

Oppiacei: appropriatezza terapeutica e rischio di *addiction*

Come recentemente riportato dalla SIF (Società Italiana di Farmacologia) in un suo *Position paper*, in America le morti dovute ad overdose da oppiacei da prescrizione sono in costante aumento, così come risulta in crescita un concomitante aumento di abuso di eroina¹. Un problema centrale che rimane da chiarire per comprendere il fenomeno americano è quanto l'abuso e il misuso, e quindi la dipendenza e le morti da overdose, riguardino il paziente con dolore cronico appropriatamente diagnosticato, e non piuttosto una fascia di soggetti che hanno sfruttato la facile prescrizione e dispensazione di oppiacei, a scopo ricreazionale, cioè non medico. A tale proposito, è opportuno ricordare che nel 2014 più di 10 milioni di americani hanno dichiarato di aver fatto uso illecito di oppiacei da prescrizione². Inoltre è interessante sottolineare che, anche se il numero di soggetti che annualmente passano dall'assunzione di oppiacei da prescrizione all'eroina sia basso, l'80% di 125.000 consumatori abituali di eroina ha dichiarato di avere iniziato con l'uso di oppiacei da prescrizione³. È quindi probabile che l'epidemia di morti da overdose e i fenomeni di dipendenza e abuso siano principalmente correlati all'uso non medico degli oppiacei, mentre il reale rischio nel paziente con dolore cronico rimane chiaramente da definire. In un recentissimo report intitolato *Pain management and the opioid epidemic*, redatto da una Commissione delle National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, si sottolinea proprio l'importanza di assumere un atteggiamento equilibrato per contrastare l'uso non medico degli oppiacei da prescrizione, garantendone tuttavia l'accesso controllato a tutti i pazienti con dolore cronico che possano beneficiare di tali farmaci⁴. A partire da luglio 2010, la Food and Drugs Administration (FDA) americana ha redatto una policy volta al *risk assessment*, la 'Risk Evaluation and Mitigation Strategy' (REMS), in cui si sottolinea la necessità di un training obbligatorio in materia di appropriatezza prescrittiva

e prevenzione dell'abuso per ogni medico che prescriva oppiacei. Nonostante varie campagne di sensibilizzazione, la FDA sta ancora tentando di delineare una strategia regolatoria condivisa, volta a promuovere un contenimento del fenomeno dell'abuso degli oppiacei da prescrizione⁵. In tale ambito risulta molto importante il monitoraggio da parte del NIH (National Institutes of Health) di questa condizione tipica degli USA, con articoli scientifici che ne analizzano gli aspetti più rilevanti che col passare del tempo si delineano sempre meglio e che indicano come la crisi da abuso di oppiacei osservata negli Stati Uniti sia iniziata con il misuso degli oppiacei prescritti, ma abbia poi aperto la porta a un incremento enorme dell'uso di eroina^{6,7}.

È noto che gli oppiacei possano indurre lo sviluppo del fenomeno della dipendenza psichica, che può manifestarsi indipendentemente dalla tolleranza e dalla dipendenza fisica, due fenomeni che devono essere mantenuti distinti dalla dipendenza psichica. La dipendenza psichica è un disturbo cronicamente ricorrente caratterizzato da un comportamento compulsivo, cioè di perdita di controllo nei confronti della ricerca e dell'assunzione di sostanze di abuso, incurante dei danni procurati a sé stessi e agli altri. Il termine inglese *addiction* deriva infatti dal latino *addicere*, ossia rendere schiavo, che bene descrive questa condizione patologica e indica un comportamento compulsivo, incontrollato, nella ricerca di una sostanza/situazione gratificante. È stato anche suggerito un coinvolgimento del sistema oppioide nei meccanismi molecolari che sottendono gli effetti di numerose sostanze d'abuso come cocaina, amfetamine e alcol, nonché una sua stretta interazione con altri sistemi neurotrasmettitoriali che partecipano a queste dinamiche, come ad esempio il sistema cannabinoide. Negli ultimi anni si è fatta strada l'ipotesi che almeno tre tipi di fattori diversi contribuiscono alla vulnerabilità di sviluppare una tossicodipendenza: fattori legati agli effetti della sostanza, fattori genetici e fattori ambientali⁸. Dagli studi di genetica e farmacogenetica, che hanno condotto all'individuazione di polimorfismi nei geni codificanti per proteine del sistema oppioide, sono stati forniti punti di vista nuovi per aiutare a capire sempre più il fenomeno

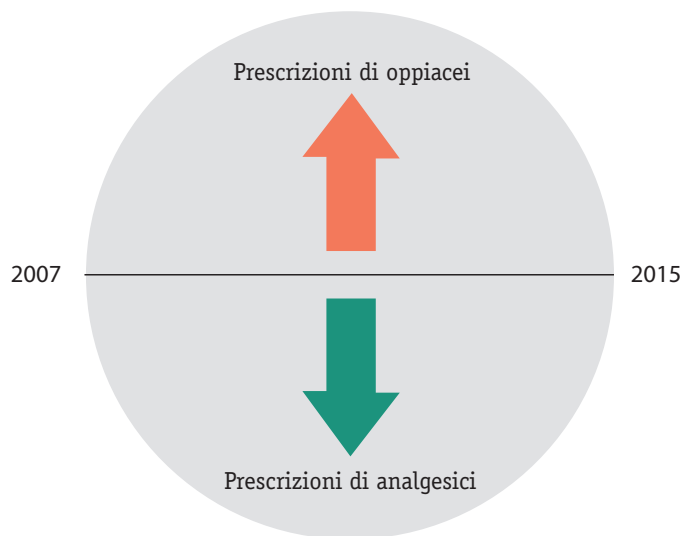
della dipendenza psichica. È stato proposto che almeno una percentuale variabile tra il 25% e il 60% dei fattori che determinano la vulnerabilità allo sviluppo di dipendenza psichica sia di tipo genetico, dipenda cioè dai polimorfismi genici, ad esempio per il recettore oppioide μ . Tuttavia, un ruolo determinante è stato attribuito anche ai fattori di condizionamento ambientale. È stato proposto che lo sviluppo della dipendenza psichica e la vulnerabilità nei confronti delle ricadute dopo privazione siano il risultato di processi neuroadattativi del SNC, che si oppongono all'azione di rinforzo dei farmaci d'abuso.

Nell'ultimo decennio, l'uso degli oppiacei per il dolore cronico non-oncologico è notevolmente aumentato anche in Europa^{9,10}. In Germania, dal 2000 al 2010, l'incidenza delle prescrizioni degli oppiacei per il dolore cronico non oncologico è aumentata del 37%¹¹. In Europa l'abuso di oppiacei di sintesi rappresenta un problema crescente. Mentre l'eroina rimane l'oppiaceo più frequentemente utilizzato, gli oppiacei di sintesi diventano sempre più spesso oggetto di misuso. Nel 2014, 18 Paesi europei hanno riferito che tra i pazienti che si sono rivolti ai servizi per le dipendenze patologiche per problemi legati alla classe dei narcotici oppiacei, più del 10% assumeva oppiacei diversi dall'eroina. Questo dato sarebbe in aumento rispetto al 2013. I farmaci più frequentemente coinvolti includono: metadone, buprenorfina, fentanyl, codeina, morfina, tramadolo e ossicodone. In alcuni Paesi europei, gli oppiacei e non l'eroina rappresentano attualmente la forma più frequente di uso/abuso di stupefacenti nei pazienti che giungono ai servizi per le dipendenze. In Estonia, per esempio, la maggioranza dei nuovi pazienti che giungono per problemi correlati all'uso degli oppiacei assume fentanyl, mentre in Finlandia e nella Repubblica Ceca si abusa principalmente di buprenorfina¹².

Nel rapporto dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed), che descrive le tendenze su scala italiana della prescrizione dei farmaci nel periodo gennaio-dicembre 2016, rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente (2016 vs 2015) viene riferito un incremento nelle prescrizioni degli oppiacei in termini di variazione del rapporto della *defined daily dose* (DDD) per gli alcaloidi oppiacei, per gli oppiacei derivati dalla fenilpiperidina (come il fentanyl), e per gli altri oppiacei. Una crescita è stata osser-

AZIONI CHE SAREBBE OPPORTUNO CONSIDERARE QUANDO SI INIZIA UNA TERAPIA CON OPIACEI PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO (SOPRATTUTTO SE SI TRATTA DI DOLORE NON ONCOLOGICO)^{17,20}

1. Valutare la possibilità di ricorrere ad una terapia multimodale con trattamenti farmacologici diversificati che abbiano meccanismi d'azione differenti ed eventualmente integrare con la medicina complementare e con l'utilizzo di presidi fisioterapici.
2. Rivalutare con il paziente gli esiti di una terapia farmacologica non soddisfacente proponendo in alternativa:
 - la rotazione degli oppiacei e delle vie di somministrazione,
 - l'integrazione di altri farmaci non oppiacei,
 - formulazioni abuso-deterrenti/transdermiche,
 - un adeguato uso di farmaci indicati per il dolore cronico neuropatico (gabapentinoidi, antidepressivi SNRI e SSRI, antiepilettici, anestetici locali, cannabinoidi).
3. Monitorare il rischio di uso compulsivo (*addiction*) con test validati come l'Opioid Risk Tool (ORT) per permettere una stratificazione dei pazienti in gruppi ad alto, medio e basso rischio di abuso/dipendenza ed indirizzare risorse diverse a chi ne ha più bisogno secondo necessità (ORT <https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/files/OpioidRiskTool.pdf>).
4. Valutare attentamente la terapia con oppiacei nei pazienti con una pregressa storia di disturbo da uso di sostanze (SUD), compreso l'alcol, o con malattia mentale attiva. La terapia con oppiacei nei casi di SUD pregressa non deve essere criminalizzata o evitata a priori, ma decisa congiuntamente agli esperti del SERT, in modo da valutare il dosaggio migliore di oppiaceo, la via di somministrazione (preferendo la transdermica), le formulazioni abuso-deterrenti, in modo da trattare il dolore e non indurre sindrome astinenziale. In caso di SUD attiva e di terapia sostitutiva con metadone, adeguare il dosaggio per un corretto controllo del dolore.
5. Iniziare con dosi inferiori a 90 mg di equivalenti di morfina (*morphine milligram equivalents*, MME) al giorno nei pazienti naïve (quando possibile iniziare da dosaggi inferiori a 50 mg MME).
6. Intraprendere nei pazienti che ricevono una terapia con oppiacei ad alto dosaggio (≥ 90 mg MME) e hanno un soddisfacente controllo del dolore, una riduzione graduale della dose (*tapering*), offrendo loro un supporto multidisciplinare fino a interrompere il trattamento laddove possibile, con adeguato controllo del dolore.



vata anche per i farmaci usati nella terapia del disordine da uso di oppiacei, come il metadone e la buprenorfina. Nel rapporto OsMed del 2015, che ha valutato il periodo compreso tra il 2007 e il 2015, era stato documentato un aumento delle prescrizioni di oppiacei di circa 4 volte, potenzialmente correlabile alla riduzione osservata della prescrizione dei FANS (da 25 DDD nel 2007 a 20 DDD nel 2015). Tra i farmaci più prescritti è presente l'ossicodone in associazione (ad esempio, ossicodone/naloxone) e il tapentadolo, per i quali occorre ricordare che i numeri italiani di consumo in partenza erano molto bassi, vicini allo zero.

Tuttavia in Italia l'incremento nelle prescrizioni degli oppiacei maggiori sembra essere modesto rispetto ad altri Paesi europei come, per esempio, la Germania¹¹.

In anni recenti, come già accennato, un'accesa polemica ha investito gli USA e di riflesso l'Europa, sulle problematiche dell'uso non terapeutico, deviato e del rischio di abuso collegati alla terapia del dolore cronico non oncologico con analgesici oppiacei, con aumento di decessi per overdose da oppiacei¹³⁻¹⁵ e un coinvolgimento anche dell'ambito pediatrico¹⁶. Sono state messe a punto formulazioni farmaceutiche deterrenti per impedire l'utilizzo inappropriato di tali farmaci. Benché l'utilizzo di analgesici oppiacei in Italia sia di gran lunga inferiore al Nord Europa e agli USA, grande attenzione deve essere posta nell'evitare il rischio di abuso, pur garantendo a tutti i pazienti con dolore il diritto all'accesso alle cure, come previsto dalla legge 38/2010.

Recentemente sono uscite linee guida statunitensi e canadesi sull'uso di oppiacei al fine di contrastare le morti da overdose che in quei Paesi hanno assunto dimensioni epidemiche¹⁷. Un libro è stato appena pubblicato su questo interessante argomento, dove vengono approfonditi i rapporti tra i benefici ai pazienti con dolore e il rischio di abuso¹⁸. Anche in Europa si è registrato un aumento di decessi, mentre in Italia, in controtendenza, si è osservata una riduzione degli eventi fatali (fonte: *Repubblica*, 7 giugno 2017).

Risulta sicuramente utile individuare strumenti come l'Opioid Risk Tool (ORT), il questionario proposto dal National Institute of Drug Abuse (NIDA) e disponibile sul sito: <https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/files/OpioidRiskTool.pdf>, o altri questionari disponibili nella rete italiana. Tali strumenti consistono in questionari che valutano le patologie e la personalità dei pazienti, la presenza di sindromi ansioso-depressive o di disturbo di personalità, l'esistenza di un eventuale stress psicologico, di dipendenza sessuale, di iperattività patologica, di ludopatia e la capacità del paziente di aderire alle prescrizioni del medico¹⁹. L'identificazione precoce di pazienti a più alto rischio permette di rivolgere loro una maggiore attenzione e quindi una più efficace presa in carico con un programma di monitoraggio più intenso cui associare il counseling motivazionale, ovvero una strategia per prevenire la diversione. In tal modo il trattamento del dolore cronico assumerebbe una maggiore sicurezza (*safety*) senza minare l'alleanza terapeutica, la conformità del comportamento dei pazienti alle norme e il miglioramento dell'aderenza al piano terapeutico.

A cura di Niccolò Lombardi¹, Cecilia Lanzi² e Guido Mannaioni^{2,3}

¹Unità di Ricerca in Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia, Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Università degli Studi di Firenze

²SOD Tossicologia Medica, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

³Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Università degli Studi di Firenze

BIBLIOGRAFIA

- Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Key substance use and mental health indicators in the United States: results from the 2015 national survey on drug use and health, 2016.
- Compton WM, Jones CM, Baldwin GT. Nonmedical prescription-opioid use and heroin use. *N Engl J Med* 2016; 374: 1296.
- Muhuri P, Gfroerer J, Davies MC. Associations of nonmedical pain reliever use and initiation of heroin use in the United States. *CBHSQ Data Review*, August 2013.
- Bonnie RJ, Kesselheim AS, Clark DJ. Both urgency and balance needed in addressing opioid epidemic: a report from the National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *JAMA* 2017; 318: 4234.
- Califf RM, Woodcock J, Ostroff S. A proactive response to prescription opioid abuse. *N Engl J Med* 2016; 374: 1480-5.
- Volkow ND, McLellan AT. Opioid abuse in chronic pain-mitigation strategies for opioid abuse. *N Engl J Med* 2016; 374:1253-63.
- Volkow ND. Medications for opioid use disorder: bridging the gap in care. *Lancet* 2018; 391: 285-7.
- Romualdi P, Candeletti S. The opioid system. In: General and molecular pharmacology: principles of drug action, prima edizione a cura di F Clementi e G Fumagalli, John Wiley & Sons Inc, 2015.
- Kalso E, Edwards JE, Moore AR, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112: 372-80.
- Toblin RL, Mack KA, Perveen G, Paulozzi LJ. A population-based survey of chronic pain and its treatment with prescription drugs. *Pain* 2011; 152: 1249-55.
- Just J, Mücke M, Bleckwenn M. Dependence on prescription opioids. *Dtsch Ärzteblatt Int* 2016; 113: 213-20.
- EMCDDA, European Drug Report 2015, 2015.
- Volkow ND, Collins FS. The role of science in addressing the opioid crisis. *N Engl J Med* 2017; 377: 391-4.
- Glare PA, Nicholas MK, Blyth FM. The role of science in the opioid crisis. *N Engl J Med* 2017, 377: 1797.
- Joshi M, Bartter T, Joshi A. The role of science in the opioid crisis. *N Engl J Med* 2017; 377: 1797.
- Finkelstein Y, Macdonald EM, Gonzalez A et al. Overdose risk in young children of women prescribed opioids. *Pediatrics* 2017; 139: e20162887.
- Busse JW, Craigie S, Juurlink DN et al. Guideline for opioid therapy and chronic non-cancer pain. *CMAJ* 2017; 189: E659-E666.
- Bonnie RJ, Ford MA, Phillips JK (a cura di). Pain management and the opioid epidemic: balancing societal and individual benefits and risks of prescription opioid. Committee on Pain Management and Regulatory Strategies to Address Prescription Opioid Abuse; Board on Health Sciences Policy; Health and Medicine Division; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine).
- Leonardi C, Vellucci R, Mammucari M, Fanelli G. Opioid risk addiction in the management of chronic pain in primary care: the addition risk questionnaire. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 4898-905.
- CDC's Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. www.cdc.gov/drugoverdose/prescribing/guideline.



ETHICAL LIFE SUPPORT

Strumenti etici per decidere in medicina

A cura di Giuseppe Naretto, Marco Vergano, Fabrizio Elia, Enrico Gandolfo, Giuseppe Gristina, Chiara Nebbis Calliera

Nella pratica clinica è frequente imbattersi in situazioni che presentano una valenza etica, e non sempre si è preparati ad affrontarle o si è pienamente consapevoli dei valori in base ai quali si agisce. Questo libro si propone di fornire gli strumenti adeguati per far fronte a tali situazioni con un elevato livello di consapevolezza. Si rivolge quindi a medici, infermieri, operatori sanitari, pazienti, caregiver e a chiunque sia interessato alla riflessione bioetica.

“La capacità [del libro] di condurre il lettore attraverso un percorso di avvicinamento ai temi etici della medicina senza mai forzare la mano, ma offrendo invece strumenti di riflessione autentici, è persino sorprendente.

La semplicità di linguaggio, che non cede mai alla superficialità, corredata da esemplificazioni concrete rende la lettura quasi avvincente... una tappa obbligata per chiunque operi in un ambito di cura, includendo (perché no?) anche i pazienti.”

DALLA PREFAZIONE DI GUIDO BERTOLINI

www.pensiero.it
numero verde 800-259620