

Sicurezza dei farmaci per la gestione del dolore cronico

Il dolore è un'esperienza soggettiva e individuale, che può presentare una diversa eziopatogenesi, richiedendo quindi un trattamento differente con farmaci e terapie adeguate. Secondo la definizione dell'International Association for the Study of Pain (IASP), il dolore è "un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno".

Dal punto di vista neurofisiologico, il dolore viene classificato in dolore nocicettivo, quando è associato a danno tissutale con integrità del sistema nervoso, e dolore non nocicettivo. Quest'ultimo è rappresentato dal dolore neuropatico (da lesione del sistema nervoso) e dal dolore psicogeno.

Sulla base del criterio temporale, il dolore viene classificato in acuto, cronico e persistente. In particolare, si parla di dolore cronico se dopo la fase del dolore acuto la sensazione dolorosa perdura, viene meno la sua utilità biologica e diviene essa stessa vera e propria malattia.

Il dolore cronico sta assumendo sempre più il carattere di un problema di salute pubblica. Tale condizione, spesso disabilitante, non riguarda solo i pazienti oncologici, ma anche coloro che sono affetti da altre malattie croniche, quali ad esempio l'artrite reumatoide, l'artrosi, la cefalea, inclusa l'emicrania, la neuropatia diabetica.

Epidemiologia del dolore cronico

In Europa la prevalenza di dolore cronico nella popolazione è stata stimata intorno al 25-30%². Il nostro Paese è al terzo posto tra i Paesi europei, dopo Norvegia e Belgio, per quanto concerne il dolore cronico e al primo posto per il dolore cronico severo (13%)³. Un recente studio italiano riporta una stima della prevalenza del dolore cronico (superiore a 3 mesi) pari al 21,7%, il che corrisponde a circa 13 milioni di persone⁴. La prevalenza del dolore oncologico varia tra il 52% e il 77% negli studi più datati, fino a valori inferiori negli studi più recenti compresi tra il 24% e il 60% per i pazienti in terapia farmacologica e tra il 62% e l'86% per i pazienti con tumore in stadio avanzato. La prevalenza in Italia del dolore cronico non oncologico è stata stimata intorno al 26%⁵. Sempre in Italia, nella popolazione anziana non istituzionalizzata, la prevalenza varia dal 25% al 50%, mentre in quella istituzionalizzata è compresa tra il 45% e l'80%⁶.

Il dolore è abbastanza comune anche nella popolazione pediatrica, con stime a livello internazionale variabili tra il 20% ed il 46%

dei bambini, che risulta affetto da vari tipi di dolore cronico⁷. La gestione della terapia del dolore appare più critica quando ci si riferisce ai bambini a causa della carenza di informazioni epidemiologiche e di problemi di ordine organizzativo.

La gestione farmacologica del dolore cronico

La terapia del dolore deve prevedere un approccio sequenziale e modulato sulla base del tipo di dolore provato dal paziente, adeguato alle necessità del singolo paziente (terapia individualizzata), e che favorisca l'aderenza alla cura (compliance del paziente)⁸⁻¹⁰.

In base alla stadiazione e alla tipologia del dolore (nocicettivo, neuropatico, misto, psicogeno) vengono messi in atto approcci farmacologici diversificati e/o integrati in termini di scelta della categoria farmacologica e della potenza analgesica.

L'OMS ha proposto una scala di valutazione del dolore oncologico suddiviso in tre gradini¹¹. Tale approccio è stato spesso utilizzato anche nel trattamento del dolore non oncologico. Secondo questo metodo, la terapia farmacologica viene modulata per ciascun livello in base all'intensità del dolore: per il dolore di grado I lieve sono indicati i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e/o paracetamolo, eventualmente associati a farmaci adiuvanti (per esempio, corticosteroidi, antidepressivi triciclici); il dolore di grado II moderato può essere trattato con oppiacei deboli eventualmente associati a paracetamolo o FANS e/o farmaci adiuvanti; mentre per il dolore di grado III severo sono raccomandati gli oppiacei forti (per esempio, morfina, oxicodone, fentanil) associati a farmaci adiuvanti.

Il consumo dei FANS e oppioidi nella gestione del dolore in Italia

In Italia si utilizzano circa 43 milioni di confezioni di FANS per la gestione del dolore; il chetoprofene è il più utilizzato con quasi 13 milioni di confezioni vendute ogni anno⁴. In 68 casi su 100 il dolore viene controllato con un FANS, valore di gran lunga più alto rispetto alla media europea del 44%². L'Italia è da sempre uno dei Paesi europei con il minore consumo di oppioidi. Tuttavia il consumo di farmaci oppioidi negli ultimi anni ha fatto registrare un trend in crescita passando da 0,5 dosi giornaliere per mille abitanti (DDD/1000 ab die) nel 2006 a 2,4 DDD/1000 ab/die nel 2014 per gli oppioidi maggiori e da 0,8 DDD/1000 ab die nel 2005 a 3,0 DDD/1000 ab/die nel 2014 per gli oppioidi minori o in associazione¹². In particolare, il Rapporto OsMed 2014 sottolinea che tra gli antidolorifici ad azione centrale si registrano rilevanti aumenti del consumo di morfina, idromorfone, ossicodone e codeina in associazione e di altri analgesici oppioidi, quali tramadolo e

tapentadolo. Il tapentadolo è risultato il terzo principio attivo a maggior variazione di spesa convenzionata rispetto al 2013 con un incremento del +38,5%. L'Italia tuttavia si conferma come il Paese europeo con il maggiore utilizzo di FANS⁶.

Recenti comunicati sulla sicurezza dei farmaci utilizzati nella gestione del dolore cronico

Negli ultimi anni le Agenzie regolatorie italiane e internazionali, alla luce delle evidenze scientifiche, hanno focalizzato la loro attenzione sulla definizione del rischio cardiovascolare di FANS e COXIB, diramando dei provvedimenti e warning di sicurezza.

Una metanalisi di trial clinici randomizzati relativa agli eventi avversi cardiovascolari e gastrointestinali conseguenti all'uso di questi farmaci ha dimostrato come il rischio vascolare (soprattutto eventi coronarici maggiori) di diclofenac ad alte dosi e, in parte, ibuprofene sia paragonabile a quello dei coxib¹³.

Nel 2015 la Food and Drug Administration (FDA) ha aggiornato le informazioni relative al rischio cardiovascolare dei FANS sulla base dei nuovi dati acquisiti¹⁴. L'ente americano ha richiesto in-

fatti aggiornamenti e revisioni dei foglietti illustrativi sul rischio trombotico cardiovascolare per tutti i principi attivi appartenenti alla classe dei FANS, sia da prescrizione che da banco. Al momento i dati disponibili non permettono di affermare se il rischio associato a specifici FANS sia superiore o inferiore rispetto a quello di altri agenti della stessa classe.

Le recenti acquisizioni suggeriscono che i FANS possono causare attacco cardiaco o stroke già nelle prime settimane di impiego, anche se il rischio sembra aumentare a dosaggi più elevati e per periodi di trattamento più lunghi. I FANS, inoltre, possono aumentare il rischio di infarto o ictus indipendentemente dalla presenza di pregresse malattie cardiache o di altri fattori di rischio cardiovascolare.

I farmaci analgesici oppioidi rappresentano una risorsa insostituibile per il trattamento di alcune forme di dolore cronico e acuto; tuttavia il loro utilizzo comporta un potenziale rischio di pericolose interazioni, con numerosi altri farmaci, con conseguenze molto gravi per la salute. In particolare sono state oggetto di una recente valutazione da parte della FDA tre condizioni cliniche, quali la sindrome serotoninergica (SS), l'insufficienza corticosurrenalica, la riduzione di ormoni sessuali (androgeni), attraverso l'analisi



TERAPIA DELLA DIGNITÀ. PAROLE PER IL TEMPO CHE RIMANE

di Harvey Max Chochinov

Edizione italiana a cura di Giuseppe Moretto e Luigi Grassi

La terapia della dignità è una forma di psicoterapia innovativa, destinata a persone che si trovano in condizioni che limitano la durata della vita o la mettono a rischio. I pazienti che vi prendono parte sono invitati a dedicarsi a conversazioni in cui affrontano temi o ricordi che giudicano importanti o che vogliono siano registrati a beneficio delle persone amate che sopravvivranno alla loro morte. Il suo fine è la creazione di qualcosa che durerà, si estenderà oltre la morte del paziente e sarà ascoltata dalle generazioni a venire. Il ruolo del terapeuta consiste nell'impregnare di dignità l'interazione terapeutica e nel far sì che il paziente si senta accettato, considerato e celebrato.

“Spero con tutto il cuore che questo libro possa aiutare a diffondere in Italia il dono della terapia della dignità e che, così com'è avvenuto altrove, questa terapia sia di conforto ai pazienti che si avvicinano alla morte e alle persone che per quei pazienti sono più importanti.”

Dalla Presentazione dell'edizione italiana di Harvey Max Chochinov

www.pensiero.it

Numero verde 800-259620

dei dati del database di farmacovigilanza FAERS (FDA Adverse Event Reporting System)⁵. In particolare, sono stati documentati nel database FAERS 43 casi di SS da oppioidi. I farmaci più frequentemente coinvolti sono stati: fentanil, ossicodone, metadone. Il rischio di SS è notevolmente incrementato nei casi di assunzione contemporanea di oppioidi in soggetti che utilizzano farmaci attivi sul reuptake della serotonina, come SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) o antidepressivi triciclici, spesso utilizzati come adiuvanti nella terapia del dolore. I sintomi della SS possono includere agitazione, allucinazioni, tachicardia, febbre, sudorazione eccessiva, iperreflessia, rigidità, nausea, vomito, diarrea.

Relativamente all'insufficienza corticosurrenalica sono stati registrati 37 casi associati a fentanil, ossicodone, buprenorfina, idromorfone e tramadolo. Molti episodi si sono verificati dopo un mese di assunzione della terapia e hanno richiesto l'ospedalizzazione e l'utilizzo di terapia sostitutiva con steroidi. Anche in questo caso l'utilizzo di più oppioidi rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza corticosurrenalica. Possono verificarsi sintomi come nausea o vomito, perdita di appetito, affaticamento, debolezza, vertigini, ipotensione.

Infine, diversi studi hanno dimostrato che un trattamento *long-term* con oppioidi sia negli uomini che nelle donne può essere causa della riduzione di sintesi di ormoni da parte delle gonadi con possibile comparsa di infertilità, amenorrea, disfunzione erettile, calo della libido.

Anche se gli oppioidi possono ridurre il dolore a breve termine e alleviare efficacemente il dolore nei pazienti oncologici non vi sono dati sufficienti per determinare se gli oppioidi sono sicuri nella gestione del dolore cronico a lungo termine (≥ 1 anno).

Recentemente sono state pubblicate le nuove linee guida americane sulla prescrizione dei farmaci oppiacei nella terapia del dolore cronico⁶. Lo scopo di queste nuove linee guida, definite attraverso una revisione sistematica delle evidenze scientifiche, è di fornire delle raccomandazioni utili a migliorare la comunicazione tra medici e pazienti circa i rischi e i benefici della terapia, ottimizzare la sicurezza, l'efficacia e la durata del trattamento così da ridurre i rischi associati alla terapia con oppioidi a lungo termine, tra i quali emerge l'uso/abuso di oppioidi, il sovradosaggio, e la comparsa di eventi anche fatali.

Conclusioni

Circa 80 milioni di europei, un adulto su cinque, sono affetti da dolore cronico, una condizione clinica invalidante che riduce drasticamente la qualità di vita dei pazienti che ne soffrono. Tutte le tipologie di dolore meritano uguale considerazione e ciascun individuo ha diritto ad accedere alle cure necessarie per alleviare il proprio dolore. In Italia, la legge n. 38 del 15 marzo 2010 "Disposizione per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore" (GU n. 65 del 19 marzo 2010) rappresenta la prima nor-

ma regolatoria che affronta la gestione del dolore. Tuttavia, nella terapia del dolore bisogna valutare attentamente sia il rischio derivante da una sottostima e/o mancata valutazione del dolore che produce un trattamento antalgico inadeguato, sia un sovratratteggio che conduce allo sviluppo di temibili e anche gravi effetti collaterali. Nelle condizioni di comorbilità e politerapia il medico è dunque chiamato a realizzare un'attenta valutazione clinico-anamnestica e farmacologica al fine di ridurre il rischio di indurre o favorire la comparsa di patologia iatrogena.

Claudia Giardina e Antonio Santangelo

UOSD Farmacologia Clinica, AOU Policlinico G. Martino, Messina

BIBLIOGRAFIA

- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Second edition, IASP Task Force on Taxonomy. Seattle: IASP Press 1994.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287-333.
- Breivik H, Cherny N, Collett B et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009; 20: 1420-33.
- Fanelli G, Gensini G, Canonico PL et al. Dolore in Italia. Analisi della situazione. Proposte operative. *Recenti Prog Med* 2012;103 (4): 133-41.
- Lucioni C, Mazzi S, Serra G. Il dolore cronico: aspetti epidemiologici ed economici con particolare riferimento ai suoi costi in Italia. In: Libro bianco sul dolore cronico, Health Publishing & Services, 2014, pp 45-66.
- De Conno F, Ripamonti C, Brunelli C. Opioid purchases and expenditure in nine western European countries: 'Are we killing off morphine?' *Palliat Med* 2005; 19: 179-84.
- Landry BW, Fischer PR, Driscoli SW et al. Managing chronic pain in children and adolescents: a clinical review. *PM&R* 2015; 7: S295-S315.
- Cruccu G. Treatment of painful neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2007; 20 (5): 531-5.
- Uhl RL, Roberts TT, Papaliodis DN et al. Management of chronic musculoskeletal pain. *J Am Acad Orthop Surg* 2014; 22 (2): 101-10.
- Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth* 2013; 111 (1): 105-11.
- World Health Organization. Cancer pain relief: "With a guide to opioid availability", second edition. WHO, Geneva 1996.
- AIFA: L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2014. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2014>
- Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769-79.
- Food and Drug Administration (FDA): FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. [9-7-2015] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm>
- Food and Drug Administration (FDA): FDA warns about several safety issues with opioid pain medicines; requires label changes. [22-3-2016] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm489676.htm>
- Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain-United States, 2016. *JAMA* 2016; 315 (15): 1624-45.