

La cura della dispnea nelle malattie respiratorie croniche

Breathlessness management in chronic respiratory diseases

Riassunto

Ad oggi sono disponibili trattamenti efficaci per la dispnea cronica e acuta. Tali interventi sono differenti dalle terapie rivolte alla patologia di base, che causa la dispnea. Alcuni, come la riabilitazione pneumologica, sono stati ormai accettati dalla comunità medica e sono indicati come interventi mandatori nell'approccio al paziente con patologie respiratorie croniche, o almeno nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva. Altri, come le cliniche e gli ambulatori dedicati alla dispnea, sono meno conosciuti, ma supportati da solide evidenze scientifiche. Una migliore conoscenza dei metodi disponibili per trattare la dispnea cronica in maniera integrata, oltre ai farmaci rivolti alla patologia di base, deve fornire il punto di partenza per ulteriori ricerche ed approfondimenti: l'utilizzo, ad esempio, della morfina a bassa dose e lento rilascio è supportato da crescenti evidenze scientifiche, che documentano un netto beneficio. Tuttavia non tutti i pazienti tollerano gli oppioidi, pertanto ulteriori approfondimenti sul ruolo di differenti farmaci e presidi è necessario per fornire ai pazienti un maggior controllo su questo debilitante sintomo.

Summary

Several options are available for management of acute and chronic breathlessness. The following interventions are different from those provided for the treatment of the underlying clinical conditions. Part of them, like pulmonary rehabilitation, are nowadays accepted by all stakeholders and are strongly suggested in a patient with chronic disease i.e. COPD patients. Others, like breathlessness clinics and outpatient facilities are less popular but based on high quality evidences. To promote knowledge and stakeholders' confidence with treatment options for chronic breathlessness is therefore mandatory: the use of opioids, particularly in sustained release formulations, is supported by high quality evidences and benefit over breathlessness is noteworthy. However not all patients are able to tolerate opioids, thus a further understanding about the role of other pharmacological and non-pharmacological options is pivotal in order to provide a better comfort and breathlessness mastery.

Quando un paziente riferisce o presenta una cronica carenza di fiato, definita dagli Autori anglosassoni *breathlessness*, è indicata una accurata ricerca delle patologie che ne possono essere causa; una volta stabilita una diagnosi, le terapie vanno rivolte a trattarne l'eziologia con monitoraggio regolare a distanza di tempo onde verificare che il sintomo regredisca. Ciononostante, alcuni pazienti continueranno a riferire dispnea, in maniera sia accessoria che persistente, in particolar modo laddove la patologia progredisca. Qualora la dispnea non venisse percepita come una condizione tale da essere riferita al clinico, o non venisse riconosciuta come un potenziale target terapeutico, il paziente potrebbe non beneficiare di utili terapie, fondate e sostenute da evidenze scientifiche. La riabilitazione pneumologica è una di queste: basata

su forti evidenze ma che sovente non viene suggerita o valutata. Oltre ad essa, vi sono diverse terapie che possono essere d'aiuto, ma spesso i clinici tendono a non proporle a causa di una scarsa preparazione sull'argomento.

Interventi non farmacologici

Gli interventi di carattere non farmacologico forniscono opzioni terapeutiche, che agiscono sulla modalità respiratoria del paziente (dominio sensoriale-percettivo), sulla sua maniera di pensare (dominio attivo) e sulla sua capacità funzionale (dominio dell'impatto sulle attività quotidiane)¹⁻³.

La dispnea dei portatori di Malattia Respiratoria Cronica (MRC) è un sintomo ad



Carlo Barbetta¹ (foto)
Marta Lazzeri²
Mara Paneroni³
Paola Martucci⁴
Antonella Serafini⁵
Cristina Cinti⁶

¹ S.C. di Pneumologia, AAS5 Friuli Occidentale, Ospedale S. Maria degli Angeli, Pordenone; ² Dipartimento CardioToracoVascolare, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; ³ Pneumologia Riabilitativa, Istituti Clinici Scientifici Maugeri - Istituto di Lumezzane (BS); ⁴ U.O.C di Pneumologia Interventistica, A.O.R.N.A. Cardarelli, Napoli; ⁵ S.C. di Pneumologia, Ospedale Civile, Imperia; ⁶ SCUOLAECOMSKBO, Bologna

Parole chiave

Dispnea • Oppioidi •
Riabilitazione respiratoria •
Qualità di vita • Palliazione

Key words

Breathlessness • Opioids •
Pulmonary rehabilitation •
Quality of life • Palliative care

Ricevuto il 16-9-2018.

Accettato il 10-10-2018.



Carlo Barbetta
S.C. di Pneumologia, AAS5 Friuli Occidentale
Ospedale S. Maria degli Angeli
via Montereale, 24
33170 Pordenone (PN)
carlobarbetta.md@gmail.com

eziologia multipla, che tipicamente esordisce con lo sforzo e con caratteristiche ingravescenti al peggioramento del quadro funzionale respiratorio. La presenza di questo sintomo porta discomfort con una riduzione della capacità di autogestione della vita quotidiana, incremento della disabilità e riduzione progressiva della tolleranza allo sforzo.

Gli interventi di carattere non farmacologico forniscono opzioni terapeutiche che agiscono sulla modalità respiratoria del paziente, sulla sua maniera di pensare e sulla sua capacità funzionale.

Il progressivo decondizionamento dall'attività fisica, fino all'inattività totale, è una delle principali conseguenze della dispnea che può tradursi in un circolo vizioso di peggioramento della patologia di base e di ridotta capacità funzionale⁴: un approccio volto alla riabilitazione è raccomandato per spezzare questa spirale. La riabilitazione pneumologica rappresenta un *gold standard*^{5,6} e dovrebbe essere consigliata a tutti i pazienti a rischio di sviluppare o che già presentino disabilità respiratoria; comprende l'esercizio fisico ed è un intervento raccomandato dalle linee guida di gestione della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e delle MRC. L'impatto dei programmi strutturati di riabilitazione respiratoria sulla dispnea da sforzo è stato ampiamente descritto negli studi fino ad ora eseguiti e per tutti i livelli di ostruzione funzionale, anche per quelli più gravi, e sembra mostrare risultati significativi, concordanti con l'incremento della tolleranza allo sforzo, il miglioramento della qualità di vita e dell'assetto psicologico con minore depressione e ansia.

Relativamente alla durata del programma di riabilitazione la maggioranza dei lavori evidenzia come siano efficaci anche programmi di lavoro relativamente corti di 8-12 settimane.

I programmi di riabilitazione respiratoria più indicati sono multidisciplinari e includono in modo imprescindibile un programma di allenamento allo sforzo strutturato e attentamente dosato. Il numero di sessioni settimanali supervisionate dal fisioterapista variano nei vari studi da 1 a 6 con tipologia di esercizio diversificata. Tuttavia la maggioranza dei lavori evidenzia un miglioramento della dispnea con almeno 3 sedute controllate settimanali e con una tipologia di lavoro che comprenda esercizi di tipo aerobico.

I programmi di riabilitazione con interventi educazionali possono fornire sollievo, migliorare la capacità di controllo dei sintomi, oltre a mettere il paziente al centro di un sistema di supporto.

I programmi di riabilitazione con interventi educazionali possono fornire sollievo, migliorare la capacità di controllo dei sintomi e dei costi ad essi legati, oltre a

mettere il paziente al centro di un sistema di supporto⁵ e possono fornire un termine di paragone per testare l'efficacia di altri trattamenti. I punteggi volti a valutare la dispnea e la capacità di controllo sul sintomo del *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ) possono migliorare di 0,79 (95% CI 0,56-1,03) e 0,71 (95% CI 0,47-0,95) punti rispettivamente, e nella maggior parte dei casi migliora anche la capacità di esercizio in termini superiori al miglioramento clinicamente significativo (MCID) in qualsiasi test eseguito⁶. Il dominio affettivo e dell'impatto sulle attività quotidiane può migliorare anche in assenza di cambiamenti registrati dai test fisiologici⁷; l'incapacità percepita dal paziente a sostenere una sessione di riallenamento non dovrebbe costituire una controindicazione. Può essere difficile il sostegno e l'incoraggiamento ad iniziare un programma di riabilitazione, in particolar modo in presenza di patologie in stadio avanzato dove la prognosi è incerta: assicurare il paziente sul fatto che la dispnea non è pericolosa di per sé e che, spesso, regredisce con il riposo è un prerequisito fondamentale per spingere a svolgere esercizio fisico anche ad una soglia sub-massimale di dispnea perché regredisce rapidamente (< 5 min)⁸.

L'attività fisica va promossa e incentivata, anche con l'ausilio di tecniche alternative di allenamento, con strategie per limitare i sintomi ed ausili specifici per la mobilizzazione.

L'attività fisica va promossa e incentivata, anche con l'ausilio di tecniche alternative di allenamento (es. pedana vibrante, allenamento in acqua), con strategie per limitare i sintomi (ottimizzazione della broncodilatazione, utilizzo dell'ossigeno o di miscele di gas, ventilazione meccanica non invasiva, elettrostimolazione) ed ausili specifici per la mobilizzazione^{9,10} che possono condurre ad una aumentata capacità di esercizio attraverso l'incremento della ventilazione e/o dell'efficienza nella deambulazione¹¹. Quando anche le attività quotidiane svolte con gli arti superiori, come vestirsi o lavarsi, sono limitate dal sintomo dispnea, un *training* della muscolatura degli arti superiori può garantire risultati efficaci^{12,13}. Scopo fondamentale di ogni programma riabilitativo è la valutazione dei bisogni individuali e delle caratteristiche funzionali del singolo secondo i principi della *tailored therapy*. Una recente revisione descrive l'impatto significativo della riabilitazione respiratoria nel breve periodo sulla dispnea e sottolinea anche che mancano dati diffusi sull'effetto nel lungo periodo e sull'individuazione dei migliori programmi di mantenimento da attuare nei pazienti con patologie respiratorie croniche.

Anche i portatori di patologie neoplastiche che non sono in grado di tollerare un programma di riabilitazione pneumologica a causa dello stadio avanzato di malattia, possono comunque trarre beneficio da una buona capacità di *management* del sintomo dispnea¹⁴⁻¹⁷. Un *trial* ha studiato se vi fossero, nei pazienti affetti da patologia neoplastica polmonare, maggiori benefici da

un approccio di riabilitazione respiratoria vs un approccio combinato (riabilitazione polmonare, *management* dell'ansia, tecniche di rilassamento, di respirazione) svoltosi in tre sessioni piuttosto che in un'unica sessione: in entrambi i gruppi vi è stato un miglioramento statisticamente significativo negli *score* della dispnea senza differenza tra i due gruppi¹⁸. Questo suggerisce che una singola sessione di *training* può già garantire un miglioramento dei sintomi. Va segnalato, inoltre, che la dispnea aveva un impatto sulla qualità di vita peggiore nel gruppo che ha condotto le tre sessioni, rispetto a chi ha svolto solo un incontro ($p = 0,01$): questa è una considerazione importante per i portatori di un grande carico di sintomi ed un *performance status* scadente come i pazienti con patologia oncologica, dove la dispnea ingravescente è spesso un indice di prognosi infausta.

Le tecniche di coordinazione respiratoria, respirazione a labbra socchiuse e diaframmatica, possono essere insegnate allo scopo di controllare la dispnea sia come intervento singolo sia nell'ambito di un approccio multi-dimensionale.

Le tecniche di coordinazione respiratoria, respirazione a labbra socchiuse e diaframmatica, possono essere insegnate allo scopo di controllare la dispnea sia come intervento singolo sia nell'ambito di un approccio multi-dimensionale. La respirazione a labbra socchiuse può ridurre la frequenza respiratoria e l'iperinflazione dinamica ed essere efficace in patologie come la BPCO, piuttosto che nella UIP (*Usual Interstitial Pneumonia*) dove le revisioni sistematiche riportano evidenze di qualità moderata per raccomandare la respirazione a labbra socchiuse come tecnica per ridurre la dispnea^{2,3}. La respirazione diaframmatica viene utilizzata allo scopo di migliorare il movimento della gabbia toracica e la distribuzione della ventilazione, riducendo il lavoro respiratorio, ma influenza negativamente la coordinazione e l'efficienza meccanica nei pazienti con BPCO severa sia stabili che in fase di recupero da una riacutizzazione.

Associati all'esercizio sono stati studiati anche approcci psicologici comportamentali quali *counseling*, meditazione, yoga, esercizi di auto-gestione della dispnea. Tali interventi avrebbero il compito di agire sulla componente psico-cognitiva della dispnea potenziando l'effetto fisiologico dell'esercizio nel miglioramento della sintomatologia. Alcuni lavori dimostrano che l'associazione di questi programmi con l'esercizio fisico migliora la sintomatologia rispetto al solo esercizio fisico. Tuttavia la tipologia di intervento comportamentale più idonea deve essere ulteriormente studiata.

Altri interventi di carattere non farmacologico forniscono un beneficio sul sintomo: piccoli ventilatori portatili (*hand held fans*) e stimolatori della parete toracica con vibrazioni (CWV).

I ventilatori portatili (*hand held fans*) sono stati oggetto di crescente attenzione negli ultimi anni perché costituiscono un metodo semplice ed economico per il trattamento della dispnea cronica con un flusso di aria fresca verso la faccia¹⁹⁻²⁴.

La stimolazione con vibrazioni della parete toracica (CWV) nei pazienti affetti da BPCO è basata su forti evidenze scientifiche di cinque *trial* che hanno reclutato pazienti con patologia neuro-muscolare e BPCO² verosimilmente per l'attivazione recettoriale dei muscoli intercostali³.

Terapie farmacologiche per il trattamento della dispnea

Una vasta gamma di farmaci è stata ad oggi utilizzata, anche in maniera empirica, in differenti contesti di pratica clinica. Lo scopo che ha animato studi e tentativi è stato quello di modulare la percezione centrale e la genesi periferica del sintomo. Gli oppioidi mostrano ad oggi un ruolo documentato da evidenze scientifiche; altri invece fanno parte di interventi più complessi e confermano la necessità di uno studio sistematico della dispnea cronica, anche alla luce del fatto che una quota maggiore di popolazione si troverà a subire questo drammatico sintomo²⁵.

Ossigenoterapia standard

L'ossigenoterapia a lungo termine è usata nella gestione dei pazienti con BPCO con documentata ipossiemia e ne è raccomandato l'uso nel paziente BPCO ipossiémico in quanto impatta direttamente sulla sopravvivenza e può portare benefici sintomatologici sulla dispnea.

Non ci sono evidenze che supportino l'uso dell'ossigenoterapia nel paziente con BPCO non ipossiémico per la terapia della dispnea.

Non ci sono invece evidenze che supportino l'uso dell'ossigenoterapia nel paziente con BPCO non ipossiémico per la terapia della dispnea.

Ansiolitici

Esiste una stretta relazione tra dispnea, ansia, panico e distress respiratorio. Le benzodiazepine, sotto forma di molecole a diversa emivita, somministrate sia per via sistemica (per os, ev e im) che per via nasale, sono state studiate ed utilizzate per il trattamento della dispnea, ma le evidenze scientifiche ad oggi disponibili non ne supportano un ruolo, se non come agenti di seconda o terza linea, nei pazienti che non tollerano gli oppioidi. I risultati dei *trial* volti a valutare l'utilizzo delle benzodiazepine sono stati oggetto di una metanalisi *Cochrane* recentemente aggiornata²⁶. Uno studio longitudinale su 2.249 pazienti affetti da BPCO in ossige-

noterapia a lungo termine ha evidenziato che l'utilizzo di benzodiazepine era associato con un incremento della mortalità, con un trend legato alla dose crescente (HR 1,21, 95% CI 1,05-1,39), sia in uso singolo che in associazione ad oppiacei²⁷.

Il ricorso alle benzodiazepine per il trattamento della dispnea andrebbe limitato a pazienti selezionati.

Il ricorso alle benzodiazepine per il trattamento della dispnea andrebbe, pertanto, limitato a pazienti selezionati.

Il buspirone, della famiglia degli azapironi, è stato valutato nel trattamento della dispnea per le sue capacità ansiolitiche, ma un recente studio di fase 3 non ha mostrato evidenze che ne supportino l'uso²⁸⁻³⁰.

Antidepressivi

Gli inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (SSRI) e gli antidepressivi triciclici sono stati studiati per il trattamento della dispnea. La serotonina è in grado di modulare a livello centrale il *drive* respiratorio e la sensibilità alla CO₂³¹ e c'è un'associazione indipendente tra dispnea e depressione^{32,33}. Uno studio prospettico di coorte non ha evidenziato associazione tra dispnea e depressione al momento del reclutamento, ma tale rapporto è emerso durante il *follow-up* suggerendo che la dispnea è in grado di condurre i pazienti ad un circolo vizioso con progressivo aumento degli indici di depressione³⁴. Studi preliminari su campioni ristretti di soggetti³⁵⁻⁴⁰ hanno mostrato un potenziale ruolo di questi farmaci nel trattamento di dispnea e ansia con un miglioramento della qualità di vita. Una revisione sistematica della letteratura tuttavia non è stata in grado di dimostrare un netto beneficio sulla dispnea nei pazienti affetti da BPCO, anche se sono stati riportati miglioramenti su altri *outcome* utilizzando paroxetina⁴¹. Va segnalato che la maggior parte di questi studi è stata condotta in pazienti che erano stati reclutati in programmi di riabilitazione respiratoria e il miglioramento della dispnea potrebbe essere conseguenza del beneficio dell'associazione antidepressivi e riabilitazione^{42,43}.

La depressione è un sintomo frequente nella BPCO, specie negli stadi avanzati della patologia; pertanto i pazienti andrebbero attivamente sottoposti a *screening* e conseguentemente trattati.

La depressione è un sintomo frequente nella BPCO, specie negli stadi avanzati della patologia; pertanto i pazienti andrebbero attivamente sottoposti a *screening* e conseguentemente trattati⁴⁴. L'utilizzo della sertralina è attualmente oggetto di studio di un *trial* di fase 3, ma i risultati fino ad ora non hanno mostrato un significativo beneficio rispetto al placebo.

Antistaminici

Gli antagonisti dell'istamina (antagonisti H1), come la prometazina o la clorpromazina, sono stati studiati singolarmente o in associazione a benzodiazepine e morfina; tuttavia non sono stati ancora condotti *trial* clinici di fase 3⁴⁵⁻⁴⁷. Dotati di effetto antimuscarinico ed antiserotoninergico sono in grado, pertanto, di mediare un'azione sedativa e antipsicotica⁴⁸. La prometazina ha mostrato un effetto positivo nel migliorare la tolleranza all'esercizio⁴⁹⁻⁵¹, ma solo in associazione a morfina a dosi superiori a quelle comunemente utilizzate nella pratica clinica⁵². Non ci sono ad oggi dati disponibili su un loro utilizzo nel lungo termine. Considerando i non secondari effetti collaterali legati all'utilizzo della prometazina e della clorpromazina, un loro utilizzo non è routinariamente raccomandato.

Furosemide nebulizzata

Una serie di piccoli studi ha mostrato un potenziale ruolo della furosemide somministrata per via inalatoria⁵³⁻⁶⁴. Uno dei possibili effetti potrebbe essere la modulazione dell'attività delle fibre C e dei recettori irritativi vagali, come i recettori di stiramento polmonari⁶². La riduzione della dispnea non sembra essere correlata ad una diversa modulazione del *drive* respiratorio responsivo alla CO₂⁵⁴ o secondaria ad un effetto cardiovascolare, sebbene alcuni studi abbiano documentato un aumento della diuresi⁶³. Nei pazienti BPCO, 40 mg di furosemide nebulizzata ed inalata hanno ridotto l'intensità della dispnea, migliorando i volumi polmonari ed i livelli di SpO₂ senza un apparente effetto diuretico^{56,57}. Un *trial* condotto su un maggior numero di pazienti ne evidenzia un potenziale ruolo nel trattamento delle riacutizzazioni di BPCO come terapia aggiuntiva rispetto ai tradizionali corticosteroidi e broncodilatatori inalatori⁵⁵. Una serie di *trial* con numeri ristretti di pazienti non ha documentato un beneficio sulla dispnea nei soggetti con neoplasia polmonare⁵⁹⁻⁶¹. Va tuttavia segnalato che questi studi hanno utilizzato come comparatore placebo soluzione salina fisiologica nebulizzata. Ciononostante un *trial*, che ha confrontato la soluzione salina nebulizzata in maniera efficace, rispetto alla soluzione salina nebulizzata attraverso inalatori non adeguati, ha mostrato un miglioramento degli *score* di dispnea e della *clearance* del muco nel gruppo che ha utilizzato un *device* adatto. La soluzione salina fisiologica potrebbe, pertanto, non essere un appropriato mezzo di confronto per stabilire l'efficacia della furosemide rispetto al placebo⁶⁵. Studi futuri permetteranno di valutare se la furosemide nebulizzata potrà avere un ruolo nel miglioramento dei sintomi in pazienti selezionati.

Cannabis e rimedi erboristici

Un'analisi di sottogruppo condotta su 136 pazienti affetti da BPCO e over 65 di uno studio *open-label* condotto in Cina ha dimostrato un'attività dei granuli di *Bui-Fen Jian Pi*, *Bui Fei Yi-Shen* e *Yi-Qi Zi-Shen*, in ag-

giunta alle terapie consigliate dalle linee guida GOLD, nella modulazione della dispnea e di altri sintomi^{66 67}.

In uno studio *open-label* condotto in Cina è stata dimostrata un'attività dei granuli di *Bui-Fen Jian Pi*, *Bui Fei Yi-Shen* e *Yi-Qi Zi-Shen*, in aggiunta alle terapie consigliate dalle linee guida GOLD, nella modulazione della dispnea e di altri sintomi.

I prodotti erboristici e le preparazioni "naturali" costituiscono un imponente mercato al quale i pazienti hanno un libero accesso senza alcun controllo del medico curante o dello specialista^{68 69}. Vi è dunque la necessità di condurre studi clinici randomizzati per confermare l'efficacia di alcune preparazioni e smentire l'effetto di presidi inutili e potenzialmente dannosi. Ad oggi cannabis e suoi derivati non hanno dimostrato efficacia nel ridurre la dispnea in nessun *trial*^{70 71}.

Oppioidi

La dispnea cronica e refrattaria, che persiste nonostante l'ottimizzazione dei trattamenti volti a trattare le cause fisiopatologiche sottostanti, richiede un approccio personalizzato e graduale. Ciò presuppone che ogni potenziale condizione reversibile deve essere adeguatamente trattata e che tutti i presidi farmacologici e non farmacologici siano stati ottimizzati prima di introdurre terapie con oppioidi³ che comunque hanno un ruolo sicuro ed un comportamento prevedibile volto a ridurre la dispnea in pazienti affetti da patologia respiratoria ostruttiva cronica^{3 61 72 73}. Gli studi clinici ad oggi condotti hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della morfina somministrata per os, con formulazioni a lento rilascio^{73 74}. La correlazione tra oppiacei e depressione dell'attività respiratoria è emersa precocemente, fin dai primi esperimenti nei quali Sertürner isolò la morfina da una preparazione di oppio in un esperimento di auto-somministrazione⁷⁵. Queste molecole sono patrimonio della medicina da centinaia (forse migliaia) di anni, ma la quantificazione della loro attività inibente la respirazione è emersa solo a metà del XX secolo, e da allora considerata una quasi assoluta controindicazione all'uso⁷⁶. Ad oggi è noto che l'effetto sulla respirazione è modulato dall'interazione degli oppioidi con il recettore μ ⁷⁷.

Studi di risonanza magnetica cerebrale funzionale hanno mostrato che le percezioni associate con la dispnea sono modulate dalle stesse aree coinvolte nella percezione del dolore.

Studi di risonanza magnetica cerebrale funzionale hanno mostrato che le percezioni associate con la dispnea sono modulate dalla corteccia insulare, dalla corteccia dell'area cingolata dorsale anteriore, dall'a-

migdala e dalle aree talamiche mediali; queste aree sono le medesime utilizzate durante la percezione del dolore⁷⁸. Recettori per gli oppioidi sono stati riscontrati in tutte queste aree cerebrali⁷⁹. Inizialmente il ruolo degli oppiacei nel trattamento della dispnea è stato esaminato con studi che valutavano l'incremento di tolleranza allo sforzo. La maggior parte di questi studi ha tuttavia valutato gli oppioidi come somministrazione in singola dose, senza fornire pertanto indicazioni sul lungo termine. Negli ultimi 35 anni il ruolo degli oppioidi è stato oggetto di studi condotti con maggior rigore ed il loro utilizzo è oggi avvalorato dalla medicina basata sulle evidenze.

Antagonisti specifici come il naloxone, che agisce sui recettori per gli oppioidi sia a livello centrale che periferico, sono stati in grado di modulare la percezione della dispnea nei pazienti con BPCO di grado moderato-severo durante un test su *treadmill*⁸⁰. Questi risultati sono stati confermati in un analogo esperimento nel quale si incrementava il carico di resistenza alla respirazione⁸¹: la somministrazione di oppioidi esogeni a volontari sani ha permesso di ridurre la percezione della dispnea⁸². Uno studio di genetica molecolare, eseguito sulla popolazione arruolata che valutava gli oppioidi per il trattamento del dolore, ha mostrato che il polimorfismo di un singolo nucleotide, quando presente, richiede un dosaggio di morfina maggiore per ottenere il medesimo effetto di riduzione della dispnea⁸³; la stessa condizione non è stata riscontrata quando veniva somministrato ossicodone o fentanyl.

Nel 2002 è stata pubblicata la prima metanalisi, valutando 116 pazienti arruolati in 9 studi⁸⁴: è emerso un chiaro ruolo degli oppioidi nel ridurre la dispnea. Nel 2003 in uno studio condotto su 48 pazienti, 88% BPCO ed il 71% in ossigenoterapia a lungo termine, tutti con dispnea cronica ai quali venivano somministrati 20 mg di morfina a rilascio modificato, era documentato un netto miglioramento degli indici di dispnea sia al mattino che alla sera. Questi dati hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia delle formulazioni a lento rilascio nel trattamento della dispnea. La maggior parte dei pazienti ha tollerato senza problemi la terapia e la stipsi è stata prevenuta e trattata attivamente dal momento della prima somministrazione. Solo un piccolo gruppo ha riferito un temporaneo aumento della sonnolenza al momento dell'inizio della terapia.

Una revisione sistematica della letteratura ha nuovamente confermato l'efficacia della morfina, in assenza di depressione respiratoria anche nei molti pazienti affetti da BPCO.

Una revisione sistematica della letteratura, dove la dispnea è stata valutata come *outcome* primario, ha nuovamente confermato l'efficacia della morfina⁷³, non sono stati riportati episodi di depressione respiratoria e va inoltre segnalato che molti pazienti studiati erano affetti da BPCO. Il maggior effetto sulla riduzio-

ne della dispnea è stato riscontrato dopo il raggiungimento dello *steady-state* farmacologico. Tuttora il ruolo degli oppioidi per il *management* della dispnea è oggetto di studio con *trial* finalizzati a valutare una possibile somministrazione per aerosol⁸⁵. La revisione *Cochrane* pubblicata nel 2016 è stata oggetto di critiche perché segnala che vi sono oggi poche evidenze sull'uso degli oppioidi per via orale nel trattamento della dispnea e nell'analisi sono stati valutati studi di disegno eterogeneo, senza sottolineare i sottogruppi di pazienti che possono trarre un netto beneficio da questa terapia^{86 87}.

Per quanto riguarda la prescrizione e la titolazione degli oppioidi, uno studio di fase 2 ha valutato il progressivo incremento della dose di morfina a lento rilascio, da 10 mg/die fino a 20 o 30 se non veniva raggiunta una riduzione di almeno il 10% della dispnea rispetto al basale⁸⁸. Il 70% della popolazione valutata riferiva un beneficio con la dose di 10 mg/die, il 20% con una dose di 20 mg/die e l'8% con una dose di 30 mg/die. Lo studio ha valutato i pazienti per un totale di 22 mesi senza riportare episodi di tachiflassi, depressione respiratoria o ospedalizzazioni per obnubilamento. La maggior parte dei pazienti valutati era affetta da BPCO.

Solo uno studio, ad oggi, ha descritto come gli oppioidi andrebbero titolati al fine di trattare la dispnea in pazienti che li stanno già assumendo per altri motivi⁸⁹. I risultati suggeriscono che un incremento della dose di oppioidi del 25%, rispetto a quanto assunto per il *management* del dolore, garantisce un buon risultato.

Non è stato riscontrato un aumento delle ospedalizzazioni o della mortalità da oppioidi in un'ampia coorte di pazienti affetti da BPCO in ossigenoterapia a lungo termine.

Le maggiori indicazioni sulla sicurezza degli oppioidi provengono dallo studio condotto da Ekstrom et al.²⁷ dove non è stato riscontrato un aumento delle ospedalizzazioni o della mortalità in un'ampia coorte di pazienti affetti da BPCO in ossigenoterapia a lungo termine.

Un recente studio retrospettivo consiglia cautela nell'utilizzo di oppioidi nei pazienti affetti da BPCO in quanto correlati con maggiore incidenza di eventi avversi respiratori⁹⁰; anche tale studio è stato tuttavia fortemente criticato poiché erano stati esclusi i pazienti che ricevevano oppioidi a scopo palliativo poiché lo scopo degli oppioidi è quello di "palliare" il sintomo negli affetti da patologia ostruttiva cronica. Un loro utilizzo al di fuori di questa indicazione può essere considerato un indice di basso *performance status* e/o di patologia più avanzata rispetto al gruppo di controllo e sorprende che possano aver avuto *outcome* peggiori^{91 92}.

L'utilizzo degli oppioidi come premedicazione volta a favorire il successivo esercizio fisico è stato valutato da Jensen et al. nel 2012⁹³. La somministrazione di fentanyl (agonista selettivo dei recettori μ) ha di-

mostrato un effetto positivo sulla dispnea in corso di esercizio fisico; gli stessi Autori hanno recentemente pubblicato un interessante *trial* dove hanno valutato l'utilità della morfina nel ridurre la dispnea da sforzo in BPCO con cronica dispnea; l'utilizzo di morfina prima dell'esercizio fisico si è rivelato efficace nel ridurre la dispnea percepita e nell'incrementare la tolleranza allo sforzo in esercizio fisico simulato⁹⁴. Pur trattandosi di *trial* eseguiti in modalità *crossover* il numero dei soggetti studiati (32 in totale) resta di modesta entità ed ulteriori studi saranno necessari per valutare l'eventuale utilizzo di oppioidi come premedicazione nella riabilitazione e al domicilio.

Conclusioni

Si raccomanda uno *screening* sistematico della dispnea nei pazienti affetti da patologie croniche onde migliorarne la qualità di vita. Ad oggi sono disponibili interventi dotati di efficacia dimostrata e validati da *trial* clinici. Alcuni, come la riabilitazione pneumologica, sono ormai comunemente accettati e riconosciuti quali *gold standard*, ma talvolta scarsamente utilizzati nei pazienti affetti da BPCO.

Gli oppioidi somministrati per os in formulazioni a rilascio modificato sono sostenuti da una solida base scientifica che ne dimostra efficacia e sicurezza.

Gli oppioidi somministrati per os in formulazioni a rilascio modificato sono sostenuti da una solida base scientifica che ne dimostra efficacia e sicurezza. La ricerca di nuovi farmaci e strumenti efficaci per il trattamento della dispnea costituisce un'area di interesse scientifico per futura ricerca e sviluppo⁵⁹.

Bibliografia

- 1 Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. *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.
- 2 Bausewein C, Booth S, Gysels M, et al. *Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases*. Cochrane Database Syst Rev 2008;2:CD005623.
- 3 Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, et al. *Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline*. Can Respir J 2011;18:69-78.
- 4 Jolley CJ, Moxham J. *A physiological model of patient-reported breathlessness during daily activities in COPD*. Eur Respir Rev 2009;18:66-79.
- 5 Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation*. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:e13-e64.
- 6 McCarthy B, Casey D, Devane D, et al. *Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst Rev 2015;2:CD003793.

- 7 Wadell K, Webb KA, Preston ME, et al. *Impact of pulmonary rehabilitation on the major dimensions of dyspnea in COPD*. COPD 2013;10:425-35.
- 8 Maddocks M, Taylor V, Klezlova R, et al. *When will I get my breath back? Recovery time of exercise-induced breathlessness in patients with thoracic cancer*. Lung Cancer 2012;76:128-9.
- 9 Gupta RB, Brooks D, Lacasse Y, et al. *Effect of rollator use on health-related quality of life in individuals with COPD*. Chest 2006;130:1089-95.
- 10 Bentley R, Hussain A, Maddocks M, et al. *Occupational therapy needs of patients with thoracic cancer at the time of diagnosis: findings of a dedicated rehabilitation service*. Support Care Cancer 2013;21:1519-24.
- 11 Probst VS, Troosters T, Coosemans I, et al. *Mechanisms of improvement in exercise capacity using a rollator in patients with COPD*. Chest 2004;126:1102-7.
- 12 Wilcock A, Maddocks M, Lewis M, et al. *Symptoms limiting activity in cancer patients with breathlessness on exertion: ask about muscle fatigue*. Thorax 2008;63:91-2.
- 13 Pan L, Guo YZ, Yan JH, et al. *Does upper extremity exercise improve dyspnea in patients with COPD? A meta-analysis*. Respir Med 2012;106:1517-25.
- 14 Bredin M, Corner J, Krishnasamy M, et al. *Multicentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer*. BMJ 1999;318:901-4.
- 15 Farquhar MC, Prevost A, McCrone P, et al. *Is a specialist breathlessness service more effective and cost-effective for patients with advanced cancer and their carers than standard care? Findings of a mixed-method randomized controlled trial*. BMC Med 2014;12:194.
- 16 Higginson IJ, Bausewein C, Reilly C, et al. *An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial*. Lancet Respir Med 2014;2:979-87.
- 17 Farquhar MC, Prevost AT, McCrone P, et al. *The clinical and cost effectiveness of a Breathlessness Intervention Service for patients with advanced non-malignant disease and their informal carers: mixed findings of a mixed method randomised controlled trial*. Trials 2016;17:185.
- 18 Johnson MJ, Kanaan M, Richardson G, et al. *A randomised controlled trial of three or one breathing technique training sessions for breathlessness in people with malignant lung disease*. BMC Med 2015;13:213.
- 19 Swan F, Booth S. *The role of airflow for the relief of chronic refractory breathlessness*. Curr Opin Support Palliat Care 2015;9:206-11.
- 20 Galbraith S, Fagan P, Perkins P, et al. *Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial*. J Pain Symptom Manage 2010;39:831-8.
- 21 Johnson MJ, Booth S, Currow DC, et al. *A mixed-methods, randomized, controlled feasibility trial to inform the design of a phase III trial to test the effect of the handheld fan on physical activity and carer anxiety in patients with refractory breathlessness*. J Pain Symptom Manage 2016;51:807-15.
- 22 Booth S, Galbraith S, Ryan R, et al. *The importance of the feasibility study: lessons from a study of the hand-held fan used to relieve dyspnea in people who are breathless at rest*. Palliat Med 2015;30:504-9.
- 23 Booth S, Farquhar M, Gysels M, et al. *The impact of a breathlessness intervention service (BIS) on the lives of patients with intractable dyspnea: a qualitative phase 1 study*. Palliat Support Care 2006;4:287-93.
- 24 Bausewein C, Booth S, Gysels M, et al. *Effectiveness of a hand-held fan for breathlessness: a randomised phase II trial*. BMC Palliat Care 2010;9:22.
- 25 Currow DC, Abernethy AP, Allcroft P, et al. *The need to re-search refractory breathlessness*. Eur Respir J 2016;47:342-3.
- 26 Simon ST, Higginson IJ, Booth S, et al. *Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults*. Cochrane Database Syst Rev 2016;10:CD007354.
- 27 Ekström MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, et al. *Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study*. BMJ 2014;348:g445.
- 28 Argyropoulou P, Patakas D, Koukou A, et al. *Buspirone effect on breathlessness and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Respiration 1993;60:216-20.
- 29 Peoples AR, Bushunow PW, Garland SN, et al. *Buspirone for management of dyspnea in cancer patients receiving chemotherapy: a randomized placebo-controlled URCC CCOP study*. Support Care Cancer 2016;24:1339-47.
- 30 Singh NP, Despars JA, Stansbury DW, et al. *Effects of buspirone on anxiety levels and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction and mild anxiety*. Chest 1993;103:800-4.
- 31 Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE. *Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity*. Annu Rev Neurosci 2003;26:239-66.
- 32 Miravittles M, Molina J, Quintano JA, et al. *Factors associated with depression and severe depression in patients with COPD*. Respir Med 2014;108:1615-25.
- 33 Borges-Santos E, Wada JT, da Silva CM, et al. *Anxiety and depression are related to dyspnea and clinical control but not with thoracoabdominal mechanics in patients with COPD*. Respir Physiol Neurobiol 2015;210:1-6.
- 34 Smoller JW, Pollack MH, Systrom D, Kradin RL. *Sertraline effects on dyspnea in patients with obstructive airways disease*. Psychosomatics 1998;39:24-9.
- 35 Gordon GH, Michiels TM, Mahutte CK, et al. *Effect of desipramine on control of ventilation and depression scores in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease*. Psychiatry Res 1985;15:25-32.
- 36 Light RW, Merrill EJ, Despars J, et al. *Doxepin treatment of depressed patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Arch Intern Med 1986;146:1377-80.
- 37 Borson S, McDonald GJ, Gayle T, et al. *Improvement in mood, physical symptoms, and function with nortriptyline for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Psychosomatics 1992;33:190-201.
- 38 Papp LA, Weiss JR, Greenberg HE, et al. *Sertraline for chronic obstructive pulmonary disease and comorbid anxiety and mood disorders*. Am J Psychiatry 1995;152:1531.
- 39 Lacasse Y, Beaudoin L, Rousseau L, et al. *Randomized trial of paroxetine in end-stage COPD*. Monaldi Arch Chest Dis 2004;61:140-7.
- 40 Eiser N, Harte R, Spiros K, et al. *Effect of treating depression on quality-of-life and exercise tolerance in severe COPD*. COPD 2005;2:233-41.
- 41 Usmani ZA, Carson KV, Cheng JN, et al. *Pharmacological interventions for the treatment of anxiety disorders in chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst Rev 2011;11:CD008483.
- 42 Momtaz OM, Rabei SM, Tawfike NR, et al. *Effect of treatment of depression and anxiety on physiological state of severe COPD patients*. Egypt J Chest Dis Tuberc 2015;64:29-34.
- 43 Alexopoulos GS, Kiosses DN, Sirey JA, et al. *Untangling therapeutic ingredients of a personalized intervention for patients with depression and severe COPD*. Am J Geriatr Psychiatry 2014;22:1316-24.

- 44 From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org> Data di accesso: 29 Dicembre 2016.
- 45 Stark RD, Gambles SA, Lewis JA. *Methods to assess breathlessness in healthy subjects: a critical evaluation and application to analyse the acute effects of diazepam and promethazine on breathlessness induced by exercise or by exposure to raised levels of carbon dioxide.* Clin Sci (Lond) 1981;61:429-9.
- 46 O'Neill PA, Morton PB, Stark RD. *Chlorpromazine: a specific effect on breathlessness?* Br J Clin Pharmacol 1985;19:793-7.
- 47 Fainsinger RL, Waller A, Bercovici M, et al. *A multicentre international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patients.* Palliat Med 2000;14:257-65.
- 48 Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. *Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper.* Allergy 2010;65:459-66.
- 49 Woodcock AA, Gross ER, Geddes DM. *Drug treatment of breathlessness: contrasting effects of diazepam and promethazine in pink puffers.* Br Med J (Clin Res Ed) 1981;283:343-6.
- 50 Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, et al. *Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction.* Br J Dis Chest 1987;81:287-92.
- 51 Light RW, Stansbury DW, Webster JS. *Effect of 30 mg of morphine alone or with promethazine or prochlorperazine on the exercise capacity of patients with COPD.* Chest 1996;109:975-81.
- 52 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.
- 53 Nishino T, Tohru Ide, Sudo T, et al. *Inhaled furosemide greatly alleviates the sensation of experimentally induced dyspnea.* Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1963-7.
- 54 Minowa Y, Ide T, Nishino T. *Effects of inhaled furosemide on CO2 ventilatory responsiveness in humans.* Pulm Pharmacol Ther 2002;15:363-8.
- 55 Moosavi SH, Binks AP, Lansinga RW, et al. *Effect of inhaled furosemide on air hunger induced in healthy humans.* Respir Physiol Neurobiol 2007;156:1-8.
- 56 Ong KC, Kor AC, Chong WF, et al. *Effects of inhaled furosemide on exertional dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 2004;169:1028-33.
- 57 Jensen D, Amjadi K, Harris-McAllister V, et al. *Mechanisms of dyspnoea relief and improved exercise endurance after furosemide inhalation in COPD.* Thorax 2008;63:606-13.
- 58 Sheikh Motahar Vahedi H, Mahshidfar B, Rabiee H, et al. *The adjunctive effect of nebulized furosemide in COPD exacerbation: a randomized controlled clinical trial.* Respir Care 2013;58:1873-7.
- 59 Stone P, Rix E, Kurowska A, et al. *Re: Nebulized furosemide for dyspnea in terminal cancer patients.* J Pain Symptom Manage 2002;24:274-5.
- 60 Kohara H, Ueoka H, Aoe K, et al. *Effect of nebulized furosemide in terminally ill cancer patients with dyspnea.* J Pain Symptom Manage 2003;26:962-7.
- 61 Wilcock A, Walton A, Manderson C, et al. *Randomised, placebo controlled trial of nebulised furosemide for breathlessness in patients with cancer.* Thorax 2008;63:872-5.
- 62 Sudo T, Hayashi F, Nishino T. *Responses of tracheobronchial receptors to inhaled furosemide in anesthetized rats.* Am J Respir Crit Care Med 2000;162:971-5.
- 63 Newton PJ, Davidson PM, Krum H, et al. *The acute haemodynamic effect of nebulised furosemide in stable, advanced heart failure.* Heart Lung Circ 2012;21:260-6.
- 64 Shimoyama N, Shimoyama M. *Nebulized furosemide as a novel treatment for dyspnea in terminal cancer patients.* J Pain Symptom Manage 2002;23:73-6.
- 65 Khan SY, O'Driscoll BR. *Is nebulized saline a placebo in COPD?* BMC Pulm Med 2004;4:9.
- 66 Wang M, Li J, Li S, et al. *Effects of comprehensive therapy based on traditional Chinese medicine patterns on older patients with chronic obstructive pulmonary disease: a subgroup analysis from a four-center, randomized, controlled study.* Front Med 2014;8:368-75.
- 67 Li SY, Li JS, Wang MH, et al. *Effects of comprehensive therapy based on traditional Chinese medicine patterns in stable chronic obstructive pulmonary disease: a four-center, open-label, randomized, controlled study.* BMC Complement Altern Med 2012;12:197.
- 68 Euromonitor International. *Herbal and traditional products.* Link: www.euromonitor.com/herbal-traditional-products Data di accesso: 30 Novembre 2016.
- 69 Research and Markets. *Herbal Supplements and Remedies - Global Strategic Business Report.* www.researchandmarkets.com/reports/338400/herbal_supplements_and_remedies_global#pos-0 update Febbraio 2015. Data di accesso: 30 Novembre 2016.
- 70 Pickering EE, Semple SJ, Nazir MS, et al. *Cannabinoid effects on ventilation and breathlessness: a pilot study of efficacy and safety.* Chron Respir Dis 2011;8:109-18.
- 71 Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. *Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis.* JAMA 2015;313:2456-73.
- 72 Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG, et al. *American College of Chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease.* Chest 2010;137:674-91.
- 73 Ekström M, Nilsson F, Abernethy AA, et al. *Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review.* Ann Am Thorac Soc 2015;12:1079-92.
- 74 Abernethy AP, Currow DC, Frith P, et al. *Randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea.* BMJ 2003;327:523-8.
- 75 Sertürner F. *Über das Morphem, eine neue salzfähige Grundlage, und die Mekonsäure, als Hauptbestandtheile des Opiums [About morphine, a new salt-capable base and meconic acid as a principal component of opium].* Annalen der Physik 1817;5:56-75.
- 76 LeGrand SB, Khawam EA, Walsh D, et al. *Opioids, respiratory function, and dyspnea.* Am J Hosp Palliat Care 2003;20:57-61.
- 77 Dahan A, Sarton E, Teppema L, et al. *Anesthetic potency and influence of morphine and sevoflurane on respiration in mu-opioid receptor knockout mice.* Anesthesiology 2001;94:824-32.
- 78 von Leupoldt A, Sommer T, Kegat S, et al. *Dyspnea and pain share emotion-related brain network.* Neuroimage 2009;48:200-6.
- 79 Baumgärtner U, Buchholz HG, Bellosevich A, et al. *High opiate receptor binding potential in the human lateral pain system.* Neuroimage 2006;30:692-9.
- 80 Mahler DA, Murray JA, Waterman LA, et al. *Endogenous opioids modify dyspnoea during treadmill exercise in patients with COPD.* Eur Respir J 2009;33:771-7.
- 81 Gifford AH, Mahler DA, Waterman LA, et al. *Neuromodulatory effect of endogenous opioids on the intensity and un-*

pleasantness of breathlessness during resistive load breathing in COPD. COPD 2011;8:160-6.

⁸² Banzett RB, Adams L, O'Donnell CR, et al. *Using laboratory models to test treatment: morphine reduces dyspnea and hypercapnic ventilatory response.* Am J Respir Crit Care Med 2011;184:920-7.

⁸³ Currow DC, Quinn S, Ekstrom M, et al. *Can variability in the effect of opioids on refractory breathlessness be explained by genetic factors?* BMJ Open 2015;5:e006818.

⁸⁴ Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, et al. *A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea.* Thorax 2002;57:939-44.

⁸⁵ Janowiak P, Krajnik M, Podolec Z, et al. *Dosimetrically administered nebulized morphine for breathlessness in very severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled trial.* BMC Pulm Med 2017;17:186.

⁸⁶ Barnes H, McDonald J, Smallwood N, et al. *Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness.* Cochrane Database Syst Rev 2016;3:CD011008.

⁸⁷ Johnson MJ, Bland JM, Oxberry SG, et al. *Opioids for chronic refractory breathlessness: patient predictors of beneficial response.* Eur Respir J 2013;42:758-66.

⁸⁸ Currow DC, Quinn S, Greene A, et al. *The longitudinal pattern of response when morphine is used to treat chronic refractory dyspnea.* J Palliat Med 2013;16:881-6.

⁸⁹ Allard P, Lamontagne C, Bernard P, et al. *How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial.* J Pain Symptom Manage 1999;17:256-65.

⁹⁰ Vozoris NT, Wang X, Fischer HD, et al. *Incident opioid drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD.* Eur Respir J 2016;48:683-93.

⁹¹ Ekström M, Bajwah S, Johnson MJ. *Incident opioid drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD.* Eur Respir J 2017;49:1602311.

⁹² Vozoris NT, O'Donnell DE, Bell CM, et al. *Opioids in COPD: a cause of death or a marker of illness severity?* Eur Respir J 2016;48:1521-2.

⁹³ Jensen D, Alshail A, Viola R, et al. *Inhaled fentanyl citrate improves exercise endurance during high-intensity constant work rate cycle exercise in chronic obstructive pulmonary disease.* J Pain Symptom Manage 2012;43:706-19.

⁹⁴ Abdallah SJ, Wilkinson-Maitland C, Saad N, et al. *Effect of morphine on breathlessness and exercise endurance in advanced COPD: a randomised crossover trial.* Eur Respir J 2017;50(4).

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

**CERCA
CENTRI
PNEUMOLOGICI
ITALIANI**

CONSULTALO

**Il potente motore di
ricerca per trovare
i servizi specialistici
fra le 600 unità di
Pneumologia censite**

 **aiponet**

Dal 2004 al servizio della Pneumologia Italiana
aiposegreteria@aiporicerche.it
www.aiponet.it

seguici su

