment of moderate to severe postoperative pain. *Anesth Analg* 1999; 89: 732-8.
10. Portenoy RK, Taylor D, Messina J, et al. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006; 22: 805-11.
11. Slatkin NE, Xie F, Messina J, et al. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *J Support Oncol* 2007; 15: 327-34.
12. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, et al. A multi-center placebo controlled, double blind, multiple cross-over study of fentanyl pectin spray in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010; 15: 617-24.
13. Mercadante S, Radbruch L, Davies A, et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain; an open label, randomized, crossover trial. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2805-15.
14. Fallon M, Reale C, Davies A, et al. Efficacy and safety of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicenter, randomized, controlled, double-blind, double-dummy multiple-crossover study. *J Support Oncol* 2011; 9: 224-31.
15. Rauck RL, Tark M, Reyes E. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2877-85.
16. Lennernäs B, Frank-Lissbrant I, Lennernäs H, et al. Sublingual administration of fentanyl to cancer patients is an effective treatment for breakthrough pain: results from a randomized phase II study. *Palliat Med* 2010; 24: 286-93.
17. Nalamachu S, Hassman D, Wallace MS, et al. Long-term effectiveness and tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet for the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 519-30.
18. Rauck R, Reynolds L, Geach J, et al. Efficacy and safety of fentanyl sublingual spray for the treatment of breakthrough cancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 859-70.
19. Fentanyl buccal soluble film (Onsolis) for breakthrough cancer pain. *Med Lett Drugs Ther* 2010; 52: 30-1.
20. Vissers D, Stam W, Nolte T, et al. Efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1037-45.
21. Walker G, Wilcock A, Manderson C, Weller R, Crosby V. The acceptability of different routes of administration of analgesia for breakthrough pain. *Palliat Med* 2003; 17: 219-21.
22. Zeppetella G. Opioids for the management of breakthrough cancer pain in adults: a systematic review undertaken as part of an EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med* 2010; 25: 516-24.
23. A Caraceni, G Hanks, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: 58-68.
24. Howard S. Smith Considerations in selecting rapid-onset opioids for the management of breakthrough pain. *J Pain Res* 2013; 6: 189-200.
25. Opioids in palliative care: NICE clinical guideline. DRAFT (December 2011).
26. Mercadante S, Prestia G, Casuccio A. The use of sublingual fentanyl for breakthrough pain by using doses proportional to opioid basal regimen. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 1527-32.