

Cura del dolore nei pazienti con epidermolisi bollosa: linee guida per una migliore assistenza

Kenneth R Goldschneider^{1*}, Julie Good², Emily Harrop³, Christina Lioffi^{4,5}, Anne Lynch-Jordan⁶, Anna E Martinez⁷, Lynne G Maxwell⁸ and Danette Stanko-Lopp⁹

Abstract

Contesto: L'epidermolisi bollosa ereditaria (EB) comprende un gruppo di rari disturbi dagli effetti multisistemici; i pazienti abbisognano di svariate cure relativamente al dolore acuto e cronico. Le conseguenze sulla qualità della vita sono determinanti. Il dolore ed il prurito sono problemi quotidiani di notevole gravità. Scarsa è tanto l'esperienza quanto la conoscenza della cura ottimale del dolore e del prurito in questi pazienti. Si avverte la necessità di linee guida per una migliore assistenza che si fondi sull'evidenza e sulla conoscenza teorica e pratica di operatori in più discipline, così che la qualità di vita degli EB pediatrici e adulti migliori.

Metodo: Il processo ha avuto inizio su richiesta dell' Associazione Internazionale di Ricerca sull'Epidermolisi Bollosa distrofica (DEBRA International), organizzazione dedita al miglioramento dell'assistenza, degli studi e della divulgazione di conoscenze riferite agli EB di tutto il mondo. Si è messo insieme un gruppo internazionale di esperti in cure palliative e del dolore forniti di ampia esperienza nei confronti dei pazienti EB. La letteratura utilizzata è stata valutata sistematicamente. Dove è mancata l'evidenza diretta si è sottolineata la letteratura clinicamente significativa costruendo mano a mano il consenso. La procedura ha implicato una riunione conclusiva faccia a faccia che ha coinvolto un rappresentante della famiglia, il metodologista, oltre che gli esperti clinici. Una volta ottenuto, in corso d'opera, il contributo della famiglia dell'EB, il documento è stato vagliato da più esperti nelle tante discipline inerenti all'assistenza dei pazienti EB.

Risultato: Si sono ottenute le prime linee guida, basate sull'evidenza, per la cura del dolore negli EB: clinicamente importanti per la cura dei pazienti, quale che sia l'età ed il sottotipo, si rivolgono agli operatori di tutte le discipline interessate alla cura dei pazienti EB. Qualora risulti con chiarezza che la diagnosi o il trattamento del dolore si differenzia a seconda che si tratti di adulti e di bambini, questo sarà tenuto nella debita considerazione.

Conclusione: Le linee guida di un'assistenza fondata sull'evidenza sono uno strumento standardizzato per la cura ottimale nei pazienti EB, la cui affezione comporta spesso conseguenze orribili sulla qualità della vita ed un'assistenza difficoltosa nonché costosa. Nel definire le linee guida si sono messe a punto aree di ricerca suscettibili di migliorare ulteriormente l'assistenza a venire.

Parole chiave: Epidermolisi Bollosa, dolore, linee guida, RDEB, DEBRA, dolore acuto, dolore cronico, Epidermolisi Bollosa Distrofica Recessiva, Associazione Internazionale di Ricerca sull'Epidermolisi Bollosa Distrofica.

Contesto

L'epidermolisi bollosa ereditaria (EB) comprende un gruppo di disturbi rari, comunemente intesi come malattie della pelle. Di fatto, l'EB presenta effetti multi sistemici, perciò i pazienti hanno bisogno di svariate cure relativamente al dolore acuto e cronico [1]; le conseguenze sulla qualità della vita sono determinanti [2, 3]. Data la bassa diffusione, la competenza nella cura del dolore nei pazienti affetti da questo male, è spesso esercitata soltanto in pochi centri specializzati. Per di più, la cura del dolore basata sull'evidenza è limitata da una palese mancanza di letteratura scientifica specifica dell'EB. Le presenti linee guida sono state richieste dall'Associazione Internazionale di Ricerca sull'Epidermolisi Bollosa distrofica (DEBRA International), per contribuire alla standardizzazione dell'approccio alla cura del dolore nei pazienti EB tanto adulti quanto pediatrici di ogni parte del mondo. Perciò un gruppo di esperti clinici nella cura del dolore di diversi paesi, hanno proceduto insieme, attingendo ad una letteratura scientifica limitata, ed impiegando la loro esperienza nella formulazione delle presenti linee guida per i pazienti EB, fondandole sulla rassegna e sulla sintesi della letteratura disponibile, sul consenso di esperti e sull'applicazione ponderata della teoria. Esse si distinguono in quattro tematiche: trattamento psicologico del dolore e del prurito, dolore acuto, dolore cronico e ricorrente, e tematiche speciali. Si incomincia con la sezione dei Trattamenti Psicologici ed Integrativi, poiché le informazioni in essa contenute si addicono a tutte le tematiche successive. La sezione del Dolore Acuto si concentra sul dolore postoperatorio. La sezione del Dolore Cronico e Ricorrente comprende i cambi della fasciatura, i bagni, il dolore cutaneo ed i dolori alle articolazioni e ad altre parti del corpo. La sezione delle Tematiche Speciali include la cura del dolore negli infanti EB e la cura del dolore in fin di vita. Pur se il prurito, di per sé, non è un dolore, è comunque causa di forte malessere [4], perciò se ne discute.

Queste linee guida, che si propongono di informare adeguatamente gli utenti circa la cura del dolore nei bambini e negli adulti EB, sono valide per tutti i pazienti con diagnosi di forme ereditarie di EB, ma non interessano i pazienti con forme acquisite. Le linee guida presentano due tipi di orientamento. Le raccomandazioni sono graduate ed evidenziate nei Text Boxes al termine dello studio. Gli aspetti positivi della pratica, collocati alla fine di ogni sezione topica, riassumono i concetti e le migliori procedure basati sull'esperienza clinica dimostrata dall'èquipe coinvolta.

La routine quotidiana di tanti pazienti affetti da forme gravi di EB denuncia svariati episodi dolorosi, ognuno dei quali richiede l'intervento. Tuttavia, la terapia farmacologica potrebbe condurre ad un grado di sedazione tale da inibire in modo significativo il grado di efficienza del soggetto. È fondamentale parlare con il paziente e famiglia dei suoi bisogni peculiari e delle opzioni da adottare per assisterlo al meglio. Inoltre il paziente, la famiglia e l'operatore devono di comune accordo adeguare le linee guida ad un piano terapeutico individualizzato. È auspicabile che i bisogni del singolo paziente siano attivi; l'esame periodico di essi e delle finalità ottimizzerà la cura ad ogni passo della sua vita.

Ovvio che il termine " EB " debba essere menzionato nel testo; è risaputo per altro che quattro sono i tipi principali dell'EB, cioè la Simplex (EBS), la Giunzionale (JEB), i tipi Distrofici (DEB), infine la sindrome di Kindler. Di recente si è stabilita all'unanimità la riclassificazione dei sottotipi basati sulla localizzazione anatomica entro la cute e il modello

di coinvolgimento, disapprovando l'uso degli eponimi, eccezion fatta per la sindrome di Kindler. L'EBS si distingue in EBS soprabasale ed EBS basale, la JEB come JEB generalizzata e JEB localizzata, la DEB come DEB recessiva e DEB dominante (rispettivamente RDEB e DDEB) [5]. Per di più almeno 18 geni si associano con i diversi tipi di EB [5]. Poiché la nuova classificazione proposta non contempla la relazione con le condizioni dolorose, nelle linee guida si farà riferimento ai quattro tipi principali. L'ordine di gravità è ampio, a seconda dei tipi. L'EBS dipende di solito dalle mutazioni autosomiche dominanti nella cheratina 5 o 14 o nella plectina, ed è spesso di gravità moderata. La JEB deriva da mutazioni in ognuno dei sei differenti componenti della membrana basale, è ereditata come disturbo autosomico recessivo ed oscilla da lieve a fatale già all'inizio della vita. La DEB si presenta in forma moderata dominante (DDEB) o in recessiva più grave (RDEB), ambedue dovute a mutazioni nel collagene 7. Riteniamo che le nostre raccomandazioni possano essere indicate in generale per tutti i pazienti EB che avvertano sofferenza. Le condizioni del dolore variano prevalentemente a seconda dei tipi dell'EB, ed i lettori si serviranno di linee guida tali da poter essere utilizzate nella cura delle particolari problematiche che essi ed i loro pazienti dovranno affrontare circa il dolore. Le risorse (p.es: medicazioni e prescrizioni particolari, personale medico, infermieristico e terapeutico esperto) si diversificheranno in base alla localizzazione, perciò operatori e famiglie dovranno adeguarsi alle raccomandazioni fondate su quanto è disponibile in loco. DEBRA International [6] è un'organizzazione ottimale di sostegno che favorisce l'implementazione delle linee guida attraverso l'informazione, il supporto ed il contatto con quanti si occupano dell'assistenza.

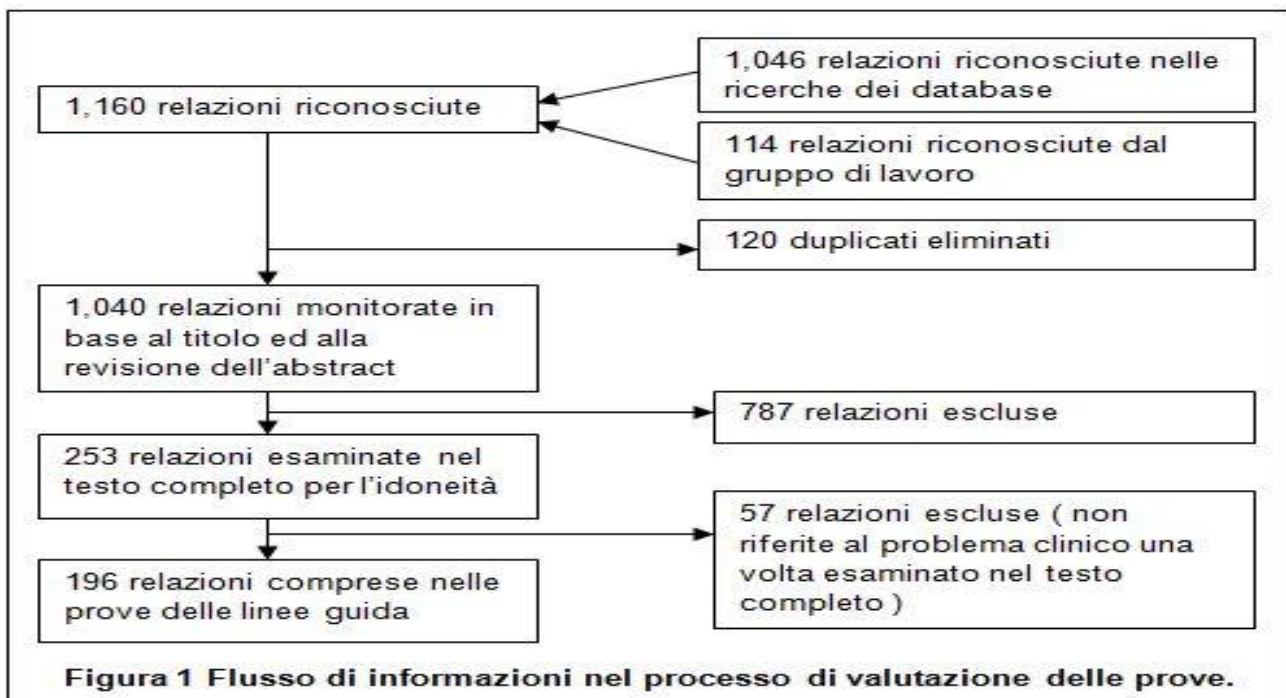
Metodo

Nel 2011, si è costituito un gruppo di lavoro multidisciplinare, al fine di determinare linee guida per una migliore assistenza in riferimento al dolore associato all'EB. Nel gruppo troviamo psicologi, medici ed infermieri, esperti nell'assistenza clinica degli EB. Le tematiche e le sotto tematiche delle linee guida selezionate dal gruppo multidisciplinare dietro spinta di clinici esterni, basate su argomenti presenti nella letteratura, osservate clinicamente, sono state discusse nei congressi della DEBRA International. Le diverse sottotematiche sono state affidate a singole unità o a piccoli gruppi. Una volta vagliata la letteratura importante, ogni sottosezione ha formulato delle raccomandazioni preliminari, che sono pervenute via email a tutti gli esperti per essere revisionate e integrate con contributi e commenti. Le citazioni iniziali sono state aggiunte o eliminate come richiesto per necessità di scrupolosità e di adeguatezza, nonché di critica nei confronti di aree deboli. Si è così ottenuta una prima iterazione del consenso degli esperti, quindi le raccomandazioni revisionate sono circolate fra i revisori, al fine di conseguire un più stabile consenso. Un gruppo di revisori esterni, costituito tanto di clinici quanto di pazienti e le famiglie, ha riesaminato il documento per valutarne la comprensibilità, le omissioni e l'utilizzabilità.

Come risulta dalla revisione esterna (vedere Ringraziamenti ai revisori), si è potuto disporre di un finanziamento, grazie al quale un metodologista esperto (autore DSL) ha approntato in seguito una valida rassegna sistematica. I problemi clinici e la ricerca sistematica sono stati sviluppati sulla base delle tematiche e sottotematiche orientative del

gruppo di lavoro. Gli interessati sono i pazienti sofferenti, affetti da una variante dell'EB. Gli interventi sono consistiti, ma non soltanto, nella terapia farmacologica, olistica, psicologica, fisica e/o in provvedimenti ambientali. Esiti interessanti sono stati il miglioramento del controllo dei sintomi (p.es: dolore, prurito) e del livello funzionale. Ricerche sistematiche sono state portate avanti ricorrendo a MedLine, CINAHL, PsycInfo e *The Cochrane Library*. Termini di ricerca, quali " epidermolisi bollosa " e " dolore ", " anestesia regionale " o " blocco nervoso ", sono stati menzionati come voci mediche principali e/o parole chiavi in tutti i databases. La ricerca si è limitata agli articoli pubblicati in Inglese. Non si è fatto ricorso ad altre restrizioni, limiti o filtri. I dati della pubblicazione non si sono soffermati soltanto su una tematica o sottotematica, dal momento che la diagnosi è rara e pochi sono gli studi di alto livello, di evidenza immediata, cioè revisioni sistematiche, meta-analisi, trials di controllo randomizzati. Si sono ricercate liste di riferimento per individuare gli studi che, affidati al gruppo di lavoro ed impiegati nei processi iniziali del consenso, sono stati ulteriormente riesaminati. Nel dicembre 2011 si è effettuata la ricerca sistematica più recente, riferita alla gestione del dolore pediatrico acuto, cronico o ricorrente nei pazienti EB.

Le citazioni attinte agli studi approvati sono state considerate in base al titolo e al contesto, ai fini di un potenziale inserimento, a prescindere dal progetto di studio (n= 1,061). La validità dei problemi clinici affrontati nelle rassegne sistematiche, le meta-analisi e le RCTs, così come gli studi di osservazione, i casi clinici e gli articoli di opinionisti esperti sono stati vagliati (vedere Figura 1). Si è riscontrato un totale di 57 riferimenti, ritenuti specifici della prova crociata dell'EB e delle parole chiavi relative al dolore (vedere sopra), includendo soltanto otto di queste ultime nelle raccomandazioni particolari.



Nella Tabella 1 e nell'aggiunto file 1 si trova la ragione dell'accettazione e dell'esclusione dei riferimenti. Tutti gli articoli accettati sono stati valutati criticamente, a partire da criteri di evidenza contenuti nel sistema di valutazione delle prove LEGEND (Let Evidence Guide Every New Decision) [7, 8].

Tabella 1 Articoli specifici sull'EB, utilizzati per definire le raccomandazioni

Citazione dello studio	Tipo di studio	Popolazione (luogo, pazienti)	Intervento/Gruppi di confronto	Risultati
Chiu 1999 [68]	Caso clinico	Paese: Canada; Luogo: Ospedale per bambini; Età: 11 anni; Genere: paziente maschio con grave JEB	Si sono somministrati 25 mg di amitriptilina per notte; inizialmente il paziente è stato trattato con un programma di training comportamentale cognitivo (immaginario ipnotico, distrazione). Il midazolam orale (7,5 mg) è stato dato 20 minuti prima del bagno o del cambio della fasciatura	Gestione del dolore
Goldschneider 2010 [41,42]	Articoli di rivista	Paese: US; Luogo: Ospedale pediatrico per pazienti con EB	Gestione del dolore e prevenzione	Gestione del dolore
Herod 2002 [44]	Articolo di rivista	Paese: Inghilterra (Londra); Luogo: Ospedale pediatrico per pazienti EB	Gestione generale del dolore	Gestione del dolore
Mellerio 2007 [152]	Articolo di rivista	Paese: US, Inghilterra, Cile; Luogo: Ospedale per pazienti EB	Gestione medica	Gestione generale del dolore
Saroyan 2009 [156]	Caso clinico	Paese: US; Luogo: Ospedale femminile per infanti EBS grave, sottotipo Dowling-Meara	Uso della chetamina IV via orale; somministrazione orale di chetamina IV (10 mg/mL, Momarch Pharmaceuticals) in dose iniziale di 0,5 mg (0,125 mg/Kg/dose); dopo quattro giorni la dose è stata portata a 3 mg (0,75 mg/Kg/dose) in risposta all'effetto riscontrato	Effettuare l'analgesia in corso di cambi dolorosi della fasciatura
Van Scheppingen 2008 [4]	Studio qualitativo (interviste)	Paese: Olanda; Luogo: Centro di malattie da vescicazione; Età: bambini dai 6 ai 18 anni con differenti (sotto) tipi di EB	Interviste condotte a casa o in ospedale; questionario: (i) Quali sono i problemi più impegnativi avvertiti dai bambini affetti da EB?; (ii) Qual è l'impatto sulla loro vita di ogni giorno?; (iii) Vi sono differenze di esperienza fra i bambini colpiti moderatamente e quelli colpiti gravemente?	Tematiche del dolore nell'affezione grave (vescicosità generalizzata con compromissione motoria) e nell'affezione moderata (vescicazione localizzata o generalizzata senza compromissione motoria)

Continuazione Tabella 1

Watterson 2004 [74]	Caso clinico	Paese: US; Luogo: Ospedale pediatrico per EB cui si somministrano oppioidi periferici	Gel morfino topico applicato sulle aree più dolorose della cute a tempo debito, a seconda del bambino	Livelli del dolore
------------------------	-----------------	---	--	--------------------

EB, epidermolisi bollosa, EBS, epidermolisi bollosa simplex; JEB, epidermolisi bollosa giunzionale.

Il metodologista ha denunciato il rischio di errore negli studi accettati, in base all'esame qualitativo di tutti i singoli studi, a seconda del progetto di studio del settore. I livelli di qualità degli studi considerati sono riportati nella tabella 2. Il lettore constaterà il grado di validità di ciascun articolo utilizzato per supportare direttamente ogni raccomandazione formulata dopo citazione nella sezione di Riferimento del Sommario di raccomandazioni (Tabella 3). Si riporta anche il tempo specifico di ciascuna raccomandazione. I dati sono stati assemblati in base alle peculiarità descrittive dei pazienti, alle caratteristiche degli interventi circa la gestione del dolore, e ai risultati associati degli interventi relazionati in riferimento alla gestione del dolore. Il ricorso all'Indice nella scala di Evidenza Corporea nel sistema LEGEND [7] ha assicurato dei criteri di obiettività a sostegno dell'evidenza legata alla singola raccomandazione (vedere Tabella 4). Data la scarsità dei dati dell'analisi statistica, si è ritenuto opportuno tenere un congresso finale faccia a faccia il 4 e il 5 Maggio del 2012 a Cincinnati, nell'Ohio. Il LEGEND, in grado di Determinare il Vigore di una Raccomandazione (vedere Tabella 4), ha fatto da guida per definire le raccomandazioni, previa discussione sulle prove, sulla sicurezza e/o danno, oltre che su altri aspetti [7]. L'INDICE globale (A, B, C, D) di ogni raccomandazione è stato fissato sulla base di questo processo e dei criteri stabiliti per l'INDICE [9, 10].

Procedura di aggiornamento

Le linee guida saranno aggiornate ogni tre anni, a partire dalla prima versione. Qualora una nuova evidenza significativa sia individuata prima dell'aggiornamento, le informazioni saranno pubblicate nella pagina web della DEBRA International, dedicata alle linee guida cliniche del Dolore [11].

Esiti e discussione

Approcci psicologici ed integrativi

Introduzione

Si è proposto, in riferimento alla gestione del dolore, un approccio biopsicosociale che enfatizza le terapie mediche psicologiche e fisiche, risultando più profittevole per adulti e bambini con dolore acuto e cronico [12]. Chiamato in causa anche per i pazienti EB [3], va affrontato già in età giovanile, per essere modificato nella maturità. È fondamentale che le terapie farmacologiche e fisiche siano praticate insieme con gli interventi psicologici.

Tabella 2 Livelli di evidenza [8]

Livello di qualità	Definizione
1 a ^a o 1 b ^a	Rassegna sistematica, meta-analisi, o meta-sintesi di svariati studi
2 a o 2 b	Miglior progetto di studio nel campo
3 a o 3 b	Buon progetto d studio nel campo
4 a o 4 b	Debole progetto di studio nel campo
5 a o 5 b	Rassegna generale ,opinione di esperti, caso clinico e caso approvato o linea guida
5	Consenso locale

^aa: studio di buona qualità; b: studio di minor qualità

Tipi di terapia

È risultato evidente che le terapie psicologiche della gestione del dolore modifichino l'intensità della sofferenza, ne riducano l'angoscia, diminuendo la disabilità funzionale dovuta al dolore ed incrementando la forza di opposizione ad esso. Le percezioni del dolore riconducibile al trattamento comprendono il dolore acuto da procedure (p.es: trattamenti in vasca da bagno) o le routine mediche (p.es: cambi della fasciatura, bagno), e gli episodi di dolore cronico quali il mal di testa, il dolore addominale o altre condizioni di malattia. Nelle terapie psicologiche si annoverano la terapia comportamentale cognitiva (CBT), l'ipnosi, il biofeedback e, fra l'altro il training autogeno. La CBT mira a cambiare il pensiero catastrofico e le emozioni negative in riferimento al dolore, oltre che a modificare lo stile di vita, così da favorire una condizione di benessere, a dispetto del dolore cronico [13]. L'ipnosi è uno stato psicologico di consapevolezza elevata e di attenzione concentrata, nel quale le capacità critiche subiscono una riduzione, perciò la disponibilità alle, e la ricettività delle idee migliorano sensibilmente [14]. Il training autogeno contempla di solito tecniche quali la respirazione diaframmatica, il rilassamento muscolare e la visualizzazione e/o l'immaginario, che intervengono nell'adeguata opposizione del paziente tramite la distrazione, nel ridotto risveglio emotivo e nell'attivazione del sistema nervoso parasimpatico. Se queste operazioni interessano frequentemente il paziente, la CBT include anche l'educazione dei parenti e/o famiglia alla gestione comportamentale, sminuendo lo stress dell'assistente e potenziando i fattori necessari per un'opposizione positiva [15]. In aggiunta al training autogeno, il biofeedback monitorizza le funzioni psicologiche (p.es: la frequenza cardiaca, la tensione muscolare, la temperatura), al fine di migliorare il controllo dei processi corporei, così alleggerendo il dolore cronico. A norma, i sensori si attaccano alla pelle con un adesivo, il che è controindicato nell'EB. Il clip della pulsossimetria, che rileva la frequenza cardiaca, può essere apposto con sicurezza nei pazienti EB, in alternativa al biofeedback.

Tabella 3 Sommario di raccomandazioni

Applicazione	Livello di raccomandazione	Target di età del gruppo	Riferimenti chiave (grado d'evidenza)
A. Le terapie psicologiche consentono approcci efficaci alla gestione del dolore cronico e acuto, così come del prurito			
Per la gestione del dolore cronico ricorrere alla terapia comportamentale cognitiva (CBT)	B	Tutti	Gerik 2005 [13] (5a), Palermo 2005 [17] (5a)
Per la gestione del dolore acuto, favorire la distrazione del paziente, l'ipnosi, la visualizzazione, il rilassamento o altre forme di CBT	B	Tutti	Green 2005 [14] (5a), Uman 2006 [21]
Per la gestione del prurito tenere in considerazione la psicoterapia cognitivo comportamentale, ed altre tecniche psicologiche	C	Tutti	Chida 2007 [29] (1a), Ehlers 1995 [32] (2b), Azrin 1973 [30] (4b), Hagermark 1995 [28] (5a), Rosenbaum 1981 [31] (5a)
B. Il dolore postoperatorio può essere controllato come per altri pazienti nella stessa situazione, con modifiche			
La valutazione perioperatoria di base ed i trattamenti del dolore devono essere messi a punto come per i pazienti non-EB, con modifica	A	Tutti	Goldschneider 2010 [41] (5a), Goldschneider 2010b [42] (5a)
I transmucosali, compresi il fentanil intranasale e gli oppioidi trans boccali, sono consigliabili per le piccole procedure e per il dolore di breve durata, qualora le vie intravenose ed enterali non siano reperibili	B	Tutti	Manjushree et al., 2002 [45] (2b); Borland et al., 2007 [46] (2b); Desjardins et al., 2000 [47] (2a)
L'opioide perioperatorio deve essere somministrato nella fase preoperatoria, aumentando in modo appropriato la dose, a seconda della tolleranza	B	Tutti	Hartrick 2008 [56] (1a), Mhuirheartaigh 2009 [55] (1a), Viscusi 2005 [54] (2a)
L'anestesia regionale è indicata per il dolore derivante da più interventi chirurgici. Il posizionamento dei cateteri non deve essere adesivo e va monitorato con cura	C	Tutti	Diwan 2001 [51] (5a), Doi 2006 [53] (5b), Englbrecht 2010 [52] (5a), Kelly 1988 [48] (5b), Sopchak 1993 [49] (5a), Yee 1989 [50] (5a)
C. Le ferite cutanee e l'annessa sofferenza sono il segno distintivo della maggior parte dei sottotipi dell'EB. Importanti sono la prevenzione e la guarigione rapida delle ferite attraverso la stimolazione di attività, la nutrizione ottimale ed il controllo dell'infezione. Si dispone di diversi trattamenti farmacologici			
Conservare la nutrizione ottimale e la mobilità e trattare l'infezione come indicato	D	Tutti	Denyer 2010 [57] (5a)
Tenere in considerazione le terapie topiche per il dolore	C	Tutti	Cepeda 2010[77](1a), Lander 2006 [76] (1a), LeBon 2009 [73](1a), Twillman 1999 [72] (5a), Watterson 2004 [74](5a)

Continuazione Tabella 3

La terapia farmacologica sistemica va adattata, in modo da gestire tanto la forma acuta quanto quella cronica del dolore cutaneo	B	Tutti	Noble 2010 [59] (1a), Moore, 2011 [67] (1a), Nicholson 2009 [65] (1a)
Monitorare le complicazioni potenzialmente a lungo termine dei farmaci somministrati cronicamente	C	Pediatrico	Huh 2010 [62] (4a), Camilleri 2011 [66] (5a), Chiu 1999 [68](5a), Cruciani 2008 [63] (5a), Gray 2008 [69] (5a)
D. I bagni ed i cambi della fasciatura vanno effettuati con attenzione a causa del dolore e dell'ansietà			
Per il dolore e la paura procedurali usare ansiolitici e analgesici. Dedicare attenzione all'associazione di questi farmaci, dati gli effetti sedativi accumulati	B	Tutti	Bell 2009 [85] (1a), Blonk 2010 [84] (1b), Ezike 2011 [82] (2a), Desjardins 2000 [47] (2a), Borland 2007 [46] (2b), Manjushree 2002 [45] (2b), Humphries 1997 [83] (2b), Wolfe 2010 [81] (5a), Ugur 2009 [86] (5a)
Le tecniche cognitive comportamentali vanno implementate man mano che il bambino cresce, per applicarle con sempre più efficacia. La distrazione è particolarmente adatta ai bambini più piccoli	B	Tutti	Green 2005 [14] (5a); Gerik 2005 [13] (5a), Palermo 2005 [17] (5a)
Si raccomandano misure ambientali quali l'aggiunta di sale nell'acqua per renderla isotonica e il mantenere la stanza calda	B	Tutti	Arbuckle 2010 [78] (5a), Cerio 2010 [79] (5a), Peterson (Poster) 2011 [80] (5b)
E. L'EB colpisce il tratto gastroenterico nella sua interezza. Il dolore da ulcere risponde alla terapia topica. GERD e le stenosi esofagee comportano difficoltà nutrizionali, incidendo sul benessere; quando individuate, vanno affrontate prontamente. Di cruciale importanza è il mantenimento di buone abitudini intestinali e la riduzione delle cause iatrogene della costipazione			
I trattamenti topici sono indicati per il dolore orale e perianale	C	Tutti	Ergun 1992 [98] (4a), Travis 1992 [97] (4b), Marini 2001 [99] (5a), Buchsel 2008 [100] (5a), Buchsel 2003 [101] (5b), Cingi 2010 [102] (2a)
La terapia si propone di gestire il reflusso gastroesofageo e le stenosi esofagee, ricorrendo a trattamenti standard	C	Tutti	Freeman 2008 [95] (4a)
La costipazione va affrontata sul piano nutrizionale, con idratazione ed aggiunta di fibre nella dieta così che le feci si mantengano morbide, minimizzando la dismotilità indotta dai farmaci e somministrando ammorbidenti delle feci	C	Tutti	Belsey 2010 [112] (1a), Freeman 2008 [98] (4a), Hanson 2006 [113] (4a)

Continuazione Tabella 3

F. Il trattamento del dolore osseo riguarda fattori come la nutrizione, la mobilità, e le fratture potenziali occulte; lo si affronta con associazioni di interventi nutrizionali, fisici, farmacologici e psicologici

Il dolore alle articolazioni va trattato con interventi meccanici, con la terapia fisica, con la CBT e correzione chirurgica	C	Tutti	Bruckner 2011 [126] (4b), Gandrud 2003 [131] (4b), Martinez 2010 [125] (5a), Lacativa 2010 [127] (5a), Tilg 2008 [128] (5a), Noguera 2003 [130] (5a), Falcini 1996 [132] (5a)
Bisogna trattare l'osteoporosi per ridurre il dolore nell'EB	D	Tutti	Levis 2012 [129] (1a), Martinez 2010 [125] (5a)
Il dolore alla schiena va affrontato con una cura standard multidisciplinare	C	Tutti	Chou, et al., 2007 [133] (5a)

G. Le abrasioni corneali sono frequenti nell'EB, la prevenzione e la cura di sostegno sono indicate

Il trattamento comporta una cura generale di supporto ed analgesica, per proteggere l'occhio da ulteriori danni, e le terapie topiche	C	Tutti	Watson, 2012 [136] (1a), Calder 2005 [138] (1a)
---	---	-------	---

H. Negli infanti il dolore è presente tanto quanto in qualsiasi altra età perciò i problemi farmacologici, di sviluppo e fisiologici vanno considerati anche negli infanti affetti da tutti i tipi di EB

Valutare i pazienti come dovuto, prima e dopo gli interventi; gli assistenti ricorrono a misure convalidate (Grado: A)	A	Infanti	Gibbins 2014 [139] (2a), Stevens 2014 [140] (2a), Hummel 2008 [141] (2a), Krechel 1995 [142] (2b), Lawrence 1993 [143] (2b), Manworren 2002 [144] (2a)
Somministrare per il dolore da lieve a moderato soluzioni di saccarosio, da solo o come aggiuntivo	B	Bambini piccoli	Harrison 2010 [150] (1a), Yamada 2008 [149] (1a), Cignacco 2012 [151] (2a)
Analgesici standard vanno dati agli infanti come ai pazienti più grandi, considerando attentamente il dosaggio ed il monitoraggio	B	Infanti	Tremlett 2010 [153] (5a), MacDonald 2010 [154] (5b)

I. La cura del dolore in fin di vita è parte integrante della cura dell'EB, in tanti casi riferita una vita limitata. Tutti i principi di base della medicina palliativa sono validi, così come lo sono per le condizioni di altre malattie terminali

Definire e gestire la sofferenza fisica, emotiva e spirituale del paziente, garantendo insieme sostegno alla famiglia tutta	A	Tutti	Craig 2007 [165] (5a), AAP 2000 [166] (5b), WHO [167] (5b)
In questa situazione gli oppioidi sono il cardine di una buona analgesia. La rotazione degli oppioidi migliora l'analgesia, riducendone gli effetti collaterali; possono essere necessari degli additivi	B	Tutti	Eisenberg 2009 [174] (1a), Quigley 2010 [172] (1a), Davies 2008 [61] (4a), Bruera 1996 [171] (4b), Watterson 2005 (5b)
Considerare il farmaco mirato per il dolore neuropatico, qualora questo sia refrattario alle terapie convenzionali	D	Tutti	Allegaert 2010 (5a), Saroyan 2009 (5a). Clements 1982 (5a), Watterson 2005 [87] (5b)

Continuazione Tabella 3

L'iniezione sottocutanea continua di farmaci associati è un'opzione, quando la terapia parenterale è necessaria nella fase terminale	C	Tutti	Reymond 2003 [178] (2b), O'Neil 2001 [176] (5a), Watterson 2005 [87] (5b)
Se necessario, il farmaco innovativo va somministrati per via transmurale (oralmente o nasalmente) per una rapida attivazione e per evitare la via enterale	B	Tutti	Zeppetella 2009 [182] (1a)
J. Si dispone di un'associazione di terapie ambientali, cognitivo comportamentali e farmacologiche per il prurito riferito all'EB che è un grave sintomo dell'affezione			
Interventi ambientali e comportamentali per il controllo del prurito	C	Tutti	Nischler 2008 [183] (5b), EB Nurse Website [187] (5b)
Gli antistaminici raccomandati vanno scelti, valutando la tolleranza degli effetti di sedazione	D	Tutti	Ahuja 2011 [188] (2b), Goutos 2010 [186] (3a)
Gabapentin, pregabalin, TCA, SNRIs ed altri agenti anti prurito non tradizionali devono essere ritenuti fortemente validi per il trattamento del prurito	C	Tutti	Goutos 2010 [186] (3a), Ahuja 2013 [189] (2a), Murphy 2003[197] (2a)

EB, epidermolisi bollosa; GERD, malattie del reflusso gastroesofageo; SNRI: inibitori della ricaptazione della serotonina, norepinefrina,; TCA, antidepressivo triciclico.

Tabella 4 Per la valutazione della validità di una raccomandazione [8]

Dimensione	Definizione
Grado della prova	Elevato, Moderato, Basso, Non Definibile
Sicurezza/Danno (rischi ed effetti collaterali)	Minimo, Moderato, Grave
Vantaggio per la salute del paziente	Importante, Moderato, Minimo
Responsabilità del paziente nei confronti della raccomandazione	Bassa, Non definibile, Elevata
Costo-efficacia del sistema assistenziale sanitario	Conveniente, Inconcludente, Non Conveniente
Immediatezza della prova per la popolazione considerata	Chiara, Una qualche chiarezza, Non Chiara
Impatto sulla morbilità/mortalità della qualità di vita	Elevato, Medio, Basso

Efficacia degli interventi psicologici nella gestione del dolore cronico ed acuto

Le terapie psicologiche sono risultate valide nella diminuzione della frequenza e dell'intensità del dolore in altre condizioni pediatriche croniche [16, 17], con crescente evidente miglioramento della disabilità funzionale dovuta al dolore [17, 18]. Il biofeedback aggiunto al training autogeno non produce necessariamente risultati migliori per quanto riguarda il dolore [17]. Dati modesti sostengono l'uso della CBT negli adulti con dolore cronico e disabilità [19] (vedere Box 1).

Gli interventi psicologici sono vantaggiosi nella gestione del dolore pediatrico acuto (vedere Box 1), malgrado l'evidenza della loro efficacia vari a seconda del tipo di dolore. Quanto al dolore da procedura, particolarmente quelle a base di aghi, risultano interventi di base chiaramente positivi la distrazione, l'ipnosi e la CBT [20-24].

In una rassegna di trattamenti non-farmacologici mirati a ridurre lo stress da cura della ferita grave negli ustionati, si è evidenziato in un certo senso che gli interventi di assistenza sanitaria (massaggio, controllo ottimale del paziente e prevedibilità), gli interventi sui bambini (p.es: giochi di realtà virtuale [25], ed il ricorso del terapeuta alle tecniche di controllo dello stress [26]), sono di beneficio. Quanto al dolore postoperatorio, non abbiamo sufficiente evidenza della validità degli interventi psicologici, tuttavia la preparazione, l'immaginario guidato e la CBT sono promettenti [27].

Box 1. Raccomandazioni per il ricorso alle terapie cognitivo comportamentali nell'EB

1. Utilizzare per la gestione del dolore cronico la terapia cognitivo comportamentale (CBT). (**Grado: B**)
2. Per la gestione del dolore acuto garantire al paziente la distrazione, l'ipnosi, la visualizzazione, il rilassamento, o altre forme di CBT. (**Grado: B**)
3. Considerare la psicoterapia comportamentale ed altre tecniche psicologiche per la gestione del prurito. (**Grado: C**)

Interventi psicologici per il prurito

I pazienti EB subiscono il prurito grave, che non soltanto intensifica la loro sofferenza, ma può essere anche motivo di imbarazzo sociale, causato dalla pelle escoriata e dall'ansia da grattamento nella vita sociale. Come se non bastasse l'offesa all'integrità cutanea favorisce le infezioni sistemiche. A prescindere dalla causa menzionata, il prurito provoca un comportamento tale che il grattamento aumenta l'infiammazione, stimolando le fibre nervose fino ad un maggiore prurito e grattamento [28]. L'iteratività del ciclo prurito grattamento sconvolge l'integrità della pelle portando ad un danno circoscritto, il grattamento determina inoltre modifiche indesiderabili della pelle, quali la lichenificazione e la formazione di noduli pruriginosi. Perché il trattamento risulti positivo, è necessario interrompere il ciclo. In quadri clinici come le dermatiti atopiche, i trattamenti non-farmacologici come la CBT, l'ipnosi, la meditazione, la preghiera, il biofeedback, infine la desensibilizzazione e rielaborazione dei movimenti oculari (EMDR), sono risultati alquanto validi tanto con gli adulti quanto con i bambini [29]. La psicoterapia è un intervento comportamentale specifico, dove gli atteggiamenti abituali si ispirano a una consapevolezza cosciente e le tecniche comportamentali specifiche procedono come risposta competitiva all'impellenza del prurito [30, 31] (vedere Box 1). In sostanza, questa tecnica si associa di solito con la CBT ed il rilassamento, in quanto parte di un complesso di operazioni applicabili a pazienti di qualsiasi età [29, 32].

Terapie di medicina integrativa

Spesso i pazienti e famiglie richiedono, in riferimento a svariate condizioni di dolore cronico, procedure terapeutiche complementari e di medicina alternativa (CAM). Questo genere di trattamenti comprende, ma non soltanto, l'agopuntura, la meditazione, i massaggi, i fitofarmaci, lo yoga e la chiropratica. Il beneficio di terapie quali l'agopuntura [33], la musicoterapia [34], la chiropratica o lo yoga [35] è minimo nelle popolazioni

pediatriche ed adulte, e manca di studi specifici nell'EB. *A prima vista* sembrerebbe che i massaggi e gli interventi chiropratici siano dannosi, causa la fragilità cutanea e l'osteopenia spesso riscontrata nell'EB. In riferimento agli integratori a base di erbe, uno dei più importanti effetti collaterali di questi prodotti è il sanguinamento, pur se non vi è chiarezza in merito [36]. Infine, questo trattamento è controindicato nei pazienti operati, con ferite aperte o con storia di sanguinamento del tratto gastroenterale. Gli ingredienti attivi dei fitofarmaci possono interagire anche con altre medicine prescritte; si presti la dovuta attenzione alle potenziali interazioni farmacologiche.

Norme di buona prassi. La valutazione dell'idoneità delle terapie psicologiche per i pazienti EB che soffrono di dolore cronico ed acuto deve sempre tenere in considerazione i problemi di sviluppo relativi all'età, al livello cognitivo ed alla psicopatologia [37]. Negli interventi di gestione comportamentale del dolore sui bambini e gli adolescenti, sono coinvolti i genitori [38].

Cura del dolore acuto: gestione del dolore postoperatorio

Introduzione

Essendo un disturbo multi sistemico, l'EB causa svariate interruzioni nei sistemi corporei, suscettibili di intervento chirurgico. Pur se mancano trials controllati di terapie del dolore postoperatorio nell'EB, vanno applicati i principi generali di cura del dolore.

Valutazione

Come per tutti i pazienti, il dolore deve essere valutato con regolarità quindi riesaminato a seguito dell'intervento per constatare l'efficacia analgesica ed individuare gli effetti collaterali. Scale numeriche classificatorie sono risultate giovevoli per i bambini in via di sviluppo dell'età di oltre otto anni, in grado di verbalizzare i punteggi della propria sofferenza, oltre che per gli adulti. La stima del dolore nei più piccoli o nei pazienti non ancora in grado di esprimersi è assicurata dalla FLACC (Faccia, Gambe, Braccia, Pianto, Consolabilità) e dalla scala del dolore dell'Ospedale Pediatrico dell'Ontario Orientale (CHEOPS) [39, 40], con arricchimento di testimonianze dei genitori o di altri assistenti vicini alla famiglia.

Terapie sistemiche

L'analgesia, che inizia prima e durante l'intervento, contempla l'uso di oppioidi, di farmaci antiinfiammatori non-steroidi, di acetaminofen e, a seconda del tipo di intervento, l'anestesia regionale [41, 42]. La tecnologia dell'analgesia controllata dal paziente (PCA) conferisce sicurezza e positività nella somministrazione di oppioidi ai pazienti EB di qualsiasi età, così come avviene per i pazienti non-EB (vedere Box 2).

Box 2. Raccomandazioni per la cura del dolore acuto nell'EB

1. La valutazione di base del dolore perioperatorio ed i trattamenti vanno utilizzati come per i pazienti non-EB, con modifica. (**Grado: A**)
2. La terapia transmucosale, inclusi il fentanyl intranasale e gli oppioidi transboccali, valgono per le piccole procedure e per il dolore di breve durata, qualora non siano disponibili le vie intravenose ed enterali. (**Grado: B**)
3. L'oppioide perioperatorio deve essere somministrato prima dell'intervento, in dose adeguatamente aumentata in base alla tolleranza. (**Grado: B**)
4. L'anestesia regionale è indicata per il dolore risultante dagli interventi più importanti. La collocazione dei cateteri deve evitare l'adesività ed essere monitorata con attenzione. (**Grado: C**)

Nella fase postoperatoria, soprattutto a seguito di procedure orofaringee quali la dilatazione esofagea o la riabilitazione dentale, i pazienti EB riassumono con lentezza l'apporto orale. Per quanti non hanno la gastrostomia, l'analgesia intravenosa può essere necessaria. Poiché quest'ultima è multimodale, comprende gli oppioidi (p.es: la morfina o l'idromorfone), i farmaci anti-infiammatori non steroidei (NSAIDs, quando il sanguinamento post operatorio non costituisce un rischio e la funzione renale è normale per es. il ketorolac) e l'acetaminofen (enterale o intravenoso). Dato l'alto tasso di sanguinamento superficiale delle ferite cutanee, gli inibitori della ciclo ossigenasi-2 sono importanti, in quanto dotati di caratteristiche protrombotiche, come si evince da certe ricerche [43]. Poiché la manipolazione rettale implica il rischio di formazione di vesciche, non c'è accordo in riferimento alla somministrazione via rettale nei pazienti EB [44]. Per il trattamento a breve termine risultano validi gli oppioidi intranasali, qualora non vi sia altra via d'accesso [45–47]; sono di particolare aiuto nelle procedure di breve durata, quando c'è bisogno di un'analgesia ad azione rapida, in assenza di accesso intravenoso. Possono essere altrettanto efficaci i disintegratori orali ed i farmaci trans boccali, sempre che la mucosa sia intatta, altrimenti non sono somministrabili (vedere Box 2).

Ai pazienti con dolore postoperatorio persistente da chirurgia estesa è di beneficio l'uso di PCA oppioidi base con dosi di mantenimento sempre il relazione all'uso precedente di oppioidi. Mancando la letteratura specifica sull'EB, questa modalità è stata standardizzata in molti centri nei confronti di pazienti abbastanza grandi (sette anni di età o più) per capire il concetto. L'attivazione del bottone di dosaggio dell'analgesia è limitato dalla pseudosindattilia, perciò l'uso va stabilito caso per caso. La procedura PCA (dose somministrata da un'infermiera o da un membro di famiglia), eseguita in alcuni centri pediatrici, può essere un approccio alternativo al dosaggio PCA per bambini.

Tolleranza preoperatoria

Il grado di dolore preoperatorio del paziente deve essere tenuto in considerazione quando si stabilisce la dose di oppioide sia durante, sia dopo l'operazione. Molti pazienti EB, che soffrono di dolore acuto persistente e/o cronico assumono gli oppioidi quotidianamente o prima del bagno e dei cambi della fasciatura o quando il dolore si manifesta. Questi

pazienti hanno bisogno di dosi crescenti di oppioidi per ottenere l'effetto analgesico appropriato considerando la tolleranza al farmaco. All'assunzione quotidiana abituale di oppioidi, che è la dose base, si aggiunge l'analgesia postoperatoria (vedere Box 2). La farmacocinetica può subire alterazioni nei pazienti sottoposti a somministrazione cronica di sedativi ed oppioidi. La flessibilità del dosaggio, la rassegna delle precedenti anestesie e la discussione con il paziente o la famiglia favoriscono la formulazione del dosaggio adeguato.

Anestesia regionale

Alcune procedure comuni, compresa la corrispondente tecnica di anestesia regionale, nei pazienti EB sono: la fonduplicazione (epidurale) [48-50], la chirurgia a mani e piedi (blocco nervoso periferico, infusione con iniezione in bolo, attraverso il catetere posizionato sul nervo periferico, o a singolo colpo o in modo continuo) e la chirurgia alle mani (tanto l'approccio ascellare quanto quello intra clavicolare sono stati praticati per il blocco del plesso brachiale) [51, 52].

Le tecniche di anestesia regionale devono essere modificate nei pazienti EB per minimizzare il danno cutaneo. La preparazione della pelle si effettua tramite versamento della soluzione ottenuta (iodio-povidone o clorexidina) sul sito evitando lo strofinio, quindi tamponando e consentendo che la soluzione si asciughi. Per i blocchi del nervo periferico l'ecografia va praticata servendosi di gel abbondante per minimizzare l'abrasione cutanea quando l'esame è in corso. Nel collocare il catetere (nervo epidurale o periferico), viene tunnelizzato sotto la pelle, se necessario [53], ed assicurato alla cute adoperando fasciature e nastri a base di silicone (Mepitac, Mepitel, Mepilex), o altre fasciature morbide non adesive. Da evitare le fasciature ed i presidi adesivi. Pur se non c'è da dubitare circa la sicurezza della fasciatura che utilizziamo, è necessario sperimentarla su una piccola porzione di pelle, previo consenso del paziente o dei parenti. Poiché l'infezione locale è una notevole controindicazione all'anestesia regionale, l'osservazione della pelle posta sul punto d'accesso è categorica, prima che il catetere venga inserito. Se la permanenza del catetere nello spazio epidurale non è opportuna, l'opzione valida, quando possibile è rappresentata da una singola iniezione di oppioide a lunga azione (DepoDur) [54, 55], anche se, dato il rischio di ipoventilazione il monitoraggio è cruciale [56]. L'infiltrazione di lidocina, eseguita dai dentisti o dai chirurghi orali, quando le estrazioni sono necessarie, comporta la massima accuratezza nell'iniezione per impedire la formazione di vesciche alle mucose (vedere Box 2)

Terapie non-farmacologiche

Le tecniche non-farmacologiche vanno praticate in associazione con quelle farmacologiche summenzionate. Troviamo fra di esse, ma non soltanto, la distrazione (musica, lettura, video games e film), la visualizzazione, la realtà immaginaria o virtuale e le tecniche di respirazione (vedere sopra e nel Box 1 Efficacia degli Interventi Psicologici nella Gestione del Dolore Cronico ed Acuto). Circa gli approcci considerati validi nel passato, se ne discute con il pazienti o con i genitori e, laddove possibile, si ricorra ad essi.

Norme di buona prassi. La cura del dolore postoperatorio va effettuata come per i pazienti che si trovino nelle medesime condizioni con modifiche relative alla capacità di auto-somministrazione dei farmaci, prima che vengano assunti, ed alla condizione della pelle nei potenziali siti dell'anestesia regionale via iniezione o catetere.

Cura del dolore cronico e ricorrente

L'EB presenta svariate complicazioni dolorose, alcune croniche, altre acute ma ripetitive. La cura dell'EB richiede interventi dolorosi su base quotidiana. Quasi tutti i sistemi organici possono essere colpiti; le principali fonti di dolore: la pelle, il tratto gastroenterale, il sistema muscolo scheletrico, gli occhi.

La pelle ed il dolore della ferita

Introduzione. Classicamente l'EB si presenta con le ferite cutanee: queste, già dolorose di per se, spesso diventano infette, guariscono con grande difficoltà, di solito portano alla cicatrizzazione. Quest'associazione della pelle con il dolore da ferita diventa un disturbo evidente dei pazienti EB.

Approcci ambientali e comportamentali. Le fasciature non adesive al momento dell'asportazione, come i prodotti al silicone, contribuiscono a ridurre il dolore da trauma della pelle. I differenti sottotipi dell'EB ed i differenti individui richiedono fasciature distinte [57]. La guarigione della ferita è fortemente agevolata dalla nutrizione; nell'aneddotica, infatti, i pazienti poco nutriti denunciano più ferite, sanano più lentamente, perciò il dolore aumenta. Riteniamo per esperienza che la buona nutrizione, il controllo costante dell'infezione superficiale ed il trattamento aggressivo di essa sminuiscano il dolore. Dalla discussione emersa nella parte dedicata agli interventi psicologici, si evince che la CBT, valida per diversi quadri clinici dolorosi, va praticata nell'EB.

Approcci sistemici. Il trattamento farmacologico della pelle e del dolore da ferita è non-specifico, poiché non risulta che, nei confronti della popolazione EB, un trattamento sia migliore dell'altro. Gli NSAIDs, l'acetaminofen, il tramadol e gli oppioidi, sono somministrati con successo. I cannabinoidi godono di un qualche sostegno aneddótico. Il prurito è un problema rilevante (vedere sotto) che si conclude con grattamento crescente e conseguente manifestazione di ferite dolorose. Dunque la gestione del prurito è fondamentale per prevenire il dolore da ferita.

Molti pazienti affetti da tipi gravi di EB fanno uso di oppioidi a lunga azione, per conseguire un beneficio di base. Da segnalare che non ci sono linee guida secondo le quali gli oppioidi a lunga azione sarebbero preferibili a quelli intermittenti per il dolore non da cancro [58], malgrado risulti scarsamente valido, in generale, l'uso degli oppioidi per il dolore non da cancro negli adulti [58, 59]. Si raccomanda l'individualizzazione della terapia.

Il dosaggio di oppioidi, di solito regolare e frequente, merita particolare attenzione. A prescindere dagli oppioidi scelti, l'uso cronico di essi può avere conseguenze endocrinologiche, come l'ipogonadismo [60].L'evidente tendenza all'osteopenia e il ritardo della pubertà negli adolescenti e nei giovani adulti EB rendono necessario il

monitoraggio. In assenza di dati, si consiglia l'uso di oppioidi in base ad indicazioni cliniche (vedere Box 3).

Box 3. Raccomandazioni per il trattamento del dolore da ferita

1. Mantenere la mobilità e la nutrizione ottimale e trattare le infezioni come indicato. (**Grado: D**)
2. Tenere in considerazione le terapie topiche per il dolore. (**Grado: C**)
3. Le terapie farmacologiche sistemiche vanno adattate, al fine di gestire tanto il dolore acuto quanto quello cronico della pelle. (**Grado: B**)
4. Monitorare le potenziali complicazioni a lungo termine dei farmaci somministrati cronicamente. (**Grado: C**)

Si dedichi particolare attenzione al metadone. Il dosaggio è imprevedibile, in ragione dell'emivita lunga e variabile, oltre che del legame della proteina plasmatica saturabile [61]. L'emivita lunga e variabile, così come il rischio di sindrome di prolungamento del QT indotta dal metadone [62, 63], obbliga alla sua utilizzazione singolarmente, e non con altri farmaci che prolunghino l'intervallo QT. Le linee guida sull'elettrocardiogramma sono limitate [64], specie in riferimento ai pazienti adulti di piccola statura ed ai bambini. Poiché c'è il rischio di prolungamento del QT e del complesso di metadone e dei farmacocinetici variabili, si suggerisce agli operatori in grado di valutarne e di controllarne l'uso, la prescrizione soltanto del metadone [65]. In conclusione il ricorso al metadone è più efficace quando deciso dallo specialista nella gestione del dolore e/o in cure palliative. Tra gli effetti collaterali frequenti degli oppioidi ricordiamo in particolare la costipazione [66] e il prurito. Ambedue sono problemi rilevanti di base nell'EB e si rinvia il lettore alle sezioni dedicate al prurito ed al dolore gastroenterico.

Il dolore delle ferite estese è alquanto simile a quello neuropatico; ambedue sono spesso descritti come " brucianti ". L'uso del gabapentin per il dolore neuropatico in altre condizioni è ormai acclarato [67]. Farmaci come gli antidepressivi triciclici ed il gabapentin godono di sostegno aneddótico per il dolore cutaneo nel bambino EB [68], così come per i pazienti adulti con dolore cutaneo acuto da ustioni [69]. Poiché potenzialmente gli antidepressivi triciclici prolunghino l'intervallo del QT, occorre prudenza nell'uso di questi prodotti nei pazienti RDEB, a rischio di eventuale cardiomiopatia [70], riferito come esito letale in questo ambito [71].

Approcci topicci. Per le ferite localizzate, il gel lidocaino topico (concentrazione al 2%) è stato usato aneddoticamente. La morfina associata con prodotti a base di hydrogel, somministrata per diversi tipi di ferite dolorose localizzate [72, 73], si avvale soltanto di una limitata esperienza aneddótica nelle ferite dell' EB [74] (vedere Box 3). Il ricorso a queste medicine solleva problemi di assorbimento e di conseguenze sistemiche che richiedono ulteriori ricerche, prima che siano pienamente accettate. La limitata evidenza aneddótica sostiene l'uso di fasciature a base di cheratinociti hydrogel per le ferite a scarsa guarigione e per la RDEB [75]. I prelievi e l'accesso intravenoso, così come le

biopsie cutanee sono procedure tecniche minori molto stressanti, specie per i bambini. Gli anestetici topici, di solito utilizzati nelle popolazioni non-EB, conseguono un buon risultato. La metocaina sembra essere più efficace di una miscela eutectica di anestetici locali (EMLA) [76]. Essi incidono se applicati sulla pelle intatta, ma non devono essere indicato per le ferite, in ragione dell'indice non conosciuto e dell'ampiezza di assorbimento della lidocaina. Raramente si è riscontrata bollosità in quanto reazione allergica localizzata all'EMLA (o ai suoi contenuti), il che suggerisce prudenza nel suo uso perfino sulla pelle intatta. La lidocaina iniettata con un ago di piccole dimensioni è il procedimento tipico per l'analgesia superficiale di gruppi di qualsiasi età. Inoltre si consiglia di aggiungere del bicarbonato per tamponare il pH della lidocaina e ridurre quindi il dolore da iniezione [77]. Come già osservato, la CBT (p.es: la distrazione ed il rilassamento), efficace nella fase di dolore acuto [21], deve essere effettuata nei limiti del possibile, in associazione con la gestione dei farmaci (vedere Box 1).

Norme di buona prassi. La prevenzione e la guarigione rapida delle ferite attraverso fasciature non aderenti, una nutrizione ottimale ed il controllo dell'infezione sono prioritarie.

Il bagno e i cambi della fasciatura

Introduzione. Il bagno ed il cambio dei bendaggi sono motivi di notevole dolore ricorrente e di ansia per i pazienti EB.

Trattamento ambientale. Per ridurre il dolore dell'immersione si aggiungano farina e sale all'acqua [78] la prima, che esercita azione antipruritica, di pulizia e protettiva nelle situazioni dermatologiche in generale, può risultare altrettanto efficace nell'EB [79]. Il sale, serve a rendere l'acqua isotonica come è aneddoticamente supportato da molte famiglie di pazienti EB compresi i dati preliminari rilasciati da famiglie di EB [80]. La soluzione salina isotonica (0.9% NaCl) è di 9 grammi di sale per un litro d'acqua; la quantità totale di sale varia, a seconda del volume d'acqua richiesto. La candeggina e l'aceto contribuiscono aneddoticamente ad asciugare la pelle, riducendo la colonizzazione batterica, a conforto di alcuni pazienti, mentre invece altri accusano dolore accresciuto ai siti della ferita. L'acqua salina non necessita di risciacquo con acqua normale, mentre i bagni con aceto e candeggina abbisognano di risciacquo per ridurre il rischio di prurito. Tanti pazienti preferiscono abbassare la frequenza del bagno, ritenendo questa una misura sufficiente a ridurre il dolore relativo al bagno. Aneddoticamente iniziare il bagno con l'immersione del paziente o della paziente ancora con bendaggi, faciliterebbe il passaggio nell'acqua e sminuirebbe il dolore da rimozione delle fasciature. Tenendo presente che per altri pazienti le correnti d'aria legate ai condizionatori procurano dolore alle ferite aperte, si dedichi particolare attenzione ai fattori ambientali (vedere Box 4).

Box 4. Raccomandazioni per il trattamento del dolore legato al bagno ed al cambio della fasciatura

1. Per la paura e per il dolore procedurale si prescrivono ansiolitici ed analgesici bisogna essere molto prudenti nel mescolare questi farmaci, dati gli effetti sedativi cumulativi. (**Grado: B**)
2. Le tecniche comportamentali cognitive vanno incrementate, non appena il bambino cresce abbastanza per praticarle con efficacia. La distrazione va utilizzata in modo specifico con i bambini più piccoli. (**Grado: B**)
3. Si raccomandano le misure di benessere ambientale, comprese quelle che consistono nell'aggiungere sale all'acqua per renderla isotonica e nel tenere la stanza calda. (**Grado: B**)

Analgesici. Gli analgesici somministrati ai pazienti EB comprendono gli oppioidi enterali, gli NSAIDs e l'acetaminofen. Mancando l'accesso intravenoso, i farmaci sono forniti al paziente via nasale [81]. Il fentanil così somministrato ai pazienti non-EB in fase perioperatoria agisce positivamente [45] nei confronti del dolore aggressivo da cancro (vedere la parte dedicata alla cura del dolore Riadattato in fin di vita), ed è stato utilizzato con successo per la gestione del dolore acuto nell'unità di emergenza [46]. Il butorfanol, un agonista-antagonista combinato, somministrato via intranasale, risulta efficace tanto per il dolore (p.es: il dolore dentale postoperatorio [47]) quanto per il prurito indotto da oppioidi. Lo spray a dose fissa, disponibile per uso ambulatoriale negli Stati Uniti, limita la possibilità di adattamento alle dimensioni del paziente. La tempistica della somministrazione va impostata per adattare il picco dell'anestesia atteso al picco del dolore anticipato (vedere Box 4).

La chetamina viene somministrata via enterale per la cura del dolore da ferita: abbiamo in proposito dati che riguardano gli ustionati adulti e pediatrici [82, 83], ma non i pazienti EB. La quarta classe di chetamina, data via orale, è stata utilizzata con varia fortuna per altre situazioni di dolore cronico [84], così come per pazienti affetti da cancro [85], e per la cura palliativa pediatrica [86].

In certi testi e articoli di rivista, si suggerisce il protossido d'azoto inalato per la cura pediatrica della ferita nell'EB [44, 87], tuttavia il suo uso nei pazienti EB non è stato studiato nè relazionato. Praticato nelle procedure dolorose in altre situazioni [88], il protossido d'azoto è disponibile tanto in dose fissa al 50:50 con l'ossigeno che in combinazioni variabili. Quanto al sistema di erogazione (imboccatura, maschera facciale o nasale) sorgono problemi circa la contaminazione ambientale e il rischio al quale si espone la salute del personale [89]. In mancanza di evidenza scientifica, suscita preoccupazione la ripetitività della cura della ferita o dei cambi di fasciatura, in ragione della evidente lunga durata di modifiche megaloblastiche del midollo osseo e delle anomalie neurologiche dovute all'inibizione della sintesi metionina e dell'attività della cobalamina con reiterata esposizione al protossido d'azoto [90, 91].

Ansiolisi. Di solito le famiglie parlano del dolore da bagni e da cambi della fasciatura in quanto causa di ansia nei pazienti, provocando così stress nell'assistente. I farmaci prescritti per l'ansiolisi acuta di questi pazienti, cioè il midazolam, il diazepam e il lorazepam sono considerati validi per l'ansia acuta in altri gruppi (p.es: bambini con problemi dentali [92, 93]; adulti ustionati prima della procedure [94]). In aggiunta all'ansiolisi, l'uso preprocedurale di benzodiazepine rende possibile l'amnesia anterograda, prevenendo l'aumento dell'ansia con le procedure reiterate. Quando le benzodiazepine sono associate con oppioidi, si eviti la super sedazione (vedere Box 4). Poiché la risposta ad ogni farmaco varia da individuo ad individuo i dosaggi vanno adattati con cura, preferibilmente un farmaco per volta quando se ne somministrano più di uno.

Altre misure comportamentali di benessere. Oltre alla gestione medica, le raccomandazioni degli operatori riguardano la preparazione di tutto ciò che occorre prima che il bendaggio sia rimosso per ridurre il tempo di esposizione delle ferite all'aria. Coinvolgere i bambini in questo processo quanto prima possibile, li aiuta a sviluppare il controllo. Si raccomanda anche che nell'ambiente la temperatura si mantenga relativamente calda. La CBT si pratica per trattare l'ansia ed il dolore associato con il bagno ed i cambi del bendaggio (vedere sopra la sezione sugli approcci psicologici).

Norme di buona prassi. Il bagno ed i cambi della fasciatura sono cause ricorrenti e del dolore e dell'ansia. La terapia si concentri su ambedue i sintomi, con approcci ambientali, psicologici e farmacologici.

Dolore del tratto gastrointestinale

Introduzione. Le complicazioni gastroenteriche sono frequenti in bambini e adulti EB con complicazioni specifiche legate ai diversi sottotipi [95-97].

Tratto gastroenterico superiore

Trattamenti topici. L'ulcerazione orale, la vescicosità e la mucosite sono le complicazioni gastroenteriche più frequenti nei pazienti EB [98]. L'ulcerazione orale, che si manifesta in tutti i tipi di EB, è più comune e problematica nei pazienti affetti da tipi gravi di questa malattia. L'ulcerazione orale, particolarmente dolorosa, determina difficoltà nell'alimentazione e nella gestione dell'igiene dentale. A prescindere dagli analgesici orali, sono disponibili i farmaci topici. Si è ricorso alla sospensione di sucralfato per prevenire e controllare le bolle orali in cinque bambini RDEB, dai 6 agli 11 anni, somministrandola quattro volte al giorno per sei mesi [99]. Nell'arco di tre settimane le bolle si sono ridotte, il dolore è diminuito in una settimana (vedere Box 5).

Box 5. Raccomandazioni per il trattamento del dolore gastroenterico

1. I trattamenti topici sono indicati per il dolore orale e perianale. (**Grado: C**)
2. La terapia deve mirare alla gestione del reflusso gastroesofageo e delle stenosi esofagee tramite trattamenti standard. (**Grado: C**)
3. La costipazione va affrontata per via nutrizionale, con idratazione ed aggiunta di fibre nella dieta, così che le feci si mantengano molli, con ammorbidenti delle feci e minimizzando la dismotilità farmaco indotta. (**Grado: C**)

Il gel polivinilpirrolidone–sodio ialuronato (Gelclair), utilizzato o come collutorio o collocato direttamente sulla lesione della bocca nei bambini, è stato usato aneddoticamente nell'EB. Una conferma secondaria si trova in due recenti riviste dove si evidenzia che il Gelclair può essere una terapia aggiuntiva in grado di ridurre le lesioni dolorose da mucosite orale nei pazienti affetti da cancro [100, 101]. Lo spray orale di gluconato di clorexidina e di cloridato di benzidamina, somministrato regolarmente nei pazienti EB nei centri di Londra con risultati positivi, non è stato studiato sistematicamente. Una conferma secondaria dell'efficacia potenziale di questo prodotto è data dal trattamento del dolore da faringite virale acuta negli adulti [102].

Reflusso gastroesofageo. I pazienti con EB sono ad alto rischio di malattia da reflusso gastroesofageo (GERD), in particolare gli infanti con EBS generalizzata, JEB ed i pazienti con RDEB grave generalizzata, suscettibili di esofagite [95]. Nei bambini affetti dalla GERD, non in grado di denunciare i sintomi dispeptici finché diventano più grandi, il pianto e il sonno disturbato sono in genere associati con questo sintomo. La gestione, che consiste nel trattamento standard dei pazienti non–EB, coinvolge il trattamento del reflusso con antiacidi, bloccanti H₂ istaminici ed inibitori della pompa protonica e, di rado con la chirurgia [103, 104] (vedere Box 5).

Stenosi esofagee. L'insorgenza della stenosi esofagea e la disfagia sono più comuni nei pazienti con RDEB grave generalizzata, a rischio cumulativo di restringimenti o stenosi che sale decisamente da 6,73% ad un anno di età fino a 94,72% all'età di 45 anni [105]. Pertanto stenosi sono riscontrabili anche in altri sottotipi dell'EB compresa la sindrome di Kindler [106]. La disfagia e il procedere rallentato del cibo attraverso il restringimento sono caratterizzati da dolore retrosternale al petto. I restringimenti esofagei, se sintomatici, richiedono trattamento mediante la dilatazione del palloncino sotto guida radioscopica con somministrazione di steroidi peri e postoperatori per ridurre il tasso di stenosi ricorrente [107–109] (vedere Box 5). I sintomi acuti reagirebbero temporaneamente al dexametasone o al budesonide nebulizzato, fondati su evidenza

aneddotica. Lo studio recente di un caso clinico tratta il ricorso alla terapia a base di budesonide viscoso orale quotidiano (soluzione nebulizzata di budesonide 0,5 mg/2 mL associata con 5 g di sucralosio e malto destrina) in due bambini RDEB con stenosi esofagee prossimali ricorrenti [110]. In ambedue i bambini si è riscontrata riduzione del tasso di stenosi e dei sintomi di disfagia.

Tratto gastroenterico inferiore

Costipazione. L'insorgenza della costipazione è stata evidenziata nel 35% dei bambini affetti da tutti i tipi di EB [95]; essa scatena dolore all'addome, sofferenza al momento della defecazione, oltre che trauma perianale. Si è descritto un caso di perforazione del colon e di morte precoce a seguito di costipazione grave nel DEB [111]. La sofferenza perianale cronica in corso di defecazione può causare ritenzione delle feci, esasperando la stipsi. L'uso di oppioidi cronici favorirebbe la scarsa motilità intestinale. Un primo intervento importante consiste nel prevenire agendo sulla dieta; comunque, per i pazienti affetti da tipi gravi di EB spesso è necessario l'uso regolare di un lassativo (vedere Box 5): il glicolo polietilene è clinicamente positivo nel trattamento della stipsi di bambini ed adulti EB, con evidenza empirica di efficacia nell'adulto [112] e in gruppi non-EB pediatrici [113].

Colite. Un sottogruppo di bambini RDEB sviluppa la colite, annunciata da dolore addominale ed altri sintomi [95, 114]. La limitazione dietetica ed i farmaci antinfiammatori come la sulfasalazina, sono stati utilizzati per il controllo della colite, ma con effetti vari [95].

Dolore perianale. La vescicazione perianale e l'ulcerazione è frequente e debilitante nei bambini e negli adulti con tipi gravi di EB. Sul piano topico, il sucralfato è risultato superiore alla vaselina nel favorire la guarigione della fistolotomia anale, riducendo il dolore da ferita [115]. La sospensione di sucralfato è stata anche prescritta per ridurre il dolore dell'ulcerazione orale e genitale nei pazienti con sindrome di Behcet [116]. Aneddoticamente il sucralfato topico associato con Cavilon (una pellicola protettiva di liquido analcolico che si asciuga rapidamente, formando sulla pelle un rivestimento traspirante trasparente che contiene hexametildisiloxano, isoctano, terpolimero acrilato, polifenilmetilsiloxano) sembra alleviare il dolore nelle lesioni perianali di alcuni pazienti EB. Il trattamento non-chirurgico è di lieve beneficio tanto per il dolore quanto per la guarigione delle ragadi anali croniche [117], con somministrazioni di diltiazem topico e di nitroglicerina seguita da chirurgia, se necessaria negli adulti [118]. Non ci sono dati circa il trattamento delle ragadi anali nei pazienti EB (vedere Box 5).

Norme di buona prassi. L'EB colpisce il tratto gastroenterale nella sua interezza. Il dolore scaturito dalle lesioni ulcerate reagisce alla terapia topica. La GERD e le stenosi esofagee presentano problemi nutrizionali e di benessere, da affrontare con prontezza, una volta individuati. È di cruciale importanza conservare le buone abitudini intestinale e ridurre le cause iatrogene della stipsi.

Dolore muscolo scheletrico

Introduzione. Le complicazioni muscolo scheletriche sono comuni, di solito dolorose per i pazienti EB. Si annoverano fra di esse la pseudosindattilia, l'osteopenia, il dolore alla schiena, le fratture ed i disturbi reumatologici occasionali e patologici.

Dolori alle articolazioni. La pseudosindattilia attacca le mani, i piedi, i gomiti ed i polsi. Le lesioni ipercheratosiche dolorose insorgono sulle piante dei piedi dei pazienti EBS. Gli approcci terapeutici occupazionali migliorano la funzione, diminuendo il dolore con un'attrezzatura adeguata, plantari ed abbigliamento particolarmente studiati. La terapia fisica ed occupazionale è di prioritaria importanza per la stimolazione della mobilità del paziente. Per i pazienti in posizione eretta, l'attenzione particolare per le calzature, le unghie, i plantari e la gestione dell'ipercheratosi sono aspetti importanti della cura del dolore [119]. In riferimento ai pazienti in programmi di mantenimento o recupero forze, mirati a prevenire o minimizzare le contratture articolari, ed a ottimizzare la mobilità, le raccomandazioni si basano sull'evidenza aneddotica (vedere Box 6). La capacità di reagire e la stimolazione delle attività migliorano l'efficacia della terapia [120]. L'intervento chirurgico ha registrato un qualche successo nell'aumentare la mobilità e nel ridurre il dolore [121]. I pazienti EB possono soffrire anche di artrite infiammatoria [122, 123]; gli esami appropriati aiutano ad individuare le cause dell'infiammazione del dolore. Poiché di solito i marcatori dell'infiammazione sono alti nei pazienti EB, da soli non sono comunque sufficienti ai fini di una diagnosi di patologia articolare.

Box 6. Raccomandazioni per il trattamento del dolore muscolo scheletrico

1. Si tratti il dolore articolare con interventi meccanici, terapia fisica, terapia cognitivo comportamentale e correzione chirurgica. (**Grado: C**)
2. L'osteoporosi va trattata per ridurre il dolore nell'EB. (**Grado: D**)
3. Il dolore alla schiena si affronta con una cura multidisciplinare standard. (**Grado: C**)

Dolori alle ossa. È ormai ben noto che l'osteopenia, l'osteoporosi e le fratture, comunemente riscontrate nei pazienti affetti da tipi gravi di EB [124–126], siano la causa del dolore alle ossa ed alle articolazioni. Le cause, multifattoriali, implicano la mobilità ridotta, la pubertà ritardata, l'esposizione limitata della pelle alla luce solare, l'apporto nutrizionale inadeguato in ragione di necessità metaboliche e d'infiammazione cronica. Quest'ultima scatena un'attività osteoclasta crescente [127, 128].

A seguito dell'osteoporosi un numero notevole di pazienti accusa fratture. L'incidenza delle fratture vertebrali nei pazienti RDEB, non nota, può essere sottostimata poiché le fratture lombo spinali e toraciche sono clinicamente asintomatiche o si presentano alla palpazione senza dolore alla schiena evidente o localizzato [125]. Pertanto, aneddoticamente alcuni pazienti denunciano dolore alla schiena: in questo caso un alto indice di sospetto deve essere considerato. Il trattamento dell'osteoporosi e del dolore annesso si fonda sul trattamento standard dell'osteoporosi nei pazienti non-EB, consistente nella vitamina D e

nell'integrazione di calcio, nell'esercizio e nel trattamento a base di bisfosfonati [129] (vedere Box 6).

Aneddoticamente, i bisfosfonati sono risultati validi nel trattamento dei pazienti con osteoporosi conclamata senza frattura. Sembra che i bisfosfonati migliorino le fratture come risulta dalle radiografie annuali, attenuando notevolmente il dolore. L'appoggio indiretto ai bifosfonati deriva dall'uso che se ne fa nei quadri clinici reumatologici ed altri pediatrici associati con osteopenia [130, 131] e per la risoluzione del dolore alla schiena [131, 132], pertanto l'efficacia specifica nei pazienti EB non è stata formalmente studiata.

Dolore alla schiena. I pazienti EB più grandi provano dolore alla schiena. Oltre ai problemi di osteopenia, sono implicate le cause biomeccaniche. Le bolle ai piedi e l'ipercheratosi dolorosa causano andatura anormale e posture compensatorie. Per di più la mobilità compromessa può essere una componente miofasciale del dolore. La gestione del dolore alla schiena comprende la cura ottimale dei piedi, la valutazione dei fattori meccanici primari e secondari, la considerazione ed il trattamento dell'osteopenia e delle fratture, la terapia fisica, gli analgesici standard e gli interventi CBT. Il trattamento del dolore alla schiena negli EB viene estrapolato dai principi basilari raccomandati in generale per tutti [133], poiché manca evidenza specifica dell'EB (vedere Box 6).

Gli NSAIDs, abitualmente praticati per il dolore alle ossa ed articolare di diversi tipi, sono indicati per questi tipi di dolore nella EB. Si faccia attenzione a monitorare gli effetti collaterali; gli inibitori ciclossigenasi-2 sono validi per quei pazienti che sperimentano un miglioramento di controllo del dolore, ma denunciano perdita crescente di sangue dalle ferite o che avvertono irritazione gastroenterale con gli NSAIDs standard. Positivo risulta l'acetaminofen, in quanto non colpisce il sanguinamento; per il dolore più grave si ricorre anche al tramadol ed agli oppioidi. Alcuni preferiscono utilizzare gli oppioidi a lunga azione con metadone, l'unico disponibile in forma liquida. Le limitazioni inerenti all'uso del metadone sono discusse nella sotto sezione sugli approcci sistemici, alle voci Pelle e Dolore da Ferita

Norme di buona prassi. Il benessere delle ossa si ottimizza con calcio e supplementi di vitamina D quanto basta, con il mantenimento massimo della mobilità, con la minimizzazione della deformità articolare infine con il monitoraggio del trattamento circa il ritardo puberale. Lo screening di routine della densità minerale ossea serve ad accertare i casi di osteopenia prima che diventino osteoporosi e fratture. Si badi di non trascurare la malattia infiammatoria alle articolazioni, in quanto il dolore ad essa conseguente risponderà alla malattia modificando la terapia. Modalità multidisciplinari di trattamento risultano positive, se rivolte al dolore alla schiena e se praticate in questo caso anche agli EB.

Dolore agli occhi. L'implicazione oftalmologica e pervasiva nell'EB [134, 135]. Il dolore agli occhi è sovente determinato da abrasioni corneali. Si è fatto ricorso a misure di sollievo quali l'evitare la luce intensa (una reazione naturale alla fotofobia risultante dal trauma), i colliri lubrificanti, gli NSAIDs ed i colliri antibiotici. È scarsa l'efficacia di questi trattamenti, riferiti alle abrasioni corneali ricorrenti di altre eziologie [136]. L'uso delle

bende oculari nei pazienti non-EB non allevia il dolore, perciò non è indicato neanche per i pazienti EB [137]. C'è una qualche evidenza che gli NSAIDs topici fungano da analgesia per le abrasioni corneali acute, traumatiche [138] (vedere Box 7).

Box 7. Raccomandazioni per il trattamento del dolore agli occhi

1. La cura, in generale di sostegno di analgesia analgesica protegge l'occhio da ulteriore danno e dalle terapie topiche. (**Grado: C**)

Norme di buona prassi. Le abrasioni corneali sono dolorose e comuni nell'EB; sono indicate la prevenzione e la cura di sostegno

Approfondimenti

Cura del dolore negli infanti EB

Introduzione. Nelle forme gravi dell'EB il dolore comincia immediatamente quindi è necessario rivolgere grande attenzione alla maggior parte delle attività di vita quotidiana. Quanto agli infanti EB, i fattori ambientali siano considerati maggiormente rispetto ai bambini più grandi; d'altra parte la cura del dolore può essere praticata servendosi di linee guida, a seconda dei tipi specifici di malessere.

Valutazione del dolore. La valutazione del dolore va compiuta per tutti i neonati ad intervalli regolari, come necessario (vedere Box 8). Si faccia uso di una scala valida del dolore neonatale, dove si contemplano le misure tanto fisiologiche quanto comportamentali. Alcuni esempi sono: i Profili del Dolore dell'Infante Prematuro (PIPP) [139, 140], la Scala di Agitazione e di Sedazione del Dolore Neonatale (N-PASS) [141], Scala del Dolore relativo al Pianto, alle Richieste di ossigeno, all'Aumento dei Segni Vitali, all'Espressione ed all'Insonnia (CRIES) [142], e la Scala del Dolore dell'Infante Neonatale (NIPS) [143]. La scala FLACC (Faccia, Gambe, Bracci, Pianto, Consolabilità) è indicata per i bambini da uno a 12 mesi [144]. L'efficacia di queste scale è stata sperimentata dagli infermieri; se adeguatamente informati, possono farne uso gli assistenti non-infermieri ed i famigliari. Il dolore va rivalutato con frequenza durante e dopo gli interventi, finchè non si consegue lo stato di benessere, in base all'associazione di una delle suddette scale con il giudizio clinico. Gli analgesici devono rispettare il grado o livello del dolore. Si noti che gli infanti, specialmente i neonati, sono a più alto rischio di compromissione respiratoria [145, 146], a causa della ridotta eliminazione di oppioidi negli infanti di età inferiore ai due mesi [147, 148]. Di conseguenza il monitoraggio clinico e cardiopolmonare è cruciale quando si prescrivono oppioidi a questi pazienti (vedere Box 8).

Box 8. Raccomandazioni per la cura del dolore dell'infante

1. Valutare i pazienti come richiesto, prima e dopo gli interventi; gli operatori sanitari utilizzino misure convalidate. (**Grado: A**)
2. Le soluzioni di saccarosio vanno prescritte per il dolore da lieve a moderato, da sole o in aggiunta. (**Grado: B**)
3. Gli analgesici standard si somministrino agli infanti ed ai pazienti più grandi, dedicando particolare attenzione al dosaggio ed al monitoraggio. (**Grado: B**)

Dolore procedurale. Come per i pazienti più grandi, anche per gli infanti EB, le procedure sono una delle maggiori fonti di dolore. La cura della ferita richiede in modo particolare l'approccio di un'èquipe multidisciplinare, per garantire il controllo del dolore costante ed ottimizzato. È provato che diversi interventi farmacologici e non sono di beneficio per gli infanti tanto prematuri quanto a termine [149]. Perciò, la gestione del dolore deve precedere tutte le procedure dolorose programmate, quali i cambi della fasciatura, il bagno e la venipuntura. La gamma di analgesici e le modalità di somministrazione sono le stesse che per i pazienti più grandi. Il saccarosio orale, unico analgesico per i piccoli infanti, può essere utilizzato da solo per il dolore lieve (p.es: dolore da vaccinazione [150]) o in combinazione con altri analgesici altrettanto quanto per gli interventi fisici ed ambientali rivolti al dolore acuto più grave [40, 151].

Bagno e cambi della fasciatura. Al fine di mantenere i livelli adeguati di umidità e di facilitare la guarigione delle ferite, la fasciatura non deve aderire, come per i pazienti più grandi, e deve essere della giusta misura. Le ferite infette richiederanno cambi più frequenti di fasciatura [57, 152]. Si raccomanda di cambiare le fasciature un arto per volta negli infanti, così da ridurre il rischio che la pelle strofini l'arto opposto e, poiché i piedi scalciano insieme, si manifestino nuove dolorose lesioni (vedere Box 8). Questo approccio riduce anche la possibilità di una diffusione batterica dalla ferita colonizzata ad un'area incontaminata [57, 78]. Quanto ai bagni, si raccomanda l'aggiunta di sale nell'acqua, come per i pazienti più grandi (vedere la sottosezione sul trattamento ambientale, alle voci Bagno e Cambi della Fasciatura).

In aggiunta agli adeguamenti ambientali, molti infanti avranno bisogno di analgesici per il bagno e per i cambi della fasciatura. Gli NSAIDs, l'acetaminofen e gli oppioidi, sono tutti utilizzati, come per i pazienti più grandi (vedere la Sezione Bagno e Cambi della Fasciatura) (vedere Box 8). Non è indicata la codeina, quando sono possibili soluzioni alternative, in quanto i neonati non sono capaci di metabolizzare il farmaco in metaboliti attivi, e le risposte cliniche sono fortemente variabili a tutte le età, dati i polimorfismi del tracciato metabolico della codeina [153, 154].

Infanti ospedalizzati gravemente malati. I neonati gravemente malati con danno tessutale profondo necessitano di ampio sostegno farmacologico, per conseguire un grado di benessere (vedere Box 8). Questi infanti abbisognano tutto il giorno di un'infusione continua di oppioidi e di un coadiuvante. Va considerato il passaggio al metadone per conseguire livelli stabili migliori (vedere la sottosezione sugli approcci sistemici alle voci Pelle e Dolore da Ferita relativamente agli avvertimenti sull'uso del metadone). Nel caso clinico di un infante con dolore grave cronico, ed eventuale prurito, il dolore è stato efficacemente controllato dal gabapentin [155]. I pazienti cui si somministrano oppioidi con frequenza richiedono una cura extra, per evitare la stipsi indotta da oppioidi e per conservare l'apporto calorico adeguato.

La chetamina orale è stata usata insieme con integrazione di oppioidi in presenza di dolore grave associato con i cambi della fasciatura [156]. Il ricorso alla chetamina solleva problemi legati all'insorgenza di conseguenze negative sullo sviluppo neurologico nei piccoli animali ai quali sono state praticate infusioni intravenose prolungate di chetamina [157]. Comunque queste conseguenze non si verificano negli infanti umani, ne con somministrazione di piccole dosi ad intervalli.

Norme di buona prassi. Gli infanti beneficiano della stessa gamma di analgesici, come i pazienti più grandi. Essi possono beneficiare unicamente di saccarosio orale per gli episodi dolorosi brevi. Il monitoraggio attento è cruciale negli infanti ai quali si somministrano sedativi. I piccoli EB ed i loro genitori traggono beneficio dal contatto fisico, come ogni altra famiglia. Gli abbracci e le coccole vanno dispensate liberamente, dedicando scrupolosa attenzione al sollevamento e alla manipolazione, al fine di prevenire nuove lesioni ed il dolore.

Cura del dolore in fin di vita

Introduzione. L'epidemiologia della morte nell'EB si differenzia a seconda del tipo [158], ma non si limita alle cause dermatologiche. I pazienti JEB grave generalizzata corrono un altissimo rischio di morte precoce per un complesso di cause [159, 160]. Le persone RDEB possono soccombere precocemente in età adulta media per molteplici cause [161–163], mentre i pazienti con tipi generalizzati di EB Simplex sono a rischio di complicazioni laringotracheali [164].

L'approccio palliativo al dolore, sperimentato dagli individui affetti da una malattia mortale, implica la sofferenza fisica, emotiva e spirituale del paziente e chiama in causa il sostegno dell'intera famiglia [165–167] (vedere Box 9). Il carcinoma cellulare squamoso, diagnosticato con frequenza nei pazienti affetti da sottotipi gravi [168], è una vera e propria sfida, caratterizzata dalla sofferenza provocata dal cancro quando è in metastasi. L'approccio alla cura del dolore secondo la scala dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per i pazienti affetti da cancro e per altre malattie permanenti raccomanda una " scala " a due gradi come supporto per la cura del dolore [169].

Box 9. Raccomandazioni per il trattamento del dolore in fin di vita

1. Valutare e gestire la sofferenza fisica emotiva e spirituale del paziente, fornendo sostegno a tutta la famiglia. (**Grado: A**)
2. In questa situazione gli oppioidi sono il cardine di una buona analgesia. Va considerata la rotazione degli oppioidi, al fine di migliorare l'analgesia e ridurre gli effetti collaterali; ci può essere bisogno di coadiuvanti. (**Grado: B**)
3. Tenere presenti i farmaci indicati per il dolore neuropatico, o qualora il dolore sia refrattario alle terapie tradizionali. (**Grado: D**)
4. Quando la terapia parenterale è obbligatoria nella fase terminale, un'opzione è rappresentata dall'infusione sottocutanea continua del farmaco. (**Grado: C**)
5. Se necessario, il farmaco da somministrare al bisogno può essere dato per via transmurale (oralmente o nasalmente), per una rapida attivazione e per evitare la via enterale. (**Grado: B**)

Oppioidi. Come preventivamente indicato in queste linee guida, gli oppioidi svolgono un ruolo nella gestione del dolore dell'EB (vedere Box 9). Ai pazienti in fase palliativa della loro malattia si somministra un oppioide orale, che è un farmaco a rilascio prolungato [170]. Gli oppioidi vanno dosati considerando il dolore e gli effetti collaterali; è differente l'approccio, perché dipende da problemi quali la tolleranza agli oppioidi ed il tasso di sviluppo di nuove manifestazioni di dolore [170]. Pertanto, se il dosaggio opportunamente aumentato degli oppioidi non risulta efficace, è importante valutare la tolleranza farmacologica, lo scarso assorbimento ed la sofferenza neuropatica. La tolleranza si affronta con la rotazione degli oppioidi per sfruttare al meglio la tolleranza crociata incompleta [171, 172]. Quanto all'assorbimento scarso, può essere richiesta la terapia parenterale (vedere sotto). In caso di sofferenza neuropatica sospetta, si tenga in considerazione il metadone, poiché esercita un'azione N-metil-D-aspartato (NMDA) antagonista associata con le proprietà μ -agoniste caratteristiche degli oppioidi standard, è di beneficio alla sofferenza neuropatica [173] e non incide sulla funzionalità renale [61], che si riduce nella fase palliativa dell'EB [87]. Pur se una recente meta-analisi non ha potuto determinare la diversa efficacia dei tipi di oppioidi per la sofferenza neuropatica, si è stabilito che l'uso a medio termine (da settimane a mesi) degli oppioidi per la sofferenza neuropatica è positivo [174]. Nella sottosezione sugli approcci sistemici si discute della prudenza nell'uso del metadone alle voci Pelle e Dolore da Ferita.

Terapie supplementari per la sofferenza neuropatica. Tanti pazienti EB sono stati trattati subito nella loro malattia con agenti supplementari come l'amitriptilina o il gabapentin, spesso con buoni risultati [87, 155]. Ambedue questi farmaci, che richiedono un certo tempo per conseguire in pieno l'effetto analgesico, di solito sono somministrati per via enterale. La chetamina, a più rapido effetto, è data oralmente [84–86, 175] o per via sottocutanea (vedere sotto). Da notare che quando la chetamina bypassa il metabolismo epatico di primo passaggio, la relativa proporzione di norchetamina viene ridotta, così il paziente avverte una maggiore sedazione, delle allucinazioni ed

un'analgia minore rispetto alla dose somministrata [175]. In riferimento alla sofferenza neuropatica nella cura terminale altre opzioni sono (vedere Box 9) gli oppioidi ed il metadone a rotazione (vedere sopra), che si combinano anche in un'infusione sottocutanea (vedere sotto).

Infusioni e problemi di somministrazione del farmaco. La somministrazione parenterale dell'analgia è necessaria nella fase palliativa, quando la capacità di assumere farmaci enterali è venuta meno o nel caso ci sia bisogno di intensificare rapidamente la terapia. Malgrado tradizionalmente si sia stati contrari alle infusioni sottocutanee continue, stante la paura di insorgenza di ulteriore vescicosità, queste infusioni risultano essere state tollerate negli ultimi giorni di vita da un paziente adulto EB [176] (vedere Box 9).

Nei pazienti non-EB con dolore da cancro la morfina via sottocutanea è efficace altrettanto quanto per via intravenosa [177]. Altre alternative, come i sistemi di somministrazione transdermici aderenti, necessitano di rimozione regolare e di sostituzione. Le iniezioni sottocutanee o intramuscolari reiterate sono molto temute dai bambini così come i tentativi per trovare l'accesso intravenoso. Alternativamente, i siti di inserimento dell'ago sottocutaneo reagiscono abbastanza bene [87, 177]. Qualora i siti sottocutanei si infiammino, un qualche beneficio si ottiene aggiungendo all'infusione una dose bassa di dexametasone [178] che, per quanto ne sappiamo, non è stata utilizzata nei bambini EB.

Farmaci per il dolore episodico intenso in fin di vita. Anche quando si è ottenuto un buon sollievo del dolore basale, la maggior parte dei pazienti abbisognano di dosi occasionali aggiuntive di analgesia. I protocolli di dosaggio aggiuntivo uniformemente efficaci non sono stati stabiliti per i bambini EB in fin di vita, malgrado si disponga di raccomandazioni generali attinte a diverse fonti internazionali [169, 179] e di dati a sostegno dell'uso di più del 20% del consumo totale quotidiano di oppioidi negli adulti con cancro [180, 181]. In generale, la somministrazione immediata di oppioidi a breve azione deve essere in misura del 10-15% circa della dose supplementare totale di oppioidi delle 24 ore precedenti. Se il dosaggio di supporto è praticato con frequenza e regolarità, il dosaggio di base dell'oppioide deve essere aumentato. Si tengano in considerazione i fattori individuali del paziente, compresi la precedente esposizione agli oppioidi, la funzione renale ed epatica, il ricorso ad un altro farmaco, e si consulti un esperto in gestione del dolore e/o nella cura palliativa. Lo stesso principio vale per gli oppioidi somministrati attraverso tutte le vie. Quando è necessaria un'attivazione molto rapida, è preferibile la somministrazione transmucosale degli oppioidi (vedere Box 9). I farmaci a base di fentanil transmucosali commercialmente reperibili sono disponibili in dosi adattate ai bambini più grandi ed agli adulti. L'evidenza appoggia l'uso del fentanil transboccale per il dolore episodico intenso nei pazienti affetti da cancro [182]. Un ulteriore beneficio del fentanil consiste nella non dipendenza dalla funzionalità renale. In alcuni centri, la morfina o la diamorfina da iniettare sono state date via bocca in un terzo circa della dose enterale standard, equivalente alla dose intravenosa, garantendo così una maggiore flessibilità di dosaggio. È importante ricordare inoltre che l'ansia estrema può confondere la percezione

o l'espressione del dolore; possono essere allora di aiuto dosi supplementari di midazolam boccale, se si ritiene che questo sia un fattore significativo. La terapia deve preoccuparsi dei sintomi specifici quando possibile, anche se non è insolita la terapia combinata. L'analgesia aggiuntiva va praticata in presenza di "agitazione" non chiara in caso di dolore non diagnosticato, quindi si tiene in considerazione il farmaco per l'agitazione o l'ansia primaria. Anche se verosimilmente ambedue le terapie suscitano un livello di sedazione a dosi più elevate, non deve essere questo lo scopo primario del trattamento.

Norme di buona prassi. La cura palliativa del dolore è parte integrante della cura dell'EB, la cui vita in molti casi è limitata. Tutti i principi di base della cura palliativa sono validi così come avviene per altre malattie allo stato terminale.

Prurito

Introduzione. Il prurito è un sintomo importante, debilitante e pernicioso per i bambini EB; scarsamente noti sono i meccanismi che ne sottendono la manifestazione [183]. Nuove promettenti conoscenze circa le origini ed i trattamenti potenziali del prurito cronico nelle cavie animali [184], nel prurito cronico umano in generale [185] e negli ustionati in via di recupero [186] potrebbero essere sfruttate a vantaggio degli EB.

Approcci non-farmacologici. I molteplici approcci ambientali e comportamentali messi a punto ed indicati per il prurito sono [183, 187]: la prevenzione della pelle asciutta (idratazione sistemica ed emollienti), la pulizia delicata della pelle asciutta-necrotica-incrostata, la prevenzione ed il trattamento dell'infezione cutanea della ferita, il mantenimento/sostegno del processo di guarigione tenendo in considerazione l'anemia e lo stato nutrizionale, la limitazione del danno cutaneo evitando le forze trasversali imposte dal grattamento (unghie corte, barriere occlusive, accarezzare piuttosto che tirare o strappare), evitare il surriscaldamento e tenere il corpo fresco (vedere Box 10). La CBT aiuta a ridurre gli abituali comportamenti di grattamento (vedere la sezione dedicata agli approcci psicologici). È importante evitare e trattare le cause secondarie, se ce ne sono, quali i farmaci, i fattori ambientali del prurito, le co-morbilità latenti. Il prurito indotto da oppioidi è un problema ed insieme un effetto collaterale difficile da bilanciare con l'analgesia richiesta; risulta di beneficio la rotazione degli oppioidi.

Box 10. Raccomandazioni per il trattamento del prurito

1. Intervenire sull'ambiente e sul comportamento per controllare il prurito. (**Grado: C**)
2. Sono indicati gli antistaminici, scelti in base all'opportunità degli effetti sedativi. (**Grado: D**)
3. Per il trattamento del prurito vanno tenuti in grande considerazione il gabapentin, il pregabalin, la TCA, gli inibitori del riassorbimento serotonina norepinefrina (SNRIs) ed altri agenti antipruritici non-tradizionali. (**Grado: C**)

Terapie farmacologiche. Le terapie farmacologiche comprendono i farmaci antistaminici tradizionali orali (vedere Box 10). Alcuni pazienti preferiscono i farmaci sedativi al momento di coricarsi (p.es: la difenidramina, l'idrossizina, la clorfeniramina) altri invece i farmaci non-sedativi durante il giorno (p.es: la cetirizina, la loratadina e la fexofenadina). L'efficacia è variabile e le indicazioni si fondano sull'esperienza aneddotica, poiché non c'è grande evidenza in riferimento all'EB e ad altre condizioni dermatologiche. I farmaci ad azione centrale, come il gabapentin ed il pregabalin, convalidati dalla letteratura per ustionati [186, 188, 189] sono raccomandati nell'EB. Si è ricorso con successo a tanti di questi farmaci per la sofferenza neuropatica (vedere la sottosezione sulle terapie supplementari per la sofferenza neuropatica alla voce Dolore in Fin di Vita). Gli antidepressivi con inibitori del riassorbimento della nortriptilina sono stati utilizzati per diverse condizioni pruritiche con una qualche efficacia, insieme con mirtazapina [190–193]. In un caso singolo di EB distrofica dominante si è utilizzata ciclosporina in dose bassa, per ridurre il prurito generalizzato [185, 194]. Un successo aneddotico è stato riferito con l'ondansetron nell'EB; tuttavia pur se lo si è conseguito anche per il prurito da ittero colestatico, i trials di controllo non ne hanno confermato l'efficacia [195]. Proposte analoghe sono state formulate per il prurito uremico [196, 197], raccomandando di tenere in considerazione l'ondansetron, malgrado siano necessari nell'EB i trials clinici.

Altri farmaci che conseguono un successo clinico sporadico nel trattamento del prurito nell'EB sono: la ciproeptadina, gli inibitori selettivi riattivatori della serotonina (SSRIs; fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina) [193], gli antidepressivi triciclici (doxepin, amitriptilina, nortriptilina) [192]; gli oppioidi antagonisti (naloxone, naltrexone), gli agonisti kappa recettori (butorfanolo, dextrometorfan, nalbufina), altri antagonisti recettori 5-HT₃ (granisetron, dolasetron), agenti antipsicotici (olanzapina, pimozide) ed i cannabinoidi. Questi agenti e l'aprepitant NK-1 recettore antagonista potrebbe essere positivo in certi sottogruppi di pazienti, pur se non c'è evidenza di una terapia guida [198], per cui i medici sono spinti a praticare le summenzionate terapie, fondate sulla risposta del paziente ai farmaci precedenti, alle potenziali interazioni fra la lista dei farmaci del paziente e la disponibilità del medicinale (vedere Box 10).

È prassi comune utilizzare simultaneamente farmaci di diverse classi somministrando a rotazione gli agenti della stessa classe, in base all'osservazione che un particolare farmaco può essere più efficace dopo una sospensione ad intermittenza.

Norme di buona prassi. Disponiamo di terapie farmacologiche, ambientali e cognitive comportamentali combinate per il trattamento del prurito sofferto dall'EB, che è un grave sintomo dell'affezione.

Conclusioni

Queste linee guida sono un primo tentativo di definire la gestione del dolore per i pazienti EB, sulla base di dati esistenti. Pur se le linee guida sono state messe a punto secondo un rigoroso processo valutativo fondato sulle attuali evidenze, l'uso clinico delle raccomandazioni presenta dei limiti. Le due ampie aree di interesse investono i limiti pratici di esecuzione ed il livello di evidenza disponibile. Nelle Tabella 5 e 6 si individuano i problemi dell'esecuzione delle linee guida e le aree di raccomandazioni generali per la ricerca, al fine di rafforzare il livello dell'evidenza.

Tabella 5 Difficoltà di esecuzione

1. Disponibilità di risorse (p.es: farmaci ed attrezzature)
 2. Restrizioni legali e sociali in riferimento all'uso dei diversi farmaci e terapie
 3. Distribuzione limitata ed irregolare delle conoscenze e delle competenze
 4. Divulgazione internazionale delle linee guida e delle informazioni sull'EB per gli operatori locali e per le famiglie (compresa la traduzione e l'accesso ai media della stampa ed informatici)
-

Tabella 6 Aree di ricerca

Approcci psicologici ed integrativi:

1. Testare l'efficacia degli interventi cognitivo comportamentali comprovati per la gestione del dolore acuto e cronico nell'EB
2. Definire misure di valutazione specifiche del dolore nell'EB per il dolore tanto acuto quanto cronico
3. Considerare l'efficacia della terapia cognitivo comportamentale per il prurito sofferto dagli EB
4. Valutare il ruolo delle tecniche di Medicina Integrativa per gli EB

Dolore acuto:

1. Migliorare l'equilibrio fra l'analgesia e gli effetti collaterali specifici dell'EB (p.es: il prurito).
2. Determinare il trattamento ottimale del dolore prodotto dall'ago.
3. Definire il ruolo della chetamina e di altri agenti non-oppioidi.

Dolore cronico e ricorrente:

1. Valutare le terapie topiche, compresi gli oppioidi, gli anestetici locali e gli NSAIDs.
2. Determinare gli interventi ambientali ottimali per il bagno ed i cambi della fasciatura, additivi inclusi (sale, candeggina, farina d'avena).
3. Definire le terapie ottimali del dolore perianale.
4. Chiarire il ruolo dell'esame della densità ossea per prevenire il dolore alle ossa e le fratture.
5. Determinare il ruolo degli NSAIDs topici nel trattamento del dolore da abrasione corneale.
6. Studiare il ruolo dei diversi interventi fisici e terapeutici occupazionali per il dolore articolare, osseo ed alla schiena.

Infanti:

1. Servirsi delle scale d'osservazione del dolore con gli infanti fasciati.
2. Determinare la sicurezza ed il dosaggio di farmaci supplementari come il gabapentin e gli agenti topici.

Prurito:

1. Stabilire i meccanismi del prurito nell'EB, quindi il trattamento efficace.
2. Perfezionare la gestione del prurito esacerbato dagli oppioidi.

Fin di vita:

1. Integrare nel modo migliore la cura palliativa in quella globale dei pazienti EB, prima che la vita finisca.
2. Trovare i trattamenti ottimali per il dolore in fin di vita.

Questa lista rappresenta le ampie categorie che possono trarre beneficio dagli studi dedicati ai pazienti EB

File aggiuntivo

File aggiuntivo 1: gli articoli specifici sull'EB, che sono stati esclusi, non accettati per la messa a punto delle raccomandazioni.

Abbreviazioni

CBT: tecniche e terapia cognitivo comportamentale; CHEOPS: Scala del Dolore dell'Ospedale Pediatrico dell'Ontario Orientale; CRIES: Scala del Dolore relativa al Pianto, alle Richieste di ossigeno, all'Aumento dei segni vitali, all'Espressione ed all'Insonnia; DDEB: epidermolisi bollosa distrofica dominante; DEB: epidermolisi bollosa distrofica (dominante e recessiva); EB: epidermolisi bollosa; EBS : epidermolisi bollosa simplex (basale e soprabasale); FLACC: Scala del Dolore Faccia, Gambe, Braccia, Pianto, Consolabilità; GERD: malattia da reflusso gastroesofageo; JEB: epidermolisi bollosa giunzionale (generalizzata e localizzata); NIPS: Scala del Dolore nell'Infante Neonatale; NMDA: N-Metil-d-aspartato; NSAIDs: farmaci anti-infiammatori non-steroidi; N-PASS: Scala di Agitazione e di Sedazione del Dolore Neonatale; PCA: analgesia controllata dai pazienti; PIPP: Profili del Dolore dell'Infante Prematuro; RDEB: epidermolisi bollosa distrofica recessiva.

Conflitti di interesse

Gli autori dichiarano di non aver conflitti di interesse.

Contributi degli autori

Questo studio è stato iniziato e condotto dal KRG con partecipazione attiva di tutti gli autori. JG, EH, CL, ALJ, AEM, LGM e DSL hanno contribuito alla revisione dei lavori ed alla stesura delle raccomandazioni o linee guida (per i particolari vedere il testo). Il DSL ha messo a punto l'analisi di evidenza sistematica, fornendo sostegno metodologico ed orientamento. Ci si è avvalsi, fin da principio, della spinta clinica multidisciplinare e di quella dei pazienti e delle famiglie (vedere i ringraziamenti, sotto). Alla riunione finale (vedere il testo) si è stati presenti di persona o via Skype da KRG, ALJ, EH, JG, CL, LGM e BK (vedere i ringraziamenti). Tutti gli autori, dopo lettura, hanno dato la loro approvazione alla redazione finale.

Ringraziamenti

Lo studio dedicato a queste linee guida è stato sponsorizzato da una piccola sovvenzione della DEBRA USA, così da coprire le spese di viaggio, di alloggio e di preparazione alla riunione conclusiva, che ha avuto luogo il 4 ed il 5 maggio del 2012 in Cincinnati, Ohio, USA. I seguenti membri del comitato originario di studio delle linee guida hanno contribuito all'iniziale definizione dei contenuti ed delle raccomandazioni: Beverly Inge Walti, Kara Malcolm, Teresa Mingrone, and Stacy Shipley.

Si manifesta particolare gratitudine nei confronti dei seguenti Revisori Clinici: Anna L. Bruckner, MD, Elizabeth Ely, RN, PhD, Kim Hazelbaker, RN, Barbara Hoggart, MD, Richard F. Howard, BSc, FRCA, Anne Lucky, MD, Geraldine Mancuso-Kelly, RN, Elena Pope, MD, Susan Rowe, RN, Alexandra Szabova, MD, Jean Whalen, RN. Caldi ringraziamenti vanno ai seguenti Revisori della Famiglia e del Paziente: Patsy DiGiovanna, Michelle Starkey, Natasha Starkey e *Brett Kopelan (*ha partecipato alla riunione finale).

Speciali ringraziamenti ad Andrea Ayers (administrative assistant to KRG), Brett Kopelin (DEBRA USA), Francis Palisson (DEBRA Chile) and Avril Keenan (DEBRA Ireland) per il loro sostegno.

Particolari riferiti all'autore

1Pain Management Center, Department of Anesthesiology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA. 2Lucille Packard Children's Hospital, Department of Anesthesia (by courtesy, Pediatrics), Stanford University, Stanford, California, USA. 3Helen and Douglas Hospices, Oxford and John Radcliffe Hospital, Oxford, USA. 4University of Southampton, Southampton, UK. 5Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, London, UK. 6Pain Management Center and Division of Behavioral Medicine and Clinical Psychology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA. 7National Paediatric Epidermolysis Bullosa Centre, Great Ormond Street Hospital NHS Foundation Trust, London, UK. 8Department of Anesthesiology and Critical Care, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, USA. 9James M. Anderson Center for Health Systems Excellence, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA.

Studio ricevuto il 19 Dicembre 2013, accettato il 9 Settembre 2014, pubblicato online il 9 Ottobre 2014

Riferimenti

1. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C: Assessment of mobility, activities, and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol* 2004, 29:122–127.
2. Tabolli S, Sampogna F, Di Pietro C, Paradisi A, Uras C, Zotti P, Castiglia D, Zambruno G, Abeni D: Quality of life in patients with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2009, 161:869–877.
3. Margari F, Lecce PA, Santamato W, Ventura P, Sportelli N, Annicchiarico G, Bonifazi E: Psychiatric symptoms and quality of life in patients affected by epidermolysis bullosa. *J Clin Psychol Med Settings* 2010, 17:333–339.

4. Van Scheppingen C, Lettinga AT, Duipmans JC, Maathius CG, Jonkman MF: Main problems experienced by children with Epidermolysis Bullosa: a qualitative study with semi-structured interviews. *Acta Derm Venerol* 2008, 88:143–150.
5. Fine J, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, Heagerty A, Hintner H, Hovnanian A, Jonkman MF, Leigh I, Marinkovich P, Martinez AE, McGrath JA, Mellerio JE, Moss C, Murrell DF, Shimizu H, Uitto J, Woodley D, Zambruno G: Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2014, 70:1103–1126.
6. Debra International [<http://www.debra-international.org/homepage.html>]
7. Clark E, Burkett K, Stanko-Lopp D: Let Evidence Guide Every New Decision (LEGEND): an evidence evaluation system for point-of-care clinicians and guideline development teams. *J Eval Clin Pract* 2009, 15:1054–1060.
8. Cincinnati Children's Hospital Medical Center: LEGEND documents. 2013. <http://www.cincinnatichildrens.org/service/j/anderson-center/evidencebased-care/legend/>.
9. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW: Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy* 2009, 64:669–677.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, GRADE Working Group: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008, 336:924–926.
11. Debra International pain management guidelines page [<http://www.debra-international.org/med-professionals/best-clinical-practice-guidelinesbcpg/pain-management.html>]
12. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC: The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull* 2007, 133:581–624.
13. Gerik SM: Pain management in children: developmental considerations and mind-body therapies. *South Med J* 2005, 98:295–302.
14. Green JP, Barabasz AF, Barrett D, Montgomery GH: Forging ahead: the 2003 APA Division 30 definition of hypnosis. *Int J Clin Exp Hypn* 2005, 53:259–264.
15. Palermo TM, Chambers CT: Parent and family factors in pediatric chronic pain and disability: an integrative approach. *Pain* 2005, 119:1–4.
16. Eccleston C, Palermo TM, Williams AC, Lewandowski A, Morely S: Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 2, CD003968.
17. Palermo TM, Eccleston C, Lewandowski AS, Williams AC, Morley S: Randomized controlled trials of psychological therapies for management of chronic pain in children and adolescents: an updated meta-analytic review. *Pain* 2010, 148:387–397.
18. Kashikar-Zuck S, Swain NF, Jones BA, Graham TB: Efficacy of cognitivebehavioral intervention for juvenile primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2005, 32:1594–1602.
19. Eccleston C, Williams AC, Morley S: Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 2, CD007407.
20. Richardson J, Smith JE, McCall G, Pilkington K: Hypnosis for procedure-related pain and distress in pediatric cancer patients: a systematic review of effectiveness and methodology related to hypnosis interventions. *J Pain Symptom Manage* 2006, 31:70–84.
21. Uman LS, Chambers CT, McGrath PJ, Kisely S: Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 4, CD005179.
22. Chambers CT, Taddio A, Uman LS, McMurtry CM, HELPinKIDS Team: Psychological interventions for reducing pain and distress during routine childhood immunizations: a systematic review. *Clin Ther* 2009, 31:S77–S103.
23. Kleiber C, Harper DC: Effects of distraction on children's pain and distress during medical procedures: a meta-analysis. *Nurs Res* 1999, 48:44–49.
24. Lioffi C, White P, Hatira P: A randomized clinical trial of a brief hypnosis intervention to control venepuncture-related pain of paediatric cancer patients. *Pain* 2009, 142:255–263.
25. Malloy KM, Milling LS: The effectiveness of virtual reality distraction for pain
26. Hanson MD, Gauld M, Wathen CN, Macmillan HL: Nonpharmacological interventions for acute wound care distress in pediatric patients with burn injury: a systematic review. *J Burn Care Res* 2008, 29:730–741.
27. Lioffi C, Franck L: Psychological interventions for acute pediatric pain. In *Clinical Pain Management Acute Pain*. Edited by Macintyre P, Rowbotham D, Walker S. London: Hodder Arnold; 2008:308–323.
28. Hagermark O, Wahlgren C: Treatment of itch. *Semin Dermatol* 1995, 14:320–325.
29. Chida Y, Steptoe A, Hiraoka N, Sudo N, Kubo C: The effects of psychological intervention on atopic dermatitis. A systematic review and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2007, 144:1–9.
30. Azrin NH, Nunn RG: Habit-reversal: a method of eliminating nervous habits and tics. *Behav Res Ther* 1973, 11:619–628.

31. Rosenbaum MS, Ayllon T: The behavioral treatment of neurodermatitis through habit-reversal. *Behav Res Ther* 1981, 19:313–318.
32. Ehlers A, Stangier U, Gieler U: Treatment of atopic dermatitis: a comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention. *J Consult Clin Psychol* 1995, 63:624–635.
33. Hopton A, MacPherson H: Acupuncture for chronic pain: is acupuncture more than an effective placebo? A systematic review of pooled data from meta-analyses. *Pain Pract* 2010, 10:94–102.
34. Cepeda MS, Carr DB, Lau J, Alvarez H: Music for pain relief. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 2, CD004843.
35. Bussing A, Ostermann T, Ludtke R, Michalsen A: Effects of yoga interventions on pain and pain-associated disability: a meta-analysis. *J Pain* 2012, 13:1–9.
36. Cordier W, Steenkamp V: Herbal remedies affecting coagulation: a review. *Pharm Biol* 2012, 50:443–452.
37. Kashikar-Zuck S, Lynch AM: Psychological interventions for chronic pain. In *Pain in Children: A Practical Guide for Primary Care*. Edited by Walco GA, Goldschneider KR. Totowa, NJ: Humana Press; 2008:145–152.
38. Power N, Lioffi C, Franck L: Helping parents to help their child with procedural and everyday pain: practical, evidence-based advice. *J Spec Pediatr Nurs* 2007, 12:203–209.
39. von Baeyer CL, Spagrud LJ: Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. *Pain* 2007, 127:140–150.
40. Stinson JN, Kavanagh T, Yamada J, Gill N, Stevens B: Systematic review of the psychometric properties, interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents. *Pain* 2006, 125:143–157.
41. Goldschneider K, Lucky AW, Mellerio JE, Palisson F, del Carmen Viñuela Miranda M, Azizkhan RG: Perioperative care of patients with epidermolysis bullosa: proceedings of the 5th international symposium on epidermolysis bullosa, Santiago Chile, December 4–6, 2008. *Pediatr Anaesth* 2010, 20:797–804.
42. Goldschneider KR, Lucky AW: Pain management in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010, 28:273–282.
43. Steffel J, Luscher TF, Ruschitzka F, Tanner FC: Cyclooxygenase-2 inhibition and coagulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006, 47:S15–S20.
44. Herod J, Denyer J, Goldman A, Howard R: Epidermolysis bullosa in children: pathophysiology, anaesthesia and pain management. *Paediatr Anaesth* 2002, 12:388–397.
45. Manjushree R, Lahiri A, Ghosh BR, Laha A, Handa K: Intranasal fentanyl provides adequate postoperative analgesia in pediatric patients. *Can J Anaesth* 2002, 49:190–193.
46. Borland M, Jacobs I, King B, O'Brien D: A randomized controlled trial comparing intranasal fentanyl to intravenous morphine for managing acute pain in children in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2007, 49:335–340.
47. Desjardins PJ, Norris LH, Cooper SA, Reynolds DC: Analgesic efficacy of intranasal butorphanol (Stadol NS) in the treatment of pain after dental impaction surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2000, 58:19–26.
48. Kelly RE: Regional anesthesia in children with epidermolysis bullosa dystrophica. *Anesthesiology* 1988, 68:469.
49. Sopchak AM, Thomas PS, Clark WR: Regional anesthesia in a patient with epidermolysis bullosa. *Reg Anesth* 1993, 18:132–134.
50. Yee LL, Gunter JB, Manley CB: Caudal epidural anesthesia in an infant with epidermolysis bullosa. *Anesthesiology* 1989, 70:149–151.
51. Diwan R, Vas L, Shah T, Raghavendran S, Ponde V: Continuous axillary block for upper limb surgery in a patient with epidermolysis bullosa simplex. *Paediatr Anaesth* 2001, 11:603–606.
52. Englbrecht JS, Langer M, Hahnenkamp K, Ellger B: Ultrasound-guided axillary plexus block in a child with dystrophic epidermolysis bullosa. *Anaesth Intensive Care* 2010, 38:1101–1105.
53. Doi S, Horimoto Y: Subcutaneous tunnelling of an epidural catheter in a child with epidermolysis bullosa. *Acta Anaesth Scand* 2006, 50:394–395.
54. Viscusi ER, Martin G, Hartrick CT, Singla N, Manvelian G, EREM Study Group: Forty-eight hours of postoperative pain relief after total hip arthroplasty with a novel, extended-release epidural morphine formulation. *Anesthesiology* 2005, 102:1014–1022.
55. Mhuirheartaigh RJ, Moore RA, McQuay HJ: Analysis of individual patient data from clinical trials: epidural morphine for postoperative pain. *Br J Anaesth* 2009, 103:874–881.
56. Hartrick CT, Hartrick KA: Extended-release epidural morphine (DepoDur): review and safety analysis. *Expert Rev Neurother* 2008, 8:1641–1648.
57. Denyer JE: Wound management for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010, 28:257–264.
58. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, Donovan MI, Fishbain DA, Foley KM, Fudin J, Gilson AM, Kelter A, Mauskop A, O'Connor PG, Passik SD, Pasternak GW, Portenoy RK, Rich BA,

- Roberts RG, Todd KH, Miaskowski C, American Pain Society-American Academy of Pain Medicine Opioids Guidelines Panel: Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009, 10:113–130.
59. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, Schoelles KM: Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 1, CD006605.
60. Katz N, Mazer NA: The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009, 25:170–175.
61. Davies D, Vlaming D, Haines C: Methadone analgesia for children with advanced cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008, 51:393–397.
62. Huh B, Park CH: Retrospective analysis of low-dose methadone and QTc prolongation in chronic pain patients. *Korean J Anesthesiol* 2010, 58:338–343.
63. Cruciani RA: Methadone: to ECG or not to ECG...That is still the question. *J Pain Symptom Manage* 2008, 36:545–552.
64. Martin JA, Campbell A, Killip T, Kotz M, Krantz MJ, Kreek MJ, McCarroll BA, Mehta D, Payte JT, Stimmel B, Taylor T, Haigney MC, Wilford BB, Substance Abuse and Mental Health Services Administration: QT interval screening in methadone maintenance treatment: report of a SAMHSA expert panel. *J Addict Dis* 2011, 30:283–306.
65. Nicholson AB: Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 4, CD003971.
66. Camilleri M: Opioid-induced constipation: challenges and therapeutic opportunities. *Am J Gastroenterol* 2011, 106:835–842.
67. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ: Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 3, CD007938.
68. Chiu YK, Prendiville JS, Bennett SM, Montgomery CJ, Oberlander TF: Pain management of junctional epidermolysis bullosa in an 11-year-old boy. *Pediatr Dermatol* 1999, 16:465–468.
69. Gray P, Williams B, Cramond T: Successful use of gabapentin in acute pain management following burn injury: a case series. *Pain Med* 2008, 9:371–376.
70. Lara-Corrales I, Mellerio JE, Martinez AE, Green A, Lucky AW, Azizkhan RG, Murrell DF, Agero AL, Kantor PF, Pope E: Dilated cardiomyopathy in epidermolysis bullosa: a retrospective, multicenter study. *Pediatr Dermatol* 2010, 27:238–243.
71. Taibjee SM, Ramani P, Brown R, Moss C: Lethal cardiomyopathy in epidermolysis bullosa associated with amitriptyline. *Arch Dis Child* 2005, 90:871–872.
72. Twillman RK, Long TD, Cathers TA, Mueller DW: Treatment of painful skin ulcers with topical opioids. *J Pain Symptom Manage* 1999, 17:288–292.
73. LeBon B, Zeppetella G, Higginson IJ: Effectiveness of topical administration of opioids in palliative care: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2009, 37:913–917.
74. Watterson G, Howard R, Goldman A: Peripheral opioids in inflammatory pain. *Arch Dis Child* 2004, 89:679–681.
75. Than MP, Smith RA, Cassidy S, Kelly R, Marsh C, Maderal A, Kirsner RS: Use of a keratin-based hydrogel in the management of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol Treat* 2013, 24:290–291.
76. Lander JA, Weltman BJ, So SS: EMLA and amethocaine for reduction of children's pain associated with needle insertion. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3, CD004236. Goldschneider et al. BMC Medicine 2014, 12:178 Page 20 of 23 <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/178>
77. Cepeda MS, Tzortzopoulou A, Thackrey M, Hudcova J, Arora Gandhi P, Schumann R: Adjusting the pH of lidocaine for reducing pain on injection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 12, CD006581.
78. Arbuckle HA: Bathing for individuals with Epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010, 28:265–266.
79. Cerio R, Dohil M, Jeanine D, Magina S, Mahé E, Stratigos AJ: Mechanism of action and clinical benefits of colloidal oatmeal for dermatologic practice. *J Drugs Dermatol* 2010, 9:1116–1120.
80. Peterson B, Berman S, Arbuckle A: The effectiveness of saltwater baths in the treatment of patients with epidermolysis bullosa. Poster presented at the 37th Annual Meeting of the Society of Pediatric Dermatology, Baltimore July 7–10, 2011.
81. Wolfe TR, Braude DA: Intranasal medication delivery for children: a brief review and update. *Pediatrics* 2010, 126:532–537.
82. Ezike HA, Odiakosa MC: Oral ketamine for wound care procedures in adult patients with burns. *South Afr J Anaesth Analg* 2011, 17:242–248.
83. Humphries Y, Melson M, Gore D: Superiority of oral ketamine as an analgesic and sedative for wound care procedures in the pediatric patient with burns. *J Burn Care Rehabil* 1997, 18:34–36.
84. Blonk MI, Koder BG, van den Bemt PM, Huygen FJ: Use of oral ketamine in chronic pain management: a review. *Eur J Pain* 2010, 14:466–472.
85. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA: Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 11, CD003351.

86. Ugur F, Gulcu N, Boyaci A: Oral ketamine for pain relief in a child with abdominal malignancy. *Pain Med* 2009, 10:120–121.
87. Watterson G, Denyer J, Hain R: Skin Symptoms. In *Oxford Textbook of Palliative Care for Children*. Edited by Goldman A, Hain R, Liben S. Oxford, UK: Oxford University Press; 2005:448–459.
88. Burton JH, Auble TE, Fuchs SM: Effectiveness of 50% nitrous oxide/50% oxygen during laceration repair in children. *Acad Emerg Med* 1998, 5:112–117.
89. Rowland AS, Baird DD, Shore DL, Weinberg CR, Savitz DA, Wilcox AJ: Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *Am J Epidemiol* 1995, 141:531–538.
90. Nunn JF, Chanarin I, Tanner AG, Owen ER: Megaloblastic bone marrow changes after repeated nitrous oxide anaesthesia. Reversal with folic acid. *Br J Anaesth* 1986, 58:1469–1470.
91. Sanders RD, Weimann J, Maze M: Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology* 2008, 109:707–722.
92. Lourenço-Matharu L, Ashley PF, Furness S: Sedation of children undergoing dental treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 3, CD003877.
93. Tyagi P, Dixit U, Tyagi S, Jain A: Sedative effects of oral midazolam, intravenous midazolam and oral diazepam. *J Clin Pediatr Dent* 2012, 36:383–388.
94. Patterson DR, Ptacek JT, Carrouger GJ, Sharar SR: Lorazepam as an adjunct to opioid analgesics in the treatment of burn pain. *Pain* 1997, 72:367–374.
95. Freeman EB, Köglmeier J, Martinez AE, Mellerio JE, Haynes L, Sebire NJ, Lindley KJ, Shah N: Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. *Br J Dermatol* 2008, 158:1308–1314.
96. Fine JD, Mellerio JE: Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol* 2009, 61:367–384.
97. Travis SP, McGrath JA, Turnbull AJ, Schofield OM, Chan O, O'Connor AF, Mayou B, Eady RA, Thompson RP: Oral and gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa. *Lancet* 1992, 340:1505–1506.
98. Ergun GA, Lin AN, Dannenberg AJ, Carter DM: Gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa. A study of 101 patients. *Medicine* 1992, 71:121–127.
99. Marini I, Vecchiet F: Sucralfate: a help during oral management in patients with epidermolysis bullosa. *J Periodontol* 2001, 72:691–695.
100. Buchsel PC: Gelclair oral gel. *Clin J Oncol Nurs* 2003, 7:109–110.
101. Buchsel PC: Polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair): a bioadherent oral gel for the treatment of oral mucositis and other painful oral lesions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008, 4:1449–1454.
102. Cingi C, Songu M, Ural A, Yildirim M, Erdogmus N, Bal C: Effects of chlorhexidine/benzylamine mouth spray on pain and quality of life in acute viral pharyngitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Ear Nose Throat J* 2010, 89:546–549.
103. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, Sondheimer J, Staiano A, Thomson M, Veereman-Wauters G, Wenzl TG, North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition: Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009, 49:498–547.
104. Nwokediuko SC: Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease: a review. *ISRN Gastroenterol* 2012, 2012:391631.
105. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C: Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008, 46:147–158.
106. Lai-Cheong JE, McGrath JA: What is Kindler syndrome? *Skinmed* 2011, 9:145–146.
107. Azizkhan RG, Stehr W, Cohen AP, Wittkugel E, Farrell MK, Lucky AW, Hammelman BD, Johnson ND, Racadio JM: Esophageal strictures in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: an 11-year experience with fluoroscopically guided balloon dilatation. *J Pediatr Surg* 2006, 41:55–60.
108. Anderson SH, Meenan J, Williams KN, Eady RA, Prinja H, Chappiti U, Doig L, Thompson RP: Efficacy and safety of endoscopic dilation of esophageal strictures in epidermolysis bullosa. *Gastrointest Endosc* 2004, 59:28–32.
109. Mortell AE, Azizkhan RG: Epidermolysis bullosa: management of esophageal strictures and enteric access by gastrostomy. *Dermatol Clin* 2010, 28:311–318.
110. Dohil R, Aceves SS, Dohil MA: Oral viscous budesonide therapy in children with epidermolysis bullosa and proximal esophageal strictures. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011, 52:776–777.

111. Hsieh CH, Huang CJ, Lin GT: Death from colonic disease in epidermolysis bullosa dystrophica. *BMC Dermatol* 2006, 6:2.
112. Belsey JD, Geraint M, Dixon TA: Systematic review and meta analysis: polyethylene glycol in adults with non-organic constipation. *Int J Clin Pract* 2010, 64:944–955.
113. Hanson S, Bansal N: The clinical effectiveness of Movicol in children with severe constipation: an outcome audit. *Paediatr Nurs* 2006, 18:24–28.
114. Shah N, Freeman E, Martinez A, Mellerio J, Smith VV, Lindley KJ, Sebire NJ: Histopathological features of gastrointestinal mucosal biopsy specimens in children with epidermolysis bullosa. *J Clin Pathol* 2007, 60:843–844.
115. Gupta PJ, Heda PS, Shrirao SA, Kalaskar SS: Topical sucralfate treatment of anal fistulotomy wounds: a randomized placebo-controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2011, 54:699–704.
116. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E: The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol* 1999, 135:529–532.
117. Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A: Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 2, CD003431.
118. Poh A, Tan KY, Seow-Choen F: Innovations in chronic anal fissure treatment: a systematic review. *World J Gastrointest Surg* 2010, 27:231–241.
119. Khan MT: Podiatric management in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010, 28:325–333.
120. Thastum M, Herlin T, Zachariae R: Relationship of pain-coping strategies and pain-specific beliefs to pain experience in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005, 53:178–184.
121. Terrill PJ, Mayou BJ, McKee PH, Eady RA: The surgical management of dystrophic epidermolysis bullosa (excluding the hand). *Br J Plast Surg* 1992, 45:426–434.
122. Maritsi D, Martinez AE, Mellerio JE, Eleftheriou D, Pilkington CA: An unusual case of epidermolysis bullosa complicated by persistent oligoarticular juvenile idiopathic arthritis; lessons to be learned. *Pediatr Rheumatol Online J* 2011, 9:13.
123. Gubinelli E, Angelo C, Pacifico V: A case of dystrophic epidermolysis bullosa improved with etanercept for concomitant psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol* 2010, 11:53–54.
124. Fewtrell MS, Allgrove J, Gordon I, Brain C, Atherton D, Harper J, Mellerio JE, Martinez AE: Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2006, 154:959–962.
125. Martinez AE, Mellerio JE: Osteopenia and osteoporosis in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010, 28:353–355.
126. Bruckner AL, Bedocs LA, Keiser E, Tang JY, Doernbrack C, Arbuckle HA, Berman S, Kent K, Bachrach LK: Correlates of low bone mass in children Goldschneider et al. *BMC Medicine* 2014, 12:178 Page 21 of 23 <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/178> with generalized forms of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2011, 65:1001–1009.
127. Lacativa PG, Farias ML: Osteoporosis and inflammation. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010, 54:123–132.
128. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I: Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut* 2008, 57:684–694.
129. Levis S, Theodore G: Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: update of the 2007 report. *J Manag Care Pharm* 2012, 18:S1–15. discussion S13.
130. Noguera A, Ros JB, Pavía C, Alcover E, Valls C, Villaronga M, González E: Bisphosphonates, a new treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003, 16:529–536.
131. Gandrud LM, Cheung JC, Daniels MW, Bachrach LK: Low-dose intravenous pamidronate reduces fractures in childhood osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003, 16:887–892.
132. Falcini F, Trapani S, Ermini M, Brandi ML: Intravenous administration of alendronate counteracts the in vivo effects of glucocorticoids on bone remodeling. *Calcif Tissue Int* 1996, 58:166–169.
133. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT Jr, Shekelle P, Owens DK, Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians, American College of Physicians, American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel: Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007, 147:478–491.
134. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, Deleoz J, Devries DT, Suchindran C: Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Am J Ophthalmol* 2004, 138:254–262.
135. Figueira EC, Murrell DF, Coroneo MT: Ophthalmic involvement in inherited epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010, 28:143–152.
136. Watson SL, Lee MH, Barker NH: Interventions for recurrent corneal erosions. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 9, CD001861.

137. Turner A, Rabiou M: Patching for corneal abrasion. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 2, CD004764.
138. Calder LA, Balasubramanian S, Fergusson D: Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for corneal abrasions: meta-analysis of randomized trials. *Acad Emerg Med* 2005, 12:467–473.
139. Gibbins S, Stevens BJ, Yamada J, Dionne K, Campbell-Yeo M, Lee G, Caddell K, Johnston C, Taddio A: Validation of the Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R). *Early Hum Dev* 2014, 90:189–193.
140. Stevens BJ, Gibbins S, Yamada J, Dionne K, Lee G, Johnston C, Taddio A: The Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R): initial validation and feasibility. *Clin J Pain* 2014, 2014:238–243.
141. Hummel P, Puchalski M, Creech SD, Weiss MG: Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol* 2008, 28:55–60.
142. Krechel SW, Bildner J: CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth* 1995, 5:53–61.
143. Lawrence J, Alcock D, McGrath P, Kay J, MacMurray SB, Dulberg C: The development of a tool to assess neonatal pain. *Neonatal Netw* 1993, 12:59–66.
144. Manworren RC, Hynan LS: Clinical validation of FLACC: preverbal patient pain scale. *Pediatr Nurs* 2003, 29:140–146.
145. Gill AM, Cousins A, Nunn AJ, Choonara IA: Opiate-induced respiratory depression in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 1996, 30:125–129.
146. Purcell-Jones G, Dormon F, Sumner E: The use of opioids in neonates. A retrospective study of 933 cases. *Anaesthesia* 1987, 42:1316–1320.
147. Lynn AM, Slattey JT: Morphine pharmacokinetics in early infancy. *Anesthesiology* 1987, 66:136–139.
148. Kart T, Christrup LL, Rasmussen M: Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on a literature review: part 1—pharmacokinetics. *Paediatr Anaesth* 1997, 7:5–11.
149. Yamada J, Stinson J, Lamba J, Dickson A, McGrath PJ, Stevens B: A review of systematic reviews on pain interventions in hospitalized infants. *Pain Res Manag* 2008, 13:413–420.
150. Harrison D, Stevens B, Bueno M, Yamada J, Adams-Webber T, Beyene J, Ohlsson A: Efficacy of sweet solutions for analgesia in infants between 1 and 12 months of age: a systematic review. *Arch Dis Child* 2010, 95:406–413.
151. Cignacco EL, Sellam G, Stoffel L, Gerull R, Nelle M, Anand KJ, Engberg S: Oral sucrose and “facilitated tucking” for repeated pain relief in preterms: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2012, 129:299–308.
152. Mellerio JE, Weiner M, Denyer JE, Pillay EI, Lucky AW, Bruckner A, Palisson F: Medical management of epidermolysis bullosa: Proceedings of the 11th International Symposium of Epidermolysis Bullosa, Santiago, Chile, 2005. *Int J Dermatol* 2007, 46:795–800.
153. Tremlett M, Anderson BJ, Wolf A: Pro-con debate: is codeine a drug that still has a useful role in pediatric practice? *Paediatr Anaesth* 2010, 20:183–194.
154. MacDonald N, MacLeod SM: Has the time come to phase out codeine? *CMAJ* 2010, 182:1825.
155. Allegaert K, Naulaers G: Gabapentin as part of multimodal analgesia in a newborn with epidermolysis bullosa. *Paediatr Anaesth* 2010, 20:972–973.
156. Saroyan JM, Tresgallo ME, Farkouh C, Morel KD, Schechter WS: The use of oral ketamine for analgesia with dressing change in an infant with epidermolysis bullosa: report of a case. *Paediatr Dermatol* 2009, 26:764–766.
157. Jevtovic-Todorovic V: Anesthesia and the developing brain: are we getting closer to understanding the truth? *Curr Opin Anaesthesiol* 2011, 24:395–399.
158. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C: Cause-specific risks of childhood death in epidermolysis bullosa. *J Pediatr* 2008, 152:276–280.
159. Yuen WY, Duipmans JC, Molenbuur B, Herpertz I, Mandema JM, Jonkman MF: Long-term follow-up of patient with Herlitz-type junctional epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2012, 167:374–382.
160. Kho YC, Rhodes LM, Robertson SJ, Su J, Varigos G, Robertson I, Hogan P, Orchard D, Murrell DF: Epidemiology of epidermolysis bullosa in the antipodes: the Australasian epidermolysis bullosa registry with a focus on Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 2010, 146:635–640.
161. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C: Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the National EB Registry experience, 1986–2006. *J Am Acad Dermatol* 2009, 60:203–211.
162. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, DeLeoz J, Devries DT, Suchindran C: Inherited epidermolysis bullosa and the risk of death from renal disease: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Am J Kidney Dis* 2004, 44:651–660.
163. Fine JD, Hall M, Weiner M, Li KP, Suchindran C: The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2008, 159:677–682.
164. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C: Tracheolaryngeal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Laryngoscope* 2007, 117:1652–1660.

165. Craig F, Abu-Saad Huijer H, Benini F, Kuttner L, Wood C, Feraris PC, Zernikow B: IMPaCCT: standards of paediatric palliative care. *Eur J Pall Care* 2007, 14:1–7.
166. American Academy of Pediatrics. Committee on Bioethics and Committee on Hospital Care: Palliative care for children. *Pediatrics* 2000, 106:351–357.
167. World Health Organization Definition of Palliative Care. Available at: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>.
168. Mallipeddi R: Epidermolysis bullosa and cancer. *Clin Exp Dermatol* 2002, 27:616–623.
169. World Health Organization: WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization; 2012.
170. Mercadante S: Opioid titration in cancer pain: a critical review. *Eur J Pain* 2007, 11:823–830.
171. Bruera E, Pereira J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J: Opioid rotation in patients with cancer pain: a retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer* 1996, 78:852–857.
172. Quigley C: Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, 3, CD004847.
173. Gagnon B, Almahrezi A, Schreier G: Methadone in the treatment of neuropathic pain. *Pain Res Manag* 2003, 8:149–154.
174. McNicol ED, Carr DB, Eisenberg E: Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 8, CD006146.
175. Clements JA, Nimmo WS, Grant IS: Bioavailability, pharmacokinetics and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharm Sci* 1982, 71:539–542. Goldschneider et al. BMC Medicine 2014, 12:178 Page 22 of 23 <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/178>
176. O'Neil B, Lucas C, Gannon C: Use of a subcutaneous syringe driver in epidermolysis bullosa. *Palliat Med* 2001, 15:77–78.
177. Elsner F, Radbruch L, Loick G, Gaertner J, Sabatowski R: Intravenous versus subcutaneous morphine titration in patients with persisting exacerbation of cancer pain. *J Palliat Med* 2005, 8:743–750.
178. Reymond L, Charles MA, Bowman J, Treston P: The effect of dexamethasone on the longevity of syringe driver subcutaneous sites in palliative care patients. *Med J Aust* 2003, 178:486–489.
179. Association of Paediatric Palliative Medicine: Master Formulary. Available at: http://www.appm.org.uk/resources/APPM_Master_Formulary_2012_2nd_edition.pdf.
180. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, Riina S, Mangione S: Intravenous morphine for breakthrough (episodic-) pain in an acute palliative care unit: a confirmatory study. *J Pain Symptom Manage* 2008, 35:307–313.
181. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Mangione S, Casuccio A: The use of opioids for breakthrough pain in acute palliative care unit by using doses proportional to opioid basal regimen. *Clin J Pain* 2010, 26:306–309.
182. Zeppetella G, Davies AN: Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 10, CD004311.
183. Nischler E, Diem A: Pruritis in epidermolysis bullosa. In *Life with Epidermolysis Bullosa: Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy*. Edited by Fine JD, Hinter H. Austria: Springer-Verlag/Wein; 2008:233–240.
184. Jeffry J, Seungil K, Chen ZF: Itch signalling in the nervous system. *Physiology* 2011, 26:286–292.
185. Raap U, Stander S, Metz M: Pathophysiology of itch and new treatments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011, 11:420–427.
186. Goutos I, Eldardiri M, Khan AA, Dziewulski P, Richardson PM: Comparative evaluation of antipruritic protocols in acute burns. The emerging value of gabapentin in the treatment of burns pruritus. *J Burn Res* 2010, 31:57–63.
187. EB Nurse. Itching [<http://www.ebnurse.org/index.php?id=64>]
188. Ahuja RB, Gupta R, Gupta G, Shrivastava P: A comparative analysis of cetirizine, gabapentin and their combination in the relief of post-burn pruritus. *Burns* 2011, 37:203–207.
189. Hundley JL, Yosipovitch G: Mirtazapine for reducing nocturnal itch in patients with chronic pruritus: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2004, 50:889–891.
190. Davis MP, Frandsen JL, Walsh D, Andresen S, Taylor S: Mirtazapine for pruritus. *J Pain Symptom Manage* 2003, 25:288–291.
191. Shaw RJ, Dayal S, Good J, Bruckner AL, Joshi SV: Psychiatric medications for the treatment of pruritus. *Psychosom Med* 2007, 69:970–978.
192. Zylicz Z, Krainik M: Serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants in the treatment of chronic pruritus. *Pruritus* 2010, 3:301–306.
193. Calikoglu E, Anadolu R: Management of generalized pruritus in dominant dystrophic epidermolysis bullosa using low-dose oral cyclosporin. *Acta Derm Venereol* 2002, 82:380–382.

194. Jones EA: Pruritus and fatigue associated with liver disease: is there a role for ondansetron? *Expert Opin Pharmacother* 2008, 9:645–651.
195. Deshpande PV: Ondansetron for paediatric uraemic pruritus: a case report. *Pediatr Nephrol* 2004, 19:694–696.
196. Murphy M, Reaich D, Pai P, Finn P, Carmichael AJ: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of ondansetron in renal itch. *Br J Dermatol* 2003, 148:314–317.
197. Tey HL, Yosipovitch G: Targeted treatment of pruritus: a look into the future. *Br J Dermatol* 2011, 165:5–17.
198. Ahuja RB, Gupta GK: A four arm, double blind, randomized and placebo controlled study of pregabalin in the management of post-burn pruritus. *Burns* 2013, 39:24–29. doi:10.1186/s12916-014-0178-2 Cite this article as: Goldschneider et al.: Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. *BMC Medicine* 2014 12:178.