

RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA

Estratto del vol. 99, n. 11, novembre, 2008

Effetti della somministrazione di buprenorfina transdermica in pazienti oncologici.

Risultati di uno studio di outcome

Maria Teresa Greco¹, Silvia Deandrea¹, Oscar Corli¹, Mauro Montanari¹,
Augusto Caraceni², Giovanni Apolone¹,
a nome degli Investigatori del Cancer Pain Outcome Research Study Group (CPOR SG)

¹Centro per la Ricerca e lo Studio del dolore (CERP),
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano;

²Unità Operativa Cure Palliative, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano.



Il Pensiero Scientifico Editore

In copertina: Jean Tinguely: Baluba III, motor driven mixed media (1961)

Effetti della somministrazione di buprenorfina transdermica in pazienti oncologici. Risultati di uno studio di outcome

Maria Teresa Greco¹, Silvia Deandrea¹, Oscar Corli¹, Mauro Montanari¹,
Augusto Caraceni², Giovanni Apolone¹,
a nome degli Investigatori del Cancer Pain Outcome Research Study Group (CPOR SG)

Riassunto. Nonostante il dolore affligga la maggior parte dei pazienti oncologici, soprattutto nelle fasi metastatiche della malattia, spesso il trattamento non è proporzionato all'intensità del dolore. Le preparazioni transdermiche hanno alcuni vantaggi rispetto a quelle orali e parenterali, ma le evidenze fornite da studi comparativi sono ancora scarse. Nel contesto di una iniziativa più ampia, nel 2006 è stato avviato in Italia uno studio di Outcome Research per studiare gli effetti di diverse terapie analgesiche, in particolare Buprenorfina TDS. Nonostante i limiti legati alla natura osservazionale dello studio, i risultati ottenuti forniscono informazioni ai medici per comprendere meglio gli effetti della somministrazione di Buprenorfina transdermica in una casistica ampia e ben caratterizzata e possono essere utili per disegnare ulteriori studi comparativi.

Parole chiave. Buprenorfina, formulazione transdermica, dolore da cancro, oppioidi.

Summary. *Effects of transdermal buprenorphine in cancer patients. Results from the Cancer Pain Outcome Research (CPOR) Study Group.*

Pain still afflicts most cancer patients, mainly in the metastatic phases, and under-treatment is well documented. Transdermal delivery systems (TDS) could potentially have advantages over oral and parental routes, but evidence from comparative trials are scanty. In the framework of a wider initiative, an Outcome Research Study was carried out in Italy in 2006 to evaluate the effects of various analgesic options, particularly TDS Buprenorphine. Despite the limitations due to the observational design, these findings may be useful to clinicians to better judge the value of the drug under evaluation and to help researchers to design further comparative studies.

Key words. Buprenorphine, transdermal formulation, cancer pain, opioids.

Introduzione

Nonostante gli importanti progressi fatti nell'ambito delle conoscenze dei meccanismi fondamentali alla base dello sviluppo del cancro e la continua disponibilità di nuovi farmaci, la sopravvivenza a lungo termine per i più diffusi tumori solidi è ancora deludente, soprattutto per le forme metastatiche dove i vantaggi sono misurabili in mesi e non in anni. Nella maggior parte di questi pazienti, soprattutto nelle fasi terminali, la progressione della malattia e gli effetti collaterali delle terapie anti-tumorali influenzano in maniera importante la qualità della vita.

Il dolore, in particolare, interessa la maggior parte dei pazienti con cancro, soprattutto nelle fasi avanzate e metastatiche della malattia¹. Nonostante l'esistenza di numerose linee-guida per il trattamento del dolore²⁻⁵, in cui gli oppioidi svolgono un ruolo molto importante, il fenomeno dell'undertreatment è ancora rilevante, arrivando ad interessare anche il 50% dei pazienti, in alcuni sottogruppi⁶. L'undertreatment è di solito attribuito ad un uso scorretto degli oppioidi, causato da una serie di fattori e barriere che sono usualmente suddivise in tre categorie: sociali, professionali e legati al paziente⁷. Studi sia quantitativi che qualitativi suggeriscono che un'importante causa di under treatment è la "fobia da morfina" sia dei medici che dei malati⁸⁻¹⁰.

¹Centro per la Ricerca e lo Studio del dolore (CERP), Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano;

²Unità Operativa Cure Palliative, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano.

*Lista completa degli autori in Appendice

Pervenuto il 2 ottobre 2008.

Oltre ai tradizionali oppioidi che sono disponibili sul mercato in preparazioni sia orali che parenterali, sono stati introdotti anche farmaci con sistema di rilascio transdermico contenenti fentanyl o buprenorfina, che hanno il vantaggio teorico sia di essere meno invasivi delle formulazioni parenterali sia di consentire un rilascio lento e continuo del farmaco.

In Italia il consumo degli oppioidi è tra i più bassi d'Europa, per quanto nel 2007 sia stato rilevato un lieve incremento nelle vendite dovuto più al cambiamento delle formulazioni di farmaci prescritte che all'aumento dei pazienti trattati¹¹.

Tra le diverse cause responsabili del fenomeno, vi è anche l'assenza di studi che confrontino il rapporto rischio/beneficio dei diversi oppioidi; per alcuni, come ad esempio la buprenorfina, le evidenze disponibili derivano esclusivamente da trials con placebo in pazienti non neoplastici.

Alla luce di questi fatti e di queste considerazioni, nel 2004 è stato lanciato in Italia un progetto, promosso dall'Istituto Mario Negri, per migliorare la qualità del trattamento dei pazienti con cancro¹². Sotto la supervisione di un gruppo multidisciplinare di esperti, sono state avviate numerose attività di tipo informativo, educativo e di ricerca¹³ e, nel 2006, è stato lanciato anche uno studio di outcome. Gli obiettivi del progetto erano: a) descrivere un'ampia coorte di pazienti con cancro in termini di caratteristiche del dolore, tipo di cure e outcomes riportati da paziente, b) valutare la qualità del trattamento analgesico, confrontando il livello di intensità del dolore riferito dal paziente con la potenza del farmaco prescritto (in accordo con la scala analgesica WHO), c) valutare gli effetti delle diverse terapie prescritte, soprattutto della buprenorfina transdermica (TDS)¹⁴.

Il protocollo dello studio e i primi risultati ottenuti sono stati pubblicati o sono in via di pubblicazione^{6,12-15}. In questo articolo sono descritti il disegno dello studio, le caratteristiche dei pazienti reclutati e gli effetti della somministrazione di Buprenorfina TDS sul dolore e su altri outcomes riportati dal paziente.

Materiali e metodi

DISEGNO DELLO STUDIO E PAZIENTI

Background e metodi sono descritti in altri articoli¹³⁻¹⁴. I dati qui riportati fanno parte di uno studio osservazionale, multicentrico, prospettico e in aperto. Ogni Centro poteva arruolare fino a 25 pazienti e i criteri di inclusione erano: diagnosi di cancro avanzato o metastatico, dolore cronico di qualsiasi intensità dovuto al cancro, tratta-

Nonostante i vantaggi forniti dalle preparazioni transdermiche, le evidenze presenti in letteratura sono ancora molto scarse. Col nostro studio ci siamo proposti di ottenere maggiori informazioni sugli effetti della buprenorfina transdermica all'interno di un'ampia casistica di pazienti con cancro.

mento analgesico già in atto o programmato, età superiore a 18 anni, aspettativa di vita di almeno un mese, capacità del paziente di leggere, capire e di fornire il consenso informato.

Dopo l'arruolamento, il paziente veniva seguito per un mese con visite ogni 7 giorni, concluse da una visita finale alla dodicesima setti-

mana (3 mesi). I medici riportavano: a) dati clinici del paziente, b) esame fisico, c) medicazioni e terapie recenti, inclusi gli analgesici assunti, d) dolore e sua valutazione, f) soddisfazione con il trattamento analgesico sia del medico che del paziente, g) qualità di vita ed effetti collaterali riportati dal paziente.

OUTCOMES E ENDPOINTS

I medici e i pazienti compilavano apposite schede ad ogni visita prestabilita. Il paziente compilava il questionario o al momento della visita, o durante il ricovero o a domicilio. I medici riportavano i dati riguardanti il paziente e la malattia, i trattamenti per il dolore, i farmaci e le dosi somministrate come terapia di base, al bisogno o come terapia adiuvante. Data la numerosità dei Centri è stato creato un sistema di data-entry ed un database accessibile via internet per ottimizzare tutti gli aspetti dello studio clinico, inclusi l'immissione delle informazioni, il management e la validazione dei dati raccolti. A tal fine è stato utilizzato un programma specifico per clinical trials sviluppato dall'Istituto Mario Negri, nel rispetto delle normative in ambito etico e legislativo¹⁶. Questo programma elettronico è stato testato nel 2005 con una fase pilota dello studio svolta in 130 Centri.

Gli outcomes misurati sono stati: caratteristiche del dolore (intensità, sollievo, eccetera), la soddisfazione del trattamento analgesico, la qualità della vita e i sintomi. Il dolore veniva misurato utilizzando le 5 domande della versione italiana del Brief Pain Inventory¹⁷ che valutavano l'intensità del dolore peggiore, minore, attuale, medio, attraverso una scala numerica a 11 punti. La soddisfazione delle cure era valutata utilizzando una scala verbale a 6 punti da 1=decisamente soddisfatto a 6=decisamente insoddisfatto¹⁸. La qualità della vita era misurata con una scala numerica a 7 punti da 1=molto scarsa a 7=eccellente¹⁹. I sintomi venivano riportati su una lista standardizzata in cui 5 erano direttamente correlati alla terapia con oppioidi (stipsi, sonnolenza, confusione, nausea, vomito e prurito)²⁰ e per ogni sintomo i pazienti ne riferivano l'intensità (1=assente; 4=moltissimo).

L'endpoint primario utilizzato per descrivere l'effetto della terapia analgesica nell'intero campione e per confrontare i vari sotto-gruppi è stato il cambiamento del livello del dolore peggiore dal baseline al giorno 28. Endpoints secondari sono stati: l'andamento delle altre misure di dolore, l'aumento del sollievo dal dolore, la necessità o meno di aggiungere alla terapia di base anche quella al bisogno; la soddisfazione della terapia, la presenza ed intensità di effetti collaterali, la necessità di cambiare l'oppioide.

Inoltre, per descrivere in maniera più sintetica il diverso effetto dei farmaci sui diversi endpoints è stato creato un endpoint composto, chiamato Intensità della Risposta Analgesica (IRA), utilizzando 3 diversi outcomes: l'intensità della riduzione del dolore, il cambiamento del livello di soddisfazione e l'aumento del sollievo. Con regole predefinite, i pazienti sono stati classificati in tre livelli mutualmente esclusivi, interpretabili come classi di risposta. Intensa: quando erano presenti contemporaneamente una riduzione dell'intensità del dolore peggiore di almeno 2 punti, un aumento del 20% di sollievo del dolore, un qualsiasi miglioramento della soddisfazione del paziente; parziale: quando era contemporaneamente presente almeno uno dei precedenti criteri; nessuna: quando non era presente alcuno dei precedenti criteri.

ANALISI STATISTICA DEI DATI

In accordo ai risultati dello studio pilota, è stata ipotizzata che 100 Centri potessero vedere e reclutare durante il periodo previsto di 2 mesi fino ad un massimo di 2500 casi. Abbiamo anche ipotizzato che almeno la metà di questi casi potesse essere già in trattamento con un farmaco analgesico del terzo livello della scala della OMS e che almeno il 50% dei pazienti non ancora in trattamento con questo tipo di farmaci lo potesse ricevere durante il periodo di follow-up. Non è stata fatta alcuna formale stima sulla frequenza della tipologia di farmaci prescritti, per quanto sulla base dei dati resi disponibili da AIFA nel 2007¹¹ si è ipotizzato che almeno il 20% dei pazienti al baseline e il 35% dei casi in cui la prescrizione fosse stata fatta durante lo studio potesse ricevere Buprenorfina TDS. Queste ipotesi hanno permesso di stimare che almeno 400 pazienti in totale potessero ricevere il farmaco in valutazione.

Al fine di descrivere il campione reclutato, in caso di variabili nominali o categoriche è stata utilizzata l'analisi della distribuzione delle frequenze, mentre per le variabili di tipo continuo si sono utilizzate misure di tendenza centrale (media e mediana) e di dispersione (deviazione standard). In caso di confronti tra gruppi si è utilizzato il t-test, analisi della varianza o il test del chi-quadrato in accordo al tipo di variabile. Quando appropriato, sono stati calcolati gli intervalli di confidenza al 95%.

Al fine di dare una idea della capacità di ciascuna misura di outcome di cogliere differenze tra gruppi o all'interno dello stesso gruppo nel corso del tempo (ad esempio, per stimare la gran-

dezza del cambiamento del peggior dolore riferito dal paziente tra la fine della valutazione a 28 giorni e l'inizio dello studio al giorno zero), si è calcolato l'effect size come proposto da Kazis²¹. In questo caso, la differenza tra le medie calcolate nei due tempi è stata divisa per la deviazione standard al tempo zero; in tal modo si produce per ciascuna misura di outcome un valore che non dipende dalla distribuzione della variabile e che quindi permette di fare confronti tra le diverse misure utilizzate. È stato suggerito che l'effect size sia considerato piccolo, medio e grande ai seguenti livelli: 0,2,0,5,0,8²¹.

Per permettere un confronto diretto tra i dosaggi dei vari farmaci oppioidi sono state calcolate tutte le dose in termini di unità "morfinio-equivalenti", come suggerito dalla letteratura²².

Data la natura osservazionale dello studio ed il grande numero di test statistici eseguiti, si raccomanda di interpretare i valori di P con estrema cautela e quindi considerarli come suggestivi di una tendenza.

ASPETTI ETICI ED AMMINISTRATIVI

Lo studio ha rispettato tutte le norme vigenti in Italia per quanto riguarda gli studi osservazionali. In particolare, il protocollo è stato sottoposto ed approvato da tutti i Comitati Etici Locali prima della sua attivazione. Tutti i pazienti sono stati informati della esistenza e della natura dello studio e hanno fornito un consenso informato scritto. Data la natura osservazionale dello studio che prevedeva una semplice descrizione di quanto deciso dal medico e dal paziente e non implicava alcun cambiamento della pratica corrente, i farmaci non sono stati forniti dal promotore dello studio in quanto la loro prescrizione faceva parte della normale prassi del Centro partecipante. Il protocollo integrale dello studio è stato pubblicato su una rivista ad accesso libero (open-access) prima della attivazione dello studio¹⁴.

Risultati

110 Centri hanno reclutato 1801 casi validi da febbraio 2006 a marzo 2007 (figura 1). La maggior parte dei pazienti (61%) era già in trattamento con oppioidi forti al momento dell'inclusione; 257 (24%) avevano iniziato il trattamento con Buprenorfina TDS. Dei rimanenti 709 pazienti che al momento del reclutamento non ricevevano ancora un oppiaceo, durante le settimane successive 325 (46%) sono stati trattati con un oppioide forte e 141 di essi hanno ricevuto Buprenorfina TDS (43%).

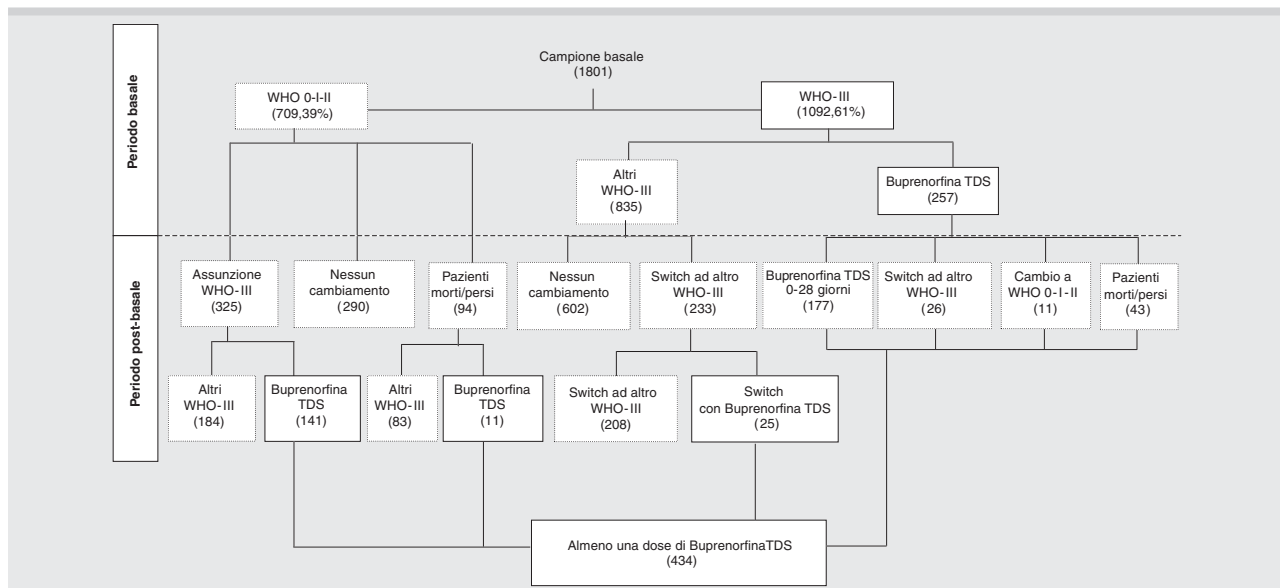


Figura 1. Sinossi dello studio: flusso dei pazienti.

La tabella 1 riporta le caratteristiche dell'intero campione, i cui risultati sono stati descritti in altri articoli^{23,24}.

In questo contesto vengono illustrati i risultati in termini di outcomes di 2 casistiche distinte: i pazienti che al momento dell'ingresso nello studio stavano già ricevendo Buprenorfina TDS (pazienti già in trattamento) e quelli che hanno ricevuto il farmaco nel corso dello stesso (pazienti oppioidi-naïve).

In tabella 2 queste due casistiche sono comparate a fine descrittivo con altre due casistiche omologhe, rappresentate da pazienti che al momento di entrare nello studio stavano assumendo un altro farmaco oppiaceo e da casi che hanno ricevuto durante lo studio un farmaco oppiaceo diverso da Buprenorfina TDS. In tutti i gruppi considerati, la maggior parte dei pazienti è costituita da maschi; i gruppi presentano la stessa frequenza di sede del tumore (i più frequenti sono al polmone, alla mammella e al colon-retto), hanno un'alta frequenza di metastasi ossee (dal 38 al 53%) e sono ancora in trattamento chemioterapico (38-51%). La maggior parte dei pazienti è stata reclutata da Centri oncologici (dal 50% al 63%), spesso non è a conoscenza della prognosi (dal 25 al 34% la conoscono), ha frequentemente dolore episodico (breakthrough pain: dal 44 al 55%) e ha alti livelli di intensità del dolore (la media del dolore peggiore all'inizio dello studio oscilla tra 6,4 e 7,8 punti). Le differenze registrate tra la popolazione cui è somministrata Buprenorfina TDS e gli altri campioni confermano alcune caratteristiche omogenee: in generale i primi sono pazienti più anziani, con un minor numero di metastasi ossee e dolore incidente e meno frequentemente con chemioterapia in corso.

PAZIENTI GIÀ IN TRATTAMENTO CON BUPRENORFINA AL GIORNO 0

Dei 257 pazienti inizialmente reclutati, 214 (83%) completano le 4 settimane di follow-up e il 67% è ancora in follow-up dopo 3 mesi. A 177 pazienti è stata somministrata Buprenorfina TDS per 28 giorni senza cambiamenti.

Tabella 1. *Caratteristiche dei pazienti al basale (N=1801).*

Caratteristiche	%	Media	DS
Età		63,9	12,1
Donne	47,3		
Karnofsky PS, <50	11,5		
Tumore primario			
Polmone	21,8		
Mammella	15,9		
Colon-retto	13,7		
Prostata	7,9		
Ginecologico	6,1		
Pancreas	6,0		
Genito-urinario	6,1		
Stomaco	5,5		
Testa e collo	4,5		
Fegato	1,2		
Altri	9,9		
Sconosciuto	1,4		
Presenza di metastasi ossee	46,8		
Precedente operazione chirurgica	58,0		
Precedente chemioterapia	65,2		
Precedente ormonoterapia	20,0		
Precedente radioterapia	40,3		
Altro	5,4		
Chemioterapia in corso	49,0		
Consapevolezza della prognosi (riportato dal medico)	30,3		
Centro di reclutamento			
Oncologie	59,4		
Cure palliative	17,0		
Centri di terapia del dolore	15,1		
Hospice	7,7		
Altro	0,8		
Tempo di reclutamento			
Nuovi casi	25,7		
Già in cura	74,3		

segue Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti al basale (N=1801).

Caratteristiche	%	Media	DS
Intensità del dolore (0-10)			
Peggiora (settimana precedente)		6,8	2,2
Medio (settimana precedente)		4,5	2,0
Attuale		3,4	2,7
Più lieve (settimana precedente)		2,6	2,0
Intensità del dolore (secondo scala WHO)			
Nessuno	1,1		
Lieve	26,0		
Moderato	65,9		
Severo	7,1		
Sollievo del dolore (0-100)			
Pazienti con dolore episodico	48,4	55,1	26,4
Pazienti con dolore neuropatico	25,7		
Tipo di terapia analgesica			
Terapia di base			
Nessuna	5,9		
Solo FANS	8,8		
Solo oppioidi deboli	10,6		
FANS con oppioidi deboli	14,1		
Un solo oppioide forte	38,3		
FANS/oppioide debole+forte	19,2		
Più di un oppioide forte	3,1		
Terapia al bisogno			
Nessuna	53,2		
Solo FANS	24,9		
Solo oppioidi deboli	3,8		
FANS con oppioidi deboli	2,9		
Un solo oppioide forte	11,8		
FANS/oppioide debole+forte	3,2		
Più di un oppioide forte	0,2		
Terapia adiuvante			
Corticosteroidi	40,1		
Anti-convulsivanti	15,8		
Antidepressivi	10,8		
Bifosfonati	18,5		

In 26 casi (10%) Buprenorfina TDS è stata sostituita con un altro oppioide forte. I dettagli riguardanti i farmaci somministrati e i relativi dosaggi sono riportati nelle tabelle 3 e 4. Al momento dell'inclusione nello studio, il 52% dei pazienti assumeva terapia al bisogno e nella maggior parte dei casi si trattava di FANS. La terapia adiuvante era presente nel 63% dei casi e nella maggior parte era rappresentata dagli steroidi. La dose media di Buprenorfina TDS somministrata al tempo 0 era di 46,6 microgrammi/ora (mediana 35 microgrammi/ora) con un aumento medio dopo 28 giorni a 51,9 microgrammi/ora (11%). Nel campione di soggetti in cui la Buprenorfina TDS era stata somministrata per 28 giorni consecutivi, l'aumento di dose è stato maggiore (17%).

Tutti gli outcomes hanno registrato un consistente miglioramento nell'arco dei 28 giorni, in termini sia clinici che statistici (tabella 5).

Per esempio, la differenza dell'intensità del dolore peggiore tra il tempo 0 e il tempo 28 è di -1,4 punti (intervallo di confidenza al 95% -1,1/-1,8; $p < 0,0001$). L'entità del cambiamento, dopo l'appropriata standardizzazione per la deviazione standard al fine di rendere la misura comparabile, dimostra che, mediamente, gli endpoints basati sull'intensità del dolore sono più sensibili (range 0,2-0,6) di quelli che misurano il sollievo del dolore, la soddisfazione o la qualità della vita (range 0,2-0,3) e la miglior misura è rappresentata dalla differenza di intensità del dolore peggiore.

In tabella 6 sono indicati i valori dei 3 outcomes utilizzati per assemblare l'outcome composito che misura l'intensità della risposta analgesica (IRA). Circa il 34% dei pazienti ha un miglioramento di almeno 2 punti dell'intensità del dolore peggiore, differenza importante dal punto di vista clinico; circa il 48% ha un miglioramento inferiore ai 2 punti o rimane stabile, mentre il 18% peggiora. Il 15% dei pazienti ha un incremento del 20% di sollievo dal dolore e, nel 40% dei casi, della soddisfazione.

Tabella 2. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti.

Caratteristiche	Altri WHO-III al basale (N=835)			Buprenorfina TDS al basale (N=257)			WHO 0-I-II al basale					
	%	Med.	DS	%	Med.	DS	Altri WHO-III (N=187)			Buprenorfina TDS (N=141)		
	%	Med.	DS	%	Med.	DS	%	Med.	DS	%	Med.	DS
Età		62,6	12,0		64,2	12,1		64,0	12,0		66,1	11,4
Donne	46,9			45,1			41,8			42,6		
Karnofsky PS, score<50	12,8			12,1			7,1			6,4		
Tumore primario												
Polmone	22,5			23,3			22,4			27,0		
Mammella	17,8			14,4			12,0			9,9		
Colon-retto	11,4			12,8			12,6			17,7		
Prostata	8,4			7,8			7,1			10,6		
Ginecologico	4,7			8,6			3,8			5,0		
Pancreas	6,1			5,4			7,7			5,7		
Genito-urinario	6,3			5,1			8,2			4,3		
Stomaco	6,0			5,8			4,4			4,3		
Testa e collo	4,1			7,0			7,1			5,0		
Fegato	1,4			0,4			0,5			1,4		
Altri	9,9			8,2			12,6			8,5		
Sconosciuto	1,3			1,2			1,6			0,7		
Presenza di metastasi ossee	53,3			45,1			46,2			38,3		
Precedente operazione chirurgica	58,8			58,8			48,9			53,9		
Precedente chemioterapia	70,8			61,9			60,3			58,9		
Precedente ormonoterapia	22,2			19,5			13,0			19,9		
Precedente radioterapia	45,1			42,0			38,6			36,2		
Altro	6,6			3,1			2,7			4,3		
Chemioterapia in corso	50,9			47,5			44,6			38,3		
Centro di reclutamento												
Oncologie	58,6			63,4			56,5			50,4		
Cure palliative	16,6			16,0			15,8			22,0		
Centri del dolore	14,6			13,6			20,7			24,8		
Hospice	9,1			6,6			6,0			1,4		
Altro	1,1			0,4			1,1			1,4		
Tempo di reclutamento												
Nuovi casi	21,1			19,6			41,3			37,0		
Già in cura	78,9			80,4			58,7			63,0		
Consapevolezza della prognosi (riportato dal medico)	29,0			33,9			27,7			24,8		

segue

segue Tabella 2. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti.

Caratteristiche	Altri WHO-III al basale (N=835)			Buprenorfina TDS al basale (N=257)			WHO 0-I-II al basale					
	%	Med.	DS	%	Med.	DS	Altri WHO-III (N=187)			Buprenorfina TDS (N=141)		
	%	Med.	DS	%	Med.	DS	%	Med.	DS	%	Med.	DS
Intensità del dolore (0-10)												
Peggiora (sett. precedente)		6,9	2,3		6,4	2,3		7,5	1,9		7,8	1,6
Medio (sett. precedente)		4,5	1,9		4,1	2,1		5,3	1,8		5,5	1,8
Attuale		3,1	2,6		3,2	2,6		4,4	2,8		5,3	2,6
Più lieve (sett. precedente)		2,5	2,0		2,5	1,9		3,1	2,2		3,6	2,0
Intensità del dolore (secondo scala WHO)												
Nessuno	0,8			2,7								
Lieve	26,9			29,3			17,9			9,3		
Moderato	66,7			61,7			66,8			75,0		
Severo	5,5			6,3			15,2			15,7		
Pazienti con dolore episodico	55,4			44,4			52,2			44,0		
Pazienti con dolore neuropatico	28,6			25,8			25,1			25,9		
Sollievo dal dolore (0-100)	59,0	24,5		61,8	24,1		42,9	27,6		35,9	22,5	

Applicando l'algoritmo utilizzato per studiare l'Intensità della Risposta Analgesica, il 70% dei casi rientra nella classificazione: «risposta intensa o parziale». Nel 30% dei casi non è soddisfatto neanche un criterio e questo sottocampione viene classificato come «non/scarsamente rispondente».

Nella tabella 7 sono riportate le frequenze dei sintomi correlati alla terapia con oppioidi: i più frequenti sono la stipsi e la sedazione/sonnolenza. Meno del 25% dei pazienti riferisce per tutti i sintomi un'intensità elevata (molto/moltissimo).

PAZIENTI OPIOIDI-NAÏVE

Come riportato nella figura 1, il 39% dei pazienti al momento di entrare nello studio non stava ricevendo alcun farmaco oppioide di tipo forte. Nel corso dello studio il medico curante ha prescritto uno di questi farmaci nel 46% dei casi; di questi, 141 hanno ricevuto Buprenorfina TDS.

Nel 78% dei casi il cambiamento è stato deciso dal medico durante la prima settimana (giorno 7). Rispetto ai pazienti che erano in terapia con Buprenorfina TDS già dalla prima visita, coloro cui viene somministrata per la prima volta durante lo studio hanno condizioni cliniche migliori, soprattutto per quanto riguarda alcune caratteristiche cliniche correlate al tumore, ma anche una maggiore severità e complessità del dolore maggiore (tabella 2). In questa popolazione tutti gli outcomes migliorano in maniera più marcata, in particolare quelli che riguardano il dolore e le caratteristiche ad esso correlate. In tale campione particolare, il livello di soddisfazione era abbastanza elevato (più del 75% dei pazienti ha riportato un livello di soddisfazione da «abbastanza» ad «assolutamente soddisfatto»), gli effetti collaterali sono stati relativamente scarsi (il più frequente era la costipazione, mentre i rimanenti erano sempre uguali o inferiori al 10%); il 33% ha richiesto una terapia rescue (al bisogno) durante le settimane successive e in più della metà (55%) è stata classificata una «risposta analgesica intensa» (tabella 8).

Tabella 3. *Terapia adiuvante al basale e terapia al bisogno al basale e alla visita finale in pazienti con Buprenorfina TDS al tempo 0.*

		N. casi (257)	%
Almeno un adiuvante	No	96	37,4
	Sì	161	62,6
Corticosteroidi	No	147	57,2
	Sì	110	42,8
Anti-convulsivanti	No	225	87,5
	Sì	32	12,5
Antidepressivi	No	230	89,5
	Sì	27	10,5
Bifosfonati	No	208	80,9
	Sì	49	19,1
Terapia al bisogno al basale			
Nessuna		124	48,2
Solo FANS		73	28,4
Solo oppioidi deboli		11	4,3
FANS con oppioidi deboli		7	2,7
Un solo oppioide forte		38	14,8
FANS/oppioide debole+forte		4	1,6
Più di un oppioide forte		0	0,0
Terapia al bisogno alla visita finale			
Nessuna		150	68,2
Solo FANS		32	14,5
Solo oppioidi deboli		2	0,9
FANS con oppioidi deboli		3	1,4
Un solo oppioide forte		24	10,9
FANS/oppioide debole+forte		3	1,4
Più di un oppioide forte		0	0,0

Tabella 4. *Dosaggio giornaliero di Buprenorfina TDS ($\mu\text{g}/\text{h}$) in 257 pazienti.*

Visita	Tempo	N	Media	DS	Min-Max	Mediana	oMEDD**
1	Basale*	256	46,6	28,3	11,7-200	35,0	83,9
2	Giorno 7	234	48,6	25,6	17,5-200	35,0	87,4
3	Giorno 14	212	51,4	29,0	12,0-200	43,5	92,5
4	Giorno 21	186	51,9	29,0	17,5-200	52,0	93,5
5	Giorno 28	177	51,9	27,0	17,5-200	52,0	93,3

*Differenza tra il basale ed il giorno 28= +11%; **oMEDD = Oral Morphine Equivalent Daily Dose (Cfr. Sittl R. Equipotent doses of transdermal buprenorphine in patients with cancer and non-cancer pain: results from a retrospective cohort study. Clin Ther 2005; 27: 1-75).

Tabella 5. Dimensione, direzione e significatività statistica degli endpoints applicati in 257 pazienti trattati con Buprenorfina TDS al tempo 0.

Endpoint	Nr. di casi	Media al basale (ds)	Media al finale (ds)	Diff. media (ds)	95%IC Diff.	Effect*	
						p-value	size
Dolore peggiore	201	6,2 (2,4)	4,8 (2,5)	-1,4 (0,2)	-1,8 – -1,1	<0,0001	0,6
Dolore più lieve	201	2,4 (1,9)	2,0 (2,0)	-0,4 (0,1)	-0,7 – -0,1	0,0067	0,2
Dolore medio	201	3,9 (2,1)	3,0 (2,2)	-0,9 (0,1)	-1,2 – -0,6	<0,0001	0,4
Dolore attuale	201	3,2 (2,6)	2,3 (2,2)	-0,9 (0,2)	-1,2 – -0,5	<0,0001	0,3
Media dei dolori	201	3,9 (2,0)	3,0 (1,9)	-0,9 (0,1)	-1,2 – -0,6	<0,0001	0,5
Sollievo del dolore	201	62,9 (24,8)	67,5 (25,0)	4,6 (1,9)	0,9 – 8,3	0,0139	0,2
Soddisfazione (medico)	209	3,9 (1,2)	4,3 (1,0)	0,4 (0,1)	0,2 – 0,6	<0,0001	0,3
Soddisfazione (paziente)	201	3,9 (1,2)	4,2 (1,1)	0,3 (0,1)	0,2 – 0,5	0,0002	0,3
Qualità della vita	200	4,0 (1,4)	4,3 (1,4)	0,3 (0,1)	0,1 – 0,5	0,0019	0,2

* Effect size: rapporto tra la differenza media 0-28 giorni e la deviazione standard (ds) al basale

Tabella 6. Outcomes e endpoints analgesici (differenza 0-28 giorni) in 257 pazienti trattati con Buprenorfina TDS al tempo 0.

Differenza dolore peggiore			Differenza sollievo dal dolore			Differenza soddisfazione del paziente		
Classe	N.	%	Classe	N.	%	Classe	N.	%
>-2 punti	68	33,8	>20%	31	15,4	Incremento	80	39,8
1-2 punti	59	29,4	10-20%	60	29,9	Stabile	83	41,3
Stabile	37	18,4	Stabile	59	29,4	Decremento	38	18,9
Peggioramento	37	18,4	Peggioramento	51	25,3			

Intensità della risposta analgesica (IRA)*

Risposta	N.	%
Intensa	38	18,9
Parziale	102	50,8
Nessuna	61	30,3
Totale	201	100,0

* I pazienti sono classificati in tre categorie mutualmente esclusive secondo il seguente algoritmo: intensa: i pazienti riportano una riduzione dell'intensità del dolore peggiore di almeno 2 punti con miglioramento di almeno il 20% nel sollievo dal dolore (con un miglioramento della soddisfazione di qualsiasi grado); parziale: uno dei tre criteri di cui sopra. nessuna: nessuno dei tre criteri di cui sopra.

Tabella 7. Frequenza dei sintomi associati alla terapia con oppioidi al giorno 28 nei 257 pazienti trattati con Buprenorfina TDS al tempo 0.

Sintomi specifici	Sì (giorno 28)		Molto/moltissimo	
	N. di casi	%	N. di casi	%
Stipsi	111	55,5	47	23,5
Sonnolenza	103	51,2	35	17,4
Confusione	63	31,4	16	8,0
Nausea/vomito	83	41,5	12	6,0
Prurito	21	10,5	5	2,5

Tabella 8. Outcomes 0-28 giorni in pazienti trattati con Buprenorfina TDS per 28 giorni consecutivi.

Δ Outcomes	Buprenorfina 0-28 giorni (N=177)		
	media	SD	95% I.C.
Dolore peggiore	-3,3	2,7	-3,7 -2,8
Dolore più lieve	-1,7	2,4	-2,1 -1,3
Dolore medio	-2,4	2,4	-2,8 -2,0
Dolore attuale	-2,9	3,1	-3,4 -2,4
Media dei dolori	-2,6	2,4	-3,0 -2,2
Sollievo dal dolore	28,6	32,7	23,1 34,0
Qualità della vita	1,3	1,6	1,0 1,5
Soddisfazione alla visita finale (%)*			
Soddisfazione (medico)	79,1		
Soddisfazione (paziente)	77,4		
Sintomi alla visita finale (% molto/moltissimo)			
Stipsi	21,7		
Sonnolenza	10,1		
Confusione	6,5		
Nausea/vomito	5,7		
Prurito	1,4		
Somministrazione di terapia al bisogno 0-28 giorni (%)			
Sì	33,3		
IRA (%)			
Risposta intensa	55,3		
Risposta parziale	34,8		
Nessuna risposta	9,9		

*Livello di soddisfazione indicato da «abbastanza» a «assolutamente soddisfatto».

Discussione

Le evidenze sull'efficacia dei farmaci oppioidi sul dolore sono relativamente scarse, soprattutto nel contesto di studi comparativi condotti in pazienti oncologici. Infatti, per quanto la morfina sia considerata il farmaco di prima scelta, sono poche o assenti le evidenze che confermano queste raccomandazioni e spesso i medici, in assenza di solide evidenze e/o sotto la pressione della industria farmaceutica, tendono a prescrivere farmaci alternativi, talvolta più costosi¹¹. In particolare, le evidenze sull'effetto della Buprenorfina TDS nel dolore da cancro sono molto scarse. Sono stati infatti pubblicati solamente 5 RCTs (3 verso placebo e 2 comparativi verso fentanyl e morfina) per un totale di 349 pazienti con cancro²⁵⁻²⁹. Sono disponibili anche altri studi prospettici osservazionali, ma con scarsa numerosità³⁰ o con l'obiettivo di valutare la sicurezza del farmaco in fase di post-marketing³¹.

Per esempio, uno studio multicentrico su 1223 pazienti di cui 207 oncologici, in aperto, prospettico, ha valutato con un follow up di 3 mesi pazienti (non rispondenti ad altri oppioidi) ai quali era stata successivamente somministrata Buprenorfina TDS³².

L'efficacia del farmaco era valutata con la misurazione del sollievo del dolore e della qualità della vita, ma non si avevano informazioni sulla variazione dell'intensità del dolore o sull'assunzione di terapia, al bisogno o adiuvante.

Nel sottogruppo di pazienti con dolore da cancro, la Buprenorfina TDS risulta essere ben tollerata ed associata ad un miglioramento di tutti gli outcomes disponibili (percezione del sollievo del dolore, qualità del sonno e qualità della vita), fornendo utili informazioni sulla sua efficacia a livello clinico, sebbene non ci siano informazioni formali dell'effetto sull'intensità del dolore.

Nel nostro studio che ha coinvolto circa 1800 casi seguiti per 28 giorni (i risultati a 3 mesi saranno disponibili successivamente) è stato possibile descrivere l'epidemiologia della sua prescrizione e gli effetti su alcuni outcomes clinici e soggettivi in circa 400 pazienti oncologici.

Buprenorfina TDS è stata utilizzata nel 24% dei pazienti ed è risultata ben tollerata (gli effetti collaterali più frequenti sono stati stipsi e sonnolenza). Solamente nel 10% dei casi è stato deciso di sostituirla con altro oppioide forte, e nel 33% è stata utilizzata una terapia al bisogno (rescue). Durante il follow-up è stato incrementato il dosaggio di Buprenorfina TDS per controllare il dolore in un range che va dall'11 al 17% e l'effetto del farmaco sul controllo del dolore è risultato evidente per ogni outcome considerato. Le misurazioni correlate al sollievo del dolore, alla soddisfazione e alla qualità della vita si sono rivelate meno sensibili in termini di effect size, probabilmente a causa della minore affidabilità della misurazione.

L'effetto della terapia è stato importante e coerente in tutti gli outcomes ed in particolare la percentuale di pazienti che hanno riportato un significativo miglioramento del sintomo dolore peggiore (una riduzione di almeno 2 punti è considerata una differenza clinicamente rilevante³³) a 28 giorni dalla inclusione nello studio, è stata del 33%. A fronte di un quadro generale di miglioramento medio di tutti i parametri dalla presa in carico nello studio, in alcuni pazienti non è stato documentato alcun miglioramento o addirittura si è osservata una riduzione dei parametri. L'utilizzo dell'outcome composito che misurava l'intensità della risposta analgesica ha permesso, infatti, di documentare la presenza di circa un 30% di casi che potrebbero essere definiti non-rispondenti o poco-rispondenti, una sottopopolazione che merita attenzione particolare.

Nei pazienti oppioidi naïve tutti gli outcomes hanno mostrato un miglioramento maggiore in termini di media e di effect size.

È difficile confrontare i nostri risultati con quelli degli altri studi perché esistono numerose differenze nel disegno dello studio (trial verso placebo, studi di sorveglianza post-marketing o studi osservazionali), nella selezione dei pazienti, nelle dimensioni del campione e negli endpoints. Gli studi osservazionali e RCTs presenti in letteratura hanno utilizzato misure di outcome ed endpoint diverse tra loro e diverse dal nostro studio: dall'applicazione della scala verbale per la misurazione del sollievo del dolore e della soddisfazione, alla riduzione della terapia al bisogno^{24,31}. La misurazione dell'intensità del dolore non è stata applicata in tutti gli studi oppure è stata utilizzata come endpoint secondario/complementare.

Altri autori hanno già sottolineato la scarsa qualità degli studi clinici in questo setting, auspicando una maggiore qualità e una maggiore standardizzazione sulla gestione del dolore^{34,35}.

Il nostro articolo ha diversi limiti, alcuni correlati al disegno dello studio e altri alla incompletezza delle analisi.



Gli studi osservazionali forniscono solamente informazioni complementari sul valore di interventi e i risultati devono essere interpretati alla luce delle evidenze che derivano da RCTs. Nel caso della Buprenorfina TDS, le evidenze sono scarse e nella maggior parte dei casi derivano da studi con placebo.

Nei RCTs la randomizzazione è necessaria per rendere i pazienti confrontabili prima dell'esposizione al trattamento in modo tale che la decisione di assumere o non assumere il farmaco non sia presa dal medico. Negli studi osservazionali, dove per motivi pratici o etici non è stato possibile randomizzare i pazienti ai diversi trattamenti disponibili, la terapia è stata stabilita dal medico, dal pa-

ziente o da entrambi nel contesto delle migliori evidenze cliniche. I diversi sotto-gruppi non possono essere confrontati in termini di differenze tra gli outcomes osservati, in quanto tali differenze potrebbero essere dovute al farmaco o a fattori prognostici legati al paziente. Il protocollo dello studio¹⁴ ha previsto di comparare gli effetti della scelta utilizzando un metodo statistico suggerito dalla letteratura in questi casi: il propensity score³⁶⁻³⁸.

Sono in corso analisi che metteranno a confronto tre farmaci oppioidi (buprenorfina, ossicodone, fentanyl) e morfina (considerato il trattamento standard) in termini di outcomes analgesici, palliativi, cambiamenti di dosaggio e effetti collaterali. Le prime analisi esplorative (in corso di pubblicazione) hanno suggerito che i farmaci indicati hanno sostanzialmente lo stesso effetto analgesico, ma mostrano importanti differenze in termini di cambiamenti del dosaggio per garantire il controllo analgesico e degli effetti collaterali. Questi dati, pure in attesa di ulteriori approfondimenti, sono comunque già sufficienti per disegnare un RCT dove i principali farmaci oppioidi di terzo livello al momento disponibili in Italia siano confrontati formalmente. Tale studio è programmato per il prossimo biennio.

Altre limitazioni riguardano l'incompletezza delle analisi, in quanto non sono ancora disponibili i dati del follow-up a tre mesi e non sono ancora stati conclusi i controlli di tutti i gruppi di pazienti che hanno ricevuto altri analgesici.

Ciò nonostante, riteniamo che le informazioni fornite dal presente lavoro possano essere utili per comprendere meglio gli effetti della somministrazione di buprenorfina transdermica in una casistica ampia – e ben caratterizzata – di pazienti oncologici. Inoltre, la descrizione molto dettagliata della performance di numerosi outcomes ed endpoints in questo setting potrà essere utile per disegnare ulteriori studi osservazionali e comparativi.

Ringraziamenti. Lo studio è stato supportato da Grünenthal Italia con un grant educativo senza restrizioni.

Bibliografia

1. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-49.
2. World Health Organization. *Cancer pain relief*, 2nd ed. Geneva: World Health Organization 1996.
3. Jacox A, Carr DB, Payne R, et al. Management of cancer pain. *Clinical Practice Guideline No. 9 AHCPH Pub. No. 94-0592*. Rockville: Agency for Health Care and Research, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1994.
4. Hanks GW, De Conno F, et al, members of the Steering Committee of the Research network of the European Association for Palliative Care: Expert Working Group. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-93.

5. Cohen MZ, Easley MK, Ellis C, et al. for the JCAHO. Cancer pain management and the JCAHO's Pain Standards. An institutional challenge. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 519-27.
6. Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol* 2008; Jul 15.
7. Maltoni M. Opioids, pain, and fear. *Ann Oncol* 2008; 19: 5-7.
8. Ripamonti C, De Conno F, Blumhuber H, et al. Morphine for relief of cancer pain. *Lancet* 1996; 347: 1262-3.
9. Quigley C. The role of opioids in cancer pain. *BMJ* 2005; 331: 825-829.
10. Reid CM., Goberman-Hill R, Hanks GW. Opioid analgesics for cancer pain: symptom control for the living or comfort for the dying? A qualitative study to investigate the factors influencing the decision to accept morphine for pain caused by cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 44-8.
11. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale gennaio-settembre 2007. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei farmaci http://www.agenziafarmaco.it/allegati/osmed_gs2007.pdf
12. Apolone G, Mosconi P, Colombo P, Tamburini M. Il dolore nel paziente con cancro: un progetto di ricerca. *Ricerca & Pratica* 2004; 20: 137-43.
13. Apolone G, Mangano S, Compagnoni A, Negri E, et al. A Multidisciplinary project to improve the quality of cancer pain management in Italy. Background, methods, and preliminary results. *J Ambul Care Manage* 2006; 29: 332-41.
14. Apolone G, Bertetto O, Caraceni A, Corli O, 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 Qol Life Outcomes* 2006; 4: 88.
15. Apolone G, Corli O, Greco MT, Zagonel V; CPOR SG Investigators. Factors influencing the decision to take or reject opioids for cancer pain: are we on target? *Ann Oncol* 2008; 19: 1021-2. Epub 2008 March 28.
16. Clivio L, Tinazzi A, Mangano S, Santoro E The contribution of information technology: towards a better clinical data management *Drug Dev Res* 2006; 67: 245-50.
17. Caraceni, A., Mendoza, T., Mencaglia, E., Baratella, Edwards K, Forjaz MJ, et al. A validation study of the Italian version of the Brief Pain Inventory (Breve Questionario per la Valutazione del Dolore). *Pain* 1996; 65: 87-92.
18. Viscusi ER, Reynolds L, Chung F, Atkinson LE, Khanna S. Patient-controlled transdermal fentanyl hydrochloride vs intravenous morphine pump for postoperative pain. A RCT. *JAMA* 2004; 291: 1333-41.
19. Groenvold M, Petersen MA, Aaronson NK, Arraras JI, et al The development of the EORTC QLQ-C15-PAL: A shortened questionnaire for cancer patients in palliative care. *Eur J Cancer* 2006, 42: 55-64.
20. Sweeney C, Bruera ED. Opioids side effects and management. In: *Cancer pain, assessment and management*. Edited by Bruera ED, Portenoy RK. Cambridge: Cambridge University Press 2003.
21. Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care* 1989; 27: S178-89.
22. Sittl R, Likar P, Poulsen-Nautrup B. Equipotent doses of transdermal buprenorphine in patients with cancer and non-cancer pain: results from a retrospective cohort study. *Clin Ther* 2005; 27: 225-37.
23. Apolone G, Corli O, Caraceni A, Negri E, Deandrea S, Montanari M, Greco MT, on behalf of the Cancer Pain Outcome Research Study Group (CPOR SG) Investigators. Pattern and quality of care of cancer pain management. Results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group (CPOR SG). Proposto per la pubblicazione.
24. Apolone G, Corli O, Negri E, Mangano S, Montanari M, Greco MT, on behalf of the Writing Protocol Committee and the Cancer Pain Outcome Research Study Group (CPOR SG) Investigators. Effects of transdermal buprenorphine on analgesic and palliative outcomes in cancer patients. Results from the Cancer Pain Outcome Research (CPOR) Study Group.
25. Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Clin Ther* 2003; 25: 150-68.
26. Bohme K, Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Pain Clinic* 2003; 15: 19.
27. Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain. Results from a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study. *Clin Therapeutics* 2004; 26: 1808-20.
28. Giardina V, Invernizzi A, Baiardi P, Radelli S, Miotti D. Studio pilota randomizzato per il controllo del dolore di origine neoplastica tramite somministrazione di fentanyl o buprenorfina per via transdermica. *Rivista Italiana di Cure Palliative* 2005; 3: 30-35
29. Pace Mc, Passavanti MB, Grella E, Mazzariello L, et al. Buprenorphine in long term control of chronic pain in cancer patients. *Frontiers in Bioscience* 2007;1: 1291-99.
30. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Porzio G, Aielli F, Verna L, Casuccio A. safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 175-9.
31. Griessinger N, Sittl R, Likar R. Transdermal buprenorphine in clinical practice-a post-marketing surveillance study in 13179 patients. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1147-58.
32. Murriel C, Falde I, Micò J, Neira M, Sanchez-Magro I. Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: a multicenter, open-label, uncontrolled, prospective, observational study. *Clin Therapeutics* 2005; 27: 451-62.
33. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM: Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94:149-58.
34. Caraceni A, Cherny N, Faisenger R, Kaasa S, et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an experts working group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 239-55.
35. Holen JC, Polit C, Hjermstad MJ, Hoge JH, Fayes PM, Caraceni A, et al. Pain assessment tools: is the content appropriate for the use in palliative care? *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 567-80.
36. Rubin DB. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann Intern Med* 1997; 127: 757-63.
37. Sturmer T, Schneeweiss S, Avorn J, Glynn RJ. Adjusting effect estimates for unmeasured confounding with validation data using propensity score calibration. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 279-89.
38. Cavuto S, Bravi F, Grassi MC, Apolone G. Propensity score for the analysis of observational data: an introduction and an illustrative example. *Drug Development Res* 2006; 67: 208-16.

Appendice: lista completa degli autori

PROTOCOL WRITING COMMITTEE

Apolone Giovanni	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, via La Masa 19, 20156 Milano
Bertetto Oscar	Oncologia Medica, Ospedale Molinette, corso Bramante 88, 10126 Torino
Caraceni Augusto	Unità Operativa Cure Palliative, Istituto Nazionale Tumori, via Venezian 1, 20123 Milano
Corli Oscar	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, via La Masa 19, 20156 Milano
De Conno Franco	Unità Operativa Cure Palliative, Istituto Nazionale dei Tumori, via Venezian 1, 20123 Milano
Labianca Roberto	Oncologia Medica, Ospedali Riuniti di Bergamo, largo Barozzi 1, 24100 Bergamo
Maltoni Marco	Hospice Forlimpopoli, ASL Forlì Cure Palliative, via Duca d'Aosta 33, 47034 Forlimpopoli (Forlì - Cesena)
Nicora MariaFlavia	Direzione Medica, Grünenthal Italia, via Koch 1/2, 20152 Milano
Torri Valter	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, via La Masa 19, 20156 Milano
Zucco Furio	Hospice Garbagnate, Cure Palliative AO Salvini, viale Forlanini 121, 20024 Garbagnate Milanese (Milano)

CANCER PAIN OUTCOME RESEARCH STUDY GROUP MEMBERS

M. Abrignani	S. C. Terapia Antalgica e Riabilitazione, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova
M. Allegri	Servizio Anestesia, Rianimazione I e Tecniche Antalgiche, Fondazione Maugeri IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
F. Aloè	U. O. di Medicina del Dolore e Cure Palliative, IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II, Bari
M. Altieri	U. O. Oncologia, Ospedale San Paolo, Bari
C. Arcanà	U. O. di Oncologia Medica e Terapie Integrate, Dipartimento di Patologia Umana, Policlinico G. Martino, Messina
C. Arcara	U. O. Oncologia Medica, Dipartimento Oncologico III livello, Casa di Cura di Alta Specialità La Maddalena, Palermo
N. Balletto	Associazione Gigi Ghirotti onlus: Assistenza domiciliare e in Hospice, Genova
E. Bandieri	Unità Operativa di Oncologia Medica, Ospedale Mirandola Carpi, Modena
C. Barnabei	Servizio Aziendale Cure Palliative – Hospice, USL n. 2 dell'Umbria, Assisi
G. Belfiore	Hospice, Cure Palliative, ASL Chieti
A. Bene	Oncologia Medica, Dip.to di Patologia Umana, Università degli Studi di Messina
G. Bernardo	Oncologia Medica II, Fondazione Maugeri, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
G. Bersano	S. O. C. Oncologia, ASL9, Ivrea (Torino)
D. Bianchini	Struttura Oncologica Complessa, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze
E. Biscaldi	Divisione di Oncologia Medica I, Fondazione Maugeri IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
E. Bobbio Pallavicini	U. O. Medicina Generale, Ospedale Maggiore, Crema
A. Bologna	Servizio di Oncologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia
P. Bracchi	Hospice, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
L. Brancaccio	II U. O. C. di Pneumologia Oncologica, Azienda Ospedaliera Monaldi, Napoli
E. Breda	U. O. C. Oncologia, Ospedale San Giovanni Calibita Isola Tiberina, Roma
S. Bruno	U. O. Oncologia, Ospedale di Castellana, AUSL Taranto Polo Occidentale
A. Canneti	U. O. C. Anestesia e Rianimazione C, Policlinico Umberto I, Università La Sapienza, Roma
P. Carnicelli	U. O. Oncologia, P. O. G. da Procida, ASL SA 2, Salerno
C. Caroti	Osteoncologia e Cure Palliative, S. C. Oncologia Medica, Ente Ospedaliero Ospedali Galliera, Genova
G. Castagnini	Unità Cure Palliative e Terapia del Dolore, Azienda Ospedaliera San Gerardo, Monza
A. Celano	S. C. Oncologia Medica 2, Ospedale San Giovanni, Antica Sede, Torino
C. Ceriani	Unità Funzionale Cure Palliative, ASL 6 Livorno
S. Chisari	Centro di Medicina del Dolore, Azienda Ospedaliera Universitaria Vittorio Emanuele, Ferrarotto e S. Bambino, Catania
B. Chiurazzi	Divisione di Oncologia, A.O.R.N. Cardarelli, Napoli
A. Cricca	Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna
C. Crispino	I U. O. C. Pneumologia Oncologica, Azienda Ospedaliera Monaldi, Napoli

- A. Cuomo
O. Dal Canton
M. Dambrosio
C. Dello Ioio
B. Di Cocco
R. Di Gregorio
M. Di Lanno
T. Di Palma
M. Di Stefano
D. Dini
M. Duro
M. A. Fabbri
G. Facchini
V. Faiola
M. Fallini
C. Ferrara
P. Ferrari
A. Fogliardi
M. Frascaroli
F. Fulfaro
D. Furiosi
V. Gambi
F. Ghisoni
D. Giannunzio
L. Ievoli
G. Landi
L. Latini
M. Lombardello
C. Longhi
G. Lupo
M. Maltoni
A. Marra
M. Martinetti
S. Masseroni
P. Maurizi
S. Mengo
L. Minelli
D. Miotti
M. Montanari
M. Montis
P. Mordenti
C. Moro
M. Morritti
V. Murgia
R. Nacca
M. Nardi
F. Narducci
C. Negretti
F. Negri
F. Nelli
- U. O. D. Terapia Antalgica, Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale, Napoli
Oncologia, Azienda Ospedaliera O. Gradenigo, Torino
U. O. Oncologia, IRCCS Multimedica, Sesto S. Giovanni (Milano)
Assistenza Domiciliare Oncologica Integrata, ASL Salerno 1, Salerno
Centro Oncologico Ettore MS Conti, Presidî Ospedalieri di Gaeta e Terracina, ASL Latina
Terapia Antalgica, Ospedale Sacro Cuore di Gesù Fatebenefratelli, Benevento
Servizio Oncologia, Ospedale San Giuliano, Distretto 58 ASL NA 2, Giugliano in Campania (Napoli)
U. O. C. Oncologia Medica, Ospedale Santa Maria Goretti, Latina
Anestesia e Rianimazione, Centro Tumori, Ascoli
Terapie Palliative – Hospice, Centro Oncologico, Azienda Ospedaliera, Modena
U. O. di Oncologia, Ospedale Valduce, Como
Oncologia Medica B, Policlinico Umberto I, Università La Sapienza, Roma
Oncologia Medica B, Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale, Napoli
U. O. C. Oncologia, Ospedale San Giovanni di Dio, Frattamaggiore (Napoli)
U. O. C. Oncologia, Ospedale Igea, Milano
U. O. di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera San Giuseppe Moscati, Avellino
U. O. Cure Palliative, Fondazione Maugeri, Ospedale San Martino, Azienda Ospedaliera Provincia di Pavia, Mede (Pavia)
U. O. Terapia del Dolore e Cure Palliative, ASUR Marche-ZT3, Fano (Pesaro-Urbino)
Riabilitazione Oncologica, Fondazione Maugeri IRCCS, Pavia
Oncologia Medica, Policlinico Universitario P. Giaccone, Palermo
U. S. S. Terapia Antalgica e Cure Palliative, Azienda Ospedaliera della Provincia di Lodi
Oncologia Medica Falk, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano
Cure Palliative, Presidio Ospedaliero di Fidenza
U. O. Cure Palliative, Azienda Istituti Ospedalieri, Cremona
U. O. C. di Fisiopatologia, Terapia del dolore e Cure Palliative, Azienda Ospedaliera San Sebastiano, Caserta
Oncologia Medica C, Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale, Napoli
U. O. Oncologia, Ospedale Civile di Macerata
U. O. Terapia del Dolore e Cure Palliative, Zona territoriale 9 Macerata, ASUR Marche
U. O. S. Cure Palliative Domiciliari, Hospice Il Mantello, Azienda Ospedaliera Sant'Anna, Mariano Comense (Como)
Oncologia Medica e Terapie Innovative, Dipartimento di Patologia Umana, Università degli Studi di Messina
Hospice Forlimpopoli, ASL Forlì Cure Palliative, 47034 Forlimpopoli (Forlì-Cesena)
U. O. di Medicina del Dolore e Cure Palliative, Hospice Giardino dei Girasoli, DS B di Eboli, ASL Salerno 2
Dipartimento Oncologico, P. O. S. Andrea Felettino, ASL n. 5 Regione Liguria, La Spezia
Oncologia, Azienda Ospedaliera S. Carlo Borromeo, Milano
Unità di Cure Palliative Sez. del Dipartimento Oncologico, Azienda ULS 8, Arezzo
Hospice Santa Maria delle Grazie, Fondazione Don Gnocchi, Monza
U. O. di Oncologia, ASL n. 1 dell'Umbria, Città di Castello
U. O. di Cure Palliative e Terapia del Dolore, Fondazione Maugeri IRCCS, Pavia
U. O. Oncologia Medica, AUSL Ravenna, Ospedale di Lugo
U. O. Medicina del Dolore, Ospedale A. Businco, Cagliari
U. O. Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Guglielmo da Saliceto, Piacenza
U. O. di Oncologia Medica, Ospedali Riuniti di Bergamo
Divisione di Oncologia, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (Foggia)
Oncologia Medica, Ospedale Santa Chiara, Trento
S. C. Cure Palliative e Hospice, ASL CN 1, Cuneo
Divisione di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria
Oncologia Medica, Ospedale SS Trinità, Sora (Frosinone)
Fondazione Hospice MTC Seragnoli, Bentivoglio, Bologna
Divisione di Medicina e Oncologia Medica, Azienda Istituti Ospedalieri, Cremona
U. O. C. di Oncologia, ASL Viterbo, Ospedale Belcolle

D. Ottaviani	Centro Oncologico Ematologico Subalpino, Ospedale Molinette, Torino
A. Pambuku	Oncologia Medica, Azienda ULSS n. 12, Venezia Mestre
A. Pappalardo	U. O. di Oncologia Medica, Centro Clinico e Diagnostico G. B. Morgagni, Catania
M. K. Paris	Oncologia Medica, Polo Oncologico di Biella
C. Pittureri	Servizio Cure Palliative, Hospice, AUSL Cesena, Savignano sul Rubicone (Forlì-Cesena)
L. Piva	Unità di Cure Palliative, U. O. Oncologia Medica, Ospedale San Paolo, Milano
E. Proietti	U. O. C. Oncologia A, Policlinico Umberto I, Università La Sapienza, Roma
O. Puccetti	U. O. di Oncologia, ULSS n. 4 Regione Veneto, Ospedale di Thiene
P. Racca	Centro Universitario di Ricerca Oncologica, Ospedale Molinette, Torino
R. Romano	U. O. Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera San Carlo, Potenza
M. T. Roy	U. O. S. Terapia Antalgica e Cure Palliative, Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, Genova
C. Sandomenico	Oncologia Medica A, Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale, Napoli
G. Sanna	Oncologia Medica Universitaria, Sassari
R. Sassi	Hospice Casa Madonna dell'Uliveto, Albinea (Reggio Emilia)
A. Sbanotto	Unità di Terapie di Supporto e Cure Palliative, Istituto Europeo di Oncologia, Milano
B. Silvestri	Dipartimento di Oncologia ed Ematologia Oncologica, ASL n. 13 Regione Veneto, Noale (Venezia)
S. Silvestro	U. O. S. Cure Palliative Polo Ponente, ASL n. 3 Genovese, Genova
R. Speranza	Unità di Cure Palliative e Terapia del Dolore, Ospedale Bassini, Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza
F. Testore	S. O. C. Oncologia, Ospedale Cardinal Massaia, Asti
A. Tomagnini	Cure Palliative, Azienda Ospedaliera Versilia, Lido di Camaiore (Lucca)
L. Trentin	U. O. Terapia del Dolore e Cure Palliative, Az. ULSS n. 6, Ospedale San Bortolo, Vicenza
M. Tucci	Azienda Ospedaliera Universitaria San Luigi, Orbassano (Torino)
G. Vaccaro	Anestesia e Rianimazione, U. O. S. di Terapia del Dolore, P. O. Abele Ajello, Mazara del Vallo (Trapani)
G. Vasini	U. O. Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria, Parma
R. Venezia	Divisione Oncologia Medica, Ospedale Serbelloni, Gorgonzola (Milano)
E. Zecca	Unità di Cure Palliative, Terapia del Dolore, Riabilitazione, Istituto Nazionale Tumori, Milano
F. Zucco	Unità Cure Palliative e Terapia del Dolore, Azienda Ospedaliera G. Salvini, Garbagnate Milanese (Milano)

Il Pensiero Scientifico Editore

www.pensiero.it

