

Gestione dell'astenia nei pazienti terminali

Nei pazienti in fase avanzata di neoplasia o con malattie croniche inabilitanti la strategia di gestione dell'astenia patologica è multidimensionale e il centro della cura dovrebbe diventare il trattamento sintomatologico

L'astenia è una riduzione globale delle prestazioni fisiche e mentali che interferisce con lo svolgimento delle usuali attività quotidiane ed è comune nei pazienti terminali con neoplasie o altre malattie croniche altamente inabilitanti (JAMA 2007, 297: 295-303).

A differenza del normale affaticamento muscolare, l'astenia patologica è caratterizzata da tre fattori distintivi: debolezza generalizzata già a riposo, risultante nell'inabilità a iniziare determinate attività, facile affaticabilità con ridotta capacità di mantenere la prestazione fisica iniziata, stanchezza mentale determinante scarsa capacità di concentrazione, perdita di memoria e labilità emotiva.

La prevalenza di astenia cronica nei pazienti con neoplasie o sottoposti a chemioterapie supera il 75% dei casi, mentre nei pazienti anziani con malattie croniche debilitanti varia dal 47% a oltre il 95% dei casi.

Diversi studi hanno dimostrato l'evidenza di un ruolo delle citochine, mediatori dell'infiammazione quali interleuchina 6 e interleuchina 1, nella fisiopatologia dell'astenia cronica:

- i livelli di citochine risultano elevati in malattie non oncologiche, come la sindrome della stanchezza cronica che colpisce giovani adulti con astenia persistente da almeno 6 mesi, senza riscontro di altre malattie in atto;
- l'astenia è il maggior effetto collaterale della somministrazione di citochine a scopo terapeutico;
- una dis-regolazione delle citochine proinfiammatorie è stata correlata all'astenia in diverse neoplasie.

Valutazione

La valutazione dell'astenia cronica implica la caratterizzazione della sua

severità, le caratteristiche temporali (inizio, corso, durata e caratteristiche giornaliere), fattori esacerbanti e attenuanti, disturbi associati, impatto sulla vita quotidiana e cause identificabili da trattare (per esempio l'anemia). La causa dell'astenia cronica nel paziente terminale è spesso multifattoriale (tabella 1), per cui è necessaria una valutazione multidimensionale, anamnestica, psico-fisica e laboratoristica-strumentale per ricercare e curare i fattori determinanti l'astenia. La gravità dell'astenia cronica può essere valutata mediante diverse scale a scopo sia diagnostico sia di misura-

Tabella 1

Principali cause di astenia cronica

Cause fisiche

- Anemia
- Diabete mellito scompensato
- Disidratazione
- Infezioni
- Insufficienza cardiaca
- Insufficienza epatica
- Insufficienza renale
- Insufficienza respiratoria
- Malattie reumatologiche
- Malnutrizione e perdita di peso corporeo
- Neoplasie maligne

Cause neuro-psichiche

- Anoressia
- Decondizionamento
- Demenza
- Depressione e ansia
- Dolore cronico
- Malattie neurologiche invalidanti
- Privazione del sonno
- Psicosi e deliri

Cause esterne

- Effetti indesiderati di farmaci e politerapie
- Situazioni socio-economiche disagiate

zione dell'efficacia degli interventi di cura. La Edmonton Symptom Assessment Scale (www.palliative.org) utilizzata per i pazienti con neoplasia è stata validata anche per i pazienti anziani con malattie croniche in terapia palliativa.

Quando la condizione determinante l'astenia non è identificabile o curabile, la terapia possibile diventa solo palliativa, cioè sintomatica, orientata a migliorare la qualità residua di vita.

Dolore cronico

Il dolore sottotrattato o sovratrattato può contribuire all'astenia. L'astenia infatti viene spesso riferita da soggetti con dolore non controllato da lombalgia e cervicalgia cronica.

Nei pazienti anziani il dolore cronico è comune nelle fasi terminali di malattia e viene spesso curato con farmaci oppiacei che possono dare effetti collaterali di tipo neurotossico. La neurotossicità oppioido-indotta può manifestarsi con sonnolenza, miocloni e alterazioni cognitive come il delirio.

Fattori di rischio includono l'aumento di dose di oppiacei per il dolore neuropatico e per il dolore che si verifica solo durante alcune attività fisiche o per sviluppo di tolleranza agli oppiacei, somatizzazioni di disturbi psicologici, uso contemporaneo di altri farmaci come gli antistaminici, abuso di alcol, insufficienza renale o disidratazione causante un'aumentato effetto degli oppiacei.

Il riconoscimento della disfunzione cognitiva indotta dagli oppiacei è più facile e precoce mediante l'uso di scale di valutazione per le funzioni cognitive e per il delirio utilizzate nel monitoraggio dei pazienti.

Nella prescrizione di farmaci è importante per i medici stabilire obiettivi

specifici con i pazienti e assistenti domiciliari riguardo la sorveglianza delle funzioni cognitive e le capacità effettive di aderire alle cure. In pazienti anziani con demenza il dolore non adeguatamente controllato può provocare delirio e conseguente astenia. Una gestione efficace dell'astenia richiede modificazioni di dosi o cambio o associazioni di analgesici, in aggiunta alla correzione di fattori precipitanti reversibili, come la disidratazione.

■ Disturbi psichici e cognitivi

Esiste un'alta prevalenza di ansia e depressione nei pazienti con malattia terminale (*NEJM* 2007; 357: 22). Inoltre è stata rilevata un'associazione significativa tra l'intensità dell'astenia e i sintomi di ansia e depressione. Pertanto le varie forme di ansia e depressione dovrebbero essere indagate mediante apposite scale di valutazione e quindi trattate e monitorate.

I pazienti terminali mostrano un'alta prevalenza di deficit cognitivi e delirio spesso sottodiagnosticati e sottotrattati e frequentemente causa di astenia. Il delirio può essere aggravato da farmaci, disidratazione, ipossia, anemia, età avanzata e comorbidità.

Per monitorare il delirio si può utilizzare il "Metodo di valutazione confusionale" (Inouye et al, 1990) e la "Scala di valutazione del delirio memoriale" (Breitbart et al, 1997) e per monitorare il deficit cognitivo si può impiegare il Mini Mental Test.

Terapie con antidepressivi, consulenza psichiatrica ed esercizio fisico possono ridurre i sintomi della depressione. La terapia antidepressiva può produrre aumenti di energia sproporzionata rispetto ai cambi d'umore ed è stato dimostrato che il metilfenidato può essere utile nei pazienti terminali con neoplasia e depressione.

La gestione del delirio e delle disfunzioni cognitive coinvolge l'identificazione e la correzione dei fattori di rischio reversibile e il trattamento dei sintomi. Tuttavia, in un contesto di malattia terminale, le procedure diagnostiche e terapeutiche per i deficit cognitivi e il delirio devono essere individualizzate, evitando l'accanimento terapeutico.

■ Perdita di peso

La perdita di peso nei pazienti terminali può essere dovuta ad anoressia-cachessia, alla ridotta assunzione di cibo per nausea o disfagia o problemi dentali, a malnutrizione, a dispnea da malattie cardiache o polmonari, a disturbi psichiatrici (depressione, demenza, deliri, ecc), a disturbi metabolici come il diabete mellito o l'ipertroidismo, a disabilità motorie e cognitive impedenti la preparazione del cibo e a mancanza di cibo dovuta a problemi socio-economici.

Mediante una valutazione iniziale e il monitoraggio dello stato nutrizionale si possono riconoscere situazioni carenziali per cui attuare interventi terapeutici mirati.

La gestione della perdita di peso dovrebbe includere sia la correzione di potenziali cause sia l'integrazione nutrizionale, anche se la sola integrazione nutrizionale spesso non è in grado di invertire la cachessia neoplastica, sebbene il supporto nutrizionale possa essere utile nel trattamento della cachessia quando la fame diventa uno dei principali elementi causali (per esempio nei pazienti con grave disfagia).

L'uso di megestrolo acetato, 160 mg per 3 volte/die, può migliorare l'appetito, ridurre l'astenia e incrementare l'attività fisica, indipendentemente dai cambiamenti dei parametri nutrizionali.

La metoclopramide può essere utile per la nausea cronica e la dispepsia associata alla cachessia tumorale.

■ Anemia

L'anemia è una delle principali cause dell'astenia nei pazienti anziani, riscontrabile nell'11% dei casi e associata a un aumento della mortalità. Il suo riscontro deve indurre sempre a ricercare la presenza di neoplasie gastrointestinali ed ematologiche, di insufficienza renale cronica e di carenza di ferro, folati e vitamina B12.

L'emotrasfusione è la terapia più usata e più rapida per alleviare l'anemia sintomatica nei pazienti con tumore. Ma per chi riceve emotrasfusioni ripetute ci sono i rischi di infe-

zione, reazioni trasfusionali e sovraccarico di ferro. Nei pazienti anziani con insufficienza renale cronica la terapia con eritropoietina migliora l'anemia.

Sebbene sia dimostrato come la terapia dell'anemia diminuisca l'astenia dei pazienti sottoposti a chemioterapia, la correzione dell'anemia nei pazienti terminali si è rivelata di scarsa efficacia nel ridurre l'intensità dell'astenia, probabilmente in rapporto alla multifattorialità delle sue cause.

■ Gestione dell'astenia

Le strategie di trattamento dell'astenia devono essere multidimensionali e spesso richiedono un lavoro interdisciplinare. Quando non è possibile risalire alle cause dell'astenia, il trattamento dei sintomi dovrebbe diventare il centro della cura.

Terapie fisiche

Fino a poco tempo fa la conservazione dell'energia era la terapia più frequentemente consigliata per l'astenia nella cura palliativa, ma la conservazione energetica crea un ciclo vizioso di affaticamento e di ulteriore decondizionamento che conduce più rapidamente alla disabilità. Mantenere un regime d'esercizio fisico aiuta a migliorare la mobilità ed a conservare più a lungo l'indipendenza.

Nei pazienti con artrite, neoplasie e malattie cardiache croniche è stato dimostrato che esercizi di resistenza o aerobici diminuiscono l'affaticamento e migliorano la prestazione fisica.

In pazienti anziani malati di cancro terminale, un programma di esercizio di gruppo di 50 minuti per due volte a settimana, per 6 settimane, ha dimostrato una significativa riduzione dell'affaticamento e miglioramento dell'umore. È stato dimostrato che esercizi di resistenza 3 volte a settimana riducono l'interferenza dell'astenia sulle attività di vita quotidiana.

Terapie farmacologiche

La *tabella 2* riassume l'elenco dei farmaci che hanno mostrato evidenze di efficacia off label nel trattamento sintomatico dell'astenia (*JAMA* 2007; 297: 300).

Sono state condotte diverse sperimentazioni randomizzate che hanno dimostrato evidenze di efficacia dei corticosteroidi nel ridurre l'astenia in pazienti con neoplasia terminale.

Alcuni studi hanno proposto l'impiego di megestrolo per trattare l'anorexia, il calo ponderale e l'astenia nei pazienti con neoplasia terminale. Altri studi hanno dimostrato un miglioramento dell'astenia con l'uso di levo-carnitina o donepezil o con l'uso di metilfenidato nei pazienti con neoplasia terminale, ma sono necessarie ulteriori conferme per definire il ruolo degli psicostimolanti nella gestione dell'astenia associata alle malattie croniche.

Altri farmaci in sperimentazione per la cachessia neoplastica includono: talidomide, acidi grassi omega-3, ormone della crescita GH o fattori di crescita insulिनici, steroidi anabolizzanti androgeni, cannabinoidi, melatonina, inibitori adrenergici- β 2, farmaci antinfiammatori non steroidei.

■ Conclusioni

Il trattamento sintomatico dell'astenia nei pazienti terminali include prevalentemente la cura di dolore, perdita di peso, anemia, dispnea, disturbi cognitivi e depressivi. Il dolore cronico viene di norma curato con gli oppioidi e se ciò comporta una sedazione persistente può essere utile l'uso del metilfenidato. La depressione viene curata con antidepressivi e con la psicoterapia.

La cachessia può essere trattata con cortisonici o con megestrolo che incrementano l'appetito e diminuiscono l'astenia. La metoclopramide è utile per la nausea e dispepsia nei pazienti con cachessia neoplastica terminale.

È importante ricercare la causa dell'anemia, più spesso carenza di ferro, folati o vitamina B12 e curarla. Quando la causa non è identificabile e curabile, è utile il trattamento sostitutivo con emotrasfusioni.

L'uso dei farmaci per la riduzione dell'astenia è ancora sperimentale, per cui va valutato nei singoli casi e nel rispetto della normativa per i farmaci off label.

Tabella 2

Farmaci con evidenze di efficacia nel trattamento sintomatico dell'astenia*

Farmaco	Dose iniziale	Effetti collaterali più comuni
Desametasone	8 mg/die per 2 settimane	Infezioni, insonnia, cambio dell'umore, iperglicemia, mialgie
Metilfenidato	5 mg/die	Anorexia, nausea, vomito, agitazione psicomotoria, secchezza delle fauci; più rari tachiaritmia, ipertensione arteriosa
Megestrol acetato	480-800 mg/die frazionato in 3 dosi	Nausea, vomito, insonnia, aumento ponderale, rash cutaneo, cambio dell'umore, ipertensione, iperidrosi, più alto rischio di tromboflebiti
Modafinil	200 mg/die	Nausea, diarrea, secchezza delle fauci, cefalea, insonnia, agitazione, rinite; più rari: ipertensione arteriosa, aritmie, infezioni
Levo-carnitina	1 g/die in dosi frazionate	Nausea, diarrea, cefalea; più rari: ipertensione arteriosa e aritmie

* Indicazione clinica off label (con onere a carico del paziente e consenso informato scritto ai sensi della legge n. 94/1998)