

**Analgesici oppioidi.
Uso, abuso
e addiction.
Diagnosi
e trattamento
di un fenomeno
sommerso**

**A cura di
Fabio Lugoboni, Lorenzo Zamboni
e Medicina delle Dipendenze
Policlinico G.B. Rossi-Azienda
ospedaliera universitaria
integrata Verona**

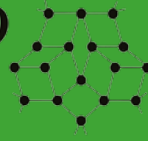


centroSoranzo



CLAD

*Centro Lotta
alle Dipendenze
ONLUS*

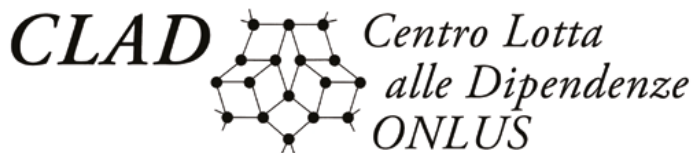


Analgesici oppioidi Uso, abuso e addiction

Diagnosi e trattamento di un fenomeno sommerso

A cura di
Fabio Lugoboni, Lorenzo Zamboni e
Medicina delle Dipendenze
Policlinico G.B. Rossi-Azienda
ospedaliera universitaria integrata (VR)





Analgesici oppioidi Uso, abuso e addiction

Diagnosi e trattamento di un fenomeno sommerso

A cura di: Fabio Lugoboni e Lorenzo Zamboni

2015 Verona
Edizioni Clad-Onlus

Analgesici oppioidi: uso, abuso e addiction. Diagnosi e trattamento di un fenomeno sommerso

Indice

- Presentazione (Lugoboni)
- La lunga strada dell'oppio intorno all'uso di una sostanza antica: storia, commercio e guerre (P. Delaini)
- Farmacologia degli oppioidi (S.Guerzoni, LA.Pini)
- Fisiopatologia del dolore cronico (M. Bevilacqua)
- Trattamento prolungato con oppioidi sistemici e spinali e modelli di rete tra centri Sert e Terapia del dolore nella gestione condivisa degli utenti a rischio e trattamenti di detossificazione (W. Raffaeli)
- La prescrizione degli oppioidi (P. Marini)
- Le terapie coadiuvanti del dolore cronico (V. Schweiger)
- Le terapie coadiuvanti non farmacologiche (I. Hinnenthal)
- Analisi critica dei dati prescrittivi italiani (R. Leone)
- La tolleranza oppioide (C. Chiamulera)
- Il metadone: una voce fuori dal coro (F. Nava)

- Epidemiologia dell'abuso di oppioidi prescrittivi (A. Franceschini)
- Le prescrizioni incongrue oppioidi: le ragioni di un fenomeno (F. Fantozzi)
- Come prevenire la tolleranza oppioide. Come trattarla. (F. Lugoboni, M. Faccini, R. Casari)
- Il ruolo dei SerD tra passato e futuro. Parte 1 il presente. (C. Smacchia)
- Il ruolo dei SerD tra passato e futuro. Parte 2 il futuro (M. Cibir)
- Appendice: casi clinici (MDD)

Contatti

Anna Franceschini: afranceschini@ulss.tv.it

Camillo Smacchia: csmacchia@ulss22.ven.it

Chiara Alberti: chiara.alberti@ospedaleuniverona.it

Cristiano Chiamulera: cristiano.chiamulera@univr.it

Fabio Lugoboni: fabio.lugoboni@ospedaleuniverona.it

Felice Nava: felnava@tin.it

Fulvio Fantozzi: flu_fantibus@libero.it

Ina Hinnenthal: ina.hinnenthal@libero.it

Marco Faccini: marco.faccini@ospedaleuniverona.it

Marzio Bevilacqua: bevilacqua.marzio@libero.it

Mauro Cibir: m.cibir@libero.it

Paola Marini: paola.marini@ospedaleuniverona.it

Paolo Delaini: paolo.delaini@unibo.it

Rebecca Casari: rebecca.casari@ospedaleuniverona.it

Roberto Leone: roberto.leone@univr.it,

Vittorio Schweiger: vittorio.schweiger@univr.it

William Raffaelli: wraffaelli@yahoo.it

Presentazione. Le ragioni di un libro

Fabio Lugoboni¹

L'abuso di farmaci oppioidi di prescrizione medica, i cosiddetti painkiller (PK) è divenuta un'epidemia negli Stati Uniti. Basti pensare che nel 2010 il numero di abusatori si aggirava attorno ai 2.4 milioni, con un aumento del 225% tra il 1992 e il 2000. Nel 60% dei casi questi farmaci sono ottenuti con ricette mediche, il resto viene reperito ormai attraverso internet dove è sempre più facile ottenere farmaci. Ma quest'ultima è una conseguenza, non certo la causa. Il problema è nato dalla penna dei medici. Una prima problematicità riguarda alcuni pazienti affetti da dolore cronico, con uso eccessivo di oppioidi di prescrizione. Un aspetto più preoccupante, segnalato dagli Stati Uniti, è la "tracimazione" dei PK dai pazienti affetti da dolore ai loro familiari, soprattutto agli adolescenti, con un incremento drammatico dei casi di intossicazione acuta trattati dai Pronto Soccorso. Un terzo fenomeno, non trascurabile, è la dipendenza "da rientro" che l'uso incauto di PK può causare negli ex-eroinomani usciti dai trattamenti. Sempre più giungono alla nostra attenzione pazienti, con un passato di tossicodipendenza ormai risolto da anni, dove l'uso, anche episodico, di un antidolorifico oppioide ha risvegliato craving ed indotto un abuso di PK. Una riflessione sulla dipendenza iatrogena da PK è importantissima in quanto fenomeno destinato, a nostro giudizio, ad interessare in tempi brevi anche la nostra sanità. Perché? Questo problema, in America, è stato alimentato da un cambiamento, negli ultimi anni, nella filosofia del trattamento del dolore cronico, cosa che sta avvenendo da noi solo recentemente. Oggi il trattamento antalgico fa parte, doverosamente, della responsabilità professionale di ogni medico. Sono personalmente distantissimo da un'idea di dolore "purificante" o da sopportare con dignità. Il dolore acuto serve, ha una funzione di segnale; quello cronico non serve a nulla. Chi soffre cronicamente, soffre per niente. Il dolore è il più grande nemico dei malati, annienta la loro dignità, spegne la volontà di combattere la malattia. Il dolore va affrontato con ogni mezzo a nostra disposizione. Però, c'è un però. Nella società vi è una diffusa convinzione che "tutta la sofferenza possa essere evitata". Oggi molti pazienti pensano che

¹Resp. Unità di Degenza Medicina delle Dipendenze, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
Scuola di specializzazione Medicina Interna e Psichiatria, Università di Verona

qualsiasi tipo di dolore, fisico o mentale, sia potenzialmente curabile. Il fatto che gli analgesici oppioidi possano dare dipendenza e, peggio, assuefazione (intesa come il bisogno di aumentare sempre più le dosi per ottenere lo stesso effetto iniziale) viene visto come un elemento secondario, spesso non valutato. Per i medici il trattamento del dolore paga (in termini di tempo, di effetto immediato), quello delle dipendenze no. Nel secondo caso, infatti, sarebbe necessario concentrarsi maggiormente su una corretta anamnesi, informazione e consulenza, entrambi approcci che richiedono tempo anche se eviterebbero al paziente, col senno di poi, problemi maggiori della malattia di base. Anche nei casi dove si instaura una progressiva insensibilità ai PK, è più facile e remunerativo prescrivere un innalzamento delle dosi che diagnosticare e trattare la dipendenza. E' doveroso precisare che non stiamo parlando di pazienti oncologici con limitate aspettative di vita, che dovrebbero soffrire il meno possibile, a qualunque prezzo. Questi rappresentano non più del 30-40% degli assuntori di PK. La maggior parte dei pazienti di cui stiamo parlando sono soggetti affetti da dolore cronico (low back pain, failed back surgery syndrome, fibromialgia, cefalea ecc.), con un'aspettativa di vita normale. La valutazione sul tipo di trattamento, quindi, dovrebbe essere frutto di una visione sul lungo periodo. Mentre nel dolore acuto il medico dovrebbe chiedersi che tipo di dolore ha il paziente (allo scopo di far diagnosi ed impostare una terapia corretta), nel dolore cronico la domanda corretta è "che tipo di paziente è che ha il dolore". Il recente cambiamento culturale nella Medicina e nella società riguardo al dolore rappresenta una risposta alla prolungata cecità all'esperienza soggettiva del dolore dei pazienti, complicata dall'aumento della prevalenza di sindromi dolorose croniche in una popolazione che invecchia sempre di più. Anche se tale cambiamento ha giovato a molte persone con dolore intrattabile che prima sarebbero state curate incongruamente, esso ha avuto conseguenze devastanti per i pazienti che hanno sviluppato dipendenza e, peggio ancora, tolleranza per prescrizioni disinvolute di farmaci oppioidi. L'obiettivo sarà raggiunto solo quando le dipendenze (il Disturbo da Uso di Sostanze, DUS) sarà considerata una malattia dalla medicina e dalla società, perché solo allora essa sarà trattata come legittimo oggetto dell'attenzione clinica. Le recenti facilitazioni prescrittive, sacrosante se ben usate secondo scienza e coscienza, sono un secondo fattore che rende ragione di tale disinvoltura prescrittiva. La triade ignoranza in termini di DUS, pressione culturale contro il dolore "ad ogni costo" e facilità prescrittive

è la chiave di lettura per prevedere che, in breve, il fenomeno americano verrà replicato da noi in modo ancor più grave. Già il nostro reparto di Medicina delle Dipendenze ha visto quintuplicare tali richieste d'aiuto negli ultimi 2 anni. E' di cruciale importanza che il DUS venga insegnato maggiormente nel corso di laurea e nelle scuole di specializzazione, al fine di portare ogni medico a riconoscere i pazienti a rischio di abuso (in cui usare con molta cautela i PK, o certi PK o, meglio ancora, certi PK in determinati pazienti) ed i segni precoci da abuso per poter intervenire in tempo. Questo libro è volutamente eterogeneo per formazione e negli approcci al problema dei vari autori. Questo per dare una visione ampia, pluriprofessionale e complessa di un problema, il dolore cronico, che riguarda o riguarderà la maggior parte di noi. Con questo libro vorremmo iniziare a fare la nostra parte. Ci aspettiamo che lo leggiate con attenzione perché possiate fare la vostra.

La lunga strada dell'oppio. Intorno all'uso di una sostanza antica: storia, commercio e guerre

Paolo Delaini¹

L'oppio, insieme con la famiglia dei suoi derivati farmacologici, rappresenta l'archetipo delle sostanze che possono indurre dipendenza. Per questo la sua storia attira l'interesse di chi affronta oggi nuove politiche sanitarie che hanno come oggetto la terapia del dolore oncologico, dove gli analgesici oppioidi sono farmaci di prima scelta. Ripercorrendo le vicende legate alla diffusione, al commercio e alle guerre dell'oppio appare evidente come il fenomeno di tossicomania indotto da questa sostanza non appartenga alla sua storia antica ma sia frutto delle vicende culturali, ambientali ed economiche che hanno ciclicamente scandito l'avvento della modernità. Non c'è sostanza che, come l'oppio, abbia conosciuto vicende tanto controverse, divenendo oggetto di divieti, speculazioni e causa di guerre sanguinose. La coltivazione del *Papaver somniferum* è attestata fin dal neolitico: la pianta appartiene a quelle specie vegetali che hanno subito un processo di addomesticamento da parte dell'uomo accompagnandolo nel corso della sua storia. La lunga coltivazione della pianta ne ha modificato la morfologia: la maggior parte delle varietà conosciute di *P. somniferum*, frutto della coltivazione della specie selvatica, manca di pori di eiezione e ha perso, nel corso del tempo, la capacità di inseminazione spontanea affidando alla mano dell'uomo lo spargimento dei suoi semi. L'attività farmacologica del lattice che sgorga da una lesione della capsula immatura di *P. somniferum* è invece il risultato di un processo biochimico unico dovuto a processi adattativi. Nei secoli la pianta ha messo a punto una strategia di difesa della sua integrità contro gli agenti fitopatogeni, ed è per questo che, quando incisa, la capsula immatura produce un dimero, chiamato bismorfina, che viene rapidamente stabilizzato dai legami che forma con le pectine, con zuccheri complessi e con i costituenti della parete capsulare. E' nascosto qui, in questo delicato processo enzimatico, il segreto dell'efficacia farmacologica dell'oppio. Le antiche rappresentazioni della pianta che compaiono numerose sulle ceramiche, sui sigilli, sulle fonti numismatiche, ne testimoniano l'uso nel

¹Università di Bologna, Dipartimento di Beni Culturali

mondo greco e miceneo, spesso associato al culto di Demetra. A quel tempo della pianta erano ben note le proprietà di scacciare la fame e la sete e indurre un dolce sonno incubatorio come attestano, nelle fonti, le descrizioni di Plutarco (*Convito dei sette Savi*, 14, 157 d-f) e Porfirio (*Vita di Pitagora*, 17). Ma è nel mondo romano che la coltivazione della pianta subisce una accelerazione divenendo intensiva e legata al commercio. Il poeta Virgilio ci racconta, nel primo libro delle *Georgiche*, di come l'autunno sia il tempo della semina del "papavero di Cerere", mentre in Ovidio è la Notte che estrae il lattice oppiaceo dal papavero (*Metamorfosi*, 11, 592). Plinio descrive la tecnica della raccolta del lattice tramite incisione, e aggiunge "quando si fanno bollire le teste e le foglie si ottiene un succo detto meconio" (*Storia Naturale*, XX, 76, 198-199). I semi di papavero trovavano un crescente impiego in campo alimentare, e venivano serviti tostati nelle mense d'epoca romana. Per questo la pianta era molto coltivata. L'uso farmacologico dei suoi estratti era più raro e faceva discutere gli antichi per il rischio di adulterazione e la necessità di tecniche per verificarne la qualità (*Storia Naturale*, XX, 76, 203). Come nota il farmacologo Paolo Nencini, autore di un saggio interamente dedicato alla storia dell'oppio (*Il fiore degli inferi*), se quello della sofisticazione delle droghe commerciate è un grosso problema ancor oggi, ancor di più lo doveva essere nel mondo antico quando i mezzi a disposizione per riconoscere la qualità delle sostanze erano pochi. Dioscoride, che consiglia la conchiglia di una cozza per raccogliere le lacrime di lattice dalle capsule, denuncia l'adulterazione che frequentemente veniva praticata con gli estratti provenienti da altre qualità di papavero o con la gomma arabica (*Materia medica* IV, 64.7). Fin dall'antichità erano noti anche gli effetti estatici che l'oppio provocava e questo può forse spiegare le rappresentazioni iconografiche della pianta che sono state ritrovate nei santuari e nelle aree adibite a luoghi di culto come quelli delle dee che presiedevano ai riti di fertilità, quelli egizi di Afrodite a Cipro (Kition), di Hera a Samo e a Creta, mentre la combustione della sostanza può giustificare i bracieri o gli oggetti rituali come le pipe d'avorio utili a diffonderne o inalare il fumo. L'uso rituale non si traduceva però, a quanto sappiamo, in dipendenza né la conoscenza dell'effetto della sostanza sembra aver dato luogo, in età antica, a casi di abuso tali da essere ricordati nelle fonti. Si parla, è vero, di estratti cui si ricorreva per lenire il dolore e dimenticare gli eventi più tragici, ma sempre in termini poco descrittivi. La tradizione orale dei poemi epici, che ha condotto fino a noi la fama di piante dagli effetti prodigiosi, non ne descrive chiaramente la natura botanica. Certo

potrebbe essere a base d'oppio il nepente, il farmaco che Elena versa nel vino per lenire la sofferenza provocata dai ricordi che emergono, dolorosi, dai racconti di Menelao in occasione della visita di Telemaco (Odissea IV, 219-221), così come molti altri estratti celebrati nella letteratura antica ricordano gli effetti ipnotici degli estratti oppiacei. Sono rare anche le testimonianze di un quotidiano utilizzo della sostanza. Cominciò però a diffondersi in questo periodo l'uso della Theriaca, un alessifarmaco composto, secondo la prima ricetta di Andromaco, da cinquantasette ingredienti tra i quali compariva anche l'oppio. Nato come antidoto contro i veleni la Theriaca godette di un crescente successo divenendo nel tempo, specialmente in età rinascimentale, un prodotto di largo impiego. Francesco Calzolari, che divenne celebre per la sua Theriaca preparata dal 1561 alla spezieria Campana d'oro a Verona, ricordava ancora come il medicamento venisse preparato da Galeno per l'imperatore Marco Aurelio il quale, secondo il medico di Pergamo, ne faceva un uso abbondante (Galeno, *De Theriaca ad Pisonem*, II). Probabilmente non ci fu, fino all'età imperiale, una diffusione a scopo intossicante della sostanza. Non avrebbe potuto essere diversamente, secondo i canoni dell'epoca: l'oppio non era utile alle necessità del simposio, isolava il consumatore e i suoi effetti sedativi non inducevano a socializzare come accadeva, invece, per il vino. Per queste ragioni la fama dell'oppio era affidata alle fonti mediche che ne decantavano gli effetti anestetici. Ne parlano nel I secolo Celso e Galeno, e, più tardi, Oribasio. Anche la società aristocratica romana, che accoglieva con entusiasmo quanti medici, sapienti, maghi e retori portavano con sé suggestioni dell'Oriente ellenistico, non sembra essere andata oltre nel concedersi all'uso dei preparati contenenti oppio. L'oppio entrò nella farmacopea medioevale, ma come tutti i preparati a base di alcaloidi comparve citato anche nelle pratiche che rientravano nella sfera magica, nelle pratiche stregonesche e in quelle legate alle cerimonie del sabba. La prudenza e il timore di essere accusati di dedicarsi a pratiche magiche allontanarono i medici dal ricorso alla prescrizione dell'oppio. La confidenza nell'uso dell'oppio viene denunciata da Antonio Guaineri medico pavese del XIV secolo, nella sua opera *De fluxibus* dove egli accusa i medici piemontesi di abusare della prescrizione di supposte e clisteri a base d'oppio. Pochi anni dopo Sante Ardoini che, nativo di Pesaro, esercitò la sua attività di medico e filosofo a Venezia, descrisse l'intossicazione da oppio nella sua opera *De venenis*, dove spiegava come lo stupore e il sonno fossero causati dall'ispessirsi del sangue e dal rallentamento del circolo periferico. L'Inquisizione proibì l'uso dell'oppio

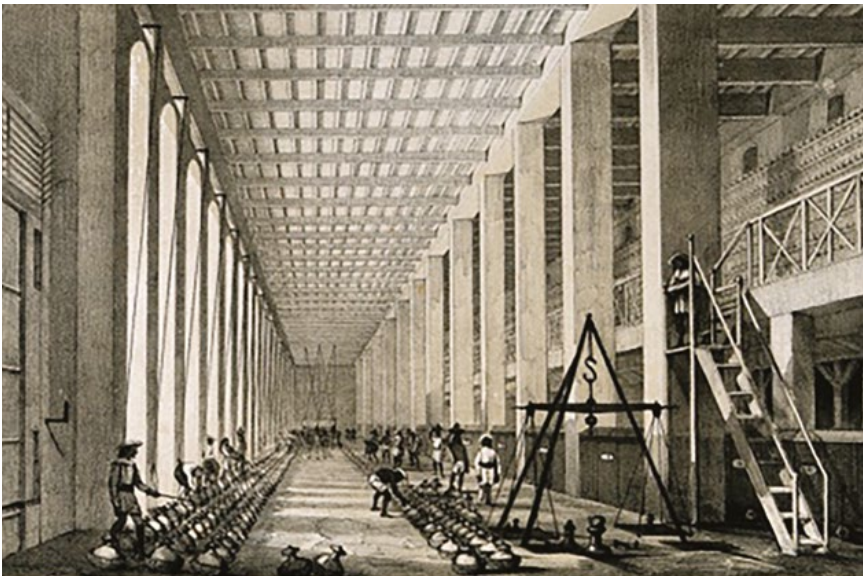
in medicina. Giambattista Della Porta, medico e studioso di tossicologia, autore dell'opera *Magia Naturalis*, venne accusato di magia nel 1579 per aver trasgredito alle ingiunzioni degli inquisitori che decretarono lo scioglimento dell'Accademia da lui fondata. Nel Cinquecento la "bibbia" dei medici e degli speciali era costituita dall'opera di Dioscoride, rivista dagli umanisti del Tardo Medioevo, tradotta e commentata nel 1544 da Pietro Andrea Mattioli. Il lattice di *P. somniferum*, conosciuto come "Oppio tebaico", veniva utilizzato per condensare gli umori, conciliare il sonno e mitigare i dolori. Mattioli distingueva tre specie di "Papavero domestico" precisando che il terzo, più selvatico, aveva "natura d'infrigidire" e che "la decozione delle frondi e dei capi, fatta nell'acqua, induce fomentandosene agevolmente il sonno". A partire dal Seicento i preparati a base di oppio, specie le tinture e le formule che mescolavano l'oppio al vino e alle spezie, conobbero una crescente notorietà. A quel tempo si trovavano comunemente in commercio le preparazioni diffuse dai loro inventori: il laudanum di Paracelso, l'orvietano, il laudanum di Turner e quello di Sydenham. Nacque allora l'idea che per i suoi molteplici effetti l'oppio fosse indicato nella cura di quasi tutte le patologie e le forme dolorose. Anoressia, impotenza, calcoli biliari, sonnambulismo: l'oppio era ampiamente prescritto e veniva utilizzato anche contro le nuove patologie che, come la sifilide, si affacciavano sulla soglia di un mondo che andava allargando i suoi confini attraverso lo sfruttamento delle risorse del Nuovo Mondo ma senza porre limite alla riduzione in schiavitù dei popoli delle colonie. Alla fine del Seicento in Europa, nelle case delle famiglie agiate, era presente, nell'armadietto dei medicinali, il laudano per curare le coliche o i dolori. La confidenza con questi preparati diventò pericolosa quando essi cominciarono a sostituire i ben più leggeri decotti di papavero, che già anticamente erano utilizzati per lenire i malesseri dolorosi dell'età pediatrica. L'abitudine di somministrare laudanum ai lattanti si trova frequentemente denunciata nei trattati medici settecenteschi. Ancor più pericoloso, in quegli stessi anni, era l'uso delle gocce di laudanum incautamente somministrate alle madri nei parti difficili. Questo rimedio, che la letteratura medica del tempo consigliava solo per le "false" doglie, veniva utilizzato con frequenza anche in fase di travaglio, sortendo l'esito di rallentare le contrazioni e aprendo la strada, poi, a pratiche cruente. Fu proprio nel corso del Settecento che si cominciò a parlare di dipendenza dall'oppio. Come ricorda Henri Margaron, autore di una storia delle droghe (*Le stagioni degli dei*), con l'aumentare delle preparazioni a base d'oppio cominciarono ad apparire evi-

denti le conseguenze che l'uso della sostanza portava con sé: il bisogno di prolungarne oltre il dovuto l'assunzione e la necessità di aumentarne le dosi. Non era più possibile sostenere ancora che questo fosse, come pensavano medici e specialisti di fine Seicento, un processo di immunizzazione o mitridatizzazione. Era ormai chiaro che il legame che univa gli utilizzatori abituali alla sostanza era di natura patologica. Gli eventi che accompagnarono la rivoluzione industriale in qualche modo amplificarono il fenomeno dell'utilizzo dell'oppio. Le difficoltà della popolazione sradicata, costretta ad urbanizzarsi e oppressa dall'intensità dei ritmi lavorativi, non si conciliavano facilmente con le esigenze dell'industria di un ritmo crescente della produzione. L'industrializzazione del mercato farmaceutico e la diffusione delle farmacie contribuirono ad aumentare l'offerta della sostanza. Alla fine del Settecento, in Inghilterra, i medici cominciarono a denunciare il fatto che gli operai delle manifatture di cotone ricorrevano ad una dose abituale di grani d'oppio per lenire la stanchezza serale provocata dal duro lavoro. Quest'abitudine, che faceva la fortuna di molti specialisti, cominciava a diventare un problema di salute pubblica. Era opportuno ricondurre nei giusti limiti ciò che si era pericolosamente trasformato in un procedimento di autoprescrizione. Il fenomeno andò inevitabilmente crescendo. Medici illustri tessevano le lodi dell'oppio nei trattati raccomandandone l'uso per patologie che, come la tubercolosi, erano sempre più diffuse mentre la sostanza si reperiva sempre più facilmente nelle farmacie. Di pari passo aumentava il ricorso all'oppio da parte degli operai e delle popolazioni che, oppresse dalla durezza della condizione lavorativa e dalle ristrettezze economiche, erano più esposte al rischio della dipendenza. All'inizio dell'Ottocento, in Francia, l'oppio è il dramma comune delle fasce povere della popolazione. Predicatori, medici e politici che si affannavano a fare dell'abuso d'oppio una questione d'acculturazione, dove la sobrietà e la morigeratezza della borghesia avrebbero giustificato l'uso più equilibrato che questa faceva della sostanza, ancora non immaginavano quello che di lì a poco sarebbe accaduto. In un'Europa assetata di novità che guardava incessantemente all'Oriente nella sua continua ricerca di suggestioni, l'abitudine di fumare l'oppio arrivò come una proposta elitaria e trasgressiva, ben lontana dall'uso terapeutico che ne aveva mosso i primi passi. Le prime taverne dell'oppio si diffusero dalle città di porto alle capitali europee. Attraverso le pagine delle opere di Charles Baudelaire si intuisce come il numero degli amanti dell'oppio, nella Londra degli anni Venti dell'Ottocento, fosse immenso e fosse difficile distinguere tra chi ne facesse un

uso curativo e chi volesse invece procurarsene per un utilizzo voluttuario. A fine Ottocento, a Parigi come a Londra, il numero delle fumerie d'oppio era molto elevato e se ne distinguevano di ogni genere in funzione del lusso e della loro frequentazione. Fumavano intellettuali ed artisti mentre le fumerie diventavano luoghi alla moda dove si potevano incontrare scrittori che frequentavano l'ambiente bohémien, come Guillaume Apollinaire, o gli artisti più attivi nell'avanguardia parigina come Toulouse-Lautrec. Il cambiamento industriale e la crescita dell'economia in Europa andarono di pari passo con l'asservimento e lo sfruttamento delle colonie. Ma spostandosi verso Oriente lo scenario cambiava drasticamente. A partire dalla scoperta del continente americano l'abitudine di fumare il tabacco si era diffusa dapprima in Europa e poi, per effetto dei commerci olandesi, spagnoli e portoghesi, nelle Filippine, a Formosa e a Pechino. In Oriente invece l'oppio, ben noto alla popolazione cinese, citato da Li Shizen nel XVI secolo nel suo celebre trattato di farmacologia *Bencao gangmu*, era utilizzato per curare diarree, reumatismi e febbri che colpivano i lavoratori delle campagne oppresse dai problemi dal paludismo, dall'arretratezza culturale e dalla durezza delle condizioni climatiche. Ora l'oppio trovava in Cina un nuovo impiego: veniva mescolato al tabacco seguendo lo stile che i mercanti olandesi avevano diffuso a Giava. Al divieto imperiale di fumare tabacco, imposto per cercare di ostacolare questa pratica estranea alla cultura locale, era seguita la diffusione di un rituale che prevedeva il fumo dell'oppio puro, utilizzando apposite pipe dove una quantità d'oppio delle dimensioni di un chicco veniva scaldata e fumata ottenendo un effetto euforizzante di gran lunga maggiore del precedente. Ma il nuovo metodo sortiva un effetto ben diverso sul rischio di abuso. In risposta al rapido dilagare delle fumerie d'oppio in Cina, l'imperatore Qianlong decise nel 1792, dopo il sequestro di duecento casse d'oppio, di emanare un decreto imperiale di chiusura di tutte le fumerie. Questi divieti non sortirono l'effetto cercato. Mercanti, trafficanti e contrabbandieri cominciarono ad arricchiarsi nel commercio della sostanza vietata. I traffici erano alimentati in modo vorticoso dalla richiesta assillante di manufatti cinesi che giungeva da tutta Europa. La domanda era univoca: la Cina non sembrava interessata all'importazione di prodotti europei e in cambio dei propri prodotti artigianali, venduti a caro prezzo e con alti diritti doganali, accettava solo oro. Neppure i tessuti inglesi, molto apprezzati in India, trovavano mercato in Cina, dove l'artigianato del cotone era molto fiorente. Gli stati europei lamentavano la diminuzione delle loro riserve d'oro che, faticosamente raccolto nelle

colonie, veniva disperso nel commercio con l'Oriente senza possibilità di riequilibrare la bilancia commerciale. Le grandi compagnie europee cercavano un prodotto da importare massivamente in Cina e lo trovarono nell'unica sostanza che, essendone vietata la coltivazione, godeva già di una certa richiesta: l'oppio. L'oppio stava diventando una moneta di scambio. Perché diventasse un vero affare bisognava che la domanda aumentasse vertiginosamente. Per far questo occorreva ignorare le leggi, violare in ogni modo i fondamenti della cultura locale e costruire una rete capillare per la distribuzione della sostanza: strategie già sperimentate con successo dalle grandi compagnie nelle colonie africane e amerindie. Con l'aumentare dell'uso, il prezzo dell'oppio sarebbe sceso, divenendo ancora di più alla portata di tutti. La Cina, sotto la spinta di una pressione demografica senza precedenti (tra il 1802 e il 1834 la popolazione dell'impero aumenta di cento milioni di individui) vide rovinare mano a mano la sua economia e vide aggirare i divieti imposti alla diffusione dell'oppio attraverso una rete di complicità che esisteva a tutti i livelli tra barcaioli, impiegati dell'amministrazione, trasportatori, trafficanti e contrabbandieri, mentre una massa enorme di persone, in particolare impiegati e piccoli funzionari locali, diventava vittima degli enormi danni fisici e intellettuali causati dalla dipendenza alla sostanza. In pochi anni la Cina vide le spese per l'importazione dell'oppio superare in modo esponenziale i proventi delle proprie esportazioni di tè, delle seterie e dei tessuti di cotone (i "nanchini" come li chiamavano in Europa) e si trovò ad assistere inerme alla fuga della propria moneta, il liang d'argento, all'aumento dei prezzi e all'impovertimento generale che ne conseguì. Il divieto imposto alla sostanza pesò ancora di più nell'inutile tentativo di frenare i gravi dissesti finanziari dello stato: ad una sostanza vietata non si potevano imporre tasse governative e questo fece la fortuna del suo commercio che i trafficanti mantenevano, perché dilagasse, a prezzi sempre più bassi. Questo avveniva, frequentemente, adulterando il contenuto della sostanza e così ottenendo effetti ancor più devastanti sulla salute dei consumatori. Per produrre l'enorme quantità d'oppio necessaria alle esigenze di una massa enorme di popolazione, la Compagnia delle Indie orientali, dopo l'occupazione dell'India da parte inglese, aveva acquistato i suoi primi diritti territoriali nel Bengala nel 1757 per poi estenderli al Bihar. Le fabbriche producevano qui immense quantità d'oppio che, nel solo Bengala, salirono dalle 240 tonnellate del 1821 alle 912 del 1839. L'oppio veniva trasportato su grandi chiatte lungo il fiume Gange, poi, a Calcutta, imbarcato su grandi navi costruite appositamente per questo sco-

po. Giunti al porto di Canton, dove dal 1729 era vietata la vendita d'oppio, i diavoli venivano facilmente aggirati svolgendo su navi ancorate al largo le operazioni di pesatura, vendita e distribuzione della sostanza. Quanto ai ritmi della produzione, per costringere i contadini bengalesi ad aumentare costantemente l'entità della coltivazione, il raccolto veniva pagato in anticipo dai commercianti inglesi, spingendo così i coltivatori ad aumentare l'estensione delle piantagioni a scapito della produzione necessaria per il sostentamento tradizionale dei loro villaggi. Le fabbriche d'oppio di Ghazipur e Patna continuarono a produrre, dalla data della loro fondazione intorno al 1820, a ritmo crescente, quantità paradossali d'oppio. Così le trovò Rudyard Kipling nel 1888 e le descrisse in un suo racconto di viaggio intitolato *In an Opium Factory*. Le sale per l'arrivo dell'oppio grezzo, le vasche per il lavaggio e i luoghi della lavorazione, i centri di stoccaggio e di spedizione, tutto questo è documentato, in modo quasi cinematografico, nelle litografie che appartengono alla collezione di Walter S. Sherwill, un ufficiale incaricato dal governo britannico come "boundary commissioner", e datate 1850. A partire dagli anni Trenta dell'Ottocento si diffuse tra gli ambienti dirigenti cinesi un diverso atteggiamento che si traduceva nella proposta di tassare pesantemente le importazioni di oppio.



Fabbrica d'oppio di Patna (India), 1850. Sala dell'esaminazione dell'oppio, collezione Sherwill.

L'Imperatore inviò a Canton un funzionario che incarnava la nuova politica di intransigenza assoluta. Nel 1839 Lin Zexu, il nuovo Commissario, fece sequestrare più di ventimila casse d'oppio, importate illegalmente, sovrintendendo personalmente alla distruzione della sostanza, che impegnò per quasi un mese centinaia di soldati addetti a mescolare l'oppio con calce, acqua e sale gettando poi nel mare la sostanza così denaturata affinché a nessuno venisse in mente di fumarne i residui. Le cronache raccontano che una cerimonia religiosa venne celebrata per chiedere scusa al Mare di tale profanazione.



Fabbrica d'oppio di Patna (India), 1850. Sala dell'esaminazione dell'oppio, collezione Sherwill.

La furia delle grandi compagnie per il danno economico subito spinse l'Inghilterra ad una reazione spropositata: la Gran Bretagna dichiarò guerra alla Cina, accampando pretesti che nulla avevano a che fare con il traffico dell'oppio e inviando la flotta inglese fino a Nanchino. Il trattato che ne seguì (il "Trattato di Nanchino" del 1842) fu un documento iniquo che costrinse la Cina al rimborso della cifra enorme di ventuno milioni di dollari d'argento, a cedere l'isolotto di

Hong-Kong e ad aprire i suoi porti al commercio (cioè al commercio dell'oppio).

Questi avvenimenti non mancarono di provocare, come era già avvenuto in passato, una reazione nell'opinione pubblica inglese e la questione della guerra venne lungamente discussa in parlamento. Ma la posizione che prevalse fu quella, cinica e determinata, dell'intransigenza. L'Inghilterra non poteva rinunciare ai proventi di un tale commercio. Per mitigare un'opinione pubblica ancora poco informata sulle cose che accadevano ad Oriente, era sufficiente imbarcare, insieme alle casse d'oppio, missionari e religiosi che, con il proposito di evangelizzare quelle terre lontane, spostavano l'attenzione degli osservatori da quel traffico infame.

In una Cina dominata da divisioni interne, ribellioni di massa (come quella, sanguinosa, dei Taiping) e una terribile crisi economica arrivò nel 1856 la seconda guerra dell'oppio, scatenata dalla Gran Bretagna per motivi, di nuovo, pretestuosi ma in realtà indetta come reazione alla tassazione che il governo cinese aveva annunciato sull'importazione delle casse d'oppio.



Fabbrica d'oppio di Patna (India), 1850. Sala dell'esaminazione dell'oppio, collezione Sherwill.

Questa volta la superiorità militare inglese era davvero schiacciante: in quegli anni della seconda metà dell'Ottocento il progresso tecnico navale e militare era stato molto rilevante e le nazioni industrializzate potevano dare sfoggio di tutta la loro potenza economica. La Cina vessata dalle condizioni imposte dai nuovi trattati perse anche i diritti doganali di cui si impadronirono gli stati europei che ormai consideravano il territorio cinese come una zona coloniale dove arruolare manodopera a basso costo. Le nazioni straniere si disputeranno a partire dagli ultimi anni del XIX secolo, una Cina dilaniata che ancor oggi conserva le tracce di questo dramma immenso. All'inizio dell'Ottocento venne isolata dall'oppio la morfina. Il suo consumo, dapprima limitato a causa delle sue proprietà emetiche, crebbe enormemente a partire dalla diffusione della siringa ipodermica dal 1850. Somministrata così, per via intradermica, la morfina vedeva esaltate le sue proprietà euforizzanti. Ugo Leonzio, autore di una storia generale delle droghe (*Il volo magico*), ricorda come la siringa Pravaz, dal nome del suo inventore francese, divenne un oggetto familiare nei salotti della belle époque, dove si diffuse l'uso di iniettarsi piccole quantità di morfina utilizzando uno strumento prezioso e discreto che rispondeva alle voluttuose esigenze di quella società. Alla Pravaz ricorrevano principi e re. Richard Wagner, Bismarck, Jules Verne se ne servivano più volte al giorno per sedare sintomatologie dolorose. Cominciarono però ad essere segnalati molti casi di tossicomania, legati all'uso della morfina, che vennero ricordati anche nella letteratura come testimonianza di una sostanza entrata nella storia del costume e nella letteratura. Ne raccontano gli effetti i romanzi di quel tempo come *Les possédés de la morphine* di Talmayr, *Noris* di Claretie, *La comtesse Morphine* di Mallat, *Morphine* di Dubut de Laforêt. Nella seconda metà dell'Ottocento ci fu tutto un fiorire di studi scientifici che raccomandavano l'uso della morfina per molte, diverse, affezioni che andavano dalle nevralgie all'asma, dalle infiammazioni alle forme tumorali. La morfina venne sperimentata per sedare le malattie psichiatriche. Venne impiegata con successo per calmare i dolori delle ferite riportate dai soldati nelle guerra di Crimea (1853-1856), nella guerra civile americana (1861-1865), nella guerra austro-prussiana (1866) e in quella franco-prussiana (1870-1871). Ma molti furono i soldati che ritornarono dal fronte con "la malattia del soldato", la dipendenza causata dall'uso di morfina. Nel 1874 venne sintetizzata l'eroina, riscaldando la morfina con l'anidride dell'acido acetico. Questa scoperta venne salutata con grande entusiasmo perché

si pensava di aver trovato il rimedio ideale per guarire dalla morfinomania ormai dilagante. Antonio Escohotado, autore di una Storia generale delle droghe, ricorda come l'eroina in pillole venne lanciata nel 1898 con una grande campagna pubblicitaria. Il prospetto fornito dall'azienda prometteva, tra gli altri benefici, di far perdere ai morfinomani ogni interesse per la morfina. Reperibile in tutte le farmacie, l'eroina rimarrà a lungo in regime di libera vendita. I medici la preferiranno per le stesse ragioni per cui, un secolo prima, avevano preferito la morfina all'oppio: produce lo stesso effetto analgesico in dosi molto minori e procura un'euforia più intensa. In Cina, così duramente colpita dalla piaga dell'oppio, i missionari occidentali proporranno all'inizio del Novecento, l'eroina in pillole come terapia per l'oppiomania mentre i ministri dei governi occidentali proporranno all'Imperatore un piano sanitario incentrato sulla sostituzione dell'eroina all'oppio. In Europa, i fenomeni di dipendenza legati all'uso di eroina si presenteranno in modo drammatico nel corso degli anni Settanta del Novecento, quando una recessione economica di larga scala colpirà i paesi occidentali. Non si trattò, questa volta, dell'eroina in pillole diffusa fino agli anni Trenta, ma dell'eroina in polvere assunta per via endovenosa, il cui commercio, gestito come traffico illecito, si diffuse insieme alle condanne per i numerosi atti di microcriminalità cui i consumatori erano costretti a causa dell'alto costo della sostanza. La comparsa, intorno alla metà degli anni Ottanta, della sindrome da immunodeficienza acquisita ha aggravato le conseguenze del fenomeno legato alla dipendenza da eroina. La trasmissione tramite siringa infetta ha favorito una sorta di seconda epidemia di AIDS, in larga misura indipendente, per tempi e per modalità di trasmissione, da quella a trasmissione sessuale che aveva accompagnato l'evoluzione del virus. In Italia si è verificata una rapida ed ampia diffusione dell'infezione tra chi soffriva di una dipendenza da eroina al punto che, alla fine degli anni Novanta, la sola regione Lombardia segnalava un numero di casi di AIDS quasi equivalente a quello dell'intero Regno Unito, paese paragonabile per numero di abitanti all'Italia, ma con una limitata diffusione dell'infezione tramite siringa infetta. Ancora una volta il tributo pagato in termini di vite umane è stato ed è altissimo, e le persone sofferenti per una dipendenza legata all'eroina vengono facilmente individuati, stigmatizzati ed emarginati a causa della visibilità sociale che questo tipo di dipendenza comporta. In Italia l'introduzione, a partire dal dopoguerra, di una rigida legislazione ha cercato di arginare il diffondersi vorticoso di un mercato

illecito. Il flusso di sostanze e droghe psicoattive immesse, a diverse ondate, sul mercato italiano a partire dagli anni Sessanta non ha cambiato il fatto che i derivati dell'oppio occupano ancor oggi una posizione centrale nel problema delle dipendenze. La storia dell'utilizzo dell'oppio e dei suoi derivati farmacologici ci racconta un cambiamento radicale tra l'utilizzo che se ne faceva nel mondo antico e quello, che ha spesso sconfinato nell'abuso, praticato nell'età moderna. Per lungo tempo l'esistenza dell'oppio non ha implicato necessariamente fenomeni di tossicomania. La dipendenza da queste sostanze, che rappresenta a tutti gli effetti una patologia, è comparsa secondo cicli ampiamente condizionati da fenomeni culturali, ambientali ed economici. Una forte accelerazione nell'utilizzo è stata impressa dal cambiamento dei metodi di somministrazione, che ne hanno potenziato gli effetti farmacologici diminuendo le reazioni avverse, e dalla loro sempre più facile reperibilità. Saranno forse questi ultimi due aspetti, la diffusione di potenti farmaci oppiacei di facile e immediata assunzione per la terapia del dolore oncologico ed un loro più facile accesso nel vasto mercato delle vendite online, ad aprire nuovi scenari nell'ambito delle dipendenze da queste sostanze e a scrivere un nuovo capitolo nell'uso difforme di una sostanza antica.

Conflitto di interessi

L'autore dichiara l'assenza di conflitto d'interessi.

Bibliografia

1. Nencini P., Il fiore degli inferi. Papavero da oppio e mondo antico, Roma 2004.
2. Margaron H., Le stagioni degli dei. Storia medica e sociale delle droghe, Milano 2001.
3. Costa G., La sirena di Archimede, Alessandria 2008.
4. Ginzburg C., Storia notturna. Una decifrazione del sabba, Torino 1989.
5. Gernet J., Il mondo cinese, Torino 1978.
6. Escohotado A., Historia general de las drogas, Madrid 1989.
7. Leonzio U., Il volo magico. Storia generale delle droghe, Torino 1969.
8. Mattioli P.A., Discorsi sui libri della materia medicinale di Pedacio Dioscoride Anazarbeo, Venezia 1565.
9. Renfrew J.M., Paleoethnobotany. The prehistoric food plants of the Near

East and Europe, New York 1973.

10. Grmek M., Gourevitch D., Les expériences pharmacologiques dans l'antiquité. Archives Internationales d'Histoire des Sciences 1985, 35, 3-27.
11. Eliade M., Le chamanisme et les techniques archaïques de l'extase. Paris 1951.
12. Hammer K., Problems of Papaver somniferum-classification and some remarks on recently collected European poppy land-races. Kulturpflanze 1981, 29, 287-296.
13. Zanini D., Le piante di Francesco Calzolari, Verona 2011.

Farmacologia degli oppioidi

Simona Guerzoni¹, Luigi Alberto Pini¹

Oppioidi esogeni o Oppiacei

Con questo termine si intendono i principi attivi e derivati sintetici aventi azione simile all'oppio e, più specificamente con azione simile alla morfina, componente attivo principale dell'oppio. Gli oppiacei sono stati il principale presidio nel trattamento del dolore per migliaia di anni, e lo sono anche ai giorni nostri. Essi esprimono i loro effetti mimando sostanze naturali, chiamate peptidi oppioidi o oppioidi endogeni. Si sa molto sulla biologia di base del sistema oppioide endogeno e sulla sua complessità molecolare e biochimica. Per quanto riguarda il loro meccanismo di azione, quaranta anni fa divenne chiaro che gli effetti analgesici degli oppiacei, sono dovuti alla loro azione diretta su specifici recettori cerebrali, che sono risultati essere gli stessi su cui agiscono gli oppioidi endogeni prodotti naturalmente dall'organismo. Questi composti sono stati isolati nel 1805 (morfina) e solamente un secolo dopo vennero sintetizzati i primi composti sintetici (1917) che sono strutturalmente molto diversi tra loro, essendo i derivati naturali dei composti fenantrenici comprendenti 4 o più anelli fusi, mentre le molecole sintetiche sono piccole e semplici. Ad esempio piccole modificazioni del gruppo allilico dell'azoto della morfina con l'aggiunta di un ossidrilico trasforma l'azione agonista in attività antagonista selettiva dei recettori μ (naloxone). Le modificazioni strutturali possono essere di origine artificiale ed anche metabolica. Nella pratica clinica e nella letteratura internazionale il termine oppiacei è stato recentemente assorbito nel termine oppioidi, che in senso stretto dovrebbe indicare i composti endogeni che agiscono sui medesimi recettori.

Sistema oppioide endogeno

L'insieme dei peptidi endogeni che hanno proprietà simili a quelle ottenibili con i prodotti derivati dall'oppio sono chiamati peptidi oppioidi endogeni.

Questi recettori sono derivati da tre precursori macromolecolari: la pro-oppio me-

¹Tossicologia medica, Centro Cefalee e Abuso Farmaci AOU Modena

lanocortina (POMC), la proencefalina A e la proencefalina B.

La pro-oppio melanocortina contiene le sequenze di met-enkefalina, β -endorfina e di molti peptidi non oppioidi tipo l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), la β -lipotropina, e la melanostimolina (endorfine). La proencefalina A contiene 6 copie di met-enkefalina e una copia di leu-enkefalina, peptidi che hanno affinità lievemente superiore per il recettore δ rispetto al recettore μ (enkefaline). La proencefalina B o preprodinorfina contiene diversi peptidi oppioidi attivi contenenti la sequenza della leu-enkefalina, e specificatamente la dinorfina-A, dinorfina-B, e alcune α e β neoendorfine. L'endomorfina-1 e l'endomorfina-2 che presentano molte delle azioni farmacologiche dei peptidi oppioidi, prevalentemente l'analgesia e alta affinità per il recettore μ . Le endomorfine 1 e 2 si legano elettivamente ai sottotipi recettoriali μ a livello centrale e periferico, anche se non si conosce esattamente il gene del loro precursore. Questi precursori dei peptidi oppioidi endogeni sono stati identificati nelle aree del SNC deputate alla modulazione del dolore. Questi peptidi vengono rilasciati dopo stimoli nocicettivi e da stress anticipatorio del dolore, e sono in grado di ridurre la risposta agli stimoli nocicettivi (dinorfine). L'azione analgesica della dinorfina-A non è stata dimostrata; questo peptide che presenta una elevata affinità con i recettori k è molto rappresentato a livello delle corna posteriori del midollo spinale dove sembra esercitare una azione di sensibilizzazione della neurostimolazione nocicettiva. Infatti fenomeni infiammatori e traumi tissutali sembrano aumentare i livelli di dinorfina A in questa sede. Questi fenomeni sembrano essere correlati ad un abbassamento della soglia dolorifica, e a situazioni di iperalgesia prolungata. Non è certo che l'azione pro-nocicettiva della dinorfina-A nel midollo spinale sia legata alla azione sui recettori oppioidi, ma potrebbe essere legata alla attivazione di un recettore bradichinico, o più verosimilmente in situazioni di dolore cronico per l'azione che questi peptidi presentano sul recettore NMDA.

Tabella 1

Gli effetti delle tre famiglie di peptidi oppioidi endogeni sono illustrate nella tabella 1 correlati ai sottotipi recettoriali e relative affinità.

Effetti	Recettori	Affinità
Analgesia; sedazione, depressione respiratoria, stipsi, modificazioni ormonali, ipotermia	μ (mu)	Endorfine +++ Encefaline ++ Dinorfine +-
Analgesia allucinazioni, dispercezioni, stipsi, >PRL	κ (kappa)	Dinorfine++ Endorfine +- Encefaline+-
Analgesia, modificazioni ormonali, stipsi, ipertermia	δ (delta)	Encefaline ++ Endorfine e dinorfine +-
Turnover Ach Turnover DA	μ 1 μ 2	Endorfine +++ Encefaline ++ Dinorfine +
Tono Vescicale	μ e d	Encefaline ++ Endorfine e dinorfine +-

Esistono anche altri sistemi endogeni che interferiscono con la gestione nocicettiva, e il recettore principale di questo altro sistema è il sottotipo recettoriale simil-oppioidi 1 per l'orfanina (ORL1), che è un recettore accoppiato alla proteina G. Il ligando endogeno è la nocicettina o orfanina /FQ. La nocicettina è strutturalmente simile alla dinorfina (manca solo una tirosina N-terminale), e agisce esclusivamente sul recettore ORL1 ora chiamato prevalentemente come NOP. Questo sistema è ampiamente diffuso sia nel SNC che nel periferico, esplicando azione pro e antinocicettiva in varie situazioni comportamentali come nella ricompensa (reward), farmacologico, comportamentale o elettrico, apprendimento, umore,

ansia, sul riflesso della tosse e tremori (Basbaum,2009).

Farmacocinetica

Assorbimento

La maggior parte degli analgesici oppiacei viene assorbita sia per os che per via parenterale, ma esistono marcate differenze legate a effetti di primo passaggio epatico e capacità di assorbimento dei composti. Mentre codeina e ossicodone sono ben assorbiti per os anche per una ridotto effetto di primo passaggio epatico, la morfina viene assorbita in modo irregolare e determina concentrazioni plasmatiche fortemente variabili da un individuo a un altro. La via inalatoria è stata dimostrata utile come la via transdermica che oggi rappresenta probabilmente la via maggiormente utilizzata per la terapia del dolore cronico assieme a quella orale, mentre le somministrazioni parenterali vengono riservate a situazioni di emergenza.

Distribuzione

Il legame farmaco-proteico è elevato per gli oppioidi, e la distribuzione a tutti i tessuti è particolarmente rapida. Il passaggio della barriera emato-encefalica è favorito per le molecole liposolubili come il fentanile, ma anche l'eroina che è fortemente idrosolubile passa rapidamente la barriera e diffonde al cervello. Il tessuto adiposo tende ad accumulare i composti liposolubili.

Metabolismo

La principale via metabolica degli oppioidi è la glucuronidazione epatica, che aumenta la polarità dei composti, con effetti farmacologici variabili. Ad esempio la morfina-3-glucuronide ha proprietà eccitatorie, mentre il composto morfina-6-glucuronide ha proprietà analgesiche superiori sino a 6 volte quelle della morfina base. Questi composti hanno poca capacità di passare la barriera emato-encefalica, ma possono accumularsi in organi periferici e, in caso di eccessivo accumulo o scarsa eliminazione renale possono indurre la comparsa inaspettata di sindromi convulsive o per il metabolita 6 un aumento della sedazione con depressione respiratoria. Questi effetti possono essere aumentati dalla contemporanea somministrazione di farmaci che inibiscono la P-glicoproteina, uno dei sistemi di

metabolizzazione epatica. Anche l'idromorfone è metabolizzato a idromorfone-3 glucuronide che presenta proprietà eccitatorie. I composti esterificati come eroina e remifentanil vengono rapidamente idrolizzati dalle esterasi tissutali che ne favoriscono la diffusione nel SNC. Meperidina, fentalil, alfentanil e sufentanil vengono ossidati a livello epatico in modo quasi totale. Il CYP3A4 che metabolizza il fentanyl si trova anche a livello intestinale e quindi interferisce aumentando l'effetto di primo passaggio dopo somministrazione orale. Codeina, ossicodone e idrocodone vengono metabolizzati dal CYP2D6 a metaboliti con aumentata attività. Poiché esiste un polimorfismo genetico di questo enzima si possono registrare differenze interindividuali notevoli. In particolare la codeina che viene demetilata a morfina, principio attivo, può determinare notevoli diversità di efficacia in relazione a questa variabilità genetica. Minore è la rilevanza per ossi e idrocodone la cui azione è prevalentemente legata ai composti parentali.

Escrezione

I metaboliti polari sono escreti prevalentemente con le urine, e piccole quantità vengono escrete anche con la bile. Nelle urine è possibile ritrovare i vari metaboliti e quindi risalire alla modalità e quantità di assunzione dei farmaci parentali.

Farmacodinamica

Meccanismo d'azione

Gli agonisti oppioidi provocano analgesia legandosi a specifici recettori accoppiati a proteine del gruppo G localizzati prevalentemente nel cervello e nelle strutture del sistema nervoso spinale e periferico

Classificazione farmacodinamica degli oppioidi

Agonisti puri o totali (attività intrinseca massima)

- Maggiori: morfina; ossicodone; metadone; petidina; fentanil e congeneri
- Minori: codeina; tramadolo; destropropossifene
 - Agonisti parziali (attività intrinseca minore al recettore m): buprenorfina
 - Agonisti/antagonisti: pentazocina (agonista al recettore k e antagonista al recettore m)
 - Antagonisti: naloxone; naltrexone

Recettori

I recettori degli oppioidi sono stati suddivisi in tre classi principali (μ , κ , δ) che sono presenti in numerose aree del SNC, periferico e in altri tessuti (Pasternak, 2014). Questi recettori appartengono tutti ad una medesima famiglia di recettori accoppiati alle proteine G e condividono ampie sequenze polipeptidiche. Sono stati identificati numerosi sottotipi recettoriali, 1 e 2 per μ e δ , e 1,2,3 per κ . L'ipotesi corrente è che i sottotipi recettoriali μ derivino da varianti di un gene comune attraverso processi di splicing alternativi. Questa ipotesi è stata confortata dal ritrovamento di varianti alterne nelle sequenze geniche del topo e dell'uomo. Infatti dal punto di vista farmacologico è significativo che questi composti possano manifestare attività di tipo agonista, agonisti-antagonisti e agonisti parziali per i diversi sottotipi recettoriali e quindi manifestare in ultima analisi effetti farmacologici notevolmente diversi tra loro e anche nei diversi individui. (Figura 1)

Tabella 2

Azioni dei principali agonisti, antagonisti e agonisti antagonisti sui recettori oppioidi

Composto	Tipo di recettore		
	μ	δ	κ
morfina	++	+	+
fentanyl	+++	+	+
pentazocina	-	n.d.	++
butorfanolo	-	n.d.	++
nalbufina	-	n.d.	++
buprenorfina	++-	n.d.	-
naltrexone	-	-	-
naloxone	-	-	-
nalmefene	-	-	-
nalorfina*	-	n.d.	+

Legenda. +(agonista); -(antagonista), nd=(non determinato).

Il meccanismo d'azione molecolare è caratterizzato dalla capacità di queste molecole di modificare il flusso ionico a livello pre e post sinaptico attraverso un meccanismo che è riassunto nella Figura 2.

Gli oppioidi sono in grado di condizionare l'accesso e la distribuzione del Ca^{2+} e la fosforilazione di alcune proteine. In particolare essi chiudono i canali del calcio a livello pre-sinaptico riducendo quindi la capacità di rilascio del neurotrasmettitore; inoltre iper-polarizzano e inibiscono i terminali post-sinaptici agendo sui canali del K^+ . A livello pre-sinaptico l'azione di inibizione del rilascio è stata dimostrata per diversi neurotrasmettitori eccitatori come A, NA, 5-HT, sostanza P e Glutammato. Infine va ricordato che questa azione si svolge attraverso la attivazione di tutti i tipi e sottotipi di recettori (MOR) compresi gli ORL.

Relazione tra effetti e tipo recettoriale

Quasi tutti gli oppioidi disponibili agiscono sui recettori μ , e le azioni farmacologiche indotte come analgesia, euforia, depressione respiratoria e dipendenza sono legate all'attivazione di questo recettore. Ma gli effetti come ben noto sono complessi e comprendono anche l'attivazione dei recettori δ e κ . Questa affermazione è supportata dagli studi effettuati sui topi knockout per tutte e tre i sottotipi recettoriali, che purtuttavia mantengono una sensibilità all'azione analgesica dei farmaci selettivi per i recettori δ . La morfina agisce anche sui recettori κ e δ , ma non è chiaro quanto e quale sia il ruolo di questi due sottotipi nella azione analgesica complessiva. Gli oppioidi endogeni differiscono principalmente per la affinità verso i recettori κ e δ (vedi tabella 1). Poiché la depressione respiratoria, a lungo ritenuta la complicanza più pericolosa e grave della terapia con morfina, è legata ai recettori μ , è logico che si siano cercati composti che avessero una maggiore affinità verso i recettori κ , come butorfanolo, nalbufina e pentazocina, ma nonostante un uso ampio nel tempo la prevalenza degli effetti fosforici ha poi ridotto l'impiego di questi farmaci. Va ricordato che vi sono diverse sensibilità di genere nell'analgesia mediata da agonisti μ e δ . Come accennato sopra i recettori per gli oppioidi sono presenti sui neuroni afferenti gli stimoli dolorosi che sulle cellule del sistema nocicettivo spinale e centrale si trovano in numerose aree. Su topi transgenici è stato dimostrato che la eterodimerizzazione dei recettori oppioidi μ e δ può aumentare l'efficacia analgesica dei composti analgesici. Inoltre

è importante sottolineare, soprattutto per quanto riguarda la gestione del dolore cronico ed infiammatorio, che il recettore μ è associato ai TRPV1 (recettore per i vanilloidi) e ai nocicettori SP, esprimenti la sostanza P. I recettori δ invece sono maggiormente espressi sui nocicettori non peptidergici, compresi molti afferenti primari con assoni mielinizzati. Pertanto l'azione analgesica degli oppioidi si esplica sia a livello della trasmissione assonale mielinizzata che a livello delle corna posteriori del midollo, potenziando sia la inibizione discendente che la trasmissione ascendente. Per questo motivo si parla di una azione analgesica spinale di questi farmaci e anche clinicamente viene sfruttata la somministrazione intrarachidea degli oppioidi per potenziare al massimo questa azione farmacologica. Poiché i recettori si trovano anche a livello del talamo, dei nuclei della base e in numerose altre aree del SNC si parla in questo caso di una azione analgesica soprasspinale. Questa seconda azione è esercitata anche aumentando la inibizione discendente che è prevalentemente a trasmissione monoaminergica, e inoltre non va trascurata l'attività euforizzante che si realizza attraverso il coinvolgimento di numerose strutture del SNC e anche con un potenziamento degli aspetti psicologici cognitivi e comportamentali che sono legati all'uso di questo farmaco e alla fine potenzia l'azione analgesica. In ultima analisi un oppioide esogeno, tipo morfina, è quindi in grado di agire direttamente sui recettori μ , ma per le azioni sopra esplicate questo fatto può favorire la attivazione e liberazione di oppioidi endogeni che a loro volta agiscono a livello dei recettori δ e κ , determinando infine una azione molto più complessa della semplice attivazione di un unico sottotipo recettoriale. L'azione degli oppioidi è presente anche in caso di dolore al di fuori del SNC e in particolare in caso di dolore di origine infiammatoria. Sono stati identificati recettori funzionali di tipo μ sui terminali dei neuroni sensoriali, e l'attivazione di questi recettori riduce il rilascio di neurotrasmettitore in questi neuroni. In questa situazione possiamo ipotizzare che il rilascio di β -endorfine dalle cellule immunocompetenti dei tessuti danneggiati possa essere una fonte di attivazione fisiologica dei recettori μ periferici. Clinicamente la somministrazione di morfina in articolazioni infiammate ha prodotto effetti analgesici parziali, e questo conferma una ipotesi come quella esposta.

Tolleranza e dipendenza fisica

Dopo ripetute somministrazioni di oppiacei si verificano alcuni fenomeni di tol-

leranza, cioè è necessario aumentare le dosi per ottenere il medesimo effetto farmacologico. (Tabella 3). Contemporaneamente a questo fenomeno si instaura un comportamento che viene chiamato dipendenza che a sua volta è definita dalla comparsa di una tipica sindrome di astinenza quando si interrompa la somministrazione o si somministri un antagonista; tale sindrome è specifica e caratteristica per i farmaci oppioidi. Il meccanismo biologico che è alla base di questi fenomeni non è completamente chiarito: inizialmente si supponeva che la continua esposizione all'agonista determinasse una up-regulation de AMPc, ma oggi sappiamo che tale fenomeno non è sufficiente a spiegare la sindrome. (Koch, 2005). Una spiegazione più articolata presuppone la presenza di un aumento della endocitosi del recettore che è seguita da una riciclaggio recettoriale sulla membrana cellulare (vedi fig 2). Con topi transgenici è stato dimostrato che mentre la morfina è parzialmente efficace nell'indurre l'endocitosi, il metadone è molto più efficace. Questo potrebbe aiutare a spiegare la prolungata sindrome astinenziale indotta dal metadone rispetto a quella da morfina o eroina, ben oltre alle caratteristiche farmacocinetiche dei due composti. Inoltre si è visto che i recettori NMDA giocano un ruolo fondamentale nel modulare il tono adrenergico che controlla la tolleranza e la dipendenza da oppiacei. Tale azione è stata vista in topi mutati come in popolazioni di topi neonati e conferma il ruolo delle catene metaboliche sottese alla attivazione dei recettori proteici nella manifestazione dei fenomeni cronici (Parkitna , 2012). Infine va ricordato che la somministrazione cronica di oppioidi oltre ad indurre una parziale tolleranza analgesica induce anche una iperalgesia che può essere clinicamente rilevante. Una spiegazione possibile è la attivazione dei recettori ORL spinali e quella dei recettori per la bradichinina da parte degli oppioidi, e un ruolo importante sarebbe anche giocato dalla attivazione del recettore glutammatergico che antagonizza l'azione analgesica stessa (Lee, 2011).

Effetti di morfina e analoghi

Gli effetti della morfina, prototipo degli agonisti oppioidi sono simili a quelli prodotti da tutti gli altri agonisti oppioidi e quelli con effetti recettoriali misti. Vedi tabella 3. Effetti sul sistema nervoso centrale I principali effetti degli analgesici oppioidi con affinità per i recettori μ si esplicano a livello del sistema nervoso centrale, tra cui i più importanti sono segnalati sedazione, euforia, analgesia e depressione respiratoria. In seguito a somministrazioni ripetute si manifesta tol-

leranza a questi effetti:

- **Analgesia:** gli oppioidi possono ridurre sia la componente sensoriale che affettiva dell'esperienza dolorifica, al contrario i farmaci antidolorifici antinfiammatori non steroidei non hanno effetti specifici sulla componente emotiva.
- **Euforia:** Viene descritta una piacevole sensazione di euforia, associata a riduzione dell'ansia e dell'angoscia dopo assunzione di morfina. Tuttavia a volte può comparire uno stato disforico, piuttosto che effetti piacevoli. La disforia è uno stato di inquietudine che si accompagna ad agitazione e ad una sensazione di malessere
- **Sedazione:** sonnolenza e ottundimento mentale sono frequentemente riportati dopo assunzione di oppioidi. In soggetti normali, sia giovani che anziani, inducono più frequentemente sonno. Raramente è associata amnesia. La somministrazione con altri farmaci deprimenti del SNC può causare sedazione profonda. Una marcata sedazione si manifesta più frequentemente con composti simili ai derivati fenantrenici meno frequentemente con composti di sintesi quali petidina e fentanyl. La morfina a dosi analgesiche standard altera i normali profili di sonno REM, e non-REM, questo effetto disturbante è caratteristico di tutti gli oppioidi. Contrariamente a quanto avviene per l'uomo, in varie specie animali gli oppioidi causano eccitazione piuttosto che sedazione. Questi effetti paradossi sono, in parte, dose dipendente.
- **Depressione respiratoria:** Tutti gli analgesici possono indurre depressione respiratoria attraverso l'inibizione del centro del respiro a livello del tronco cerebrale. La PCO₂ alveolare può aumentare, ma il più significativo aspetto di tale depressione è rappresentato da una ridotta sensibilità allo stimolo da anidride carbonica. La depressione respiratoria è dose-dipendente ed è influenzata dall'intensità di altri segnali sensoriali presenti nello stesso periodo di tempo. Quando intensi stimoli dolorosi che hanno prevenuto l'effetto deprimente di una dose elevata di oppioide si riducono, la depressione respiratoria può improvvisamente diventare marcata. Una lieve o moderata riduzione della funzione respiratoria, può essere tollerata in pazienti senza precedenti disturbi respiratori; può non essere tollerata in pazienti con asma, BPCO; cuore polmonare.

Tabella 3***Emivita e durata d'azione dei principali farmaci oppioidi***

	Dose Equianalgesia (mg)	Emivita (ore)	Durata azione (ore)
Agonisti			
Morfina	10(sc)	1,9-2,6 (ev)	4-5 (sc)
Codeina	120 (os)	2,7 (os)	4-5(sc)
Eroina	2-8 (ev)	3 min (ev)	3-4
Idromorfone	1,5	2-4	4-5
Ossimorfone	1,1	2-3 (im,sc)	4-5
Ossicodone	10-15	-	4-5
Meperidina	25-50	2,4-4	2-4
Metadone	10 (os)	18-97	3-5
Levofranolo	2,3	12-16	4-5
Difenossilato	40-60 (os)	2,5 (difenossilato) 4,4 (ac difenossilico)	2 (os)
Fentanyl	0,125	0,02-0,25-6	1
Propossifene	180-240 (os)	14,6 (propossifene) 22,9 (norpropossi- fene)	2-4
Tapentadolo	50	4	4-6
Agonisti-Antagonisti			
Nalorfina	5-10		1-4
Ciclazocina	-		>24
Pentazocina	30-60	2	2-3
Butorfanolo	2	2,5-3,5	3-4
Nalbufina	10	5	3-6
Buprenorfina	0,4	1,2-7,2	4-6
Levallorfano	5-10	12-16	1-4

- Effetto antitosse: La soppressione del riflesso della tosse è un tipico effetto degli oppioidi. In particolare la codeina è stata usata con successo in soggetti

affetti da tosse patologica e in soggetti di cui è necessario mantenere la ventilazione attraverso intubazione endo-tracheale. La soppressione della tosse da parte degli oppioidi può, comunque, causare accumulo di secrezioni e quindi procurare ostruzioni delle vie respiratorie e atelettasia.

- **Miosi:** tutti gli oppioidi inducono costrizione delle pupille, non c'è abitudine alla miosi, è quindi un importante segno utile per la diagnosi di sovradosaggio da oppioidi, in quanto, anche nei tossicodipendenti, in cui è presente un elevato grado di abitudine, si manifesta miosi. Questo effetto, che può essere bloccato dagli antagonisti degli oppioidi, è mediato dal sistema parasimpatico, il quale può essere a sua volta antagonizzato dall'atropina.
- **Rigidità del tronco:** vari oppioidi causano un aumento del tono dei muscoli del tronco, come conseguenza di un'azione a livello spinale, sebbene ci siano ora prove che esso dipenda da un'azione a livello sovraspinale. La rigidità del tronco riduce la compliance toracica e influenza la ventilazione. Ciò è particolarmente evidente quando vengono rapidamente somministrate per EV alte dosi di oppioidi altamente liposolubili (fentanil, sufentanil)- Questo effetto può essere antagonizzato dalla somministrazione di un antagonista oppioide che naturalmente antagonizzerà anche l'azione analgesica dell'oppioide. Per prevenire la rigidità del tronco conservando l'analgesia occorre l'impiego contemporaneo di bloccanti neuromuscolari.
- **Nausea e vomito:** gli analgesici oppioidi possono attivare la zona chemiorecettoriale scatenante del tronco cerebrale e indurre nausea e vomito, probabilmente attraverso un'azione a livello dell'apparato vestibolare.
- **Temperatura:** la regolazione omeostatica della temperatura corporea è mediata in parte dall'azione dei peptidi oppioidi nel cervello; ciò è supportato da esperimenti che dimostrano come la somministrazione di agonisti oppioidi ai recettori μ come la morfina somministrati a livello dell'ipotalamo anteriore produca ipotermia, mentre la somministrazione di agonisti κ induce ipertermia

Tabella 4

Capacità di indurre tolleranza sui diversi effetti farmacologici indotti dagli oppioidi esogeni

Tolleranza elevata	Tolleranza intermedia	Comparsa ritardata o nulla
Analgesia	Bradycardia	Miosi
Euforia disforia		Stipsi
Sedazione, depressione respiratoria, nausea, vomiti, anti ADH, antitosse		Convulsioni

Effetti periferici

- Apparato cardiovascolare: la maggior parte degli analgesici oppioidi non esplica significativi effetti diretti sul cuore (eccetto bradicardia), nè influenza la pressione arteriosa. La peptina è un'eccezione al riguardo perchè può provocare tachicardia. I livelli di pressione arteriosa rimangono generalmente immutati durante la terapia con oppioidi, nei casi in cui il sistema cardiovascolare è sottoposto a sollecitazioni stressanti, può manifestarsi ipotensione. L'effetto ipotensivo è probabilmente la conseguenza di una dilatazione periferica arteriosa e venosa dovuta a fattori quali istamina e la depressione di meccanismi vasomotori stabilizzanti. Gli oppioidi non causano modificazioni significative all'elettrocardiogramma. E' necessaria cautela nei pazienti con ipovolemia, in quanto i suddetti meccanismi li rendono piuttosto sensibili a riduzioni della pressione arteriosa.
- Apparato gastrointestinale: un effetto molto noto è la stipsi, che non diminuisce con l'impiego prolungato; non si stabilisce, così, abitudine alla stipsi indotta da oppioidi.
- I recettori oppioidi sono presenti in grandi quantità a livello del tratto gastroenterico e gli effetti costipanti sono mediati attraverso azioni sul sistema nervoso enterico. Nello stomaco la motilità può diminuire, ma il tono (contrazione persistente) può aumentare, soprattutto a livello centrale; la secrezione

dell'acido cloridrico è ridotta. A livello del tenue il tono basale è aumentato con spasmi periodici, ma l'ampiezza delle onde propulsive è diminuita. Nel crasso le onde peristaltiche propulsive sono diminuite e il tono è aumentato, ciò ritarda passaggio della massa fecale e aumenta l'assorbimento dell'acqua con conseguente stipsi. Gli effetti a livello dell'intestino crasso sono responsabili dell'attività antidiarroica di questi farmaci, mentre la stipsi è un problema importante nell'impiego di oppioidi per il controllo del dolore da neoplasie

- Vie biliari: gli oppioidi, provocando contrazione della muscolatura liscia delle vie biliari, possono causare coliche e, per effetto sullo sfintere di Oddi, reflusso bilio-pancreatico con aumento di amilasi e lipasi sieriche.
- Apparato urinario: gli oppioidi riducono la funzionalità renale riducendo direttamente il flusso plasmatico renale, la pressione sistemica e la velocità di filtrazione glomerulare e con meccanismo diretto antidiuretico. Favoriscono inoltre il riassorbimento tubulare di sodio. Gli oppioidi aumentano il tono ureterale e vescicale, possono quindi far precipitare una condizione di ritenzione urinaria o una colica causata dalla presenza di un calcolo nelle vie urinarie.
- Utero: gli oppioidi causano prolungamento del travaglio per riduzione del tono uterino per un'azione sia centrale che periferica
- Apparato neuroendocrino: gli analgesici oppioidi agendo sull'ipotalamo stimolano la liberazione di Prolattina, ADH e Somatotropina mentre inibiscono quella dell'LH.
- Prurito: gli oppioidi, anche a dosi terapeutiche analgesiche, soprattutto se iniettati per via parenterale, causano prurito, arrossamenti cutanei, orticaria per effetto centrale e per liberazione periferica di istamina. La somministrazione per via epidurale può determinare un intenso prurito alle labbra e al dorso tale da interrompere la somministrazione per questa via.
- Altri effetti: gli oppioidi hanno un'azione modulante sul sistema immunitario, in particolare inibente la chemiotassi e la proliferazione linfocitaria. Vengono rilasciati in sede di lesione dai leucociti per inibire gli stimoli dolorifici.

Effetti degli oppioidi agonisti antagonisti

La buprenorfina è un agonista oppioide con alta affinità per i recettori μ mentre

funge da antagonista sui recettori κ e δ , per cui viene anche definito farmaco agonista-antagonista misto. La bassa velocità di dissociazione dal recettore μ ha consentito l'utilizzo della buprenorfina al posto del metadone nel trattamento della terapia sostitutiva della eroino-dipendenza. Viste queste sue peculiari caratteristiche, è in grado di antagonizzare le azioni di μ agonisti più potenti come la morfina in pazienti in terapia o sovradosaggio con morfina. Gli agonisti-antagonisti, come anche pentazocina e nalbupina, possono indurre effetti psicomimetici con allucinazioni, incubi ed ansia. È presente in commercio una preparazione con buprenorfina + naloxone per via orale, come terapia di mantenimento nel dolore cronico o in alternativa al metadone (opportunamente associata a supporto psico-sociale) ma come per altri oppioidi si può incorrere in abuso e/o utilizzi illeciti. Possono inoltre determinare depressione respiratoria soprattutto se assunti in associazione a benzodiazepine e/o alcol. Tale associazione è da evitare in quanto potenzialmente letale.

Conclusioni

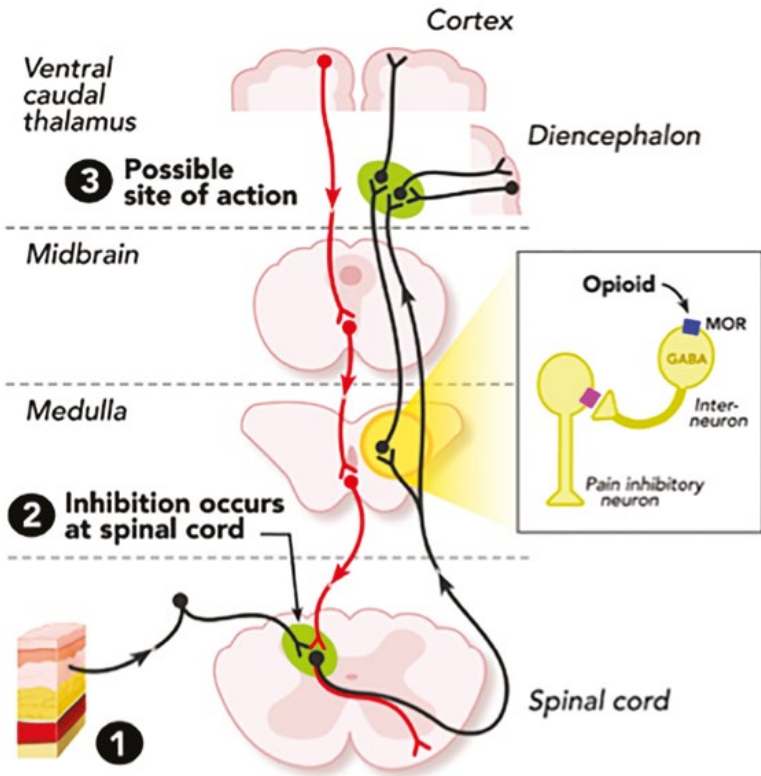
Questa breve messa a fuoco delle caratteristiche farmacologiche di base degli oppioidi ci fornisce un quadro molto complesso dal quale emerge la necessità di approfondire le informazioni e le conoscenze per i singoli farmaci utilizzati e valutare con molta cura le possibili interazioni farmacologiche. Fenomeno questo spesso sottovalutato nella pratica clinica soprattutto per la possibilità che il singolo paziente venga trattato contemporaneamente da diversi specialisti che si preoccupano delle singole aree di competenza. Ma il paziente è unico e il suo sistema nocicettivo è manipolato farmacologicamente e psicologicamente in modo diverso, a volte contraddittorio. Attenzione quindi ad associare tra loro diversi oppioidi, evitando la semplificazione della azione analgesica come metro di giudizio, poiché le azioni di questi meravigliosi e miracolosi farmaci sono molteplici e si riflettono su diversi organi ed apparati. Inoltre diversi composti possono presentare azioni tra loro in antagonismo, sino ad annullare l'effetto reciproco. Non si sottolinea mai abbastanza il fatto che la buprenorfina somministrata ad un paziente in trattamento con morfina può indurre una sindrome sapienziale che, se non conclamata o sospettata, viene interpretata in relazione alla sintomatologia clinica, quindi di volta in volta cardiovascolare, psichiatrica o neurologica. In ultima analisi credo valga ancora la pena di sottolineare la necessità di conoscere

bene la farmacologia dei prodotti che si utilizzano.
Osservazione banale , ma vera e quindi è utile ripeterla

Figura 1

Siti d'azione degli analgesici oppioidi

Le frecce nere indicano le vie centripete dello stimolo nocicettivo, mentre quelle rosse le possibili vie antinocicettive discendenti. MOR indica i recettori per gli oppiacei. Da Al-Hasani, 2011 (Anesthesiology. Author manuscript; available in PMC 2013 July 02.)



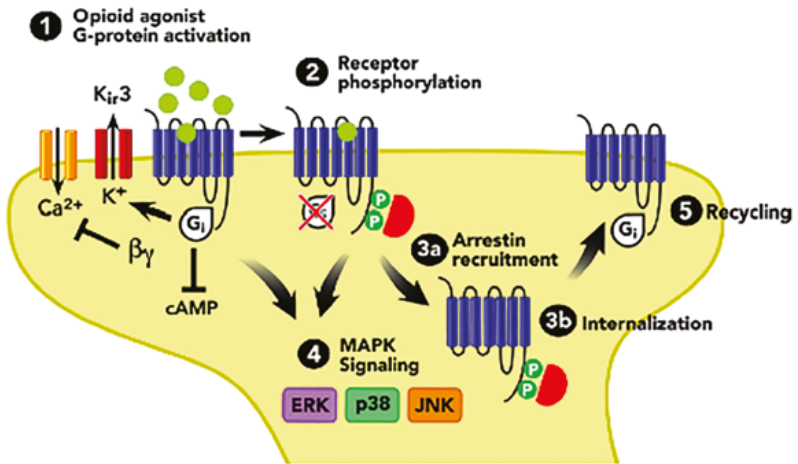


Figura 2

Meccanismi d'azione recettoriali : Inizialmente (1) il composto si lega al recettore e determina la chiusura del canale del Ca^{++} e l'apertura del canale del K^+ . Quindi si verifica una fosforilazione del recettore che (3a) si lega all'arrestina e (3b) viene internalizzato. Quindi il recettore viene defosforilato e riciclato in superficie. Infine (4) si attiva la MAPK-p38 mitogen-activated-protein-kinase. (da AL-Hasani, modificata)

Bibliografia

1. Pasternak G. Opioids and their receptors: Are we there yet?. *Neuropharmacology*, 2014; 76: 198-203
2. Raehal KM, Schmid CL, Groer CE, Bohn LM. Functional selectivity at the μ -opioid receptor: implications for understanding opioid analgesia and tole-

- rance. *Pharmacol Rev*, 2011; 63: 1001-19
3. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-Dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology* , 2011; 115: 1363-1381
 4. Koch T ,Widera A,Bartzsch K, Schulz S, Brandenburg LO,Wundrack N, Beyer A, Grecksch G, Höllt V. Receptor endocytosis counteracts the development of opioid tolerance. *Mol Pharmacol*. 2005 Jan;67(1):280-7.
 5. Parkitna JR1, Solecki W, Gołombiowska K, Tokarski K, Kubik J, Gotda S, Novak M, Parlato R, Hess G, Sprengel R, Przewłocki R. Glutamate input to noradrenergic neurons plays an essential role in the development of morphine dependence and psychomotor sensitization. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012 Nov;15(10):1457-71
 6. Lee M1, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011 Mar-Apr;14(2):145-61
 7. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009 Oct 16;139(2):267-84.
 8. Angst MS, Clark JD: Opioid-induced hyperalgesia. *Anesthesiology* 2006; 104:570.
 9. Chu LF, Anst MS, Clark D: Opioid-induced hyperalgesia in humans: Molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain* 2008;24:479.
 10. Kiefer BL : Opioids: First lessons from knockout mice. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:19.
 11. King T et al: Role of NK-1 neurotransmission in opioid-induced hyperalgesia. *Pain* 2005; 116:276.

Fisiologia del dolore cronico e tecniche non farmacologiche di trattamento

Marzio Bevilacqua¹, Matteo Bussola², Giannantonio Santi Zanata³

Il Dolore rappresenta la prima e più importante e frequente manifestazione di malattia ed è, tra i sintomi, quello che più incide sulla qualità di vita (QoL) del paziente. E' stato annoverato come il quinto segno vitale dalla Joint Commission dopo la frequenza respiratoria, la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa e la temperatura corporea. [1-2]. Sulla base di questi presupposti e considerando che si tratta di un sintomo spiacevole, sovente campanello di allarme di patologie sottostanti anche gravi, è necessario che il personale medico e infermieristico rilevi sempre e registri l'intensità del dolore come per gli altri parametri vitali, ponendo particolare attenzione nei confronti del dolore mal controllato. "Il dolore è una spiacevole esperienza sensoriale ed emotiva associata a un danno dei tessuti reale o potenziale" (International Association for the Study of Pain) [4]. Pertanto "Il dolore è qualsiasi cosa che la persona che lo prova dice essere, e che esiste ogni qualvolta lui/lei dice che esiste." [5] Il sintomo dolore è quello che fa indirizzare il paziente dal medico: egli pertanto deve cercare di capire la causa che lo produce. Anche se normalmente il dolore risulta l'epifenomeno di una patologia che nella gran parte dei casi il medico riesce a diagnosticare e a trattare (per es. il dolore causato da una colica renale), talvolta, per l'instaurarsi di meccanismi "maladattativi" a carico del Sistema Nervoso, il dolore può arrivare a perdurare a lungo anche oltre l'esaurimento o la rimozione della causa che lo ha prodotto, diventando esso stesso una malattia. Si parla in questo caso di Dolore Cronico, tipologia di dolore difficile da diagnosticare e da trattare e che necessita della competenza e collaborazione di più professionisti. Il dolore cronico è un problema medico emergente con un impatto di elevata entità sulla qualità della vita e sui costi sociali. Infatti l'impatto socio-economico risulta importante e gravoso sul PIL nazionale e di conseguenza sulle spese sanitarie regionali.

¹Dipartimento di Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva (D.A.R.T.I.), Direttore U.O.C. di Terapia del Dolore

²Dipartimento di Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva (D.A.R.T.I.)

³Dipartimento di Chirurgia, UOC di Neurochirurgia, Responsabile Ambulatorio di Neurochirurgia per il Dolore e la Spasticità

1. Epidemiologia del dolore

Da un Censimento Europeo del 2005 (Pain in Europe 2005 reperibile in www.pain-europe.com) [8] su 46.396 adulti intervistati (età > 18 anni) in 16 Paesi Europei coinvolti si è evidenziato che il 26% degli italiani intervistati lamentano dolore. Per l'Italia si è stimato in 15 milioni (il 26% della popolazione) gli italiani malati di dolore cronico, ed è stato calcolato, con una stima al ribasso, che il costo sociale medio annuo del dolore cronico per ogni paziente è pari a: 4.557,00 euro, di cui 1.400,00 € per costi diretti a carico del SSN (farmaci, ricoveri, diagnostica) e 3.156,00 euro per costi indiretti (giornate lavorative perse, distacchi definitivi dal lavoro). Dalla somma con l'importo dei costi diretti, la stima del costo sociale del dolore cronico in Italia ammonta a 36,4 miliardi all'anno, corrispondenti al 2,3% del PIL. [9] E' evidente che in tale contesto il dolore cronico rappresenta un problema di salute pubblica con un rilevante impatto personale, sociale ed economico (artrosi e mal di schiena sono le prime cause di dolore cronico in Italia). In Europa il Dolore Cronico (ricerca effettuata nel 2013 "The Painful Truth Campaign") [10] è così riassumibile:

- Il dolore cronico affligge 1 adulto su 5 in Europa;
- In media si vive con il dolore cronico per almeno 7 anni;
- Il 68% delle persone che hanno risposto soffre ancora di dolore per almeno 12 ore al giorno, nonostante i trattamenti;
- Il costo totale in Europa per la gestione di tali pazienti è stimato superiore ai 300 Miliardi di euro (il 90% è costituito da costi indiretti: perdita produttività e pagamenti alla Previdenza Sociale e all'Assistenza).

2. Fisiopatologia del dolore

Se la fisiopatologia è sufficientemente acclarata per il dolore acuto meno evidente sembra riguardare il dolore cronico. Uno dei punti di partenza essenziali per un corretto inquadramento eziopatogenetico è l'individuazione del cosiddetto "Pain Generator": ovvero la sede da cui prende origine lo stimolo "dolore".

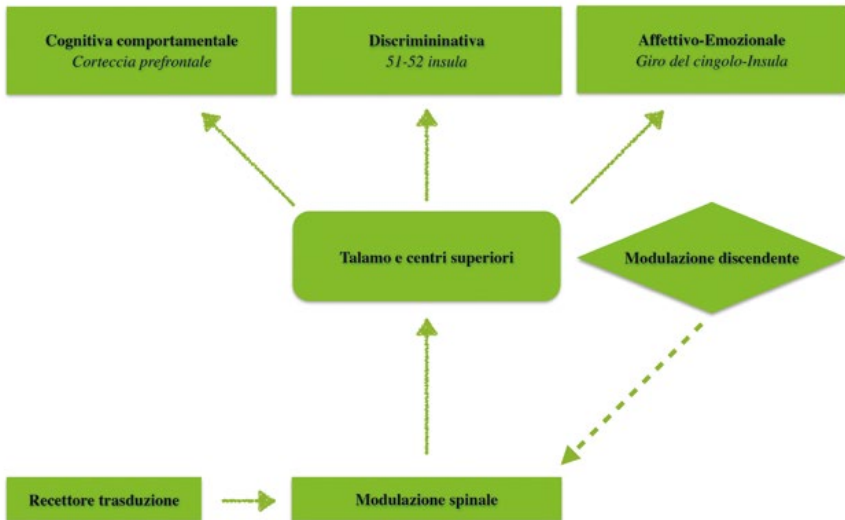
2.1. Anatomia della conduzione e della modulazione del Dolore.

Il dolore rappresenta uno dei più importanti ed arcaici sistemi di difesa dell'organismo ed è integralmente recepito e processato dal sistema nervoso periferico, centrale e autonomo. Per la piena comprensione dei meccanismi e delle diverse

tipologie di dolore (soprattutto cronico) è essenziale conoscere i principi anatomici, fisiologici ed elettrofisiologici delle strutture nervose implicate nella trasduzione, conduzione, trasmissione, integrazione e modulazione di quegli impulsi che vengono interpretati come dolore. Dal punto di vista anatomico possiamo considerare almeno 7 componenti funzionali essenziali:

1. Recettori
2. Primo neurone sensitivo e Ganglio Dorsale (che ne contiene i corpi cellulari)
3. Corno posteriore del Midollo Spinale dove sono localizzati il secondo neurone, gli interneuroni e altri neuroni specifici (quali ad esempio i WDR)
4. Vie ascendenti (Tratto Spino-Talamico)
5. Talamo e Strutture sottocorticali
6. Corteccia Cerebrale
7. Vie modulatorie discendenti (Noradrenergica e Serotoninergica)

Figura 1: riassunto schematico del percorso della “informazione dolore”



E' interessante notare come sostanzialmente non vi siano strutture dedicate al dolore, sottolineando ancora una volta la flessibilità del sistema nervoso. Tuttavia tale flessibilità può a sua volta rappresentare un elemento di vulnerabilità laddove

si verifichino alcune aberrazioni strutturali, biochimiche o funzionali che possono alterare la normale elettrofisiologia provocando dolore anche in assenza (o comunque al cessare) di una causa specifica, sottendendo alla cronicità. Per esempio tale concetto, basti pensare al fatto che la membrana neuronale a riposo ha un potenziale transmembrana pari a circa -70 mV: questa condizione è necessaria per mantenere la membrana sempre “caricata” e pronta a rispondere con un Potenziale d’Azione. Il “potenziale di riposo” di fatto presuppone un costante consumo di energia, poiché si basa sul mantenimento di un gradiente elettrico e di concentrazione mediante lo spostamento di cariche positive da parte della pompa Na^+/K^+ , che consuma ATP per mantenere un adeguato numero di ioni sodio al di fuori della cellula e garantire la stabilità del potenziale transmembrana, evitando che vengano generati potenziali d’azione afinalistici. Affinchè ciò avvenga il neurone deve essere integro ed in perfetta efficienza: nel dolore neuropatico vi può essere tipicamente una attività spontanea, aberrante e afinalistica dovuta ad una alterazione dell’omeostasi cellulare che determina una difficoltà a mantenere il gradiente di concentrazione del sodio. Questo può determinare una attivazione ectopica al di fuori della sinapsi, che rappresenta la sede naturale di evocazione dell’attività elettrica di conduzione. Gli stimoli esogeni (meccanici, termici e chimici) applicati sui tessuti ed i metaboliti prodotti dal danno tissutale eccitano l’estremità distale del primo neurone che funziona da recettore: in pratica agisce come un trasduttore che converte lo stimolo in attività elettrica, che si propagerà lungo la fibra nervosa. [11] Tuttavia non esistono recettori specifici per il dolore, o meglio non esistono stimoli dolorosi di per sé: tutti gli stimoli possono essere dolorosi se raggiungono un’intensità tale da rappresentare un potenziale fattore di danno per i tessuti. [11]

Recettori corpuscolati

Meccanocettori $\text{A-}\beta$

Recettori non corpuscolati

Nocicettori meccanici $\text{A-}\delta$

Nocicettori mecano-termici $\text{A-}\delta$

Nocicettori termici e chimici $\text{A-}\delta$

Nocicettori polimodali meccanici, termici e chimici C

In pratica le terminazioni periferiche delle fibre del neurone sensitivo afferente primario fungono da recettore, trasducendo lo stimolo in impulso elettrico e modulando in frequenza la propria risposta: tanto più lo stimolo è intenso tanti più saranno i potenziali d'azione generati e trasmessi. Ciò dipende dal fatto che a questo livello il potenziale d'azione è sempre uguale a sé stesso (legge del tutto o nulla), e l'informazione sull'intensità del segnale può essere determinata solo dalla frequenza di scarica. Per quanto riguarda la trasduzione del dolore, vi saranno quindi stimoli sotto-soglia e stimoli sopra-soglia, essendo questi ultimi segnalati come stimoli nocivi (nocicezione).

Classificazione delle fibre nervose periferiche

Fibre A- α	efferenti muscolari (extrafusali)
Fibre A- β	afferenti mecano-tattili
Fibre A- γ	efferenti muscolari (intrafusali)
Fibre A- δ	afferenti e nocicettori termici, meccanici e chimici
Fibre C	afferenti e nocicettori polimodali
Fibre B	automomi pregangliari

La conduzione degli stimoli dolorosi può correre lungo fibre amieliniche (fibre C) oppure mielinizzate (A- δ) ed avviene sempre attraverso potenziali d'azione. Tali fibre hanno quindi velocità di conduzione differente (dolore rapido A- δ e dolore lento C) e un certo grado di specificità sensoriale. Ad esempio le fibre C rispondono soprattutto agli stimoli caldi, mentre le fibre A- δ sono maggiormente dedicate alla trasmissione del freddo e del caldo nocicettivo ($> 45^{\circ}\text{C}$). [11] Tale selettività può quindi essere utile in fase diagnostica poiché se un paziente non avverte il freddo, ma percepisce il caldo può far pensare ad una lesione selettiva delle fibre A- δ , e viceversa. È infine importante considerare che talora il paziente lamenta dolore per stimoli che hanno intensità al di sotto della soglia che abitualmente determina dolore (caldo nocicettivo $>45^{\circ}\text{C}$ o freddo nocicettivo $<15^{\circ}\text{C}$), si parla in questo caso di allodinia, e rappresenta un esempio dell'aberrazione del sistema nervoso che sottende al dolore neurogeno o neuropatico. [11] Sebbene gli impulsi

nocicettivi siano spesso chiamati impulsi dolorosi, il dolore non è percepito fino a quando l'informazione non raggiunge il cervello nelle persone normali coscienti, nelle quali si verifica l'esperienza sensoriale ed emozionale. [12] Gli afferenti primari nocicettivi (le cui terminazioni periferiche innervano la cute, i muscoli e i visceri e i cui corpi cellulari si trovano nel ganglio di una radice dorsale) proiettano centralmente attraverso la radice dorsale e il loro bersaglio è rappresentato dal Corno Posteriore del Midollo Spinale dove sono localizzati i neuroni di secondo ordine. In particolare le afferenze delle fibre C e A- δ raggiungono la lamina I e la lamina V, che proiettano ai centri sovraspinali. [12]

Corno dorsale del midollo spinale

Lamina I

Neuroni NS (Nocicettivo Specifici)

Lamina V

Neuroni Wide Dynamic Range (WDR)

I neuroni WDR ricevono afferenze dalle fibre A- β , A- δ e C rappresentando un primo snodo di integrazione. Essi hanno la peculiarità di poter modulare la propria frequenza di scarica inviando ai centri superiori segnali diversi a seconda del tipo di stimolo che ha raggiunto la lamina V.

Neuroni Wide Dynamic Range (WDR)

Scarica a frequenza:

Bassa: Stimolo tattile

Media: Stimolo puntario

Alta: Stimolo bruciante

Lo snodo anatomico-funzionale rappresentato dai neuroni WDR è molto importante poiché può rappresentare il livello in cui il segnale afferente attraverso le fibre A- β può confluire nelle vie che conducono gli stimoli dolorosi. In determinate condizioni il paziente affetto da dolore neuropatico può presentare allodinia, ovvero sensazione dolorosa per stimoli non dolorosi (ad esempio lo sfioramento),

potrebbe in questi casi essere implicata la stazione di integrazione del segnale rappresentata dai WDR che inviano ai centri superiori una frequenza di impulsi compatibile con una sensazione dolorosa anziché tattile. Gli assoni dei neuroni NS e WDR inviano l'informazione nocicettiva a diverse aree del SNC tramite vie ascendenti (vedi schema nel box sottostante): [12]

Le vie ascendenti spinali del dolore

Fascio spino-Talamico mediale:

-Più antico - paleospinotalamico

-Costituito da neuroni corti – molte sinapsi – più tempo nella trasmissione

-Più modulazione (sia ascendente che discendente)

-Afferenze a: nuclei talamici mediali, sistema reticolare e Gangli della Base (Sistema Limbico)

A livello corticale proietta soprattutto a:

Insula – discriminazione caldo, freddo, dolore

Giro del cingolo (cortex prefrontale)– sistema emotivo-affettivo

Corteccia motoria, somatosensitiva e visiva

Fascio spino-Talamico laterale:

-Più moderno - Neospinotalamico

-Afferenze ai nuclei talamici postero-laterali

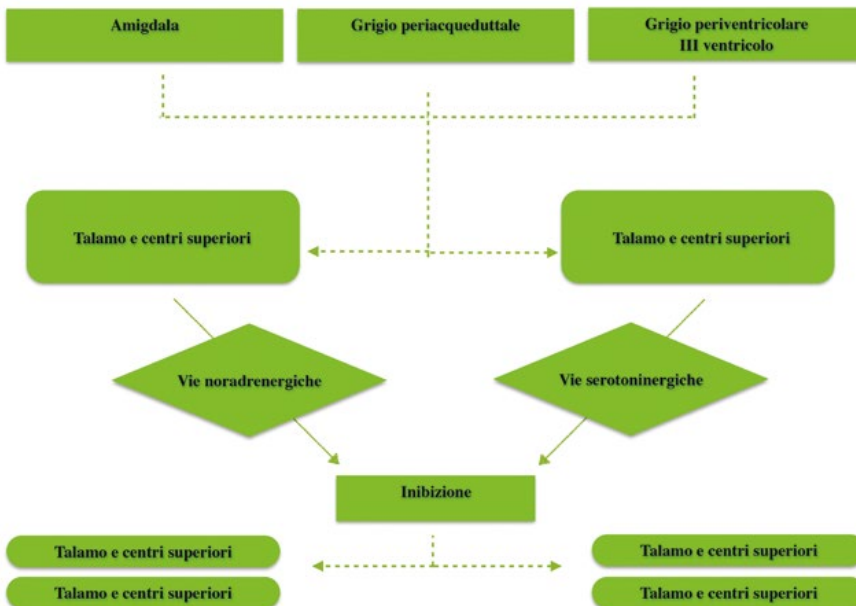
-A livello corticale proietta quasi esclusivamente a:

Corteccia somato-sensoriale – che qualifica la nocicezione

Esistono perciò molte vie parallele che raggiungono la corteccia ognuna delle quali assume un ruolo distinto nella percezione del dolore. Il talamo riceve altre importanti afferenze somatosensitive attraverso la formazione reticolare del tronco. E' verosimile che il talamo mediale, anziché avere un ruolo specifico nella sensazione dolorosa, possa far parte di un sistema aspecifico di eccitamento o che possa essere coinvolto nelle risposte motorie scatenate dagli stimoli nocicettivi. Perciò le porzioni mediali (centrolaterale) e laterale (ventrobasale) del talamo hanno proprietà distinte. Infatti benché entrambi ricevano afferenze dalle cellule nocicettive del tratto spino-talamico, i nuclei laterali del talamo danno origine ad una fitta proiezione diretta esclusivamente alla corteccia somatosensitiva. Tali afferenze provengono controlateralmente dalle cellule del tratto spino-talamico localizzate nelle lamine più superficiali delle corna dorsali, hanno una disposi-

zione topografica e proiettano alla corteccia somatosensitiva. Al contrario il nucleo centrolaterale riceve afferenze bilaterali dalle cellule delle lamine più profonde della sostanza grigia spinale e dalla formazione reticolare del tronco. I neuroni del talamo mediale proiettano a vaste aree della corteccia ipsilaterale. Riassumendo: i due tratti spino-talamici rappresentano un sistema integrato che si è evoluto nel tempo. Il Fascio Laterale afferisce al talamo ventro-laterale e alla corteccia somatosensoriale che qualifica solo la nocicezione (quanto e dove), tuttavia affinché lo stimolo sia pienamente interpretato deve seguire anche la via del Fascio Mediale, che proietta a centri che sottendono al sistema affettivo-cognitivo e alla conservazione della specie, conferendo alla nocicezione quel “colore emozionale” spiacevole che abitualmente definiamo dolore. [12] Nonostante il dolore rappresenti una manifestazione protettiva, come ogni altro fenomeno che coinvolge precipuamente il Sistema Nervoso, può essere sottoposto alla modulazione da parte dei centri superiori. Tale modulazione potrebbe essere finalizzata a superare la pervasività sensitivo-emozionale del dolore per mantenere l’efficienza dell’individuo anche in presenza di stimoli potenzialmente dannosi per i tessuti.

Sistemi di modulazione discendente



Le vie discendenti una volta attivate dal dolore modulano l'attività del secondo neurone sensitivo del corno dorsale del midollo spinale e degli interneuroni, tuttavia se lo stimolo perdura nel tempo esse si depauperano di monoamine diminuendo drasticamente il "filtro" sovraspinale agli stimoli periferici, favorendo non solo la percezione dolorosa ma anche fenomeni quali allodinia e iperalgesia. Proprio questo motivo possono risultare efficaci farmaci che favoriscono l'efficace funzionamento delle vie serotonergiche e noradrenergiche, come ad esempio gli antidepressivi triciclici e i cosiddetti "duali" (SNRi – Duloxetina e Venlafaxina).

2.2. Categorizzazione del dolore

Il dolore è un sistema protettivo per la conservazione dell'integrità dell'organismo: si è evoluto nel tempo e quando è acuto (es. da trauma) vengono allertati i sistemi di difesa corporei (reazione infiammatoria, attivazione del SNA, liberazione di ormoni ecc.) per contrastarlo. Sappiamo bene che questa è una normale reazione fisiologica dell'organismo e che è finalizzata al ripristino dell'omeostasi interna pre-trauma. Di solito il dolore acuto ha la possibilità di essere ben trattato con farmaci molto efficaci. Ciò che scatena la trasformazione di un dolore acuto in un dolore cronico non è ancora ben definito anche se la caratteristica è quella di perdurare dopo la risoluzione della causa e quindi viene meno il rapporto Causa-Effetto. Il dolore acuto è facilmente definibile per il suo carattere finalistico, con caratteristiche positive dal punto di vista ontogenetico; esso è un sintomo che ci permette di evitare un pericolo o di riconoscere un danno alla nostra integrità fisica. Il dolore cronico invece è afinalistico, non si correla specificamente a un danno in atto risolvibile; il dolore cronico, o "malattia dolore" [13], è quindi l'esito di un danno che ha superato le capacità riparative/rigenerative dell'organismo. Nella figura sottostante vengono evidenziate le caratteristiche del dolore acuto e cronico.

Acuto	Cronico
Causa nota, durata breve -Dolore post-traumatico -Dolore post-operatorio (DPO)	Causa sconosciuta, durata persistente -Artrite reumatoide (AR) -Nevralgia postterpetica (NPH)
Rimossa la causa o riparato il danno, il dolore scompare	Il dolore patologico persiste sia quando persiste la malattia di base (malattia in guaribile), sia quando, dopo la malattia, persistono i processi fisiopatologici nel SNC in grado di mantenerlo nel tempo

Per molto tempo si è legato il dolore cosiddetto cronico ad un criterio temporale variabile (1, 3 o 6 mesi) [12-13-14-15], tuttavia questa non era la giusta risposta tanto che successivamente si è indicato come cronico il dolore:

- come una malattia a sé stante;
- sulla base del meccanismo fisiopatologico (la causa che l’ha generato non è più correggibile).



Secondo la definizione cronologica il Dolore Cronico sarebbe prodotto di volta in volta da:

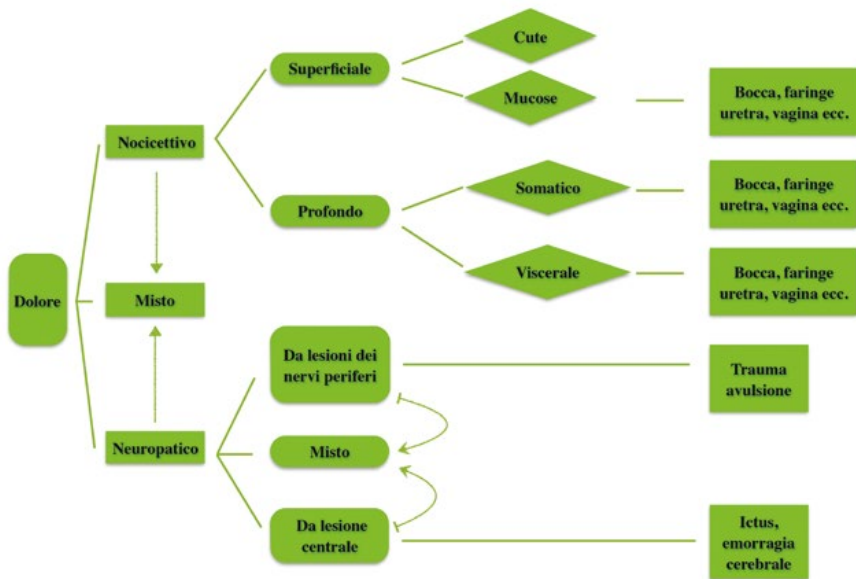
1. meccanismi nocicettivi tissutali
2. meccanismi neuropatici
3. modificazioni di personalità e stile di vita del paziente che inducono l’apprendimento del comportamento da dolore [Brena 1982, Loeser 1985]. [16-17]

A rafforzare la precedente definizione anche Orlandini ne dà la seguente interpretazione: “il dolore cronico, indipendentemente dalla durata, è sostenuto da una modificazione plastica dei circuiti neuronali centrali, stabilizzata come una

traccia di memoria, che perpetua l'elaborazione dell'emozione dolore anche quando la lesione algogena iniziale NON c'è più e facilita l'elaborazione degli stimoli nocicettivi e non nocicettivi in emozione dolore" [18]. Possiamo pertanto osservare che il dolore cronico presenta le seguenti caratteristiche:

1. Non ha una precisa distribuzione topografica: è anomala e può variare da un'osservazione all'altra; [18]
2. provoca disturbi del sonno, dell'appetito, stipsi, disturbi dell'umore, riduzione della libido, rallentamento psicomotorio e «medical shopping»; [12-13-19-20]
3. è un dolore che persiste oltre l'usuale andamento di una malattia acuta o di un tempo ragionevole per qualsiasi altro tipo di lesione che si associa ad un processo patologico cronico che causa un dolore continuo o un dolore intervallato per mesi o anni;
4. è probabilmente il prodotto di modificazioni plastiche del SNC causate dalla lesione algogena [21]
5. è un dolore persistente che non è affrontabile con i metodi di routine di controllo del dolore;
6. è un dolore che può non avere mai remissione;
7. NON risponde alle terapie antinocicettive conosciute, nemmeno gli oppiacei sono efficaci, ma spesso è responsivo a trattamenti psicologico-comportamentali ed in alcuni casi all'applicazione di particolari tecniche antalgiche non farmacologiche (es. Spinal Cord Stimulation).

Nonostante la distinzione fra Dolore Acuto e Cronico sia essenziale, risulta cruciale definire le diverse tipologie di dolore (Nocicettivo, Neuropatico, Misto, Disfunzionale, Psicogeno ecc.) come riportato nel grafico sottostante:



Dolore nocicettivo:

attivazione di nocicettori nei differenti tessuti/organi in seguito al danno tessutale

- Dolore somatico: Ben localizzato, puntorio;
- Dolore viscerale: Mal localizzato, profondo, sordo, crampiforme, etc..

Dolore neuropatico:

Alterazione centrale o periferica della conduzione nervosa

- Disestesie: sensazione urente, intorpidimento, formicolio, nonché esacerbazioni parossistiche come una lama o come una molla;
- E' associato a deficit sensitivo, iperestesia, allodinia, nell'area innervata dalla struttura nervosa interessata.

Dolore nocicettivo

Al fine di evitare che si verifichino danni ai tessuti è imperativo che l'organismo sia allerta nei confronti degli stimoli dannosi: questa particolare forma di

attenzione è garantita dal sistema sensitivo-sensoriale volto a captare gli stimoli nocivi (vedi paragrafo “Anatomia della conduzione e della modulazione del dolore”). Come già visto il dolore nocicettivo è un allarme che viene mediato dalle fibre amieliniche C e dalla piccole fibre mielinizzate A- δ dei neuroni sensitivi primari che poi afferiscono alle vie nocicettive del Sistema Nervoso Centrale. La nocicezione ha quindi una funzione protettiva: la sensazione deve essere tanto sgradevole da non poter essere ignorata. [69] Il dolore nocicettivo ci allerta non solo per stimoli esterni (dolore, puntura, ecc.) ma anche per stimoli interni (dolore toracico in caso di ischemia miocardica). La perdita di nocicezione (come per esempio accade alle estremità di alcuni pazienti diabetici) determina insulti ripetuti non evitabili che comportano danni strutturali irreversibili, dimostrando la determinante funzione adattativa del dolore nocicettivo.

Dolore Infiammatorio:

In caso di danno tissutale si instaura generalmente una risposta infiammatoria: in questo caso la priorità passa da proteggere il corpo da uno stimolo nocivo potenzialmente dannoso a far fronte alle conseguenze del danno. Per favorire la guarigione e la riparazione dei tessuti il sistema nervoso sensitivo va incontro a un profondo cambiamento nella propria responsività. [69] L'aumentata sensibilità si manifesta non solo all'interno dell'area infiammata, ma anche nelle aree contigue non infiammate quale esito della plasticità nei nocicettori periferici e nelle vie nocicettive centrali. Dal momento che il sistema dolore a seguito dell'infiammazione risulta essere sensibilizzato, non agisce più solo come un detector degli stimoli nocivi, ma tende ad attivarsi anche per input innocui a bassa soglia. Tipicamente il dolore infiammatorio scompare dopo la risoluzione della reazione flogistica: pertanto nelle condizioni infiammatorie croniche (come ad esempio l'Artrite Reumatoide) il dolore persiste per il permanere di infiammazione attiva.

Dolore Disfunzionale:

Mentre il dolore nocicettivo e il dolore infiammatorio sono espressione di una funzione adattativa finalizzata a proteggere i tessuti o a favorirne la riparazione e guarigione, vi sono altre tipologie di dolore che possiedono una stretta connotazione maladattativa: il Dolore Neuropatico e il Dolore Disfunzionale. In questi casi il dolore è causato dal malfunzionamento dell'apparato somato-sensoriale,

e tale malfunzionamento viene considerato di per se stesso una “malattia”. [69] Il dolore disfunzionale si manifesta in situazioni in cui non vi siano stimoli nocivi identificabili o non vi siano danni o infiammazione del sistema nervoso, come nel caso di Fibromialgia e Cistite Interstiziale. Il dolore sembra essere l’esito di una amplificazione autonoma nel SNC dei segnali nocicettivi, con un squilibrio fra l’attività dei circuiti centrali di eccitazione e di inibizione ed una alterazione della processazione degli stimoli sensoriali. Il dolore disfunzionale condivide alcune caratteristiche del dolore neuropatico: wind-up (sommazione temporale e progressiva crescita del dolore in risposta a stimoli ripetitivi), diffusività spaziale, e riduzione delle soglie dolorose.

Dolore Neuropatico:

Il dolore neuropatico origina da un danno o una malattia a carico del sistema nervoso somatosensoriale a livello periferico o centrale: è la manifestazione di una plasticità maladattativa del sistema nervoso. La malattia primaria e il danno iniziale da essa derivante sono solo i promotori di una cascata di modificazioni che determinano e sostengono il dolore neuropatico, e solo l’identificazione e la comprensione dei meccanismi responsabili della neuroplasticità maladattativa può offrire specifiche opportunità terapeutiche per prevenire lo sviluppo dell’ipersensibilità e normalizzare la funzione del sistema somatosensoriale. Una volta che il dolore neuropatico si è instaurato, la ipersensibilizzazione tipicamente si mantiene per periodi prolungati, anche se la causa iniziale è venuta meno. Tuttavia il dolore neuropatico NON è una inevitabile conseguenza di una lesione nervosa. La transizione dal danno neurale al dolore neuropatico avviene in una minoranza di pazienti. [69] Molti dei cambiamenti che avvengono in risposta ad un insulto nervoso sono fisiologici e quindi potenzialmente adattativi (come nel caso del dolore infiammatorio): rimozione di cellule e frammenti di mielina, cambiamenti recettoriali per compensare la perdita di input, diminuzione del flusso di ioni e diminuzione dello stress metabolico, reclutamento di meccanismi antiapoptotici, induzione di crescita assonale e sprouting, rimodellazione sinaptica e rimielinizzazione. [70]

2.3. Meccanismi fisiopatologici degli Stati di Dolore Cronico

È importante rilevare come nonostante il dolore infiammatorio, disfunzionale e

neuropatico siano forme distinte di dolore cronico in termini di eziologia e manifestazioni cliniche, esse hanno alcuni meccanismi comuni.

1. **Liberazione di Mediatori Immunologici:** in caso di danno tissutale, la liberazione di mediatori quali IL-1 β , TNF, NGF e bradichinina provoca l'attivazione di potenziali d'azione aumentando il movimento di sodio e calcio transmembrana a livello dei nocicettori periferici. Dopo un danno neuronale i medesimi mediatori vengono prodotti da cellule immunitarie periferiche e dalla microglia (che rappresenta il sistema immunitario dedicato al SNC) del midollo spinale e contribuiscono al dolore neuropatico attivando i neuroni e le vie nocicettivi.
2. **Sensitizzazione Periferica:** i mediatori infiammatori attivano la trasduzione di segnali intracellulari nei nocicettori terminali, provocando un aumento dell'espressione di canali ionici e canali ionici voltaggio-dipendenti: ciò riduce le soglie di attivazione e aumenta l'eccitabilità di membrana. La riduzione delle soglie termiche e meccaniche può comunque avvenire anche in assenza di infiammazione in caso di lesione nervosa periferica con facilitazione dell'attività elettrica transmembrana a livello dei nocicettori che risultano sensitizzati. [71]
3. **Sensitizzazione Centrale:** si tratta di un meccanismo fisiopatologico fondamentale in diverse forme di dolore cronico. Si tratta di una amplificazione dei segnali afferenti a livello del Sistema Nervoso Centrale, conseguenza di una facilitazione sinaptica. Le modificazioni funzionali pre-sinaptiche includono alterazioni della sintesi di neurotrasmettitori e neuromodulatori e nella densità dei canali del calcio. [72, 73] Le modificazioni funzionali post-sinaptiche coinvolgono la fosforilazione dei recettori NMDA, l'aumentata sintesi di canali ionici. [69] Questi fenomeni spiegano l'efficacia dei farmaci che agiscono sui canali del calcio (diminuendo il rilascio di trasmettitori) e sui recettori NMDA (diminuendo l'effetto dei trasmettitori). La Sensitizzazione Centrale sembra predominante in molti pazienti con dolore neuropatico periferico e in tutti i pazienti con dolore neuropatico centrale. Tuttavia non si tratta di un meccanismo proprio di queste tipologie di dolore: per esempio l'attività dell'afferente primario in corso di infiammazione produce a livello del corno dorsale del midollo spinale una rapida facilitazione omo- ed etero-sinaptica. Sebbene la Sensitizzazione Centrale sia stata inizialmente descritta nel corno

dorsale midollare, le medesime modificazioni sinaptiche sono state riscontrate in strutture sovraspinali coinvolte negli aspetti emozionali del dolore (amigdala, giro del cingolo, corteccia prefrontale). Nel caso del dolore neuropatico vi sono altri possibili meccanismi:

1. **Trasduzione Ectopica:** il potenziale d'azione dell'afferente sensitivo primario non origina a livello del recettore, ma a livello assonale: infatti vi è una aumentata sensibilità dei neuroni sensitivi che hanno subito un insulto nei confronti di stimoli termici o chimici. Gli assoni acquisiscono la capacità di trasduzione del segnale se esposti al calore, analogamente ai nocicettori periferici: ciò avviene sia per meccanismi intracellulari, sia per l'incapacità da parte del neurone danneggiato di mantenere un potenziale d'azione di riposo efficace, generando potenziali d'azione direttamente dall'assone anziché dalle terminazioni periferiche o dalle sinapsi. [74]
2. **Dolore mediato da Fibre A-β:** le fibre nervose A-β a bassa soglia, come abbiamo visto, abitualmente non conducono segnali dolorosi, tuttavia dopo una lesione nervosa esse possono cominciare a produrre dolore. Alcuni riscontri hanno evidenziato come in questi casi sia possibile osservare un aumento degli input da parte delle fibre A-β che giungono alla Lamina I del corno posteriore del Midollo Spinale, sede di afferenza abituale delle fibre C e A-δ. [75] Alla base di questo fenomeno vi possono essere la Sensitizzazione Centrale, lo Sprouting degli afferenti centrali e la Disinibizione del controllo discendente. Alcuni Autori hanno dimostrato che in taluni casi di danno nervoso l'inibizione tonica noradrenergica appare sospesa, mentre l'attività serotoninergica discendente passa dall'inibizione alla facilitazione. [76-77]

Come già accennato sopra gli antidepressivi triciclici e i cosiddetti "duali" (SNRI) sono in grado di aumentare l'inibizione centrale discendente aumentando i livelli endogeni di noradrenalina.

3. APPROCCIO CLINICO AL DOLORE CRONICO

Un classico esempio di dolore cronico è rappresentato dal dolore post-chirurgico persistente, poichè persiste nel tempo anche dopo la risoluzione della causa, e può essere utilizzato come paradigma per alcune considerazioni clinico-terapeutiche. La letteratura indica che tale dolore si riscontra in un range compreso tra il 10 e il 50% dopo i comuni interventi, ma il dolore è SEVERO tra il 2 e il 10% in questi

pazienti (Kehlet 2006). [22] Tale patologia è poco indagata perché poco misurata e vi sono tuttora scarsi lavori presenti in letteratura in cui ne viene riconosciuta l'importanza. L'incidenza di dolore post-chirurgico persistente varia in base alla tipologia d'intervento. [31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43], come riassunto nella tabella seguente:

Tipo intervento	Incidenza dolore cronico	Reference
Amputazione arti	30-50%	Macrae,2001; Nikolajsen and Jesen, 2001; Haney et al., 2009
Toracotomia	30-50%	Dajczman et al., 1991; Landreneau et al., 1994; Pertunen et al., 1999; Wildgaard et al. 2011
Ernioplastica	10%	Poobalan et al., 2003
Isterectomia	17%	Brandsborg et al., 2009
Mastectomia	8-30%	Perkins and Kehlet, 2000; Jung et al., 2003; Brandsborg et al., 2009; Fecho et al., 2009

A questo elenco si può aggiungere il dolore che compare dopo chirurgia spinale (es. discectomia, stenosi vertebrale e stabilizzazione strumentata) si annovera tra i dolori cronici di più difficile gestione e trattamento, poiché spesso caratterizzato da una componente mista neuropatica-nocicettiva, e che viene definito dal punto di vista nosologico Failed Back Surgery Syndrome (FBSS).

Sovente si è portati a considerare e trattare un quadro algico di questo tipo considerando il dolore solo un sintomo, tuttavia in questo specifico caso il paziente sta già affrontando una condizione che ha assunto gli aspetti di una vera e propria malattia. E' deduttivamente semplice immaginare come la comune terapia farmacologica (FANS, Oppiacei, ecc.) possa risultare ampiamente insufficiente per ottenere un controllo stabile e duraturo del dolore, poiché i meccanismi che lo sostengono sono già profondamente radicati nel SNC. Si tratta di una situazione assiomatica, in cui si apre la porta all'abuso di farmaci da parte del paziente, sia per la scorretta prescrizione del medico sia per la pervasività e persistenza del dolore che porta il soggetto ad utilizzare diversi principi attivi, anche ad elevato dosaggio, con inevitabile esposizione al rischio di effetti collaterali, danni d'organo e addiction.

Non bisogna mai dimenticare infatti che il paziente con dolore cronico presenta anche tassi elevati di comorbilità, quali ansia, depressione e indebolimento del

sistema immunitario. [25-26-27]

In Italia l'uso dei FANS rimane molto elevato (68%) rispetto ai paesi della UE (44%) e l'utilizzo degli oppiacei è molto limitato ma in sensibile aumento negli ultimi anni. [8] È necessario precisare che l'uso dei FANS per una patologia cronica (es. artrosi), come spesso accade al paziente anziano, deve essere sempre ben ponderato poiché spesso essi interferiscono con altri farmaci e peggiorano la funzionalità renale ed aumentano il rischio cardiovascolare.

Gli oppiacei invece possono essere una buona alternativa terapeutica purché si effettui una titolazione della sostanza che si vuole utilizzare e si segua nel tempo il paziente, rivalutandolo periodicamente, ruotando la molecola (switch) ed aggiustando la terapia di volta in volta: è quello che comunemente si intende per "prenderci in carico" poiché la gestione degli oppiacei anche di questi pazienti non è sempre di facile attuazione. E' invece necessario che il medico presti molta attenzione nella prescrizione dell'oppiaceo in pazienti con: pregresso abuso di sostanze stupefacenti; comportamento di abuso di farmaci o di altre sostanze non stupefacenti; età giovanile; diagnosi di dolore non ben definito; presenza o assenza di un caregiver di supporto in ambito familiare; patologie con diagnosi di dolore poco responsivo ai farmaci (es. fibromialgia, Failed Back Surgery Syndrome, Complex Regional Pain Syndrome ecc.).

3.1 Dolore Neuropatico: Paradigma di un rigoroso approccio clinico

Il dolore neuropatico è una malattia cronica complessa che affligge tra lo 0,9 e l'8% della popolazione, pari a un numero compreso tra 5,5 e 30 milioni di persone in Europa. [28-29-30] Alcuni studi hanno evidenziato che il dolore neuropatico è più severo rispetto ad altre forme di dolore cronico e circa il 60-70% dei pazienti con dolore neuropatico cronico NON riesce ad ottenere un efficace sollievo dal dolore con la terapia farmacologica e i trattamenti conservativi. Nel 2009 Treede et al. [7] hanno cercato di precisare meglio le caratteristiche del dolore neuropatico: "Pain arising as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system. The aim of this article is to develop a more precise definition of neuropathic pain that will be useful for clinical and research purposes and will fit into the nosology of neurologic disorders. In addition, a grading system is presented that defines the level of certainty as to how likely a given pain condition is neuropathic in nature".

È stato identificato un percorso a step che portano a individuare un dolore come neuropatico in base alla presenza di:

Criteria di definizione del dolore neuropatico:

1. Dolore con distribuzione neuroanatomica (periferica o centrale);
2. Anamnesi suggestiva per lesione o patologia che non solo colpisca il sistema somatosensoriale periferico o centrale ma abbia anche una relazione temporale col dolore di cui è responsabile;
3. Dimostrazione della presenza di segni sensitivi negativi o positivi (che siano concordanti con la distribuzione del dolore) attraverso almeno un test di conferma;
4. Dimostrazione tramite almeno un test diagnostico (relativo a lesione/patologia) della presenza di una lesione o di una patologia responsabile del dolore.

Se il 1° e il 2° step non sono soddisfatti il dolore neuropatico è improbabile.

Se il 1° e il 2° step sono soddisfatti il dolore neuropatico è possibile.

Se il 3° e il 4° step non sono soddisfatti il dolore neuropatico è non confermato.

Se solo il 3° o solo il 4° step sono soddisfatti il dolore neuropatico è probabile.

Se il 3° e il 4° step sono soddisfatti il dolore neuropatico è certo.

L'approccio al dolore neuropatico deve quindi essere meticoloso e attento, valutando il paziente dal punto di vista anamnestico, con una visita clinica rigorosa e approfondita e indirizzando gli esami diagnostici sulla base del sospetto clinico. Si tratta di un esempio paradigmatico dell'importanza di una corretta metodologia da rivolgere al paziente con sospetto dolore cronico. L'osservazione scrupolosa di un preciso iter clinico-diagnostico rappresenta la strategia migliore per comprendere se siamo di fronte ad un dolore sintomo oppure già evoluto in maladattamento e quindi in malattia, e per indirizzare correttamente il paziente al percorso terapeutico più opportuno.

Approccio auspicabile in un paziente affetto da dolore cronico

- Formulare una diagnosi eziopatogenetica di dolore (se possibile);
- Utilizzare tutte le indagini neurofisiologiche e di imaging necessarie a dipanare i possibili dubbi;
- Far uso di appositi score tools autocompilabili dal paziente per valutare la tendenza comportamentale all'abuso di sostanze psicotrope;
- Fare una valutazione psicologica (tests e colloquio) o psichiatrica per valutare il profilo di personalità;
- Discutere il caso con altri professionisti per avere più prospettive di valutazione e di trattamento;
- Stilare un programma terapeutico personalizzato di terapia:
 - a)farmacologica
 - b)non farmacologica (tecniche di neurostimolazione, neurolesive)
 - c)riabilitativa
 - d)di sostegno psicologico
 - e)occupazionale
- Seguire nel tempo il paziente per una rivalutazione dell'efficacia del programma terapeutico intrapreso (outcome).

Il paziente non può essere abbandonato a se stesso per terapie a lungo termine e così come avviene per l'ipertensione o il diabete così sarà necessario comportarsi anche per il trattamento del dolore cronico con periodiche rivalutazioni. Tutto questo prevede un'organizzazione di professionisti ben strutturata che lavori in team, con un impegno costante ed una resistenza alla demotivazione o all'insuccesso.

4.Principi di trattamento del dolore cronico

Il dolore cronico è pertanto poco trattato perché:

- Non c'è l'abitudine a rilevare e a misurare il dolore da parte dei medici;
- Non è considerato una priorità;
- Vi sono carenze culturali circa la sua fisiopatologia e natura;
- Vi sono carenze culturali circa il trattamento che non è solo farmacologico;
- Vi è il timore della dipendenza dagli oppiacei;

- Non vi è sufficiente formazione di medici e infermieri esperti nell'area dolore. Da quanto emerso nel precedente paragrafo possiamo affermare che per affrontare il dolore sarà necessario sapere quale meccanismo patogenetico determina il quadro doloroso, al fine di poterlo contrastare con la prescrizione di una terapia appropriata. Si veda la Tabella riepilogativa di Orlandini che è stata modificata [18]:

Tipo di dolore	Caratteri	Origine	Patogenesi	Trattabile
Acuto	Nocicettivo	Tessutale	Stimolo trasitorio sui recettori	Si (fans, oppiacei, blocchi con anestetici, infiltrazioni)
Persistente e nocitettivo	Nocitettivo	Tessutale	Stimolo protratto sui nocitettori	Si (Steroidi, oppiacei, infiltrazioni ecc.)
Persistente disnocitettivo o Cronico di tipo I	Disnocitettivo (dolore secondario di proiezione)	Neuropatica (Distribuzione tipografica discretamente definita)	Attivazione ectopica/autoeccitazione delle vie della cocicezione (è ancora mantenuto il rapporto causa-effetto)	Si con adiuvanti e altre tecniche (Triciclici, anti-convulsionanti, antiaritmici, GABA agonisti, neurostimolazione centrale o periferica) No oppiacei!
Cronico di tipo II	Non Nocitettivo	Intellettiva	Elaborazione spontanea del dolore (manca il rapporto causa-effetto)	No (psicoterapia)

Inoltre per trattare appropriatamente il dolore cronico sarà necessario attivare più trattamenti che spesso potrebbero e dovrebbero coesistere. Alla luce delle caratteristiche del dolore e della possibile coesistenza di differenti meccanismi che ne sostengono e ne perpetrano la sussistenza, la combinazione di più terapie mirate può risultare essere più efficace e meno rischiosa per il paziente, evitando l'uso di analgesici in mono-terapia a dosi elevate. Questo approccio potrebbe evitare in un prossimo futuro quello che sta succedendo in USA dove la terapia cronica con oppiacei sta portando ad un crescente allarme, anche a carattere sociale e quindi non solo medico-sanitario. Gli studi di Troup e Consort indicano che la Terapia

Cronica con Oppiacei (COT) è prescritta più di frequente in pazienti con dolore cronico:

- 3-4 volte più facilmente se c'è un'anamnesi di depressione o di disturbo mentale [43-44]
- 4-5 volte se vi è un abuso di alcool o farmaci non-oppioidi
- 5-10 volte se vi è abuso o dipendenza da oppiacei [44-45]

Inoltre pazienti con disturbi mentali ricevono:

- alte dosi giornaliere di oppiacei;
- sostanze di elevata potenza analgesica;
- concomitante uso di farmaci ipnotici e sedativi (Saunders 2012). [46]

L'uso di una terapia cronica con oppiacei (> di 90 gg.) è predittivo per:

- Elevato dosaggio giornaliero (>120 mg/die di Dose Morfina Equivalente o MED);
- Misuse dell'oppiaceo;
- Elevato rischio di tossicità, iperalgesia e morte (15.000 morti nel 2008 in USA);
- Tendenza ad usare per anni l'oppiaceo;
- Perdita di efficacia nel tempo (tolleranza);
- Per paz. > 60 aa. si ha un maggior rischio di fratture se > 50 mg/die MED [47-48]

Le situazioni ad alto rischio di abuso e misuso di oppiacei in USA sono (Sullivan 2010) [49]:

- Età giovanile
- Abuso di farmaci analgesici di classi diverse
- Dolore lombare (Low Back Pain)
- Uso di alte dosi giornaliere (>120 mg di MED)
- Oppiacei a breve durata d'azione (Ossicodone Vs Tapendadolo) (Soledad Cepeda) [50]
- Disturbi di personalità
- Escalation della dose senza rotazione e titolazione dell'oppiaceo.

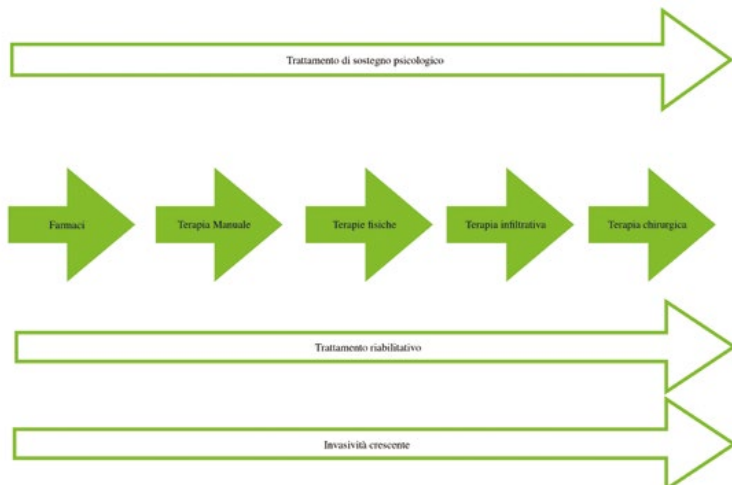
L'Italia non ha una situazione di emergenza Sanitaria come negli USA per il numero di decessi (uso di oppiacei quadruplicato dal 2000-2010 in USA) e questo è dovuto a:

- oppiofobia;
- burocrazia (fino alla Legge 38/2010);
- uno stile di vita diverso (più salutista);
- una scarsa consuetudine al trasferimento di farmaci oppiacei a familiari o ad amici;
- una scarsa prescrizione per uso non medico di oppiacei;
- la maggiore difficoltà a reperire oppiacei senza ricetta medica (maggiore rischio con Internet).

Una delle possibilità terapeutiche che potranno ridurre l'esplosione del problema come negli USA sarà quella di utilizzare contemporaneamente più tecniche per la tipologia di dolore "difficile" e specialmente di tipo non farmacologico (neuro-modulazione, sostegno psicologico, occupazionale) poiché:

- hanno effetti collaterali meglio sopportabili per il paziente;
- sono ripetibili nel tempo;
- sono reversibili;
- non c'è il problema della dipendenza o tolleranza come per gli oppiacei;
- integrano, quando possibile, il trattamento farmacologico;
- necessitano della collaborazione attiva del paziente e una condivisione del programma terapeutico che si propone;
- migliorano il rapporto Medico-Paziente.

Ecco come graficamente si potrebbe gestire un dolore cronico complesso:



5. La neurostimolazione

La International Neuromodulation Society (INS) definisce la Neurostimolazione come “l’alterazione dell’attività del nervo mediante la somministrazione di stimolazione elettrica o di molecole chimiche verso specifici siti bersaglio del corpo”. I devices di neurostimolazione pertanto stimolano i nervi con lo scopo di modulare attività neurali abnormi provocate da malattie o insulti dannosi, con differenti obiettivi, quali ad esempio: pain relief, ripresa funzionale, controllo di convulsioni o spasticità, e incremento della qualità di vita (Quality of Life, QOL) [79].

Vi sono numerosi target anatomo-funzionali potenzialmente stimolabili:

- la corteccia cerebrale motoria e/o sensitiva tramite Motor Cortex Stimulation (MCS);
- l’ipotalamo tramite Deep Brain Stimulation (DBS);
- il midollo spinale tramite Spinal Cord Stimulation (SCS);
- i gangli delle radici dorsali (DRG-Stimulation);
- i nervi cranici (in particolare il nervo trigemino, ma anche il n. vago per il trattamento dell’epilessia) tramite Peripheral Nerve Stimulation (PNS)
- i plessi nervosi periferici e i nervi periferici tramite PfNS
- le terminazioni nervose sottocutanee (SubQ Stimulation)

Le più importanti caratteristiche della Neurostimolazione possono essere così riassunte:

- Non è farmacologica e non ha interazioni farmacologiche
- Non da dipendenza
- E’ reversibile e non distruttiva (a differenza di un intervento chirurgico)
- Può essere rimossa senza danno per il paziente (ma con la ricomparsa della sintomatologia dolorosa) – ad eccezione di alcuni interventi (DBS e MCS)
- Interagisce con le strutture nervose in modo molto rapido e quantificabile (V, A, PW, Hz)
- Può essere testata per un certo tempo l’efficacia del sistema prima dell’impianto definitivo

La neurostimolazione tuttavia è poco conosciuta sia dai medici che dai pazienti, questo ne limita fortemente l'utilizzo. Una opportuna diffusione della consapevolezza dell'esistenza e delle potenzialità di queste metodiche permetterebbe una maggiore accessibilità alle stesse da parte del paziente, garantendo la possibilità di:

- trattare il dolore con approcci complementari che prevedono l'utilizzo sia di tecniche di stimolazione centrale (SCS) che periferica (PNS o SubQs) per poter completare l'azione antalgica a più livelli;
- offrire la migliore azione antalgica di copertura sulle aree algiche;
- mantenere nel tempo il risultato ottenuto;
- ridurre i costi sanitari indiretti.
- ridurre il misuso e l'abuso degli oppiacei, spesso inefficaci e causa di addiction.

5.1. La Spinal Cord Stimulation (SCS)

Vi è una specifica tipologia modulatoria che rappresenta la tecnica di neurostimolazione antalgica più diffusa nel mondo e con il maggior supporto di letteratura scientifica e di esperienza clinica, ed è la Spinal Cord Stimulation (SCS): in questa particolare modalità gli impulsi elettrici vengono trasmessi al midollo spinale (a livello dei cordoni posteriori di Goll e Burdach) da poli situati nella parte terminale di elettrodi precedentemente posizionati all'interno dello spazio peridurale, a livello lombare, toracico o cervicale, in base alle differenti indicazioni cliniche e alla topografia della sindrome dolorosa cronica. Vi sono alcune specifiche entità nosologiche che traggono significativi benefici, anche dal punto di vista della cost-effectiveness, dall'uso della SCS e per le quali la letteratura inizia a delineare chiari Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali (PDTA) che prefigurano i vari step di trattamento sulla base delle evidenze di efficacia, costo e riproducibilità delle diverse strategie di trattamento. Dalla letteratura emergono i diversi campi di applicazione della SCS, riassunti nella tabella sottostante che suddivide le indicazioni in funzione della qualità della risposta della singola patologia e/o sindrome al trattamento di elettroneurostimolazione.

Indicazioni cliniche alla SCS

Buone indicazioni (alta probabilità di risposta)

- Angina Pectoris Refrattaria alla terapia medica e alla rivascolarizzazione chi-

rurgica

- Dolore neuropatico ad arti inferiori e superiori da FBSS (Failed Back Surgery Syndrome)
- Complex Regional Pain Syndrome (CRPS tipo I o II)
- Arteriopatie spastiche/arteriosclerotiche obliteranti (III-IV Fontaine) non ri-vascularizzabili
- Plessopatia brachiale traumatica (parziale e senza avulsione) o post-attinica

Intermedie indicazioni (possibilità di risposta):

- Dolore da amputazione (d. del moncone-il dolore da arto fantasma non risponde)
- Dolore assiale (cervicale o lombare) dopo chirurgia spinale
- Nevralgia intercostale (post-toracotomica o post-herpetica)
- Dolore associato con danno midollare (lesione incompleta)

Scarse indicazioni (scarsa risposta)

- Dolore neuropatico centrale di origine non midollare
- Dolore da lesione midollare con perdita completa della funzione delle colonne posteriori
- Dolore perineale/anoretale (eventuale stimolazione delle radici sacrali)

Assenza di indicazioni (patologie non responsive)

- Sezione midollare completa (utile ev. test con infusione sub-aracnoidea)
- Dolore nocicettivo non-ischemico (incident)
- Avulsione completa di radice nervosa

5.2. Aspetti tecnico-tecnologici della SCS

Dal punto di vista tecnico-tecnologico i sistemi di neurostimolazione si compongono sostanzialmente di 3 elementi:

- Elettrocatteteri: Gli elettrocatteteri sono dei “fili elettrici”, appositamente realizzati per essere impiantati nell’organismo umano, dotati all’estremità distale di un certo numero di poli, ovvero dei contatti elettrici, che fungono da conduttori del segnale elettrico alla base della stimolazione del tessuto nervoso e, quindi, da ponte tra il dispositivo ed il bersaglio anatomico.
- Generatore di impulsi impiantabile (IPG): Due sono i sistemi attualmente disponibili: generatori totalmente impiantabili (alimentati da batteria al litio); generatori a Radiofrequenza. Questi ultimi consistono in un ricevitore

passivo impiantato sottopelle ed un trasmettitore esterno a RF alimentato a batteria; un'antenna posta a contatto della pelle, in corrispondenza del ricevitore, trasmette l'energia necessaria per la stimolazione e controlla i segnali per via transcutanea. Questo richiede che il paziente indossi il sistema di trasmissione. Tutti i sistemi al giorno d'oggi possono controllare fino a 32 elettrodi. Entrambe le tipologie sopra descritte presentano vantaggi e svantaggi. Il più grande svantaggio dei sistemi RF sta nel dover indossare il sistema di trasmissione esterno e l'antenna, cosa che lo rende poco ergonomico per il paziente. Nell'ultimo decennio, grazie all'evoluzione tecnologica, sono stati sviluppati nuovi generatori d'impulsi totalmente impiantabili dotati di batterie ricaricabili. Tutto ciò si traduce in un aumento della durata della vita utile della batteria, con conseguente riduzione dell'invasività del device e dei costi legati alla sostituzione, ed al tempo stesso una maggiore fruibilità nel quotidiano del device stesso, con conseguente riduzione dei vincoli tradizionali. Pertanto i generatori impiantabili ricaricabili (R-SCS) rappresentano una valida soluzione per tutti quei pazienti che necessitano di una stimolazione ad alta energia, per i quali in passato si usavano i sistemi a RF.

- **Programmatore (esterno):** Il programmatore consente di adattare, in maniera non-invasiva, la stimolazione alle esigenze del paziente o di spegnere il sistema, se necessario. Esistono programmatori con funzioni differenziate per il medico e il paziente. Quando il sistema è acceso, il programmatore permette di selezionare i poli degli elettrodi da attivare ed i parametri della stimolazione, ossia la durata e l'ampiezza di ciascun impulso, la distanza tra un impulso e l'altro (ovvero la frequenza di stimolazione), in base ai range ammissibili stabiliti dal medico e testati durante la fase d'impianto, così che il paziente possa aggiustare giorno dopo giorno la terapia al suo stato doloroso, rimanendo nei limiti di sicurezza.

Gran parte dell'attenzione verso i sistemi e le modalità di neurostimolazione sono rivolti verso la Spinal Cord Stimulation e attualmente vi sono 3 modalità riconosciute in letteratura di stimolazione a livello della colonna dorsale per modulare la genesi e la processazione del dolore:

- **SCS Convenzionale LF (Tonica o Low Frequency):** Stimolazione bifasica con frequenza inferiore ad 1 kHz (tipicamente 50-80 Hz, ma il range classico è compreso fra 30 e 100 Hz). Induce parestesie in aree anatomiche specifiche

che afferiscono al livello midollare cui sono applicati gli elettrocateri, in tal modo è possibile verificare che la porzione anatomica nella quale il paziente avverte dolore sia correttamente coperta. L'idea di fondo è che le parestesie possano "sostituire" la sensazione dolorosa: lo scopo della SCS non è quindi l'eliminazione del dolore, bensì la genesi di una sensazione percettiva che andandosi a sovrapporre al dolore stesso tende a mascherarlo.

- **SCS Burst Stimulation:** Vi sono dati preclinici che suggeriscono che le fibre A-delta, A-beta e C sono preferenzialmente attivate a specifiche frequenze di corrente quando venga applicata una stimolazione elettrica sinusoidale (in contrapposizione a quella con onda quadra). [53] Queste acquisizioni sono state tradotte in applicazione clinica da parte di De Ridder e colleghi [54] che hanno pubblicato i riscontri iniziali di una Spinal Cord Stimulation con un "burst pattern". La metodica prevede l'erogazione di bursts di 40 Hz con 5 picchi a 500 Hz per ciascun burst, ad una frequenza di 40 bursts per secondo: gli autori hanno riportato un pain relief a 20,5 mesi equivalente o superiore alla SCS Tonica Convenzionale, senza la percezione di parestesie in oltre l'80% dei soggetti [55]. È importante sottolineare che tali dati sono stati confermati in un trial randomizzato controllato versus placebo in 15 pazienti con low back pain e leg pain. [56]
- **SCS High-Frequency (HF10K):** Neurostimolazione spinale utilizzando frequenze di corrente elettrica pari a 10 kHz, a fronte del fatto che precedentemente veniva considerata una soglia massima di response rate fisiologico del tessuto neurale pari a 300 Hz. [57] Il controllo del dolore anche in questo caso è classicamente ottenuto senza la comparsa di parestesie, e la copertura delle tipiche aree in cui il paziente avverte dolore non è richiesta per il successo della metodica. È utile segnalare che il particolare interesse suscitato deriva dall'efficacia di questa modalità anche sui quadri di FBSS caratterizzati da prevalente back pain e dalla possibilità di espandere l'utilità della SCS anche al dolore nocicettivo o alle componenti di dolore assiale misto.

Come per qualsiasi altra procedura medica anche il posizionamento di un sistema di neurostimolazione spinale richiede che il paziente venga inserito in un percorso caratterizzato da step successivi nel tempo, a partenza dalla corretta diagnosi, fino ad arrivare al follow-up dopo impianto definitivo. La necessità

di un periodo di prova (trial period) della neurostimolazione è considerato fondamentale da molti autori, sebbene non vi sia accordo sui tempi e sulla modalità del trial nella fase di verifica di efficacia dell'impianto di prova: infatti la metodologia può variare in dipendenza dalle indicazioni, dall'operatore e dal paziente. Ultimamente comunque sta emergendo una univoca indicazione per una durata minima di 2 settimane, programmando la registrazione quotidiana dell'intensità del dolore attraverso delle idonee scale e con l'uso di "pain diaries".

5.3. Sicurezza ed efficacia della SCS

La Neuromodulation Appropriateness Consensus Comitee (NACC) conferma la comune opinione che la SCS sia una procedura sicura, in virtù della minima invasività e della reversibilità. Tuttavia i rischi correlati a questa metodica esistono e sono state riportate complicanze nel 20-75% dei pazienti, sebbene si trattasse di fenomeni minori e facilmente correggibili. [80] Pertanto trattandosi di pazienti spesso piuttosto complessi, è opportuno comparare sul piano della sicurezza e contemporaneamente dell'efficacia la Neurostimolazione Spinale con terapie alternative. In particolare nel caso di pazienti affetti da Failed Back Surgery Syndrome (FBSS) la SCS si è dimostrata più efficace della terapia con oppiacei, del conservative medical management (CMM) e del reintervento di chirurgia spinale. In particolare è utile considerare il confronto con la terapia con Oppiacei Forti ad alte dosi. Sono numerosi gli studi che hanno evidenziato le conseguenze dell'assunzione di elevate dosi di oppioidi forti per lunghi periodi: disfunzioni del sistema immunitario, disregolazione ormonale, depressione, addiction, tolleranza, dipendenza e potenzialmente iperlagesia indotta da oppioidi (OIH). L'Institute of Medicine (IOM) negli Stati Uniti ha recentemente redatto un report in cui definisce i decessi per overdose di farmaci come una crescente epidemia, con l'evidenza che il 74% di questi decessi è determinato dal sovradosaggio di oppioidi a scopo analgesico. A questo è doveroso aggiungere che i risultati delle terapie con questi farmaci è quantomeno controverso in soggetti affetti da dolore neuropatico [81, 82]. In una Cochrane Review del 2010 Noble e colleghi hanno sottolineato come molti pazienti interrompono terapie di lungo corso con oppiacei a causa della loro inefficacia nei confronti del dolore cronico benigno o a seguito della comparsa di effetti collaterali.

Infine altre pubblicazioni sottolineano come la precoce prescrizione e gli elevati dosaggi di terapie con oppioidi forti sono associabili a disabilità e scarso outcome funzionale in lavoratori con infortuni alla schiena e ad una maggiore prevalenza di addiction in pazienti con back pain [80]. La Spinal Cord Stimulation ha dimostrato di poter ridurre il consumo di oppioidi in numerosi studi prospettici.[80] Krames e colleghi mediante lo studio SAFE hanno analizzato la cost-effectiveness della SCS a confronto con altre terapie per la FBSS e hanno concluso che questa metodica dovrebbe essere utilizzata prima dell'utilizzo degli oppioidi nella gestione del dolore. [83]

5.4. Cost-Effectiveness della SCS

Gli studi di rapporto costo-efficacia risultano particolarmente utili nella comprensione della effettiva applicabilità di una metodica terapeutica. Nel caso della Spinal Cord Stimulation sono disponibili diverse pubblicazioni che evidenziano la maggiore cost-effectiveness di questa metodica rispetto alla CMM e al reintervento nei pazienti con FBSS. Già nel 2008 Bala [61] evidenziava che l'utilizzo della SCS rispetto all'intervento chirurgico sul rachide, permette a lungo termine di: avere una riduzione del dolore molto più importante ed avere un costo/efficacia inferiore rispetto alla chirurgia. Nel 2002 Kumar indicava come il trattamento con SCS nella FBSS costasse meno della terapia convenzionale (CMM) e permetteva ad una certa percentuale di pazienti (15%) di far ritorno all'attività lavorativa in misura maggiore. [62] La scusa di un aumento della spesa per questi presidi NON tiene invece conto dei costi diretti ed indiretti che causa invece la malattia dolore NON trattata (Zucco). [63] La SCS è stata sottoposta a rigorose valutazioni di Health Technology Assessment (HTA) da parte di organismi governativi europei: da tali valutazioni è emerso che la SCS è una terapia sicura, efficace e costo-efficace per pazienti selezionati, affetti da dolore cronico neuropatico. La revisione NICE 2008 [64] raccomanda la SCS per il trattamento del dolore cronico in tutte le patologie croniche di origine neuropatica (FBSS, CRPS e in altre situazioni di dolore neuropatico). Sulla base dei dati clinici ed economici il NICE ha stabilito nel 2008 che nei casi di FBSS e CRPS, la SCS risulta più efficace nella riduzione del dolore rispetto alla terapia medica convenzionale (CMM) e più efficace ed economicamente più vantaggiosa per l'uso delle risorse sanitarie nazionali quando utilizzata per

la FBSS e la CRPS. Relativamente al trattamento della Failed Back Surgery Syndrome (FBSS) può ritenersi paradigmatico lo schema (modificato) proposto da J-P Van Buyten [65] dove l'uso dell'oppiaceo viene posticipato rispetto al trial con neurostimolazione provvisoria, sottolineando quindi la necessità di evitare che il paziente sia sottoposto a trattamento con oppiacei prima di un tentativo con altre metodiche non più farmacologiche. Alla luce delle evidenze sopra elencate si evince che l'utilizzo degli oppiacei nei pazienti con prevalenza di dolore cronico neuropatico l'utilizzo degli oppiacei dovrebbe essere evitato e in aggiunta andrà proscritto l'uso di ROO (Rapid Onset Opioids) come il fentanile capaci di indurre una rapida addiction nel paziente che lo assume. Esiste inoltre la possibilità di stimolare anche altre strutture nervose come i gangli spinali [66], i plessi nervosi [67] o i nervi periferici [68], ma i lavori pubblicati in letteratura sono molto meno numerosi rispetto a quelli presenti per la stimolazione spinale.

6. Conclusioni e prospettive

Secondo il Rapporto del primo semestre del 2014 del Ministero della Salute (www.salute.gov.it) [78] si evince una riduzione dei ricoveri ospedalieri del 6% rispetto al 2013: questo è dovuto ad un aumento dell'appropriatezza delle prestazioni con un maggior impiego di quelle ambulatoriali. D'altra parte lo stesso rapporto sottolinea "la stretta correlazione fra il ricorso inappropriato alle strutture ospedaliere e l'inadeguatezza del livello territoriale dell'assistenza". Da qui la ovvia conclusione di essere obbligati a potenziare l'offerta territoriale e l'integrazione con l'Ospedale attraverso precisi Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA). E' pertanto fondamentale che il paziente sia correttamente indirizzato nei luoghi dove sia fatta una corretta diagnosi eziopatogenetica di dolore proprio quando esso è di difficile interpretazione e trattamento per poter intraprendere la terapia più opportuna e causale possibile. Il tempo necessario per raggiungere una diagnosi è quindi fondamentale nella evoluzione successiva del dolore. Molto spesso il cittadino/paziente si rivolge alla figura del Farmacista in quanto di facile reperibilità ed accessibilità già per un primo consiglio in campo sanitario. La seconda porta di accesso sono gli ambulatori dei MMG a cui spetta il compito di dare una prima risposta diagnostico-terapeutica al paziente che si presenta con dolore. Il MMG risulta essere il principale filtro prima di accedere alle strutture Ospedaliere ritenute più idonee. Egli costituisce il pilastro della Rete

del Dolore poiché conosce da più lungo tempo i propri pazienti ma non è ancora preparato ad affrontare il dolore quando è complesso o “difficile”. Egli invece si trova a trattare la patologia più comune e di più semplice gestione (es. dolore di origine osteoartrosico o miofasciale). La criticità del sistema è causata dal fatto che il numero di pazienti potenzialmente coinvolti risulta molto elevato (26% della popolazione) e quindi si rischia un collasso del sistema se esso non è ben strutturato ed organizzato con ruoli, funzioni e competenze precise per ciascuna struttura operativa ed operatore sanitario (chi fa che cosa e dove nella Rete del Dolore). Ottimizzando i flussi informativi tra strutture specialistiche e i nodi territoriali delle cure primarie, attraverso una rete integrata di operatori, si riuscirebbe a gestire precocemente i pazienti affetti da patologie croniche dolorose complesse, anche di origine iatrogena, che risultano oggi in rapida crescita numerica e spesso invalidanti, misconosciute e sotto trattate.

Bibliografia

1. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. *Jt. Comm Perspect.* 1999;19(5):6–8.
2. Sklar DP: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations Requirements for sedation *Ann Emerg Med.* 1996;27:412–413.
3. American Pain Society Quality Improvement Committee. *JAMA.* 1995;1847–1880.
4. IASP. *Pain* 1979;6:249-252.
5. McCaffery M, Beebe A. *Pain: Clinical Manual for Nursing Practice.* St Louis: CV Mosby Company; 1989
6. IASP (Subcommittee on Taxonomy). Meskey, N. Bogduk. *Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definition of pain terms.* Seattle: IASP Press 1994.
7. R. D. Treede, T. S. Jensen, J. N. Campbell, G. Cruccu, J. O. Dostrovsky, J. W. Griffin, P. Hansson, R. Hughes, T. Nurmikko, J. Serra: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-1635.
8. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006 May;10(4):287-333. www.paineurope.com

9. Libro Bianco sul Dolore Cronico HOPE Health Over Pain Experience Ott. 2014 Edito da HPS – Health Publishing & Services
10. “The Painful Truth “. Survey state of pain management in Europe 2013 (www.thepainfultruth.eu) Campaign is sponsored by Boston Scientific Ltd. DINNM0060EA / NM-114704-AA_JAN2013
11. Orlandini G. La Semeiotica del Dolore – I presupposti teorici e la pratica clinica. 2° edizione. Delfino Editore
12. Bonica JJ. Bonica’s Trattamento del Dolore. 3° Edizione. Delfino Editore.
13. Sternbach R.A. Pain patients: traits and treatment. Academic Press, New York, 1974 .
14. Fordyce W.E. Behavioral methods for chronic pain and illness. C. V.Mosby, St.Louis, 1976.
15. IASP (Subcommittee on Taxonomy). Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Pain. 1986; Supplement 3:S1–226.
16. Brena S.F. Il dolore cronico. CIC-Edizioni Internazionali, Gruppo Editoriale Medico, Roma, 1982.
17. Loeser J.O. Il problema clinico del dolore. In Meglio M. (Ed.). Il dolore: la logica e la prospettiva della terapia chirurgica. Gangemi Editore, Roma, 1985, pp. 25-40.
18. G. Orlandini: La Chirurgia percutanea del Dolore” II Ed. 2011 Delfino Editore.
19. Sternbach R.A. Chronic pain as a disease entity. Triangle, 20 (1981) 27.
20. Sternbach R.A. Acute versus chronic pain. In Wall P.D. and Melzack R.(Eds.). Textbook of pain. Churchill Livigstone, London 1984, pp. 173-177.
21. Rome H.P. and Rome J.D. Limbically augmented pain syndrome (LAPS): kindling, corticolimbic sensitization, and the convergence of affective and sensory symptoms in chronic pain disorders. Pain Medicine, 1 (2000) 7-23
22. Henrik Kehlet, Troels S Jensen, Clifford J Woolf: Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention Lancet 2006; 367: 1618–25.
23. Gore M, Brandenburg NA, Hoffman DL, Tai K-S, Stacey B. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: the patients’ perspectives. The journal of pain: official journal of the American Pain Society 2006 Dec;7(12):892-900.

24. Oster G, Harding G, Dukes E, Edelsberg J, Cleary PD. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society* 2005 Jun;6(6):356-63.
25. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European journal of pain (London, England)* 2006 May;10(4):287-333.
26. Haythornthwaite JA, Benrud-Larson LM. Psychological aspects of neuropathic pain. *The Clinical journal of pain* 2000 Jun;16(2 Suppl):S101-5.
27. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain* 2004 Sep;111(1-2):77-83.
28. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Archives of neurology* 2003 Nov;60(11):1524-34.
29. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *The Journal of pain: official journal of the American Pain Society* 2006 Apr;7(4):281-9.
30. Thomson S, Jacques L. Demographic characteristics of patients with severe neuropathic pain secondary to failed back surgery syndrome. *Pain Practice: the official journal of World Institute of Pain* 2009;9(3):206-15.
31. Macrae, W.A. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001; 87:88-98.
32. Perkins, F.M., Kehlet, H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93: 1123-1133
33. Brandsborg B, Nikolajsen L, Hansen CT, Kehlet H, Jensen TS: Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. *Anesthesiology*. 2007 May;106(5):1003-12.
34. Poobalan AS, Bruce J, Smith WC, King PM, Krukowski ZH, Chambers WA: A review of chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Clin J Pain*. 2003 Jan-Feb;19(1):48-54.
35. Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH: Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain* 2003;104:1-13.

36. Fecho K, Miller NR, Merritt SA, Klauber-Demore N, Hultman CS, Blau WS: Acute and persistent postoperative pain after breast surgery. *Pain Med.* 2009 May-Jun;10(4):708-15.
37. Dajczman E, Gordon A, Kreisman H, Wolkove N. Long term postthoracotomy pain. *Chest* 1991;99:270-4.
38. Landreneau RJ, Mack MJ, Hazelrigg SR, et al. Prevalence of chronic pain after pulmonary resection by thoracotomy or video-assisted thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:1079-85.
39. Marisol A. Hanley, Dawn M. Ehde, Mark Jensen, Joseph Czerniecki, Douglas G. Smith, and Lawrence R. Robinson: Chronic Pain Associated with Upper-Limb Loss. *Am J Phys Med Rehabil.* 2009 Sep; 88(9): 742–779.
40. Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain. *Br J Anaesth* 2001; 87: 107–16.
41. Perttunen K, Tasmuth T, Kalso E: Chronic pain after thoracic surgery: a follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999 May;43(5):563-7.
42. Wildgaard K, Ravn J, Nikolajsen L, Jakobsen E, Jensen TS, Kehlet H: Consequences of persistent pain after lung cancer surgery: a nationwide questionnaire study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011 Jan;55(1):60-8.
43. Jennifer Brennan Braden, Mark D. Sullivan, G. Thomas Ray, Kathleen Saunders, J.D., Joseph Merrill, 4 Michael J. Silverberg, Carolyn M. Rutter, Constance Weisner, Caleb Banta-Green, Cynthia Campbell, and Michael Von Korff: Trends in Long-term Opioid Therapy for Non-Cancer Pain among Persons with a History of Depression. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009 Nov–Dec; 31(6): 564–570.
44. Mark J. Edlund, Bradley C. Martin, Andrea Devries, Ming-Yu Fan, Jennifer Brennan Braden, and Mark D. Sullivan: Trends in use of opioids for chronic non-cancer pain among individuals with mental health and substance use disorders: the TROUP study. *Clin J Pain.* 2010 Jan; 26(1): 1–8.
45. Denise Boudreau, Michael Von Korff, Carolyn M. Rutter, Kathleen Saunders, G. Thomas Ray, Mark D. Sullivan, Cynthia Campbell, Joseph O. Merrill, Michael J. Silverberg, Caleb Banta-Green and Constance Weisner: Trends in De-facto Long-term Opioid Therapy for Chronic Non-Cancer Pain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Dec; 18(12): 1166–1175.
46. Kathleen W. Saunders, Michael Von Korff, Cynthia I. Campbell, Caleb J.

- Banta-Green, Mark D. Sullivan, Joseph O. Merrill, Constance Weisner: Concurrent Use of Alcohol and Sedatives Among Persons Prescribed Chronic Opioid Therapy: Prevalence and Risk Factors. *The J of Pain* March 2012, Volume 13, Issue 3, Pages 266–275.
47. Kathleen W. Saunders, JD, Kate M. Dunn, Joseph O. Merrill, Mark Sullivan, Constance Weisner, Jennifer Brennan Braden, Bruce M. Psaty and Michael Von Korff: Relationship of Opioid Use and Dosage Levels to Fractures in Older Chronic Pain Patients. *J Gen Intern Med.* 2010 Apr; 25(4): 310–315.
 48. Miller M, Stürmer T, Azrael D, Levin R, Solomon DH: Opioid analgesics and the risk of fractures in older adults with arthritis. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Mar;59(3):430-8.
 49. Sullivan MD, Edlund MJ, Fan MY, Devries A, Brennan Braden J, Martin BC: Risks for possible and probable opioid misuse among recipients of chronic opioid therapy in commercial and medicaid insurance plans: The TROUP Study. *Pain.* 2010 Aug;150(2):332-9.
 50. M. Soledad Cepeda, Daniel Fife, Qianli Ma, Patrick B. Ryan: Comparison of the Risks of Opioid Abuse or Dependence Between Tapentadol and Oxycodone: Results From a Cohort Study. *The J of Pain* October 2013 Volume 14, Issue 10, Pages 1227–1241.
 51. Legge 15 Marzo 2010 n. 38: Disposizioni per garantire l'accesso alle Cure Palliative e alla Terapia del dolore. *Gazzetta Ufficiale Repubblica Italiana Serie Generale n. 65 del 19.03.2010.*
 52. Mekhail Na, Cheng J, Narouze S, Kapural S. Clinical application of neurostimulation: forty years later. *Pain Pract* 2010; 10; 103-111.
 53. Langille M, Gonzalez-Cueto JA, Sundar S. Analysis of the selective nature of sensory nerve stimulation using different sinusoidal frequencies. *Int J Neurosci* 2008;118:1131–1144.
 54. De Ridder D, Plazier M, Kamerling N, Menovsky T, Vanneste S. Burst spinal cord stimulation for limb and back pain. *World Neurosurg* 2013;80:642–649. e1. [Epub January 12, 2013].
 55. De Ridder D, Vanneste S, Plazier M, van der Loo E, Menovsky T. Burst spinal cord stimulation: toward paresthesia-free pain suppression. *Neurosurgery* 2010;66: 986–990.
 56. Deer T, Mekhail N, Provenzano D, Pope J, e coll. The appropriate use of

- neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: the Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. *Neuromodulation* 2014; 17: 515-550.
57. Langille M, Gonzalez-Cueto JA, Sundar S. Analysis of the selective nature of sensory nerve stimulation using different sinusoidal frequencies. *Int J Neurosci* 2008;118:1131–1144.
 58. Sinatra R. Opioid analgesics in primary care: challenges and new advances in the management of noncancer pain. *J Am Board Fam Med* 2006;19:165–177.
 59. Ballantyne JC. “Safe and effective when used as directed”: the case of chronic use of opioid analgesics. *J Med Toxicol* 2012;8:417–423.
 60. Krames ES, Monis S, Poree L, Deer T, Levy R. Using the SAFE principles when evaluating electrical stimulation therapies for the pain of failed back surgery syndrome. *Neuromodulation* 2011;14:299–311.
 61. Bala MM, Riemsma RP, Nixon J, Kleijnen J. Systematic review of the (cost-) effectiveness of spinal cord stimulation for people with failed back surgery syndrome. *Clin J Pain* 2008; 24:757-758.
 62. Kumar K, Malik S, Demeria D.:Treatment of chronic pain with spinal cord stimulation versus alternative therapies: Cost-effectiveness analysis. *Neurosurgery* 2002; 51:106-115.
 63. Zucco F, Ravasio R, Lavano A, et al. Il costo della sindrome da fallimento chirurgico spinale (Failed Back Surgery Syndrome, FBSS) nei pazienti con indicazione a impianto per neurostimolazione midollare in Italia *Pharmaco-Economics – Italian Research articles* 2011; 13(1): 29-42.
 64. National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS). Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin. NICE Technology Guidance 159. Issue October 2008 and Review Novembre 2011.
 65. Van Buyten J-P, Linderoth B: “The failed back surgery syndrome” – definition and therapeutic algorithms. An Update. *Eur J of Pain Supplements* 4 (2010); 273-286.
 66. Deer TR, Levy RM, Kramer JM. Interventional perspectives on the dorsal root ganglion as a target for the treatment of chronic pain; a review. *Journal of Minimally Invasive Surgery for Pain. Vol. 2 (Journal of Neurosurgical Review)*, 2013.

67. Stevanato G, Devigili G, Eleopra R, Fontana P, Lettieri C, Baracco C, Guida F, Rinaldo S, Bevilacqua M. Chronic post-traumatic neuropathic pain of brachial plexus and upper limb: a new technique of peripheral nerve stimulation. *Neurosurg Rev.* 2014 Jul;37(3):473-79.
68. Feletti A, Santi GZ, Sammartino F, Bevilacqua M, Cisotto P, Longatti P. Peripheral trigeminal nerve field stimulation: report of 6 cases. *JNS Neurosurg Focus* 2013 Sep;35(3):E10.
69. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic Pain: A maladaptative response of the Nervous System to damage. *Annu Rev Neurosci* 2009; 32:1-32.
70. Benn SC, Woolf CJ. Adult neuron survival strategies — slamming on the brakes. *Nat. Rev. Neurosci* 2004;5:686–700.
71. Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol. Dis* 1998;5:209–27.
72. Hendrich J, Van Minh AT, Heblich F, Nieto-Rostro M, Watschinger K, et al. Pharmacological disruption of calcium channel trafficking by the alpha2delta ligand gabapentin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008;105:3628–33.
73. Obata K, Yamanaka H, Fukuoka T, Yi D, Tokunaga A, et al. Contribution of injured and uninjured dorsal root ganglion neurons to pain behavior and the changes in gene expression following chronic constriction injury of the sciatic nerve in rats. *Pain* 2003;101:65–77.
74. Hoffmann T, Sauer SK, Horch RE, Reeh PW. Sensory transduction in peripheral nerve axons elicits ectopic action potentials. *J. Neurosci* 2008;28:6281–84.
75. Okamoto M, Baba H, Goldstein PA, Higashi H, Shimoji K, Yoshimura M. Functional reorganization of sensory pathways in the rat spinal dorsal horn following peripheral nerve injury. *J. Physiol* 2001;532:241–50.
76. Rahman W, D’Mello R, Dickenson AH. Peripheral nerve injury-induced changes in spinal alpha(2)- adrenoceptor-mediated modulation of mechanically evoked dorsal horn neuronal responses. *J. Pain* 2008;9:350–59.
77. Bee LA, Dickenson AH. Descending facilitation from the brainstem determines behavioural and neuronal hypersensitivity following nerve injury and efficacy of pregabalin. *Pain* 2008;140(1):209–23.
78. Rapporto del primo semestre del 2014 del Ministero della Salute (www.salute.gov.it)
79. Mekhail Na, Cheng J, Narouze S, Kapural S. Clinical application of neurosti-

mulation: forty years later. *Pain Pract* 2010; 10: 103-111.

80. Deer T, Mekhail N, Provenzano D, Pope J, e coll. The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheal nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic deseases: the Neuromodulation Appropriateness Consensus Commietee. *Neuromodulation* 2014; 17: 515-550.
81. Sinatra R. Opioid analgesics in primary care: challenges and new advances in the management of noncancer pain. *J Am Board Fam Med* 2006;19:165– 177.
82. Ballantyne JC. “Safe and effective when used as directed”: the case of chronic use of opioid analgesics. *J Med Toxicol* 2012;8:417–423.
83. Krames ES, Monis S, Poree L, Deer T, Levy R. Using the SAFE principles when evaluating electrical stimulation therapies for the pain of failed back surgery syn- drome. *Neuromodulation* 2011;14:299–311.

Il trattamento del dolore secondo le linee guida: dal presente alle problematiche future

William Raffaeli , Daniele Barilari, Silvana Montella

Il termine “dolore cronico” identifica, secondo la definizione dell’International Association for the Study of Pain, una condizione morbosa associata a persistenza del dolore, oltre il “normale” lasso di tempo, che si assume essere di tre mesi, necessario per la guarigione tissutale, dopo un trauma o una malattia. Il dolore cronico comprende tutte le condizioni di dolore persistente ove non si evidenzia più alcuna correlazione con una patologia primaria nota: nella tassonomia tradizionale si ritrova anche il termine di Dolore cronico non oncologico (chronic non cancer pain - CNCP) che serve per distinguerlo dalle condizioni generate da una malattia di natura oncologica; termine questo che però non rende grazia di uno stato di malattie che sopravvengono clamorosamente le situazioni oncologiche quale prevalenza e spesso anche come drammaticità. In ambito OMS si continua comunque ad usare anche il termine di dolore maligno (o cancer pain) e non maligno (non-oncologico) per distinguerlo dal dolore da cancro, inserendo una classificazione meramente correlata alla sopravvivenza del soggetto portatore di malattia. Si classificano in questo ambito di dolore cronico o persistente anche le sindromi cliniche dolorose secondarie ad esiti della cura oncologica (per esempio, esiti di radioterapia o chirurgia o chemioterapia) che non hanno alcuna correlazione con il cancro ma generano forti difficoltà di diagnostica differenziale o anche malattie generiche che intervengono in coincidenza di uno stato di malattia tumorale (es. neuropatie post-erpetiche, sindromi muscolo-scheletriche etc). Il dolore cronico non oncologico (CNCP) è la causa maggiore di disabilità. Pazienti affetti da tali condizioni sono di frequente assistiti, oltre che in ambienti specialistici afferenti alla Rete Hub § Spoke dei Centri di Terapia del Dolore, anche nelle unità di aree specialistiche internistiche o chirurgiche e riabilitative in ospedale o nei distretti territoriali; trattasi di reparti di “varia” vocazione specialistica, ove l’inquadramento del dolore, sia per virtù della Legge (38/10) che per prassi

etico-sanitaria, deve necessariamente entrare a far parte di un approccio clinico integrato, da parte del personale medico e infermieristico, per il miglior controllo della sintomatologia e dei deficit funzionali e psicosociali associati.

Il controllo del dolore cronico sia non oncologico che oncologico, infatti, è indispensabile per il miglior outcome clinico e la prevenzione delle co-morbidità indotte dallo stato di dolore. A tal fine, è indispensabile identificare un percorso iter procedurale nella cura del dolore validato e sistematico, che preveda due fasi:

1. Garantire a tutti i pazienti che accedono ai servizi sanitari una valutazione dell'intensità soggettiva del dolore, al pari degli altri parametri vitali, attraverso l'utilizzo della scala validata (scala numerica da 0 a 10 o scala VAS e altre).
2. Garantire, in relazione alle caratteristiche cliniche della sindrome dolorosa e alla sua intensità, un processo di cura con protocolli basati sull'evidenza con utilizzo di farmaci o procedure capaci di generare un sollievo dal dolore.

1. Fase di pre-trattamento: la valutazione del dolore

Caratteristiche cliniche e scale di misurazione dell'intensità

La severità del dolore cronico, variamente influenzata da fattori psicologici e socio-ambientali, è di difficile valutazione per la sua natura soggettiva intrinseca.

Come unanimemente raccomandato da numerosi documenti di consenso e Linee Guida [1-6], un trattamento ottimale del dolore prevede come primo passo di:

- misurare il dolore con scale validate;
- registrare i valori in un apposito spazio nella cartella clinica (infermieristica e/o integrata) facilmente accessibile a tutti gli operatori e individuare il cut-off di riferimento della scala per l'applicazione del trattamento.

Le scale di misurazione del dolore vengono classificate in:

- unidimensionali: che misurano esclusivamente l'intensità del dolore; tra queste vengono inoltre identificate specifiche scale da utilizzare in ambiente infermieristico per i pazienti con difficoltà di comunicazione;
- multidimensionali: valutano anche altre dimensioni (sensoriale-discriminativa, motivazionale-affettiva, cognitivo-valutativa).

La valutazione del dolore, con l'utilizzo delle scale sopra riportate, deve comprendere non solo il dolore in atto persistente, ma anche il Dolore Episodico In-

tenso (DEI) o Breakthrough Pain che identifica un dolore acuto-transitorio, che si manifesta nonostante un dolore basale ben controllato con la terapia. Nell'ambito del breakthrough pain va distinto il dolore acuto incidente, scatenato da eventi specifici (es. movimento/carico di arti /segmenti lesionati, tosse...).

Scale Unidimensionali

Le Scale unidimensionali sono validate e diffuse nella pratica clinica da anni [1-5]:

- scala numerica, NRS (Numerical Rating Scale);
- scala analogica visiva, VAS (Visual Analogic Scale);
- scale quantitative verbali, VRS (Verbal Rating Scale).

Una revisione [7] che ha valutato le tre scale unidimensionali ha concluso che sono tutte validate, riproducibili, appropriate per un uso clinico.

La revisione ha però evidenziato alcuni aspetti peculiari e distintivi delle singole scale. La VAS presenta maggiori difficoltà pratiche (richiede un maggior coordinamento visivo-prassico) rispetto alla NRS ed alla VRS. La NRS presenta una buona sensibilità e produce dati che possono essere statisticamente analizzati a scopo di audit. I pazienti preferiscono per la sua semplicità la VRS, che tuttavia presenta scarsa sensibilità e produce dati che potrebbero essere malinterpretati.

Numerical Rating Scale (NRS) (Downie 1978, Grossi1983)

Acronimo in lingua inglese di Scala di Valutazione Numerica. Consiste in una scala numerica unidimensionale quantitativa di valutazione del dolore di 11 punti, da 0 (= nessun dolore) a 10 (= peggior dolore immaginabile). La scala prevede che l'operatore chieda al paziente di selezionare il numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore, da 0 a 10, in quel momento.

Visual Analogical Scale (VAS) (Scott Huskisson 1976)

E' la rappresentazione visiva dell'ampiezza del dolore, rappresentata da una linea lunga 10 cm nella versione originale validata, con o senza tacche in corrispondenza di ciascun centimetro. Un'estremità indica l'assenza del dolore e corrisponde a 0, l'altra estremità indica il peggior dolore immaginabile e corrisponde a 10. La scala è compilata manualmente dal paziente al quale è chiesto di tracciare sulla linea un segno che rappresenti il dolore percepito. L'utilizzo è consolidato per la valutazione del dolore acuto post-operatorio. Non è indicata nei bambini e negli

anziani.

Verbal Rating Scale (VRS) (Keele 1948, validazioni successive JPSM 2002)

Si basa sulla scelta da parte del paziente di 6 indicatori verbali descrittivi del dolore (nessun dolore-dolore molto lieve-dolore lieve - dolore moderato-dolore forte- dolore molto forte). Il paziente definisce il dolore verbalmente utilizzando l'aggettivo che ritiene più appropriato su una serie proposta. Questa scala è spesso utilizzata nei pazienti anziani o con deficit cognitivo ed al Pronto Soccorso. Trova impiego oltre che nella pratica clinica anche nella ricerca. La scala VRS è stata confrontata con la NRS in un recente studio [8] che conclude affermando che entrambe le scale sono capaci di misurare variazioni d'intensità del dolore in modo paragonabile sebbene, per valori d'intensità moderata del dolore, le determinazioni eseguite mediante le due scale presentino grande variabilità, rendendo le due scale non intercambiabili. Accanto alle scale validate usuali vi sono quelle da utilizzare per i pazienti con difficoltà di comunicazione che si avvalgono di valutazioni comportamentali associate ai parametri vitali. Esistono diverse scale validate come ad es. la scala PAINAD e la scala Abbey.

PAINAD (Pain Assessment in Advanced Dementia, Warden 2003)

Acronimo in lingua inglese di rilevazione del dolore nella demenza avanzata. La scala è utilizzata nei pazienti con deterioramento cognitivo severo, nei quali non è utilizzabile la scala numerica. Si basa sull'osservazione di cinque indicatori (respirazione, vocalizzazione, espressione del volto, linguaggio del corpo, consolazione), ai quali viene assegnato un punteggio che consente poi una sovrapponibilità con le scale numeriche in uso. La riproducibilità e l'affidabilità della scala PAINAD (Allegato n. 1), validata in lingua italiana [9], è stata documentata nella pratica clinica, per i pazienti con difficoltà di espressione verbale del dolore e/o non collaboranti.

Scale Multidimensionali

Le Scale multidimensionali sono numerose e molte disponibili anche nella versione validata in lingua italiana es. Edmonton symptom assessment (ESAS)[10,11], McGill Pain Questionnaire (MPQ)[12,13], il Brief Pain Inventory (BPI) [14]. Esse valutano, oltre alla dimensione fisica del dolore, anche altre dimensioni,

come quella sensoriale-discriminativa, motivazionale-affettiva o cognitivo-valutativa. Sono costituite da diverse items e la loro complessità ne consente un uso limitato nella pratica clinica quotidiana.

La centralità dell'infermiere nella misurazione del dolore

Le competenze specifiche dell'infermiere per la valutazione del dolore sono indispensabili per il successo dell'applicazione della raccomandazioni. Questo è sottolineato anche da recenti pubblicazioni relative alla gestione del dolore in ospedale in ambito nazionale.[15]

2. Fase di cura: i principali orientamenti terapeutici e suggerimenti operativi per il trattamento del dolore cronico non oncologico

Principi generali di trattamento del dolore – le procedure

Il medico deve impostare un protocollo terapeutico utile alla cura sia del dolore basale (dolore primario persistente) sia degli episodi di dolore acuto transitorio (per il quale può essere utile una rescue dose / o dose di salvataggio) sia dei possibili episodi di DEI (dolore episodico intenso o “breakthrough pain”) prevalente nel dolore di natura oncologica oncologica e in genere inesistente nel dolore di natura non-oncologica). Procedure organizzative concernenti la modalità di gestione complessiva, che tengano conto della multidisciplinarietà e multiprofessionalità dell'approccio al problema. La complessità della gestione multidisciplinare rende necessario prevedere, almeno una volta l'anno, momenti di confronto clinico -organizzativi (audit), mirati alla verifica delle procedure organizzative concernenti la modalità di gestione complessiva del dolore. Si tratta di procedure complesse, miranti all'ottimale controllo del dolore sia in ambiente specialistico che, soprattutto, al di fuori dell'ospedale. Per questo motivo, occorre prevedere Strumenti per gestire la fase di passaggio (nell'ambito della cosiddetta continuità assistenziale) dall'ospedale al domicilio e/o alle strutture residenziali (, come le Case Protette/RSA, o gli hospice), provvedendo alla puntuale definizione e trasmissione di informazioni e procedure procedure, tali da assicurare per la continuità ospedale-territorio e la gestione integrata e corretta della terapia analgica anche in contesti istituzionali non ospedalieri. In un secondo momento, durante le indispensabili visite di monitoraggio, si procederà alla valutazione del-

la soddisfazione del paziente in relazione al trattamento del dolore ricevuto e al monitoraggio dell'uso dei farmaci oppiacei a livello ospedaliero e territoriale, che preveda una reportistica periodica di ritorno ai professionisti.

Principi generali per l'uso di terapie farmacologiche

L'intervento farmacologico personalizzato deve tenere conto delle caratteristiche della persona con dolore e non solo delle proprietà dei farmaci prescritti. L'efficacia del trattamento dipende dalle condizioni cliniche, funzionali e cognitive del paziente, che possono rendere meno certa e prevedibile la risposta terapeutica al trattamento prescelto. L'efficacia terapeutica ed i possibili effetti collaterali devono essere valutati per modulare la terapia. In presenza di sindromi dolorose a carattere complesso, quali le patologie dolorose neuropatiche di tipo centrale o con elementi embricati centrali e periferici o in quadri di dolore da cancro in cui la gravità dell'intensità e acuzie del dolore espone a prevedibili difficoltà di cura o di gestione e prevenzione delle co-morbosità, è necessario affidarsi alle competenze specialistiche afferenti ai Centri di Terapia del Dolore. Le strategie di trattamento di base del dolore persistente, devono garantire alte probabilità di efficacia e basso rischio di effetti collaterali. La terapia deve essere iniziata con la più bassa dose efficace di medicinale, nel rispetto della farmacocinetica e della farmacodinamica del farmaco somministrato, dell'età e delle patologie associate. Il dosaggio andrà aumentato se necessario in relazione ai risultati clinici ottenuti. In rapporto alla tipologia del dolore e alla presenza di differenti sindromi dolorose si può utilizzare una terapia con uno o più farmaci o altre strategie terapeutiche. I rischi relativi all'uso di farmaci analgesici vanno contenuti educando l'ammalato e i familiari sulla loro specificità e modalità di somministrazione e informando sui possibili effetti collaterali ed eventi avversi. È consigliabile seguire una certa sequenza nella somministrazione dei farmaci: avviare la terapia con agenti non oppioidi, ad esempio il paracetamolo, passando successivamente agli antinfiammatori in presenza di un dolore a carattere prettamente infiammatorio e ove indicato dalla clinica, per poi somministrare, nei casi di dolore moderato e severo, gli oppioidi minori e/o maggiori [1]. La somministrazione programmata, a orari predeterminati nel corso della giornata [2,3], deve essere accompagnata dalla prescrizione della "rescue dose", ovvero di una dose di farmaci analgesici di salvataggio, in caso di comparsa del dolore

episodico intenso (DEI).

Il trattamento del dolore secondo la scala dell'OMS

Diverse Società Scientifiche e Agenzie di Linee Guida da oltre 20 anni, a partire dalla storica Linea Guida dell'OMS [1], hanno prodotto documenti sul dolore basati sulle revisioni delle migliori evidenze disponibili in letteratura. La maggior parte di tali documenti tratta in modo specifico il dolore oncologico [2,3] affermando che è controllabile in circa il 80-90% dei casi grazie all'approccio farmacologico a tre gradini OMS, che per dolori moderati/severi prevede l'impiego di analgesici oppioidi. Numerosi studi sono stati condotti per validare tale approccio metodologico: sono stati osservati oltre 8.000 pazienti in diversi paesi del mondo ed in ambienti clinici differenziati (ospedale e domicilio). [2] Le varie casistiche riportano un efficace controllo del dolore variabile dal 71 al 100% dei pazienti trattati [2]. Negli ultimi anni si sta sempre più affermando l'impiego degli analgesici oppioidi anche per il controllo del dolore cronico "non oncologico"; vi sono studi randomizzati e controllati che dimostrano l'efficacia analgesica e la tollerabilità, anche in terapia cronica, degli oppioidi. Negli ultimi anni si sono rese disponibili anche diverse linee guida e raccomandazioni cliniche [16-18] sull'uso degli oppioidi nel dolore cronico non oncologico, alcune delle quali rivolte al paziente anziano [19,20]. Tali evidenze presentano alcune limitazioni derivanti soprattutto dalla scarsità (sia quantitativa che qualitativa) degli studi disponibili, soprattutto se paragonati ad una pratica clinica che sta assumendo in alcuni Paesi europei e americani dimensioni rilevanti. Le evidenze circa la gestione del dolore non oncologico concordano circa una serie di considerazioni generali in merito agli orientamenti terapeutici da adottare, che occorre tenere presente prima di impostare una corretta terapia farmacologica. In estrema sintesi essi possono essere riassunti in una serie di raccomandazioni generali, che sono ben riassunti dalla scala a "tre gradini" dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

La scala a "tre gradini" OMS

L'OMS nel 1996 [1] ha proposto una scala a tre gradini per la gestione farmacologica del dolore (Allegato n.2) utilizzata dapprima per il dolore oncologico, e successivamente applicata anche per il trattamento del dolore non oncologico. Tale approccio fornisce specifiche indicazioni per la scelta della terapia antidolo-

rifica, che non va somministrata al bisogno ma a orari fissi, e consta di tre gradini basati sull'intensità del dolore, da cui deriva l'indicazione alla scelta della terapia analgesica più appropriata:

- Dolore lieve (1-4)[21]: è indicato il trattamento con FANS o paracetamolo ± adiuvanti;
- Dolore moderato (5-6)[21]: è indicato il trattamento con oppioidi minori ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti;
- Dolore severo (7-10)[21]: è indicato il trattamento con oppioidi maggiori ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti.

La scala a tre gradini OMS, ad oggi, in carenza di studi che dimostrino nuovi e alternativi approcci, è ancora da considerarsi il caposaldo della strategia farmacologia[1] per una appropriata gestione del dolore. Contiene tuttavia alcune imprecisioni, evidenti nel classificare quali adiuvanti farmaci che divengono primari in alcuni tipi di dolore (per esempio nella neuropatia post-erpetica o nella neuropatia periferica diabetica) ove i farmaci della categoria anticonvulsivanti, cerotti transdermici a base di anestetici locali o i bloccanti dei canali TRPV sono i medicinali di prima scelta e divengono adiuvanti altre molecole, inclusi gli oppioidi. Una corretta scelta della strategia terapeutica, pertanto, deve basarsi non sull'uso meccanicistico di tale scala ma sull'intensità del dolore, sulla sua tipologia e sulle caratteristiche soggettive del paziente. L'approccio a tre gradini, secondo l'OMS, andrebbe inserito in una strategia complessiva che comprenda anche terapie non farmacologiche di natura mini-invasiva (anestesiologiche), nonché procedure riabilitative, psico-sociali e spirituali o, per le forme oncologiche, trattamenti radioterapici. Per questo motivo, vi è un sempre più largo consenso circa l'uso flessibile della scala OMS e sull'indicazione a procedere rapidamente al gradino successivo, in caso di inefficacia terapeutica, o utilizzare quale farmaci di I scelta quelli afferenti alla categoria adiuvanti in sindromi con tipologie specifiche.

Analgesici non oppioidi

Il paracetamolo deve essere considerato il farmaco di prima scelta per il dolore cronico, in particolare osteoarticolare, a causa del suo favorevole profilo di efficacia/tollerabilità [19,20]. Il dosaggio dovrebbe non superare i 3 grammi nelle 24 ore e la somministrazione dovrebbe rispettare le controindicazioni assolute e relative, presenti in scheda tecnica [19,20]. I FANS possiedono proprietà antiflogi-

stiche, antipiretiche ed analgesiche e costituiscono il fondamento del trattamento delle condizioni infiammatorie croniche. Sono tra i farmaci più frequentemente prescritti nella pratica clinica e hanno ampio raggio d'azione e ben noti effetti collaterali [19,20]. Si pone l'attenzione al fatto che nei pazienti anziani o fragili o affetti da pluripatologie l'uso cronico dei FANS tradizionali non selettivi, è associato ad un inaccettabile rischio di sanguinamento gastrointestinale. D'altra parte i COX-2 inibitori selettivi, secondo quanto mostrato da diversi studi, si associano ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari [22,23]. Pertanto, in considerazione del profilo di tossicità di tale classe di farmaci (gastrointestinale, renale, epatica, cardiovascolare, ipersensibilità individuale), esiste un generale consenso circa il fatto che se entro pochi giorni dalla terapia con FANS, con dosi e ore fisse, non si riscontra una riduzione di sintomi, è indicata una rivalutazione e la considerazione di una diversa scelta farmacologia.

Analgesici oppioidi

Nonostante una crescente disponibilità di linee-guida "evidence based", di farmaci per il controllo del dolore, di provvedimenti normativi per promuovere l'impiego di analgesici oppioidi nella terapia del dolore, una frazione consistente della popolazione europea continua a presentare dolore. Stime di prevalenza del sintomo dolore presenti in letteratura mostrano, infatti, che tra il 40 e il 63% dei pazienti ospedalizzati riferisce dolore [24-26], con picchi dell'82.3% nei pazienti oncologici in stadi avanzati o terminali della malattia (sia in ospedale che a domicilio) [27]. La variabilità del dato è dovuta alla eterogeneità della popolazione, sia dal punto di vista epidemiologico sia da quello clinico (malati oncologici, con patologie cronico-degenerative, sottoposti a intervento chirurgico, differenze nel setting di cura, ecc.). Da un recente studio nazionale sul dolore in ospedale [28] è emerso come il ricovero in un setting non oncologico rappresenti un fattore di rischio indipendente per ricevere un inadeguato trattamento del dolore. In particolare l'area internistica si associa ad un'inappropriata gestione del dolore rispetto a quella oncologica, suggerendo la necessità di un maggior impegno formativo in tale ambito. L'Italia risulta essere al terzo posto in Europa, dopo Norvegia e Belgio, per quanto riguarda la prevalenza del dolore cronico ed al primo posto per quanto riguarda la prevalenza del dolore cronico severo (13%). [29,30]. Il consumo di morfina (e più in generale di oppioidi) è considerato, a livello inter-

nazione, l'indicatore di qualità dei programmi di controllo del dolore [31]; alcuni studi europei, oltre a dati nazionali degli ultimi anni (OsMed), mostrano che in molti Paesi (tra cui l'Italia) l'utilizzo di oppioidi, sebbene aumentato, è ancora inadeguato rispetto alle reali esigenze terapeutiche dei pazienti[32-34]. Gli analgesici oppioidi rappresentano un'importante opzione terapeutica nel trattamento del dolore acuto e cronico e sono raccomandati da numerose linee guida su scala internazionale nonché, in Italia, da una legge (38/10) che indica come programma di qualità la facilitazione all'uso dei farmaci oppiacei nelle sindromi ove è indicato quale farmaco primario per efficacia attesa (art 9 Legge 38/10). In Italia comunque, nonostante questo imput formidabile dato dalla Legge 38/2010, che ha permesso con la detabellazione una prescrizione utilizzando i comuni ricettari del sistema sanitario senza dover più utilizzare un pratica ritenuta obsoleta, il consumo di oppiacei, seppure in crescita negli ultimi 4 anni, non ha ancora raggiunto i livelli medi procapite degli altri stati Europei. Se nel nostro paese associazioni scientifiche e di volontariato, legislatori, medici, cooperano affinché cresca la cultura della sofferenza e del diritto alla terapia, anche con oppiacei, negli Stati Uniti già da qualche anno stanno vivendo il problema opposto, ovvero il misuso e l'abuso di oppiacei. Tale rischio, apparentemente così lontano da noi, non deve tuttavia essere sottovalutato. Nel prescrivere i farmaci oppioidi, si deve essere consapevoli del sottile intervallo terapeutico tra undertreatment e overtreatment nel dolore cronico non oncologico, così come del possibile rischio di abuso e l'evoluzione in addiction, specie in popolazioni di età giovane. Poiché il trattamento con alte dosi di oppioidi può essere inefficace e/o non sicuro, si deve prestare costante attenzione ai risultati negativi durante il consumo cronico di questi farmaci. E' necessario tenere in considerazione alcune "precauzioni universali", quali l'attenta selezione dei pazienti, in particolare della specificità della patologia dolorosa, e l'attenta gestione del rischio. Le migliori indicazioni al trattamento con farmaci della categoria oppiacee nel soggetto con dolore cronico, possono essere descritte con le seguenti regole:

1. Dolore da moderato a grave che non risponde ad adeguato trattamento non oppioide o ad altri interventi terapeutici, anche non farmacologici, a basso impatto interventistico e da considerarsi di primo livello nei soggetti borderline.
2. In generale in assenza di controindicazioni specifiche, quali la presenza di

una malattia psichiatrica o una pregressa dipendenza, i benefici della terapia con oppioidi superano i rischi

3. Il paziente deve essere informato sulla cura oppioide e deve esprimere un consenso alla terapia.
4. Siano stabiliti obiettivi terapeutici chiari e misurabili e deve essere approntato un programma di monitoraggio a tempi prefissati e indicato a medici terzi qualora si affidi a loro la gestione della cura.
5. sia valutato il rischio di evoluzione ad abuso e addiction, con la somministrazione di specifici questionari nelle popolazioni a maggior probabilità di rischio.

Molteplici fattori possono influenzare l'efficacia della terapia con oppiacei in un determinato paziente. Il medico deve anche essere consapevole delle controindicazioni assolute e relative alla terapia per ciascun paziente. L'imperativo etico è quello di fornire un trattamento del dolore adeguato con il rapporto rischio/beneficio migliore per ogni singolo paziente. Per ottenere ciò, è importante personalizzare al massimo la terapia. Per ottenere questo standard la patologia richiede una valutazione approfondita della tipologia del dolore prima di iniziare il trattamento.

Utilizzo degli Analgesici oppioidi

L'uso degli analgesici oppioidi per il dolore cronico negli ultimi 10 anni sta diventando a livello mondiale sempre più diffuso [16-19]. Vi sono studi randomizzati e controllati che dimostrano l'efficacia analgesica e la tollerabilità, anche in terapia cronica degli oppioidi, in particolare nei dolori artrosici gravi [35-37] e in alcuni tipi di dolore neuropatico legati a patologie del sistema nervoso periferico. [38-40] Ancora non definitive però sono in particolare le conoscenze circa gli effetti collaterali e la tossicità a lungo termine degli oppioidi nei soggetti con malattie croniche degenerative a lunga sopravvivenza (in particolare riguardo gli effetti sedativi, le funzioni cognitive e gli effetti sul sistema immunitario).

3. Indicazioni

Dolori a maggior responsività al trattamento con farmaci della categoria oppioidea. Si tratta per lo più di dolore cronico a carattere "nocicettivo", causato solitamente dalla continua stimolazione di recettori dolorifici specializzati in tes-

suti come la cute, le ossa, le articolazioni, gli organi interni, spesso indicativo di danno tissutale in corso. Esempi di patologie in grado di provocarlo, in base alla distribuzione temporale:

- Dolore Acuto: dolore post-operatorio, da trauma, da fratture, da patologie muscolo-scheletriche (lombalgia acuta); vascolare da ischemie (infarto miocardico o ischemie d'arto); dolore episodico da cancro.
- Dolore persistente: osteopatie degenerative (coxartrosi, gonartrosi); sindromi muscolo-scheletriche (lombalgie, cervicotalgie); enteropatie distrettuali; vasculopatie; visceropatie; dolore da cancro.
- Dolore Cronico (dolore che persiste per 3/6 mesi senza alcun elemento patogenetico in atto): esiti di interventi specie rachidei o protesici; osteopatie degenerative; vasculopatie arteriose croniche; stenosi spinale o failure back surgery syndrome (FBSS)

Dolori a bassa responsività

- Dolore a tipologia neuropatica: è causato da lesioni dei nervi o da anormale trasformazione di segnali nel sistema nervoso periferico. Esempi includono neuropatia diabetica, radicolopatie, dolore regionale tipo I (distrofia simpatica riflessa).

Dolori senza responsività probabile

- Dolore di tipologia neuropatica Centrale: es. alcune neuropatie post-erpetiche, plessopatie brachiale, dolore dell'arto fantasma, sindrome complessa del dolore regionale tipo II (causalgia), e dolore derivante da lesioni del midollo spinale o del sistema nervoso centrale (post-ictali /talamico etc..).

4. Inquadramento clinico del paziente candidato al trattamento con farmaci della categoria oppioide

L'inquadramento clinico di un paziente con dolore prevede una serie di considerazioni indispensabili e propedeutiche alla prescrizione del trattamento analgesico. L'accurata anamnesi, sia generale che specificatamente indirizzata al problema dolore, e l'esame fisico forniscono la maggior parte delle informazioni necessarie per sviluppare un piano di terapia antalgica efficace. La valutazione dovrebbe aiutare a distinguere tra dolore nocicettivo e dolore neuropatico, non dimenticando che spesso le due componenti possono essere associate. Questa iniziale distinzione può, a sua volta, guidare il trattamento. Nei casi più comples-

si sarà lo specialista algologo a fornire una diagnosi fisiopatologica del dolore cronico, stabilendone le caratteristiche, nocicettive e/o neuropatiche, così come la possibilità di un'evoluzione in "dolore centrale" di difficilissimo controllo, o più frequentemente la concomitanza di fattori psicologici e sociali che rendono ancora meno fruttuosa la terapia. La valutazione e la documentazione sistematica e coerente del sintomo e delle sue modificazioni correlate al trattamento devono servire da guida alla terapia. Poiché l'obiettivo è quello di alleviare il dolore e migliorare la funzione, questa valutazione dovrebbe concentrarsi sul sintomo e lo stato funzionale del paziente. Oltre a fattori di natura squisitamente "medica", anche fattori psicologici, sociali, culturali, religiosi, ereditari e comportamentali possono contribuire alla sofferenza e richiedono particolare attenzione. Questa valutazione globale preliminare, seppur complessa e talvolta time-consuming, è fondamentale per un approccio di trattamento individualizzato e si articola in diverse fasi, di seguito schematizzate.

Anamnesi generale

- Età, sesso
- Storia della malattia dolorosa attuale e valutazione completa del dolore (vedi parte specifica in seguito).
- Anamnesi medico/chirurgica.
- Anamnesi psichiatrica (depressione, ansia, altri disturbi emotivi, rischio di suicidio, familiarità per malattie psichiatriche), discrezionale in relazione allo stato clinico.
- Anamnesi Farmacologica (compresi analgesici assunti attualmente e in passato, la loro efficacia, gli effetti collaterali, la tollerabilità, così come farmaci che possano interagire con la terapia oppioide).
- Storia di abuso di sostanze (personale, familiare).
- Anamnesi sociale (occupazione, background culturale, rete sociale).
- Allergie.

Valutazione specifica del dolore, con particolare attenzione nell'identificarne la tipologia, indispensabile per stratificare l'esito atteso con il trattamento oppioide. Seguirà poi l'analisi dei trattamenti a scopo antalgico precedentemente effettuati dal paziente, con valutazione efficacia/eventi avversi e con attenzione sull'impat-

to del dolore sulle relazioni interpersonali, sul lavoro, sulla vita quotidiana. A tal scopo, è possibile utilizzare schede quali SF 12. Ovviamente, non si può prescindere dal considerare eventuali pregressi studi diagnostici praticati dal paziente.

Nella fase valutativa occorre considerare:

- tipo di dolore, distinguendo tra dolore nocicettivo e neuropatico (periferico e centrale) provando a determinarne le cause, quando possibile;
- durata del sintomo;
- eventuali fattori favorenti e/o scatenanti;
- localizzazione / irradiazioni;
- episodi precedenti;
- variazioni temporali (ad esempio, diurna, mensile, stagionale);
- percezione del sintomo da parte del paziente e aspettative che il paziente ripone nei trattamenti analgici;
- valutazione dell'intensità del dolore, ad ogni visita, usando una scala di valutazione tra quelle descritte in precedenza, da applicare sia per il dolore attuale, che per il dolore al carico o movimento (componente incident), che per il dolore "abituale" o "medio" nell'ultima settimana.

Nella fase più specificatamente prescrittiva occorre considerare:

- la coesistenza di fattori di rischio derivati dalla presenza di malattie che possono influire sulla tollerabilità clinica: broncopneumopatie croniche ostruttive, cardiomiopatie, epatopatie con ostruzione del dotto di Wirsung, stipsi con particolare riferimento ad eventuali episodi di occlusione intestinale;
- malattie dell'asse ipotalamo-ipofisario, specie adenomi prolattino secernenti;
- fattori psicologici, sociali o comportamentali di rilievo che possono influenzare il trattamento;
- storia di Dipendenza patologica da sostanze farmaceutiche, in particolare morfino-simili, o anamnesi positiva per dipendenza da alcool, anche familiare;
- Storia familiare di dolore cronico (per esempio emicrania, lombalgia)

Valutazione della funzione, utile per conoscere le condizioni di partenza del paziente e la risposta alla terapia con oppioidi nel tempo, che dovrebbe includere domande specifiche sulle occupazioni lavorative e non lavorative del paziente, la mobilità, la cura della persona, la funzione sessuale, funzioni cognitive (attenzio-

ne, memoria e concentrazione).

Esame obiettivo

- Esame obiettivo generale.
- Esame neurologico.
- Valutazione generale del livello di allerta, della capacità di comprendere e seguire le istruzioni, eventuale ideazione suicidaria; eventuale ricorso all'esecuzione del Mini Mental Status Examination (MMSE) per esame globale delle funzioni cognitive.

Valutazione di progressi studi diagnostici, o prescrizione di ulteriori approfondimenti, se necessario, come l'imaging, studi diagnostici elettrofisiologici, o counseling. Durante i controlli successivi, la risposta del paziente alle terapie in corso dovrebbe essere valutata con domande come:

- “Come varia l'intensità del dolore dopo l'assunzione (uso del) tuo attuale trattamento / farmaco?”
- “Quanto dura il sollievo dal dolore dopo aver assunto il trattamento / farmaco?”
- “Come influisce sulla funzionalità l'assunzione del trattamento / farmaco?”
- (Nota: alcuni interventi possono aumentare temporaneamente il dolore, quindi può non essere opportuno porre queste domande).

5. Management dei farmaci oppioidi

5.1. Obiettivi del trattamento

Gli obiettivi del trattamento devono essere misurati sul singolo paziente e possono includere:

1. Miglioramento della funzione fisica (ad esempio, aumentare la gamma di movimento, in piedi, a piedi);
2. Miglioramento dello stato funzionale generale (ad esempio, aumentare le attività della vita quotidiana, attività sociale-ricreativa, attività domestiche);
3. Migliorare l'auto-gestione del dolore persistente;
4. Ridurre l'invalidità professionale (ad esempio tornare al lavoro, iniziare una formazione professionale);
5. Riduzione/sospensione di oppioidi e altri farmaci per il trattamento sintoma-

tico del dolore;

6. Riduzione del utilizzo dei servizi sanitari per la condizione di dolore cronico (ad esempio, ridurre le procedure mediche, ricoveri ospedalieri e visite al pronto soccorso);
7. Riduzione del livello di dolore (ridurre i punteggi calcolati con le diverse scale).
8. Riduzione del disagio emotivo associato a dolore cronico
9. Raggiungere gli obiettivi di cui sopra, riducendo il rischio di uso improprio, e ottimizzando il trattamento per evitare danni.

Fatte le diverse considerazioni di cui sopra, viene stabilito che il paziente ha necessità di iniziare una terapia con oppioidi in vista del suo stato. Si deve tenere in considerazione che, terapia con oppioidi è una sperimentazione terapeutica. Prima di tutto, è importante che il medico informi accuratamente dei potenziali rischi ed effetti collaterali di questo tipo di trattamento. È anche importante tener presente che a seguito di queste terapie si deve impostare anche un attento follow-up con monitoraggio dei risultati in termini di: riduzione del dolore fisico e il funzionamento psicosociale, la soddisfazione, effetti avversi, o qualsiasi altro comportamento legato alla terapia; con attenta titolazione e corretta gestione di eventi avversi. Esiste un generale accordo nella letteratura internazionale[16-18] sul ruolo terapeutico dei farmaci oppiacei, anche nel trattamento del paziente anziano[19,20]. Tutti i pazienti con dolore moderato-severo, con esiti negativi sul grado di autonomia o sulla qualità di vita, devono essere valutati per una terapia con oppioidi [19,20]. I pazienti trattati con oppioidi devono essere periodicamente e attentamente monitorati per i potenziali effetti collaterali, l'efficacia della terapia e la corretta compliance alla cura [19,20]. In caso di trattamento cronico con oppioidi a lunga durata di azione, il dolore incidente andrebbe tempestivamente identificato, prevenuto e trattato con oppioidi ad azione rapida [47-48]. Una terapia con oppiacei si compone di tre fasi: inizio, titolazione, e mantenimento.

5.2 Prescrizione del trattamento con oppiacei

La fase di inizio comporta la scelta di un agente oppiaceo appropriato e la dose per il singolo paziente, dopo aver considerato le informazioni ottenute nella valutazione globale. La fase di titolazione implica la regolazione della dose per ottenere il risultato clinico desiderato. La dose clinicamente appropriato è la dose

che produce sollievo massimo dal dolore con il minor numero di effetti avversi. Durante questa fase, una mancanza di risposta, nonostante l'aumento della dose può indicare che il paziente ha dolore non responsivo agli oppioidi e la terapia con oppiacei deve essere interrotta. Nella fase di mantenimento il paziente assume una dose giornaliera stabile. Questa potrebbe essere la fase più lunga del processo terapia con oppiacei. Peggioramento del dolore dopo un periodo di mantenimento stabile può indicare la progressione della malattia, un cambiamento di attività, dei fattori ambientali, lo sviluppo di stress psicosociale, la tolleranza, o iperalgesia. È importante in questi casi una valutazione supplementare per determinare la causa.

5.3 Controindicazioni

È importante che il medico che si appropria a prescrivere una terapia con farmaci oppioidi conosca le controindicazioni all'utilizzo di queste molecole e i potenziali effetti collaterali. Anche se ci sono poche controindicazioni assolute all'uso di oppiacei nel dolore cronico, molti fattori devono essere considerati prima di iniziare la terapia. Il medico deve valutare attentamente rischi e benefici della terapia con oppiacei, e dovrebbe discuterne con il paziente, i familiari e caregiver, se appropriato. Controindicazioni assolute: la terapia con oppiacei non deve essere iniziata nei seguenti casi:

- Instabilità respiratoria grave.
- Instabilità psichiatrica acuta o di rischio di suicidio incontrollato (grave depressione, disturbo bipolare instabile o altre psicosi precludono l'uso sicuro dei farmaci oppioidi, a meno che il paziente non sia strettamente controllato e i farmaci somministrati da membri della famiglia o personale professionale).
- Abuso di sostanze stupefacenti secondo i criteri del DSM-IV, non in remissione e non in trattamento; quando il paziente ha una storia di recente sindrome d'abuso, oppure la remissione è instabile, o ancora in caso di una precedente storia di dipendenza da oppioidi, uso di droghe per via endovenosa, o abuso di droghe di prescrizione o di dipendenza, dovrebbe essere considerata la consultazione con uno specialista.
- Vera allergia agli agenti oppiacei; è una condizione rara ma possibile. Generalmente, l'allergia ad un agente non implica che il paziente sia allergico ad altre molecole.
- Co-somministrazione di farmaci in grado di indurre interazioni pericolose

(es. meperidina e IMAO).

- Intervallo QTc > 500 millisecondi per l'utilizzo di metadone.

Controindicazioni relative: la terapia con oppiacei può essere iniziata con cautela, eventualmente considerando la consultazione con lo specialista algologo, per valutare se i potenziali benefici superano i rischi:

- Pazienti in trattamento per disturbo da uso di sostanze diagnosticato secondo i criteri del DSM-V.
- Condizioni medica in cui la terapia con oppiacei può causare danni:

Il paziente OSAS non in CPAP.

Il paziente con apnee notturne centrali.

Malattia polmonare cronica (asma da lieve a moderata, BPCO).

condizione cardiaca (QTc intervallo 450-500 millisecondi) che possa incrementare il rischio dell'uso di metadone.

ileo paralitico (noto o sospetto).

depressione respiratoria in ambiente non monitorato.

- Rischio di suicidio o di disturbo psichiatrico instabile.
- Dolore complesso

Mal di testa che non risponde ad altre modalità di trattamento del dolore; come regola generale, la terapia cronica con oppioidi non è considerata efficace in questo gruppo di popolazione.

- Condizioni che possono influire sull'adesione alla terapia con oppioidi:

Incapacità di gestire la terapia in modo responsabile (ad esempio, compromissione cognitiva).

Riluttanza o incapacità di rispettare il piano di trattamento

Indisponibilità a regolare le attività a rischio con conseguente grave re-infortunio

Instabilità sociale

Disturbi mentali.

5.4 Effetti collaterali

Il monitoraggio degli effetti collaterali degli oppiacei dovrebbe essere concentrato sui sistemi: gastrointestinale, neurologico e cognitivo – comportamentale. I possibili effetti collaterali sono rappresentati da: stipsi, nausea, vomito, tensione addominale, meteorismo, atassia, vertigini, sedazione, difficoltà di concentrazione ritenzione urinaria [41-43]. Effetti collaterali seri come mioclonie, delirium,

ipossia, depressione respiratoria sono rari se la titolazione è condotta correttamente con gradualità. La stipsi, effetto collaterale più frequente, a differenza di altri effetti collaterali, non va incontro a tolleranza [44-46]. Una corretta gestione della costipazione indotta da oppioidi (Opioid Induced Constipation - OIC) prevede alcune semplici regole, riguardanti lo stile di vita, come l'incremento dell'assunzione di liquidi, di cibi ricchi di fibre, l'attività fisica e l'esercizio routinario delle funzioni intestinali. Secondo quanto definito dalle raccomandazioni cliniche del Gruppo europeo sulla costipazione in cure palliative[46], nei pazienti in trattamento con oppioidi, è indicato attuare preventivamente un trattamento farmacologico con lassativi, che va progressivamente e proporzionalmente adeguato all'aumento del dosaggio dell'oppiaceo. I trattamenti farmacologici di prima linea disponibili per il controllo della OIC sono basati sull'impiego dei lassativi convenzionali (lassativi idrofili, emollienti, osmotici e di contatto) e nel caso di loro fallimento di interventi rettali (supposte rettali, enteroclistmi). Si è reso di recente disponibile il Metilnaltrexone, antagonismo selettivo sui recettori μ presenti nel tratto gastrointestinale, la cui appropriata indicazione è limitata (nota CUF 90) ai pazienti adulti, in stadio terminale di malattia, che presentano OIC refrattaria alle terapie lassative usuali. Il farmaco è controindicato nei pazienti con blocco intestinale o altre condizioni che richiedano un intervento all'intestino. Gli altri possibili effetti collaterali (nausea, sonnolenza, eccetera) vanno incontro a tolleranza dopo 3-6 giorni dal termine della titolazione. La nausea può essere controllata con la metoclopramide, (dosaggio efficace 20 mgx3 volte al dì) o l'alooperidolo. Il droperidolo, o deidrobenzoperidolo, è un neurolettico, appartenente alla classe dei butirrofenoni, che può essere somministrato come potente antiemetico. Effetti endocrini: l'uso dei farmaci oppioidi ha una interazione diretta con il rilascio di molte sostanze ipofisarie tra cui la prolattina con rischio di indurre amenorrea nella donna in età fertile. L'uso prolungato determina alterazioni del livello di testosterone con rischio di ipogonadismo. Essi possono determinare una inibizione della secrezione di ormone luteotropo (LH), follicolostimolante (FSH) e tireotropina (TSH) [47]. Gli effetti collaterali degli oppioidi possono rappresentare un limite alla loro efficacia clinica sia nel dolore oncologico che nel dolore cronico benigno, limitando la possibilità di incrementare il dosaggio in risposta ad un dolore di intensità crescente. La strategia terapeutica adatta per ottimizzare l'efficacia di un oppioide, riducendone al minimo la tossicità è stata rivista da un

gruppo di studio del Research Network dell' European Association for Palliative Care[44,48]. Le strategie possibili includono: la riduzione della dose dell'oppioide, il trattamento sintomatico dell'effetto collaterale indesiderato, il cambiamento del tipo di oppioide (cosiddetta "rotazione degli oppioidi") o il cambiamento della via di somministrazione. Non esistono evidenze a favore di nessuna delle suddette opzioni.

5.5 Associazione con farmaci adiuvanti

Nel paziente con dolore cronico refrattario può essere valutato il trattamento dei farmaci analgesici in associazione a terapie adiuvanti, con farmaci appartenenti alle classi terapeutiche degli antiepilettici, antidepressivi, neurolettici, corticosteroidi, benzodiazepine e miorilassanti ad azione centrale. Si rimanda, per un approfondimento, allo specifico capitolo.

5.6 Problemi specifici degli oppioidi

Dipendenza e addiction – La visione del Clinico nell'ambito della terapia del dolore. L'uso degli oppioidi è stato associato negli anni a specifici problemi quali:

1. Dipendenza psichica o Addiction
2. Dipendenza fisica
3. Tolerance

La complessità farmacologica e clinica di questi fenomeni è tale che il trattamento di uno stato di addiction o di sviluppo di tolleranza dopo uso prolungato di oppioidi deve essere necessariamente attuato in ambiente protetto o comunque da medici specialisti che sappiano gestire gli eventuali eventi avversi.

Per dipendenza si intende, secondo la definizione OMS, uno "stato psichico e fisico risultante dall'interazione tra un organismo vivente e una sostanza, e caratterizzato da modificazioni del comportamento o reazioni che determinano la compulsione ad assumere la sostanza in modo continuativo o periodico, per sperimentare i suoi effetti psichici e per evitare gli effetti di privazione". La dipendenza da una sostanza si manifesta alla sospensione della stessa con una sindrome da astinenza che può essere anche molto grave e pericolosa per la vita, con alcune importanti differenze. Distinguiamo una forma di dipendenza psicologica e fisica, nonché, una pseudo-addiction.

1. Dipendenza - Addiction ("dedizione" alla sostanza, dipendenza psichica).

Non è un effetto delle proprietà farmacologiche degli oppioidi, ma consiste in una sindrome psicologica e comportamentale, caratterizzata da un fenomeno di dipendenza da farmaco e da comportamenti aberranti, che spingono il soggetto ad una assunzione compulsiva del farmaco stesso. Ha una frequenza molto bassa (in due studi condotti su 11.882 e 24.000 pazienti, solo 4 e 7 pazienti rispettivamente hanno presentato dipendenza psicologica). [42,44,49]. La recente epidemia negli USA invita però ad una revisione critica di tali, rassicuranti, dati. La dipendenza fisica (sintomi e segni clinici da astinenza, in Allegato n. è riportata l'apposita scala di misurazione): Inevitabile conseguenza della continua esposizione agli oppioidi, si può evitare attuando una riduzione scalare del dosaggio del 50% per 2-3 giorni fino a sospensione definitiva.[44,50]

2. La tolerance è definita come la necessità di aumentare il dosaggio di farmaco per ottenere lo stesso effetto terapeutico. Questo fenomeno è attribuibile a cambiamenti nel numero e nella sensibilità dei recettori del sistema nervoso centrale. E' un fenomeno lento a svilupparsi a fronte di una malattia stabile, secondo quanto suggerito da diversi studi longitudinali. Nella maggior parte dei casi la necessità di incrementare la dose è la conseguenza della progressione della malattia.[44] Ogni aumentata richiesta di farmaco da parte del paziente implica la necessità di una rivalutazione alla ricerca di una causa non precedentemente nota o di una progressione, prima di diagnosticare una reale tolerance da oppioidi.[44,49] Vista l'assenza di prove definitive in relazione a tossicità ed abuso, un comportamento aberrante nei confronti dell'uso del farmaco va accuratamente soppesato in casi particolari, come ad esempio nei pazienti con anamnesi positiva per alcolismo o tossicofilie.

La tolleranza e la dipendenza, infatti, presentano caratteristiche diverse nei consumatori a scopo voluttuario di oppioidi, come i tossicodipendenti, e nei pazienti che utilizzano oppioidi a scopo antalgico. Alcuni aspetti risultano essere tipici delle tossicodipendenze e mancano nelle dipendenze che si sviluppano dopo lungo periodo di farmaci oppioidi. Per esempio, i tossicodipendenti sono consapevoli del proprio comportamento compulsivo: desiderio può assumere le caratteristiche dell'impellenza e della compulsività e va sotto il nome di craving. Questa dipendenza risulta così estremamente forte (addiction) e impossibile da spezzare senza il ricorso a un aiuto specialistico dei medici che operano nei SerD. Nei pazienti

trattati con oppioidi per lungo tempo si può invece verificare la cosiddetta pseudo-addiction, una condizione in cui la continua richiesta di analgesici da parte di pazienti con dolore severo e intrattabile viene interpretata, da familiari e medici, come dipendenza. A spingere il paziente verso la richiesta di analgesico, tuttavia, non è la dipendenza dalla sostanza in sé quanto la paura di provare dolore senza di essa e uno stato non precisato di astinenza, che spesso il soggetto non riconosce e interpreta come incremento dei suoi dolori di base creando molta difficoltà di diagnosi differenziale su cui gli stessi medici, specialisti del dolore, non sono preparati e possono non riconoscerne i caratteri come d'altra parte i medici specialisti del SerD hanno difficoltà nel interpretare le specificità dei dolori di base che gravitano nei singoli utenti in pseudo-addiction. È possibile, per un medico, riconoscere i segni e sintomi di una possibile pseudo-addiction già durante il colloquio anamnestico con il paziente. Il paziente affetto da pseudo-addiction, infatti, conosce nei dettagli il proprio farmaco e i suoi effetti collaterali. Spesso prepara un preciso timetable con gli orari di assunzione delle sue compresse e trascorre con ansia il tempo tra una somministrazione e l'altra. Chiede costantemente analgesici. Questa condizione, tuttavia, non è adeguatamente riconosciuta e trattata, alimentando, a nostro giudizio, comportamenti errati. In alcuni casi, per esempio, il personale medico può rifiutare la prescrizione di analgesici ipotizzando che il paziente si trovi in una condizione di addiction. In tal caso, indagare l'anamnesi del paziente per evidenziare eventuali comportamenti di addiction verso droghe o alcol può essere utile per dirimere le situazioni. È probabile, purtroppo, che un medico rifiuti la prescrizione di analgesici a pazienti per il timore di addiction, in pazienti con dolore severo e un bisogno effettivo di analgesici. Per questi motivi, un setting specialistico comprende, necessariamente, una valutazione psicologica e un'anamnesi dettagliata del paziente. I fenomeni di addiction e pseudo-addiction hanno basi neurobiologiche estremamente complesse. Secondo recenti evidenze, il rischio di sviluppare addiction da oppiacei è frutto di una complessa interazione tra fattori genetici propri di ciascun individuo, fattori ambientali, e caratteristiche farmacologiche della molecola. Specifici loci genetici sono stati correlati a tale comportamento aberrante e il silenziamento selettivo del gene codificante per il recettore oppioide μ , il principale bersaglio degli oppiacei, è in grado di influenzare, in modelli animali, comportamenti aberranti legati all'addiction. [51] Studi sui gemelli poi hanno confermato la predisposizione genetica allo sviluppo di di-

pendenza da oppiacei [52]. Tra i fattori ambientali più importanti la disponibilità di oppiacei, il rischio percepito dovuto al loro consumo, la presenza di stress psicosociali influenzano il rischio di sviluppare dipendenza. Il potenziale abuso di un farmaco analgesico oppiaceo dipende anche dalle sue capacità farmacodinamiche e cinetiche; la rapidità con cui un farmaco attraversa la barriera ematoencefalica, per esempio, è correlato positivamente con i suoi effetti gratificanti ed euforizzanti [53]. Una volta superata la barriera ematoencefalica, l'obiettivo primario di oppiacei è il recettore mu oppioide. Questo recettore è presente in tutto il cervello con più alta densità in aree che modulano il dolore e la ricompensa (ad esempio, talamo, l'amigdala, la corteccia cingolata anteriore, e striato) [54]. La conoscenza di questi circuiti e delle loro complessità rappresentano senz'altro un'ulteriore potenziale arma contro l'abuso di farmaci oppiacei.

Gli analgesici oppioidi e la malpractice

E' noto il grave allarme sociale che si è diffuso negli Stati Uniti d'America, dove circa 2 milioni di pazienti trattati con farmaci oppioidi ne sono dipendenti [55] e dove, nel 2010, si sono verificati 160mila decessi riconducibili a sostanza oppioidi [56] una situazione ribattezzata "opioid epidemic". Questo fenomeno ha scatenato un intenso dibattito tra chi sostiene l'indispensabilità degli oppioidi nel trattamento del dolore e chi reputa che il danno consumato dal loro mal utilizzo sia tanto grave da giustificare scelte restrittive. Lo Stato Americano, di conseguenza, ha già introdotto meccanismi di controllo a più livelli e si ipotizza un ritorno alla regolamentazione prescrittiva dei farmaci oppiacei. Tale gesto potrebbe avere come conseguenze la spinta verso altre droghe e il mancato trattamento del dolore. Una recente relazione delle Nazioni Unite mostra che il 90% del consumo globale di morfina, fentanil e ossicodone registrato nel 2009 si è verificato negli USA, in Canada, in Australia e in Nuova Zelanda. Inoltre, nel biennio 2007-2009, il consumo medio di oppioidi è stato molto più elevato negli USA che in qualsiasi Paese europeo: 39.487 DDD/MID (dose giornaliera per milione di abitanti per giorno) negli USA, 20.000 in Canada, 19.000 in Germania, 16.000 in Austria, and 13.000 in Danimarca [57]. I dati americani non sono però la realtà nei Paesi Europei, specie in Italia, ove l'uso degli oppiacei ha il problema inverso di un loro basso utilizzo. Il più basso consumo di farmaci oppiacei in Europa non esclude comportamenti riconducibili a malpractice. Spesso, infatti, non vengono attuati

procedimenti guidati dalla competenza e consapevolezza dei rischi e non vi sono modelli di controllo e monitoraggio dei rischi. In Italia è presente fin dal 2004 una esperienza della società scientifica nazionale dei medici di terapia del dolore coordinata dalla Fondazione ISAL che ha avviato un Registro, sia in ambito oncologico che non-oncologico, sul controllo del buon uso dei farmaci oppiacei che ha reso evidente la bassa tendenza ad un abuso e ha nel contempo facilitato la presa di coscienza del problema in quanti vi hanno aderito, circa 2/3 dei centri di terapia del dolore italiani. In Italia, si stima che da meno di uno a circa otto individui per 1 000 abitanti di età compresa tra 15 e 64 anni abbia un consumo problematico di oppioidi. Per dare una risposta terapeutica a queste condizioni di malpractice con addiction collegata al uso di oppiacei si adottano numerose pratiche di detossificazione a seconda dei livelli di esperienza e di ambiti specialistici. Tra le diverse metodiche di detossificazione sviluppate finora, la più diffusa prevede una lenta detossificazione e la contemporanea sostituzione dell'oppiode abusato con metadone. Negli USA è in uso la detossificazione ultrarapida (UROD, ultra rapid opioid detoxification), che consiste nel somministrare farmaci antagonisti degli oppioidi mentre il paziente è sotto anestesia generale o in sedazione profonda, un metodo rapido ma rischioso per l'iperattivazione del sistema nervoso autonomo. Tale pratica non è più ammessa in Italia. Queste metodiche sono non facilmente applicabili al contesto di dolore cronico in cui si devono salvaguardare due fattori primari, la gestione dell'esposizione a dosi sovra-stimate rispetto al bisogno e la necessità di mantenere un percorso di cura per il dolore in atto, utilizzando o analgesici di altre categorie o procedimenti invasivi che coprono il fabbisogno di analgesia nella fase di detossificazione. Per garantire questi due elementi caratteristici della cura il nostro gruppo ha adottato da anni una serie di modelli di disassuefazione specifici per tre differenti setting di patologia da inefficace esposizione all'uso di farmaci oppioidi ad alte dosi per via sistemica o spinale, utilizzando un protocollo di trattamento definito "detossificazione secondo il modello Raffaelli" [58-60]. Due delle tre differenti condizioni di setting di cura [58-60] derivano dalla necessità di attuare, per inefficacia delle terapie nonostante le alte dosi sistemiche o spinali, una pratica di rotazione degli oppiacei. Tali condizioni sono spesso gravate da un insieme di complessità che rendono difficile l'applicazione della pratica abituale di rotazione in cui la sostituzione del farmaco avviene per tentativi con una ricerca causale della dose e della molecola ottimale: questa

procedura non garantisce una ottimizzazione della terapia in tempi brevi ed espone l'utente a gravi sofferenze con recrudescenza del suo dolore; inoltre, utilizzando le dosi equivalenti, mantiene l'uso di dosi molto alte con rischio di eventi avversi e di sviluppo di addiction per esposizione a quote non utili dal punto di vista farmacodinamico, in uno stato di dolore difficile. Il nostro modello, al contrario, è basato sulla ricerca della molecola e sua dose ottimale nel controllo del dolore clinico, che è garantito dalla copertura dei bisogni di dose oppioide equivalente grazie all'uso di vie intratecali di anestetici e oppioide nonché di clonidina.[58] Le condizioni di vera addiction con craving permanente e comportamenti di ricerca compulsiva dei prodotti oppioidi derivano spesso da un'errata impostazione terapeutica, in cui l'uso dell'oppiaceo viene attuato in una sindrome dolorosa non responsiva agli oppioidi e ove l'oppiaceo diviene un prodotto di sedazione del disagio doloroso. Si tratta, per esempio, di condizioni di dolore neuropatico centrale oppure periferico da lesione del nervo, sindrome fibromialgica, endometriosi, emicrania, arto fantasma doloroso. In questi casi l'evidente inefficacia terapeutica induce, invece che un ripensamento del piano di cura, comportamenti gravi di malpractice medica ove si perpetua un continuo incremento di dosi con cambi e sovrapposizione di più molecole oppioidi contemporaneamente, impuntando l'inefficacia ad uno stato di tolleranza e le continue crisi di astinenza un aggravamento dei dolori di base. In questi casi diventa urgente sottrarre tutto l'oppiaceo che sta generando una vera addiction. Il trattamento di sottrazione si deve accompagnare ad una nuova strategia di cura del dolore cronico di base e una presa in carico da parte dello staff del centro specialistico che in genere è collocato in una équipe multidisciplinare di medici, psicologici esperti sia sul trattamento del dolore e delle dipendenze, nonché di psicologici per sostenerne il programma di cura.

Esperienza personale

In Italia il gruppo del dottor Raffaelli e i suoi collaboratori hanno effettuato una serie di sperimentazioni con un modello di dissassuefazione acuta pubblicato sia negli stati di induzione di tolleranza ad alte dosi sia negli stati di addiction da uso permanente di oppioidi per via sistemica o per via intratecale. Tale protocollo permette di avvalersi di un ricovero di breve durata in un ambiente a basso indice di complessità, quale un hospice e/o centro di terapia del dolore, con un

programma terapeutico che utilizza sostanze analgesiche oppioidi e ipnotiche, nonché farmaci che agiscono a livello centrale con la iperattività noradrenergica; questo procedimento ha manifestato un'alta resa con indice di efficacia nel 70 % dei casi trattati e una riduzione del 90 % della dose giornaliera di farmaci della categoria oppioide, con somministrazione in continuità di cura a domicilio di un protocollo di gestione del dolore che non è inquinato dallo stato di dipendenza che mascherava ogni tipologia dolorosa e lo stato di reattività alle cure. Il protocollo di detossificazione è destinato a pazienti che, per necessità terapeutiche di dolore ingravescente e non responsivo, hanno assunto (per propria iniziativa o su consiglio medico) una quantità di oppioidi maggiore del necessario e in maniera ingravescente fino a dosi tossiche che generano rischio sulla salute e incapacità di predisporre una cura adeguata per il dolore che persiste nonostante i farmaci in uso. Non sono adatti a tali procedimenti di detossificazione quelle persone in uno stato di tossicodipendenza per abuso di sostanze oppioidi non correlate allo stato di malattia dolorosa o che hanno una addiction multipla con uso di sostanze psicotrope della categoria cocaina o allucinogena. Nella sperimentazione non si è mai avuti eventi avversi che abbiano compromesso lo stato di salute dell'utente né obbligato alla sospensione del trattamento di detossificazione. Appare tuttavia necessaria, al fine di attuare un procedimento di detossificazione con metodica specialistica e rimodulare poi il processo di cura del dolore, un ricovero in un setting adeguato, così da poter sottrarre l'oppiaceo in ambiente protetto per poi riprendere il proprio percorso terapeutico. È caratteristico della accettabilità del progetto la brevità del tempo richiesto per la fase di detossificazione che apre allo scenario di nuove speranze di cura per il dolore di base. Dal punto di vista procedurale, il percorso di disintossicazione prevede il ricovero ospedaliero della durata media di 3-5 giorni. La valutazione clinica del paziente prevede la raccolta dell'anamnesi familiare e patologica generale e specifica per il problema dolore. È opportuno eseguire in tutti i pazienti, all'ammissione, esami routinari, come l'ECG, prelievi ematochimici (funzionalità epatica e renale, elettroliti serici, CPK) e dosaggi ormonali (PRL, TSH, ACTH, GH, Cortisolemia, Testosterone libero, FSH, LH, estrogeni) per verificare la presenza di comorbidità potenzialmente sconosciute al paziente e prevenire eventuali complicanze. All'ingresso in reparto si provvederà alla sospensione di tutti i farmaci oppioidi e ansiolitici in atto. La detossificazione

prevede la somministrazione di:

- Morfina 20 mg, 1 fiala in 100 mL di soluzione fisiologica in infusione lenta (120 minuti) ore 8-20
- Clonidina 150 mg, 1 fiala in 100 mL di soluzione fisiologica ore 10-22
- Ketoprofene 160 mg in Sol. Fis. 100 ml x 3/die i.v. oppure ibuprofene 600 mg x 3/die per os,
- Lorazepam, 1 fiala in 100 mL di soluzione fisiologica ore 9-23

Tale schema durerà tre-cinque giorni a seconda delle complessità cliniche e della dose oppiacea di partenza. Al quarto giorno, dopo valutazione e somministrazione delle scale previste e rivalutazione della sindrome dolorosa in atto, salvo controindicazioni, il paziente può essere dimesso con terapia domiciliare, che prevede:

- Clonidina 300 mcg 1 cp ore 8-20
- Contramal, 1 fiala ore 8-14-21 intramuscolo
- Lorazepam 1 mg, 1 cp ore 22
- Ketoprofene o ibuprofene al bisogno

In questa fase il soggetto intraprende già un processo di rivalutazione del dolore e sua analisi di responsività a procedure specialistiche (test intratecali con ziconotide / applicazione di stimolazione transcranica magnetica). È opportuno rivalutare il paziente già dopo 7 giorni dalla dimissione e, ulteriormente ogni 7-10 giorni fino ad adeguamento dei processi di terapia senza uso di oppiacei.

La Cura del dolore complesso: quando chiedere aiuto allo specialista

In questi anni le conoscenze nel campo della terapia del dolore sono aumentate e sono disponibili procedure invasive indicate nelle persone colpite da sindromi dolorose specifiche e/o complesse, oppure che non possono usufruire di trattamenti farmacologici o ove gli stessi non siano efficaci. Per favorire la gradualità, l'appropriatezza e la sicurezza degli interventi assistenziali nell'ambito della terapia del dolore e l'integrazione ospedale-territorio, la Regione Emilia-Romagna ha individuato specifici requisiti di accreditamento a complessità crescente, per Ambulatori e Centri HUB (strutture di terapia del dolore). Qualora la terapia del dolore attuata non sia efficace, è indispensabile la consulenza del Medico Specialista Algologo, essenziale per l'inquadramento diagnostico e una buona riuscita del progetto terapeutico del dolore, sia nella soluzione dei casi "difficili", sia nei casi

in cui è possibile ottimizzare l'approccio utilizzando ciò che di meglio oggi la medicina rende disponibile [63-66]. Le interazioni per il coordinamento riguardano: processi finalizzati alla diagnostica e/o alla terapia e/o procedura ove il medico internista ravvisi la necessità di una consulenza specialistica e/o di una presa in carico clinica da parte dello specialista algologo; processi finalizzati alla condivisione di un percorso di cura individualizzato e presa in carico che deve vedere momenti di condivisione. L'uso dei farmaci oppioidi entra sempre più nella pratica quotidiana dei medici di medicina generale e dei medici internisti. Vi sono tuttavia casi di difficile soluzione poiché ogni individuo richiede una personalizzazione del trattamento dovuta alle variazioni individuali, che nel caso degli oppioidi sono estremamente ampie. [67] Non esiste, infatti, un paziente con una farmacocinetica degli oppioidi uguale ad un altro ed anche il fenomeno della Tolleranza, e gli stessi effetti indesiderati si possono manifestare in modo diverso. La collaborazione specialistica è opportuna quando la refrattarietà del sintomo dolore e/o le sue particolari caratteristiche pongono indicazione all'utilizzo di oppioidi (es. metadone) con profili farmacocinetici caratteristici che necessitano di esperienza nella fase di titolazione [68]. Utile e consigliato è il supporto di centri specialisti per condividere l'uso di oppioidi ad alte dosi specie quando si renda necessaria la pratica di "rotazione oppioide" o la loro sospensione per sviluppo di eventi avversi o di tolleranza o dipendenza. In questi casi, in cui si rende necessario attuare procedimenti di sostituzione dell'oppioide, o di una sua rimozione mantenendo comunque una copertura antalgica efficace e un controllo rispetto all'instaurarsi di una sindrome astinenziale, è consigliato avvalersi del supporto di strutture specialistiche, sia per definire il processo operativo, sia per eseguirne il procedimento.

Il ruolo Infermieristico

Una revisione della letteratura più recente e delle linee guida sul dolore, pubblicate negli ultimi 3-4 anni dalla professione infermieristica [69], non suggeriscono cambiamenti importanti all'approccio alla gestione del dolore, ma piuttosto alcuni perfezionamenti ed un aumento della forza delle evidenze che lo sostengono per alcuni aspetti in particolare come ad esempio l'importanza:

- della valutazione del dolore come 5° parametro vitale
- dell'approccio integrato fra più professionisti con progettazione personaliz-

zata

- dell'appropriata gestione farmacologica anche per quanto concerne la gestione della terapia anticipata
- della corretta educazione terapeutica del paziente e dei famigliari all'utilizzo degli analgesici, anche per quanto riguarda la gestione degli effetti collaterali
- dell'importanza di documentare tutti gli interventi farmacologici con un'annotazione sistematica del dolore che identifichi chiaramente l'effetto dell'analgesico sul dolore rilevato.

Per una gestione integrata dei pazienti con dolore cronico, in caso di dubbi diagnostici e/o terapeutici sono da prevedere:

- momenti di confronto con gli specialisti per la definizione dei percorsi di cura e di presa in carico condivisi da attuarsi a livello ospedaliero e distrettuale, anche prevedendo la consulenza domiciliare per pazienti non deambulanti;
- interazioni con l'ambulatorio di terapia del dolore e/o i Centri HUB per l'inizio e la dimissione dei casi di maggiore complessità;
- miglioramenti della comunicazione tra i vari livelli per l'integrazione terapeutica e assistenziale.

Per raggiungere tale obiettivo e ottimizzare gli interventi nell'ambito delle cure primarie con un approccio di rete, la formazione gioca un ruolo importante per diffondere e rendere omogenee l'applicazione delle linee guida del progetto ospedale- territorio senza dolore.

Tecniche invasive

Alcune tecniche invasive che possono ridurre o abolire il dolore, sono applicabili nel malato con dolore cronico. Si utilizzano nelle sindromi dolorose croniche non rispondenti alle terapie farmacologiche e vengono indicate dagli specialisti algologi che valutano rischi e benefici in rapporto alle condizioni generali del paziente [70-76]. Le principali indicazioni sono: Low back pain, ernia discale operata dove permane dolore, radicolopatie, dolori post-traumatici della colonna vertebrale, dolori da artrosi della colonna vertebrale, ulcere trofiche agli arti inferiori di origine vascolare o diabetica, arto fantasma, arteriopatia obliterante. Il metodo usato principalmente si basa sull'iniezione peridurale e sul posizionamento del catetere peridurale, sulle tecniche neurolesive e di neuromodulazione.

Le tecniche neurolesive e di neuromodulazione sono da impiegare solo dopo aver utilizzato al meglio le terapie farmacologiche attraverso le vie più semplici: orale, rettale, sottocutanea ed endovenosa e le tecniche invasive a minor aggressività.

Strategie non farmacologiche

Numerosi interventi non farmacologici si sono dimostrati efficaci, da soli o in associazione a quelli farmacologici, nel trattamento del dolore cronico, soprattutto dell'anziano e dovrebbero far parte dell'approccio multidisciplinare alla terapia del dolore. Per un approfondimento, si rimanda allo specifico capitolo.

Allegato n. 1: Pain assessment in advanced dementia (PAINAD)

	0	1	2
Respiro (Indipendente dalla vocalizzazione)	Normale	Respiro a tratti alterato. Brevi periodi di iperventilazione	Respiro alterato. Iper-ventilazione. Cheyne Stokes
Vocalizzazione	Nessuna	Occasionali lamenti. Saltuarie espressioni negative	Ripetuti richiami. Lamenti. Pianto.
Espressione facciale	Sorridente o inespressiva	Triste, ansiosa, contratta	Smorfie
Linguaggio del corpo	Rilassato	Teso. Movimenti nervosi. Irrequietezza	Rigidità. Agitazione. Ginocchia piegate. Movimento afinalistico, a scatti
Consolabilità	Non necessita di consolazione	Distratto o rassicurato da voce o tocco	Inconsolabile; non si distrae nè si rassicura

Punteggio: 0 = nessun dolore; 10= massimo dolore



Allegato n. 2: Scala OMS. La scala dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO; Ginevra 1996) modificata

Bibliografia

1. WHO. Cancer pain relief. 2nd edition. 1996.
2. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *British journal of cancer*. 2001; 84:587-93.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Control of Pain in Patients with Cancer. A National Clinical Guideline, 2008.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology. Adult Cancer Pain, 2008.
5. European Society for Medical Oncology (ESMO) Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology*. 2008; 19:ii119–ii121.
6. Cheung CW, Qiu Q, Choi SW, Moore B, Goucke R, Irwin M. Chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain: a review and comparison of treatment guidelines. *Pain Physician* 2014; 17(5):401-14.
7. HYPERLINK “<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Williamson> A, HYPERLINK “<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hoggart> B Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Pain* 2005;14(7):798-804.
8. Ripamonti CI, Brunelli C. Comparison between numerical rating scale and six-level verbal rating scale in cancer patients with pain: a preliminary report *Support Care Cancer* 2009; 17:1433–1434
9. Costardi D, Rozzini L, Costanzi C et al. Trabucchi M. The Italian version of the pain assessment in advanced dementia (PAINAD) scale. *Archives of gerontology and geriatrics* 2007;44(2):175-80.
10. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton symptom assessment system (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J. Palliat Care* 1991;7:6-9.
11. Moro C; Brunelli C; Miccinesi G et al; Edmonton symptom assessment scale : Italian validation in two palliative care settings *Supportive care in cancer* 2006; 14(1):30-37.
12. HYPERLINK “<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Melzack> R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975 Sep;1(3):277-99.
13. HYPERLINK “<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=De> Benedi-

- tis G, HYPERLINK "[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term="](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=)Massei R, HYPERLINK "[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term="](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=)Nobili R, HYPERLINK "[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term="](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=)Pieri A. The Italian Pain Questionnaire. *Pain* 1988; 33(1):53-62.
14. HYPERLINK "[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term="](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=)Cleeland CS, HYPERLINK "[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term="](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=)Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23(2):129-38.
 15. Sichetti D, Di Biagio K, Anino N. et al. The ECAD-O Project: clinical caring epidemiology of pain in the hospital: the nurses' contribution *Assist Inferm Ric.* 2009; 28(2):73-81.
 16. Trescot AM et al Opioid guidelines in the management of chronic non cancer pain. *Pain Physician* 2006; 9:1-40.
 17. Trescot AM et al Opioids in the management of chronic non cancer pain: an update of American Society of the interventional pain Physicians' (ASIPP) guidelines *Pain Physician* 2008 Opioids Special Issue: 11:55-562.
 18. American Pain Society American Academy of Pain Medicine Opioids Guideline Panel Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Non cancer Pain *The Journal of Pain* 2009; 10(2):113.130.
 19. Management of Persistent Pain in Older Persons; *JAGS* 2009; 57:1331-1346; www.americangeriatrics.org/news/jags091609.shtml
 20. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al.: Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: Consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008; 8(4):287-313.
 21. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 1995; 61:277-284.
 22. Inibitori COX 2: HYPERLINK "<http://www.agenziafarmaco.it/>"www.agenziafarmaco.it
 23. Dichiarazione pubblica dell'EMA su inibitori COX 2 *Bollettino Informazione sui farmaci* N.2005.
 24. Costantini M et al. Prevalence of pain in Italian Hospitals: Results of a Regional Cross Sectional Survey. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23:221-30.

25. Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, et al. Pain experienced by patients hospitalized at the national Cancer Institute of Milan: Research project “Towards a pain-free hospital”. *Tumori* 2000; 86:412-8.
26. Melotti RM, Samolsky-Dekel BG, Ricchi E et al. Pain prevalence and predictors among inpatients in a major Italian teaching hospital. A baseline survey towards a pain free hospital. *Eur J Pain* 2005; 9:485-95.
27. Costantini M, Ripamonti C, Beccaro M et al. Prevalence, distress, management and relief of pain during the last 3 months of cancer patient’s life. Results of an Italian mortality follow-back survey. *Ann Oncol* 2009; 20 (4):729-35.
28. Sichetti D, Bandieri E, Romero M et al for ECAD Working Group Impact of setting of care on pain management in patients with cancer: a multicentre cross-sectional study. *Annals of Oncology* 2010 in corso di pubblicazione.
29. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. “Survey on chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment”. *European Journal of Pain* 2006; 10:287-333.
30. Breivik H, Cherny N, Collett B et al. Dow Cancer- related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes *Annals of Oncology* 2009; 20:1420–1433.
31. Achieving balance in national opioids control policy. Guidelines for assessment. Geneva: WHO; 2000.
32. Bandieri E, Chiarolanza A, Luppi M et al. Prescription of opioids in Italy: everything, but the Morphine. *Annals of Oncology* 2009; 20:961–970.
33. International Narcotics Control Board (INCB). Report 2003. New York: United Nations; 2004.
34. 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.
35. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, et al: Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination of oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidalantiinflammatory drugs: a randomized multicenter, placebocontrolled trial. *J Rheumatol* 1999; 26:862-869.
36. Peloso PM, Bellamy N, Bensen W, et al: Double blind randomized placebo controlled trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 2000; 27:764-771.
37. Roth S, Fleischmann R, Burch F et al. Around-the-clock, controlled-release

- oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Archi Intern Med* 2000; 160:853-860.
38. Dellemijn PL: Randomized double-blind active-placebo-controlled cross-over trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. *Lancet* 1997; 349:753-758.
 39. Dellemijn PL: Prolonged treatment with transdermal fentanyl in neuropathic pain. *J Pain Sympt Manage* 1998; 16:220-229.
 40. Watson CP, Babul N: Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50:1837-1841.
 41. Inturrisi CE in Bruera E, Portenoy RK. *Cancer Pain* (pp 111-23). Cambridge University Press. 2003.
 42. Ripamonti C, Bandieri E. Pain therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009; 70:145-159.
 43. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19:2542-2554.
 44. Bandieri E., Formoso G, Magrini N et al. Morfina orale ed altri oppioidi nel dolore oncologico. *Terapia consolidate e novità. Pacchetti informativi sui farmaci. CeVEAS* 2006; 2:1-16.
 45. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19:2542-2554.
 46. Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C et al. European Consensus Group on Constipation in Palliative Care. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med* 2008; 22(7):796-807.
 47. Raffaelli W. Oppiacei e Sistema neuroimmunoendocrino. In “ *Libro Italiano di Cure Palliative*” Editore: Poletto, 2003.
 48. Goldstein D. J. et al. Duloxetine vs placebo in patients with painful diabetic neuropathy *Pain* 2005; 116:109-118.
 49. Porter J, et al. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med.* 1980;302:123.
 50. Inturrisi CE in Bruera E, Portenoy RK. *Cancer Pain* (pp 111-23). Cambridge University Press. 2003.
 51. Kreek MJ, Bart G, Lilly C, Laforge KS, Nielsen DA. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treat-

- ments. *Pharmacol Rev.* 2005;57:1–26.
52. Merikangas KR, Stolar M, Stevens DE, et al. Familial Transmission of Substance Use Disorders. *Archives of General Psychiatry.* 1998;55:973–979.
 53. Marsch LA, Bickel WK, Badger GJ, et al. Effects of Infusion Rate of Intravenously Administered Morphine on Physiological, Psychomotor, and Self-Reported Measures in Humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2001;299:1056–1065.
 54. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35:217–238.
 55. Kahan, et al. Misuse of and dependence on opioids Study of chronic pain patients. *Can Fam Physician.* 2006 Sep;52(9):1081-7
 56. Franklin GM. Opioids for chronic noncancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2014 Sep 30;83(14):1277-84
 57. United Nations: International Narcotics Control Board. Report of the International Narcotics Control Board on the availability of internationally controlled drugs: ensuring adequate access for medical and scientific purposes. Available at www.inc.borg 2011; E/INCB/2010/1/Supp. 1].
 58. Raffaelli W et al. Parma Model of Opioid Rotation for The treatment of Difficult Cancer Pain *eur J. Pain Vol 13* , pp S198 – S 198 , 2009
 59. Monterubbianesi MC et al. High opioid dosage rapid detoxification of cancer patient in palliative care with the Raffaelli model : *J.Opioid Manag.* Sep-Oct;8(5): 292-8. 2012
 60. Raffaelli W et al. Ziconotide: a rapid detoxification protocol for the conversion from intrathecal morphine - The Raffaelli Model. *J Opioid Manag.* 2011 Jan-Feb;7(1):21-6.)
 61. Raffaelli W, Andruccioli J. Il dolore lombare. In *Il dolore. Valutazione, diagnosi e trattamento.* S. Mercadante, Masson 2006; 32:319-326.
 62. Raffaelli W et al. Dolore cronico non da cancro. *Registro Italiano Buon Uso degli Oppioidi. TDS. Italian Journal of Pain Management & Palliative Care* 2005; (Suppl):1-15.
 63. Varrassi G, Raffaelli W, Marinangeli F et al. Epidemiology and treatment of pain in Italy: part I *Europ. Jour. of Pain* 2008; Suppl. 2:44-46.
 64. Varrassi G, Raffaelli W, Marinangeli F et al. Epidemiology and treatment of pain in Italy: part I *Europ. Jour. of Pain* 2008; Suppl. 2:44-46.
 65. 65. Raffaelli W, Pari C, Corvetta A, Sarti D, Di Sabatino V, Biasi G, Galeazzi

- M Oxycodone/acetaminophen at low dosage: An alternative pain treatment for patients with rheumatoid arthritis. *Jour. Of Opioid Management* 2009; 5:6:1-7.
66. Visentin M, Zanolin E, Trentin L, Sartori S, de Marco R Prevalence and treatment of pain in adults admitted to Italian hospitals *European Journal of Pain* 2005; 9: 61-67.
 67. Nursing Best Practice Guideline consultabile all'indirizzo web: HYPERLINK www.evidencebasednursing.it
 68. Boswell MV, Shah RV, Everett CR, et al. Interventional techniques in the management of chronic spinal pain: evidence based practice guidelines. *Pain Physician* 2005; 8:1-47.
 69. Boswell M V, Trescot AM, Sukdeb D et al. Interventional Techniques: Evidence-based Practice Guidelines in the Management of Chronic Spinal Pain. *Pain Physician* 2007; 10:7-111.
 70. YiLi Zhou, Fred A, Zhang F and YP. Quality Assurance for Interventional Pain Management Procedures *Pain Physician*. 2006;9:107-114.
 71. Raffaeli W, Marconi G, Fanelli G, Taddei S, Borghi GB, Casati A. Opioid-related side-effects after intrathecal morphine: a prospective, randomized, double-blind dose-response study. *European Journal of Anaesthesiology* 2006, 23: 605-610.
 72. Ambrosio F, Finco G, Mattia C et al. SIAARTI Chronic Non-Cancer Pain Study Group. SIAARTI recommendations for chronic non cancer pain. *Minerva Anesthesiol*. 2006; 72(11):859-80.
 73. Raffaeli W, Salmosky-Dekel B.G. Biological consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71:475-8.
 74. Raffaeli W, Righetti D, Caminiti, A et al. Implantable Intrathecal Pumps for the Treatment of Non cancer Chronic Pain in Elderly Population: Drug Dose and Clinical Efficacy. *Neuromodulation*. 2008; 11 (1):33-39.
 75. Turner J.A. Chapman C.R. Psychological interventions for chronic pain: A critical review. *Pain* 1982; 12:23-46.
 76. Vlaeyen, Johan W. S., Morley, Stephen: Cognitive-Behavioral Treatments for Chronic Pain: What for Whom? *The Clinical Journal of Pain* 2005; 21(1):1-8.
 77. Dennis C Turk, Kimberly S Swanson, Eldon R Tunks: Psychological Approaches in the treatment of Chronic Pain Patients. *Canadian Journal of Psychiatry* 2008; 53(4):213-223.

La prescrizione degli oppioidi

Chara Alberti¹, Paola Marini²

I medicinali ad azione stupefacente o psicotropa hanno in comune la caratteristica di avere effetti sul sistema nervoso, pertanto, per la dispensazione da parte del farmacista, è sempre necessaria la prescrizione medica, per ridurre il rischio di una errata somministrazione. Uno degli impieghi più importanti delle sostanze ad azione stupefacente è nella terapia del dolore. La distinzione tra uso lecito ed illecito delle sostanze stupefacenti dipende fondamentalmente dall'impiego terapeutico o meno di tali principi attivi e sta quindi alla base della relativa normativa di riferimento [1]. La prescrizione di tali medicinali è stata in passato resa complicata da normative che, per scoraggiarne l'abuso e l'utilizzo non terapeutico, ne hanno di fatto scoraggiato anche l'utilizzo quale presidio indispensabile nel trattamento del dolore severo. L'Italia è tra i Paesi europei con minor utilizzo terapeutico di oppioidi e, conseguentemente, il dolore acuto e cronico non sono ancora adeguatamente trattati; peraltro, l'ultimo rapporto Osmed relativo "Uso dei Farmaci (gennaio – settembre 2014)" registra, nello specifico della categoria dei farmaci antidolorifici ad azione centrale, rilevanti incrementi del consumo rispetto al 2013, sia degli alcaloidi naturali dell'oppio (morfina, idromorfone, oxicodone e codeina in associazione), sia degli altri oppioidi (tramadolo e tapentadolo). Il tapentadolo si colloca al terzo posto tra i primi trenta principi attivi a maggior variazione di spesa convenzionata rispetto al 2013 con un incremento del +38,5% [2]. In tale campo la legge 8 febbraio 2001, n. 12 [3], e la legge 15 marzo 2010, n. 38 [4] hanno da prima agevolato l'impiego dei farmaci analgesici oppiacei e successivamente tutelato il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore ed ulteriormente semplificato le modalità di prescrizione dei medicinali inclusi nell'allegato III- bis al DPR 309/90 [5]. Non bisogna però dimenticare che l'abuso di sostanze stupefacenti e gli stili di vita connessi, rappresentano un grave problema di salute pubblica, sia per gli effetti diretti sui soggetti consumatori, sia per la popolazione generale non direttamente esposta e, pertanto, se da un lato è fondamentale garantire l'accesso a tali sostanze

¹ Dipartimento Direzione Medica e Farmacia, Servizio di Farmacia AOUI Verona

² Dipartimento Direzione Medica e Farmacia, Direttore f.f. Servizio di Farmacia AOUI Verona

per uso terapeutico nel trattamento della terapia del dolore, dall'altro è doveroso sorvegliare che questo utilizzo rimanga circoscritto allo specifico uso terapeutico, in quanto tali sostanze presentano non solo i rischi correlati all'assunzione di qualsiasi medicinale, da valutare in relazione ai benefici terapeutici, ma anche il concreto rischio di tolleranza, che tende a fare assumere dosi sempre più elevate del medicinale, e quello di dipendenza e abuso, se il medicinale non viene somministrato sotto stretto controllo medico.

1. Normativa relativa alle sostanze stupefacenti

La semplificazione della normativa in vigore per facilitare l'accesso ai medicinali oppiacei ad attività analgesica necessari per il trattamento del dolore severo, avviene inizialmente con la modifica al DPR n. 309/1990 grazie alla Legge n.12 8 Febbraio 2001 [3]. Tali modifiche sono state poi superate dalle norme di legge successivamente intervenute con la Legge n. 49/2006 [6] e con la Legge n. 38/2010 [4]. In particolare, la definizione del dolore per la quale la legge n. 12/2001 introduceva agevolazioni nella prescrizione e dispensazione dei trattamenti farmacologici per il "dolore severo in corso di patologia neoplastica e degenerativa" è stata sostituita per effetto della Legge n. 38/2010 con "dolore severo" che connota, quindi, gli stati dolorosi di qualsiasi origine, a cui si applicano le disposizioni semplificate di prescrizione e dispensazione previste dalla normativa. La Legge 38/2010 è una legge fortemente innovativa, che per la prima volta garantisce l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore da parte del malato, nell'ambito dei livelli essenziali di assistenza, al fine di assicurare il rispetto della dignità e dell'autonomia della persona umana, il bisogno di salute, l'equità nell'accesso all'assistenza, la qualità delle cure e la loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze. La legge tutela all'art. 1 "il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore" ed individua tre reti di assistenza dedicate alle cure palliative, alla terapia del dolore e al paziente pediatrico. Per quest'ultimo, inoltre, riconosce una particolare tutela ed attenzione come soggetto portatore di specifici bisogni ai quali offrire risposte indirizzate ed adeguate alle sue esigenze e a quella della famiglia che insieme deve affrontare il percorso della malattia [7]. I punti cardine della legge riguardano:

- Rilevazione del dolore all'interno della cartella clinica
- Reti nazionali per le cure palliative e per la terapia del dolore

- Semplificazione delle procedure di accesso ai medicinali impiegati nella terapia del dolore
- Formazione del personale medico e sanitario.

L'Ufficio centrale stupefacenti del Ministero della Salute regola l'attività di tutte quelle organizzazioni, industrie chimico-farmaceutiche, grossisti farmaceutici, laboratori di analisi e di sperimentazione, ospedali che devono entrare in possesso degli stupefacenti e delle sostanze psicotrope in quanto medicinali, in modo da consentirne la detenzione per fini curativi o scientifici. Tutti gli stupefacenti e le sostanze psicotrope sono iscritti nelle Tabelle allegate al DPR 309/90 che vengono aggiornate ogni qualvolta si presenti la necessità di inserire una nuova sostanza o di variarne la collocazione o di provvedere ad una eventuale cancellazione [8]. Il mercato lecito degli stupefacenti è monitorato a livello internazionale da un organo di controllo, l'International Narcotics Control Board (INCB), istituito presso l'Organizzazione delle Nazioni Unite, con sede a Vienna, in applicazione delle Convenzioni internazionali recepite dagli Stati aderenti.

Conseguentemente, ogni Paese aderente, e quindi anche l'Italia, è tenuto a stabilire e comunicare le quantità di stupefacenti e sostanze psicotrope che ogni anno possono essere immesse sul mercato, a rendicontare tutte le importazioni ed esportazioni avvenute in ogni singolo trimestre dell'anno e a comunicare i consuntivi reali dei consumi avuti in ogni anno, al fine della pubblicazione dei relativi Report annuali relativi al commercio mondiale. Ogni anno è pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana il decreto che comprende l'elenco delle aziende autorizzate dal Ministero della salute a fabbricare, impiegare e commercializzare stupefacenti e sostanze psicotrope. Il Ministero della salute emana anche un decreto annuale nel quale sono indicate le quantità di sostanze stupefacenti e psicotrope che possono essere annualmente fabbricate sia per il consumo nazionale sia per l'esportazione, in conformità alle quote assegnate all'Italia dall'organo di controllo internazionale, International Narcotics Control Board (INCB) di Vienna [8].

Tabelle allegate al testo unico III bis

Con il Decreto legge 20 marzo 2014, n. 36, convertito con Legge 16 maggio 2014, n. 79 [9], sono state apportate alcune modifiche al Testo unico sugli stupefacenti (DPR 309/90), a seguito della sentenza 32/2014 della Corte Costituzionale che

ha ripristinato il sistema sanzionatorio collegato agli illeciti relativi alle sostanze stupefacenti e psicotrope, che sono suddivise in quattro tabelle (I e III sanzioni maggiori; II e IV sanzioni minori). Per quanto riguarda i medicinali, è stata istituita una nuova tabella dei medicinali che consente la completa continuità nella produzione, prescrizione, distribuzione e dispensazione dei medicinali a base di sostanze stupefacenti o psicotrope, con particolare riferimento alle prescrizioni dei medicinali per la terapia del dolore e dei medicinali impiegati in corso di trattamento per la disassuefazione degli stati di dipendenza da dette sostanze. Le modalità di prescrizione e di dispensazione restano invariate per tutte le terapie con medicinali a base di stupefacenti; restano invariate anche le modalità di gestione dei medicinali da parte degli operatori del settore farmaceutico. I medicinali che usufruiscono delle modalità prescrittive semplificate sono inclusi nell'Allegato III bis. Nelle prime quattro tabelle, collegate al sistema sanzionatorio per gli illeciti, sono elencate le sostanze stupefacenti e psicotrope poste sotto controllo internazionale e nazionale. Sinteticamente, le tabelle comprendono:

Tabella I

- Oppio e derivati oppioidi (morfina, eroina, metadone ecc.)
- Foglie di Coca e derivati
- Amfetamina e derivati amfetaminici (ecstasy e designer drugs)
- Allucinogeni (dietilammide dell'acido lisergico - LSD, mescalina, psilocibina, fenciclidina, ketamina ecc.)

Tabella II

- Cannabis e prodotti da essa ottenuti

Tabella III

- Barbiturici

Tabella IV

- Benzodiazepine

Tabella dei medicinali

Nella tabella dei medicinali sono indicati i medicinali a base di sostanze attive stupefacenti e psicotrope di corrente impiego terapeutico ad uso umano o veterinario ed il regime di dispensazione ad uso di medici, farmacisti e operatori del settore farmaceutico. La tabella è suddivisa in cinque sezioni indicate con le lettere A, B, C, D ed E dove sono distribuiti i medicinali in relazione al decrescere

del loro potenziale di abuso.

- Medicinali a base di morfina e sostanze analgesiche oppiacee
- Medicinali di origine vegetale a base di Cannabis
- Barbiturici
- Benzodiazepine (diazepam, flunitrazepam, lorazepam ecc.)

Le tabelle sono aggiornate con Decreto ministeriale (pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana) ogniqualvolta se ne presenti la necessità, cioè, ad esempio, quando:

- vengono modificate le liste delle sostanze classificate a livello internazionale come stupefacenti o psicotrope
- una sostanza diventa oggetto di abuso
- qualche nuova droga viene immessa nel mercato clandestino
- quando viene registrato un nuovo medicinale ad azione stupefacente o psicotropa [8].

Sezione	Sostanze e medicinali	Tipo ricetta
A	Alfentanil, Buprenorfina**, Fentanil**, Flunitrazepam, Ketamina, Metadone**, Metilfenidato, Morfina**, Nandrolone, Petidina, Remifentanil, Sufentanil	RMR, RNR (medicinali allegato III bis)
B	Acido gamma-idrossibutirrico, barbiturici ad azione antiepilettica o con breve durata d'azione; benzodiazepine, derivati pirazolopirimidinici e loro analoghi ad azione ansiolitica o psicostimolante che possono dar luogo a pericolo di abuso e generare dipendenza; medicinali di origine vegetale a base di cannabis; delta-9- tetraidrocannabinolo; trans delta-9- tetraidrocannabinolo	RNR
C	Barbexaclone, Destropropossifene, Fenobarbital, Pentazocina	RNR
D	Composizioni per uso diverso dal parenterale di: - Codeina**, in quantità espressa in base anidra > 10 mg per unità di somministrazione o in quantità percentuale espressa in base anidra > 1% p/v soluzione multidose o per somministrazione rettale in quantità espressa in base anidra > 20 mg per unità di somministrazione, - Fentanil**, Idromorfone**, Morfina**, Ossicodone**, Tapentadolo** -Composizioni per uso trasdermico di Buprenorfina** -Composizioni per uso parenterale contenenti: Delorazepam, Diazepam, Lorazepam, Midazolam	RNR

Sezione	Sostanze e medicinali	Tipo ricetta
E	Composizioni per uso diverso dal parenterale di: - Codeina**, in quantità espressa in base anidra < 10 mg per unità di somministrazione o in quantità percentuale espressa in base anidra < 1% p/v soluzione multidose o per somministrazione rettale in quantità espressa in base anidra < 20 mg per unità di somministrazione, - benzodiazepine e analoghi - associazioni con altri principio attivo di destropropossifene, barbiturici o altre sostanze ad azione ipnotico-sedativa delle sezioni A e B	RR

*Legenda: RMR: ricetta ministeriale ricalco, RNR: ricetta non ripetibile, RR: ricetta ripetibile
I medicinali contrassegnati con (**) sono inclusi nell'allegato III bis*

Farmaci allegato III bis

Medicinali che usufruiscono delle modalità prescrittive semplificate:

Buprenorfina, Codeina, Diidrocodeina, Fentanil, Idrocodone, Idromorfone, Metadone, Morfina, Ossicodone, Ossimorfone, Tapentadolo.

3. La prescrizione degli oppioidi

Nella sezione A dei medicinali rientrano i farmaci oppioidi per cui sono previste le modalità prescrittive più complesse. Sono quelle sostanze il cui impiego non a scopo terapeutico o abuso comporta pericolo di grave dipendenza fisica o psichica (es. morfina fl, metadone, buprenorfina). La legge n.38/2010 [4] ha apportato una modifica importante al DPR n.309/1990 [5] in merito alle modalità prescrittive, semplificando la prescrizione dei farmaci oppiacei per la terapia del dolore. La legge specifica infatti che, per la prescrizione nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale di farmaci previsti dall'allegato III- bis per il trattamento di pazienti affetti da dolore severo, non è più necessario il ricettario speciale (a ricalco in triplice copia), bensì il semplice ricettario del Servizio Sanitario Nazionale (ricetta rossa).

Ricetta medica a ricalco (RMR)

Con la ricetta medica a ricalco vengono prescritti i farmaci della tabella dei medicinali sezione A (ad eccezione di quelli dell'allegato III bis per il trattamento del dolore severo). Nella ricetta devono essere indicati: cognome e nome dell'as-

sistito, nome del medicinale con specificati dose, posologia e modo di somministrazione, durata della terapia prescritta che non deve essere superiore a 30 giorni, cognome e nome, indirizzo e telefono professionale, timbro del medico, data e firma del medico.

Ricetta rossa SSN

La “ricetta rossa” si utilizza per la prescrizione a carico SSN dei farmaci della sezione A della tabella dei medicinali in allegato III bis, qualora prescritti nella terapia del dolore severo e delle Tabelle B, C e D. La durata della terapia prescritta non deve superare i 30 giorni. La ricetta può comprendere fino a due medicinali diversi tra loro o uno stesso medicinale con due dosaggi diversi. Per i farmaci della Tabella E si utilizza la medesima ricetta, la validità della prescrizione è di 30 giorni dalla data della prescrizione e può essere utilizzata al massimo per 3 volte. Per la prescrizione dei farmaci per il trattamento del dolore severo è opportuno inserire il codice di esenzione dal ticket TDL (terapia del dolore) che indica inequivocabilmente che si tratta di medicinale utilizzato nel trattamento antalgico e consente:

- la prescrivibilità di un numero di confezioni utile a coprire il fabbisogno di 30 gg di terapia;
- l’esenzione al pagamento della quota fissa, coerentemente alle disposizioni regionali vigenti in materia di esenzione.

Nel caso si rendesse necessario un aumento posologico, una variazione di dosaggio o una modifica del farmaco, il medico può compilare una nuova ricetta anche prima del termine di 30 gg della terapia precedentemente prescritta. Il farmacista spedisce comunque le ricette in cui sia prescritto un quantitativo che, in relazione alla posologia indicata, superi teoricamente il limite massimo di terapia di 30 giorni, ove l’eccedenza sia dovuta al numero di unità posologiche contenute nelle confezioni in commercio. In caso di ricette che prescrivano una cura di durata superiore a trenta giorni, il farmacista consegna un numero di confezioni sufficiente a coprire trenta giorni di terapia, in relazione alla posologia indicata, dandone comunicazione al medico prescrittore (comma 3-bis art. 45 DPR 309/90) [5]. A seguito della recente normativa in campo di “Dematerializzazione” della prescrizione farmaceutica [10] si sta assistendo al passaggio dalla ricetta cartacea a quella elettronica. L’introduzione della ricetta elettronica prevede la demateria-

lizzazione dell'intero processo di gestione della prescrizione farmaceutica nelle fasi di prescrizione ed erogazione. E' importante segnalare che la ricetta elettronica non sostituisce completamente la cartacea che resta obbligatoria per le prescrizioni di farmaci stupefacenti e sostanze psicotrope. Pertanto, per i medicinali di cui alla sezione A della Tabella dei medicinali si dovrà continuare ad utilizzare il tradizionale ricettario a ricalco cartaceo; mentre, per la prescrizione, nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, dei farmaci previsti dall'Allegato III bis per il trattamento di pazienti affetti da dolore severo, in luogo del ricettario a ricalco, potrà essere utilizzato il ricettario SSN.

Prescrizione non a carico SSN

Qualora i farmaci delle sezioni B, C, D non siano prescritti a carico SSN, la prescrizione viene effettuata con ricetta non ripetibile (RNR) da rinnovarsi volta per volta, mentre per i farmaci della sezione E si utilizza la ricetta ripetibile.

Approvvigionamento di analgesici oppioidi per uso professionale

Un medico può acquistare per l'uso professionale urgente i medicinali inseriti nella Tabella dei Medicinali sezione A (es. morfina fiale) mediante autoprescrizione su RMR. Sulla ricetta il medico riporterà, nello spazio riservato al cognome e nome dell'assistito, il proprio segnando con il termine "autoprescrizione" che si tratta di uso professionale. Il medico deve conservare una copia della ricetta e un registro delle prestazioni effettuate in cui annotare le movimentazioni in entrata ed uscita dei medicinali acquistati ed utilizzati. Non esiste un modello ministeriale prestabilito. Il registro deve essere conservato per due anni dopo l'ultima registrazione effettuata così come le copie delle ricette di autoprescrizione. I farmaci oppiacei inseriti nella tabella dei Medicinali sezione D possono essere auto prescritti con il proprio ricettario personale [1, 3, 6]. L'autoprescrizione non è a carico SSN e non esistono limiti quali-quantitativi.

4. L'approvvigionamento dei farmaci stupefacenti in ambito ospedaliero

Una procedura specifica regola l'approvvigionamento di medicinali stupefacenti e psicotropi in ambito intraospedaliero, laddove il presidio sia dotato di una farmacia interna. In tal caso ogni competenza in materia di acquisto, detenzione e distribuzione ai reparti dei medicinali soggetti al DPR 309/90 è attribuita al

Direttore del Servizio di Farmacia Ospedaliera o Suo delegato. Il Ministero della Salute ha codificato la modulistica per la richiesta e la restituzione al Servizio di Farmacia dei farmaci di cui alla tabella dei medicinali sezioni A, B, C. Ciascun modulo è costituito da 3 sezioni: una destinata al reparto, una alla Farmacia ospedaliera, una ad uso amministrativo. I moduli vengono distribuiti dalla Farmacia ospedaliera su richiesta del direttore di Unità Operativa e sono numerati progressivamente da 1 a 50. Dopo la consegna alla Unità Operativa la conservazione è affidata alla caposala. Esauriti i blocchi devono essere consegnati alla farmacia che li conserva per almeno due anni dalla data di ultima registrazione [1].

Caratteristiche del modulo

Il modulo è valido per una singola specialità medicinale in un solo dosaggio, per il numero di confezioni/dosi richieste o restituite. L'unità di misura deve essere coerente con quella adottata nel registro di carico/scarico della Unità Operativa. Eventuali correzioni devono essere effettuate senza abrasioni, leggibili e controfirmate. Su entrambi i moduli deve essere indicato il riferimento alla pagina del registro di Unità Operativa o di Farmacia nella quale il medicinale richiesto o rispettivamente restituito è stato registrato in entrata [1].

Registro di carico e scarico

Il registro di carico e scarico delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui devono dotarsi le Unità Operative è l'unico documento su cui annotare le operazioni di approvvigionamento, somministrazione e restituzione dei farmaci stupefacenti e psicotropi, fermo restando che prescrizione e somministrazione vanno comunque registrati in termografica o analogo documento o programma di prescrizione informatizzata. Ciascuna pagina del registro deve essere vidimata dal Direttore Sanitario o da un Suo delegato che provvede alla distribuzione. Il coordinatore è incaricato della buona conservazione del registro che deve essere conservato in Unità Operativa per 2 anni dopo l'ultima registrazione. Il Direttore di Unità Operativa è responsabile dell'effettiva corrispondenza tra la giacenza contabile e quella reale delle sostanze stupefacenti e psicotrope.

Continuità terapeutica in dimissione

Ai pazienti in trattamento con farmaci stupefacenti in dimissione ospedaliera può

essere consegnata direttamente dall'Unità Operativa una quantità di medicinale sufficiente a consentire la continuità di cura per il tempo verosimilmente necessario per contattare il medico di medicina generale [11]. La consegna del farmaco deve avvenire sotto la responsabilità del Direttore di Unità Operativa e la quantità consegnata deve essere registrata nel registro stupefacenti di reparto, specificando nelle note il motivo della consegna (paziente in dimissione) e deve essere riportata nel diario e nella lettera indirizzata al medico curante l'esatta prescrizione terapeutica. Tale lettera può essere la certificazione necessaria al trasporto dei medicinali.

Conflitto di interessi

Nessun conflitto

Bibliografia

1. Minghetti Paola, Marchetti Marcello "Legislazione Farmaceutica" Ed. CEA 2015
2. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_gen_set2014_acc.pdf
3. Legge n. 12 8 Febbraio 2001 "Norme per agevolare l'impiego dei farmaci analgesici oppiacei nella terapia del dolore"
4. Legge n. 38/2010 "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore"
5. DPR 9 Ottobre 1990 n. 309 "Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza"
6. Legge n. 49 del 21/02/2006 "Conversione in legge, con modificazioni del decreto-legge 30 dicembre 2005, n. 272, recante misure urgenti per garantire la sicurezza ed i finanziamenti per le prossime Olimpiadi invernali.
7. Portale Ministero della Salute – Sezione Cure palliative e terapia del dolore
8. Portale Ministero della Salute – Sezione "Medicinali stupefacenti e precursori di droghe"
9. Legge 16 maggio 2014, n. 79 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36,
10. Decreto 2/11/2011 – De-materializzazione della ricetta medica cartacea, di cui all'art.11, comma 16, del decreto legge 78 del 2010
11. Legge 16 novembre 2001 n. 405 "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, recante interventi urgenti in materia di spesa sanitaria"

Farmacologiche adiuvanti nel dolore cronico

Vittorio Shweiger¹, Sara Bonazza¹

Con il termine “analgesico adiuvante” si identifica una categoria eterogenea di farmaci originariamente privi di indicazione elettiva nel trattamento del dolore ma che si sono dimostrati efficaci in tale contesto da soli o associati come “co-analgesici” agli antidolorifici convenzionali, in particolare agli oppiacei. Tale definizione è tuttavia poco aderente ai nuovi scenari terapeutici. Infatti, se fino a pochi anni orsono l’indicazione all’utilizzo di molecole adiuvanti era inteso quale supporto alla terapia di base per migliorare l’analgesia, ridurre i dosaggi e gli effetti collaterali degli analgesici, attualmente questi farmaci vengono prodotti, sperimentati e commercializzati come antidolorifici veri e propri, da impiegare spesso in prima linea terapeutica in alcune specifiche sindromi di dolore cronico, sia oncologico che non oncologico. La diffusione di queste molecole è rilevante in molti scenari clinici. Esse rappresentano infatti una risorsa importante e talvolta unica in alcune tipologie di dolore neuropatico, quali ad esempio la nevralgia trigeminale, la neuropatia diabetica dolorosa, la nevralgia post-erpetica, il dolore centrale, le neuropatie deafferentative e i dolori da amputazione. Tuttavia, le implicazioni relative all’utilizzo di queste molecole in una popolazione di pazienti sempre più ampia e fragile ne richiede da parte del clinico una conoscenza dettagliata, al fine di ottimizzarne l’impiego e di evitarne il più possibile utilizzi impropri o non supportati da sufficienti evidenze scientifiche.

1. I farmaci

Gli adiuvanti attualmente impiegati nel trattamento del dolore appartengono a diverse classi farmacologiche e sono riassunti in fig.1. Secondo le più recenti Linee Guida Internazionali, sono considerati farmaci di prima scelta nel dolore neuropatico gli antidepressivi (triciclici e SNRI), gli anticonvulsivanti (gabapentin e pregabalin) e la lidocaina topica nel dolore localizzato. Sono considerati invece di seconda scelta la carbamazepina/oxcarbazepina (tranne che nella nevralgia trigeminale dove sono ancora le molecole di prima linea), gli altri anticonvulsivanti

¹Dipartimento di Chirurgia, UOC di Anestesia e Rianimazione B, Centro di terapia del Dolore, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

(lamotrigina, topiramato), i cerotti di capsaicina topica, la clonidina, la tossina botulinica, i cannabinoidi (soprattutto per il dolore centrale in particolare da sclerosi multipla) e gli altri antidepressivi (bupropione, SSRI). La terapia di associazione con più adiuvanti sembra aver maggior efficacia, probabilmente perché agisce su meccanismi diversi ed in siti diversi delle vie del dolore.

1.2 Antidepressivi

Antidepressivi triciclici (TCA)

Gli Antidepressivi triciclici (TCA), introdotti intorno al 1950, sono stati la prima classe di farmaci efficaci nel trattamento della depressione. Il loro effetto analgesico fu notato subito dopo la loro introduzione in pazienti affetti da neuropatia diabetica dolorosa. Il beneficio di queste molecole nel dolore neuropatico è stato dimostrato in numerosi trial clinici controllati.

Farmacocinetica

Presentano assorbimento variabile dopo assunzione orale con metabolismo di primo passaggio. Hanno volume di distribuzione elevato, alta liposolubilità ed elevata percentuale di legame farmaco-proteico. Il picco ematico varia da 2 a 8 ore. Il metabolismo è epatico con formazione di metaboliti attivi (desipramina dall'imipramina, nortriptilina dall'amitriptilina). L'emivita è piuttosto lunga per tutti i composti con eliminazione completa entro 7-10 giorni. L'intervallo terapeutico è variabile da paziente a paziente, con necessità di titolazione individuale iniziando da dosaggi ridotti e raggiungendo gradualmente la dose ottimale (100-200 mg/die). Le concentrazioni terapeutiche medie sono 100-250 ng/ml. Si verifica tossicità per concentrazioni >500 ng/ml (il dosaggio plasmatico di amitriptilina e nortriptilina è un esame routinario)

Farmacodinamica

I TCA bloccano la ricaptazione di noradrenalina e/o serotonina nello spazio sinaptico, determinando un aumento del neurotrasmettitore disponibile a livello dei recettori postsinaptici. L'aumento delle concentrazioni del neurotrasmettitore sembra inoltre determinare una riduzione di tipo compensatorio dell'espressione recettoriale ("down-regulation"). Inibiscono inoltre i recettori post-sinaptici adrenergici (α), istaminergici (H1), colinergici (muscarinici) e stabilizzano i canali

ionici del sodio e del calcio. Hanno un effetto analgesico intrinseco, determinato dall'interferenza con l'azione di serotonina e noradrenalina, implicati nelle vie discendenti inibitorie che modulano a livello spinale la trasmissione del dolore. A differenza dell'effetto antidepressivo, l'effetto analgesico è osservabile in tempi molto brevi (poche ore) e a dosaggi più bassi. Nel trattamento del dolore sono più efficaci i farmaci che inibiscono il reuptake di entrambi i neurotrasmettitori (amitriptilina, clomipramina) rispetto a quelli selettivi solo verso la serotonina. Le amine secondarie (desipramina, nortriptilina) sono da preferire all'amitriptilina per i minori effetti collaterali.

Effetti collaterali, controindicazioni, interazioni

Gli effetti collaterali dei TCA comprendono sedazione, debolezza (da blocco istaminergico) e ipotensione ortostatica (da blocco α -adrenergico). Possono verificarsi inoltre secchezza delle fauci, ritenzione urinaria, tachicardia, costipazione, visione offuscata (da blocco colinergico). I TCA presentano cardiotoxicità diretta da blocco dei canali del sodio e del calcio con possibile insorgenza di disturbi della conduzione cardiaca. Sono quindi controindicati in pazienti con cardiopatia ischemica, difetti della conduzione, scompenso cardiaco e terapia concomitante con farmaci ad attività cardio-depressiva. Possono indurre psicosi maniacale e aumento ponderale. Sono controindicati in pazienti con glaucoma ed in pazienti epilettici per possibile induzione di convulsioni. E' noto l'aumento della quota libera dei TCA per competizione di legame farmaco-proteico con fenitoina, aspirina e fenotiazine. Sono note le alterazioni indotte del metabolismo epatico (numerosi interazioni tra farmaci), potenziamento degli effetti di alcool e sedativi, potenziamento dell'attività anticolinergica di farmaci antiparkinsoniani e antipsicotici, diminuzione degli effetti antiipertensivi dei farmaci bloccanti adrenergici e sindrome serotoninergica da interazione con inibitori MAO (monoaminossidasi).

Indicazioni. Nelle neuropatie periferiche, gli effetti degli antidepressivi triciclici (TCA) sono basati su numerosi trials clinici. Amitriptilina e clomipramina sono comprese negli elenchi AIFA dei farmaci ad uso consolidato nel trattamento del dolore cronico (polineuropatie e mononeuropatie dolorose). Tutti i trial clinici di classe I hanno evidenziato un significativo effetto terapeutico dei TCA nel dolore neuropatico periferico, soprattutto nella neuropatia diabetica dolorosa. Le Linee Guida EFNS 2010 attribuiscono ai TCA un livello di efficacia A nella neuropatia

diabetica dolorosa e post-erpetica e un livello di efficacia B nel dolore centrale (prima scelta gabapentin e cannabinoidi). Le Linee Guida NICE 2010 considerano i TCA di prima linea nel trattamento del dolore neuropatico in setting non specialistico ad eccezione della neuropatia diabetica in cui l'impiego è consigliato solo in caso di intolleranza alla duloxetina. Le Linee Guida CPS 2007 considerano i TCA di prima scelta per il trattamento del dolore neuropatico. L'amitriptilina trova indicazione anche nella profilassi dell'emicrania e delle cefalee croniche o ricorrenti. I TCA trovano indicazione nel Persistent Idiopathic Facial Pain (PIFP) ma non nella nevralgia del trigemino. In Tab.2 sono riassunte caratteristiche e dosaggi dei TCA più frequentemente utilizzati in clinica.

Molecola	Nomi commerciali	Formulazioni farmaceutiche	Titrazione per il trattamento del dolore neuropatico	Indicazioni
Amitriptilina	Adepril Laroxyl Triptizol	10/25 mg/ Cp 2 mg/goccia	-6-10 mg alla sera -Incrementi di 2-5 mg ogni 2-3 gg -Massimo 75 mg/die	-Efficacia A nella neuropatia diabetica e post erpetica -Efficacia B nel dolore centrale post ictus
Clomipramina	Anafranil	10/25 mg/Cp 75 mg RP Fiale 75 mg/2 ml per uso IM e EV		
Imipramina	Tofranil	10/25 mg/ Cp		
Desipramina	Nortimil	25 mg/Cp	-25 mg sera (incrementi di 25 mg ogni 3-7 giorni)	-Persistent Idiopathic Facial Pain
Nortriptilina	Noritren	10/25 mg/ Cp	-dosaggio massimo 150 mg/die (dosaggio consigliato, non superare se possibile i 100 mg/die) -Trial adeguato: almeno 6-8 settimane (di cui 2 al massimo dosaggio)	

Legenda: RMR: ricetta ministeriale ricalco, RNR: ricetta non ripetibile, RR: ricetta ripetibile
I medicinali contrassegnati con (**) sono inclusi nell'allegato III bis

1.3 Inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI)

Gli Inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina (SNRI) sono una classe di farmaci antidepressivi che si sono dimostrati utili nel trattamento del dolore cronico. Le molecole più utilizzate sono la venlafaxina, la duloxetina e il milnacipran. I dati relativi agli SSRI sembrano indicare una efficacia favorevole, rappresentando un'alternativa, spesso meglio tollerata dal paziente, ai TCA. Non vi sono ancora dati sull'efficacia del milnacipran sul dolore neuropatico mentre nella fibromialgia ha mostrato un pain relief moderato. In Tab.3 sono riassunte caratteristiche e dosaggi degli SNRI più frequentemente utilizzati in clinica.

Venlafaxina

Farmacocinetica

Dopo somministrazione orale, la venlafaxina viene rapidamente assorbita raggiungendo il picco di concentrazione plasmatica dopo 2 ore. In caso di formulazioni a rilascio prolungato, il picco plasmatico è a circa 6 ore dall'assunzione. L'assorbimento orale è quasi completo ma per effetto di primo passaggio epatico la concentrazione plasmatica si riduce a quasi la metà. L'assunzione di cibo non ne modifica la biodisponibilità. Viene metabolizzata a livello epatico a metaboliti attivi e non attivi. La conversione della venlafaxina nel metabolita attivo avviene ad opera del citocromo CYP2D6. L'emivita di eliminazione è di 5 ore per la venlafaxina e di 11 ore per il suo metabolita attivo. Viene escreta principalmente con le urine. Nei pazienti con insufficienza epatica o renale è necessario un aggiustamento della dose.

Farmacodinamica

La venlafaxina inibisce il reuptake di noradrenalina (soprattutto) e serotonina. Per quest'ultima, il fenomeno è dose-dipendente, poiché a basso dosaggio il farmaco mostra una maggior selettività verso il sistema serotoninergico rispetto ai dosaggi più elevati. In maniera minore, il farmaco agisce anche sul reuptake della dopamina. Sebbene la venlafaxina non agisca sui recettori muscarinici, la sua somministrazione comporta riduzione della salivazione, che rappresenta uno degli effetti collaterali più frequenti, probabilmente correlato ad una diminuzione dell'attività neuronale cerebrale parasimpatica per stimolazione noradrenergica. La venlafaxina non inibisce le monoaminossidasi e non ha affinità per i recettori

istaminici, alfa e beta adrenergici.

Effetti collaterali

Oltre alla già citata secchezza delle fauci, la venlafaxina può indurre nausea, vertigini e anomalie della conduzione cardiaca. A livello del sistema cardiovascolare causa lieve incremento della pressione e della frequenza cardiaca. Può indurre aumento del rischio di sanguinamento per inibizione della captazione di serotonina a livello piastrinico. Si può verificare aumento del rischio di suicidio. Il concomitante uso di tramadolo deve essere considerato con cautela per il rischio di sindrome serotoninergica. L'eventuale sospensione del farmaco deve essere graduale. **Indicazioni.** La venlafaxina ha evidenziato efficacia pari all'imipramina nella neuropatia diabetica ed in altre polineuropatie di diversa eziologia con tuttavia una maggiore tollerabilità. Non si è dimostrata efficace nella nevralgia post-erpetica. Migliora la depressione correlata al dolore cronico.

Duloxetina

Le considerazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche espresse per la venlafaxina valgono anche per la duloxetina.

Effetti collaterali

Tra i principali effetti collaterali vanno ricordati nausea, bocca secca e vertigini. Precauzioni di utilizzo sono le disfunzioni epatiche, l'abuso di alcool, l'insufficienza renale e il rischio di suicidio. Il concomitante uso di tramadolo deve essere considerato con cautela per il rischio di sindrome serotoninergica. Nel 2005, a seguito di segnalazioni post-marketing di casi di epatite e di ittero colestatico, è stata modificata la scheda tecnica del farmaco introducendo la controindicazione relativa a "pazienti con evidenza di malattia epatica cronica o che fanno uso di alcool". Nel 2008, la FDA ha modificato il foglietto illustrativo del farmaco a seguito di segnalazioni post-marketing di iponatremia (cefalea, confusione mentale, alterazione della memoria), ritenzione urinaria, sanguinamenti (effetto della serotonina sulla coagulazione).

Indicazioni

Approvata negli USA da FDA nell'agosto del 2004 e in Europa nel dicembre

2004 per la terapia di depressione maggiore, ha avuto dimostrazione di efficacia nella neuropatia diabetica dolorosa. La duloxetina è stata approvata dalla FDA negli USA anche per il trattamento della fibromialgia. Analogo provvedimento è stato approvato anche dall'Health Canada. I miglioramenti sul dolore fibromialgico sono dovuti all'aumentata attività anti-nocicettiva noradrenergica. Tra il 2004 e il 2008 sono stati pubblicati quattro importanti studi clinici randomizzati in doppio cieco con un gruppo controllo utilizzando placebo, che hanno evidenziato in questa indicazione risultati rilevanti.

Molecola	Nomi commerciali	Formulazioni farmaceutiche	Titraggio per il trattamento del dolore neuropatico	Indicazioni
Venlafaxina	Efexor Zarelis Faxine Tifaxin	37,5/75/150 mg/cp . Disponibili di formulazioni a lento rilascio Trial adeguato 4-6 settimane	-37,5 mg una o due volte/die, aumenti settimanali 75 mg (dosaggio massimo: 225 mg/die). -Trial adeguato: 4 settimane	Polineuropatie periferiche, in particolare neuropatia diabetica
Duloxetina	Cymbalta	30/60 mg/cp	-Dosaggio: 30 mg sera, dopo una settimana 60 mg (dosaggio massimo 60mgx2/die) -Trial adeguato: 4 settimane	Neuropatia diabetica Fibromialgia

Tab.3: Inibitori ricaptazione serotonina e noradrenalina (TCA): nomi commerciali, formulazioni, dosaggi, indicazioni

1.4 Anticonvulsivanti

Il razionale di impiego di farmaci anticonvulsivanti nel dolore cronico neuropatico deriva dall'analogia tra alcuni aspetti fisiopatologici di quest'ultimo e l'epilessia, quali ad esempio la sensibilizzazione centrale, la presenza di "foci" ectopici neuronali e la frequente secondarietà a traumi. Vengono utilizzati soprattutto i bloccanti dei canali del sodio voltaggio-dipendenti (carbamazepina e oxcarbazepina).

pina) e i bloccanti della sub-unità $\alpha 2\delta$ dei canali calcio (gabapentin, pregabalin). Altri anticonvulsivanti utilizzati in terapia antalgica sono lamotrigina, fenitoina e topiramato. In Tab.4 sono riassunte caratteristiche e dosaggi degli anticonvulsivanti più frequentemente utilizzati in clinica.

Carbamazepina

Farmacocinetica

Dopo somministrazione orale, la carbamazepina viene lentamente e irregolarmente assorbita nel tratto gastrointestinale. Il cibo può interferire con l'assorbimento. La biodisponibilità è circa dell'85%. Il tempo di picco plasmatico va da 1,5 a 8 ore a seconda della forma farmaceutica. La soluzione è assorbita più rapidamente delle forme farmaceutiche solide. Le forme farmaceutiche a rilascio controllato evidenziano un profilo più costante associato a una biodisponibilità inferiore rispetto a quelle tradizionali. La percentuale di legame proteico è del 70%. Si distribuisce ampiamente in tutti i tessuti dell'organismo, permea la placenta e viene secreta nel latte materno. Il range delle concentrazioni terapeutiche per attività analgesica è tra 6 e 12 $\mu\text{g/ml}$ (il dosaggio plasmatico è un esame routinario). La carbamazepina è un potente induttore sia dell'isoenzima CYP3A4 sia del CYP2C9. Poiché circa il 50% dei farmaci è metabolizzato dal solo CYP3A4, il rischio di interazione farmacologica della carbamazepina è elevato (riduzione della concentrazione plasmatica del farmaco substrato del CYP3A4 o del CYP2C9 somministrato in associazione). Questo fenomeno può richiedere l'aumento della dose del farmaco in associazione ed un ripristino del dosaggio quando si sospende l'assunzione del farmaco induttore. La molecola viene metabolizzata a livello epatico in modo completo (meno del 5% della dose è escreto in forma immodificata) e induce il proprio metabolismo soprattutto per trattamenti prolungati. Questi quindi provocano un'accelerazione delle reazioni metaboliche, con l'emivita che diminuisce da 35 (a dose singola) a 20 ore (per somministrazione ripetuta). Viene eliminata principalmente sotto forma di metaboliti (72%) attraverso le urine.

Farmacodinamica

Il farmaco ha una struttura tricyclica molto simile all'imipramina, determina il blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti ed inibisce la ricaptazione di no-

adrenalina. Su questo meccanismo si basa probabilmente il suo effetto antalgico. Inoltre interagisce con i recettori adenosinici, con effetti antidepressivi. Possiede anche proprietà anticolinergiche, antidiuretiche, antiaritmiche, sedative e bloccanti neuromuscolari. Come la fenitoina, la carbamazepina riduce la trasmissione sinaptica di tipo tetanico a livello del midollo spinale

Effetti collaterali e controindicazioni

Effetti collaterali comuni sono i disturbi dell'equilibrio, la sonnolenza e l'atassia. Sono riportati inoltre diplopia, disturbi gastro-intestinali, discrasie ematiche su base idiosincrasica (agranulocitosi, anemia aplastica), iponatremia (cefalea, confusione mentale, alterazione della memoria). Rara la Sindrome di Stevens-Johnson (positività per allele HLA-B*1502)

Indicazioni

È il farmaco di prima scelta nella nevralgia del trigemino (dosaggio: 400-1000 mg/die) dove è in grado di ridurre il dolore nell'80% dei pazienti.

Oxcarbazepina

Strettamente correlata alla carbamazepina, l'oxcarbazepina è meno potente e con un maggior intervallo terapeutico (minore induzione epatica). L'efficacia clinica sembra paragonabile alla carbamazepina con una minor incidenza di effetti collaterali. Ha come indicazione elettiva il trattamento di prima linea della nevralgia trigeminale.

Bloccanti della subunità $\alpha_2\delta$ dei canali calcio

I gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) sono stati originariamente introdotti per il trattamento dell'epilessia ma si sono dimostrati in grado di indurre anche effetti analgesici e ansiolitici. Vengono impiegati come trattamento di prima linea nel dolore neuropatico periferico, in particolare nella neuropatia diabetica e la post-erpetica, nel dolore centrale post ictus e nel dolore centrale da sclerosi multipla. Vengono utilizzati inoltre nel trattamento di seconda linea nella nevralgia del trigemino. Il gabapentin è il farmaco capostipite di questa classe. Dopo somministrazione orale, viene assorbito a livello intestinale tramite un sistema di trasporto per gli aminoacidi. La presenza di cibo ne influenza l'assorbimento. La biodispo-

nibilità è inversamente proporzionale alla dose assunta con un 60% per la dose di 300 mg, 40% per la dose di 900 mg e 33% per la dose di 3600 mg. Il tempo di picco plasmatico è di 3-4 ore. Non si lega alle proteine plasmatiche, permea la placenta ed è escreto nel latte materno. Non viene metabolizzato a livello epatico ma viene escreto nelle urine in forma immodificata. È parzialmente rimosso in caso di emodialisi e non determina induzione dei sistemi enzimatici citocromiali. L'emivita è di 5-7 ore. Nei pazienti anziani è stata evidenziata una riduzione della clearance del farmaco dovuta alla diminuzione della funzionalità renale. Dal punto di vista farmacodinamico è strutturalmente un analogo del GABA (acido gamma-ammino-butyrico) tuttavia il suo meccanismo d'azione dipende dal legame con la subunità $\alpha 2-\delta$ dei canali del calcio di tipo N che riduce la concentrazione intracellulare dello ione calcio. La molecola non sembra interagire con i recettori del GABA o influenzare la ricaptazione e la degradazione del neurotrasmettitore a livello sinaptico mentre ne potrebbe favorire la sintesi o il rilascio. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, il gabapentin presenta migliore tollerabilità rispetto agli anticonvulsivanti classici. Gli effetti più comuni sono sonnolenza, vertigini, affaticamento, atassia, tremori ed edema periferico. La sospensione del trattamento con gabapentin ha portato in alcuni casi all'insorgenza di effetti collaterali come ansia, insonnia, nausea. Rari effetti sono la leucopenia, la trombocitopenia e l'aumento di ALT/AST. Anche il pregabalin è un analogo strutturale del GABA e agisce, come il gabapentin, legandosi alla subunità $\alpha 2-\delta$ dei canali del calcio. Attraverso questo meccanismo, modula il rilascio di alcuni neurotrasmettitori eccitatori quali glutammato, sostanza P e CGRP (calcitonin gene related peptide). Possiede un profilo farmacocinetico simile a gabapentin ma con una cinetica di tipo lineare. La tollerabilità è buona, con effetti collaterali simili ma meno frequenti. Sono stati segnalati casi di rash cutanei e costipazione severa, non rilevati con gli studi clinici pre-marketing di fase III, dopo trattamento con pregabalin. Le reazioni indesiderate osservate, dose-dipendenti, hanno portato all'interruzione del trattamento e si sono completamente risolte alla sospensione del farmaco.

Altri anticonvulsivanti

La lamotrigina agisce stabilizzando i canali del sodio e bloccando il rilascio di glutammato dai neuroni presinaptici. Ha emivita di circa 24 ore. È efficace nella nevralgia del trigemino a dosi >200 mg/die e nel dolore neuropatico centrale, in

particolare nel dolore centrale da sclerosi multipla. L'incidenza di rash cutanei severi è del 10% ed è stata segnalata (raramente) la Sindrome di Stevens-Johnson. La fenitoina come la carbamazepina riduce l'ipereccitabilità neuronale bloccando i canali del sodio. Ha un profilo farmacocinetico complesso (cinetica non lineare di ordine zero). Gli effetti indesiderati più frequenti sono atassia, vertigini, sonnolenza, nistagmo, iperplasia gengivale ed epatotossicità. E' indicata nelle riacutizzazioni di varie condizioni dolorose di natura neuropatica, quali ad esempio la nevralgia trigeminale non responsive alla carbamazepina. Il topiramato è un anticonvulsivante con cinetica lineare, emivita relativamente lunga, basso legame a proteine plasmatiche (15%) senza induzione enzimatica o metaboliti attivi. Ha un basso potenziale di interazioni farmacologiche. La molecola è considerata un "anticonvulsivante ad ampio spettro" con meccanismo d'azione complesso (sono descritti almeno 5 meccanismi possibili e indipendenti). Effetti collaterali comuni sono disturbi visivi, confusione, vertigini, rallentamento mentale e nell'eloquio, aumento della pressione oculare. E' controindicato nell'insufficienza epatica o renale, nella calcolosi renale e nel glaucoma. Il topiramato è utilizzato soprattutto nella profilassi dell'emicrania. Si è dimostrato efficace in studi clinici controllati nell'emicrania con e senza aura nella forma episodica, premenstruale e cronica, con e senza abuso di farmaci sintomatici.

Molecola	Nomi commerciali	Formulazioni farmaceutiche	Titraggio per il trattamento del dolore neuropatico	Indicazioni
Gabapentin	Neurontin Aparentin	100/300/400 mg/cp	-100 mg tre volte/die, aumenti settimanali 100 mg x 3 (dosaggio massimo: 1200 mg x 3/die) -Trial adeguato: tre mesi (di cui due settimane al massimo dosaggio)	-Dolore centrale. Nevralgie post-erpetiche, neuropatia diabetica, profilassi dell'emicrania -II scelta nella nevralgia trigeminale dopo CBZ e oxCBZ

Molecola	Nomi commerciali	Formulazioni farmaceutiche	Titraggio per il trattamento del dolore neuropatico	Indicazioni
Pregabalin	Lyrica	25/50/75/100/150 /200/225/300 mg/cp	-75 mg x 2/ die, dopo una settimana 150 mg x 2/die (dosaggio massimo: 600 mg/die) -Trial adeguato: 4 settimane	-Nevralgie post-erpetiche, neuropatia diabetica -II scelta nella nevralgia trigeminale dopo CBZ e oxCBZ
Carbamazepina	Tegretol	200/400 mg/cp anche a RM 20 mg/ml sciroppo 250 ml	Nevralgia del trigemino -dose iniziale 100-200 mg/die refratti in 2 somministrazioni; la dose può essere incrementata di 200 mg/die fino ad una dose massima di 1200 mg/die. Dose di mantenimento di 400-800 mg/die refratta. Neuropatia diabetica -dose iniziale 200 mg/ die fino ad un massimo di 600-800 mg/die Nevralgia post-erpetica -100-300 mg/die in 3 somministrazioni	-Nevralgia del Trigemino e del glossofaringeo -Nevralgia post-erpetica -Dolore neuropatico derivante da traumi o lesione nervosa -Neuropatia diabetica

Molecola	Nomi commerciali	Formulazioni farmaceutiche	Titraggio per il trattamento del dolore neuropatico	Indicazioni
Fenitoina	Dintonia	100 mg/cp	-100 mg per tre volte al giorno fino a un massimo di 400-500 mg/die	<ul style="list-style-type: none"> • Nevralgia del trigemino non responsiva a CBZ o oxCBZ
Lamotrigina	Lamictal	25/50/100/200 mg/cp	-Dose start 100 mg/die con aumenti di 100 mg ogni 10 giorni fino a 400 mg/die	Nevralgia del trigemino non responsiva a CBZ o oxCBZ
Topiramato	Topamax	5/25 mg/cp	50-100 mg/die	Profilassi emicrania

Tab.4: Anticonvulsivanti: nomi commerciali, formulazioni, dosaggi, indicazioni

1.5 Anestetici locali

Il razionale dell'utilizzo degli anestetici locali nel trattamento di alcune forme di dolore cronico si basa sulla loro capacità di ridurre l'iperexcitabilità abnorme che il nervo periferico presenta dopo una lesione oltre all'aumentata densità dei canali

del sodio nelle cellule nervose colpite.

Lidocaina

L'impiego di lidocaina endovenosa non ha trovato rilevanti evidenze nel trattamento del dolore neuropatico. I primi trials clinici riportavano una riduzione temporanea della zona di allodinia e dell'intensità del dolore neuropatico di origine centrale o periferico (nevralgia post-erpetica) dopo lidocaina endovenosa a basse concentrazioni (0.5-5 mg/kg/h), segnalando come principale effetto avverso l'insorgenza di reazioni psicotiche concentrazione-dipendenti (>5 µg/ml) per attivazione del sistema limbico. Maggior interesse ha suscitato l'introduzione sul mercato dei cerotti di lidocaina 5%. L'assorbimento sistemico del farmaco è infatti irrilevante mentre l'unico effetto avverso (molto raro) è l'insorgenza di rash cutanei nel sito di applicazione. Il cerotto (fino ad un massimo di 3 cerotti/die) deve essere applicato per 12 h/die sulla zona dolente. Il suo impiego è considerato di prima linea nella terapia del dolore neuropatico localizzato dove ha mostrato efficacia ed eccellente tollerabilità in studi controllati randomizzati (nevralgia post-erpetica e altre neuropatie periferiche con allodinia). Ha trovato particolare indicazione nelle mono-neuropatie. Nella nostra esperienza, l'utilizzo di lidocaina cerotto 5% in una popolazione di 42 pazienti affetta da dolore neuropatico localizzato di varia eziologia secondo un modello di terapia "add on" ha evidenziato una riduzione di circa 30 mm sulla scala VAS, con mantenimento dell'analgesia a 3 mesi dall'inizio della terapia e con eccellente tollerabilità. Risultati incoraggianti sono stati evidenziati anche nel trattamento della nevralgia trigeminale anche se la popolazione che abbiamo trattato è ancora limitata.

Altre molecole

Tossina botulinica (BoNT/A)

La molecola agisce bloccando il rilascio di acetilcolina a livello di giunzioni neuromuscolari e terminazioni autonome. Blocca anche il rilascio di glutammato, glicina, noradrenalina, serotonina, dopamina e altre molecole (sostanza P, calcitonina). Sull'interazione con questi mediatori è basato il razionale della sua efficacia in alcune forme di dolore cronico. Attualmente è indicata nel trattamento del

blefarospasmo, dell'emicrasmo facciale, della distonia cervicale, dell'iperidrosi e dell'incontinenza urinaria in pazienti affetti da iperattività neurogena del muscolo detrusore della vescica da lesione midollare. In ambito antalgico viene impiegata nel dolore associato a spasticità centrale e nella profilassi dell'emicrania cronica dell'adulto (cefalea per almeno 15 giorni al mese da almeno 3 mesi di cui almeno 8 con emicrania) e che abbia mostrato una risposta insufficiente o intolleranza ai farmaci antiemicranici. La metanalisi NeuPSIG ha prodotto una raccomandazione debole la propone come farmaco di terza linea solo per il dolore neuropatico periferico (applicazione periferica, scarsa diffusibilità). Nel trattamento del dolore cronico il periodo di durata dell'analgesia varia da 4 a 6 mesi. La durata d'azione relativamente breve e la reversibilità dell'effetto richiedono somministrazioni ripetute. E' stato segnalato il rischio di comparsa di anticorpi neutralizzanti.

Ketamina

Anestetico dissociativo derivato della fenciclidina, induce catatonìa, amnesia e analgesia senza perdita di coscienza. E' una miscela racemica, con l'enantiomero S responsabile della potente azione anestetica mentre l'enantiomero R è responsabile degli effetti tossici. Il razionale del suo impiego nel dolore neuropatico è legato al suo meccanismo d'azione (antagonismo nei confronti dei recettori NMDA per il glutammato, neurotrasmettitore con un importante ruolo nello sviluppo e mantenimento della sensibilizzazione centrale). E' stata ipotizzata un'interazione con i recettori μ per gli oppiacei. Dopo somministrazione parenterale, viene ampiamente assorbita ed ha un elevato volume di distribuzione, un basso legame proteico, viene metabolizzata a livello epatico a norketamina e ha rapida clearance (adatta per infusioni continue). I dosaggi per ottenere analgesia (0.3-0.5 mg/kg) sono più bassi rispetto a quelli per indurre anestesia (1-2 mg/kg). Gli effetti avversi ne limitano l'impiego nel dolore neuropatico. In particolare, gli effetti psicomimetici (allucinazioni) compaiono nel 20-30% dei pazienti con concentrazioni di ketamina nel range terapeutico. Inoltre può provocare nistagmo, aumento della pressione endocranica ed endoculare, movimenti involontari degli arti, ipertensione .

Capsaicina topica

E' un alcaloide presente nelle piante del genere *Capsicum* (peperoncino). Applicato sulla cute, provoca dapprima una stimolazione nervosa e una aumentata sensibilità (percepita sotto forma di bruciore nell'80% dei pazienti) con vasodilatazione cutanea, cui fa seguito un periodo di ridotta sensibilità cutanea/desensibilizzazione. La sua azione analgesica è imputabile alla riduzione di sostanza P e al blocco la conduzione dello stimolo doloroso nelle fibre nocicettive di tipo C. La crema di capsaicina allo 0,075% è registrata sia per il trattamento della neuropatia diabetica che della nevralgia post-erpetica ma non è disponibile in Italia. Sono disponibili invece i cerotti per applicazione su cute intatta nella nevralgia post-erpetica. L'efficacia della crema appare comunque modesta. L'intensa irritazione locale, soprattutto durante la prima settimana di applicazione, interessa più di 1 paziente su 3 e induce alla sospensione del trattamento 1 paziente su 10.

Cannabinoidi

I cannabinoidi sono molecole di derivazione naturale che interagiscono con specifici recettori endogeni. A questa categoria appartengono i fitocannabinoidi tetraidrocannabinolo (Δ -9-THC e Δ -8 trans-THC), cannabidiolo (CBD) e cannabinolo (CBN), presenti in diverse percentuali nelle piante della specie *Cannabis* (*C. Sativa*, *C. Indica*, *C. Ruderalis*), gli analoghi sintetici nabilone e dronabinolo e l'acido ajulemico, un composto ossidativo sintetico derivato da un metabolita non psicoattivo del THC. Tali molecole possiedono in varia misura proprietà antinausea, miorelassanti, analgesiche e anti-allodiniche. Le due classi di recettori (CB1 e CB2) sono localizzati principalmente a livello di ippocampo, cervelletto, corteccia cerebrale, striato e tessuti periferici. Ciò spiega anche i loro effetti sulla coordinazione motoria e sulla memoria. Vi è una elevata densità di recettori CB2 nei gangli delle corna dorsali ma anche in molti altri sistemi implicati nella trasmissione del dolore, comprese le cellule immuno-infiammatorie. Pertanto, si presume che essi esercitino un'azione analgesica a livello cerebrale, spinale e periferico. Sono soggetti a tolleranza (down-regulation e/o desensibilizzazione recettori CB1). Sono state segnalate dipendenza psichica e fisica con lieve sindrome d'astinenza dopo assunzione prolungata di dosi elevate. Sono attualmente disponibili in commercio

prodotti di sintesi quali Cesamet® (nabilone) e Marinol® (dronabinolo), utilizzati per il trattamento di nausea e vomito da chemioterapia e il Sativex®, una preparazione spray vegetale a base di estratti standardizzati di cannabis (Δ -9-THC e CBD). Il Sativex® è stato il primo farmaco a base di cannabinoidi approvato in Italia per il trattamento della spasticità muscolare causata da sclerosi multipla, nei pazienti che non hanno ottenuto un adeguato beneficio o hanno riportato eccessivi effetti collaterali con altri trattamenti. Il farmaco va spruzzato in bocca oppure all'interno della guancia o sotto la lingua. Va titolato per le prime due settimane di trattamento con un aumento graduale del numero di applicazioni al fine di identificare il dosaggio migliore (la dose massima è di 12 spruzzi/die con intervallo di almeno 15 minuti tra uno spray ed il successivo). Sono infine disponibili preparazioni galeniche costituite da infiorescenze di Cannabis essiccate Bedrobinol (12% Δ -9-THC < 1% CBD), Bedrocan (19% Δ -9-THC e <1% CBD) e Bediol (6% Δ -9-THC, 7,5% CBD) utilizzate in pazienti affetti da Sclerosi Multipla, inappetenza da chemioterapia o HIV. La somministrazione viene effettuata mediante infusioni (tisane) o inalazioni/vaporizzazioni orali tramite appositi dispositivi riscaldatori. Per via orale, gli effetti compaiono dopo 30-90 minuti raggiungendo il picco massimo dopo 2-3 ore e una durata d'azione di 4-8 ore. La via inalatoria comporta un rapido assorbimento ed una rapida comparsa dell'effetto (circa in 5 minuti). I picchi ematici sono elevati e l'eliminazione rapida. Il Ministero della salute con DM 23/01/2013, GU n. 33 del 08/02/2013 ha inserito nella Tabella II, sezione B, i medicinali stupefacenti di origine vegetale a base di Cannabis (sostanze e preparazioni vegetali, inclusi estratti e tinte) con entrata in vigore il 23 febbraio 2013. Non è quindi necessario alcun modulo di importazione dall'estero o autorizzazione ma la sola ricetta non ripetibile di qualsiasi medico, di base o specialista. Va sottolineato che qualsiasi altra preparazione a base di piante ottenute da sementi non certificati rappresenta un rischio per i pazienti in quanto non ne sono note le percentuali di principio attivo. Nonostante alcuni RCTs abbiano dimostrato l'efficacia dei cannabinoidi nel dolore centrale da sclerosi multipla con elevato livello di evidenza, tali molecole non sono attualmente raccomandate come trattamento di prima linea del dolore neuropatico in quanto possono essere gravati da effetti collaterali psicomimetici (ansia, attacchi di panico). Una recente review ha evidenziato come tali farmaci abbiano dimo-

to un'efficacia analgesica modesta nel dolore cronico non oncologico e debbano quindi essere allo stato considerati solo come ragionevole opzione terapeutica.

Palmitoiletanolamide (PEA)

La palmitoiletanolamide (PEA) è un composto endogeno appartenente alla classe delle “fatty acid amides” e chimicamente nota come N-(2-idrossietil)-esadecanamide. Inizialmente considerata in grado di svolgere un ruolo prevalentemente antiflogistico attraverso la down-modulazione del rilascio di mediatori infiammatori da parte di mastociti, monociti e macrofagi, la PEA è oggi considerata elemento chiave nella regolazione di vie ben più complesse che toccano non solo l'infiammazione ma anche i processi alla base del prurito e del dolore, sia neurogenico che neuropatico, tramite l'attivazione diretta o indiretta di un recettore CB2-like (non ancora chiaramente identificato) e/o l'amplificazione dell'attività antiinfiammatoria ed anti-nocicettiva di altri composti endogeni (endocannabinoidi e/o endovanilloidi), attraverso l'aumento della loro affinità per il target o l'inibizione dei loro percorsi degradativi. Si è dimostrata attiva in numerose neuropatie periferiche (sindrome del tunnel carpale, neuropatia da chemioterapici, dolore pelvico cronico). Ha sinergie importate con i betabloccanti e gli oppiacei. E' priva di effetti collaterali.

Bibliografia

- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237–51.
- Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113–23, e67–e88.
- Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain—consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2007;12:13–21.
- Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010;150:573–81.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Neuropathic pain: the

pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings.

- Torrance N, Smith BH, Watson MC, et al. Medication and treatment use in primary care patients with chronic pain of predominantly neuropathic origin. *Fam Pract* 2007;24:481–5.
- O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009;122:S22–32.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015 Feb;14(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0. Epub 2015 Jan 7. PubMed PMID: 25575710.
- Casale R, Polati E, Schweiger V, Coluzzi F, Bhaskar A, Consalvo M. Localized neuropathic pain--5% lidocaine medicated patch as a first-line treatment and as add-on therapy: literature review and personal experience *Minerva Med.* 2014;105(3):177-95
- Tamburin S, Schweiger V, Magrinelli F, Brugnoli MP, Zanette G, Polati E. Effect of 5% lidocaine medicated plaster on pain intensity and paroxysms in classical trigeminal neuralgia. *Ann Pharmacother* 2014;48(11):1521-4
- Fabregat G, De Andrés J, Villanueva-Pérez VL, Asensio-Samper JM. Subcutaneous and perineural botulinum toxin type a for neuropathic pain: a descriptive review. *Clin J Pain.* 2013;29(11):1006-12
- Tawfic QA. A review of the use of ketamine in pain management. *J Opioid Manag.* 2013;9(5):379-88
- Derry S, Sven-Rice A, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;2:CD007393
- Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the treatment of chronic non-cancer pain: an updated systematic review of randomized controlled trials. *J Neuroimmune Pharmacol* 2015; DOI 10.1007/s11481-015-9600-6
- Hesselink JM, Hekker TA. Therapeutic utility of palmitoylethanolamide in the

treatment of neuropathic pain associated with various pathological conditions:
a case series. *J Pain Res.* 2012;5:437-42

Analisi critica dei dati prescrittivi italiani

Ina Maria Hinnenthal¹, Mauro Cibir², Enrico Giuffra¹, Giampietro Spolaor³, Roger Schmidt⁴

Partiamo da una domanda apparentemente semplice: cos'è un dolore cronico e perché non basta trattare tale dolore con farmaci idonei? Si parla di dolore cronico quando una sintomatologia dolorosa di qualunque origine supera come durata i sei mesi (Merskey, Bogduk, 1994). Il dolore cronico cambia il modo di vivere, il modo di fronteggiare situazioni nuove. Secondo Wobsey et al (2007) si tratta nel sorgere e nel mantenersi della sintomatologia di una combinazione tra cognizioni correlate al dolore, aspettative verso la propria autoefficacia e strategie di coping. Il carattere della persona tende a adattarsi a questa situazione che dura nel tempo come se diventasse un pezzo di se: a lungo andare cambia la visione della vita stessa e l'immagine di sé. La persona affetta da dolore all'inizio lotta, si arrabbia, si angoscia, si butta giù, cerca aiuto. Man mano che il paziente vede che l'aiuto non arriva aumentano i suoi comportamenti di evitamento di situazioni che potrebbero aumentare il dolore, aumenta il suo ritiro sociale, aumentano i pensieri negativi o persino catastrofici, possono apparire sindromi di ansia e di depressione associata. Pensieri suicidari non sono rari. Alla fine si crea un qualcosa che si stacca dalla causa apparente, dal nucleo organico e diventa una vera propria malattia a se. Sono numerosi i modelli psicosomatici che si occupano del dolore cronico. Con il presente lavoro vorremmo avvicinarci ai modelli che cercano sotto il dolore le tracce di un'evento di vita, di un trauma e declinano come si possono usare queste nozioni per la terapia non (solo) farmacologica. Il mutual maintenance model di Sharp e Harvey (2001) o il fear avoidance model descritto da Lethern et al (1983) parte dall'idea che trauma psichico e dolore si intreccino in una specie di circolo vizioso maligno: Un evento traumatico altera la sensibilità e l'attenzione verso il pericolo. In particolare aumenta la sensibilità ansiosa, i ricordi traumatici influenzano il comportamento generale: la persona traumatizzata evita situazioni di potenziale rischio. Questo porta al sempre maggiore ritiro e una riduzione di attività associata a un senso di depressione. Aumentano sensazioni di ansia e dolore e si alterano le funzioni cognitive. Questi modelli introducono il

¹SSD Alcolgia, Dipartimento Salute Mentale Integrato, ASL 1 Imperiese, Imperia (IM)

²SerD, Dipartimento di Salute Mentale, Az. ULSS 13 del Veneto, Mirano (VE)

pensiero che alla persona affetta da dolore cronico è successo un qualcosa che va oltre a una “semplice” ferita o una malattia organica. Nel dolore acuto organico dovuto a una ferita fresca di qualunque natura due comportamenti sono utili e automatici: il tenersi più immobile possibile e restare comunque in allerta, (un essere vivente ferito resta facilmente in pericolo di morte per il predatore ancora vicino). Nel dolore cronico invece sono proprio questi due atteggiamenti automatici che bloccano e mantengono il dolore: restare fermo e teso. In tal modo il soggetto sofferente evita proprio le due cose che potrebbero creare un inizio di via di uscita: il movimento tranquillo e il rilassamento fiducioso. Si entra così nel tunnel di una staticità tesa e l’isolamento dall’ambiente ormai vissuto come pericoloso o anche semplicemente non comprensivo aumenta la focalizzazione su questo dolore che viene vissuto come nemico, come una punizione, come una sopraffazione. Alla fine il paziente affetto da dolore cronico perde sempre di più la speranza che la situazione sia cambiabile. Come tentativo di adattamento si crea una vera propria nuova personalità (Schmerzpersoenlichkeit, Engel, 1959). Il carattere si plasma attorno al dolore che diventa il centro di “tutto”. La sindrome è (e lo diventa sempre di più) una sindrome psicosomatica, un qualcosa che avviene tra corpo e psiche. Persone che soffrono di dolori cronici sono difficili anche per gli altri: appaiono noiose, sono monotematiche o non parlano proprio, non “fanno più niente”, oppure fanno “tutto” ma senza gioia, solo portati da uno strano senso del dovere, trasmettono facilmente un senso di oppressione. Secondo Hoffman & Egle (1993) tendono ad avere un carattere masochistico e il dolore nel funzionamento psichico crea una specie di espiazione, di colpa da “pagare”, una punizione per reati più o meno ignoti. Nello stesso tempo il dolore cronico sembra una malattia di “non senso”. Segnala un pericolo acuto che “non c’è” o che non corrisponde più solo alla causa organica. Eppure il dolore come sintomo “parla”, esprime un qualcosa che ha senso. Parla una lingua spesso non facile da decifrare ma come per tutte le sindromi psicosomatiche può essere utile partire da un concetto di base: il dolore è la migliore risposta del corpo, per quanto sub-ottimale, che la persona ha trovato per un conflitto (in senso psicoanalitico) o una situazione conflittuale cronica con la quale non riesce a confrontarsi e non sa esprimere altrimenti. Se tolgo un dolore che ha il suo senso nascosto e sotterraneo il corpo può persino trovare il suo metodo per farlo tornare, anche in altra veste. Ed è proprio questo il motivo principale perché non sempre funziona assumere semplicemente

³ Centro Soranzo, comunità terapeutica (VE)

⁴ Lurija Institut für Rehabilitationswissenschaften und Gesundheitsforschung an der Universität Konstanz, Germania

farmaci anti-dolorifici ma si deve applicare anche metodiche non-farmacologiche nel trattamento di un dolore cronico. Questa dinamica può spiegare in parte perché il trattamento prolungato farmacologico di dolori cronici può indurre alla lunga dolori maggiori. D'altra parte un trattamento farmacologico del dolore può aprire la via verso uno sblocco spontaneo del problema sottostante aprendo la via verso un comportamento più adeguato rispetto alla situazione e al dolore stesso.

Il sistema degli oppiacei e il dolore cronico

Gli oppiacei riducono in generale il dolore psichico e fisico. Nella endrocrinologia psicosomatica il sistema degli oppioidi è correlato alle cure materne e al contrario separazioni in tenera età inducono sindromi di mancanza di oppiacei (Panksepp, 2006, 2014). Pazienti che sviluppano sindromi di dipendenza da eroina sono sorprendentemente spesso traumatizzati da stacchi e perdite precoci dell'oggetto primario dell'amore e si tratta facilmente di pazienti con sindromi Borderline. Sembra che esista una relazione tra traumi di abbandono o nell'attaccamento e seguenti dolori cronici in altre fasi della vita. Il metadone è da considerare per queste persone un farmaco non solo sostitutivo nel contesto delle dipendenze da eroina ma anche un farmaco post-traumatico e anti-dolorifico, un farmaco che aiuta principalmente a non sentire il dolore vecchio emotivo (Hinnenthal, Cibin, 2004). In generale sembra che la qualità dell'attaccamento come prima descritto da Bowlby (1969) e più tardi sviluppato da Ainsworth (1978) interferisca con la vulnerabilità verso disturbi caratterizzati da emotività instabile e/o di dolore cronico.

Dolore cronico: fenomeno psichico o fisico

Esiste una differenza così importante tra il dolore fisico o psichico? Numerose osservazioni sembrano indicare che la differenza sia più virtuale che reale. Scrive già Wittgenstein (1953): "ma non è assurdo dire che un corpo prova dolore? E perché si avverte in ciò un'assurdità? In che senso non è la mia mano a sentire dolore, ma sono io che sento dolore nella mia mano? Che genere di questione controversa è mai questa: È il corpo che sente dolore? Come può essere risolta? Come è possibile avvertire che non è il corpo? Ebbene, forse così: quando uno sente dolore alla mano, non è la mano che lo dice, a meno che non lo scriva; e non si rivolgono parole di conforto alla mano, ma al sofferente; a lui si guarda

negli occhi”.

Trauma e dolore: il messaggio nel corpo

Sareen et al (2007) hanno esaminati un grosso campione Canadese di 36.984 persone. Hanno cercato di dividere i gruppi in persone con e senza PTSD (post-traumatic stress disorder) controllando la presenza di co-diagnosi di sindromi con dolore cronico: il 46% dei soggetti con PTSD soffriva anche di un mal di schiena cronico, (contro solo 20,6% delle persone senza PTSD) e 33% soffriva di emicrania (contro un 10% nelle persone senza PTSD). Sembra che un trauma (un evento più doloroso della mia facoltà di smaltire) usa il corpo come una specie di diario. Funziona in due direzioni: il dolore fisico “congela” il dolore psichico che sarebbe altrimenti ben peggio da sopportare (almeno questo è l’obiettivo inconscio del paziente). Un diario che però può anche essere letto: lo sblocco di una tensione muscolare dolorosa della schiena per esempio avvenuto grazie a metodiche come la bioenergetica o il metodo Feldenkrais (1949) libera non raramente il ricordo emotivo preciso della situazione che aveva portato in origine al sintomo (Hinnenthal, Laki, 2007). Questo fenomeno lo aveva già scoperto e descritto Reich (1933) e il suo allievo Lowen (1983) lo ha approfondito nella tecnica della bioenergetica. Scrive Reich: “Ogni tensione muscolare contiene l’informazione del significato della sua origine. La sua dissoluzione non solo libera energia ma riporta anche alla memoria la situazione in cui l’evento ha avuto luogo.“ Se un dolore cronico era indotto in origine da un evento di abuso sessuale, il dolore stesso “protegge” da altri incontri sessuali e dal pericolo presunto e associato. Il dolore a questo punto rivela sia la storia (l’abuso) ma da anche una soluzione, per quanto sub-ottimale, nella vita esterna (“non permetto a nessuno di avvicinarsi in modo sessuale a me perchè ho e temo il male”). La stessa dinamica s’incontra in persone con una storia di abusi emotivi e/o perdite personali traumatiche. Sembra che traumi indotti da esseri umani lascino tracie peggiori sul corpo rispetto a traumi indotti da catastrofi naturali (Maerker et al, 2004). Secondo l’autore il 43,3% di coloro che hanno subito traumi di abuso sessuale sviluppano sindromi di PTSD contro il 12,5% di persone che hanno subito traumi dovuti a catastrofi naturali. Anche l’espressione clinica di malattie dolorose come l’emicrania, dove esiste indubbiamente una componente genetica e organica, dipende da fattori emotivi come la tanatofobia e altre emozioni negative represses. Vi sono descrizioni di tipi di personalità correlate all’emicrania (Typus migraenicus, Peters, 1983): persone

molto armoniche, responsabili, con poca espressione diretta di rabbia e poca tendenza, ad esporsi a pericoli esistenziali, che preferiscono avere le fila invisibili del controllo nelle mani (tipo eminenza grigia), possono cronicizzare nel dolore dell'emicrania. Si tratta di persone che cercano di vivere in modo equilibrato, si comportano anche economicamente in modo responsabile, ma che soffrono come i pazienti affetti da depressione maggiore (Typus melancholicus, Tellenbach, 1961) in particolar modo dall'angoscia di morte e si presume che l'attacco di dolore avviene più facilmente quando questo controllo verso la sicurezza, la malattia e la morte è messa in discussione. Benchè queste descrizioni non risolvono il problema se la personalità è la causa o la conseguenza del dolore cronico, offrono comunque un possibile approccio psicosomatico. Anche altre emozioni si possono "congelare" come un lutto o un'angoscia esistenziale (Hinnenthal, Cibin, 2011), col risultato di una sindrome di anedonia, sfociando alla fine in solitudine, in staticità, come atteggiamento magari ritenuto dal soggetto stesso come un valore: "Non ho bisogno di nessuno, non mi fido di nessuno, sono rimasto troppo male", senza più valorizzare l'altra faccia della stessa medaglia: "desidero che qualcuno mi stia vicino, si prenda cura di me". E anche qui il dolore esprime la solitudine, la provoca, la protegge – ma crea anche la soluzione sub-ottimale: reclama che qualcuno si prenda cura di me, senza che lo debba chiedere troppo attivamente oppure si sente "autorizzato" nel chiedere.

Dolore, PTSD, depressione e ansia

Per quanto non siano direttamente collegate le tre aree hanno un grosso overlap clinico e si influenzano a vicenda in modo negativo (Outcalt et al, 2015): perciò è fondamentale trattare e considerarle unitariamente in un contesto di dolore cronico. Questo dovrebbe avvenire anche per sindromi ansiose come co-diagnosi nel dolore che dura nel tempo (Sherbourne et al, 2009, Means-Christensen et al, 2008). In un campione di veterani di guerra americani si sono trovati tassi di co-diagnosi tra PTSD e dolore cronico tra il 66%-88% (Puondja et al, 2006; Shiperd et al, 2007). Egloff et al (2013) partono dall'idea che un evento traumatizzante non altera solo la memoria per quello che il paziente ha vissuto ma trasforma di per se il modo di elaborare il dolore. I due seguenti comportamenti neurofisiologici di hypermnesia (corrisponde al tentativo di proteggersi attraverso il meccanismo del ricordarsi "fin troppo bene") e il hyperarousal (corrisponde al

tentativo di proteggersi attraverso il riconoscimento precoce del nuovo pericolo) sono i due meccanismi più tipici strutturali dopo un evento traumatico. Entrambi secondo gli autori influiscono direttamente col vissuto di dolore. Quanto tempo però dopo un evento traumatico si manifesta il seguente disturbo PTSD non è chiaro (McFarlane, 2010). Chiaro è solo che spesso c'è una latenza importante tra l'evento e il seguente disturbo PTSD di mesi o persino di anni. Uno studio con fMRI (risonanza funzionale magnetica) paragona per esempio 17 soggetti con PTSD con 26 soggetti sani. Dopo la visione di immagini traumatiche o neutre associate a stimoli piacevoli o avversivi vi è aumento di reazione (aumento misurato di BOLD: blood oxygen-dependent) nella testa del putamen nel gruppo dei traumatizzati che fa intuire una maggiore sensibilità verso stimoli dolorosi (Mickelborough et al, 2010). In persone che hanno subito incidenti stradali e che sono stati osservati nel tempo (T1: dopo 5 giorni, T2: dopo 6 mesi, T3: dopo 12 mesi) rispetto a sindromi post-traumatiche e forza di dolore si è visto che la presenza di PTSD influisce negativamente il vissuto di dolore ma non viceversa (Jenewein et al, 2009). Complessivamente sarebbe fondamentale capire meglio questa frequente co-esistenza tra dolore e PTSD (Otis et al, 2003) anche per le potenziali conseguenze terapeutiche (Liedl, Knaevelsrud, 2008).

Dolore e Disturbo Borderline

Lo stile relazionale dei pazienti che in contemporanea sono affetti da dolori cronici e da Disturbo Borderline si potrebbe riassumere come: “Levati dai piedi, ma non mi abbandonare” o come lo avevano formulato Kreisman & Strauss (2005): “Ti odio, ma non mi abbandonare.” Spesso un “semplice” medico curante ha più chance di aiutare un paziente Borderline con dolori cronici che non uno “super specialista” perché viene meno la trappola relazionale dell'esperto, del salvatore che presto delude. Si deve evitare di entrare nel pattern tipico delle relazioni precoci dell'attaccamento del paziente Borderline: la madre o il primo oggetto dell'amore che all'inizio ama tantissimo e che poi abbandona. A questi pazienti è meglio dare meno in modo costante che dare tanto e poi “abbandonare” per il sovra-carico che questi pazienti facilmente inducono nelle figure di aiuto. Essi pongono croniche richieste, spesso irrealistiche e con modalità non idonee. Inducono facilmente aggressioni nei medici perché non raramente manipolano, chiedono aiuto in modo molto insistente per poi per esempio non presentarsi agli

appuntamenti dati. Insistono su interventi chirurgici discutibili, al punto che alla fine il medico interpellato cade nella tentazione di cedere. Questo fatto fa sì che subiscono spesso davvero interventi frequenti e inutili che a loro volta inducono facilmente complicazioni e dolori cronici. Anche rispetto alla farmacoterapia i pazienti affetti da sindrome Borderline, e più in generale i pazienti psicosomatici, insistono su farmaci non sensati abusandoli nei dosaggi. Non raramente consultano più di un medico in contemporanea e per puro sfinimento del medico non raramente escono dallo studio con una prescrizione non più del tutto tecnicamente difendibile. Va capito che non si tratta in modo banale di pazienti manipolatori e bugiardi ma che questo comportamento descritto sopra è frutto di un lungo percorso di vita difficile in cui i pazienti sono stati davvero tanto male per motivi psichici e fisici. Hanno spesso concluso che “tanto” i medici non capiscono e devono essere il medico di sé stesso. L’unica via di uscita è un atteggiamento clinico dialettico e flessibile che parte da un’accezione generale del paziente e in un clima tranquillo e sereno cerca di non dargli la colpa del malessere. Senza rimproverarlo lo aiuta a vedere le vie d’uscita insegnandogli le tecniche più idonee astenendosi dal rispondere alle richieste salvifiche del paziente. Questo atteggiamento sta alla base del metodo dialettico-behaviorale come descritto da Marsha Linehan (2011) nel primo importante volume sull’argomento che vale la pena leggere per approfondire l’argomento.

Il senso del trattamento antidolorifico

Un’altra domanda che può sembrare semplice e paradossale è: Che senso ha togliere il dolore con un anestetico? Se un dolore nonostante la sua natura apparente di “non-senso” ha invece un senso profondo e risolutivo la riduzione del dolore in modo banale non può diventare un obiettivo terapeutico se non fronteggia in contemporanea il problema sottostante. Altrimenti può succedere che forzo il corpo e il suo apparato psichico a produrre nuovi sintomi dolorosi, magari persino peggiori di prima, perché ormai complicati dall’uso cronico di antidolorifici. Ma è vero anche il contrario: finché la sintomatologia del dolore domina su tutto il vissuto psichico i problemi sottostanti non si possono fronteggiare. Come terapeuta devo dunque scegliere in continuazione tra due fronti: svelare questo qualcosa che è insopportabile e cercare di stabilizzare il paziente in modo tale, da permettergli di confrontarsi con i contenuti psichici congelati nel corpo segnato dal dolore. Il

paragone con il gesso per la gamba rotta è utile. Nessuno potrebbe pensare che un gesso in se curi la gamba in se e che sia un intervento terapeutico da tenersi per anni, stabile nel tempo. Il gesso è uno strumento assai semplice che permette alle facoltà auto-curanti del corpo di fare il loro lavoro di guarigione. Ma i meccanismi di guarigione sono bene più complesse e meravigliose del semplice strumento banale del gesso. Così si deve spiegare una farmacoterapia antidolorifica al paziente: si tratta solo di uno strumento semplice che favorisce un'azione complessa e congiunta per fronteggiare il lavoro più complicato dei fenomeni che stanno alla base.

Caso clinico

Portiamo come esempio da un “semplice” mal di schiena cronico: il paziente, ruspista, era caduto in una giornata di particolare stress e rabbia verso il mondo, ma in particolare verso la moglie da una delle sue ruspe, ormai anni fa. Una vertebra si era frantumata senza compromettere il canale spinale, guarendo poi secondo i medici “da sola”. Era rimasta però una specie di vulnerabilità dolorosa per il paziente: In momenti di sovraccarico emotivo e fisico, in particolare se mescolato con rabbia la situazione di dolore diviene grave e il paziente non riesce a svolgere il suo compito professionale, nè a camminare, nè a stare sdraiato o seduto. Tutti i tradizionali antidolorifici non diminuiscono il dolore e gli oppiacei sono sconsigliabili per un'anamnesi di pregresso abuso di eroina. Ma nella sua disperazione il paziente li prende lo stesso, fino a farli divenire fonte di litigio coniugale. Il dolore cronico lo rende irritabile e così litiga spesso con la moglie che a sua volta tende a irritarlo per ripicca, fino alla minaccia di separazione. In realtà il dolore separa la coppia e la unisce nello stesso tempo: il paziente ha alla base della sua emotività instabile un trauma di abbandono. Provoca così e evita nello stesso momento con il dolore il fatto che la moglie se ne vada in modo definitivo. Partendo da un farmaco stabilizzante a livello emotivo come il Pregabalin (75 mg per due al giorno), combinato con interventi di psicoterapia sulla coppia e svezando la terapia con oppiacei in atto il paziente riesce a diminuire il livello di nervosismo e rabbia. Gli sbalzi di umore migliorano. Sta più ore a lavorare e torna a casa più soddisfatto e tranquillo. Il dolore diminuisce e i movimenti del paziente migliorano di conseguenza nella loro fluidità, fatto che sicuramente contribuisce a migliorare la situazione di tensione anche a livello muscolare/ scheletrico e la seguente staticità della schiena diminuisce. Da una situazione di stallo si è potuto

nuovamente creare una situazione di crescita e normalità. Né una psicoterapia da sola, né un trattamento solo antidolorifico avrebbe potuto sbloccare la situazione. Gli obiettivi che vanno allora oltre a un trattamento solo farmacologico del dolore sono:

- diminuire il dolore
- creare l'immagine del gesso che permette di occuparsi poi della cura più difficile: del problema sottostante (per esempio un conflitto non ammesso, un trauma etc)
- spezzare la memoria del dolore, fare una specie di “reset”
- interrompere il circolo vizioso tra tensione, poco movimento e dolore (spezzare il circolo vizioso del “mutual maintenance model”)
- ritrovare la convinzione di potere uscire dal dolore cronico (aumentare l’ “auto-efficacia”)
- in generale: stabilizzare (dolore, comportamento, umore...)

La stabilizzazione generale non solo del dolore, ma anche dell'ansia, dell'umore, della rabbia (anche con psicofarmaci) e alla fine del comportamento è fondamentale sia per un percorso terapeutico psicosomatico e psicotraumatologico, sia per ottenere la disponibilità di diminuire poi in una seconda fase i farmaci specifici antidolorifici (oppiacei o altri).

Somato-Psico-Somatica del dolore

Il nostro corpo funziona quasi come un diario della nostra memoria implicita. Le rappresentazioni corticali che coinvolgono i muscoli scheletrici sono integrate prevalentemente dell'emisfero destro, mentre le risposte viscerali sono controllate dalla corteccia orbito-frontale e dalla corteccia cingolare anteriore, anche qui principalmente dalla parte destra del cervello (Schore, 1994; Siegel, 2001). La domanda se un dolore è di causa psichica o fisica alla fine risulta inutile perché il sistema funziona in due direzioni. Ciò costituisce un fattore sfruttabile e fondamentale per la terapia psicotraumatologica: ad esempio, se penso di provare dolore allo stomaco si accendono negli strumenti di imaging le stesse aree nel cervello che si accendono quando duole davvero.

L'effetto placebo: “the good, the bad, the ugly”

Lo scopo degli studi scientifici su farmaci o metodiche terapeutiche eseguiti in

“doppio cieco” è la esclusione dell’effetto placebo, particolarmente presente in sintomi come dolore, depressione o fatigue (Tavel, 2014). Siamo talmente abituati a tentare di escludere l’effetto placebo che poche volte ci chiediamo il suo significato: abbiamo come esseri umani questa possibilità intrinseca di influenzare involontariamente i nostri sintomi di dolore, di umore e di fatica se “ci fidiamo della cura”. Al contrario un intervento terapeutico che “non ci convince” o peggio, che ci fa paura, può indurre la stessa facoltà giocata male: veniamo sopraffatti dal dolore, l’umore va giù o ci sentiamo affaticati. Questo effetto si può chiamare anche “nocebo”, il fratello gemello diabolico del placebo. L’effetto placebo risulta più forte se l’intervento consiste in una manipolazione fisica come succede durante l’agopuntura o un intervento chiropratico (Kaptchuk, 1974), rispetto alla “semplice” assunzione di un farmaco per os.

Il dolore cronico nel modello bio-psico-sociale

Il dolore cronico grave per esempio dopo incidenti stradali anche di minore impatto oggettivo è un fenomeno noto e non facilmente capibile (McLean et al, 2005) se non vengono considerati altri fattori e le vulnerabilità individuali usando per esempio un modello cognitivo-behaviorale e il modello bio-psico-sociale (Engel, 2007). L’incontro con un improvviso dolore dopo un’incidente in un soggetto ansioso che già di per se sviluppa facilmente pensieri catastrofici e ansiosi è molto diverso rispetto allo stesso impatto che subisce una persona non ansiosa: quest’ultima infatti ha maggiore chance di uscire presto dalla sindrome di dolore perché mancano i fattori di auto-mantenimento del vissuto catastrofico e doloroso. La persona ansiosa entra allora più facilmente nell’ormai noto circolo vizioso tra dolore, pensieri catastrofici, ansia, evitamento e depressione ma incontra anche più facilmente informazioni negative e catastrofiche che mantengono ulteriormente la sindrome di malessere generale e di dolore dopo un trauma come un incidente stradale. Vale questa regola generale: nessun dolore può essere spiegato solo attraverso la gravità del danno organico, come pure il livello di minaccia oggettiva per una malattia non spiega il livello del dolore dell’individuo. Questo vale anche in casi caratterizzati da un’evidente causa organica del dolore: ogni dolore cronico e di per se un fenomeno bio-psico-sociale.

Metodiche terapeutiche non farmacologiche del dolore

Come descritto già prima in generale vale la regola che bisogna interrompere il circolo vizioso descritto per esempio nel fear avoidance model: Il paz. va portato in modo sistematico verso un maggiore movimento strutturato. Questo va accompagnato da interventi sistematici di rilassamento. Questa combinazione facilita automaticamente un miglioramento del tono dell'umore e una diminuzione dei pensieri disfunzionali e catastrofici descritti. L'auto-efficacia cresce. Alla fine il dolore diminuisce (Adams, Moore, 2007). Il seguente elenco delle metodiche aggiunte utili per ottenere questi scopi sicuramente non è esaustivo ma può guidare almeno verso un'idea generale come il dolore cronico è affrontabile con metodiche non farmacologiche.

Desensibilizzazione sistematica

Questa tecnica usa gli strumenti degli interventi cognitivi comportamentali tradizionali usati anche in altri campi per la riduzione dell'ansia: Il paziente deve diventare il migliore medico di se stesso, dopo avere imparato a livello cognitivo come funziona il dolore. Un programma preciso porta volontariamente nel dolore con tappe sopportabili e un rilassamento contemporaneo, magari nei primi tempi anche co-adiuvati da interventi farmacologici. Questo spesso riporta in tempi sorprendentemente brevi a maggiore libertà nei movimenti e al vissuto di evidenza che un maggiore movimento, sia come raggio, sia come durata e sia come mobilità alla lunga diminuisce il dolore. Si torna al vissuto fondamentale di autonomia "sul dolore" e si abbandona il vissuto di "subirlo" senza via di scampo ("auto-efficacia").

Ipnosi e auto-suggestione

Tecniche che portano al rilassamento corporeo anche in modo suggestivo come l'ipnosi nei suoi approcci tradizionali o in modo autosuggestivo come nel training autogeno secondo Johannes Heinrich Schultz (1932) o il Vissuto Immaginitivo Catatimico (Katathymes Bilderleben) secondo Hanscarl Leuner (1954) sono utili. Qui l'elenco è lungo. Ne fanno parte anche il rilassamento progressivo di Jacobsen (1938), il bio-feedback e vari altri metodi.

Meditazione e mindfulness

La terapia DBT secondo Marsha Linehan (2011) sottolinea l'importanza delle

tecniche di meditazione e mindfulness nei pazienti Borderline e le integra come elementi fondamentali nei percorsi terapeutici da lei proposti. I due approcci sono utili anche nelle sindromi di dolore cronico. Per esempio l'applicazione sistematica di esercizi di mindfulness aiuta nel campo del mal di testa da tensione (Omidi, Zagar, 2014).

Terapie corporee

Anche qui l'elenco delle terapie corporee utili nel contesto dei dolori cronici è lungo e non esaustivo: Il metodo Feldenkrais, la bioenergetica, la Gestalt (Fritz Perls), certi tipi di massaggi come lo shiatsu, i metodi aspecifici come lo yoga e il reiki. Il perché funzionano, è descritto sopra.

Agopuntura “niente dolore, niente blocco; niente blocco, niente dolore”

Uno studio su 1100 persone (Haake et al, 2007) che paragona l'agopuntura tradizionale con l'uso di aghi su punti non tradizionali e con altre metodiche terapeutiche in un contesto di mal di schiena porta agli esiti seguenti: l'agopuntura tradizionale porta dopo sei mesi per un 48% dei pazienti a un miglioramento clinico. Interessante è che l'uso di aghi in punti diversi da quelli tradizionali non si distingue in modo significativo negli esiti. Invece porta a esiti molto inferiori l'approccio clinico generale (fisioterapia e farmacoterapia antidolorifica). Si deve dedurre che l'uso di aghi in un setting molto intenso tra terapeuta e paziente (10 sedute a 30 min) è da considerare un placebo valido senza che questo vada considerato come una svalutante del metodo. Esiti simili si sono verificati in altri studi su sindromi di dolore cronico come emicrania, mal di testa da tensione, sindrome del colon irritabile et al. (Finniss et al, 2010).

TENS: Transcutaneous electrical nerve stimulation

Questa tecnica utilissima e validata in tanti studi (Noaham, Kumbang, 2008) nel trattamento del dolore cronico sfrutta per certi versi lo stesso “trucco” dell'agopuntura usando al posto degli aghi la corrente elettrica applicata in modo transcutaneo, in certi contesti con un'alta frequenza, in altri con una frequenza bassa (Portmann, 2002). Il paziente può dosare autonomamente la forza e creare una sensazione semi-piacevole che distrae e alla fine “supera” il vissuto di dolore .

EMDR: Eye Movement Desensitization and Reprocessing

Sembra che il metodo EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) sviluppato da Shapiro (2001) per sindromi post-traumatiche funzioni anche nel contesto di dolori cronici. Per esempio i dolori limbici dopo amputazioni di arti sembrano influenzabili in modo positivo da questa tecnica (Schneider et al, 2008).

Terapia cognitivo-comportamentale

Anche l'approccio cognitivo-comportamentale che invita a migliore osservazione con protocolli di osservazione e analisi delle condizioni di miglioramento e peggioramento della sintomatologia può essere utile e favorire il vissuto di auto-efficacia del paziente.

Interventi sistemici

Non raramente dolori possono avere significati segreti all'interno delle relazioni di coppia o nella famiglia. Possono servire per legare altre persone, essere lasciati in pace, mettersi al centro dell'attenzione, vendicarsi, esprimere aggressioni senza potere essere rimproverati per questo etc. – in questi casi gli interventi sistemici possono risolvere meglio di ogni altra terapia la situazione di malessere. Ma tocca al terapeuta ottenere la consapevolezza e la complicità terapeutica del paziente. Le resistenze verso lo svelamento di meccanismi simili sono spesso molto alte, dato che il dolore cronico rappresenta un tentativo di coping, anche se disfunzionale.

Aspetti relazionali e psicodinamici

Il rapporto medico-paziente influisce sull'esito terapeutico. Gli approcci psicodinamici che considerano gli aspetti di transfert e controtransfert nel vissuto e nell'espressione del dolore sono utili, in particolare se i pazienti affetti da dolori cronici dimostrano anche aspetti fortemente nevrotici di stampo isterici/ funzionali/ dissociativi e narcisistici (Schattenburg, 2007). Capire meglio i conflitti attuali e metterli in correlazione ai conflitti della prima infanzia può portare a risposte emotive migliori e a più auto-efficaci nel "qui ed oggi ed ora" favorendo così una riduzione della sintomatologia.

Aspetti motivazionali e di aspettativa

I pazienti affetti da dolori cronici vorrebbero spesso lasciare la responsabilità per

i loro dolori dal medico aspettandosi - per quanto non ci credono più - la sparizione completa dei sintomi. Si sono talmente abituati alla situazione di non-senso e non-speranza che diventano loro stessi l'ostacolo più palese della loro cura. La resistenza verso un meglio non raramente è forte. Il male almeno è noto, una cura potrebbe peggiorare tutto e fa paura. Aspetti di guadagno secondario non sono da dimenticare. Se un paziente per esempio ottiene per la sindrome del dolore cronico una pensione o un privilegio di altra natura diventa davvero difficile o impossibile cominciare un percorso. Questo è vero in particolare modo quando una pratica per esempio di invalidità si trovi ancora in fase di compimento. Con un lavoro motivazionale e con molta pazienza bisogna ottenere la complicità del paziente nel suo difficile percorso e venire a patti con lui o lei per ottenere obiettivi raggiungibili. All'inizio è molto meglio avere come obiettivo il raggiungimento di un livello "medio" di sofferenza (uscendo allora dal tunnel della "troppa sofferenza"), che può aprire la via verso percorsi possibili che non sfociano velocemente in nuove delusioni. Il paziente deve imparare a diventare di nuovo il protagonista della cura, cosa non semplice in pazienti che spesso si sentono da tempo protagonisti falliti in una battaglia persa. Il medico, il terapeuta sta vicino al paziente, gli può insegnare di aiutarsi meglio ma "non lo porta in braccio", non lotta la suo posto. Anche la semplice verità che situazioni che sono durate tanto nel tempo hanno bisogno di tanto altro tempo per potere migliore è importante da trasmettere al paziente: Non è la velocità verso un meglio che conta, è la direzione. Le trappole delle ambiguità capibili vanno evitate:

- essere disposto a tutto - ma non credere più a niente
- darsi del tutto nelle mani del medico - ma non fidarsi più di nessuno

Queste trappole esauriscono medico e paziente e il salvatore facilmente fallirà. Alla fine è anche una questione di speranza: Se il paziente torna a pensare che la via sarà in salita ma insieme a altri si può arrivare lo stesso, metà della strada è già fatta.

Aspetti di setting

Cominciare a trattare dolori cronici può avvenire nei setting più diversi. Ci sono anche proposte di trattamento residenziale come offerte in Germania (Knickenberg, 2007). A Costanza (Kliniken Schmieder Konstanz (D), www.kliniken-schmieder.de) si svolge in modo sistematico un lavoro come quello descritto in un

reparto creato oltre 20 anni fa ad hoc: neurologia psicoterapeutica. Gli esiti sono incoraggianti (Schmidt et al, 2007). In Italia l'unico centro comunitario che lavora già nell'ambito delle dipendenze con un modello psicosomatico/ psicotraumatologico simile a quello descritto (Centro Soranzo (VE), www.centrosoranzo.it) sta progettando un nuovo modulo dedicato solo agli interventi nell'ambito del dolore cronico. Importante è che una persona/ un medico o un centro si fa insieme al paziente protagonista nel coordinare le varie attività proposte e sopradescritte.

Conclusioni

Il trattamento del dolore cronico con metodiche non (solo) farmacologiche è un campo ampio e invita il terapeuta a integrare numerosi approcci terapeutici e modelli di cura. Bisogna formare il paziente stesso come migliore esperto/ terapeuta del proprio dolore integrando nella sua formazione e cura anche gli aspetti neurobiologici e psicologici. L'intervento con questo paziente assai impaziente richiede un atteggiamento pragmatico ed eclettico, che unito ad un clima di speranza e serenità, può aiutare a risolvere anche situazioni che sembravano già da tempo senza via di uscita.

Conflitto di interesse: nessuno

Bibliografia

1. Ainsworth M D, Blehar M, Waters E, Wall S (1978) Patterns of attachment: A psychological study to the strange situation. Hillsdale, New York: Lawrence, Erlbaum
2. Adams T B, Dye J (2007) The relationship between physical activity and mental health in a national sample of college females. *Women Health*, vol. 45: 69-85.
3. Bowlby J (1969) Attachment. New York: Basic Books
4. Egloff N, Hirschi A, von Kaenel R. (2013) Traumatization and chronic pain: a further model of interaction. *Journal of Pain research*, vol 6: 765-770.
5. Engel G L (1959) "Psychogenic pain and the pain-prone patient. *Am J Med*, vol 26: 899-918.
6. Engel G L (2007) Il modello medico biopsicosociale, Edizioni Change
7. Feldenkrais M (1949) Body and Mature Behavior: a study of Anxiety, Sex,

- Gravitation and Learning (originale), in italiano: Il corpo e il comportamento maturo - sul sesso, l'ansia e la forza di gravità. Astrolabio, 1996, Roma.
8. Finnis DG, Kaptchuk, Benedetti F (2010) Placebo effects: Biological, Clinical and Ethical Advances. *Lancet*; 375(9715): 686-95.
 9. Haake M, Muller HH, Schade-Brittinger C, Basler HD et al. (2007) German Acupuncture Trials (GERARC) for lower back pain: randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with 3 groups. *Arch Intern Med*.167(17): 1892-8
 10. Hinnenthal I, Cibir M (2004) Vulnerabilità emotiva, disturbo Borderline e metadone, in: Cibir M, Guelfi G P, eds.: Il trattamento con metadone, Franco Angeli, Milano: 229-239
 11. Hinnenthal I, Laki Z (2007) Psicotraumatologia e neuroplasticità nelle dipendenze legali e illegali: casi clinici in cogestione tra psicoterapei e metodo Feldenkrais, V Convegno nazionale: Metodo Feldenkrais e neuroscienze, Roma, in: Atti, 125-144.
 12. Hinnenthal, I, Cibir M, eds. (2011) Il trattamento residenziale breve delle dipendenze da alcol e cocaina: Il modello Soranzo, SEED, Torino
 13. Hoffmann SO, Egle UT (2003): Psychodynamische Konzepte bei somatoformen Schmerzzuständen. In: Basler HD, Franz C., Kroener-Hedwig B., Rehfisch HP (eds.) *Psychologische Schmerztherapie*. Springer Verlag, Berlin
 14. Jacobson E (1938) *Progressive relaxation*. Chicago: University of Chicago Press Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA (1974), in: *Judgement under Uncertainty: Heuristics and Biases Science, New Series*; 185: 1124-1131
 15. Jenewein J, Wittmann L, Moergeli H, Creutzig J, Schnyder U (2009) Mutual Influence of Posttraumatic Stress Disorder Symptoms and Chronic Pain Among Injured Accident
 16. Survivors: A Longitudinal Study; *Journal of Traumatic Stress*, vol. 22, nr 6: 540-548
 17. Knickenberg R (2007) Integrative stationäre Schmerztherapie; *Psychotherapie*, vol 12: 150-157.
 18. Kreisman J J, Strauss H (2005) Ich hasse dich - verlass' mich nicht. Die schwarzwisse Welt der Borderline-Persönlichkeit. Koeselverlag.
 19. Lethern J, Slade P D, Truop j D G, Bentley G (1983) Outline of fear avoidance modell of exaggerated pain perception--I. *Behav Res Ther* vol 21: 482-487
 20. Leuner H, ed. (1954) Fortgeführt von Eberhard Wilke: *Katathym-imaginative Psychotherapie (KiP)*. Georg Thieme, Stuttgart (2005, 6°edizione)
 21. Liedl A, Knaedelsrud C (2008) PTBS und chronische Schmerzen: Ent-

- stehung, Aufrechterhaltung und Zusammenhang, Ein Ueberblick; Der Schmerz, vol 22: 644-651.
22. Linehan M. (2011) Trattamento cognitivo-comportamentale del disturbo borderline. Raffaello Cortina Editore, Milano.
 23. Lowen A (1983) Bioenergetica. Feltrinelli, 2004, Milano.
 24. Maerker A, Michael T, Fehm L et al (2004) Age of traumatization as a predictor of posttraumatic stress disorder or major depression in young women. *Br J Psychiatry*, vol 184: 482-487.
 25. McFarlane A C (2010) The long-term costs of traumatic stress: intertwined physical and psychological consequences; *World Psychiatry*, vol 9: 3-10.
 26. McLean S A, Clauw D J, Abelson J L, Liberzon I (2005) The Development of Persistent Pain and Psychological Morbidity After Motor Vehicle Collision: Integrating the Potential Role of Stress Response Systems Into a Biopsychosocial Model. *Psychosomatic Medicine*, vol 67: 783-790.
 27. Means-Christensen A J, Roy-Byrne P P, Sherbourne C D, Craske M G, Murray B, Stein M B (2008) Relationships among pain, anxiety and depression in primary care; *Depression and Anxiety*, vol 25: 593-600
 28. Merskey H, Bogduk N (1994) Classification of chronic pain, 2nd edn. IASP Task Force on Taxonomy, Seattle.
 29. Mickleborough M J S, Daniels, J K, Coupland N J, Kao R, Williamson P C, MD, Lanius U F, Hegadoren K, Schore A, Densmore M, Stevens T, Lanius R A (2011) Effects of trauma-related cues on pain processing in posttraumatic stress disorder: an fMRI investigation, *J Psychiatry Neurosci*; vol 36, 1: 6-14
 30. Noaham KE, Kumbang J (2008) Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. Jul 16 3 CD003222 Review
 31. Omidi A, Zagar F (2014) Effect of mindfulness-based stress reduction on pain severity and mindful awareness in patients with tension headache: a randomized controlled clinical trial. *Nurs Midwifery Stud*. Sep vol 3, nr 3
 32. Otis J D, Keane T M, Kerns R D (2003) An examination of the relationship between chronic pain and post-traumatic stress disorder. *Journal Of Rehabilitation Research and Development*, vol 40, nr 5, sep-oct: 397-406.
 33. Outcalt S D, Kroenke K, Krebs E, Chumbler N, Wu J, Yu Z, Bair M J (2015) Chronic pain and co-morbid mental health conditions: independent associa-

- tions of post-traumatic stress disorder and depression with pain, disability, and quality of life. *J Behav Med*, Mar 19
34. Panksepp J (2006) Emotional endophenotypes in evolutionary psychiatry. *Prog Neuropsychol Biol Psychiatry*; 30: 774-84
 35. Panksepp j, Biven L (2014) *Archeologia della mente: Origini neuroevolutive delle emozioni umane*, Raffaello Cortina Editore, Milano.
 36. Peters, UH (1983) *Die erfolgreiche Therapie des chronischen Kopfschmerzes*. Perimed, Erlangen
 37. Potmann R, (2002) *TENS*. Hippokrates Verlag, Stuttgart
 38. Puontja J, Fikretglu D, Brunet A (2006) The co-occurrence of posttraumatic stress disorder symptoms and pain: is depression a mediator? *J Trauma Stress*, vol 19: 747-751.
 39. Reich W (1933) *Charakteranalyse. Erweiterte Fassung: Kiepenheuer & Witsch*, Köln 1970
 40. Schattenburg L (2007) Einführung in die psychodynamischen Aspekte des Schmerzes; *Psychotherapie*, vol 12, nr 1: 86-92.
 41. Schneider J, Hofmann A, Rost, C, Shapiro, F (2008) EMDR in the Treatment of Chronic Phantom Limb Pain; *Pain Medicine*, vol 9, nr 1: 76-82
 42. Shapiro F (2001) *Eye Movement Desensitization and Reprocessing: Basic Principles, Protocols, and Procedures*. Guildford Press
 43. Sharp T J, Harvey A G (2001) Chronic pain and post-traumatic stress disorder: mutual maintenance? *Clin Psychol Rev*, vol 21: 857-877.
 44. Sherbourne C D, Asch St, Shugarman L R, Goebel J R, Lanto A B, Rubenstein L V, Wen L, Zubkoff L, Lorenz K A (2009) Early Identification of Co-Occurring Pain, Depression and Anxiety. *J Gen Intern Med*, vol 24, nr. 5: 620-5.
 45. Shipherd J C, Keyes M, Jovanovic T, Ready D J, Baltzell D, Worley V, Gordon-Brown V, Hayslett C, Duncan E (2007) Veterans seeking treatment for posttraumatic stress disorder: What about comorbid chronic pain?; *Journal of Rehabilitation Research & Development*, vol 44, nr 2:153–166.
 46. Schmidt R, Lütgehetmann R, Krauß B, Schörner K (2007) Vom “entweder-order” zum “sowohl als auch”: Die integrierte Versorgung komorbider neurologischer und funktionell psychischer Störungen im neurologischen Fach- und Rehabilitationskrankenhaus. *Neurol Rehabil*; 13 (2): 51 – 60
 47. Schore (1994) *Affect regulation and the origin of the Self: the neurobiology*

- of the emotional development. Hillsdale: Erlbaum
48. Schultz JH (1932) Das autogene Training (konzentrierte Selbstentspannung). Versuch einer klinisch-praktischen Darstellung. Thieme, Leipzig
 49. Shap Siegel (1997) Early organization of the non linear right brain and development of a predisposition to psychiatric disorders. *Dev Psychopathol*; 9: 595-631
 50. Siegel (2001) La mente relazionale, neurobiologia dell'esperienza interpersonale. Raffaello Cortina Editore, Milano
 51. Tavel M (2014) The placebo effect: the good, the bad and the ugly. *American Journal of Medicine*, Jun;127(6): 484-8
 52. Tellenbach H (1961) Melancholie. Zur Problemgeschichte, Typologie, Pathogenese und Klinik. Mit einem Geleitwort von V. E. von Gebattel. Berlin, Göttingen, Heidelberg
 53. Wittgenstein (1953) Philosophische Untersuchungen, edito da G.E.M. Anscombe e R. Rhees, Oxford, 1953
 54. Wobsey S R, Roach N K, Urmston M, Watson P J (2007) The relation between cognitive factors and levels of pain and disability in chronic low back pain presenting for physiotherapy. *Eur J Pain*, vol 11, nr 8: 869-77.
 55. Helmer D A, Chandler H K, Quigley K S, Blatt M, Teichman R, Lange G (2009) Chronic Widespread Pain, Mental Health, and Physical Role Function in OEF/OIF Veterans; *Pain Medicine*, vol 10, nr 7:1174–1182.
 56. Liedl A, Knaevelsrud C (2008) Chronic pain and PTSD: the Perpetual Avoidance Model and its treatment implications; *Torture*, vol 18, nr 2: 69-70.
 57. Liedl A, Knaedelsrud C (2008) PTBS und chronische Schmerzen: Entstehung, Aufrechterhaltung und Zusammenhang, Ein Ueberblick; *Der Schmerz*, vol 22: 644-651.
 58. Means-Christensen A J, Roy-Byrne P P, Sherbourne C D, Craske M G, Murray B, Stein M B (2008) Relationships among pain, anxiety and depression in primary care; *Depression and Anxiety*, vol 25: 593–600
 59. Otis J D, Keane T M, Kerns R D, Monson C, Scioli E (2009) The Development of an Integrated Treatment for Veterans with Comorbid Chronic Pain and Posttraumatic Stress Disorder; *Pain Medicine*, vol 10, nr 7: 1300–1311
 60. Schattenburg L (2007) Einführung in die psychodynamischen Aspekte des Schmerzes; *Psychotherapie*, vol 12, nr 1: 86-92.

61. Schneider J, Hofmann A, Rost, C, Shapiro, F (2008) EMDR in the Treatment of Chronic Phantom Limb Pain; *Pain Medicine*, vol 9, nr 1: 76-82
62. Shipherd J C, Keyes M, Jovanovic T, Ready D J, Baltzell D, Worley V, Gordon-Brown V, Hayslett C, Duncan E (2007) Veterans seeking treatment for posttraumatic stress disorder: What about comorbid chronic pain?; *Journal of Rehabilitation Research & Development*, vol 44, nr 2:153–166.
63. Omidi A, Zagar F (2014) Effect of mindfulness-based stress reduction on pain severity and mindful awareness in patients with tension headache: a randomized controlled clinical trial. *Nurs Midwifery Stud. Sep* vol 3, nr 3.

Analisi critica dei dati prescrittivi italiani

Roberto Leone¹, Lara Magro¹

Il dolore è una parte inevitabile dell'essere umano, tuttavia non vi è alcun modo per misurarlo oggettivamente nel singolo individuo. Si tratta di una sensazione soggettiva, formato dal particolare stato fisico e psicologico di ciascuna persona e dalle sue esperienze e circostanze storiche, sociali e culturali. Secondo la definizione della IASP [1] il dolore è: “un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata ad un danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno”. Oggigiorno è sempre più forte il riconoscimento che esso fa parte del diritto umano o che può rappresentare anche un diritto umano da solo [2-3]. Il dolore può variare da lieve a grave e i diversi livelli richiedono differenti farmaci. Per il trattamento del dolore neoplastico l'OMS ha proposto la scala analgesica a tre gradini [4], successivamente adottata anche come linea-guida per il trattamento del dolore muscolo-scheletrico. Come è noto gli oppioidi sono una componente chiave della scala dell'OMS e più in generale per il trattamento del dolore moderato/severo. La morfina orale rimane il farmaco di prima scelta per il dolore oncologico grave secondo le principali linee guida internazionali [5-6]. Il trattamento del dolore oncologico rappresenta un serio problema di salute pubblica in tutto il mondo. I tumori figurano tra le principali cause di morbilità e mortalità, con circa 14 milioni di nuovi casi e 8,2 milioni di decessi correlati al cancro nel 2012. Secondo l'OMS si prevede un aumento di circa il 70% del numero di nuovi casi nel corso dei prossimi due decenni e i casi annuali saliranno nei prossimi due anni da 14 a 22 milioni [7]. I dati epidemiologici sulla frequenza, incidenza, prevalenza e intensità del dolore nella storia clinica dei vari tipi di tumore sono, tuttavia, poco precisi. Si può, comunque, stimare che per quanto riguarda il paziente ambulatoriale con malattia oncologica avanzata, il dolore ha una prevalenza di oltre il 40-50% [8], mentre le percentuali aumentano fino al 75% nei pazienti in fase avanzatissima [9]. Per il controllo del dolore oncologico l'OMS ha elaborato in anni recenti linee guida specifiche con l'intento di fornire utili raccomandazioni sui trattamenti più idonei e incentivare l'uso degli analgesici oppioidi [10]. E in

¹Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Sezione di Farmacologia, Università di Verona, Ple L.A. Scuro 10, Verona

questo quadro che vanno letti e interpretati i dati di consumo in Italia, tenendo anche presente l'allarme, proveniente in primo luogo dagli USA, sulla possibilità di abuso degli oppioidi prescritti come antidolorifici.

1. Dati di prescrizione italiani e confronti internazionali

Gli analgesici oppioidi appartengono alla categoria terapeutica dei farmaci del Sistema Nervoso Centrale, che in Italia nel 2013 è stata complessivamente la quarta categoria più utilizzata, 164 dosi definite giornaliere (DDD)/1000 ab/die, dopo i farmaci dell'apparato cardiovascolare (525), dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo (251), del sangue e degli organi emopoietici (249). I farmaci del SNC sono invece terzi come utilizzo (25 DDD/1000 ab/die) nell'ambito delle strutture sanitarie pubbliche, dopo i farmaci del sangue e degli organi emopoietici (34) e dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo (27). Poco più del 50% del consumo è a carico del SSN. Nell'ambito dei farmaci del SNC gli analgesici utilizzati per la terapia del dolore (esclusi quindi paracetamolo da solo e FANS) rappresentano, tuttavia, solo 8,5% del consumo a carico del SSN e incidono sulla spesa per meno del 2%. Nella Tabella 1 sono riportati i consumi dei singoli farmaci per la terapia del dolore nel 2013.

Tabella 1. Consumo (territorio e strutture sanitarie pubbliche) dei farmaci per la terapia del dolore nel 2013 in Italia. Dati ricavati dal Rapporto OsMed 2013 [11].

	DDD*1000/ab/die	Spesa lorda pro capite	%privata
Farmaci per il dolore neuropatico	2,1	2,36	12,0
Pregabalin	1,6	2,05	11,9
Gabapentin	0,5	0,31	12,0
Oppioidi maggiori	2,2	2,16	4,1
Fentanil	0,8	1,07	3,2
Morfina solfato	0,5	0,15	5,1
Buprenorfina	0,5	0,20	3,1
Ossicodone	0,2	0,21	5,5
Tapentadol	0,2	0,42	5,6

	DDD*1000/ab/die	Spesa lorda pro capite	%privata
Oppioidi minori/ oppioidi in associazione	3,0	1,68	20,7
Codeina associazioni	1,6	0,51	28,5
Tramadolo	0,8	0,36	12,7
Ossicodone combinazioni	0,5	0,76	6,1

*Defined Daily Dose (dosi definite giornaliere)

Come si può notare per quanto riguarda gli oppioidi il consumo non è particolarmente elevato attestandosi sulle 5,2 DDD/1000 ab/die, con una spesa lorda pro capite bassa, parte della quale (in particolare per gli oppioidi minori) a carico dei pazienti. L'oppioide di maggiore utilizzo è la codeina in associazione con il paracetamolo (tipico farmaco del secondo gradino della scala dell'OMS per il trattamento del dolore neoplastico) seguito dal tramadolo, mentre tra gli oppioidi forti il farmaco di maggiore consumo è il fentanil (in particolare nella formulazione cerotti transdermici). Nella Tabella 2 è riportato l'andamento temporale dei consumi degli oppioidi, suddivisi per principio attivo, in Italia nell'ultimo decennio. Bisogna subito specificare che a partire dal 2011 i dati aggregano sia le prescrizioni a livello territoriale che quelle delle strutture sanitarie pubbliche e, pertanto, non sono confrontabili con i dati precedenti. Tenendo conto di questa osservazione, analizzando i dati fino al 2010 è indubbio che il cambiamento della legislazione sulla prescrizione degli analgesici oppioidi (anno 2001) ha comportato un progressivo incremento (percentualmente elevato, ma non altrettanto in termini assoluti) nel loro utilizzo a livello territoriale. Ulteriormente incrementato, a partire dal 2005, dall'immissione in commercio di nuove formulazioni farmaceutiche e di principi attivi in commercio da tempo in altri paesi ma non in Italia (es. ossicodone e idromorfone).

Tabella 2. Consumo (DDD/1000 abitanti/die) degli analgesici oppioidi in Italia dal 2010 al 2013.

Dati estrapolati dai Rapporti OsMed 2013 [11] e 2010 [12].

Farmaco	2008	2009	2010	2011*	2012	2013
Codeina + paracetamolo	0.6	0.8	0.9	1.3	1.5	1.6
Fentanil	0.4	0.4	0.4	0.8	0.8	0.8
Tramadolo	0.8	0.8	0.8	0.9	0.8	0.8

Farmaco	2008	2009	2010	2011*	2012	2013
Morfina	0.1	0.1	0.1	0.4	0.5	0.5
Buprenorfina	0.1	0.1	0.2	0.8	0.6	0.5
Ossicodone combinazioni	0.1	0.2	0.2	0.3	0.4	0.5
Ossicodone	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
Tapentadol					0.1	0.2
Idromorfone	<0.1	<0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Totale	2.2	2.5	2.8	4.8	5.0	5.2

**A partire dal 2011 i dati aggregano l'erogazione in regime di assistenza convenzionata con l'acquisto dei medicinali da parte delle strutture sanitarie pubbliche, mentre in precedenza i dati sono relativi solo all'assistenza convenzionata (territoriale fascia A SSN)*

La codeina in combinazione con il paracetamolo è il principio attivo che ha registrato il maggiore incremento di utilizzo seguito dal fentanil e dal tramadolo. La morfina viene poco utilizzata a livello territoriale e l'incremento negli ultimi tre anni è da attribuire al consumo a livello delle strutture pubbliche, non conteggiato negli anni precedenti. Negli ultimi tre anni complessivamente si registra una situazione stabile con aumenti di consumo solo per codeina+paracetamolo. Va anche sottolineato che la maggiore parte del consumo di buprenorfina è legato al trattamento sostitutivo della dipendenza. Notoriamente l'Italia è sempre stato uno dei paesi con il minor consumo di oppioidi. Ad esempio nel 2005 la percentuale della spesa farmaceutica italiana per gli oppioidi era pari allo 0,6%, superiore solo a Grecia e Portogallo ma decisamente inferiore rispetto agli altri paesi europei, quali Germania (3,8%) e Regno Unito (3,9%) [13]. In particolare il consumo di morfina è sempre stato molto più basso rispetto a quello di altri paesi, ad esempio nel 2006 in Italia è stato inferiore ai 5 mg pro capite, al di sotto sia della media europea (12,6) sia di quella mondiale (6,0) [14], tanto da spingere alcuni epidemiologi italiani a parlare di “morfinofobia” [15]. Questa situazione, pressoché costante anche negli anni successivi, fino al 2010, colloca l'Italia tra i paesi del mondo con un basso (inadeguato) consumo di analgesici oppioidi, almeno 5 volte inferiore rispetto al consumo necessario a trattare il dolore cronico da tumore e HIV/AIDS e quello acuto da incidenti [16]. D'altra parte anche i dati europei IMS del 2013, pur in un quadro di aumento generale in Europa del consumo di oppioidi (+9% rispetto al 2009), vedono comunque l'Italia tra i paesi con il più basso

utilizzo di analgesici oppioidi: 1,3 PTDs (Patient Treatment Days) a fronte del 9,1 della Danimarca, del 8,1 del Regno Unito o del 5,8 della Svezia, solo il Portogallo tra i principali paesi europei considerati, ha un livello più basso del nostro [17]. E' altresì noto che tra i paesi europei l'Italia è quello con il maggiore ricorso ai FANS (75% vs, ad esempio, 26 e 31% rispettivamente di UK e Francia) per il trattamento del dolore cronico, come dimostrato da uno studio basato su interviste a pazienti [18]. Un'analisi dei consumi di farmaci per il per il trattamento del dolore nella regione Veneto nel 2006 mostra come il ricorso agli oppioidi sia nettamente inferiore rispetto al consumo dei FANS non solo a livello territoriale (1,5 vs 18,0 DDD/1000 ab/die), come atteso, ma anche a livello ospedaliero (13,0 vs 51,6 DDD/100 giorni di degenza) [19]. D'altra parte la riluttanza alla prescrizione degli oppioidi da parte dei medici ospedalieri italiani viene confermata anche da una recente indagine sui dati del REgistro POLiterapie della Società Italiana di Medicina Interna (REPOSI). Lo studio [20] mostra come la prevalenza di pazienti anziani (≥ 65 anni) dimessi dall'Ospedale con una prescrizione di oppioidi è solo leggermente superiore a quella dei pazienti in ingresso, con un lieve incremento nell'ultimo dei tre periodi considerati: 5,8% vs 3,8% (anno 2008), 5,3% vs 3,6% (2010) e 6,6% vs 4,1% (2012). Gli autori fanno anche notare come la maggioranza delle prescrizioni riguardino codeina e tramadolo e che il 58% dei pazienti con dolore significativo vengono dimessi senza nessuna prescrizione di analgesici.

2. Discussione

I dati sopra analizzati non mostrano una tendenza in Italia ad un uso terapeutico eccessivo di oppioidi con conseguenti rischi di abuso e dipendenza. Al contrario emerge che in Italia non si risponde ancora, nonostante i cambiamenti legislativi, in maniera adeguata ai reali bisogni dei malati affetti da dolore. E permangono le vecchie barriere culturali che limitano l'accesso ai farmaci oppioidi. Secondo l'OMS una serie di ostacoli sono alla base della limitata disponibilità e accessibilità degli analgesici oppioidi, con notevoli differenze tra i diversi paesi [21]. Secondo Broekmans e coll. il sotto-utilizzo è più comune del sovra-utilizzo [22]. È importante rendersi conto che spesso molti ostacoli esistono simultaneamente o interagiscono fra loro, cosicché il problema del trattamento inadeguato può essere risolto solamente se tutte le barriere vengono rimosse. Di seguito vengono pre-

sentati tre diversi aspetti in merito alla prescrizione degli oppioidi con riferimento alla situazione italiana:

Atteggiamento legislativo e politico

La prescrizione degli analgesici oppioidi in Italia è stata resa in passato quanto mai complicata da normative che, per scoraggiarne l'abuso e l'utilizzo non terapeutico, di fatto hanno anche precluso un loro adeguato e appropriato utilizzo nei casi opportuni. Così nel corso degli anni, a partire dal 2001, sono state tolte rilevanti barriere legislative e politiche, come per esempio la possibilità di prescrizione sul ricettario del SSN, in alternativa al ricettario a ricalco, per rendere più facile la prescrizione da parte dei medici. Il cambiamento normativo ha anche portato alla commercializzazione di farmaci prima non presenti sul mercato italiano e ad ammissioni alla rimborsabilità. E' il caso, per esempio, del fentanil che, anche grazie alle sue varie formulazioni (orodispersibile, inalatoria, transdermica, iniettabile), è l'oppioide forte più utilizzato in Italia, o il caso dell'associazione paracetamolo/codeina il cui consumo è aumentato dopo il 2005, anno in cui è stata concessa la sua rimborsabilità da parte del SSN. I cambiamenti legislativi hanno senz'altro contribuito a determinare un trend di crescita nella prescrizione degli analgesici oppioidi, tuttavia i consumi, come visto in precedenza, sono rimasti ancora limitati in valori assoluti e tra i più bassi in Europa. Probabilmente non bastano le sole modifiche legislative per cambiare una mentalità ancora restia all'impiego degli oppioidi per uso antalgico.

Formazione degli operatori sanitari

Malgrado la disponibilità di linee-guida pubblicate da organizzazioni internazionali [10] gli operatori sanitari italiani, medici compresi, presentano carenze formative importanti per quanto riguarda la valutazione del dolore e l'impiego clinico appropriato degli analgesici oppioidi [23]. Come confermato anche da un'indagine promossa dalla Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia in collaborazione con la Commissione Nazionale del Ministero della Salute. Lo studio aveva lo scopo di valutare la gestione del dolore nella pratica clinica tra gli specialisti ortopedici italiani con particolare riferimento all'uso degli oppioidi a più di 2 anni dall'introduzione della Legge 38/2010 [24]. L'indagine è stata effettuata distribuendo un sondaggio online a 143 specialisti. In totale 101 (70%) ortopedici

hanno partecipato al sondaggio. Il 54,5% ha dichiarato di non utilizzare oppioidi per il trattamento del dolore severo osteo-articolare e di utilizzare, invece, con maggiore frequenza antinfiammatori non steroidei (25,7%), inibitori della COX-2 (10%) e paracetamolo (18,8%). Come principali ostacoli all'uso di oppioidi sono stati indicati: la paura di eventi avversi (61,4%), in particolare nausea / vomito e costipazione (51,5%) e la resistenza del paziente (29,7%). I medici che hanno mostrato un maggior timore verso gli effetti avversi, hanno manifestato anche una scarsa conoscenza delle strategie per una gestione efficace degli eventi oppioidi-correlati. Lo studio dimostra anche che la prima vera barriera all'appropriato trattamento del dolore è nella fase diagnostica. E' fondamentale una corretta valutazione del dolore per guidare le successive decisioni per la scelta dell'analgesico opportuno. E' importante che il dolore venga misurato adeguatamente, gli strumenti per farlo ci sono, ma sono poco conosciuti. Inoltre l'utilizzo dei FANS non è privo di effetti avversi importanti (gastrointestinali, cardiovascolari, renali ed epatici), soprattutto nel paziente anziano, e nel trattamento del dolore grave o da moderato a grave non sono raccomandati. Anche Bernardi e coll. sono giunti alle medesime conclusioni. In un'indagine finalizzata a valutare le conoscenze e le attitudini sul riconoscimento del dolore oncologico da parte degli infermieri hanno concluso che oltre il 50% degli infermieri sottovalutava il dolore dei pazienti, non lo trattava correttamente e aveva anche una auto-valutazione errata sulla propria conoscenza di gestione del dolore [25]. Un altro punto importante sono le conoscenze sul dosaggio clinico corretto degli oppioidi. Molti libri consigliano dei dosaggi iniziali relativamente alti e non descrivono come titolare la dose per affrontare adeguatamente il dolore; di conseguenza appare naturale un comportamento di abbandono all'uso di questi farmaci da parte del medico che vede il proprio paziente intollerante alla terapia [21]. Tuttavia esistono linee guida che propongono dosaggi appropriati. Nel 2012 l'OMS ne ha pubblicate alcune, per esempio, sul dolore persistente nel bambino, raccomandando dosaggi iniziali bassi e titolazione lenta [26]. E' importante, quindi, insistere con corsi di formazione e programmi formativi, per migliorare la conoscenza sull'uso degli oppioidi e delle nuove opzioni terapeutiche disponibili che procurano meno effetti avversi rispetto al passato e aumentare anche l'informazione rivolta al paziente per diminuire le paure e le barriere socio-culturali verso l'utilizzo di questi farmaci.

Atteggiamento cautelativo

Il timore di abuso, dipendenza e addiction sono tra i motivi principali per cui alcuni paesi, tra cui anche l'Italia, limitano l'accesso agli analgesici oppioidi. USA e Canada hanno tra i più alti livelli di prescrizione di oppioidi al mondo [27, 28], accompagnati, però, anche da gravi eventi avversi, quali misuso, abuso e dipendenza. Una ricerca statunitense ha utilizzato i dati del Researched Abuse, Diversion, and Addiction-Related Surveillance System per valutare l'impiego a scopi medici e non degli oppioidi. I farmaci considerati sono stati l'ossicodone, l'idrocodone, l'idromorfone, il fentanil, la morfina e il tramadolo. E' emerso che la prescrizione di oppioidi ha visto un aumento nel periodo 2002-2010 per poi assestarsi dal 2011 al 2013 e che la mortalità associata a questa classi di farmaci ha avuto un andamento quasi parallelo [27]. Weisberg e coll. hanno recentemente messo a confronto due sistemi di prescrizione degli analgesici oppioidi: quello statunitense e quello inglese [29]. Il confronto tra questi due paesi sottolinea importanti caratteristiche dei sistemi di prescrizione, di cultura, e di salute che possono essere permissive o protettive per lo sviluppo di una crisi di salute pubblica. Negli ultimi anni si è registrata nel Regno Unito una tendenza simile a quella americana nell'aumento del consumo di oppioidi, sebbene a livelli inferiori, ma senza un incremento segnalato di uso improprio o di decessi. Secondo gli autori il sistema inglese ha messo in atto una serie di misure (quali linee guida, tavole rotonde, training, monitoraggio, ricerca) finalizzate ad una prescrizione equilibrata degli oppioidi. In particolare sono stati rilevanti anche gli interventi sul controllo dell'abuso da benzodiazepine, spesso associato a quello di oppioidi, e sull'uso di metadone, utilizzato per ridurre l'assuefazione nella terapia sostitutiva della dipendenza da stupefacenti. La situazione inglese è un chiaro esempio di come possa essere gestita, anche a livello italiano, una buona ed accurata prescrizione di analgesici oppioidi senza incorrere in fenomeni rischiosi di abuso, dipendenza o addiction. E' importante, infatti, raggiungere un giusto equilibrio, ricorrendo a prescrizioni appropriate senza limitare o abusare troppo l'accesso a questi farmaci, ritenuti indispensabili nella cura del dolore e nel fine vita. E' fondamentale, quindi, creare una cultura condivisa tra i professionisti coinvolti nella gestione del malato oncologico e del dolore in generale. La speranza è che le diverse iniziative realizzate contribuiscano ad innalzare la soglia di attenzione degli operatori verso l'uso dei farmaci oppioidi, in particolar modo verso la cura del dolore severo

dei malati terminali, un campo in cui il nostro Paese registra ancora un pesante ritardo. Questo aumento di prescrizioni deve, ovviamente, avvenire seguendo le raccomandazioni pubblicate in letteratura per prevenire l'epidemia di abuso prescrittivo evidenziato in altri paesi, in particolare negli USA [30].

Conflitto d'interessi

Il prof. Roberto Leone è componente del Segretariato di supporto all'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA e della Commissione Tecnica Regionale sui Farmaci della Regione Veneto.

Bibliografia

1. International Association for the Study of Pain (1994). Available from: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy> Accessed by March 4 2015.
2. Brennan, F.; Carr, D.B.; Cousins, M. Pain management: a fundamental human right. *Anesth. Analg.* 2007, 105, 205-221.
3. Brennan, F. Palliative care as an international human right. *J. Pain Symptom Manage.* 2007, 33, 494-499.
4. World Health Organization (1996). *Cancer Pain Relief*. Geneva. Available from <http://whqlibdoc.who.int/publications/9241544821.pdf> Accessed by February 23 2015
5. Hanks, G.W.; Conno, F.; Cherny, N.; Hanna, M.; Kalso, E.; McQuay, H.J.; Mercadante, S.; Meynadier, J.; Poulain, P.; Ripamonti, C.; Radbruch, L.; Casas, J.R.; Sawe, J.; Twycross, R.G.; Ventafridda, V.; Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br. J. Cancer* 2001, 84, 587-593.
6. Wiffen, P.J.; McQuay, H.J. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007, 17, CD003868.
7. Stewart, B.W.; Wild, C.P. *World Cancer Report 2014*. Geneva: IARC.
8. Owen, J.E.; Klapow, J.C.; Casebeer, L. Evaluating the relationship between pain presentation and health-related quality of life in outpatients with metastatic and recurrent neoplastic disease. *Qual. Life Res.* 2001, 9, 855-863.
9. Portenoy, R.K.; Miransky, J.; Thaler, H.T.; Hornung, J.; Bianchi, C.; Cibas-Kong, I.; Feldhamer, E.; Lewis, F.; Matamoros, I.; Sugar, M.Z. Pain in ambulatory patients with lung and colon cancer. Prevalence, characteristics,

- and effect. *Cancer* 1992, 70, 1616-1624.
10. World Health Organization (2011). Ensuring Balance in National policies on controlled substances. Guidance for availability and accessibility of controlled medicines. Available from http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/GLs_Ens_Balance_NOCP_Col_EN_sanend.pdf Accessed by April 2 2015.
 11. AIFA (2013). Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2013. Available from <http://www.agenziafarmaco.gov.it> Accessed by March 19 2015.
 12. AIFA (2010). Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2010. Available from <http://www.agenziafarmaco.gov.it> Accessed by March 19 2015.
 13. Rocchi, F.; Neri, A.; Addis, A. Il consumo dei farmaci oppiacei in Italia e in Europa. *Quaderni di Farmacoconomia* 2007, 2, 7-13.
 14. Cherny, N.I.; Baselga, J.; de Conno, F.; Radbruch, L. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: a report from the ESMO/EAPC Opioid Policy Initiative. *Ann. Oncol.* 2010, 21, 615-626.
 15. Bandieri, E.; Chiarolanza, A.; Luppi, M.; Magrini, N.; Marata, A.M.; Ripamonti, C. Prescription of opioids in Italy: everything, but the morphine. *Ann. Oncol.* 2009, 20, 961-970.
 16. Seya, M.J.; Gelders, S.; Achara, O.U.; Milani, B.; Scholten, W.K. A first comparison between the consumption of and the need for opioid analgesics at country, regional, and global levels. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2011, 25, 6-18.
 17. Filippini, M. (2014). Presentazione al World Medicine Park, Minorca: 7-11 May 2014. Available from <http://marcofilippini.it/minorca-medicine-park-cresce-consumo-oppioidi-in-italia-era/> Accessed by April 8 2015.
 18. Breivik, H.; Collett, B.; Ventafridda, V.; Cohen, R.; Gallacher, D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur. J. Pain* 2006, 10, 287-333.
 19. Amadei, S.; Bonetti, M.; Font, M.; Pedrini, A.; Saugo, M.; Visentin, M.; Visentin, V. Farmaci per il trattamento del dolore: l'uso nella Regione Veneto. *Dialogo sui Farmaci* 2008, 3, 108-112.

20. Marengoni, A.; Nobili, A.; Corli, O.; Djade C.D.; Bertoni, D.; Tettamanti, M.; Pasina, L.; Corrao, S.; Salerno, F.; Marcucci, M.; Mannucci, P.M.; RE-POSI investigators. The stigma of low opioid prescription in the hospitalized multimorbid elderly in Italy. *Intern. Emerg. Med.* 2015; 10, 305-313.
21. Scholten, W. (2013). Access to opioid analgesics: essential for quality cancer care. Available from <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20982en/s20982en.pdf> Accessed April 13 2015.
22. Broekmans, S.; Dobbels, F.; Milisen, K.; Morlion, B.; Vanderschueren, S. Medication adherence in patients with chronic non-malignant pain: is there a problem? *Eur. J. Pain.* 2009, 13, 115-123.
23. Visentin, M.; Trentin, L.; de Marco, R.; Zanolin, E. Knowledge and attitudes of Italian medical staff towards the approach and treatment of patients in pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2001, 22, 925-930.
24. Fanelli, G.; Cherubino, P.; Compagnone, C. Opioid use for chronic pain management in Italy: results from the Orthopedic Instant Pain Survey Project. *Orthop. Rev.* 2014, 6, 5309.
25. Bernardi, M.; Catania, G.; Lambert, A.; Tridello, G.; Luzzani, M. Knowledge and attitudes about cancer pain management: a national survey of Italian oncology nurses. *Eur J. Oncol. Nurs.* 2007, 11, 272-279.
26. Scholten, W.; Paediatric morphine dosages. *WHO Drug Info* 2012, 26, 278-281. Available from <http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/26-3.pdf> Accessed by April 20 2015.
27. Dart, R.C.; Surratt, H.L.; Cicero, T.J.; Parrino, M.W.; Severtson, S.G.; Bucher-Bartelson, B.; Green, J.L. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 241-248.
28. Dhalla, I.A.; Mamdani, M.M.; Sivilotti, M.L.; Kopp, A.; Qureshi, O.; Juurlink, D.N. Prescribing of opioid analgesics and related mortality before and after the introduction of long-acting oxycodone. *C.M.A.J.* 2009, 181
29. Weisberg, D.F.; Becker, W.C.; Fiellin, D.A.; Stannard, C. Prescription opioid misuse in the United States and the United Kingdom: cautionary lessons. *Int. J. Drug Policy* 2014, 25, 1124-1130.
30. Manchikanti, L.; Helm II, S.; Fellows, B.; Janata, J.W.; Pampati, V.; Grider,

J.S.; Boswell, M.V. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician* 2012, 15, ES9-ES38.

Farmacologiche adiuvanti nel dolore cronico

Cristiano Chiamulera¹

La Drug Enforcement Administration (DEA) invia periodicamente dei comunicati stampa sulle operazioni anti-criminalità legate alle sostanze illecite negli USA: sequestri di metamfetamina, scoperta di depositi di cocaina, arresti di noti ricercati, ecc. Il 18 marzo 2015 è arrivato un press release, apparentemente meno drammatico e ‘pesante’ dei soliti comunicati, riferito ad un farmaco, il fentanile. Il titolo, tuttavia, era decisamente allarmante: “La DEA lancia l’allarme nazionale su fentanile come minaccia alla pubblica salute e sicurezza”. Ed il testo descriveva aumento di sequestri, di ricoveri e di casi d’abuso di fentanile e di analoghi sintetici. In genere, negli ultimi anni, le operazioni anti-crimine generano dei numeri che in qualche modo sono considerati dei ‘preliminary data’ segnalanti un problema crescente (anche se però non sempre applicando i criteri metodologici dell’epidemiologia). Allarmanti o no, questi dati forniscono degli indici fenomenologici che comunque possono essere utili per richiamare l’attenzione degli operatori, sia coloro che ne gestiscono l’uso terapeutico sia quelli che curano l’intervento nei casi di uso improprio. L’aumentata diffusione degli analgesici oppioidi, detti anche painkillers, per uso non medicinale (o meglio, per un non corretto uso medicinale) è in costante aumento. Dal punto di vista dei meccanismi neurobiologici, l’origine del problema painkillers risiede in due proprietà farmacologiche degli analgesici oppioidi: le proprietà di rinforzo (ovvero la capacità di indurre dipendenza comportamentale) e la tolleranza (ovvero la graduale riduzione della capacità di indurre l’effetto terapeutico). Entrambe sono espressione di un neuroadattamento dovuto all’esposizione alla sostanza ed al suo uso ripetuto. Queste proprietà sono mediate da meccanismi diversi, ma non indipendenti uno dall’altro, contribuenti entrambi a mantenerne il comportamento d’abuso. Nonostante entrambe le proprietà sono fattori necessari per l’instaurarsi della dipendenza, sono tuttavia solo il nucleo attorno al quale si stratifica l’insieme di aspetti individuali e ambientali, formando così il quadro complesso che definiamo ‘problema da painkiller’.

¹ Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Sezione di Farmacologia, Università degli Studi di Verona

In questo breve capitolo illustreremo i meccanismi neurobiologici alla base sia delle proprietà di rinforzo sia di tolleranza come principali conseguenze avverse conseguenza di una non adeguata assunzione ed uso della sostanza. Fondamentale è considerare l'inquadramento di queste proprietà nel modello paradigmatico del neuroadattamento, una struttura concettuale che a partire dalle cellule, passando per circuiti neuronali e processi psicologici, sta permettendo un'interpretazione innovativa dei complessi fenomeni legati alla dipendenza (Chiamulera et al, 2014).

1. Il modello paradigmatico del neuroadattamento

Tra tutti i sistemi, il Sistema Nervoso Centrale (SNC) è quello che presenta il più alto grado d'adattamento. La neuroplasticità si manifesta sottoforma di modifiche strutturali e funzionali a livello molecolare, cellulare e dei circuiti neuronali. Permette lo sviluppo morfologico e funzionale del sistema nervoso e, nell'età adulta, l'apprendimento, la memoria, la capacità di recupero. Anche la ripetuta stimolazione farmacologica a livello recettoriale, e le conseguenti risposte cellulari e sistemiche, può fungere da stimolo inducente l'adattamento. La lunga durata delle forme di tossicodipendenza suggerisce che essa coinvolga processi di neuro-adattamento nel cervello. Quindi, per comprendere e trattare la tossicodipendenza è importante conoscere come le sostanze d'abuso inducano modifiche persistenti nel cervello. Il neurone riceve stimoli afferenti tramite la trasmissione neurochimica (neurotrasmettitori endogeni), oppure tramite sostanze esogene che arrivano dal circolo sanguigno (come le sostanze d'abuso). La risposta biologica s'innescava quando il legame recettoriale e la trasduzione del segnale portano ad una cascata di eventi. Quando lo stimolo, cioè i ligandi neuro-trasmettitoriali o farmacologici, si presentano in modo anomalo, si può indurre neuroplasticità sinaptica. Questi modi anomali possono essere, i), minore o maggiore concentrazione del ligando, ii), minore o maggiore durata temporale della presenza del ligando a livello sinaptico, iii), aumentata frequenza di stimolazione, per es. per trattamenti ripetuti nel tempo. Queste anomalie inducono delle risposte adattative acute o croniche. Mentre le prime rientrano nelle caratteristiche fenotipiche di recettori ed enzimi (per es. la rapida desensibilizzazione di recettori a canale ionico), le seconde sono caratterizzate da risposte biologiche modificate che si possono protrarre nel tempo. Le risposte neuroadattative all'esposizione cronica

alle sostanze d'abuso possono avvenire a livello di, i), conformazione e stato d'attivazione recettoriale, ii), cascata dei secondi messaggeri e dei livelli di calcio intracellulare, iii), protein-chinasi, ed infine, iv), a livello di fattori di trascrizione e regolazione dell'espressione genica. L'alterata espressione di questi geni porta alla modifica della funzionalità del neurone, dei corrispondenti circuiti neuronali e relativi processi psico-comportamentali. I fenomeni dovuti all'esposizione cronica ai farmaci sono la tolleranza e la sensibilizzazione (o tolleranza inversa). La tolleranza è quell'insieme di fenomeni ascrivibili alla riduzione o perdita della risposta biologica indotta dal farmaco. La tolleranza ad un farmaco corrisponde alla graduale perdita dell'efficacia terapeutica dopo somministrazioni ripetute, ma che si può tuttavia ristabilire aumentandone il dosaggio. Il problema principale della tolleranza farmacologica è che non è necessariamente presente per tutti gli effetti biologici indotti dal singolo farmaco. Può talvolta non instaurarsi per alcuni effetti indesiderati o tossici. L'aumento della dose per contrastare l'insorgenza della tolleranza può quindi comportare il raggiungimento di livelli plasmatici in grado di indurre altri effetti, quelli che non vanno incontro a tolleranza e che possono essere indesiderati, tossici o addirittura letali. A livello funzionale, essendo la tolleranza la conseguenza di una stimolazione farmacologica protratta, viene concettualizzata come una risposta adattativa uguale e contraria messa in atto dall'organismo. La sensibilizzazione è stata per molto tempo definita come tolleranza inversa, ovvero come aumentata risposta biologica al trattamento cronico con una sostanza. La concettualizzazione del fenomeno della sensibilizzazione non è intuitiva, in quanto si suppone che l'organismo metta in atto risposte adattative contrarie all'azione del farmaco, e non additive o sinergiche. Mentre la tolleranza è un meccanismo adattativo di tipo 'difensivo', la sensibilizzazione sposta la regolazione della risposta biologica verso una forma allostatica di 'ipersensibilità'. La sensibilizzazione è un fenomeno che solo negli ultimi anni è stato proposto come una delle caratteristiche principali della dipendenza psicologica alle sostanze d'abuso, in particolar modo agli psicostimolanti. E' importante sottolineare come la sensibilizzazione sia una forma di adattamento allostatico che si instaura e si mantiene come una forma di memoria, cellulare e sistemica, che può essere 'richiamata' anche dopo molto tempo. La risposta di sensibilizzazione si manifesta quindi come una risposta farmacologica che si può ottenere con dosaggi bassi, gli stessi che originariamente, prima dell'esposizione protratta, non

avrebbero indotto alcun effetto farmacologico. Già più di vent'anni fa, Robinson e Berridge con la loro provocatoria teoria della Incentive-sensitization del craving da sostanze (1993) – ora entrata a pieno diritto tra le principali teorie della tossicodipendenza – portarono evidenze che la sensibilizzazione agli effetti rinforzanti degli oppioidi era comunemente osservabile anche nei dipendenti da morfina, in particolar modo se la sostanza viene assunta con un pattern di somministrazione intermittente. Questo pone sotto un comune denominatore il meccanismo del neuroadattamento, dove rinforzo, tolleranza e sensibilizzazione possono coesistere nell'abusatore da analgesici oppioidi anche se non legati da comuni meccanismi.

2. Il sistema degli oppioidi endogeni

Gli oppioidi endogeni sono un gruppo di neuromediatori che agiscono come ligandi dei recettori che portano appunto lo stesso nome. Sono tre famiglie principali di peptidi: le endorfine, i pentapeptidi Met-enkefalina e Leu-enkefalina, e la dinorfina. Gli oppioidi endogeni sono rilasciati in situazioni di risposte fisiologiche a forti stimoli dolorifici o di protratta attività fisica, parto, fratture, ecc. Sono anche rilasciati nel cervello in risposta a stimoli ansiogeni e dolorifici, fornendo una sedazione ed un effetto analgesico fisiologico che permettono l'adattamento a situazioni stressanti e dolorose (come per esempio durante il parto).

I recettori degli oppioidi endogeni sono presenti nel SNC ed anche nei tessuti periferici. Questi recettori sono stimolati dai peptidi endogeni con livelli diversi di affinità. Il nome dei recettori degli oppioidi è stato dato in base alla lettera greca dei loro agonisti prototipi.

- Mu (μ) (chiamati OP3 o MOR, agonista morfina, maggiore affinità di endorfina > encefaline > dinorfina). I recettori MOR si trovano principalmente nel tronco cerebrale e nel talamo mediale. I recettori MOR sono responsabili per analgesia sovraspinale, depressione respiratoria, euforia, sedazione, riduzione della motilità gastrointestinale e dipendenza fisica. I sottotipi includono MOR1 e MOR2, con MOR1 relativi all'analgesia, euforia, e sedazione, mentre MOR2 è legato a depressione respiratoria, prurito, secrezione di prolattina, dipendenza, anoressia e sedazione.
- Kappa (κ) (conosciuti come OP2 o KOR, agonista chetociclazocina, maggiore affinità di encefaline > endorfina e dinorfina). I recettori KOR si trovano nelle aree limbiche, diencefalo, tronco encefalico e nel midollo spinale

e sono responsabili per analgesia spinale, sedazione, dispnea, dipendenza, disforia e depressione respiratoria.

- **Delta (δ)** (chiamati anche OP1 e DOR, agonista delta-alanina-delta-leucina-enkefalina, maggiore affinità di dinorfina \gg endorfine e enkefaline). I recettori DOR si trovano principalmente nel cervello.

Tutti i recettori degli oppioidi endogeni sono legati alla proteina G. La loro attivazione porta alla chiusura dei canali del calcio voltaggio dipendenti a livello presinaptico, ovvero sulle terminazioni assoniche, e quindi inibiscono i processi di rilascio dei neurotrasmettitori. A livello post-sinaptico attivano i canali del potassio, iper-polarizzando la membrana e contribuendo quindi alla generazione di potenziali inibitori postsinaptici. Questo generale effetto inibitorio è alla base dell'azione deprimente del SNC e dell'azione analgesica, principalmente mediate dai recettori MOR, anche se sia i KOR ed i DOR sono coinvolti. Per esempio alcuni agonisti dei DOR e KOR (per es. nalbufina e butorfanolo) possiedono azione analgesica. L'attivazione dei recettori per gli oppioidi attivano la fosforilazione proteica attraverso l'inibizione di adenosin-monofosfato ciclico (cAMP) che funge da secondo messaggero all'interno della cellula causando l'attivazione delle proteine chinasi (effetti a breve termine) e proteine che regolano la trascrizione genica (effetti a lungo termine).

3. Gli oppioidi

Ci sono quattro classi chimiche di oppioidi:

1. **Fenantreni:** oppioidi prototipici. La presenza di un 6-idrossile nella struttura chimica è associato ad una maggiore incidenza di nausea e allucinazioni. Ad esempio, morfina e codeina (entrambi con 6 gruppi idrossile) sono associati a più nausea di quella indotta da idromorfone e ossicodone (che non hanno gruppi 6-idrossile). Gli oppioidi in questo gruppo sono morfina, codeina, idromorfone, levorfanolo, ossicodone, idrocodone, ossimorfone, buprenorfina, nalbufina, e butorfanolo.
2. **Benzomorfan:** pentazocina. Si tratta di un agonista/antagonista con un'alta incidenza di disforia.
3. **Fenilpiperidine:** comprendono fentanile, alfentanil, sufentanil, e meperidina. Il fentanile ha la più alta affinità per il recettore MOR.
4. **Difenileptani:** propossifene e metadone.

Il tramadolo, che non rientra nelle classi oppioidi standard, è un analgesico unico e un oppioide atipico. E' un analogo 4-fenil-piperidina di codeina, con parziale attività agonista MOR. Gli oppioidi, si legano ai recettori degli oppioidi endogeni esercitando, in modo più potente ed efficaci, effetti analgesici, sedativi, e ad alte dosi ipnotici. Inducono una sensazione di piacere (rush), con intensità correlata alla quantità e rapidità con cui entrano nel cervello. Il rush è usualmente accompagnato da sensazione di calore cutaneo, bocca asciutta, senso di peso alle estremità. La sedazione e l'ipnosi può durare per molte ore, ma con durate variabili, da breve 1-2 ore con il fentanile, a più lunga 4-6 ore con idromorfone ed altri. A dosi maggiori inducono nausea, vomito, forte prurito e funzione cardiaca rallentata. L'intossicazione può portare a coma e morte per inibizione del centro del respiro, l'area del cervello deputata al controllo involontario del respiro. I farmaci oppioidi alterano il sistema oppioideergico endogeno innescando una serie di compensazioni da parte dell'organismo. Queste diventano evidenti durante l'astinenza come fenomeni opposti a quelli indotti dagli oppioidi: eccitazione generale, contrazioni a livello gastrointestinale, spasmi, sudorazione. La crisi d'astinenza può manifestarsi dopo poche ore dall'ultima assunzione della droga e presenta irrequietezza, dolore muscolare e osseo, insonnia, diarrea, vomito, vampate di freddo, "pelle d'oca", e movimenti delle gambe. Il picco dei sintomi avviene tra 24 e 48 ore dopo l'ultima dose, spariscono dopo circa una settimana. Non è mai fatale a soggetti adulti altrimenti sani, ma può causare la morte di un feto. Questa sintomatologia caratterizza la crisi d'astinenza da oppioidi, ben conosciuta ed utilizzata per lungo tempo come criterio per la definizione di dipendenza da droghe. In seguito si è concordato che la presenza di una crisi d'astinenza è un criterio per definire la dipendenza fisica, ma che quest'ultima di per sé non è sufficiente a spiegare la dipendenza psicologica che porta alla tossicodipendenza ed alle ricadute frequenti.

4. Meccanismo del rinforzo da oppioidi

La capacità di indurre e mantenere dipendenza psicologica è una proprietà farmacologica, corrispondente a specifici meccanismi neurochimici ed a comportamenti correlati. E' la capacità intrinseca delle sostanze d'abuso d'aumentare la probabilità che si ripeta il comportamento che porta alla assunzione della sostanza stessa ed alla comparsa dei suoi effetti piacevoli, ovvero rinforzanti. Il processo

alla base è il condizionamento operante, ovvero il processo d'apprendimento che garantisce la ripetizione di quei comportamenti che portano al conseguimento di piaceri naturali, come il corteggiamento, l'approccio, la ricerca del cibo e dei liquidi. Quindi le sostanze d'abuso che agiscono da rinforzo utilizzano dei meccanismi fisiologici alla base dei comportamenti motivati. La differenza risiede nel fatto che mentre i rinforzi naturali lo fanno agendo su meccanismi cerebrali in modo fisiologico, le sostanze d'abuso inducono invece effetti così potenti da indurre neuroadattamento quando l'esposizione è cronica. E' stata infatti identificata nel cervello una via neuroanatomica dove tutte le sostanze rinforzanti agiscono aumentando il rilascio del principale neurotrasmettitore, la dopamina. Neuroni dopaminergici presenti nell'area del mesencefalo chiamata area del tegmento ventrale (VTA) proiettano i propri assoni in un'area nel corpo striato ventrale detta nucleus accumbens (NAcc) ed in corteccia prefrontale. L'aumentata frequenza di scarica di potenziali d'azione dei corpi neuronali nella VTA, portano alla liberazione di dopamina nelle aree anatomiche bersaglio. Questo sistema neuroanatomico è anche chiamato 'vie del piacere' o - più correttamente dal punto di vista neuroanatomico e neurochimico - vie mesocorticolimbiche dopaminergiche. I recettori MOR sono presenti nella VTA. Qui, a livello dei neuroni GABAergici, inibiscono il rilascio di GABA a livello dei corpi neuronali dopaminergici per ridotto influsso di calcio tramite i canali del calcio voltaggio-dipendenti. Questa inibizione-dell'inibitore, porta ad una maggiore attività di scarica dei neuroni dopaminergici della VTA, con aumentato rilascio di dopamina a livello del nucleus accumbens. I recettori MOR sono comunque presenti anche a livello dei corpi cellulari dei neuroni GABAergici, dove attivano l'efflusso di potassio, e quindi causano iper-polarizzazione e ridotta eccitabilità del neurone inibitorio GABAergico, contribuendo quindi ulteriormente ad una generale disinibizione della VTA. Dal punto di vista quantitativo, i livelli sinaptici di dopamina diventano più alti e rimangono più a lungo a quelle concentrazioni che sono in grado di stimolare i recettori dopaminergici nel NAcc e nella corteccia prefrontale (Fields & Margolis, 2014). Questa anormale risposta neurochimica indotta dagli oppioidi spiega il forte effetto rinforzante e, dopo trattamenti ripetuti, il conseguente adattamento. Questi fenomeni coinvolgono anche altre strutture neuroanatomiche coinvolte nella regolazione delle vie mesocorticolimbiche, come l'amigdala, l'ippocampo e la corteccia cerebrale. La dipendenza da oppioidi viene così a svilupparsi non

più come una modifica dei processi motivazionali, ma anche affettivi (la valenza emozionale dei rinforzi secondari) e cognitivi (il riconoscere le situazioni e gli stimoli secondari associati agli oppioidi). Il coinvolgimento graduale di tutte queste dimensioni psicologiche nell'adattamento della risposta agli oppioidi porta quindi ad un disturbo multidimensionale, complesso e persistente. I meccanismi neurochimici modificati dagli oppioidi ed il loro neuroadattamento suggeriscono la formazione di una sorta di memoria degli effetti piacevoli della sostanza (da ricercare) e di quelli spiacevoli dell'astinenza (da evitare). Una volta che il segnale di dopamina segnala in modo efficiente ad imparare un comportamento motivato, e questo si è stabilizzato nella memoria, il rilascio di dopamina non è più necessario per rinforzare il comportamento d'assunzione della sostanza ma continua invece a segnalare la presenza degli stimoli associati ad essa - i rinforzi secondari. I meccanismi dopaminergici sono quindi ancora attivabili in assenza dell'oppioide, in quelle situazioni e stimoli che diventano determinanti della ricaduta al comportamento di ricerca della sostanza stessa.

5. I meccanismi alla base della tolleranza da oppioidi

Come molti recettori legati alle proteine G, la stimolazione dei recettori degli oppioidi con un agonista porta a tolleranza acuta, o desensitizzazione, che consiste nella fosforilazione del recettore ad opera di protein-chinasi come la PK-C. Questa fosforilazione porta all'endocitosi del recettore, ovvero alla sua internalizzazione e rimozione dalla membrana. Questo è un meccanismo di tolleranza acuta: si riduce il numero di recettori in membrana, l'effetto scompare e quindi si definisce il fenomeno desensitizzazione (Allouche et al., 2014). Interessante è evidenziare che non sempre tutti i recettori vanno egualmente incontro al processo di internalizzazione, come per esempio notato non avvenire con la morfina. Pare dipendere dal tipo di agonista: agonisti a bassa efficacia inducono attivazione ma non internalizzazione, altri la inducono rapidamente. Quindi, alcuni oppioidi inducono una risposta che non si desensitizza rapidamente, mantenendo un numero adeguato di recettori in membrana. Il problema è capire cosa succede quando, all'opposto, il recettore viene internalizzato. L'endocitosi in genere presenta due conseguenze: il recettore viene degradato oppure viene defosforilato (viene rimossa la fosforilazione che lo aveva inattivato) ed è pronto per essere nuovamente traslocato in membrana, legare l'agonista ligando ed essere attivabile.

Riassumendo, gli analgesici che non inducono internalizzazione del recettore – ovvero il processo di tolleranza acuta – tenderanno ad indurre tolleranza cronica con l'uso ripetuto. Al contrario, gli agonisti oppioidi che inducono internalizzazione e tolleranza acuta esercitano una rapida risensitizzazione del recettore (Figura 1):

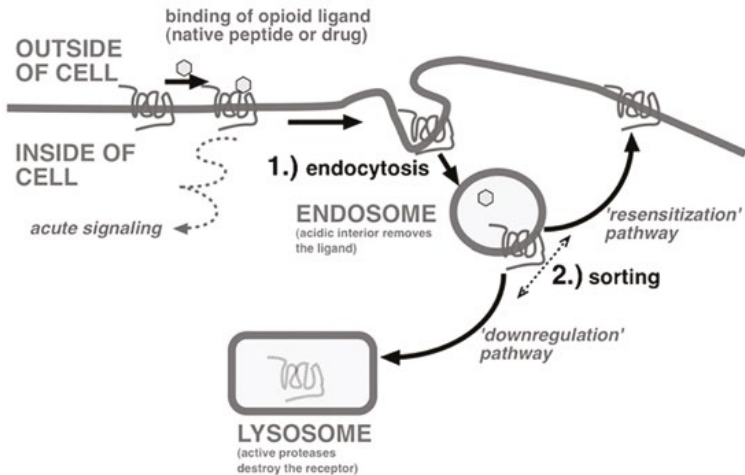


Fig. 1. Simplified model depicting opioid receptor endocytosis and sorting.

Figura 1. Il legame dell'agonista oppioide, dopo l'attivazione in acuto, può essere seguita da un processo di endocitosi, ovvero di internalizzazione del recettore. Il destino di questo può poi essere la degradazione in lisosomi, oppure la traslocazione in membrana del recettore defosforilato (risensitizzato) e nuovamente disponibile a legare l'agonista ed essere attivato. Tratta da: Von Zastrow, M. (2010). Regulation of opioid receptors by endocytic membrane traffic: Mechanisms and translational implications. Drug and Alcohol Dependence, 108(3), 166–171.

L'adattamento cronico dovuto all'esposizione agli analgesici oppioidi è l'aumentata attivazione del cAMP e dei fattori Fos e CREB a valle di cAMP, e che regolano l'espressione di numerosi geni. Questo tipo di tolleranza cronica implica una super-attivazione di molte proteine regolatrici che sono coinvolte nella trasduzione del segnale di attivazione dei recettori degli oppioidi endogeni. E' stato ormai confermato da numerosi studi che gli agonisti oppioidi che non inducono internalizzazione possono maggiormente indurre fenomeni che portano alla tolleranza

cronica, ovvero la tolleranza mediata da cAMP e che si ripercuote in modificata espressione genica. Questo fenomeno è detto RAVE (relative agonist versus endocytosis). Le sostanze che attivano il recettore ma non ne riducono il numero in membrana, avranno una maggiore probabilità di indurre tolleranza cronica, al contrario di quelle sostanze come il fentanile che invece rapidamente inducono l'endocitosi e che quindi altrettanto rapidamente rendono nuovamente disponibile il recettore in membrana per mediare l'effetto dell'agonista. Un fenomeno importante è quello della tolleranza crociata: la tolleranza alla morfina si può osservare anche per un altro analgesico oppioide. Il fenomeno è correlato all'affinità per il recettore MOR, e non è limitato all'analgesia, ma anche alla sedazione, all'euforia ed agli effetti respiratori. Il fenomeno può tuttavia essere incompleto. L'associazione con altri analgesici ad azione non oppioide (l'approccio detto del riaccoppiamento), come la ketamina, si è visto prevenire o regredire la tolleranza da oppioidi, presumibilmente aumentando il riciclo del recettore MOR in membrana. Altre evidenze dalla ricerca di base suggeriscono di abbinare antagonisti dei recettori DOR alla morfina per prevenire la tolleranza.

6. Conclusioni

Quelle che abbiamo visto qui illustrate sono proprietà farmacologiche degli analgesici oppioidi inevitabilmente presenti nel corso del loro uso terapeutico. Bisogna quindi ammettere che nel campo della ricerca farmacologica non si è ancora riusciti a sviluppare un analgesico di maggiore o eguale efficacia ma privo di tolleranza e proprietà di rinforzo. Questa 'sconfitta' della farmacologia non è però una 'resa', e la ricerca si è diretta allo studio delle modalità con cui si instaura il neuroadattamento alla base del rinforzo e della tolleranza. In sintesi, le vie sono quelle di moderare se non addirittura deviare le cascate di eventi adattativi che portano a tolleranza e dipendenza. In questo ambito, le associazioni sono una strada promettente e già in fase di (cauta) applicazione terapeutica. Un'altra importante linea di ricerca è quella di bloccare i processi che inducono tolleranza cronica agendo a livello dei meccanismi che ruotano attorno alla regolazione della trascrizione di geni, ed ai meccanismi di epigenetica. Infine, è importante ricordare – 'a valle' dell'instaurarsi del neuroadattamento – quegli interventi di tipo psicoterapeutico che sono in grado di riattivare e modificare processi neurobiologici alla base della 'memoria della sostanza. Questi sviluppi apparentemente

provocatori di ‘manipolazione delle memorie’ sono in realtà in grado di modificare processi già stabilizzati ed apparentemente non modificabili (Cibin et al, 2014). La ricerca di base, abbinata alla ricerca nella pratica clinica, si sta concentrando nell’investigare questi nuovi meccanismi di neuroadattamento da analgesici oppioidi per implementarne l’efficienza nel trattamento, efficienza che non è solo efficacia e tolleranza ma dipende anche dalla maneggevolezza d’uso in ambito terapeutico ed alla limitazione delle proprietà di rinforzo e tolleranza.

Conflitto di interessi

Nessun conflitto di interessi da dichiarare relativo al presente contributo.

Bibliografia

1. Chiamulera C, Hinnenthal I, Auber A, Cibin M. Reconsolidation of maladaptive memories as a therapeutic target: pre-clinical data and clinical approaches, *Front. Psychiatry* 2014 | doi: 10.3389/fpsy.2014.00107
2. Fields HL, Margolis EB. Understanding opioid reward. *Trends Neurosci.* 2015 Jan 28. pii: S0166-2236(15)00003-X.
3. Allouche S, Noble F, Marie N. Opioid receptor desensitization: mechanisms and its link to tolerance. *Front. Pharmacol.* 2014 18;5:280.
4. Von Zastrow, M. (2010). Regulation of opioid receptors by endocytic membrane traffic: Mechanisms and translational implications. *Drug and Alcohol Dependence*, 108(3), 166–171.
5. Robinson, TE, Berridge, K.C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18, 247-291.

Il metadone: una voce fuori dal coro

Felice nava¹, Greta Pozzetti¹, Gloria Scarabello¹

Il metadone (MTD) riconosce due principali usi terapeutici, che sono il trattamento della dipendenza da oppiacei e del dolore. Il MTD è il trattamento di elezione per i pazienti dipendenti da eroina in quanto ha dimostrato efficacemente di ridurre l'attività criminale, le infezioni e le morti per overdose¹⁻³. Per quanto riguarda l'uso del MTD per il trattamento del dolore, quest'ultimo si è diffuso soprattutto per il management del dolore cronico, specie nei pazienti intolleranti o non responsivi ad altre terapie antidolorifiche oppiacee^{4,5}. L'incremento dell'uso del MTD in questi ultimi anni, soprattutto come antidolorifico, ha determinato, specie negli Stati Uniti, un aumento delle morti per overdose. Basta pensare che fra il 1999 ed il 2014 le morti attribuite all'uso MTD sono aumentate del 390%⁶, un effetto dovuto all'incremento del suo uso, soprattutto come antidolorifico, ed al fenomeno della diversione, cioè all'uso del farmaco per scopi non terapeutici⁶. Gli studi al riguardo hanno, però, dimostrato come il fenomeno del misuso nei due contesti terapeutici è molto differente. Nel caso del trattamento della dipendenza da oppiacei il fenomeno del misuso coinvolge soprattutto giovani policonsumatori⁷, spesso portatori di un tratto di personalità di cluster B⁸, mentre nel caso del trattamento del dolore soggetti anziani con gravi patologie ed assuntori di una polifarmacoterapia⁵. D'altro canto anche i dosaggi impiegati sono completamente differenti nei due contesti clinici, così come anche i livelli potenziali di tossicità. In questo capitolo presenteremo il ruolo e le caratteristiche peculiari del MTD come farmaco oppiaceo per il trattamento della dipendenza e del dolore cronico.

1. Breve farmacologia del metadone

Il MTD è un agonista dei recettori mu degli oppioidi con proprietà di antagonista dei recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutammato e di inibitore del reuptake delle monoamine. Il MTD, a seguito della sua somministrazione orale, compare già dopo 30 minuti dalla sua ingestione, presentando una biodi-

¹U.O. Sanità Penitenziaria, Azienda ULSS 16 Padova

sponibilità del 70-90%. A seguito della sua somministrazione orale, il MTD è rilevabile dopo 30 minuti dalla sua ingestione. I picchi plasmatici del farmaco compaiono, invece, dopo 2-4 ore dalla sua assunzione⁹. Il MTD è metabolizzato primariamente dal fegato in metaboliti inattivi per azione dei citocromi del P450, i principali dei quali sono i CYP3A4, lo stesso citocromo che metabolizza molti dei farmaci utilizzati in clinica per scopi terapeutici^{10,11}. In particolare, è stato osservato come il MTD sia un debole inibitore del CYP3A4 e di altri substrati come il CPY2C89, il CYP2C19 ed il CYP2D6¹⁰. Poiché esistono anche ampie differenze individuali nelle attività del CYP3A4 e del CYP2D6 (che possono presentare diversi polimorfismi), il MTD può presentare una variabilità soggettiva sia negli effetti terapeutici che collaterali. In questo senso il MTD, in soggetti particolarmente vulnerabili, può sviluppare una grave tossicità, specie se assunto con farmaci in grado di determinare un prolungamento dell'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma. L'emivita del MTD è lunga, variando da 5 a 59 ore¹¹, e nei lenti metabolizzatori il MTD può essere accumulato nell'organismo aumentando la vulnerabilità al rischio di depressione respiratoria e morte.

3. La sicurezza del metadone nel trattamento della dipendenza da oppiacei e del dolore

Il MTD nella pratica clinica si è rilevato un farmaco relativamente sicuro e maneggevole. In ogni caso la pericolosità maggiore del MTD, nel trattamento della dipendenza da oppiacei, è dovuta al rischio di intossicazione e di overdose, in quanto il farmaco ha una lunga emivita, una elevata biodisponibilità ed una tendenza ad accumularsi per la sua lenta eliminazione dall'organismo. In particolare, le evidenze dimostrano come il rischio di intossicazione e morte dovuto all'uso del MTD siano correlate alla sua lunga emivita, alla sua elevata biodisponibilità, alla tendenza ad accumularsi ed alla sua lenta eliminazione^{12, 13}. Le differenze individuali nella farmacocinetica del farmaco, in associazione con una troppa rapida titration (frazionamento) della dose giornaliera durante la fase di induzione, sono i principali fattori che possono favorire lo sviluppo di intossicazione e di depressione respiratoria⁷. Ad ogni modo i fattori che aumentano il rischio di morte (per depressione respiratoria e/o torsione di punta), a seguito di assunzione di MTD, sono presentati in tab. 1.

Fattori di rischio per depressione respiratoria	Fattori di rischio per torsione di punta
Età avanzata Presenza di epatopatie e patologie cardiovascolari Apnea notturna Poliabuso Bassa tolleranza agli oppiacei Somministrazione di alte dosi di MTD Eccessivo frazionamento del dosaggio di MTD nella fase di induzione	Sesso femminile Squilibri elettrolitici Patologia cardiaca ed epatica Sincopi o convulsioni Uso di farmaci che interferiscono con il CYP3A428 Prolungamento del tratto QTc Somministrazione di alte dosi di MTD

Tab. 1. Fattori di rischio potenziali per la morte indotta da metadone

I fattori che determinano una maggiore sicurezza dell'uso del MTD sono una corretta induzione e la conoscenza delle possibili e pericolose interazioni farmacologiche che potrebbero esistere fra il MTD e gli altri farmaci. Poiché 30 mg di MTD possono causare una depressione respiratoria fatale in soggetti non tolleranti, nelle fasi di induzione il MTD in prima giornata non dovrebbe superare i 30 mg/die⁹. In ogni caso l'incremento del dosaggio potrà avvenire nei giorni successivi (fino a 3-5 consecutivi), con dosaggi variabili fra i 10-20 mg, finché il craving non verrà controllato e gli effetti euforici delle sostanze saranno sotto controllo⁷. L'evidenza clinica ha ormai ampiamente dimostrato che il numero maggiore di morti per overdose avvengono nelle fasi di induzione per un accumulo del farmaco, anche nei soggetti che ricevono il MTD per il trattamento del dolore, specie se questi sono anziani e soffrono di gravi epatopatie e nefropatie o assumono farmaci capaci di interferire con il metabolismo del MTD^{14,15}. Inoltre, per aumentare la sua sicurezza, il farmaco non dovrebbe essere utilizzato in soggetti che presentano un prolungamento del tratto QTc dell'elettrocardiogramma maggiore di 500 ms o con gravi patologie cardiopolmonari¹⁶⁻¹⁸. Il MTD dovrebbe essere, inoltre, utilizzato in maniera cauta nei soggetti che soffrono di sincope e convulsioni e che assumono farmaci che possono interferire con il metabolismo del CYP3A4. I pazienti che sono in trattamento con MTD non dovrebbero essere trattati con alti dosaggi di benzodiazepine, in quanto ciò potrebbe determinare una potenziale depressione respiratoria⁸. Anche per il trattamento del dolore la fase di induzione deve essere cauta: la dose iniziale non dovrebbe superare i 15-30 mg/die per i primi 3 giorni ed in genere anche nella fase di stabilizzazione può essere consigliata

una distribuzione ogni 8-12 h del farmaco, secondo un frazionamento del dosaggio compreso fra i 2.5-10 mg, in base alla capacità del paziente di controllare il dolore e di tollerare il farmaco⁵.

La tolleranza dei farmaci oppiacei: il caso del metadone

E' noto come la somministrazione di farmaci oppiacei sia in grado di indurre il fenomeno della tolleranza, che consiste nella diminuita risposta ad un determinato farmaco o sostanza. La tolleranza, dal punto di vista clinico, può essere dimostrata dalla diminuzione dell'effetto a seguito della somministrazione di una data dose o dalla necessità di incrementare la dose, per sortire lo stesso effetto, rilevato con dosi precedentemente più basse. La tolleranza è un meccanismo che trova una base in precise alterazioni del legame delle sostanze con il proprio recettore e di specifiche alterazioni dei processi di trasduzione del segnale¹⁹. I diversi oppioidi sono capaci di indurre in maniera differente lo sviluppo della tolleranza perché diversi sono i meccanismi di trasduzione del segnale che possono evocare. La somministrazione cronica di morfina è, per esempio, in grado di determinare una forte tolleranza per una desensibilizzazione recettoriale¹⁹. Più in generale, nel caso della tolleranza indotta dagli oppiacei un ruolo determinante lo gioca il sistema del glutammato. Numerosi studi hanno, infatti, dimostrato come l'attivazione dei recettori NMDA del glutammato sia capace di indurre una maggiore "resistenza" agli effetti degli oppioidi²⁰. D'altra parte i livelli di mRNA dei recettori mu degli oppioidi sono regolati dall'attivazione dei recettori NMDA e sostanze come la ketamina, che è un antagonista dei recettori NMDA, hanno dimostrato di essere capaci di prevenire lo sviluppo dell'aumento della sensibilità al dolore, dopo la scomparsa dell'effetto analgesico. In altri termini, i recettori NMDA del glutammato sono in grado di regolare l'espressione dei recettori mu degli oppioidi e rappresentare la base farmacologica dello sviluppo della tolleranza. Dal punto di vista clinico la tolleranza agli oppioidi è anche in grado di produrre la cosiddetta cross-tolerance, cioè una condizione di tolleranza crociata anche verso altri oppiacei che viene utilizzata anche a fini terapeutici (come avviene nel caso dell'uso del MTD per bloccare l'astinenza da eroina). Del resto alla base della sicurezza della somministrazione cronica degli oppioidi vi è anche la tolleranza indotta sulla depressione respiratoria. In generale, gli oppiacei sono capaci di favorire la tolleranza attraverso una desensibilizzazione recettoriale, mentre il MTD è in grado

di determinare una ridotta tolleranza attraverso un processo di internalizzazione dei recettori μ degli oppioidi ed una azione di antagonismo sui recettori NMDA del glutammato, a patto che venga utilizzato con dosi in grado di controllare il craving ed il dolore (cioè utilizzato con una cosiddetta blocking dose). Per tutte le predette ragioni il MTD sembrerebbe essere il farmaco oppiaceo più efficace nel controllare il craving ed il dolore, con effetti minimi sui meccanismi di sviluppo di tolleranza.

L'effetto del metadone nell'iperalgia indotta dagli oppioidi

L'iperalgia indotta dagli oppioidi (HIO) viene considerata una complicazione della terapia con oppiacei e migliora se l'oppiaceo viene ridotto o eliminato²¹. In altri termini, l'HIO rappresenta una sorta di pain sensitization che il MTD sembra in grado di ridurre. Le basi molecolari dell'HIO sono probabilmente legate ai meccanismi della tolleranza, attraverso una attivazione dei recettori NMDA del glutammato ed una alterata sensibilità dei recettori μ degli oppioidi²¹. Il trattamento dell'HIO consiste nella riduzione o nell'eliminazione dell'oppiaceo, nell'utilizzo di un antagonista del recettore NMDA del glutammato, oppure nel prendere in considerazione altre soluzioni per il trattamento del dolore (come ad es. l'utilizzo di tecniche fisiche o neurochirurgiche). In maniera interessante, alcuni report aneddotici hanno dimostrato come la riduzione del dosaggio dell'oppiaceo e la somministrazione di una bassa dose di MTD sia in grado di migliorare l'HIO. In questo senso, il MTD, a differenza di altri farmaci oppiacei, sembra essere, per le sue proprietà farmacocinetiche, particolarmente efficace anche per controllare l'HIO.

Il ruolo del metadone nel management del trattamento del dolore acuto e cronico in presenza di tolleranza: una voce fuori dal coro

L'uso di oppiacei è in continuo aumento in tutto il mondo e pertanto sono sempre di più i pazienti che presentano una tolleranza. Attualmente si stima che circa il 30% della popolazione negli Stati Uniti soffra di dolore cronico²² e che una alta percentuale di essi utilizza farmaci oppiacei, come il MTD²³. Il MTD, infatti, nei pazienti con dolore cronico, oltre che essere efficace, si è dimostrato in grado di indurre, solo in rari casi, fenomeni di grave dipendenza e di tolleranza, probabilmente per la sua capacità di bloccare i recettori NMDA del glutammato²³.

Il MTD è anche il farmaco oppiaceo più indicato per il trattamento del dolore, soprattutto cronico, nei soggetti che presentano una tolleranza dovuta all'uso di sostanze²⁴. Recenti dati suggeriscono come circa 20 milioni di persone negli Stati Uniti presentano un disturbo correlato all'uso di sostanze e come circa 1/3 dell'intera suddetta popolazione consuma sostanze. Del resto un abuso di sostanze è presente nel 25-40% dei pazienti che vengono ricoverati in ospedale e nel 40-60% di coloro che subiscono un trauma. Inoltre, sempre negli Stati Uniti vi è stato, negli ultimi anni, un incremento esponenziale degli accessi in pronto soccorso per l'abuso di analgesici oppioidi²⁵⁻²⁶. In questi pazienti il management del dolore, sia acuto che cronico, risulta essere molto complesso, ed il MTD risulterebbe essere il farmaco più indicato, almeno per i soggetti che non presentano una storia presente o passata di dipendenza da oppiacei. In ogni caso una survey condotta su più di 10.000 pazienti afferenti a centri per il trattamento del dolore ha dimostrato, come anche nei pazienti con una storia di dipendenza, solo raramente si siano sviluppati fenomeni di dipendenza iatrogena al MTD²⁷. Nel caso in cui, invece, il controllo del dolore acuto dovesse avvenire nei soggetti in terapia a mantenimento con MTD, sebbene in essi la sensibilità al dolore sia alterata²⁸, l'uso di eventuali farmaci antidolorifici dovrebbe seguire le "normali" indicazioni di prescrizione. Per il trattamento del dolore cronico, nei soggetti con tolleranza, il farmaco oppiaceo di elezione è sempre il MTD, per almeno due ragioni che sono: la sua lunga emivita e la capacità del farmaco di bloccare i recettori NMDA del glutammato. Entrambi i fattori sono, infatti, capaci di limitare il fenomeno della tolleranza e l'eventuale sviluppo della HIO. I limiti maggiori dell'utilizzo del MTD nel trattamento del dolore, in presenza di tolleranza, sono comunque, il prolungamento dell'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma (che dovrebbe essere eseguito prima dell'inizio del trattamento), le interazioni farmacocinetiche con altri farmaci ed il rischio di comparsa di overdose^{29, 30}. In questi casi, dove è presente anche tolleranza, potrebbe essere utile applicare la cosiddetta "rotazione" degli oppiacei o l'incremento del loro dosaggio.

Conflitto di interessi: gli autori non dichiarano alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

1. Brugal, M.T.; Domingo-Salvany A.; Piug, R.; Barrio, G.; Garcia de Olalla, P.; de la Fuente, L. Evaluating the impact of methadone maintenance pro-

- grammes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain. *Addiction* 2005, 100, 981-989.
2. Gibson, A.; Degenhardt, L.; Mattick, R.P.; Ali, R.; White, J.; O'Brien, S. Exposure to opioid maintenance treatment reduces long-term mortality. *Addiction* 2008, 103, 462-468
 3. Mattick, R.P.; Breen, C.; Kimber, J.; Davoli, M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003, CD002209.
 4. Shaiova, L.; Berger, A.; Blinderman, C.D. et al. Consensus guidelines on parental methadone use in pain and palliative care. *Palliat. Support Care* 2008, 6, 165-176
 5. Trescot, A.M.; Helm, S.; Hansen, H. et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the International Pain Physicians Guidelines. *Pain Physician* 2008, 11 (2 suppl.), 55-62.
 6. Graham, N.A.; Merlo, L.J.; Goldberger, B.A.; Gold, M.S. Methadone and heroin-related deaths in Florida. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 2008, 34, 347-353.
 7. Srivasatava, A.; Kahan, M. Methadone induction doses: are our current practices safe? *J. Addict. Dis.* 2006, 25, 5-13.
 8. Modesto-Lowe, V.; Johnson, K.; Petry, N.M. Pain management in patients with substance abuse: treatment challenges for pain and addiction specialists. *Am. J. Addict.* 2007, 16, 424-425.
 9. Corkery, J.M.; Schifano, F.; Ghodse, A.H.; Oyefeso, A. The effects of methadone and its role in fatalities. *Hum. Psychopharmacol.* 2004, 19, 565-576.
 10. Ehret, G.B.; Desmeules, J.A.; Broers, B. Methadone-associated long QT syndrome: improving pharmacotherapy for dependence on illegal opioids and lessons learned for pharmacology. *Expert Opin. Drug Saf.* 2007, 6, 289-303.
 11. Sticherling, C.; Schaer, B.A.; Ammann, P.; Maeder, M.; Osswald, S. Methadone-induced Torsade de pointes tachycardias. *Swiss Med. Wkly* 2005, 135, 282-285.
 12. Caphehorn, J.R.; Drummer, O.H. Fatal methadone toxicity: signs and circumstances, and the role of benzodiazepines. *Aust. N.Z.J. Public Health* 2002, 26, 358-362.
 13. Modesto-Lowe, V.; Brooks, D.; Petry, N.; Methadone deaths: risk factors in pain and addicted populations. *J. Gen. Intern. Med.* 2008, 25, 305-309.

14. Gallagher, R. Methadone: an effective, safe drug of first choice for pain management in frail older adults. *Pain Med.* 2009, 10, 319-326.
15. Modesto-Lowe, V. Divided doses for methadone maintenance. *Am. J. Psychiatry* 2008, 165, 1358.
16. Andrews, C.M.; Krants, M.J.; Wedam, E.F.; Marcuson, M.J.; Capacchione, J.F.; Haigney, M.C. Methadone-induced mortality in the treatment of chronic pain: role of T prolongation. *Cardiol. J.* 2009, 16, 210-217.
17. Walker, J.M.; Farney, R.J. Are opioids associated with sleep apnea? A review of the evidence. *Curr. Pain Headache Rep.* 2009, 2, 120-126.
18. Pergolizzi, J.; Boger, R.H.; Budd, K. et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step II opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008, 8, 287-313.
19. Dang, V.C.; Christie, M.J. Mechanisms of rapid opioid receptor desensitization, resensitization and tolerance in brain neurons. *Br. J. Pharmacol.* 2012, 165, 1704-1716.
20. Trujillo, K.A. The neurobiology of opiate tolerance, dependence and sensitization: mechanisms of NMDA receptor-dependent synaptic plasticity. *Neurotox Res.* 2002, 4, 373-391.
21. Lee, M.; Silverman, S.; Hansen, H.; Patel, V.; Manchikanti, L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011, 14, 145-161.
22. Moulin, D.E.; Clark, A.J.; Speechley, M.; Morley-Forster, P.K. Chronic pain in Canada – prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia. *Pain Res. Manag.* 2007, 7, 179-184.
23. Shah, S.; Diwan, S. Methadone: does stigma play a role as a barrier to treatment of chronic pain? *Pain Physician* 2010, 13, 289-293.
24. Vadivelu, N.; Singh-Gill, H.; Kodumudi, G.; Kaye, A.J.; Urman, R.D.; Kaye, A.D. Practical guide to the management of acute and chronic pain in the presence of drug tolerance for the healthcare practitioner. *The Ochsner Journal.* 2014, 14, 426-433.
25. Manchikanti, L.; Pampati, V.; Damron, K.S.; Beyer, C.D.; Barnhill, R.C.; Fellow, B. Prevalence of prescription drug abuse and dependency in patients

- with chronic pain in western Kentucky. *J. Ky. Med. Assoc.* 2003, 101, 511-517.
26. Rosenblatt, A.B.; Mekhail, N.A. Management of pain in addicted/illicit and legal substance abusing patients. *Pain Pract.* 2005, 5, 2-10.
 27. Perry, S.; Heidrich, G. Management of pain during debridement: a survey of U.S. burn units. *Pain* 1982, 13, 267-280.
 28. Eyller E.C. Chronic and acute pain and pain management for patients in methadone maintenance treatment. *Am. J. Addict.* 2013, 22, 75-83.
 29. Chou, R.; Weimer, M.B.; Dana, T. Methadone overdose and cardiac arrhythmia potential: findings from a review of the evidence for an American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence clinical practice guideline. *J. Pain* 2014, 15, 338-365.
 30. Weimer, M.B.; Chou, R. Research gaps on methadone harms and comparative harms: findings from a review of the evidence for an American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence clinical practice guideline. *J. Pain* 2014, 15, 366-376.

Il metadone: una voce fuori dal coro

Anna Franceschini¹

Nel 2000 l'OMS produce un documento dal titolo "Achieving Balance in National Opioids Control Policy: Guidelines for Assessment", in cui propone a governi e istituzioni mondiali delle linee guida volte a trovare l'equilibrio (balance appunto) fra due esigenze solo apparentemente inconciliabili: quella di controllare il traffico e l'uso di sostanze illegali con legislazioni appropriate da una parte e la necessità di assicurare la disponibilità medica di oppioidi per la terapia del dolore dall'altra. In tale documento si sottolinea che se l'uso ricreativo di oppioidi rappresenta una minaccia per la società, il sistema normativo volto a controllarlo non può impedirne il legittimo uso medico nella terapia antalgica. Altresì l'OMS chiede ai governi di affiancare alla possibilità dei medici di prescrivere gli oppioidi con libertà decisionale e in base alle necessità del paziente con dolore, una adeguata formazione sia per la cura del dolore che per prevenire ed individuare il misuso e la diversione degli oppioidi. Al momento attuale a livello mondiale il dolore è ancora trattato inadeguatamente e la maggior parte della popolazione non accede a corretto trattamento con gli analgesici oppioidi neppure nel dolore acuto postoperatorio, soprattutto in Africa, Asia e Sud America. Esistono invece molti Paesi (USA, Canada, Australia, Nuova Zelanda, Sud Africa e parte di quelli europei) in cui cambiamenti legislativi e culturali hanno promosso nelle ultime due decadi una terapia del dolore con gli oppiacei più accessibile ai cittadini, ma in cui ancora si è ben lontani dal raggiungimento dell'equilibrio promosso dall'OMS. E questo perché si è verificato e si sta verificando tuttora, a fronte di una maggiore disponibilità degli analgesici oppioidi, un aumento considerevole del misuso degli stessi con conseguenze di morbilità e mortalità tali da rendere il fenomeno, in alcune aree, una grave questione di salute pubblica. Ci soffermeremo soprattutto su quanto è accaduto negli Stati Uniti perché qui la crisi del misuso dei painkiller è stata più eclatante e più esemplare per i meccanismi che l'hanno prodotta, che in qualsiasi altro Stato ed è quindi un fenomeno la cui analisi è necessaria al fine di prevenire una situazione analoga nei contesti europeo ed italiano.

¹ Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 9 Treviso

Epidemiologia del misuso di oppioidi da prescrizione negli USA

La storia dell'”epidemia” di misuso da painkiller (PK) negli USA sembra volere contraddire del tutto la ricerca dell'equilibrio fra uso medico e non, pur dovendosi riconoscere agli Stati Uniti d'America il merito di avere affrontato per primi al loro interno una riflessione sulla necessità di trattare adeguatamente prima il dolore acuto postoperatorio e poi il dolore cronico oncologico e benigno. Già negli anni '90 in America si diffonde all'interno delle istituzioni sanitarie e società mediche la consapevolezza della necessità di considerare il dolore come un problema di salute pubblica, in un'epoca in cui non veniva adeguatamente trattato neppure nelle sue manifestazioni acute postoperatorie. Il dolore diventa in quegli anni il quinto “vital sign” di cui tenere conto nell'approccio al paziente e l'attenzione delle opportunità di cura è posta quasi esclusivamente sulla terapia con oppiacei, per i quali all'epoca veniva considerato pressoché nullo il rischio di dipendenza. L'idea della rarità della dipendenza da oppioidi prescrittivi in persone senza precedenti di Disturbo da Uso di Sostanze (DUS) si è basato per molti anni su una breve lettera di Porter e Jick pubblicata sul New England Journal of Medicine nel 1980, che riferiva in una popolazione di 11882 pazienti trattati con analgesici oppioidi, solo quattro casi di addiction. Questa percezione di assenza di rischio nell'uso degli oppioidi, la diffusione di linee guida per il trattamento del dolore e la consapevolezza del dovere del clinico di trattare il dolore come un disturbo in sé, hanno portato non solo ad un cambiamento culturale rispetto al pain management, ma anche a conseguenze importanti sul piano pratico. E' ad esempio del 2001 la definizione da parte della Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations degli standard nel trattamento del dolore per accreditare le varie organizzazioni sanitarie, con significative implicazioni nelle politiche organizzative delle stesse, all'interno di un Sistema Sanitario fortemente for-profit (ma anche fortemente orientato alla soddisfazione del cliente). A questo si aggiungono in molti Stati federali nuove leggi e norme che garantiscono ai medici la massima libertà prescrittiva degli oppiacei. Se dietro ai suddetti cambiamenti si trova il nobile intento di trattare il dolore e la sofferenza dei pazienti nel modo più adeguato possibile, è di quegli anni l'inizio di un marketing sempre più aggressivo delle cause farmaceutiche che producono i farmaci oppioidi, con-

trastato con ritardo e inefficienza dalla Food and Drug Administration (FDA). Il marketing si fonderà soprattutto sulla promozione degli oppiacei (è del 1996 l'uscita sul mercato di OxyContin) nel trattamento del dolore cronico benigno, non solo fra i medici algologi, ma anche fra i medici di medicina generale, poco preparati sia nel trattamento del dolore che nell'addiction medicine (e forse per questo target privilegiato del marketing perché considerati più influenzabili). E si avvarrà di uno sforzo continuo di minimizzare i rischi di misuso di questi farmaci, arrivando la Purdue Pharma, produttrice appunto di OxyContin, a spingere i suoi informatori a dichiarare un rischio di addiction inferiore all'1%, citando nuovamente la ormai anacronistica lettera di Porter e Jick, che a sua volta non considerava l'eventualità di dipendenza iatrogena quando gli oppioidi sono utilizzati giornalmente per un periodo prolungato. Sarà solo nel 2007 che la Purdue Pharma, tramite una sua affiliata, dovrà pagare una multa di 636 milioni di dollari per pubblicità ingannevole, ma sarà ormai tardi per la diffusione incontrollata della prescrizione degli analgesici oppioidi soprattutto per il dolore cronico benigno che già nel 1999 costituiva l'indicazione nell'86% delle vendite di tali farmaci. Questo nonostante sia ancora adesso controverso l'utilizzo generalizzato degli oppiacei in questa forma di dolore, soprattutto se trattamento esclusivo e di prima scelta e sia scarsa l'evidenza del miglioramento della qualità della vita in caso di trattamenti prolungati; il tutto in contrasto con l'ampio consenso esistente sul loro utilizzo nel dolore acuto postoperatorio, nel dolore oncologico e nelle cure palliative. Per il dolore non neoplastico le sole prescrizioni di OxyContin sono passate da 670.000 nel 1997 a circa 6.2 milioni nel 2002 (per un totale di 14 milioni per ogni tipo di dolore), ben bilanciando le immani spese sostenute dalla casa produttrice per la promozione, attuata anche attraverso innumerevoli proposte formative per i medici. Alla base del successo prescrittivo di questi analgesici c'è stata quindi anche un'educazione medica sponsorizzata e non veritiera, più focalizzata sui rischi dell' "undertreatment" nella terapia del dolore con oppiacei che sui rischi di misuso e sulla loro prevenzione, e tale da avere contribuito al manifestarsi di un'emergenza per la salute pubblica in tutto il territorio nazionale. In conclusione quello che è accaduto negli USA nelle ultime due decadi o poco più, e che analizzeremo nella sua epidemiologia, è stato un passaggio repentino e incontrollato dall'assenza di adeguato uso di oppioidi nel trattamento del dolore, anche per il persistere di un'ideologia "oppiofobica" verso sostanze per secoli

temute per il rischio di addiction, ad un atteggiamento “oppiofilico” diffuso, acritico e disinformato. Mitologia in entrambe le posizioni, tale da rendere difficile cogliere la complessità dell’uso di questi farmaci, efficaci ma non privi di effetti collaterali, e tale da avere condotto ad un fenomeno, quello del misuso di PK, di dimensioni epidemiche.

Dati sull’uso medico degli analgesici oppioidi

La storia dell’abuso di painkiller negli USA è la storia della correlazione lineare fra aumento di prescrizione, aumento di morbilità e aumento di mortalità. Nel momento in cui nella seconda metà degli anni ‘90, la prescrizione di questi farmaci esce dai setting più specifici del dolore acuto postoperatorio e del dolore oncologico per diffondersi come terapia anche di prima scelta in qualsivoglia forma di dolore, iniziano a registrarsi i primi casi di misuso. Negli Usa già entro l’anno 2000 si nota un aumento delle prescrizioni di oppioidi non equamente distribuita. Stati come Maine, Kentucky, Alabama, West Virginia e successivamente Alaska e Oklahoma, con prevalenza di economie rurali e spesso con aree deprivate economicamente e culturalmente, registrano il maggior numero di prescrizioni, arrivando a valori anche 5 volte superiori alla media nazionale, soprattutto per idrocodone e ossicodone. Sono zone in cui il marketing di OxyContin è stato più aggressivo, ma anche in cui è più frequente lo svilupparsi di dolore cronico anche di origine professionale (si pensi ai minatori degli Appalachi, zona fra le più colpite dalle conseguenze di uso prima medico e poi non medico degli analgesici oppioidi). E sono gli Stati in cui si cominciano a registrare contemporaneamente all’aumento di prescrizioni, i primi casi di misuso, abuso e diversione. Nel solo Maine ad esempio fra il 1995 e il 2001 si registra un aumento di pazienti trattati per misuso di oppioidi del 460%. In West Virginia il primo programma pubblico di trattamento con metadone come terapia sostitutiva, apre nel 2000 prevalentemente in risposta al crescente numero di persone dipendenti da ossicodone; nel giro di tre anni i programmi saranno sette con 3040 pazienti in “methadone maintenance treatment”. Con l’aumento di misuso, abuso e diversione, si verifica la crescita lineare degli accessi in Pronto Soccorso per eventi avversi e fenomeni di overdose: in Virginia sono 23 i decessi nel 1997 e 15 nel 2003 con un aumento dell’830%. Nel 2008 il maggior numero di morti da overdose si avrà in West Virginia e New Mexico. Anche se da regionale il problema del misuso o abuso degli

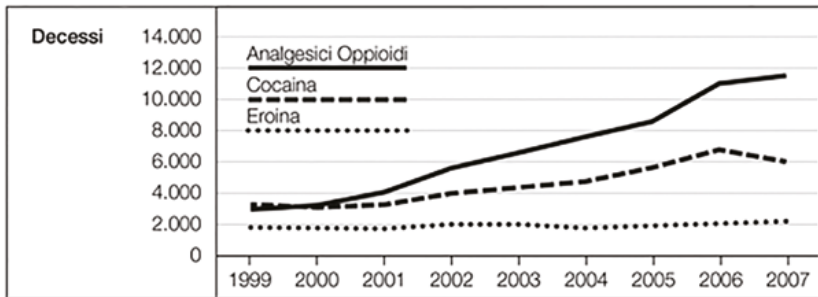
oppiacei diventa rapidamente nazionale, si manterrà sempre una distribuzione a macchia di leopardo, con interessamento tanto di zone rurali che urbane (per es. la città di Washington e la Florida, sede di numerose pill-mills ossia cliniche per il dolore dispensatrici di grandi quantità di PK con prescrizioni singole anche di confezioni di 1000 compresse di ossicodone). L'uso problematico di PK prevale fra giovani adulti bianchi più che fra afroamericani ed ispanici, ed è interessante notare che i cittadini più a rischio per morbilità e mortalità sono risultati quelli seguiti dal sistema Medicaid, in quanto più soggetti a facilità di prescrizione, per dosi alte e per periodi lunghi. E' anche vero che in alcuni Stati il fenomeno di abuso da PK interessa la popolazione bianca economicamente stabile (lavoratori, studenti), dimostrando al momento difficoltà ad individuare caratteristiche sociodemografiche tipiche delle persone a rischio: sono fattori certi quasi solo l'anamnesi positiva per DUS e per disturbi psichiatrici. La fonte principale degli analgesici oppioidi sia per il loro uso medico che quello non medico sono le prescrizioni, che sono cresciute, in base alle vendite delle farmacie, da 174 milioni nel 2000 a 256 milioni nel 2009, di cui 234 milioni per oppioidi a immediato rilascio (IR) e i restanti a rilascio prolungato (ER). Gli statunitensi costituiscono meno del 5% della popolazione mondiale ma hanno consumato nel 2011 l'80% degli oppioidi mondiali, l'83% delle riserve mondiali di ossicodone e il 99% di idrocodone; la domanda di idrocodone è circa di 27.4 milioni di grammi all'anno, contro i 3.237 grammi per la popolazione di Regno Unito, Francia, Germania e Italia insieme. Nel 2010 sono stati venduti nel mercato interno americano quantità di oppiacei tali da garantire per ciascun adulto una dose di 5 mg di idrocodone ogni 4 ore per un mese. Dal punto di vista economico, il mercato della terapia del dolore ha generato ricavi pari a 11 miliardi di dollari nel 2009 che si prevedono potranno raggiungere i 15 miliardi di dollari nel 2016; questo a fronte di una stima di costi per spese mediche dovuti alle conseguenze dell'abuso di oppiacei pari a 72 miliardi di dollari all'anno, assimilabili a quelli per HIV o asma. La maggior parte delle prescrizioni riguardano la terapia del dolore cronico benigno e soprattutto del dolore lombare: nel 2001 per il suo trattamento sono stati spesi 1,4 milioni di dollari in oppiacei, che costituivano il 68% delle prescrizioni di analgesici per tale indicazione. Nelle ultime due decadi sono aumentate le prescrizioni per i giovani nella fascia di età 15-29 anni per qualsivoglia forma di dolore. Le prescrizioni derivano per la maggior parte dei casi dai medici di base, e non

da medici specialisti algologi, che rappresentano solo l'1% dei prescrittori. Molti studi hanno evidenziato che una piccola percentuale di prescrittori è responsabile della maggior parte delle prescrizioni (in Oregon ad esempio il 4.1% di tutti i medici prescrittori è responsabile del 60% delle prescrizioni) e se si considera che fra il 2000 e il 2009 negli USA c'erano circa 4000 specialisti "accreditati" per la terapia del dolore, si intuisce che essi rappresentano solo una piccola percentuale dei "grandi prescrittori". Un'analisi sulle prescrizioni ha dimostrato che il 20% dei pazienti seguiti dai medici di base sono trattati con oppioidi forti per lunghi periodi per il dolore cronico benigno, prescritti anche come farmaci di prima scelta indipendentemente da intensità o fisiopatologia del dolore; frequente la prescrizione di due oppioidi contemporaneamente, spesso un oppioide IR insieme ad un ER, ad alte dosi. I dati di vendita parlano di una crescita da 96 mg equivalenti di morfina per persona nel 1997 a 710 mg per persona nel 2010, con un aumento relativo di preferenza da parte dei medici, di prescrizioni di oppioidi ER piuttosto che IR: nel periodo 2002-2009 le prescrizioni degli oppioidi ER sono cresciute del 21% contro il 6% di quelle per farmaci IR. La maggior parte delle prescrizioni riguardano prodotti contenenti ossicodone e idrocodone; fra il 2006 e il 2011 il farmaco più prescritto in assoluto negli USA è stata la combinazione idrocodone+paracetamolo; negli stessi anni tutti gli analgesici oppioidi hanno rappresentato la terza classe di farmaci più prescritti, dopo antidepressivi e statine, e prima dei farmaci antidiabetici. Idrocodone e ossicodone sono prescritti ad 1 adulto su 25 per il trattamento del dolore cronico benigno. La distribuzione di oppioidi alle farmacie statunitensi in milligrammi per persona è cresciuta di almeno il 100% per tutti gli oppioidi forti nel decennio 2000-2010, a cui è corrisposto, come indicato dal recente studio di Atluri et al. un aumento dell'uso medico di tutti gli oppioidi (con calo contemporaneo del 20% dell'utilizzo di codeina), nonché dei fenomeni di abuso, codeina compresa. Lo stesso studio ha mostrato una chiara correlazione fra aumento di uso medico, cioè di uso da prescrizione mirata alla terapia del dolore, e i fenomeni di misuso. Nel periodo 2004-2011 l'utilizzo a scopo medico è aumentato del 140% per idromorfone, 117% per ossicodone, 73% per idrocodone, 64% per la morfina, 37% per metadone e 35% per fentanyl transdermico. A questo corrisponde nello stesso periodo un drammatico aumento di misuso di ogni farmaco: 438% per idromorfone, 263% per ossicodone, 146% per morfina, 107% per idrocodone; 104% per fentanyl, 82% per metadone e 20% per

la codeina. Nel periodo 2006-2011 l'aumento di uso medico di buprenorfina del 2318% corrisponde ad un aumento di misuso del 384%. In generale fra i periodi 1999-2002 e 2011-2012 la percentuale di coloro di età superiore ai 20 anni che utilizzavano un oppioide più forte della morfina è passata dal 17% al 37%, con un corrispondente declino degli oppioidi più deboli dal 42,2% al 20%. I dati sui pazienti richiedenti trattamento di disintossicazione dai PK (dati non disponibili prima del 2007) rilevano un aumento di richieste del 187% fra il 2007 e il 2011 contro un aumento di richiesta di trattamento per abuso di eroina e marijuana rispettivamente del 87% e del 40% e una decrescita del 7 % per la terapia per abuso di cocaina. Rispetto all'aumentata morbilità correlata alla maggiore disponibilità di oppiacei, secondo il Centers of Disease Control and Prevention di Atlanta per ogni decesso ci sono 10 ricoveri per abuso, 23 visite in PS per conseguenze di misuso o abuso, 130 persone che abusano o sono dipendenti da PK e 825 che fanno uso non medico di PK, dimostrando con questi dati l'entità dell'emergenza di salute pubblica rappresentata da questo fenomeno. Il misuso o l'abuso di analgesici oppioidi è stato responsabile di più di 475.000 visite nei Dipartimenti di Emergenza nel 2005, un numero quintuplicato in 5 anni; saranno 534.490 nel 2009, quindi 174 ogni 100.000 abitanti. Le degenze in ospedale dovute a misuso o abuso da painkiller sono sestuplicate tra il 1999 e il 2010; spesso l'abuso di oppioidi si accompagna ad abuso di alcol. Fra i vari eventi avversi da cui derivano i suddetti ricoveri, oltre ad abuso e dipendenza, sono comuni: problemi cardiovascolari, fino all'infarto del miocardio; i traumi da cadute negli anziani; incidenti stradali in stato di intossicazione; sindrome da astinenza da oppioidi nei neonati; infezioni correlate alla frequente transizione dall'abuso di PK per via orale a quello intra-venoso degli stessi analgesici oppure di eroina. Analizzando più strettamente la mortalità, in tutti gli USA le morti non intenzionali da PK contribuiscono al 21% di tutti i decessi da overdose nel 1999 e al 37% nel 2006; nel 2007 superano in 20 Stati il numero delle morti per suicidio o incidenti stradali, mentre in altri come l'Ohio, superano la somma dei morti per suicidio e incidenti stradali. Sempre nel 2007 gli analgesici oppioidi sono coinvolti in 3000 degli 8400 decessi per overdose a scopo suicidario. Nel 2008 le morti per overdose da PK sono 14.800; saranno 16.000 nel 2010, risultando così essere la seconda causa di morte dopo gli incidenti stradali. Dal 2003 sono più i decessi da overdose non intenzionale correlati a PK che la somma di quelli correlati a cocaina e eroina (Figura 1).

Figura 1.

Numero di morti da overdose non intenzionale correlate a oppioidi analgesici, cocaina e eroina, Stati Uniti, 1999-2007.

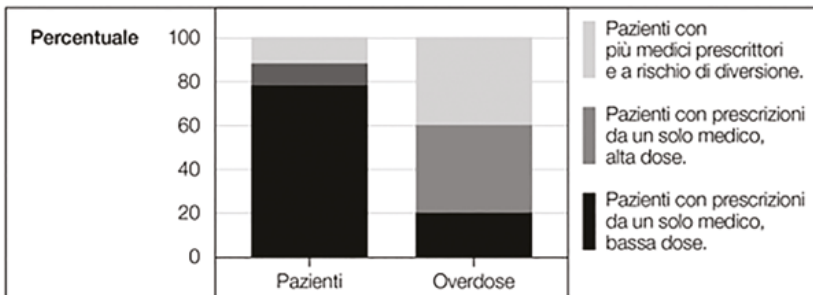


Fonte: National Vital Statistics System, Multiple cause of death dataset. Available at <http://www.cdc.gov/nchs/nvss.htm>

I decessi interessano prevalentemente la popolazione maschile con progressivo coinvolgimento delle donne: fra il 1999 e il 2010 circa 48.000 donne sono morte per overdose non intenzionale da PK, con un aumento del 400% (rispetto al 265% degli uomini). Nel 2010 sono morte 6600 donne. Delle 15.500 morti da overdose di oppioidi prescrittivi nel 2009, 1 su 3 è dovuta a metadone prescritto come analgesico, un numero maggiore di sei volte che nel 1999. Va sottolineato che l'uso del metadone come PK è aumentato progressivamente (anche nel dolore cronico benigno come quello lombare) soprattutto perché è un farmaco generico poco costoso e gradito alle compagnie di assicurazione, nonostante i rischi noti ed esplicitati dall'FDA. È importante chiarire che gli eventi avversi non sono esclusivamente conseguenza di uso non medico o abuso di PK, ma che la maggior parte di essi, compresi i decessi, si verificano in persone che utilizzano i farmaci come prescritti dal medico. A fronte di sempre più corroborata letteratura che indica crescenti effetti collaterali a partire da dosi giornaliere di 50 mg morfina-equivalenti (MED) nella terapia del dolore cronico non oncologico, si è calcolato che negli USA il 40% delle morti per overdose non intenzionale, avvengono in quel 10% di pazienti trattati da un unico medico ad alte dosi (> a 200 mg MED/die), mentre l'80% dei pazienti che ricevono dosi < 100 mg MED/die contribuiscono al 20% di tutti le overdose da oppiacei. Il restante 10% dei pazienti sono quelli più ad alto rischio perché vedono contemporaneamente più medici (cioè fanno "doctor shopping") e sono più facilmente coinvolti in fenomeni di diversione, contribuendo al restante

40% di decessi da overdose (Figura 2). Questo accade soprattutto a causa della crescita delle prescrizioni di dosi elevate e per periodi sempre più lunghi; gli eventi avversi fino all'overdose sono più frequenti in caso di terapia prolungata intesa come superiore ai tre mesi continuativi o di terapia giornaliera per 90 giorni non continuativi in un anno. Un recente studio di Thielke et Al. ha evidenziato che oltre l'80% dei pazienti trattati per lunghi periodi per dolore cronico ad alte dosi (cioè > 50 mg MED/die) continuano ad usarli e a dosi elevate ad un anno dall'inizio del trattamento, indipendentemente da sopravvenuti effetti collaterali, dall'esito sul dolore, dalla presenza di preoccupazioni relative a questo tipo di terapia, dalla percepita utilità o dalla volontà di sospendere la terapia. Il che dimostra che regimi di trattamento prolungati e a alte dosi rendono difficile scalare il dosaggio fino alla sospensione della terapia nella maggior parte dei pazienti. Va aggiunto che spesso il dolore cronico si presenta in persone con storia di disturbi psichiatrici a loro volta frequentemente comorbili a DUS, essendo questi tutti fenomeni assai comuni nella popolazione generale. Nonostante l'anamnesi positiva per DUS e/o per disturbi psichiatrici sia fra i principali fattori di rischio per misuso e abuso di PK, si è visto che gli oppioidi sono più facilmente prescritti dai medici, e a dosi più alte, in pazienti con depressione ed ansia. Ne risulta che oppiacei, benzodiazepine e ipnotici sono frequentemente prescritti in combinazione, nonostante gli effetti negativi derivanti dalle interazioni di questi farmaci, compreso il potenziale di abuso condiviso. Non è un caso che la compresenza di questi farmaci sia stata frequentemente rilevata alle analisi tossicologiche delle persone decedute per overdose negli USA.

Figura 2.
Percentuale di pazienti e di decessi per overdose da oppioidi prescrittivi per gruppi a rischio, Stati Uniti.



Fonte: Centers for Disease Control and Prevention. CDC grand rounds: Prescription drug overdoses – a U.S. epidemic. MMWR Morb. Mortal Wkly Rep 2012; 61:10-13

Uso non medico degli analgesici oppioidi

Nel 2005 gli statunitensi che ammettono di avere utilizzato come prima sostanza psicotropa a scopo ricreazionale un oppioide da prescrizione sono 2,1 milioni, più dei nuovi utilizzatori di marijuana, e quasi quanti il numero di nuovi tabagisti (2.3 milioni); sono 2.4 milioni del 2010 con 6600 nuovi utilizzatori al giorno e 598.000 persone che utilizzano per uso “non medico” ossicodone per la prima volta.

L'età media di primo utilizzo è 22.8 anni con un range che va dai 12 ai 49 anni e riguarda soprattutto i maschi. Nel 2011 più di 14 milioni di statunitensi ammettevano uso non medico di farmaci da prescrizione nell'anno precedente, di cui 11 milioni utilizzavano oppiacei; inoltre l'abuso cronico di quest'ultimi (uso non medico per 200 giorni o più nell'anno precedente) è cresciuto del 75% tra i bienni 2002-2003 e 2009-2010, il che significa che tale utilizzo continuativo nel 2009-2010 riguardava circa 1 milione di cittadini, per lo più di età 18-25 anni, comunque prevalentemente al di sotto dei 49 anni. La prevalenza lifetime dell'uso non medico di PK tra persone di età > 12 anni è passata dal 9% della popolazione (circa 20 milioni di persone) nel 1999, al 13.7 % nel 2010 con aumento del 75% (34,7 milioni di persone, di cui 1,8 milioni utilizzanti ossicodone). Anche nell'ambito dell'uso non medico, la fonte principale degli analgesici restano i medici: la maggior parte di chi abusa ottiene i PK direttamente da un medico o indirettamente tramite prescrizione a familiari o amici. Nel biennio 2009-2010 chi utilizzava analgesici oppioidi per uso non medico li aveva ottenuti nel 17,9% dei casi direttamente da prescrizione medica, mentre per un ulteriore 55% da amici o familiari gratuitamente e spesso con iniziale intento terapeutico, i quali a loro volta nel 79% dei casi li avevano acquistati su prescrizione medica. Va sottolineato che la prossimità con questo tipo di farmaci onnipresenti nelle case degli statunitensi fa sì che lo scambio all'interno delle famiglie o fra amici avvenga frequentemente e senza la percezione di rischi connessi; soprattutto i giovani considerano i painkiller come scervi da rischi, avendoli visti utilizzare ampiamente dai propri genitori o da altri adulti conosciuti. Resta quindi meno rappresentato l'ottenimento attraverso acquisto illegale, furti o siti internet specializzati; minoritario ma diffuso il fenomeno del doctor shopping. Come già accennato è elevato il rischio di passaggio dall'utilizzo di PK per os ad altre vie di somministrazione, come quella intranasale oppure endovena. Frequente è la transizione dall'analge-

sico oppioide assunto per via intravenosa all'eroina soprattutto fra i giovani e per motivi di minor costo e per lo più entro 2-3 anni dal primo utilizzo di PK. Questo si verifica soprattutto nelle aree metropolitane e anche fra gli utilizzatori di PK ad alto reddito: nel 2012 un'analisi sui ragazzi di New York e Los Angeles fra i 16 e 25 anni che usavano eroina, rilevava che avevano nel 80% dei casi utilizzato in precedenza analgesici oppioidi.

Conclusioni

L'ampiezza del fenomeno dell'abuso dei PK e le sue conseguenze per la salute pubblica ha costretto le istituzioni statunitensi, non solo la DEA -da sempre attiva contro l'abuso di oppioidi da prescrizione- ma anche l'FDA e altre agenzie governative, a mettere in atto negli ultimi anni strategie protettive ed innovative finalizzate a un maggiore controllo sulle prescrizioni e sulla disponibilità degli oppiacei, senza impedire un adeguato pain management con gli stessi. Fra le varie azioni si registrano le seguenti: progressiva revisione del labelling per gli oppiacei per garantire una adeguata informazione sull'abuso come evento avverso e con contestuale maggior controllo dell'azione di ricerca, marketing e formazione da parte dei produttori; lo spostamento nel 2014 dei prodotti contenenti idrocodone in tutte le sue formulazioni dalla Schedule III a Schedule II, come già morfina e ossicodone, in modo da rendere più controllata la loro prescrittibilità; la diffusione di formulazioni deterrenti abuso e diversione (es. uscita nel 2013 di OxyContin-reformulation); diffusione di Linee Guida e formazione sul trattamento del dolore cronico rivolte soprattutto ai medici prescrittori non specialisti (medici di base e internisti in primis) sottolineanti necessità di valutare i rischi di misuso ed abuso; l'adesione di 49 Stati ai Prescription Drug Monitoring Programs, database che contengono informazioni sulle prescrizioni di farmaci tabellati, accessibili a medici e farmacisti, e tali da garantire sorveglianza anche rispetto al doctor shopping; modifica delle legislazioni in molti Stati con limitazione e obbligo di registrazione delle prescrizioni e obbligo da parte dei prescrittori di controllare i PDMPs; creazione di nuovi codici amministrativi che consentano rimborsi per counselling sulle dipendenze; programmi di educazione e prevenzione rivolti alla popolazione generale. Queste elencate sono strategie volte a definire un'inversione di tendenza nella disponibilità delle prescrizioni di PK e quindi nei conseguenti avventi avversi, in senso tanto di morbilità che mortalità. Se la disponibilità

prescrittiva dei farmaci è aumentata vertiginosamente fra gli anni '90 e il 2010, essa ha raggiunto un plateau fra il 2011 e il 2013, mentre le nuove politiche di sorveglianza e prevenzione sembrano almeno in alcuni ambiti avere portato dei risultati. In Florida ad esempio leggi più restrittive sulle prescrizioni e la chiusura di alcune pill-mills, hanno fatto diminuire la diversione nel biennio 2010 e 2011 mentre fra 2011 e il 2012 sono diminuite del 50% le morti da ossicodone; in Tennessee l'obbligo dal 2012 di controllare i PDMPs prima di prescrivere un PK, ha portato entro il 2013 ad una diminuzione del 36 % di pazienti che facevano doctor shopping, il 75% in meno per lo stesso motivo nello stato di New York. Ma il fenomeno in generale resta ancora preoccupante e necessita di ulteriore miglioramento delle politiche di sanità pubblica, se è vero che delle 22.767 morti da overdose da farmaci nel 2013, 16.235 (71.3%) riguardavano i PK, contro le 6973 (30.6%) correlate a BDZ, e che nel 2011, su 1.4 milioni di visite in Pronto Soccorso dovute a misuso di farmaci, 420.040 visite riguardavano quello di analgesici oppioidi. Nel 2012 le prescrizioni per PK sono state comunque 259 milioni e rispetto al resto del mondo gli statunitensi hanno consumato l'81% di ossicodone nel 2009 (circa 62 tonnellate) ma l'84% nel 2012, a dispetto di tutte le strategie di prevenzione e sorveglianza suddette. Inoltre nell'ottobre 2013 nonostante l'opposizione delle comunità scientifiche, delle organizzazioni professionali e di volontariato che operano nella cura e prevenzione dell' "addiction", e perfino del mondo politico, l'FDA ha approvato l'uscita sul mercato americano di Zohydro, formulazione di idrocodone ad alta dose e long-acting e come tale con elevato potenziale di abuso. Approvazione che alcuni autori sospettano nuovamente essere conseguenza di disinformazione e di conflitti di interessi, a partire da una scorretta interpretazione dei dati sul dolore cronico negli USA, ma tale da giustificare l'uscita di un nuovo prodotto analgesico oppioide, nel momento in cui si parla di 100 milioni di americani che soffrono di dolore cronico severo contro il dato più realistico di 22.6 milioni. A 27 anni dall'approvazione per il mercato americano di OxyContin, l'uscita di Zohydro sembra decisamente un déjà vu.

Epidemiologia del misuso di oppioidi da prescrizione in Europa

Solo negli ultimi anni le istituzioni governative e il mondo scientifico europei, anche alla luce di quanto accaduto al di fuori del continente, hanno posto l'attenzione sul problema del misuso dei farmaci prescritti e "da banco" (over-the-coun-

ter OTC) nella popolazione generale, cogliendone i rischi per la salute pubblica e la necessità di definire l'ampiezza del problema e di instaurare politiche sanitarie comuni per prevenire e trattare adeguatamente il fenomeno. A differenza che negli Stati Uniti, Canada e Australia, in Europa la letteratura scientifica che ha analizzato il problema del misuso di farmaci in generale e dei PK in particolare, è molto scarsa e limitata ad alcuni Paesi. Le poche informazioni a disposizioni identificano trend diversi a seconda della localizzazione geografica (che si tratti di Stati o di singole regioni o aree urbane) e spesso contraddittori, ma segnalano che i gruppi di farmaci più soggetti a misuso in Europa comprendono: gli analgesici, oppioidi e non; metadone e buprenorfina prescritti come "medication-assisted treatment" (MAT) nella dipendenza da oppioidi; gli ansiolitici-ipnotici (benzodiazepine e gli ipnotici non benzodiazepinici). Rispetto al misuso specifico degli oppiacei, gli studi risultano estremamente limitati e spesso difficilmente confrontabili per differenze metodologiche e terminologiche, mentre mancano raccolte dati a riguardo (ad es. su morti per overdose, numero di prescrizioni, richieste di trattamento, sequestri) sia nella maggior parte dei singoli Stati, che a livello centralizzato dell'Unione Europea. Bisogna premettere che il dolore cronico è evenienza frequente in Europa e spesso tuttora inadeguatamente trattato. Nel 2003 circa 1 europeo su 5 riportava di soffrire di dolore cronico da moderato a severo; i valori variavano da un 12% in Spagna al 30% in Norvegia, ma si presume che ovunque tali percentuali siano soggette a crescita con l'aumentare dell'età della popolazione, con le inevitabili conseguenze sulla qualità della vita dei pazienti e sui costi diretti ed indiretti di tipo sanitario e sociale. Nonostante ciò in generale il dolore cronico di qualsivoglia eziologia ed entità, è trattato nel continente europeo spesso in modo inadeguato anche per un non uniforme accesso alle terapie farmacologiche con oppiacei, conseguente a differenze nelle norme sulle prescrizioni, nei costi e nelle licenze di vendita e a fattori culturali: un terzo degli europei con dolore cronico, non sarebbe trattato correttamente così come metà di quelli con dolore oncologico in fase terminale. I Paesi dell'Est Europa, ma anche alcuni di quelli mediterranei, come il Portogallo, hanno scarso utilizzo di oppiacei, anche per il dolore oncologico o per le cure palliative, a fronte di Stati come l'Austria e quelli dell'Europa nord-occidentale che hanno un utilizzo di analgesici oppioidi secondo solo a USA e Canada. Molti Stati, tra cui Italia, Romania e Serbia, solo negli ultimi anni hanno prodotto normative che hanno semplificato le

modalità prescrittive degli oppiacei per la terapia del dolore e questo può spiegare parte dell'aumento costante e progressivo delle prescrizioni dei PK registrato in Europa dal 2000 in poi. A differenza che negli Stati Uniti, l'aumento complessivo delle prescrizioni di oppiacei nel pain management non corrisponde per ora ad un aumento parallelo di morbilità e mortalità conseguenti, ma questo non significa che non ci siano segnali preoccupanti e che non sia necessaria una maggiore sorveglianza del fenomeno.

Dati sul misuso in Europa degli oppioidi deboli

Andando in dettaglio, si è calcolato che 2.2% circa della popolazione europea usa regolarmente oppioidi deboli per trattare il dolore cronico benigno, in prevalenza codeina e tramadolo. In Norvegia spesso le prescrizioni di codeina superano i dosaggi giornalieri raccomandati, mentre in Francia un'analisi dei dati di vendita nelle farmacie, hanno mostrato misuso di codeina, venduta in associazione con paracetamolo in formulazione OTC, nel 15.1 % dei casi di pazienti utilizzatori, con un 7,5% di abuso e un altro 7,5% di pazienti che rispondono a criteri di dipendenza secondo il DSM IV. Un secondo studio francese del 2013 identifica misuso e dipendenza rispettivamente nel 6,8% e 17,8% dei pazienti assuntori di codeina OTC con il 19.5 % che la utilizza giornalmente per più di sei mesi. I pazienti che risultato più a rischio di misuso di codeina (come seconda scelta dopo paracetamolo e ibuprofen, pure oggetto di misuso), sono quelli a cui viene prescritta per il trattamento della cefalea. Va precisato che la maggior parte dei pazienti che cominciano ad utilizzare codeina OTC a scopo automedicativo, lo fa secondo le corrette indicazioni analgesiche. Passando al tramadolo nel Regno Unito a partire dall'anno 2000 si è verificato un aumento progressivo di fenomeni di misuso e dipendenza dello stesso, sia per maggiore uso ricreazionale della sostanza che per aumento di prescrizioni soprattutto ad opera dei medici di base: fra il 2010 e il 2014 c'è stato un loro incremento del 29%. Si è inoltre verificata crescita progressiva dei decessi correlati al tramadolo: in Inghilterra e Galles le morti sono state 87 nel 2009 contro le 220 del 2013 (Tabella 1), tanto che nel giugno 2014 il governo britannico ha imposto una nuova classificazione del farmaco, con maggiore restrizione della sua prescrittibilità. Nel Regno Unito, il tramadolo viene spesso prescritto a donne adulte trattate per dolore cronico da moderato a severo e quindi verosimilmente in modo inappropriato ed inefficace

tale da determinare una “pseudoaddiction”, con aumento progressivo delle dosi assunte e quindi il verificarsi di una reale dipendenza. Trattamenti inappropriati di tramadolo e conseguente misuso fino alla dipendenza si sono registrati anche in Svezia e Finlandia con aumentata mortalità da intossicazione fra il 2002 e il 2007; i fenomeni di misuso e gli altri eventi avversi riguardano soprattutto donne che ricevono prescrizione concomitante di almeno un altro farmaco psicoattivo. Spesso si verifica infatti una contemporanea prescrizione di benzodiazepine da parte dei medici non specialisti nella terapia del dolore. Si segnala che nel periodo 2006-2012 la prevalenza annuale di prescrizione di oppioidi prevalentemente deboli tra adolescenti e bambini in età compresa fra 0 e 9 anni, è aumentata in Danimarca, Svezia e soprattutto Norvegia, con codeina dominante in Norvegia e Svezia e il tramadolo in Danimarca.

Dati sul misuso in Europa degli oppioidi forti

Rispetto agli oppioidi forti, in Europa si va evidenziando, come già negli USA, in Canada e Australia, un aumento significativo nell'ultimo decennio della loro prescrizione e per periodi sempre più lunghi, per la cura del dolore cronico benigno. In particolar modo nel Regno Unito uno studio di Zin et al., ha verificato fra il 2000 e il 2010 in “primary care” un aumento delle prescrizioni di oppiacei forti (morfina, ossicodone, buprenorfina e fentanyl), sia per numero assoluto di pazienti che per aumento di dose giornaliera; per la maggior parte (circa 87%) si tratta i pazienti con dolore cronico benigno, con dati comparabili a quelli di Danimarca e Norvegia. L'età media dei pazienti a cui vengono prescritti è risultata superiore ai 66 anni, ma ci sono segnali di abbassamento dell'età dei pazienti in trattamento (< 40 anni), con rischio di crescita progressiva di esposizione a questi farmaci e quindi di eventi avversi connessi a terapie prolungate, compreso l'abuso. Nel Regno Unito i decessi per overdose correlati a oppioidi da prescrizione sono costantemente cresciuti nel periodo 2000-2012. In Nord Europa resta ancora la morfina il farmaco più utilizzato sia per il dolore oncologico che benigno, ma si sta verificando un aumento relativo e drammatico di prescrizioni di fentanyl, buprenorfina e soprattutto ossicodone, considerato sia in ambito ospedaliero che in primary care di prima scelta fra gli oppioidi forti per i pazienti naive. Per alcuni autori questo fenomeno sarebbe dovuto ad una “morfinofobia” europea che si spiegherebbe soprattutto per una accurata azione di marketing ad

opera delle case farmaceutiche, favorente la prescrizione degli oppiacei da loro prodotti se pur più costosi. In Germania nel periodo 2000-2012 si è registrato un aumento progressivo delle prescrizioni di oppioidi sia in senso di quantità di DDD prescritte in totale che per DDD prescritte per singola ricetta, con crescita delle prescrizioni di oppioidi forti soprattutto nel dolore cronico non oncologico. Il tutto con aumento della frequenza di trattamenti a lungo termine, anche superiori a tre mesi, e dell'uso degli oppiacei anche forti come farmaci di prima scelta in qualsivoglia forma di dolore; si sta inoltre registrando una crescita continua dell'utilizzo degli oppiacei forti a rapido onset (ROO). In Italia, con l'approvazione della legge 38/2010 ("Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore"), si è avuta una considerevole crescita nella prescrizione e nella spesa degli analgesici oppioidi, con progressivo aumento delle DDD/1000 abitanti die, sia per quanto riguarda gli oppiacei maggiori che minori, con particolare incremento di codeina, ossicodone in combinazione, fentanyl e tapentadolo. Quest'ultimo si colloca al terzo posto tra i primi trenta principi attivi a maggior variazione di spesa convenzionata nel biennio 2013-2014 con un incremento del 38,5%. Anche in Italia, come nel resto d'Europa non c'è omogeneo consumo sul territorio nazionale, che è maggiore nel Nord e in alcune regioni del Centro Italia e minore in quelle del Sud, con eccezione della Puglia, ma nel complesso ancora non si sono raggiunti su tutto il territorio nazionale standard adeguati nella terapia del dolore con oppiacei. Ciononostante, dal 2010 in poi stanno aumentando le segnalazioni sia nei servizi per le dipendenze che in quelli specialistici della terapia del dolore, ove esistenti, di casi di abuso e dipendenza di PK, mentre si registra anche un ricorso non sempre appropriato a questa tipologia di medicinali per il trattamento di forme non severe di dolore. Negli ultimi anni in Europa sta aumentando il misuse, con conseguente aumento di morbilità e mortalità, del fentanyl, che per lo più proviene dal mercato illecito e da produzione in laboratori interni alla UE oppure in territori limitrofi (Russia, Bielorussia e Ucraina). Il caso eclatante è quello dell'Estonia con un aumento drammatico dell'uso di fentanyl endovena soprattutto fra i giovani di origine russa, in probabile risposta a minore disponibilità e a prezzo eccessivo dell'eroina, con un numero di circa 650 decessi per overdose fra il 2005 e il 2011. I risultati di aumentata mortalità da fentanyl anche in Germania (Baviera) e nel Regno Unito fanno invece supporre che sia relativa a pazienti cui il farmaco era stato prescritto per il dolore cronico benigno

in forma di cerotti transdermici (per lo più donne adulte) piuttosto che al mercato illegale. In Francia uno studio sulle prescrizioni e il misuso di fentanyl nel triennio 2007-2009 ha verificato che circa il 30% delle prescrizioni era off-label, con un aumento progressivo delle percentuali di misuso sia per la formulazione orale che per quella transdermica, fino a un rispettivo 13.7% e 8.2% nel 2009. Nel 2012 la prescrizione di fentanyl ROO in Francia è risultata off-label nel 71%, perché prescritto a pazienti non già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico da cancro, oppure per indicazioni diverse che il dolore neoplastico e il Breakthrough Cancer Pain. Una analisi di dati di farmacovigilanza francese ha rilevato nel 2013 un aumento delle prescrizioni di oppiacei per ogni forma di dolore neuropatico, per la fibromialgia e la restless legs syndrome, pur essendo queste indicazioni controverse. C'è da aggiungere che in Francia la maggior parte dei pazienti con diagnosi di abuso da oppioidi forti (prevalentemente morfina ma in crescita anche ossicodone e fentanyl) sono stati trattati per il dolore per lunghi periodi e non hanno anamnesi positiva né per DUS né per malattie psichiatriche; per quasi tutti inoltre la fonte dei farmaci sono le prescrizioni mediche. In Europa, come già in USA, i maggiori prescrittori di oppioidi sono i medici di base i quali considerano il trattamento del dolore un evento rischioso da trattare, anche perché spesso non si sentono o non sono adeguatamente formati: sono attribuibili a loro fino al 70% delle prescrizioni di painkiller. Seguono gli ortopedici e gli oncologi; solo il 2% delle prescrizioni dipende da specialisti algologi/anestesisti. Rispetto agli Stati Uniti, dove metadone e in minor misura buprenorfina, vengono utilizzati ampiamente anche nella terapia del dolore con elevata frequenza di misuso, questi farmaci in Europa restano prevalentemente appannaggio del MAT. Nel Regno Unito ad esempio il metadone è utilizzato in quantità pro capite pari a quella degli USA, ma esclusivamente come terapia nel trattamento della dipendenza da oppioidi e quindi in un contesto più controllato e a minor rischio di misuso. Questo non significa che non sia, dopo l'eroina, l'oppioide maggiormente coinvolto in morti per overdose in Gran Bretagna (429 nel 2013 in Inghilterra e Galles insieme). Secondo il rapporto annuale 2011 dell'EMCDDA, in Europa circa il 5% (quindi 20.000 persone) dei pazienti richiedenti MAT, dichiara utilizzo di oppioidi diversi da eroina, con variazioni fra il 7% e il 17% a seconda dei diversi Paesi: si tratta di metadone, morfina, e altri painkiller in Danimarca, Francia, Austria, Slovacchia e Svezia, mentre in Finlandia il 58% dei pazienti usa buprenorfina

come sostanza primaria. Nella Repubblica Ceca tra il 2006 e il 2009 utilizzava buprenorfina più del 40% di tutte le persone con abuso di oppioidi. Anche qui le variazioni regionali dipendono da vari fattori, collegati al mercato illegale, al prezzo e alla disponibilità dell'eroina, ma anche alle politiche più o meno facilitanti l'accesso dei pazienti con dipendenza da oppioidi ai trattamenti MAT, oppure nuovamente alla disponibilità degli oppiacei nella terapia del dolore. In alcuni stati europei, come Lettonia, Slovacchia e Lituania, sono in MAT una minoranza (3-20%) dei pazienti con dipendenza da oppioidi; in molti Paesi il tempo di attesa per cominciare la terapia sostitutiva con oppioidi è di 1-6 mesi e supera i 6 mesi in Grecia e Bulgaria.

Il fenomeno del doctor shopping in Europa

I pazienti con dolore cronico sono in generale grandi utilizzatori di risorse sanitarie e si calcola che in Europa il 60% di quelli trattati con oppioidi analgesici facciano dalle 2 alle 9 visite mediche in 6 mesi e che il 54 % di loro veda dai 2 a 6 medici diversi. Il fatto che anche in Europa il visitare più medici prescrittori di oppiacei vada inteso genericamente come un indicatore di abuso o diversione, quindi reale doctor shopping, è controverso. Un recente studio basato sul Norwegian Prescription Database, ha analizzato le caratteristiche dei pazienti anziani utilizzatori di oppiacei deboli o forti, che nel 30% dei casi erano prescritti da tre medici o più. Gli utilizzatori di oppiacei forti mostravano un aumento considerevole delle DDD prescritte derivante da multiple prescrizioni, ma non se utilizzavano oppioidi deboli. Questo perché si è visto che erano prevalentemente pazienti con dolore oncologico o oggetto di cure palliative, quindi con una condizione medica e un accesso contemporaneo a vari ambiti di cura (medicina di base e specialistica), tali da giustificare multiple prescrizioni, senza che necessariamente quindi questo fenomeno potesse essere automaticamente attribuito a comportamenti di drug-seeking associati a abuso. Questo non esclude che anche per gli anziani, comunque meno a rischio di abuso di PK, così come per i pazienti più giovani, non sia richiesto un adeguato monitoraggio del trattamento con oppiacei senza che contemporaneamente venga impedito loro l'accesso alla cura del dolore. Va sottolineato che il fenomeno delle prescrizioni ad opera di più medici può essere attribuito anche alla resistenza di alcuni clinici (per scarsa formazione, per aspetti culturali pregiudiziali o per restrizioni normative) a utilizzare gli oppiacei

nella terapia del dolore, per cui è possibile che sia la non accessibilità ad un trattamento adeguato del dolore a spingere i pazienti a multiple visite mediche, in un quadro di “pseudoaddiction” non identificabile con misuso intenzionale e non indicatore nuovamente di doctor shopping e di abuso.

Conclusioni

La magnitudine del fenomeno del misuso di oppioidi negli USA dagli anni '90 fino ad oggi non ha avuto alcuna corrispondenza in altre parti del mondo, pur verificandosi in modo preoccupante in altre aree come Canada e Australia. Per quanto riguarda l'Europa, pur nell'assenza di un'emergenza lontanamente paragonabile a quella americana, è fondamentale che, come titola l'editoriale di Weisberge e Stannard pubblicato su *Anaesthesia* nel 2013, la lezione derivante dall'esperienza americana non sia “lost in translation”. Per ottenere ciò è richiesta anche al “vecchio continente” la ricerca di un equilibrio fra la garanzia di un appropriato trattamento del dolore con gli oppiacei ed il controllo dei fenomeni di misuso, abuso e diversione di PK. E questo può verificarsi solo attraverso la diffusione di misure di prevenzione di questi fenomeni, a partire dall'adeguata formazione dei medici prescrittori (pre e post lauream e mediante la diffusione di linee guida) sulla terapia del dolore cronico e sulla medicina delle dipendenze, finalizzata a conoscere e prevenire i rischi di uso inappropriato o non monitorato degli oppiacei. E ancora attraverso controllo del marketing, dell'adeguatezza dell'informazione data alla popolazione generale e dell'educazione specifica dei pazienti in trattamento con oppioidi per il dolore, affinché ad esempio siano consapevoli dei fenomeni di tolleranza e dipendenza tipici di questa classe di farmaci. Ed infine creando e/o rafforzando sistemi di raccolta dati sulle prescrizioni o sui fenomeni di misuso, morbilità e mortalità legati alla prescrizione degli oppiacei nella terapia del dolore. La sfida sta quindi nel definire politiche sanitarie di monitoraggio e regolatorie che assicurino ai pazienti che necessitino di analgesici oppioidi per il trattamento del dolore (ma anche di oppioidi all'interno di programmi di MAT), di essere curati in modo sicuro ed appropriato, ricordando che per qualsivoglia farmaco la scarsa aderenza delle modalità prescrittive agli standard, alle conoscenze evidence-based o alle linee guida, è causa di non efficacia della terapia farmacologica in sé e può rappresentare un danno per la salute dei pazienti.

Conflitto di interessi

Nessuno

N.B. In questo testo con il termine “misuso” ci si riferisce genericamente ad un uso non corretto e in qualche misura problematico del farmaco da parte del paziente, senza definirne la motivazione, per cui può comprendere ad esempio l'utilizzo in dosi o per periodi diversi da quelli prescritti, o per scopi differenti da quelli indicati. E' un termine che non ha implicazioni diagnostiche né connota negativamente l'utilizzo improprio. Se specificati i termini “abuso” e “dipendenza” si riferiscono a quadri clinici come definiti nel DSM IV. La definizione “uso non medico” (versus “uso medico”) si riferisce all'uso di farmaci prescrittivi quando non sono stati prescritti da un medico (ad es. se ottenuti illegalmente) o quando utilizzati per scopo ricreazionale. Si rinvia a Casati et al. per una riflessione sulla terminologia utilizzata in letteratura per riferirsi al misuso di farmaci.

Bibliografia

- Agenzia Italiana del Farmaco AIFA. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2013. In <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2013>
- Atluri S, Sudarshan G, Manchikanti L. Assessment of the trends in medical use and misuse of opioid analgesics from 2004 to 2011. *Pain Physician*. 2014 Mar-Apr;17(2):E119-28.
- Breivik H, Eisenberg E, O'Brien T; OPENMinds. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC Public Health*. 2013 Dec 24;13:1229.
- Casati A, Sedefov R, Pfeiffer-Gerschel T. Misuse of medicines in the European Union: a systematic review of the literature.. *Eur Addict Res*. 2012;18(5):228-45
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: risk for overdose from methadone used for pain relief - United States, 1999-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012 Jul 6;61(26):493-7.

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs. Opioid Painkiller Prescribing. Where You Live Makes a Difference. July 2014. In <http://www.cdc.gov/vitalsigns/opioid-prescribing/>
- Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, Dana T, Bougatsos C, Deyo RA. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a national institutes of health pathways to prevention workshop. *Ann Intern Med.* 2015 Feb 17;162(4):276-86.
- EMCDDA. 2011 Annual report on the state of the drugs problem in Europe. Lisbon, November 2011. In <http://www.emcdda.europa.eu/publications/annual-report/2011>
- EMCDDA Trendspotter study on fentanyl in Europe. Lisbon, November 2012
- In <http://www.emcdda.europa.eu/scientific-studies/2012/trendspotters-report>
- Kotecha MK, Sites BD. Pain policy and abuse of prescription opioids in the USA: a cautionary tale for Europe. *Anaesthesia.* 2013 Dec;68(12):1210-5.
- Lithuanian Presidency of the Council of the EU. Misuse of prescribed medicines. A basis for common understanding. Policy review of challenges and responses. September 2013 in <http://docs.cgsLtd.eu/misuse/policy-review/files/assets/common/downloads/publication.pdf>
- Manchikanti L, Helm II S, Fellows B, Janata JW, Pampati V, Grider JS, Boswell MV. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician* 2012; 15:ES9-ES38.
- Manchikanti L, Atluri S, Candido KD, Boswell MV, Simopoulos TT, Grider JS, Falco FJ, Hirsch JA. Zohydro approval by food and drug administration: controversial or frightening? *Pain Physician.* 2014 Jul-Aug;17(4):E437-50.
- Neutel CI, Skurtveit S, Berg C, Sakshaug S. Multiple prescribers in older frequent opioid users--does it mean abuse? *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2013;20(3):e397-405.
- Office for National Statistics. Deaths related to drug poisoning in England and Wales, 2013 http://www.ons.gov.uk/ons/dcp171778_375498.pdf
- Orriols L, Gaillard J, Lapeyre-Mestre M, Roussin A: Evaluation of abuse and dependence on drugs used for self-medication a pharmacoepidemiological pilot study based on community pharmacies in France. *Drug Safety* 2009;

32: 859–873.

- Paulozzi LJ1, Weisler RH, Patkar AA. A national epidemic of unintentional prescription opioid overdose deaths: how physicians can help control it. *J Clin Psychiatry*. 2011 May;72(5):589-92
- Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med*. 1980;302:123.
- Roussin A, Bouyssi A, Pouché L, Pourcel L, Lapeyre-Mestre M. Misuse and dependence on non-prescription codeine analgesics or sedative H1 antihistamines by adults: a cross-sectional investigation in France. *PLoS One*. 2013 Oct 3;8(10):e76499
- Thielke SM, Turner JA, Shortreed SM, Saunders K, Leresche L, Campbell CI, Weisner CC, Korff MV. Do patient-perceived pros and cons of opioids predict sustained higher-dose use? *Clin J Pain* 2014; 30:93-101.
- Van Zee A. The promotion and marketing of oxycontin: commercial triumph, public health tragedy.
- *Am J Public Health*. 2009 Feb;99(2):221-7.
- Weisberg D, Stannard C. Lost in translation? Learning from the opioid epidemic in the USA. *Anaesthesia*. 2013 Dec;68(12):1215-9.
- Zin CS, Chen LC, Knaggs RD. Changes in trends and pattern of strong opioid prescribing in primary care. *Eur J Pain*. 2014 Oct;18(9):1343-51

Le ragioni di un fenomeno

Fulvio Fantozzi¹

Il fenomeno in esame è quello dell'uso non calibrato o per meglio dire “incongruo” di analgesici oppioidi (OPP). *“Gli oppioidi sono generalmente usati per gestire il dolore di grado moderato-severo, che può essere acuto (es. dolore post-operatorio a breve termine) o cronico (es. dolore a lungo termine associato a patologie, come i diversi tipi di cancro). Possono essere anche utilizzati per il trattamento di tosse severa, della diarrea e per trattare la dipendenza da altri oppioidi, inclusa l'eroina. Le varie preparazioni farmaceutiche dei prodotti oppioidi comprendono compresse, sciroppi, soluzioni, spray nasali, cerotti e supposte”* (1). Detto fenomeno rientra nell'uso non medico di farmaci prescrivibili (NMUPD), così come definito da un recente documento Europeo sulla “dimensione di genere” del fenomeno (2), ossia “l'uso da parte di una persona di un farmaco soggetto a prescrizione, se ottenuto dietro ricetta medica, ma con modi o con durata diversi da quelli prescritti o se ottenuto al di fuori di una ricetta medica”. Il NMUPD coincide in buona sostanza con ciò che nel Capitolo di questo libro dedicato agli aspetti epidemiologici è definito “misuso” degli OPP. L'attenzione e la preoccupazione delle Istituzioni degli USA sono già da alcuni anni piuttosto alte :si veda l'appena citato Capitolo sull'Epidemiologia. I conseguenti sforzi di quel Paese per arginare / prevenire quella che ormai è diventata un'emergenza sanitaria sono i più disparati: è di pochi giorni fa l'uscita delle Linee Guida della FDA (3) finalizzate in concreto a “mettere in sicurezza” le preparazioni farmaceutiche a base di OPP relativamente al misuso inteso come adozione di vie di somministrazione diverse da quelle autorizzate (ad es. iniezione endovenosa di compresse di OPP previamente triturate). La letteratura scientifica Italiana sull'argomento è di contro pressoché inesistente, talché a mio parere non si può andare oltre alla semplice speculazione se si vuol provare a focalizzare il discorso sulle motivazioni alla base delle resistenze o viceversa della grande disinvoltura dei Medici nel prescrivere OPP e quindi nel monitorare responsabilmente i loro pazienti.

¹ Medico esperto in Dipendenze Patologiche, libero professionista, Reggio Emilia

Il presente contributo rappresenta semplicemente un'ulteriore riflessione / speculazione di un Medico delle Dipendenze libero professionista su questo specifico problema. Riprenderò e svilupperò il contenuto di un lavoro pubblicato su di una Rivista online (4) nel quale commentavamo un articolo , pionieristico e di estremo interesse, a firma Anna Lembke (5). Prima di procedere con tale rievocazione, devo solo accennare ad un argomento apparentemente non correlato e che invece correla, eccome, col fenomeno in esame; e subito dopo brevemente riportare alcuni dati istituzionali recentissimi sul consumo di OPP.

1. La medicina d'iniziativa e le prescrizione di analgesici oppioidi: “due trulli per ricordare”

Ebbene, dal marzo 2015 è attivo un progetto – pilota in una dozzina di Farmacie del nostro Paese, che strizza l'occhio al nuovo approccio della medicina d'iniziativa, approccio brillantemente descritto nel post 153 del blog SCIRE (6) . Esso prevede che grazie a un sistema automatico, pazienti affetti da diabete, ipercolesterolemia, ipertensione o broncopneumopatia cronica ostruttiva riceveranno una chiamata, nei giorni e negli orari stabiliti in fase di arruolamento, per indagare se effettivamente si attengono alle prescrizioni mediche assumendo la propria terapia. Tutte le risposte verranno registrate in un database e il farmacista potrà così verificare, su una pagina web a lui dedicata, se i propri pazienti seguono il trattamento indicato dal medico curante e in caso negativo, decidere, quando necessario, di intervenire per comprenderne le ragioni. Il progetto, chiamato “Un trillo per ricordare” ha a che fare con l'annoso problema della insufficiente aderenza dei pazienti affetti da patologie somatiche croniche alle farmacoterapie , da cui la scarsa efficacia di dette terapie, lo spreco di farmaci, buttati via o peggio dirottati ad altre persone a cui non sono stati in realtà prescritti, ecc. ecc. La scarsa aderenza alle cure è più plausibilmente il risultato di un'insufficiente informazione data al paziente, ma interventi basati sul feed-back, come quello del suddetto “trillo per ricordare”, potrebbero comunque servire (lo si vedrà a fine 2015, con i dati di verifica della sperimentazione in corso). Al contrario (qui infatti i “pazienti”, o presunti tali, ben difficilmente si dimenticano di prendere la pillola... anzi ...!) ci vorrebbe proprio un bel “trillo per ricordare” a chi prescrive farmaci psicoattivi, compresi gli analgesici maggiori, che la prescrizione

congrua ed appropriata richiede che il paziente, ed a volte anche i suoi familiari, sia sempre avvertito ad inizio trattamento della durata massima della cura; e che le ricette per la prosecuzione della cura stessa siano consegnate al paziente, e non ai suoi familiari, dietro minima verifica clinica diretta dell'efficacia e dell'assenza di effetti collaterali di rilievo. Uno degli "effetti collaterali indesiderati" di siffatti farmaci è la tolleranza, la quale apre la porta, sul piano comportamentale, alla dipendenza. Dipendenza da un farmaco all'inizio congruamente prescritto ed adoperato, ma in seguito generatore di un grosso e spesso pernicioso problema, da cui l'aggettivo "iatrogeno". Tolleranza e poi dipendenza non possono instaurarsi se il farmaco è accessibile solo letteralmente "nella misura in cui è prescritto", senza pertanto dosi "extra" di sorta e se, in partenza, la prescrizione è stata appropriata, ossia effettuata in un caso in cui c'era davvero bisogno di un OPP. Un altro trillo, stavolta non come "memento", ma come "caveat", dovrebbe essere fatto, ancora al medico prescrittore, tutte le volte che la ricetta dell'OPP, che potrebbe essere oltretutto ripetibile, viene consegnata "automaticamente" al richiedente da "terzi collaboratori" dello studio medico senza nemmeno controllare a quando risale la ricetta precedente: se la posologia di, poniamo, tapentadolo per il dolore lieve-moderato da colpo di frusta del collo "di mia zia" è di 3 compresse al dì e solo 3 giorni prima ho ricevuto una ricetta per una scatola da 30 compresse e mi ripresento in ambulatorio chiedendo alla segretaria un'ulteriore ricetta della preparazione farmaceutica di tapentadolo, quali sono le probabilità che mi si faccia notare che è troppo presto per un'altra ricetta? E che mi si chieda di far venire in ambulatorio la zia? E che si scopra che la zia non ha mai avuto il colpo di frusta? E (ma qui forse esageriamo con la fantasia?) ... che qualcuno metta in discussione la congruità del tapentadolo come prima scelta nel trattamento del dolore lieve-moderato del rachide cervicale da colpo di frusta (4) ?!

2. I dati in Italia oggi

Malcostumi di singoli professionisti sanitari a parte, il fenomeno della diffusione degli OPP è rilevante ed inquietante stando al warning emesso nel gennaio - 2015 da AIFA e Ministero della Salute: i dati emergenti dal Rapporto Osmed dell'Aifa sull'uso dei farmaci in Italia nei primi nove mesi del 2014 mostrano come l'uso di antidolorifici oppiacei sia cresciuto del 9-13% rispetto allo stesso periodo del 2013 e che l'aumento riguarda soprattutto gli anziani. Nello specifico

della categoria dei farmaci antidolorifici ad azione centrale si registrano rilevanti incrementi del consumo rispetto al 2013, sia degli alcaloidi naturali dell'oppio (morfina, idromorfone, ossicodone e codeina in associazione), sia degli altri oppiacei (tramadolo e tapentadolo). Il tapentadolo si colloca al terzo posto tra i primi trenta principi attivi a maggior variazione di spesa convenzionata rispetto al 2013 con un incremento del +38,5%. Il Ministro inoltre tuona: "Abbiamo registrato un aumento degli oppioidi fuori da una correttezza della prescrizione medica" e soggiunge "'è emerso un abuso degli oppioidi nelle fascia di età anziane che nulla ha a che fare con la terapia del dolore". Di converso gli esperti Algologi italiani ammoniscono: i dati commentati da AIFA vanno letti considerando che in Italia il livello di partenza era molto modesto e che nonostante l'incremento l'uso di OPP nel nostro Paese è tra i più bassi in Europa (7). Come spesso accade è la sintesi Kantiana che risolve il dilemma: è vero che la legge 38 del 2010, la quale garantisce terapie del dolore adeguate, non è stata ancora del tutto attuata in Italia per via di perduranti resistenze culturali di pazienti e di medici prescrittori così che molti pazienti portatori di dolore cronico sono sottomedicati, ma è anche vero che negli Stati Uniti l'abuso di pain killer è dilagato oltre misura, con diffuse sovramedicazioni e connesse dipendenze iatrogene nonché l'alimentazione di un florido "mercato grigio" di tali farmaci; pertanto non è inopportuno che anche le nostre Istituzioni sanitarie comincino a vigilare affinché lo stesso fenomeno non dilaghi, prima o poi, nel nostro Paese. La "giusta via" sta nel mezzo (7, ibidem) e pertanto dovremmo essere "sufficientemente preoccupati".

3. Cosa sta "dietro i dati"?

Come è ormai tradizione se ci son di mezzo "dati statistici" non posso non esordire con il "If you torture the data long enough, it will confess" di Ronald Coase. Tanto premesso, i motivi del NMUPD e segnatamente del misuso di OPP sono stati lucidamente e magistralmente presentati nel pivotale lavoro di Lembke (5), nel quale si analizza la situazione negli USA oggi al di là dei riscontri statistici, attingendo ad una Medicina Basata sull'Esperienza oltre che sull'Evidenza. L'Autrice conclude intelligentemente così: "il problema dei medici che prescrivono antidolorifici dependentigeni a pazienti che sanno essere o sospettano essere dipendenti sarà risolto soltanto quando la minaccia di censura pubblica e legale per non avere trattato la dipendenza sarà uguale a quella per non avere trattato

il dolore; e quando trattare la dipendenza sarà economicamente compensato al pari della cura di altre malattie”. NB: la lettura integrale del lavoro della Lembke è irrinunciabile se si vuole bene comprendere tale conclusione: se ne veda la traduzione in italiano, integrale e commentata (4). La mia esperienza di Medico delle dipendenze, prima nei SER.T. e poi nel mio ambulatorio privato, a stretto contatto sia con pz che hanno sviluppato dipendenze iatrogene grazie all’accesso facile a preparazioni di codeina e più di recente tramadolo ed analoghi, sia con colleghi pressati da una parte dall’istanza sociale del contrasto a tutti i costi del dolore e dall’altra dall’industria farmaceutica che deve imporre nuovi farmaci oppioidi capaci di annullare in prima battuta il dolore cronico, o presunto tale, di qualsiasi intensità, mi induce a ritenere che anche in Italia stiano operando le stesse dinamiche ben descritte dalla collega statunitense (5). Ne consegue che le prescrizioni analgesiche sia in ambito cure primarie che specialistico (oncologia, ortopedia, fisiatria, ecc) sono “influenzate”. I Medici sono di regola preparati e consapevoli dei benefici, ma anche dei rischi, connessi alle terapie analgesiche con OPP; in molti di essi vi è la percezione della pericolosità di una prescrizione disinvolta di tali terapie; ma parallelamente vi è la percezione, talora soverchiantente, che problematizzare, ritardare, rifiutare il ricorso agli OPP è pericoloso in termini non di “malpratica”, ma di “perdita di pazienti” (qui perdita non vuol dire decesso, ma la loro celere migrazione ad altro medico “più di manica larga” ovvero “di ricetta facile”), e ancora il timore di discredito o di attribuzioni eventuali di colpe professionali.

4. Le affermazioni categoriche

Probabilmente affermazioni temerarie come la seguente, proveniente da un documento che ha comunque l’egida di professionisti della salute autorevoli, confondono il prescrittore privo di una solida esperienza professionale in materia (8) : “ Infine, numerose evidenze in letteratura dimostrano che gli oppioidi non sono farmaci pericolosi o in grado di indurre dipendenza: quando si prova dolore, infatti, si attivano nell’organismo dei meccanismi recettoriali del tutto diversi rispetto a quelli che entrano in gioco nei soggetti tossicodipendenti, che ricorrono agli oppiacei per provare sensazioni di piacere”. Purtroppo così non è: gli OPP sono sì in grado di indurre dipendenza in soggetti non tossicodipendenti, ed i casi iatrogeni non sono rari (4). Strumenti finalizzati allo screening di soggetti con anamnesi

personale tossicologica negativa per eroina ed altri oppiacei e purtuttavia a rischio di tali fenomeni sono purtroppo poco utilizzati in Italia (9) , ma è soprattutto la propaganda commerciale verso l'uso di vecchi oppioidi deboli come la codeina (deboli come effetto analgesico se paragonati alla morfina, ma sufficientemente forti nel generare dipendenza in soggetti biologicamente vulnerabili) e soprattutto verso nuovi, costosi e potenti OPP a “mietere più vittime” relativamente alle dipendenze iatrogene da OPP. Il presupposto (sotto)culturale è che specie in campo reumatologico-ortopedico-fisiatrico, qualsiasi dolore cronico, o presunto tale, anche quello non moderato-severo, deve essere eliminato subito con farmaci potenti come gli OPP; e magari adesso che l'oscurantismo anti-OPP sta svanendo un po' in tutto il Mondo “dobbiamo recuperare il tempo perduto”.

5. Buone prassi, “trilli” e buoni propositi

Un secondo fattore di propulsione per il misuse di OPP è costituito dalla mancanza di monitoraggio sulla congruità o appropriatezza della loro prescrizione (4), la quale rende ragione di come persone che non presentano condizioni cliniche meritevoli di terapia con OPP possano continuare ad approvvigionarsene, alimentando così la propria ed altrui dipendenza iatrogena o voluttuaria. In Italia programmi – pilota di “monitoraggio interventistico” delle prescrizioni mediche di OPP come quello realizzato dalla C.V.S., potente catena di Farmacie statunitensi (10), con possibilità di segnalazioni, richiami ed irrogazione di sanzioni disciplinari a Medici che di fatto abbiano prescritto OPP in modo incongruo, sembrano almeno oggi fantascientifici: tutt'al più possiamo “produrci” in qualche “trillo”(veda-si paragrafo 2 qui sopra)! Giacciono inoltre nelle case di molti Italiani quantità incommensurabili di analgesici maggiori residuati a causa di terapie prolungate interrotte, di pazienti deceduti, ecc. ecc, potenzialmente immissibili in circolazione attraverso cessioni amicali o intra-familiari, sovente in buona fede ed in analogia a quanto accade per gli psicofarmaci tranquillanti (4). Circa la soluzione di tale ultimo problema, pure “fantascientifiche” potrebbero apparire al Lettore le seguenti concrete raccomandazioni diramate dal Ministero della Sanità canadese (11): “Conservare gli analgesici oppioidi in un posto sicuro, lontano dalla portata dei bambini e degli adolescenti. Fare attenzione alla quantità di analgesico che si possiede. Non prestare a nessuno la propria prescrizione medica per analgesici oppioidi, in quanto è illegale e potrebbe causare danni gravi ad altre persone.

Riportare in Farmacia gli analgesici oppioidi non utilizzati per favorire uno smaltimento sicuro. Tutto ciò aiuterà a prevenire la deviazione per l'uso illegale".

In conclusione, lusinghe dell'industria del farmaco, posizioni "libertarie" pro - annullamento chimico - istantaneo ed a tutti i costi di qualsiasi dolore e di qualsiasi intensità, ed infine il timore di retroazioni negative di pazienti insoddisfatti con conseguente danno economico, giudiziario o di immagine professionale, non dovrebbero far dimenticare al Medico che prescrive terapie farmacologiche analgesiche protratte che il rischio per la salute della collettività connesso all'uso non medico di analgesici prescrivibili è concreto ed attuale.

Bibliografia/Sitografia

1. <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/100228-06.asp>
2. Group Pompidou et al, 2014: par.1.1.3, p.15. The gender dimension of non - medical use of prescription use (NMUPD) in Europe and the Mediterranean Region, Documento scaricabile da <http://www.west-info.eu/women-victims-of-overdose-related-to-prescription-drugs/genderdimension-v5-2/>
3. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration , Center for Drug Evaluation and Research (CDER) , Clinical Medical, April 2015. Abuse-Deterrent Opioids — Evaluation and Labeling. Guidance for Industry. Documento scaricabile da <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm334743.pdf>
4. Fantozzi F., Beltrami D. Perché i medici prescrivono farmaci oppioidi a pazienti che loro ben sanno essere abusatori di oppioidi. Lo Spallanzani, Portale della Società Medica Lazzaro Spallanzani, 2012. <http://www.lo-spallanzani.it/568/perche-i-medici-prescrivono-farmaci-oppioidi-a-pazienti-che-loro-ben-sanno-essere-abusatori-di-oppioidi>
5. Lembke A. Why Doctors Prescribe Opioids to Known Opioid Abusers. N Engl J Med 2012, 367;17, 1580-1
6. Di Diodoro D. L'app che prende l'iniziativa, Post 153 su <http://www.scire-ausl.bo.it/> , pubblicato il 09/04/2015 alle 09:06:26
7. Corriere della Sera del 12/4/15 (inserto - Salute), p.44
8. Federconsumatori. Vademecum sul DOLORE. La Legge 38/2010 (terapia del dolore e cure palliative). Documento scaricabile da <http://www.federconsumatori.it/news/foto/vademecum%20dolore%20low.pdf>

9. Webster LR, Webster R. Predicting aberrant behaviors in Opioid treated patients: preliminary validation of the Opioid risk tool. *Pain Med.* 2005; 6 (6) : 432, Documento scaricabile da <https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/files/OpioidRiskTool.pdf>
10. Betses M., Brennan T. Abusive Prescribing of Controlled Substances. *A Pharmacy View. N Engl J Med* 2013, 369; 11, 989-991
11. Health Canada, 2009. Opioid Pain Medications. http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/alt_formats/pdf/iyh-vsv/med/ana-opioid-med-eng.pdf

Come prevenire la tolleranza da oppioide. Come trattarla

Fabio Lugoboni¹, M. Faccini¹, R. Casari¹, C. Resentera¹, L. Morbioli¹

Il Metadone (MTD) è stato sviluppato in Germania nel 1930 presso l'istituto Farbendustrie da dei ricercatori che stavano tentando di trovare un farmaco con proprietà analgesiche. Le proprietà narcotiche del MTD, inizialmente non riconosciute, furono una grande sorpresa. Nel 1947 al nuovo composto fu dato il nome di MTD. Lo stesso anno, MTD fu prima introdotto e poi prodotto negli USA sotto il nome di Dolophine, un nome derivato dal latino dolor (dolore) e finis (fine). Negli anni '50, ospedali del servizio pubblico iniziarono ad utilizzare MTD per via orale per la sindrome da astinenza da oppioidi. Il MTD divenne utilizzabile negli USA per il trattamento dei disturbi da utilizzo di oppioidi negli anni '60. Nel 1973 fu attuato il Narcotic Addicts Treatment Act. Questo patto legalizzava il MTD per il trattamento della dipendenza e astinenza da oppioidi ma solo all'interno di strutture con licenza federale. Nel contesto dell'utilizzo del MTD come farmaco per il dolore, vincendo una causa giudiziaria del 1976, i farmacisti ottennero di dispensare il MTD. La ricerca originale eseguita da Dole e Nyswander (1976) aiutò a chiarire le proprietà farmacodinamiche del MTD così come a confermare la sua efficacia nel ridurre sia l'utilizzo dell'uso illecito di oppioidi. La ricerca si sviluppò grazie a un progetto di Vincent Dole, nel contesto di un'increscente epidemia di utilizzatori di eroina nella città di New York, che permise di studiare l'utilizzo del MTD nella dipendenza da oppioidi. Sebbene in alcuni Paesi, con gravissimo ed incomprensibile ritardo, non sia ancora introdotto, il MTD è da decenni utilizzato come trattamento sostitutivo (TS) nei pazienti utilizzatori di oppioidi in molti paesi del mondo.

1. Cenni farmacologici

Il MTD, o 6 dimetilammino-4,4 difenil-3 eptanone, consiste di una miscela racemica di una forma D-enantiomero ed L-enantiomero. È utilizzato come idroclori-

¹Dip. Medicina, Unità di Medicina delle Dipendenze, Policlinico GB Rossi, Verona

de. Il MTD è un agonista primario del recettore μ degli oppioidi, a lunga azione, liposolubile. È anche un agonista dei recettori delta e inibitore del reuptake della serotonina a livello delle sinapsi neuronali. L'attivazione del recettore μ produce gli effetti comuni di tutti gli agonisti dei recettori oppioidi (analgesia, euforia, stipsi, sedazione, depressione respiratoria, nausea e miosi). Come molti altri agonisti, il MTD ha anche effetti di potenziale abuso. Il MTD è inoltre un antagonista del recettore del NMDA, cosa che diventa molto utile nel trattamento del dolore cronico. L-MTD è responsabile principalmente della stimolazione del recettore μ , mentre il D-MTD per l'affinità con il recettore NMDA. D-MTD ha inoltre proprietà antitussive. Il MTD può essere somministrato oralmente, per via IM, EV o SC. È anche assorbito attraverso la mucosa della bocca e rettale. In seguito ad ingestione orale il MTD è rintracciabile nel plasma dopo 30' e raggiunge tipicamente un picco massimo nelle 4 ore successive (da 1-5 ore), talvolta raggiunge un secondo picco plasmatico. Il MTD ha un'emivita piuttosto lunga (15-55 ore) e la sua azione dura dalle 24 alle 36 ore. In seguito a somministrazione orale, MTD è ben assorbito dal tratto GI. La sua biodisponibilità è approssimativamente dell'80%; in ogni caso, poiché subisce un primo metabolismo epatico, c'è una significativa variazione individuale (dal 36 al 100%). Ciò significa che, successivamente alla somministrazione di dosi equivalenti di MTD, si possono rintracciare livelli sierici diversi in diversi pazienti. Negli utilizzatori cronici MTD induce un rallentamento del transito intestinale e ciò potrebbe portare ad un prolungato tempo di picco di concentrazione. Altri fattori impattanti sui livelli di MTD includono comorbidità mediche e interazioni con altri farmaci. Alle dosi terapeutiche, circa il 90% del MTD è legato alle proteine del plasma principalmente alla alfa-1-glicoproteina acida; questo fatto è importante poiché in alcune particolari condizioni mediche, ad esempio in presenza di neoplasie, i livelli di alfa 1 glicoproteina acida aumentano e ciò incide sui livelli plasmatici di MTD libero. Grazie alla sua liposolubilità, il MTD è rapidamente distribuito nei tessuti del corporei. Una piccola parte raggiunge il cervello. Durante un utilizzo continuo i livelli tissutali di MTD possono essere maggiori dei livelli plasmatici. Ciò significa che la sua azione può essere prolungata nonostante una bassa concentrazione plasmatica. MTD è metabolizzato in forma inattiva a livello dei recettori degli oppioidi, principalmente nel fegato, dal citocromo CYP 8P450, ed in minor misura dal CYP 2D6. In base ad alcuni polimorfismi del CYP 2D6; una piccola percentuale di Asiatici e di

Caucasici, sono considerati essere dei “metabolizzatori lenti” di MTD. CYP3A4 non ha, invece, dei polimorfismi genetici. Il MTD e i suoi metaboliti sono escreti con le urine, ma anche per via fecale tramite la bile. I pazienti con deficit della funzionalità renale presentano infatti una maggiore clearance di MTD tramite le feci. Nessun cambiamento nella dose è richiesto per persone over 65 anni.

2. Il MTD per il dolore cronico

Tra il 1997 ed il 2006, le prescrizioni di MTD sono aumentate del 1300%. Questo è attribuibile in larga parte al suo aumento di utilizzo nella terapia del dolore. I due set separati di regolamentazioni legali applicate allo stesso agente farmacologico hanno creato “due diverse direzioni e due diverse vite” per il MTD. Il MTD è, a tutti gli effetti, un analgesico. Il MTD si è dimostrato efficace nel trattamento del dolore neuropatico ed è un’opzione ragionevole nel trattamento sia del dolore acuto che del dolore postoperatorio. Un tipico regime di uso di MTD per il dolore cronico in pazienti “oppioidi naive” inizia con una dose di 5 mg o meno due volte al giorno. Può essere eventualmente aumentato, se necessario, fino alla scomparsa del dolore. Una dose totale sopra i 120 mg è richiesta molto raramente. Sembrano non esserci correlazioni tra i livelli sierici di MTD ed i suoi effetti analgesici. La gestione del suo utilizzo deve essere perciò guidata dalla risposta clinica. L’effetto analgesico di una dose inizia in 30-60’ e dura fino a 4-6 ore. La durata breve dell’effetto analgesico del MTD paragonata alla sua lunga emivita (15-55 ore) richiede somministrazioni più frequenti quando utilizzato come analgesico. Solitamente due o tre volte al giorno. La lunga emivita nella situazione di somministrazioni frequenti aumenta il rischio di accumulo ed effetti avversi. Nei pazienti “oppioidi naive” può indurre arresto respiratorio. Alcune comorbidi- tà come un’obesità, funzione cardiaca o respiratoria compromesse, OSAS, asma bronchiale severo, aumentano il rischio di depressione della funzione respiratoria ed arresto respiratorio. Il MTD non deve essere usato, od utilizzato con cautela, in caso di allergie, gravidanza, allattamento, nei bambini, in casi di ipertiroidismo, morbo di Addison, iperplasia prostatica, stipsi severa, in pazienti con restringimento ureterale. I pazienti che sono già in trattamento con MTD per una dipendenza da oppioidi, che richiedono anche un trattamento per il dolore cronico, spesso richiedono un incremento della dose iniziale di MTD per provare analgesia. Ciò è particolarmente vero per i pazienti HIV positivi. Per questi pazienti,

un aumento delle dosi di MTD, non è generalmente associato con la comparsa di reazioni avverse. Nella dipendenza, alcuni pazienti con comorbidità psichiatrica possono richiedere dosi più alte di MTD per alcune interazioni presenti con farmaci di utilizzo psichiatrico.

3. Il contesto clinico di Medicina delle Dipendenze

Medicina delle Dipendenze, unità di degenza del Policlinico dell'Università di Verona, è una delle pochissime unità del SSN che ospitano letti interamente dedicati alla dipendenza da sostanze, di qualsiasi tipo ed intensità. Negli ultimi anni, complice forse questa sua specificità sempre più nota al mondo sanitario nazionale, abbiamo visto crescere in modo davvero significativo il numero di pazienti inviati da strutture specialistiche di cura del dolore, ma anche da medici di medicina generale (MMG) e da SerD, con problemi di tolleranza ai pain-killer (PK). I soggetti che normalmente osserviamo appartengono, in estrema sintesi, a 3 categorie di soggetti:

1. Pazienti con dolore cronico (o post-acute), dove le terapie a base di PK prescritte hanno portato a tolleranza con conseguente fuoriuscita dalle dosi raccomandate e/o comparsa di iperalgesia oppioide. Nella maggior parte dei casi vi è un marcato (spesso intrattabile) dolore di fondo, mentre in altri casi il dolore si presume risolto da tempo ma resta una dipendenza da farmaco che si auto-mantiene, dovuta solitamente a dolori acuti trattati in modo incongruo per tempi incongrui.
2. Pazienti con storia di dipendenza da oppioidi illeciti (solitamente eroina), spesso astinenti da anni, dove in seguito ad un dolore acuto o cronico è stato prescritto un PK, con rapido risveglio di craving oppioide e conseguente abuso e dipendenza dell'analgescico.
3. Soggetti senza storia significativa di dolore che arrivano all'abuso e dipendenza da PK per motivi euforizzanti. Nella nostra esperienza, questa tipologia è fortemente correlata al mondo sanitario (medici, infermieri, farmacisti), anche se stanno aumentando nei SerD le osservazioni di adolescenti abusatori di PK, come avviene in larga scala in Nord America.

Un fenomeno così differenziato pone domande diverse.

Nel primo caso il principale quesito è porre rimedio all'iperalgesia oppioide, essendo secondario (anche se non trascurabile) la componente del craving. Il MTD,

in questi casi, diventa il farmaco di elezione. A nostro parere ed in accordo con dati presenti in letteratura, il ruolo del MTD va rivalutato, in questi casi, perché estremamente vantaggioso nel dolore cronico non neoplastico. Come noto il MTD è un farmaco che viene utilizzato prevalentemente nella cura detta tossicodipendenza, ma si dimentica quasi sempre l'indicazione anche nel dolore cronico, soprattutto in quello neuropatico. I vantaggi sono multipli: è una terapia poco costosa, il farmaco può essere somministrato una/due volte al giorno per la lunga emivita, non ha "effetto tetto", pertanto il suo aumento determina in genere un miglioramento progressivo del dolore. Importante è il monitoraggio del paziente dal punto di vista elettrocardiografico in quanto il MTD può portare ad allungamento del tratto QT dell'ECG, fattore a sua volta predisponente ad aritmie cardiache. Solitamente la nostra prassi consiste nella seguente scaletta:

- Visita del paziente, possibilmente con i familiari, dopo aver valutato la piena disponibilità del MMG ad una eventuale prescrizione di MTD (cosa assolutamente non scontata) e un ECG basale, per valutare il QTc, che deve essere inferiore a 500 m/sec.
- impostazione della terapia di MTD in overlap progressivo con i PK abusati. ECG di controllo a distanza.
- Ricovero di 5-7 giorni presso Medicina delle Dipendenze se l'abuso, soprattutto se sono coinvolti i fentanili ad uso spray o in lollipop, non si estingue a domicilio. Durante il ricovero si induce un rapido aumento di MTD a dosi anti-craving e si ottimizzano le terapie adiuvanti.
- Follow-up, dove solitamente si gestisce un decalage progressivo di MTD da dosi anti-craving a dosi analgesiche, generalmente più basse.

Il seguente schema terapeutico si è rivelato quasi sempre efficace, porta generalmente ad un netto sollievo nei pazienti ed a una riduzione dei costi terapeutici impressionante. Alcuni esempi concreti si possono leggere nei casi clini riportati più avanti. Nel secondo caso (abuso di PK di rientro) la componente del craving è maggioritaria, ma l'aspetto algico non può essere trascurato.

Nel terzo caso si tratta di una vera e propria addiction dove il controllo del craving è centrale e la prevenzione della ricaduta ineludibile.

L'esperienza americana ha insegnato alcune cose a quella classe medica (anche se avvenuta secondo la metafora del "chiudere la stalla quando i buoi sono ormai fuggiti"), che dovremmo imparare anche noi.

Il medico proscrittore (a qualsiasi livello), nel momento della scelta di un oppioide dovrebbe fare una semplice anamnesi per valutare non se dare un PK, ma quale PK usare. In tabella riportiamo una scala di valutazione semplice che valuta con uno score il rischio di indurre dipendenza (e tolleranza) in paziente naive, specialmente se affetto da dolore cronico non-neoplastico.

FIGURE. OPIOID RISK TOOL

		Mark each box that applies	Item score if female	Item score if male
1. Family history of substance abuse	• Alcohol	<input type="checkbox"/>	1	3
	• Illegal drugs	<input type="checkbox"/>	2	3
	• Prescription drugs	<input type="checkbox"/>	4	4
2. Personal history of substance abuse	• Alcohol	<input type="checkbox"/>	3	3
	• Illegal drugs	<input type="checkbox"/>	4	4
	• Prescription drugs	<input type="checkbox"/>	5	5
3. Age (mark box if 16-45)		<input type="checkbox"/>	1	1
4. History of preadolescent sexual abuse		<input type="checkbox"/>	3	0
5. Psychological disease	• Attention-deficit disorder, obsessive-compulsive disorder, bipolar disorder, schizophrenia	<input type="checkbox"/>	2	2
	• Depression	<input type="checkbox"/>	1	1
Total Score _____ Risk Category _____				
Low Risk: 0 to 3 Moderate Risk: 4 to 7 High Risk: 8 and above				
Source: Webster LR, Webster R. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: Preliminary validation of the opioid risk tool. <i>Pain Med.</i> 2005;6(6):432.				

Come si potrà osservare, il rischio di indurre abuso non è limitato all'anamnesi tossicomana del paziente, ma è molto più allargato ad eventi traumatici della vita. La prescrizione di PK dovrebbe fare “star meglio” il paziente, non farlo “stare bene!” o, peggio, creare euforia. Ecco che, nel caso della scelta di un PK in pazienti con score elevato, è bene prendere in considerazione PK con scarsa tendenza a dare euforia e tolleranza, evitando possibilmente le vie di somministrazione parenterali. La buprenorfina (BUP), negli USA, è il farmaco maggiormente indicato in questi casi, ma anche il metadone (MTD) dovrebbe essere considerato. Diversa la situazione dei pazienti un tempo eroinomani con un abuso di “rientro” per incongrua terapia con PK. In questi casi la BUP diventa più problematica, anche se non da escludere, perché il suo effetto agonista-antagonista parziale potrebbe inizialmente indurre sindrome astinenziale significativa, con

conseguente probabile rigetto del farmaco da parte del paziente. L'induzione di MTD è significativamente più facile ed indicata, in questi casi. Infatti la rotazione oppioide può avvenire gradualmente e l'effetto anti-craving del MTD risultare più efficace. Il problema, in questo caso, è "chi fa che cosa"? I SerD, che magari hanno conosciuto il soggetto, si sentono impreparati a fare questo, dimenticando che tale pratica è del tutto simile all'induzione di MTD in un soggetto eroinomane. L'impreparazione a farlo è segno di un impoverimento culturale e tecnico davvero preoccupante. C'è però, generalmente, la resistenza del paziente a rifarsi seguire da un SerD, identificandolo in tutto e per tutto con la precedente esperienza tossicomana e sentendo la dipendenza iatrogena come profondamente diversa nei modi e nelle finalità, purtroppo solo apparenti. L'uso di PK a scopo euforizzante dovrebbe essere di prevalente competenza dei SerD, in quanto indistinguibile dall'abuso di eroina. Si tengo presente che, negli USA, i giovani iniziano ad abusare di ossicodone o idrocodone perché li trovano in casa, procurandoseli (a caro prezzo) poi su Internet, per finire spesso ad usare la più economica eroina da strada. La triste storia dell'attore Seymour Hoffman è l'ennesima, eclatante conferma di questo consolidato fenomeno. Il farmaco principe è, anche in questo caso, il MTD ma anche la BUP. La complicazione italiana è che, come abbiamo visto, il fenomeno attualmente riguarda soprattutto quanti hanno più facile accesso ai PK, quindi i sanitari (medici, infermieri e farmacisti). Questi faranno fatica a chiedere una presa in carico ai SerD se questi servizi non faranno un salto di qualità in termini di competenza, accessibilità ed immagine, ossia diventare dei veri centri di eccellenza per tutte le dipendenze. Questo argomento trova una disamina attenta e lungimirante nel capitolo di Cibir e coll. a cui rimandiamo.

4. Conclusioni

Negli USA è stato unanimemente documentato un impressionante aumento dei casi di dipendenza da farmaci oppioidi sia in pazienti in terapia antalgica che i soggetti non in terapia medica. Nonostante queste numerose osservazioni vi sono relativamente pochi articoli in letteratura scientifica che descrivano l'uso di MTD in terapia di mantenimento in caso di dipendenza da PK, praticamente nessuno di area italiana, specchio di quanto questo farmaco sia misconosciuto e trascurato nel nostro paese. Eppure in caso di abuso, drug seeking behaviour e craving un trattamento sostitutivo è generalmente raccomandato (Brands et al., 2004).

In aggiunta, in questi casi, il MTD fornisce un'ottima copertura antidolorifica, ha una preziosa azione anti-craving, con una scarsa tendenza a dare tolleranza farmacologica ed abuso, viene assunto per os, ha una lunga emivita ed inoltre è molto economico. L'unico svantaggio riscontrato è la sua forte connotazione negativa, nell'immaginario collettivo, per essere il farmaco dei tossicodipendenti. Non è di consolazione constatare che succede la stessa cosa negli USA, generalmente più pragmatici (Egan et al, 2010). La carenza non sta nei singoli medici ma nell'impreparazione universitaria che trascura quasi totalmente il disturbo da Uso di Sostanze. Non va poi tanto meglio negli USA, visto che il governo federale ha istituito un sito apposito per istruire i medici a:

1. Prevedere la probabilità di diventare dipendenti dei pz. da trattare con oppioidi
2. La diversa potenzialità addittiva dei vari farmaci oppioidi
3. Trattare la dipendenza una volta instauratasi (Egan et al, 2010).

Riteniamo che sempre più i SerD debbano aprire le porte a questi casi complessi, che difficilmente trovano adeguato trattamento presso i centri specialistici dove vengono curati per la malattia di base. È di cruciale importanza che la patologia addiction venga insegnata maggiormente nel corso di laurea e nelle scuole di specializzazione, al fine di portare ogni medico a riconoscere i pazienti a rischio di abuso (in cui usare con molta cautela gli oppioidi) ed i segni precoci da abuso di sostanze per poter intervenire in tempo. Il MTD rappresenta un'utilissima terapia nei casi in cui si sia instaurata una dipendenza patologica, ancor più se vi è una sintomatologia dolorosa cronica di base. Solo un maggior coinvolgimento scientifico dei medici ospedalieri e di medicina generale riuscirà, a nostro avviso, a rimuovere lo stigma negativo che aleggia ancora intorno al metadone che, per certe caratteristiche, resta un farmaco difficilmente sostituibile. Il MTD è usato da oltre 70 anni con importanti applicazioni terapeutiche che includono la TS e la gestione del dolore cronico. Come ogni strumento, quando utilizzato in maniera appropriata, nelle mani di medici che hanno familiarità con il suo singolare profilo farmacologico, è sicuro.

Conflitto di interessi: nessuno

Tolleranza oppioide

Il dolore:

- Ancora presente?
- Di tipo neuropatico?
- Dosi di PK molto elevate?
- Valutata la componente affettiva?
- Valutati possibili co-adiuvanti?
- Quanto costa la terapia in uso?
- Chi lo tratta?

Terapia (1): tolleranza oppioide

- Metadone (full agonist):
- Molto usato negli USA ma associato a eventi letali. Inesperienza?
- Meno sicuro dal punto di vista cardiologico (QTc). Attenzione alle associazioni farmacologiche!
- Minor induttore di tolleranza nel tempo
- Non euforia. Limitato pericolo d'abuso
- Facile da indurre in pz. con terapia agonista a dosi elevate
- Ottima azione analgesica (NON effetto tetto)
- Buon effetto sul dolore neuropatico
- Facile reperibilità. Basso costo

Terapia (2): tolleranza oppioide

Buprenorfina (agonista parziale μ , antagonista κ):

- di riferimento negli USA
- Più sicuro dal punto di vista cardiologico
- Ridotta tolleranza nel tempo

Ma:

- problematico da indurre in pz. con terapia agonista a dosi elevate
- Minore azione analgesica (effetto tetto)
- Minore effetto sul dolore neuropatico
- Disponibile anche in cerotti (allergia?)

Uso giornaliero di morfina (mg)	
Fattore di conversione tra:	
Morfina orale	Metadone orale (mg)
< 100	3:1
101-300	5:1
301-600	10:1
601-800	15:1
801-1000	20:1
> 1000	20:1

Kanner & Foley (modificata)

Come iniziare il Metadone

- soggetto dipendente da oppioidi (illeciti): iniziare con dosi non superiori a 30-40 mg/una volta al giorno, basandosi su segni obiettivi di astinenza, aumentare di 10 mg/die ogni 3-4 giorni; diminuire se c'è sedazione
- nel dolore cronico dell'adulto, con dosi relativamente basse di oppioidi, iniziare MTD con dosi di 2-3 mg/tre volte al giorno, con incremento di 5 mg/die ogni 5-7 giorni; diminuire se c'è sedazione
- nel dolore cronico, quando si vuole ruotare a MTD da alte dosi di altro oppioidi, iniziare la terapia con MTD con una dose del 75-90% inferiore alla dose equianalgescica calcolata, non superando 30-40 mg/die, con aumenti di non più di 10 mg ogni 5-7 giorni; diminuire se c'è sedazione

Chou et al. J Pain, 2014

Possono i tossicodipendenti (e gli ex-TD) essere trattati con PK per patologie dolorose?

- Sì, ma con (molta) cautela
 - Prevedere un maggior impiego dell'ospedale
 - Provvedere a sistemi di supporto
 - Trattare la co-morbilità
- Tenere presente le opzioni analgesiche non-oppioidi
- Selezionare attentamente il tipo di oppioidi
- Trattamenti non-farmacologici
 - Terapie Cognitive-comportamentali ecc.

Bibliografia

1. Leo R.J., Narendran R., De Giuseppe B. (2000), Methadone detoxification of tramadol dependence. *J Subst Abuse, Treat*, 19: 297-9.
2. Manchikanti L., Fellows B., Ailinani H., Pampati V. (2010), Therapeutic use abuse, and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective. *Pain Physician*,

13: 401-35.

3. Inciardi J.A., Surratt H.L., Cicero T.J., Kurtz S.P., Martin S.S., Parrino M.W. (2009), The “black box” of prescription drug diversion. *J Addict Dis.* 28: 332-47.
4. Egan J.E., Casadonte P., Gartenmann T., Martin J., McCance-Katz E.F., Netherland J., Renner J.A., Weiss L., Saxon A.J., Fiellin D.A. (2010), The Physician Clinical Support System-Buprenorphine (PCSS-B): a novel projectto expand/improve buprenorphine treatment. *J Gen Intern Med.* 25: 936-41.
5. Brands B., Blake J., Sproule B., Gourlay D., Busto U. (2004), Prescription opioid abuse in patients presenting for methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* 73: 199-207.
6. Kunc M., Ketchen B., Gorzelanczyk E.J., Fareed A., Methadone for management of opiod Addiction and pain. In: Heroin Addiction, Ayman fareed Edt., Nova Publisher, New York, 2015.
7. Lugoboni F., Faccini M., Smacchia C., Casari R., Mezzelani P., Gestione di una polidipendenza oppioide iatrogena insorta in un caso di falcemia, *Personalità Dipendenze.* 18: 81-87.

Il ruolo dei SerD tra passato e futuro. Parte 1 il presente

Camillo Smacchia¹

Agli inizi degli anni novanta i dosaggi pro capite di metadone si incrementarono vertiginosamente sotto la spinta della cosiddetta impregnazione metadonica, cioè il farmaco agonista oppiaceo non rappresentava più soltanto il presidio anti astinenziale per eccellenza, usato per l'intossicazione da eroina, acuta o cronica, ma in più, somministrato a dosaggi molto maggiori di quelli mediamente usati sino ad allora, doveva provocare l'azzeramento dell'appetizione del paziente verso l'eroina, riducendo perciò non solo il bisogno ma anche qualsiasi residuo desiderio di assumere la sostanza d'abuso. Le cose non andarono così dappertutto nel nostro Paese ed i fatti vennero svelati, o meglio resi noti, da una semplice ricerca avvenuta tra i Servizi pubblici deputati (SerD) d'Italia, grazie all'invio ad ognuno di loro di un semplice e snello questionario, fatto pervenire via fax, teso ad investigare il reale utilizzo del metadone. L'interesse dell'indagine era rivolto specialmente a rilevare i dosaggi adoperati nel trattamento dei pazienti eroinomani in fase acuta o nella stesura dei piani a mantenimento, all'interno dei SerD metropolitani (cioè ad alta utenza) rispetto ai SerD per così dire di periferia o di campagna (perciò con una utenza più ridotta), nelle varie aree geografiche (nord, centro o al sud) della nostra penisola. Grosso modo tutti i SerD parteciparono a quella ricerca e fu così facilmente evidenziato che, per esempio, negli ambulatori dei Servizi delle grandi città la distribuzione del metadone avveniva a dosaggi nettamente superiori rispetto ai centri più piccoli, dove verosimilmente il rapporto terapeutico veniva esercitato con maggiore partecipazione da parte di entrambi gli attori in campo, operatori da una parte e pazienti dall'altra, e con un tempo più prolungato nei contatti fra di loro. Grazie al successo del metodo di ricerca adoperato in quella circostanza, circa vent'anni dopo, in prossimità del Congresso di Verona relativo all'emergere del problema legato all'abuso di farmaci oppioidi di prescrizione, i cosiddetti pain killer (PK), si è pensato di sondare la realtà del nostro territorio e valutare se e in che misura questa "novità" fosse diffusa e già presente presso i SerD italiani.

¹Servizio Dipendenze di Villafranca di Verona

1. Materiali e metodi

Abbiamo inviato a tutti i SerD italiani una mail con allegato un questionario, con cui si richiedeva ai responsabili di quantificare il numero dei pazienti presi in carico nell'anno precedente (2013), per dipendenza da PK, il trattamento terapeutico proposto a tali pazienti e la loro percezione dell'importanza del fenomeno in Italia. Nello specifico si chiedeva di suddividere i soggetti afferiti ai SerD in tre categorie:

- la prima rappresentata da pazienti affetti da dolore cronico con uso eccessivo/extraterapeutico di PK;
- la seconda da ex eroinomani ricaduti, per patologia dolorosa acuta o cronica, nell'abuso con PK;
- la terza categoria rappresentata da nuovi pazienti presi in carico per dipendenza/abuso primario di PK.

Per ognuno dei pazienti appartenenti ad una delle suddette categorie veniva richiesto quale trattamento era stato loro proposto tra i seguenti: disintossicazione ambulatoriale con sintomatici, disintossicazione ospedaliera con sintomatici, sostituzione con metadone, sostituzione con buprenorfina, solo counselling / sostegno psicologico, invio in struttura residenziale, altro ...

Infine al responsabile del SerD veniva chiesta la personale percezione del fenomeno "pain killer" e cioè se questo fosse, a suo parere, in aumento, stabile, in calo oppure non rilevato/inesistente. Scorrendo l'indirizzario dei Servizi per le Dipendenze si rileva che sono più di 600 i centri che complessivamente si occupano di dipendenza, comprendendo anche le alcologie, le unità carcere, gli osservatori, ... Circa 550 sono invece i SerD che trattano specificamente coloro che abusano di stupefacenti, una trentina dei quali sono però risultati, per una ragione o l'altra, completamente irraggiungibili, per cui sono stati 520 in tutto i Servizi contattati e ai quali è stato inviato il questionario via mail

2. Risultati

Il numero totale dei SerD che hanno risposto al questionario è stato 52, solo il 10%. A questo dato relativamente sconcertante va aggiunto che consultare l'indirizzario ufficiale dei SerD non è per niente cosa facile, innanzitutto perché di ogni Servizio non è riportato l'indirizzo di posta elettronica e i recapiti telefonici e i nominativi degli operatori sono poco aggiornati. C'è poi da sottolineare il

fatto che esiste ancora un'enorme resistenza da parte dei nostri colleghi all'uso della posta elettronica come mezzo di comunicazione (c'è ancora una preferenza diffusa per il fax). Una volta conclusa la difficile fase di diffusione del questionario, sono stati elaborati i dati pervenuti. I pazienti complessivamente reclutati nell'anno 2013 (Grafico 1), nei 52 Servizi che hanno risposto, sono stati 120, 47 (39,2%) di questi appartenevano al gruppo di persone in terapia con PK senza storia di tossicodipendenza, 44 persone (36,6%) erano ex dipendenti da oppioidi illeciti in cura per dolore con PK e ridiventate abusatori/dipendenti, 29 soggetti (24,2%) assumevano PK per scelta personale (cioè per abuso primario di PK). I principali trattamenti terapeutici prescritti sono stati i seguenti: 48 sostituzioni con metadone, 17 disintossicazioni ambulatoriali con sintomatici, in 16 casi è stata usata buprenorfina. Per quanto concerne la percezione dei responsabili delle strutture che hanno partecipato alla ricerca è risultato che il fenomeno indagato viene considerato dai più in aumento, mentre la seconda risposta numericamente rilevante è stata quella di assenza del problema, verosimilmente proprio perché non si sono evidenziati casi in quei SerD. Infatti, dei 52 Servizi che hanno risposto ai nostri questionari quasi la metà non aveva registrato casi di pazienti oppure, in alternativa, uno soltanto. Riporto infine anche l'esperienza personale (SerD di Villafranca di Verona): 4 sono stati i pazienti che hanno richiesto un intervento perché diventati abusatori di terapia medica prescritta (PK), tutti trattati positivamente con sostituzione metadonica. Uno di loro era affetto da artrite reumatoide, un altro da anemia falciforme (il caso è stato pubblicato ed ha vinto di recente il premio Molteni), un terzo con dolore persistente post intervento chirurgico al rachide lombo-sacrale, una donna infine con dolore neoplastico e con ripetuti episodi di nausea e vomito da oppiacei di prescrizione. Una quinta paziente si era presentata da noi: era un ex eroinomane, diventata dipendente da PK prescritto da specialista ortopedico per trattare un dolore cervicale da colpo di frusta, da noi successivamente trattata con buon esito con sostituzione buprenorfina.

Conclusioni

Le conclusioni che si possono trarre da questa semplice indagine epidemiologica, in termini di informazioni raccolte intendo, si possono sintetizzare nei seguenti quattro punti:

- I SerD sembrano collaborare con fatica ad indagini di ricerca scientifica con-

cernenti il proprio ambito di specifico interesse professionale;

- Al momento attuale si potrebbero stimare a poche migliaia i pazienti globalmente in carico ai Servizi italiani per abuso di PK e che richiedono un intervento efficace di trattamento della loro patologica dipendenza;
- Poiché la metà dei SerD che hanno risposto alla nostra mail asserisce di non avere pazienti in carico o al massimo uno soltanto, si potrebbe affermare che spesso è l'offerta che induce la domanda, proprio perché molti pazienti sono presenti in relativamente pochi ambulatori;
- La percezione che deriva da queste ricerche preliminari è che in Italia attualmente non esiste una situazione di allarme sul problema PK e perciò, da ultimo, la domanda che ci poniamo è così formulata: la realtà emersa oggi potrebbe rappresentare il passato di domani?

Conflitto di interessi

Nessuno.

Il ruolo dei SerD tra passato e futuro. Parte 2 il futuro.

Mauro Cibin¹, Marcello Mazzo², Angelo Benvegnù³, Fabio Lugoboni⁴

Prescrivere un farmaco ad una persona con Dipendenza è la stessa cosa che prescriverlo ad una persona “normale”? Per chiunque si sia trovato professionalmente coinvolto in una situazione di questo tipo la risposta è no. Trattare una persona con Dipendenza, se pur da sostanza legale e legittimamente prescritta, è molto diverso che trattare il dolore cronico. Il cambiamento più evidente riguarda le modalità di rapporto terapeutico: dipendenza è quasi sinonimo di ambivalenza. Il paziente sa di dover rinunciare alla sostanza desiderata, ma contemporaneamente “sa” di non volerne fare a meno. A ciò si aggiunge l’effetto della sostanza stessa sui processi decisionali: dipendenza significa anche indebolimento delle capacità decisionali. La capacità di gestire un paziente con le caratteristiche descritte è tutt’altra cosa dalla competenza medico/farmacologica in senso stretto: sono richieste abilità e strumenti che oggi solo chi opera nell’area delle dipendenze ha sviluppato in maniera sistematica. Questa premessa mi serve per motivare la mia opinione che la Addiction da analgesici oppioidi dovrebbe essere trattata nei SerD. Questa affermazione, che potrebbe sembrare persino tautologica visto che SerD significa Servizio per le Dipendenze, tuttavia incontra forti resistenze, come si evince dal capitolo precedente. Da dove origina questo atteggiamento di chiusura?

Sostanze psicoattive ed accesso alle strutture di cura

La Relazione al parlamento “Uso di sostanze stupefacenti e tossicodipendenza in Italia- 2014 “, a cura del Dipartimento Politiche Antidroga (www.politicheantidroga.it/progetti.../relazioni-al-parlamento.aspx) ci mostra come a fronte di un quadro dei consumi di stupefacenti nella popolazione generale adulta che vede una assoluta prevalenza di sostanze diverse dall’eroina (Fig. 1) , tra gli utenti dei servizi per le dipendenze si riscontri una situazione opposta (Fig. 2), con una schiacciante prevalenza di Dipendenza da Oppiacei, mentre le modificazioni nel tempo sono scarsamente significative .

¹Dipartimento di Salute Mentale, Az. Ulss 13 del Veneto, Mirano Venezia

⁴Dip. Medicina, Unità di Medicina delle Dipendenze, Policlinico GB Rossi, Verona

Immagini



Va inoltre rilevato come la gran parte degli utenti SerD siano in trattamento da tempo, mentre l'accesso di nuovi utenti appare limitato. Sulla scorta di questi dati il DPA propone una ulteriore elaborazione, tendente ad individuare i bisogni di trattamento (Fig. 3).

Immagini



Secondo questa stima il 64,2% dei pazienti che abbisognano di trattamento non accedono ad alcun programma; tra questi, pur essendoci una rilevante quota di soggetti con uso di eroina, la parte del leone la fanno le sostanze diverse da quest'ultima (83%), mentre tra i soggetti che accedono al trattamento il quadro è esattamente il contrario, con una presenza di uso di eroina del 71,4%. Se da un lato è vero che l'eroina è la sostanza che può creare problemi più gravi in tempi più brevi, con conseguente richiesta di aiuto ai servizi, dall'altro non si può ignorare il dato che i SerD, pur con differenze da regione a regione, sono tuttora in larga parte centrati sull'eroina e non riescono ad intercettare i cambiamenti

intercorsi rispetto all'uso di stupefacenti nella popolazione. Qualcosa di analogo avviene per quanto riguarda il sistema di assistenza per i Disturbi da uso di alcol. La Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sugli Interventi Realizzati ai Sensi Della Legge 30.3.2001 N. 125 “LEGGE QUADRO IN MATERIA DI ALCOL E PROBLEMI ALCOLCORRELATI” (2013) (www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2112_allegato.pdf) attesta come i 454 servizi o gruppi di lavoro sull'alcoldipendenza censiti a livello nazionale abbiano in trattamento poco meno di 70.000 utenti, con un'età media di 45,9 anni, che si abbassa a 43,9 se si considerano solo i nuovi ingressi. La maggior parte dell'incremento dell'utenza nel corso degli anni è data da pazienti che permangono a lungo in trattamento, mentre limitato e stabile nel tempo appare l'incremento legato al reclutamento di nuovi soggetti. Nel caso dell'alcol la scollatura tra bisogno ed offerta è se possibile ancora più vistosa che per le sostanze illegali: si calcola che gli utenti con Problemi alcol correlati bisognosi di assistenza siano circa il decuplo di quelli effettivamente assistiti. Per quanto riguarda infine il Gioco d'azzardo patologico, il DPA indica in 6804 i soggetti assistiti sul territorio nazionale nel 2013, con intere regioni completamente “scoperte”. Il quadro non sarebbe completo se non si accennasse al ruolo delle Comunità Terapeutiche: un elemento strutturale del Sistema delle Dipendenze è la integrazione tra pubblico e privato accreditato.

Le Comunità Terapeutiche accreditate si trovano in gravi difficoltà sia economiche che ideali; a fronte di vecchi modelli in larga parte superati fanno fatica a pensare approcci innovativi e centrati sui nuovi bisogni di cura; i pazienti accolti nelle comunità rispecchiano sostanzialmente quanto descritto per i SerT. Le Comunità presentano tutt'oggi dei grandi potenziali inespressi che attendono di essere valorizzati, superando la tradizionale gestione dei trattamenti residenziali ed intervenendo in altri settori quali il trattamento ambulatoriale, la riabilitazione territoriale, la prevenzione. L'immagine globale che si ricava dai dati disponibili è quella di un sistema di intervento assai disomogeneo tra le diverse aree del paese, che fatica a reclutare nuovi utenti, in particolare se giovani e con breve “carriera”, che tende a mantenere a lungo al suo interno i soggetti in carico, che fatica a mettersi in rete con le altre realtà che possono avere un ruolo nel trattamento e nella riabilitazione. Va segnalato come vi siano servizi ed aree regionali in cui si riscontrano importanti differenziazioni rispetto al quadro descritto: aree di eccellenza in cui per motivi spesso legati a singole professionalità illuminate, si sono

create condizioni diverse; non si ha tuttavia l'impressione che tali aree di eccellenza siano utilizzate come modello per la riforma del sistema; anzi sembra piuttosto che i policy makers preferiscano ignorarle in vista di una omologazione al ribasso. La possibilità di coinvolgimento dei SerT nel trattamento della addiction da analgesici oppioidi si deve rapportare con questa realtà : è una delle ipotesi di "apertura" di un sistema attualmente sostanzialmente chiuso ed autoreferenziale.

Il Dipartimento per le Dipendenze e la rete territoriale

Il Dipartimento per le Dipendenze (DD) è l'organo di coordinamento di tutte le attività che riguardano l'intervento sull'uso di sostanze psicoattive in un territorio; il DD riunisce quindi a pari dignità sia Unità Operative ASL che strutture del privato sociale accreditato che altre entità che a diverso titolo entrino nel vasto mondo delle Dipendenze. Il Dipartimento per le Dipendenze si configura dunque piuttosto come una Agenzia del territorio che come un Dipartimento sanitario: la sua definizione come Dipartimento ha ingenerato e continua ad ingenerare equivoci , accentuando la tendenza presente in molti luoghi a declinarlo come entità prevalentemente sanitaria. La sfida sottesa al DD è appunto quella di riuscire a superare la tradizionale scissione tra attività sanitarie e sociali, tra ospedale e territorio, tra "società civile" e luoghi della cura, sfida presente in molte aree problematiche, quali la Salute Mentale, la Disabilità, le problematiche minorili, ma solo nell'area delle Dipendenze sviluppata in maniera così strutturata ed integrata. In un sistema in cui il ruolo del privato accreditato è assai importante, il DD promuove la programmazione territoriale e l'uso integrato delle risorse. Quale bilancio possiamo trarre dall'esperienza dei Dipartimenti per le Dipendenze nelle regioni ove è stato attivato? L'unica ricerca sistematica di cui siamo a conoscenza è stata condotta da Banon e coll. in Veneto, da cui risulta che pur in una regione che si è spesa per la realizzazione dei Dipartimenti per le Dipendenze, la rispondenza di questi al modello della rete territoriale è limitata. In particolare la ricerca rileva la frequente disfunzionalità dei Dipartimenti, secondo tre modelli: Dipartimenti "piatti", centrati sulla gestione della quotidianità e privi di tensione all'innovazione, Dipartimenti "SerT centrici", caratterizzato da una presenza forte del Ser.D. che si muove con logica gerarchica nei confronti del terzo settore, Dipartimento "sconnesso" con forte conflittualità derivante dalla mancanza di una visione condivisa. Un DD interpretato come dipartimento sanitario, diviene

privo di senso e non funzionale alla organizzazione sanitaria stessa: non meravigliamoci dunque se la programmazione spinge verso altre aggregazioni, quale quella col Dipartimento di Salute Mentale.

“Aprire” il sistema delle Dipendenze

Se qualcuno volesse provare ad andare in giro per i SerD a chiedere cosa fare per ricollegare il Sistema delle Dipendenze con l’attualità delle Dipendenze sul territorio, si sentirebbe ripetere come un mantra che mancano risorse. Questa risposta è vera, ma parziale : se miracolosamente venissero immesse risorse nel sistema attuale, queste andrebbero ad aiutare chi è già dentro, ma non aumenterebbe l’accessibilità. La prima necessità è una profonda riforma che consenta al sistema di rimettersi in moto. Proviamo ad analizzare quali fattori tengono gli utenti, e certe tipologie di utenti in particolare, lontani dai SerD; possiamo individuare tre ordini di fattori:

- Fattori “culturali”, stigmatizzazione
- Fattori legati alla organizzazione dei servizi
- Fattori legati alla impostazione dei programmi di trattamento

Per quanto riguarda i fattori culturali, le resistenze all’ingresso in trattamento sono correlate alla stigmatizzazione personale ed ambientale: permane la visione del Dipendente come una persona segnata, moralmente condannabile, gravemente emarginata, non curabile, cui si somma la diffusa percezione dei luoghi di cura delle dipendenze come ricettacoli di emarginazione e delinquenza. Il concetto di Disturbo da Uso di Sostanze (DUS) come “incidente” in cui può incorrere qualunque persona a seguito di stili di vita a rischio e/o di eventi traumatici sicuramente contribuisce ad attenuare lo stigma, come pure la consapevolezza che tale situazione può essere affrontata e guarita con strumenti professionali scientificamente validati. Più difficile è affrontare lo stigma legato ai luoghi di trattamento: troppo spesso i SerD si collocano realmente in situazioni degradate sia dal punto di vista ambientale che relazionale. A questa considerazione va aggiunto il fatto che oggi raramente il paziente con DUS può esercitare il diritto alla scelta della cura, in considerazione della “territorialità” obbligata dei Servizi per le Dipendenze. Tra i fattori organizzativi che contribuiscono ad ostacolare l’accesso degli utenti vanno considerati :

a) la distribuzione sul territorio dei Servizi stessi, caratterizzata da grande diso-

mogeneità sia quantitativa che qualitativa;

b) le modalità di funzionamento, che risultano essere disparate sia come primo contatto (orari, attesa, ticket...) sia come impostazione dei programmi terapeutici.

Un aspetto organizzativo problematico è la già citata “territorialità obbligatoria”, che, nata come tutela del paziente, è oggi uno dei principali fattori di rifiuto dei SerD. Chi scrive riceve decine di telefonate e mail di pazienti e familiari che chiedono la possibilità di essere trattati in un SerD diverso da quello di residenza; la richiesta ha per lo più giustificazioni valide (mi conoscono tutti, ho un lavoro di visibilità pubblica, non me la sento di portare mio figlio minorenne in un posto degradato...). Una prima piccola riforma assai utile sarebbe quella di garantire l’accesso ed i primi interventi in qualunque punto della rete, ricorrendo alla territorializzazione per interventi impegnativi che richiedano una vera “presa in carico” quali il trattamento con sostitutivi o il ricovero in Comunità Terapeutica. Il terzo ordine di fattori che può influenzare l’accesso e la permanenza in trattamento riguarda la impostazione dei programmi stessi. Come dicevamo, i Servizi attualmente sono ancora in larga parte centrati sull’eroina e sulla “distribuzione” di terapie sostitutive; ricordiamo un collega appena assunto da un SerD impostato in un certo modo che diceva: “quando è chiusa la distribuzione, non c’è più niente da fare, non ci sono pazienti...”; sono i pazienti che vanno al SerT solo per assumere farmaci, o è il SerT che deve offrire qualcos’altro? Ove siano stati attivati programmi specifici per problematiche diverse dall’eroina, i pazienti arrivano: l’esempio più eclatante di questo è l’alcool, ma oggi lo stesso fenomeno sta avvenendo per il gioco d’azzardo. La attività di “distribuzione” non solo assorbe gran parte delle energie del personale, ma condiziona fortemente la possibilità di realizzare programmi per altre Dipendenze; oltre a ciò la concentrazione di utenti di un certo tipo in coincidenza della attività di “somministrazione” aumenta il rischio di risse, spaccio, problemi legali. Fermo restando che il trattamento farmacologico con sostitutivi per la Dipendenza da Oppioidi è un approccio “salvavita” che non può in nessun essere messo in discussione, possiamo ipotizzare alcuni accorgimenti che riducano l’impatto di tale attività :

- affiancare sempre alla “distribuzione” interventi riabilitativi e socializzanti;
- evitare che vi siano “distribuzioni” a cui afferiscono più di cento pazienti al giorno (alcune ricerche mostrano che oltre tale numero aumentano i problemi

“ambientali”);

- ampliare la possibilità di affido del farmaco, valutando attentamente la potenzialità di misuso e diversione;
- attivare la possibilità di prescrizione da parte dei Medici di Medicina Generale per soggetti stabilizzati
- attivare la possibilità di ritirare i farmaci sostitutivi presso le farmacie del territorio;

La “centratura” sulla distribuzione farmacologica e sul controllo tossicologico urinario è tipica della attività con “sostitutivi”; gli interventi per altri problemi (alcol, gioco d’azzardo, sostanze diverse...) non avendo qualcosa di paragonabile alla terapia sostitutiva, dovrebbero essere impostati in maniera completamente diversa. Una prima differenziazione potrebbe riguardare la intensità assistenziale . Il Piano Nazionale di Azioni per la Salute Mentale (PANSM - www.salute.gov.it/.../C_17_publicazioni_1905_allegato.pdf) indica tre modelli clinico-organizzativi utili per governare il processo assistenziale:

- la collaborazione/consulenza: una modalità di lavoro organizzata tra DSM e medicina Generale, Servizi Neuropsichiatria Infantile , Pediatri di libera scelta , servizi psicologici o sociali e scuola per gli utenti che non necessitano di cure specialistiche continuative;
- l’assunzione in cura: percorso di trattamento per gli utenti che necessitano di trattamento specialistico ma non di interventi complessi e multiprofessionali;
- la presa in carico: percorso di trattamento integrato per gli utenti che presentano bisogni

complessi e necessitano di una valutazione multidimensionale e intervento di diversi profili professionali. Una differenziazione di questo tipo potrebbe essere utile anche nelle Dipendenze: l’attuale modello centrato sulla presa in carico va riservato alle situazioni più gravi, ove vi siano rilevanti problematiche sociali, legali, psicopatologiche, mentre approcci “leggeri” possono essere attivati ove sia conservata una buona funzionalità, in particolare rispetto alle Dipendenze di tipo I secondo Cloninger, oltreché alle Dipendenze da Analgesici Oppioidi e da Tabacco; in queste situazioni va enfatizzata la collaborazione con il volontariato specifico e l’autoaiuto, che possono rappresentare un valido supporto non professionale e non istituzionale .

SerD ed analgesici oppioidi

La resistenza dei SerD ad intervenire sulle Dipendenze da Analgesici oppioidi si iscrive dunque in una generale difficoltà ad intervenire su Addiction non-eroina, difficoltà che ha cause complesse. Queste difficoltà e resistenze si scontrano con la visione del SerD come vero Servizio per (tutte) le Dipendenze, perno della attività rispetto a fenomeni di grande attualità e assai mobili nel tempo, e del Dipartimento per le Dipendenze come strumento di apertura sul territorio di attività che non possono essere circoscritte alla pura attività di cura. Assumere la Dipendenza da Analgesici oppioidi tra le competenze SerD significa una porta aperta all'intervento su quelle addiction che non sono necessariamente legate alla gravità, alla emarginazione ed alla delinquenza (analogo discorso vale per il tabagismo) ; significa ampliare i bagaglio di competenze del personale, aumentando la professionalità e la motivazione; significa fornire all'utenza un punto di riferimento che ben conosca le dinamiche dell'addiction, e che abbia ben presente la differenza tra un "normale" assuntore di analgesici ed uno che abbia sviluppato una dipendenza, sia da un punto di vista farmacologico che clinico e psicologico.

Conflitto di interessi

Nessuno

Bibliografia

1. Banon D., Selle P., Lazzarato C., Radivojevic K., Contributo alla ri-organizzazione dei Dipartimenti per le Dipendenze, 2015, Comunicazione personale.
2. AA.VV, PIANO DI AZIONI NAZIONALE PER LA SALUTE MENTALE, www.salute.gov.it/.../C_17_pubblicazioni_1905_allegato.pdf

Metadone: “It’s a long way to Tipperary”

Fabio Lugoboni¹, Marco Faccini¹, Rebecca Casari¹

Da una serie di errori di un caso clinico, la focalizzazione su quanto resti ancora da fare per “avvicinare” una terapia ancora molto distante dal mondo medico.

Caso clinico

1. Anamnesi patologica e gestione ambulatoriale

N. è donna caucasica di 50 anni, coniugata con 2 figli e titolare di un’avviata attività commerciale, decisamente benestante. Nel 2007, in seguito al posizionamento di 2 impianti dentari presso uno studio dentistico privato, subisce una serie di complicazioni per un susseguirsi di infezioni e nuovi interventi, protrattisi nell’arco di 2 anni. Dal 2009, in seguito ad una diagnosi di “perimplantite con osteomielite erosiva del mascellare superiore”, si procedeva alla rimozione degli impianti, toilette del sito, terapia antibiotica prolungata e chiusura della ferita, che si presentava difficoltosa e richiedeva numerosi cicli di terapia iperbarica. Dopo 5 mesi la ferita si presentava cicatrizzata con la presenza di una voluminosa erosione ossea. Da allora permaneva un dolore cronico, localizzato alla gengiva ed alla cute del volto nell’area innervata dalla II° branca trigeminale sinistra, continuo, con episodi di esacerbazione, pulsante, lancinante, con scosse, bruciori, parestesie. Numerose le visite specialistiche per lenire il dolore presso i migliori centri italiani del dolore. Le terapie impiegate erano state il paracetamolo ad alte dosi, FANS e, successivamente, gabapetin, amitriptilina (sospesa perché mal tollerata), pregabalin. N. veniva in seguito posta sotto terapia oppioide con ossicodone a dosi crescenti, con iniziale buona copertura del dolore. Il rapido instaurarsi di tolleranza farmacologica portava ad un innalzamento progressivo dell’ossicodone (assunto insieme ad alte dosi di paracetamolo e pregabalin), con perdita parziale dell’azione analgesica. Un anestesista sostituiva l’ossicodone con l’idromorfone, con buon effetto terapeutico, ma an-

¹Unità di Medicina delle Dipendenze, Policlinico GB Rossi, Verona

che in questo caso, temporaneo. Nel 2012 le dosi di idromorfone raggiungevano gli 80 mg/die, assunti con 675 mg di pregabalin e 4 g di paracetamolo/die. La copertura analgesica rimaneva parziale. L'anestesista chiedeva l'intervento di Medicina delle Dipendenze (MDD), non sapendo più quale terapia intraprendere. N. veniva quindi vista c/o il nostro ambulatorio divisionale all'inizi del 2013. All'anamnesi tossicologica, oltre all'evidente tolleranza agli oppioidi non si segnalavano dipendenze patologiche di nessun tipo, in atto o pregresse. Anche l'anamnesi alcolica era muta ma N. riferiva di essere figlia di padre etilista. L'umore appariva decisamente deflesso. Veniva instaurata terapia antidepressiva con duloxetina, indicata per la sua azione positiva sul dolore neuropatico e per essere un antidepressivo privo di effetti sul tratto QT dell'ECG e, contemporaneamente, iniziata terapia metadonica (MTD) a basso dosaggio, gestita dal medico di medicina generale (MMG) e dalla farmacista di fiducia. La terapia veniva monitorata con visite, alternate a frequenti contatti telefonici, poiché N. risiedeva in un'altra regione. La terapia prevedeva un progressivo calo dell'idromorfone una volta instauratosi l'effetto analgesico del MTD. Il pregabalin veniva mantenuto ai dosaggi precedenti. L'effetto analgesico riferito da N. era limitato e non riusciva a scendere di molto con l'idromorfone. Dopo 4 mesi, raggiunti (a quanto riferito da N.) 120 mg/die di MTD (verranno, da ora in poi, evidenziati i dosaggi di MTD per facilitare la comprensione e lo svolgersi degli eventi del caso; NdAA) con solo parziale beneficio, si decideva di ricoverare la paziente per procedere, sotto stretto controllo medico, ad un deciso rialzo della terapia metadonica ed alla sospensione totale dell'idromorfone.

2. Gestione ospedaliera del caso

All'ingresso N. appariva vigile e collaborante; il dolore veniva riferito a tratti, d'intensità medio-elevata; assumeva 24 mg di idromorfone, 120 mg di MTD (frazionato in 2 somministrazioni: a domicilio riferiva di averne assunti 60 mg, la mattina dell'ingresso), 450 mg di pregabalin, 60 mg di duloxetina. In seconda giornata, la dose di MTD veniva incrementata ad 80 mg al mattino (per complessivi, previsti 150 mg/die e sospensione dell'idromorfone) con iniziale sedazione che raggiungeva l'apice in serata, con l'assunzione della dose di 70 mg serali di MTD. Il medico di guardia interdivisionale (MdG), veniva chiamato dal figlio di N., che prestava assistenza alla madre, perché respirava male e era

difficilmente risvegliabile. Il MdG riscontrava una saturazione di ossigeno del 78% in aria ambiente, con 3 atti respiratori al minuto e miosi. La paziente non era più risvegliabile. Il MdG decideva allora di procedere a prelievo per emogasanalisi arteriosa che inviava al laboratorio in urgenza. Nell'attesa, decideva di discutere il caso con un medico di MDD, chiamandolo a casa, pur non essendo questi in reperibilità. Il medico di MDD, pur non spiegandosi l'accaduto, ordinava telefonicamente al MdG di somministrare subito, senza attendere le analisi, 1 fl. di naloxone, essendo evidente trattarsi di overdose oppioide. La paziente si riprendeva prontamente, anche se la mattina successiva era di nuovo piuttosto sopita, bradipnoica e tendeva a desaturare ancora (86% in aria ambiente), anche se, con respirazione profonda volontaria, la saturazione si normalizzava. L'ECG era normale. Restava inspiegata questa improvvisa overdose con un semplice incremento di 20 + 10 mg di MTD, in persona tollerante agli oppioidi. Si procedeva quindi ad una revisione completa della terapia assunta negli ultimi mesi a domicilio e si scopriva che N. non usava (su consiglio del farmacista) il misurino ma dosava il MTD con una siringa. Richiesta di dosare sotto controllo del medico il MTD secondo la modalità usata a casa, come istruita (insieme al marito) dal farmacista di fiducia, si scopre che N. assumeva in realtà 12 mg di MTD (e non 120!) e quindi, il giorno del ricovero aveva assunto solo 6 mg di MTD a domicilio (e non 60), passando perciò a 70 mg la 1° sera (ns. terapia) ed a 80 mg in seconda giornata (con sospensione dell'idromorfone, per fortuna), seguiti da 70 mg la sera del II° giorno, quando si era verificata, progressivamente, l'overdose. In altre parole, N. era passata in 2 giorni da 12 a 150 mg di MTD. Si procedeva al riaggiustamento della terapia e N. veniva dimessa 5 giorni dopo con un buon controllo del dolore ed ottime condizioni generali di salute. La terapia, alla dimissione, era la seguente: MTD 60 mg, frazionato in 2 somministrazioni, il pregabalin dimezzato a 300 mg, duloxetina 60 mg.

3. Focalizzazione dei punti controversi

1. N. è stata vista, molto spesso privatamente, da una serie davvero notevole di specialisti maxillo-facciali e del dolore. Nessuno di questi ha mai pensato di ricorrere al MTD, l'oppioido con una riconosciuta maggiore attività analgesica sul dolore neuropatico 1. Nemmeno con l'instaurarsi di tolleranza agli oppioidi e conseguente perdita progressiva dell'effetto analge-

sico dell'ossicodone prima e dell'idromorfone poi, non si è mai pensato al MTD, farmaco che al positivo profilo sul dolore neuropatico unisce una scarsa tendenza alla tolleranza 2.

2. Lo schema terapeutico consegnato ad N. dal medico di MDD durante le visite ambulatoriali precedenti il ricovero, è stato completamente frainteso e mal somministrato a causa di un reiterato errore di dosaggio (10 volte inferiore a quanto prescritto) indotto dal farmacista, che aveva istruito N. ed il marito tramite dimostrazione pratica (errata). Ogni incremento di terapia ordinato dal medico di MDD (a volte telefonicamente, poiché N. risiede in un'altra regione) per l'inefficacia sul dolore lamentata dalla paziente, veniva effettuato con un dosaggio di 1/10 della dose prescritta.
3. L'errore di assunzione del MTD ha portato, al momento del ricovero, ad un iperdosaggio (quello che risultava dalla cartella ambulatoriale e confermato da N. e dai familiari) a cui si sono aggiunti decisi aumenti di dosaggio in breve tempo, essendo N. solo parzialmente responsiva all'effetto analgesico. La dose di MTD è così passata da 12 a 150 mg in soli 2 giorni.
4. L'overdose da MTD è stata mal interpretata e mal gestita dal MdG, appartenente ad un altro reparto, che solo la guida per via telefonica di un medico di MDD (peraltro non soggetto a reperibilità, interpellato per scrupolo dal MdG) ha evitato probabili serie conseguenze.

4. Puntualizzazione delle azioni correttive, di tipo culturale/organizzativo che questo caso suggerisce

1. La pressante campagna contro il dolore cronico, largamente condivisibile, per un più frequente ricorso agli analgesici maggiori, non sta informando correttamente i medici, da quelli di medicina generale fino agli specialisti e super specialisti²⁻⁵. L'azienda Ospedaliera Universitaria di Verona, dove è stata ricoverata N. ha investito in modo "pesante" sul problema del dolore con 80 ore di formazione obbligatoria (frazionati in 17 incontri l'anno precedente allo svolgersi dei fatti in oggetto). Durante tutto il corso il MTD non è mai stato nominato. Il MTD resta un farmaco misconosciuto e relegato allo stretto ambito delle dipendenze patologiche. Il fenomeno della tolleranza (ancora non del tutto spiegato ma di probabile origine genetica), una volta instauratosi, delinea questi casi come "dipendenze patologiche" a

tutti gli effetti, anche se di natura iatrogena 3-5.

2. Gli oppioidi hanno costi estremamente diversi. Il MTD è sicuramente uno dei più economici. Dato che il 60% dei casi in cui si instaura una terapia analgesica con oppioidi è di natura non neoplastica 6, quindi con un’aspettativa di vita pressoché normale, un’analisi dei costi andrebbe presa in considerazione. Il dibattito intorno a questi aspetti è, di fatto, inesistente. Falso pietismo o cecità interessata?
3. La possibilità di gestire direttamente con il MMG ed il farmacista di riferimento semplifica notevolmente le cose per i pazienti, evitando di indirizzarli ad un SerT, con comprensibile imbarazzo (o rifiuto) dei pazienti e sovraccarico lavorativo per il personale dei SerT, che si vedrebbe chiamato a gestire situazioni cliniche insolite e complesse. Serve però una formazione specifica e capillare; l’eccezionalità dell’impiego del MTD, al momento attuale, si presta ad errori di somministrazione davvero grossolani, con rischi elevati per i pazienti. Questi motivi hanno portato la terapia analgesica con MTD ad essere valutata con estrema riserva negli USA, una pericolosità denunciata dai MMG americani che non trova riscontro nella quotidiana pratica clinica dei medici dei SerT italiani 4,7.
4. La possibilità di titolare finemente il MTD, data la sua formulazione liquida, impone un’attenta verifica da parte dei terapeuti. La presenza di formulazione concentrata di 5 volte può dare adito, a domicilio, ad errori ancor maggiori. Ciò vale evidentemente anche in ambito ospedaliero, se il MTD è affidato ad un paziente ricoverato per qualsivoglia motivo. Quanti errori, in ospedale, tra MTD concentrato (affidato al paziente) e quello “tradizionale”, distribuito dalla farmacia ospedaliera!
5. La gestione certamente intempestiva del MdG (un medico strutturato di età media) ha messo a rischio N. Cercare di interpretare con test emogas-analitici, senza intervenire con il naloxone (NarcanR), un’overdose evidente, con pochissimi atti respiratori al minuto, miosi e sotto elevata terapia oppioide, è un errore che, al di là del caso singolo (non è certo questo il punto e, per inciso, nessuna azione è stata richiesta e intrapresa nei suoi confronti), identifica una netta carenza di formazione specifica. Situazioni analoghe sono destinate a divenire sempre più comuni con l’esponenziale sviluppo delle terapie oppioidi analgesiche. Affrontare un’overdose deve

divenire patrimonio di ogni medico, non solo dei medici di Pronto Soccorso. La sanità italiana sta investendo molte risorse in tema di rianimazione cardiologia, a tutti i livelli. Riteniamo che tale sforzo andrebbe allargato anche a questi aspetti.

6. Va sottolineato comunque, in senso positivo, anche la lentezza con cui il MTD, rialzato rapidamente a livelli molto elevati per gli errori descritti, ha causato l'overdose di N. Se l'errore fosse stato correlato ad altri agonisti oppioidi le conseguenze sarebbero presumibilmente state ben più gravi. Nessuna alterazione elettrocardiografia è mai stata registrata nel caso di N.

5. Epilogo

Rivista in visita un mese dopo, N. riferiva un modico dolore mattutino, che controllava bene con 2 g di paracetamolo: veniva quindi riassetata a 70 mg di MTD (30 + 40 mg); il paracetamolo veniva sospeso come terapia fissa, ed usato solo al bisogno. Il tono dell'umore era buono; N. riferiva di sentirsi molto meglio ed era pienamente soddisfatta della nuova terapia. Ad un nuovo contatto telefonico il controllo sul dolore era pieno. Si programmava la sospensione progressiva del pregabalina. Il cambio di terapia, oltre ad un buon controllo analgesico, ha permesso un risparmio mensile di 450 euro, importo che va considerato in un'aspettativa di vita normale, senza tenere conto del risparmio in visite ed esami che un insufficiente controllo del dolore comporta, oltre ai costi personali e sociali. Tre domande possono essere ragionevolmente sollevate; cercheremo di dare a queste una risposta:

- Domanda: Perché lo stesso schema terapeutico (p.es. l'ossicodone) produce differenze di tolleranza così marcate, tale da divenire un problema aggiuntivo?
 - Risposta: La tolleranza farmacologica è un fattore probabilmente genetico ma la sua potenzialità va tenuta sempre presente da ogni medico, in modo non dissimile dalle possibili allergopatie.
1. Domanda: Quali indicatori abbiamo per evitare l'insorgere di tolleranza?
 - Risposta: Negli USA, dove il problema della tolleranza/abuso da pain killers ha raggiunto livelli impensabili, gli indicatori raccomandati sono un'attenta anamnesi personale (abuso pregresso di droghe, alcol, benzodiazepine? Fumo di sigaretta a livello importante? Disturbi dell'umore?) e

familiare (abuso di droghe, alcol, benzodiazepine? Disturbi dell’umore?). Più sarà elevato il rischio di una comorbidità e più si userà prudenza nel prescrivere gli oppioidi più forti. I farmaci oppioidi che meno danno esito a tolleranza sono buprenorfina e metadone 4-6.

- Domanda: Quali valutazioni effettuare per monitorare il percorso terapeutico?
- Risposta: Un’attenta analisi dei consumi, dell’attenzione prescrittiva del pz., a scapito delle visite. Imparare a distinguere il sollievo dal dolore (“make you feel better”), dal sollievo dal dolore e sofferenza (“make you feel good”) e dal sollievo dal dolore e miseria esistenziale (“make you high”).

Una formazione personale sui rischi delle dipendenze patologiche. Le società scientifiche dell’addiction dovrebbero farsi carico, per competenza ed esperienza di questo problema inaggravante. Chi altro sarebbe in grado di farlo?

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano l’assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Is oral methadone better than placebo or other oral/transdermal opioids in the management of pain? Palliat Med. 2011;25: 488-93.
2. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. Pain Phys. 2011;14: 145-61.
3. Kanner RM, Foley KM. Patterns of narcotic drug use in a cancer pain clinic. Ann N Y Acad Sci. 1981;362: 161-72.
4. Manchikanti L, Fellows B, Alinani H, Pampati V. Therapeutic use, abuse and nonmedical use of opioids: a ten year perspective. Pain Phys. 2010;13: 401-35.
5. Inciardi JA, Surratt HL, Cicero TJ, Kurtz SF, Martin SS, Parrino MW. The “black box” of prescription drug diversion. J Addict Dis. 2009;28: 332-47.
6. Lembke A. Why doctors prescribe opioids to known opioid abusers. N Eng J Med. 2012. 367;17: 580-1.

7. Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavrakis P, De Donno F. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equalanalgesic dose ratio. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3216-21.

Dipendenza primaria da ossicodone. Descrizione di un caso di detossificazione ospedaliera

Marco Faccini¹, Rebecca Casari¹, Fabio Lugoboni¹

Si descrive il caso clinico di AB, maschio di anni 50, coniugato con figli, di professione medico, rivoltosi, su richiesta personale, all'Unità di Medicina delle Dipendenze (MDD) e ricoverato nei primi mesi del 2014 per un trattamento di detossificazione in quanto dipendente da farmaco oppioide (ossicodone) a scopo non antalgico. Definiamo questa situazione come una dipendenza primaria da oppioidi di prescrizione, in quanto l'assunzione dell'oppioide avveniva fuori dall'indicazione terapeutica, unicamente a scopo psicotropo. Alcuni dettagli sono stati modificati per rendere irriconoscibile l'identità del paziente, che ha dato il consenso informato all'utilizzo dei dati clinici.

Storia clinica

AB da circa 4 anni assumeva il farmaco, di cui nel tempo era arrivato ad abusare. La dose riferita al momento del ricovero era di circa 100 mg/die (con dose massima di 130 mg/die), assunto frazionato nel corso della giornata per via inalatoria. In passato era anche riuscito autonomamente a sospenderlo, con importante sintomatologia astinenziale, ma poi era ricaduto. AB aveva iniziato ad utilizzare compresse di ossicodone per un dolore cronico (condropatia al ginocchio), riuscendo a reperirlo facilmente in casa in quanto prescritto alla madre. Poi era subentrata l'autoprescrizione, agevole in quanto esercitava la professione medica. All'effetto antalgico associava la percezione di un beneficio sull'umore e un effetto definito "ansiolitico", a suo dire con favorevoli ripercussioni sulla vita relazionale. Inizialmente ne faceva un uso saltuario, giungendo però in pochi mesi ad una dose di circa 70 mg/die. Su richiesta della moglie, iniziava nell'estate del 2012 un percorso autogestito di graduale riduzione di dosaggio, riuscendo a sospendere del tutto l'ossicodone. Riprendeva, un paio di mesi dopo, un'assunzione solo

¹Unità di Medicina delle Dipendenze, Policlinico GB Rossi, Verona

sporadica, a scopo ricreativo. Successivamente in concomitanza di un periodo di forte stress e calo dell'umore, ricominciava l'assunzione quotidiana. La richiesta di detossificazione in regime di ricovero era motivata dalla difficoltà di tollerare i sintomi astinenziali e dalla necessità di interrompere la dipendenza per gravi problemi lavorativi e di coppia. Nell'anamnesi tossicologica erano presenti varie esperienze anche problematiche, in quanto riferiva di aver sperimentato in modo allargato varie sostanze psicotrope. Non si definiva un bevitore problematico, in quanto di regola assumeva alcool solo in occasioni sociali, non tutti i giorni, e mai aveva sperimentato craving per la sostanza; ma in realtà spesso beveva superalcolici in dosi non moderate. Trasferitosi negli Stati Uniti a 20 anni, aveva iniziato ad inalare cocaina in maniera continuativa e frequente per circa due anni; da allora aveva nettamente ridotto e attualmente riferiva di farne un uso ricreativo molto sporadico. Aveva iniziato a fumare cannabinoidi all'età di 16 anni e sino ai 25 in maniera frequente; poi in modo solo saltuario ed in occasioni sociali. Aveva avuto esperienza con altre sostanze psicoattive illecite: LSD, MDMA, psilocibina ed eroina; ribadiva che era spinto all'uso solo dalla curiosità di sperimentazione. Aveva un rapporto recente con gli psicofarmaci, in particolare con le benzodiazepine: aveva iniziato ad assumere lorazepam in compresse oltre due anni prima, come automedicamento per i sintomi astinenziali da ossicodone, in particolare per contrastare l'insonnia; assumeva al momento del ricovero 1-2 mg al giorno di lorazepam. Aveva iniziato a fumare sigarette all'età di 15 anni; fumava circa 20 sigarette al giorno. Infine inalava quotidianamente ossimetazodina (spray nasale) dall'età di 18 anni, più volte al giorno, per problematiche mediche. Dall'anamnesi patologica remota emergevano pochi dati di rilievo: pregressa infezione da virus dell'epatite A all'età di 7 anni; condropatia cronica al ginocchio sinistro, per cui aveva utilizzato in passato ibuprofene con scarso beneficio. Proprio a causa di quest'ultima patologia, di modesta gravità, aveva iniziato ad assumere ossicodone al posto dei farmaci antiinfiammatori. Riferiva di aver sofferto di disturbi del sonno dall'età di 40 anni (insonnia intermedia con 2-3 ore di veglia per notte) e di aver trovato beneficio con l'assunzione di ossicodone. Si era sottoposto di recente in due occasioni a visita specialistica psichiatrica e aveva assunto per un breve periodo di tempo (3 mesi) una terapia psicofarmacologica (acido valproico, 1 gr/die), nell'ipotesi diagnostica di "temperamento ipertimico". L'anamnesi familiare era negativa per patologie psichiatriche o dipendenze.

Detossificazione ospedaliera

Obiettività all'ingresso: frequenza cardiaca 60 bpm, pressione arteriosa 135/85 mm Hg. In ambito cardiaco, polmonare ed addominale nulla da segnalare. Alcuni linfonodi laterocervicali bilateralmente. BMI: 26 kg/m². Elettrocardiogramma nella norma. Esami bioumorali nella norma (colesterolo 209 mg/dL). All'ingresso in reparto AB appariva collaborante ed asintomatico; in particolare non lamentava sintomi dolorosi. La sera precedente al ricovero aveva assunto ossicodone. È stata subito impostata terapia con clonidina, per via transdermica e orale, come farmaco principale nell'antagonizzare i sintomi astinenziali da oppioidi, unitamente a pramipexolo e clonazepam per via orale a bassa dose. La sera stessa del ricovero sono comparsi sintomi astinenziali moderati che hanno richiesto terapia al bisogno; successivamente l'unico disturbo significativo è stata l'insonnia responsiva a terapia estemporanea con farmaco antiistaminico. Avendo durante la visita pre-ricovero espresso la volontà di smettere di fumare, la terapia con vareniclina, assunta su nostra indicazione circa 15 giorni prima dell'ingresso è stata proseguita e AB risulta aver mantenuto l'astensione totale dalle sigarette durante tutta la degenza. Per ciò che riguarda il tono dell'umore, non sono state notate particolari oscillazioni. Il decorso ospedaliero, durato 8 giorni, è stato tranquillo ed ha permesso di rafforzare in AB la motivazione a valutare il rischio connesso all'assunzione di una qualsiasi sostanza psicoattiva; in particolare gli interventi motivazionali erano rivolti ad un approccio molto prudente verso l'alcol. Alla dimissione il paziente stava bene, non aveva craving per il farmaco da cui si era detossificato, non aveva segni e sintomi astinenziali né dolorosi. La diagnosi di dimissione è stata: "Detossificazione da oppioidi e nicotina ed avviamento a programma riabilitativo ambulatoriale. Dipendenza da oppioidi (ossicodone). Tabagismo. Sovrappeso". Alla dimissione è stata indicata la seguente terapia: vareniclina (alla dose di 1 mg al mattino e 0,5 mg alla sera, per 10 settimane), clonazepam (1 mg alla sera, dose da ridurre dopo 10 giorni, fino alla sospensione entro 20 giorni), clonidina (in cerotto con dosi orali al bisogno, per 5 giorni). Nei mesi successivi i contatti periodici con AB hanno confermato l'astinenza dall'ossicodone ed una ripresa dei ritmi di vita. Nei sei mesi successivi l'unica sostanza psicoattiva presente era l'alcool, a dosi moderate ed occasionali.

Conclusioni

Il caso descritto costituisce per l'Unità di MDD uno dei primi ricoveri per detossificazione da ossicodone, preceduto però da numerosi interventi per sospendere oppioidi minori (ad esempio tramadolo). Ovviamente la casistica maggiore comprende detossificazioni da oppioidi illeciti e dai classici farmaci sostitutivi (metadone e buprenorfina). Premesso che siamo del tutto convinti che le preoccupazioni relative al potenziale di abuso degli oppioidi non dovrebbe precludere l'utilizzo appropriato di questi farmaci per il trattamento del dolore cronico che non risponde a terapie non oppioidi, riteniamo che l'uso di tali farmaci al di fuori della prescrizione medica desti una certa preoccupazione per quanto si verifica altrove e la dimensione del fenomeno sia non trascurabile anche nel nostro territorio.

- Non riguarda soprattutto gli oppiacei più «potenti» e nemmeno è indice di una pericolosa epidemia in atto, ma è diffuso e non può essere trascurato, anche in senso preventivo
- I farmaci oppiacei, utilizzati al di fuori della prescrizione e del controllo medico, sono pericolosi e possono provocare danni gravi
- Spesso da noi, sebbene con alcune differenze, sono stati replicati fenomeni di consumo avvenuti prima negli Stati Uniti
- Per questo il possibile uso improprio di farmaci per la terapia del dolore e la diffusione di sostanze come l'eroina meritano particolare attenzione

I SerD italiani, per loro diversa formazione e per l'ancora scarsa esperienza con i farmaci oppioidi per il dolore, non sembrano ancora attrezzati alla presa in carico di soggetti con dipendenza da oppioidi diversa dall'eroina. A parziale giustificazione si può peraltro affermare che le segnalazioni di dipendenza primaria da farmaci oppioidi sono fino al 2015 ancora poche e comunque poco rilevabili dal sistema standard di notifica ministeriale. Riteniamo che sempre più i SerD debbano aprire le porte a questi casi complessi, che difficilmente trovano adeguato trattamento presso i centri specialistici dove vengono curati per la malattia di base. Non va poi tanto meglio negli USA, visto che il governo federale ha istituito un sito apposito per istruire i medici a prevedere la probabilità di diventare dipendenti dei pazienti da trattare con oppioidi, conoscere la diversa potenzialità addittiva dei vari farmaci oppioidi, trattare la dipendenza una volta instauratasi (Egan et al, 2010). Vista la professione del paziente descritto in questo lavoro,

concludiamo con un commento relativo alle dipendenze negli operatori sanitari. In genere, i medici e gli altri professionisti sanitari con dipendenza da oppioidi hanno una prognosi assai favorevole quando sono obbligati a smettere di fare uso di queste sostanze, se vogliono continuare a esercitare la professione e se vengono sottoposti senza preavviso a esami delle urine per monitorare lo stato di astinenza. Uno studio condotto su 904 medici trattati in 16 programmi statali americani ha documentato una risposta molto positiva al trattamento (Dupont et al., 2009; McLellan et al., 2008).

Ragioniamo su uno schema di terapia dell'abuso primario

In primis, va valutata la presenza o meno di dolore, definire l'intensità e la cronicità; va inoltre valutato il grado di dipendenza e la presenza di carving, punto nodale. Importante è inoltre, per quanto possibile, valutare un'eventuale comorbidità psichiatrica per poterla trattare in modo parallelo, anche se il trattamento della dipendenza e del carving hanno, generalmente, la precedenza. Trattare l'abuso primario dovrebbe essere compito dei SerD, che spesso declinano l'invito a farlo, dimenticando che sono portatori di un sapere specialistico difficile da reperire in altri ambiti. E' ovvio che le basi del Disturbo da Uso di Sostanze dovrebbero essere conosciute e condivise da tutti i medici, ma soprattutto da chi maneggia farmaci oppioidi. Nell'abuso primario il metadone è la prima risorsa a cui pensare. L'argomento è stato affrontato varie volte in questo libro. Anche la buprenorfina ha un suo spazio specifico. Il problema del monitoraggio, molto radicato nei SerD (i controlli urinari, in primis) deve essere rivisto in questi casi. L'ossicodone, per esempio, non può essere monitorato con i test morfincici. Chiaramente la relazione col paziente e l'esperienza del terapeuta hanno maggior rilevanza rispetto al monitoraggio tradizionale fatto dai SerD per gli eroinomani. Infine la disintossicazione con sintomatici, pratica quasi del tutto sparita dall'offerta dei SerD, dovrebbe essere "rispolverata"; un tempo infatti era pratica comune. In molti pazienti, come nel caso riportato, ha un senso disintossicare, ambulatorialmente o in ospedale, un pz. con abuso primario di pain killer e metterlo in naltrexone o seguire altri tipi di prevenzione della ricaduta, inutile dirlo, punto di importanza cruciale.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Dupont RL, McLellan AT, Carr G, et al: How are addicted physicians treated? A national survey of physician health programs, *J Subst Abuse Treat* 37:1–7, 2009
2. McLellan AT, Skipper GS, Campbell M, et al: Five year outcomes in a cohort study of physicians treated for substance use disorders in the United States. *BMJ* 337:a2038, 2008

Gestione di una polidipendenza oppioide iatrogena insorta in un caso di falcemia

Rebecca Casari¹, Marco Faccini¹, Fabio Lugoboni¹

Si descrive il caso clinico del Sig. GZ, maschio, di anni 41, coniugato senza figli, regolarmente occupato, rivoltosi alla nostra Unità Operativa di degenza per trattamento di poliabuso oppioide di origine iatrogena. Alcuni dettagli sono stati modificati per rendere irricognoscibile l'identità del paziente. Il paziente ha dato il suo consenso informato all'utilizzo dei dati clinici.

Storia clinica

GZ presentava una doppia eterozigosi per drepanocitosi e beta-talassemia, diagnosi posta in ospedale all'età di 5 anni in occasione del primo violento attacco doloroso di crisi falcemica. GZ aveva ereditato una falcemia eterozigote dal padre, originario del sud Italia e una beta-talassemia eterozigote dalla madre, originaria del delta padano; entrambi i genitori erano apparentemente sani. La doppia eterozigosi si caratterizza solitamente con un quadro clinico sovrapponibile alla falcemia omozigote. GZ aveva, in seguito, sviluppato mediamente una grave crisi falcemica all'anno, con intercorrenza di crisi minori, riportando due ictus silenti ed una necrosi della testa del femore con conseguente intervento per posizionamento di artroprotesi. La frequenza e l'intensità del dolore avevano portato i medici ad abbandonare la terapia con farmaci antidolorifici - antinfiammatori (FANS) e ad iniziare una terapia oppioide (codeina) quando il paziente aveva raggiunto la maggior età, cui è seguito un uso oltre i dosaggi di riferimento già all'età di 20 anni. Cinque anni più tardi iniziava l'uso aggiuntivo di tramadolo (farmaco ad azione oppioide), che ben presto veniva assunto con modalità d'abuso insieme alla codeina. L'abuso di tali farmaci era rimasto costante, senza interruzioni. Anamnesticamente non si segnalavano abusi di sostanze illecite di nessun tipo. GZ non presentava problemi con l'alcool, riferendo un bere moderato ed occasionale. Dichiarava un moderato tabagismo. Il paziente ci veniva inviato dal centro

¹Unità di Medicina delle Dipendenze, Policlinico GB Rossi, Verona

specialistico per la cura della falcemia, perché definito inaffidabile ed ingestibile dal punto di vista farmacologico dai colleghi, a causa delle continue richieste di prescrizioni di terapia analgesica oppioide. Al momento dell'invio i rapporti tra GZ ed i suoi medici di riferimento erano gravemente deteriorati e caratterizzati da recriminazioni reciproche. Al momento della valutazione pre-ricovero il paziente assumeva giornalmente 16 compresse di Co-eferralgan (associazione di paracetamolo e codeina, pari a complessivi 8 grammi di paracetamolo e 480 mg di codeina/die) e 300 gocce di Contramal, pari a 1,5 g di tramadolo. L'equivalenza equianalgesica oppioide teorica (calcolata con tabella riportata in *The International Association Hospice & Palliative Care Manual of Palliative Care*; 2nd Edition) era di 420 mg di morfina orale, pari a circa 280 mg di metadone. Assumeva inoltre giornalmente 50 mg di sertralina, 2,5 mg di ramipril e 1500 mg di idrossicarbamide. GZ concordava pienamente con la necessità di un ricovero per detossificazione, ma temeva di non essere coperto dal punto di vista analgesico. GZ si mostrava del tutto ignaro dei gravi rischi che l'iperdosaggio di paracetamolo poteva causargli a livello epatico, cosa peraltro non valutata come prioritaria dai colleghi ematologi. L'equipe di Medicina delle Dipendenze acconsentiva al ricovero solo se GZ avesse accettato successivamente una terapia sostitutiva con metadone presso un SerD, visto il comportamento d'abuso manifestato per oltre 20 anni. Il paziente si mostrava francamente sbalordito dalla proposta e la rifiutava sdegnato, ma in un secondo incontro, la settimana successiva, aderiva al programma terapeutico proposto dopo aver ricevuto adeguate garanzie sulla privacy. Un primo contatto esplorativo con il responsabile del SerD individuato, risultato proficuo, lo rassicurava ulteriormente.

Percorso ospedaliero

GZ all'ingresso era in condizioni generali discrete, presentava solo una cospicua epatomegalia di consistenza parenchimatosa ma transaminasi e gamma-GT erano normali. Non lamentava dolore al momento del ricovero, ma riferiva di soffrire di dolore episodico di tipo osteo-articolare, anche intenso. GZ aveva proseguito l'abuso alle stesse dosi descritte sopra fino al giorno precedente il ricovero. Abbiamo lasciato entrare in astinenza controllata il paziente con solo terapia sintomatica (clonidina e diazepam) a dosi moderate, allo scopo di valutare la dose minima efficace di metadone. In seconda giornata abbiamo introdotto 20 mg di

metadone con pronto effetto positivo sulla sintomatologia. Il dosaggio è stato portato a 30 mg, dose concordata come accettabile per il mantenimento, nonostante la dose equivalente di metadone fosse ben più alta. GZ insisteva per avere dosi basse di metadone, nonostante lo stato di benessere sperimentato: questo lo faceva sentire “meno tossicodipendente”. E’ stata introdotta inoltre in terapia carbamazepina a scopo antalgico. Il tracciato ECG è sempre stato nella norma. Il decorso ospedaliero, durato 5 giorni, è stato sereno ed ha permesso di rafforzare in GZ l’accettazione del mantenimento metadonico; il paziente non avrebbe mai accettato di rivolgersi direttamente ad un SerD per iniziare un trattamento metadonico ambulatoriale. Alla dimissione il paziente stava bene, non aveva segni e sintomi astinenziali né dolorosi. Al SerD, dove il paziente ha avuto sempre morfiniture negative (significative solo per la codeina, non essendo disponibili in quella sede kit diagnostici per tramadolo) ed ottenuto quasi da subito un affido del metadone, GZ ha trovato un ambiente terapeutico accogliente ed attento con inoltre un adeguato sostegno psicologico e, dopo alcune difficoltà iniziali di ambientamento e di assestamento terapeutico (il metadone è stato aumentato a 40 mg/die), si è detto pienamente soddisfatto. Crisi dolorose minori sono state trattate con successo con FANS al bisogno. GZ continua a frequentare il centro specialistico per la falcemia con ritrovata aderenza ai trattamenti. A 6 mesi dalla dimissione il paziente ha smesso anche di fumare presso il nostro ambulatorio del fumo. Il paziente ha trovato un nuovo lavoro, ha nettamente migliorato l’umore nonostante la terapia antidepressiva sia rimasta invariata.

Conclusioni

Negli USA è stato unanimemente documentato un impressionante aumento dei casi di dipendenza da farmaci oppioidi sia in pazienti in terapia antalgica che in soggetti non in terapia medica (1-4). Nonostante queste numerose osservazioni vi è un solo articolo in letteratura scientifica che descriva l’uso di metadone in terapia di mantenimento in caso di dipendenza da tramadolo 1 e nessuno specifico sulla codeina, nonostante le 2 sostanze siano state dimostrate come potenzialmente addictive già negli anni ‘70. Eppure in caso di abuso, drug seeking behaviour e craving un trattamento sostitutivo è generalmente raccomandato (5-6). In aggiunta, in questi casi, il metadone fornisce un’ottima copertura antidolorifica, ha una preziosa azione anti-craving, con una scarsa tendenza a dare tolleranza

farmacologica ed abuso; viene assunto per via orale, ha una lunga emivita ed inoltre è molto economico. L'unico svantaggio riscontrato è la sua forte connotazione negativa, nell'immaginario collettivo, per essere il farmaco dei tossicodipendenti. Non è di consolazione constatare che succede la stessa cosa negli USA, generalmente più pragmatici (7). Questo descritto è in realtà il terzo caso di abuso di farmaci oppioidi in pazienti con falcemia inviati alla nostra osservazione dal centro specialistico del nostro Policlinico, ma gli altri due pazienti erano residenti fuori dal Veneto. Nei 2 casi non riportati, sempre riguardanti persone di età giovane, abbiamo seguito strategie diverse anche per la diversa compliance manifestata: in un caso abbiamo impostato una terapia di sostituzione farmacologica con metadone, come nel caso di GZ, ed appoggiato la paziente ad un SerD dell'Italia Centrale, senza avere ulteriori notizie dopo quelle positive del primo mese; nel secondo caso il paziente aveva rifiutato la terapia metadonica; dopo un mese era ricaduto nell'abuso farmacologico ed aveva tentato il suicidio gettandosi nel vuoto e riportando gravi ferite. Ancora una volta la terapia metadonica si è rivelata preziosa sia nel ridurre drasticamente il craving per oppioidi, anche a dosi medio-basse, sia nel controllare la sintomatologia dolorosa. Infatti la grande discrepanza tra la dose equianalgescica teorica di metadone calcolata (280 mg) e quella effettivamente somministrata ed efficace (40 mg) si spiega con l'osservazione e l'esperienza clinica che focalizzavano come prioritaria, nel caso di GZ, maggiormente la componente tossicomane acquisita piuttosto di quella analgesica; le crisi falcemiche, fonte principale del dolore, si erano infatti molto diradate. Di tali capacità di discernimento diagnostico e competenza farmacologica, nella nostra esperienza di medici di un nosocomio universitario, i medici ospedalieri sono normalmente sprovvisti. La carenza non sta nei singoli medici ma nell'impreparazione universitaria che trascura quasi totalmente la patologia della farmaco-tossico-dipendenza. Non va poi tanto meglio negli USA, visto che il governo federale ha istituito un sito apposito per istruire i medici a:

1. prevedere la probabilità di diventare dipendenti dei pazienti da trattare con oppioidi;
2. conoscere la diversa potenzialità addittiva dei vari farmaci oppioidi;
3. trattare la dipendenza una volta instauratasi (7).

Abbiamo invece trovato una piena competenza e fattiva collaborazione nei SerD contattati. Riteniamo che sempre più i SerD debbano aprire le porte a questi casi

complessi, che difficilmente trovano adeguato trattamento presso i centri specialistici dove vengono curati per la malattia di base.

Annotiamo inoltre che la pericolosità dei composti codeina-paracetamolo, in caso di franco abuso, è poco valutata dai medici ed ignorata dai pazienti a fronte di una documentata tossicità epatica del paracetamolo, prima causa di intossicazione farmacologica in molti paesi occidentali (8). E' di cruciale importanza che la patologia addiction venga insegnata maggiormente nel corso di laurea e nelle scuole di specializzazione, al fine di portare ogni medico a riconoscere i pazienti a rischio di abuso (in cui usare con molta cautela gli oppioidi) ed i segni precoci da abuso di sostanze per poter intervenire in tempo. Il metadone rappresenta un'utilissima terapia nei casi in cui si sia instaurata una dipendenza patologica, ancor più se vi è una sintomatologia dolorosa cronica di base. Solo un maggior coinvolgimento scientifico dei medici ospedalieri e di medicina generale riuscirà, a nostro avviso, a rimuovere lo stigma negativo che aleggia ancora intorno al metadone che, per certe caratteristiche, resta un farmaco difficilmente sostituibile.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Il presente lavoro ha vinto il 1° premio al Concorso Nazionale FederSerD 2011.

Bibliografia

1. Leo RJ, Narendran R, DeGuisepe B. Methadone detoxification of tramadol dependence. *J Subst Abuse Treat.* 2000 Oct;19(3):297-9.
2. Manchikanti L, Fellows B, Ailinani H, Pampati V. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective. *Pain Physician.* 2010 Sep-Oct;13(5):401-35.
3. Inciardi JA, Surratt HL, Cicero TJ, Kurtz SP, Martin SS, Parrino MW. The "black box" of prescription drug diversion. *J Addict Dis.* 2009 Oct;28(4):332-47.
4. Tjäderborn M, Jönsson AK, Ahlner J, Hägg S. Tramadol dependence: a survey of spontaneously reported cases in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Dec;18(12):1192-8.
5. Brands B, Blake J, Sproule B, Gourlay D, Busto U. Prescription opioid abuse

in patients presenting for methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2004 Feb 7;73(2):199-207.

6. Chick J, Nutt D. Substitution therapy for alcoholism: time for a reappraisal? *J Psychopharmacol.* 2012 Feb;26(2):205-12.
7. Egan JE, Casadonte P, Gartenmann T, Martin J, McCance-Katz EF, Netherland J, Renner JA, Weiss L, Saxon AJ, Fiellin DA. The Physician Clinical Support System-Buprenorphine (PCSS-B): a novel project to expand/improve buprenorphine treatment. *J Gen Intern Med.* 2010 Sep;25(9):936-41.
8. Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoguerra AS, Chyka PA, Caravati EM, Wax PM, Keyes DC, Woolf AD, Scharman EJ, Booze LL, Troutman WG; American Association of Poison Control Centers. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44(1):1-18.

Quando il metadone diviene “stellare”

Rebecca Casari¹, Marco Faccini¹, Fabio Lugoboni¹

Si descrive il caso clinico del Sig. MT, maschio, di anni 37, coniugato con un figlio di 5 anni, proveniente da una regione del Nord Italia, rivoltosi alla nostra Unità Operativa di degenza per iperalgesia oppioide insorta nel trattamento di una Failed Back Surgery Syndrome. Alcuni dettagli sono stati modificati per rendere irricognoscibile l'identità del paziente. Il paziente ha dato il suo consenso informato all'utilizzo dei dati clinici.

Storia clinica

Nell'Ottobre 2002 MT si era infortunato sul lavoro, procurandosi un grave trauma vertebrale lombare; successivamente era stato sottoposto ad intervento di asportazione di ernia discale L4-L5 sinistra e foraminotomia L5-S1 sinistra. In seguito si era creata fusione L5-S1 per spondilolistesi. Dopo l'intervento chirurgico si era verificato un peggioramento clinico con sindrome della cauda per la quale MT aveva eseguito sedute di riabilitazione con parziale recupero. Nel 2003 era stato nuovamente operato di stabilizzazione L5-S1 e posizionamento di fissatori DIAM L4-L5. Il decorso post operatorio era stato complicato dall'infezione della ferita, che aveva richiesto un ulteriore intervento urgente. Successivamente, per la persistenza di un grave dolore neuropatico lombare, il paziente era stato preso in carico dal Servizio di Terapia del Dolore dell'Ospedale X. Il dolore neuropatico, continuo, trafittivo, molto intenso, irradiato all'arto inferiore sinistro, aveva reso necessarie continue modifiche terapeutiche finché nel gennaio 2008 si era deciso il posizionamento di catetere subaracnoideo con punta a livello di T7 e collegamento con pompa Synchronomed II (40 ml) per l'infusione continua di morfina ed anestetici. Tale pompa risultava programmata per un'erogazione farmacologica della durata di 2 settimane, allo scadere delle quali doveva sempre essere ricaricata. Successivamente il paziente veniva preso in carico dal Servizio di Terapia del Dolore dell'Ospedale Y. Tale servizio ci contattava nel dicembre 2010 perché

¹Unità di Medicina delle Dipendenze, Policlinico GB Rossi, Verona

i dosaggi “estremi” di oppioidi raggiunti non controllavano ormai più la sintomatologia dolorosa del paziente che, allo stesso tempo, presentava effetti collaterali significativi e mal tollerati da iperdosaggio oppioide, quali le contratture muscolari spontanee; il paziente inoltre stava gradualmente assumendo atteggiamenti d’abuso per il fentanile sublinguale. Quando giungeva alla nostra prima osservazione, era in atto la seguente terapia:

- Morfina subaracnoidea 50 mg/die
- Naropina (anestetico) subaracnoidea all’1% (9 mg/die)
- Fentanile 1200 mcg: 1 lollipop x 6 volte/die
- Clonazepam gocce, 3-15 gocce, al bisogno.

La terapia oppioide complessiva era calcolata dagli anestesisti pari ad un minimo di 6.210 mg/die di morfina orale (secondo Mercadante) 1 fino ad un massimo di 16.210 mg/die (secondo Pinato). Nonostante tale terapia, l’analgesia risultava nettamente insufficiente ed il paziente riferiva un dolore lombare grave (intensità 7/10 alla scala numerica NRS), con gravi problemi di insonnia indotta dal dolore. Il paziente presentava violente contratture muscolari spontanee molto frequenti e sudorazione profusa. Per il resto era vigile, lucido, orientato e collaborante; si sentiva altresì fortemente invalidato dal dolore e dalle contratture nella sua quotidianità, palesando però, allo stesso tempo, una forte preoccupazione per possibili cambiamenti terapeutici. La moglie, operatrice sanitaria, dichiarava un progressivo atteggiamento d’abuso nei confronti del fentanile. Il paziente stesso riferiva la percezione di aver perso il controllo sugli oppioidi assunti “al bisogno”; i colleghi anestesisti che lo avevano in carico avevano documentato che le prospettive terapeutiche tendevano ad un aumento indefinito degli oppioidi, senza ormai alcun limite. Anamnesticamente il paziente non aveva precedenti tossicomaniaci ed era praticamente astemio, anche se con una familiarità significativa per alcolismo. MT fumava circa 15 sigarette al dì e presentava una psoriasi cutanea di grado marcato. Il piano terapeutico proposto dalla nostra equipe al paziente ed ai colleghi anestesisti prevedeva la sostituzione totale della morfina con metadone durante un ricovero presso la nostra struttura di degenza. Tale scelta era orientata principalmente a somministrare un analgesico che avesse le seguenti caratteristiche:

1. ottima azione analgesica con curva dose-risposta lineare
2. scarsa attitudine alla tolleranza, in previsione di una lunga aspettativa di vita ed in assenza di alternative antalgiche praticabili

3. scarsa interferenza farmacologica con l'imponente terapia in atto; scartati, a questo proposito, tutti gli oppioidi ad azioni agonista parziale
4. scarsa potenzialità d'abuso
5. buon assorbimento, possibilità di mono somministrazione quotidiana, tollerabilità anche a dosi molto elevate e facile reperibilità
6. abitando il paziente a circa 200 km. dal centro algologico di riferimento, la terapia ideale doveva avere la minor complessità “meccanica” possibile (ciò che non c'è non si rompe), vista la dipendenza oppioide estrema del paziente ed i disagi da sopportare in caso di mal funzionamento della pompa d'infusione.

In base alla nostra esperienza il metadone si presentava come candidato ideale per tutti i requisiti sopra citati. La dose equivalente sostitutiva si prospettava però molto alta, variando da un minimo di 310 mg/die ad un massimo di 810 mg/die. Il centro algologico non sollevava obiezioni pur dichiarando la mancanza di esperienza specifica sul farmaco. Il timore del paziente (principalmente) e la complessità del caso da gestire in un reparto ordinario e non di cure intensive, procrastinava il ricovero fino a marzo 2011; tra l'altro il Policlinico doveva dotarsi della formulazione concentrata, non presente nel prontuario ospedaliero, essendo impensabile gestire un simile caso con metadone tradizionale.

Percorso ospedaliero

All'ingresso in reparto sono stati rilevati i parametri vitali risultati nei limiti di norma; dall'esame obiettivo emergeva onicopatia psoriasica, associata a placche psoriasiche sui quattro arti. In regione addominale, a livello sottocutaneo, era palpabile il contenitore della pompa Synchronmed che, come già detto, infondeva morfina e naropina. Il paziente era inoltre affetto da vescica neurologica (esito del grave trauma del 2002) per cui eseguiva auto-cateterismi. Il tracciato elettrocardiografico risultava normale. All'ingresso in reparto MT lamentava un intenso dolore lombare, di intensità 7/10 misurato con la scala numerica NRS. Dal momento che ci veniva richiesto di convertire tutti gli oppioidi in metadone, abbiamo eseguito stime di equianalgesia tra morfina e metadone, in base a tabelle estrapolate dalla letteratura che riportiamo qui di seguito. L'obiettivo che ci siamo posti era innanzitutto quello di sospendere l'infusione intratecale di morfina, mantenendo quella di anestetico, cercando di limitare al massimo l'utilizzo al bisogno di fentanile. In base al conteggio fatto avremmo dovuto utilizzare un dosaggio di metadone ipotetico tra 300 e 800 mg/die, tenendo conto che la dose di metadone

tende a crescere progressivamente molto meno della morfina, alle alte dosi (vedi tabella). Avremmo inoltre cercato di ridurre gli spasmi muscolari e l'insonnia di cui il paziente soffriva da tempo.

Uso giornaliero di morfina (mg)	Fattore di conversione tra morfina orale e metadone orale (mg)
<100	3:1
101-300	5:1
301-600	10:1
601-800	15:1
801-1000	20:1
>1000	20:1

Il giorno successivo a quello del ricovero quindi, come stabilito, la pompa Synchronmed è stata svuotata completamente e ricaricata solo con l'anestetico (naropina 7,4 mg/die); dall'ingresso in reparto inoltre abbiamo somministrato al paziente dosaggi subentranti di metadone sciroppo per il progressivo accentuarsi della sintomatologia dolorosa. A distanza di due giorni dal ricovero il dolore si è ulteriormente intensificato e si sono manifestati sintomi compatibili con astinenza da oppioidi (agitazione, diarrea, sudorazione, midriasi), trattati con dosi subentranti di metadone sciroppo, morfina per via endovenosa e diazepam in infusione, trovando di grande utilità soprattutto quest'ultimo farmaco. Dopo circa otto ore, malgrado la completa risoluzione dell'astinenza, per il persistere di dolore intenso e per il monitoraggio clinico, il paziente è stato trasferito per circa trenta ore in terapia intensiva dove è proseguita la terapia (metadone a dosi crescenti, diazepam, paracetamolo, FANS). Nel corso della degenza è stato anche introdotto il baclofene che ha permesso di migliorare gli spasmi muscolari. In seguito il paziente è stato riaccolto nel nostro reparto. Le contratture spontanee si sono risolte rapidamente. Il paziente è stato monitorato anche dal punto di vista elettrocardiografico; verosimilmente a causa dell'alto dosaggio di metadone raggiunto progressivamente in 8° giornata (900 mg/die) si è manifestato allungamento del QTc all'ECG, asintomatico, influenzato negativamente dalla bradicardia costituzionale del paziente (50-60 bpm). Si è pertanto reso necessario un abbassamento della dose di metadone fino a 600 mg/die, intervento che ha portato alla normalizzazione del tracciato ECG, senza ottenere un peggioramento della sintomatologia dolorosa. Il paziente non si è mai mostrato soporoso, né ha mai presentato altri

segni o sintomi da sovradosaggio oppioide. Ha inoltre limitato l'assunzione del fentanile a 1-2 somministrazioni al giorno. Durante i primi giorni di degenza è stata garantita la presenza della moglie, poi non più necessaria. Per ciò che riguarda il sonno abbiamo mantenuto in terapia il clonazepam, sostituendo la formulazione in gocce con quella in compresse; il paziente ha ripreso un buon sonno, non appena il dolore è risultato discretamente controllato. Nell'ultima settimana di ricovero, durato complessivamente 14 giorni, abbiamo cercato di contattare il SerD di riferimento a cui avevamo inviato il paziente, per preventiva presa in carico, prima del ricovero e con cui avevamo concordato la successiva gestione della distribuzione del metadone, restando la gestione analgesica di competenza anestesiológica. Sentiti i livelli raggiunti di metadone (600 mg./die), il collega responsabile del SerD competente si rifiutava di garantire la somministrazione, che veniva invece garantita dal medico di medicina generale e dalla farmacia territoriale. A domicilio il paziente riduceva progressivamente il metadone e, a distanza di circa tre mesi dalla dimissione, il dosaggio era di 400 mg/die con buon effetto analgesico; MT aveva inoltre sensibilmente ridotto il fentanile, utilizzando un lollipop di fentanile da 600 mcg/die (1/12 del dosaggio utilizzato all'ingresso in ospedale) ed assumeva clonazepam alla sera (1 cp da 2 mg.); era stata mantenuta inoltre l'infusione intratecale di anestetico. Con tale terapia il dolore risultava ben controllato ed esprimeva il desiderio di ridurre ulteriormente il metadone. La psoriasi era inoltre quasi del tutto in remissione. Il paziente e la moglie descrivevano la nuova situazione come una “rinascita”. Anche i colleghi anestesisti, contattati, erano estremamente soddisfatti dell'esito raggiunto.

Discussione

L'iperalgia oppioide è un fenomeno noto ma non sempre tenuto presente. La tolleranza farmacologica condiziona l'effetto analgesico nel tempo permettendo di ottenere lo stesso effetto solo aumentando progressivamente la dose di agonista 2-4. A differenza della morfina che si caratterizza per la breve emivita ed il rapido raggiungimento della tolleranza farmacologica, il metadone ha una lunga emivita ed una netta tendenza a dare meno tolleranza (per la sua azione sui recettori NMDA), con una curva dose-risposta lineare e una facile via di somministrazione (orale), oltre ad un notevole potere analgesico. Specialmente ad alti dosaggi però possono comparire degli effetti collaterali, di cui uno non trascurabile è l'allungamento del QTc al tracciato elettrocardiografico, che sappiamo essere un fattore predisponente ad aritmie cardiache, potenzialmente gravi. E' pertanto raccoman-

dabile monitorare attentamente i pazienti che assumono questo farmaco con ECG periodici; ma va anche notato che il paziente, all'importante dosaggio di 600 mg/die, aveva un QTc nei limiti pur essendo, costituzionalmente, bradicardico, fattore peggiorativo nella correzione del tratto QT. Questo caso clinico ci dimostra come con alcune modifiche terapeutiche è stato possibile migliorare la qualità di vita del paziente sia dal punto di vista analgesico che dal rischio di abuso (fentanile) con l'assunzione di metadone due volte al giorno. L'operazione di switching si è caratterizzata positivamente anche sotto il profilo economico; a 3 mesi la nuova terapia costava 1059 euro/mese in meno rispetto alla precedente.

Considerazioni finali

1. Il metadone è un farmaco con notevoli proprietà farmacologiche, alcune di queste sono peculiari e non tenerne conto, confinando il farmaco ai soli tossicodipendenti, è un'opportunità mancata.
2. La conoscenza di dette proprietà non è diffusa nemmeno tra gli specialisti del dolore.
3. Il fenomeno della iperalgesia oppioide e della tolleranza è un problema cruciale in tutti i trattamenti analgici non-neoplastici ed i centri specialistici non sempre ne tengono la dovuta considerazione.
4. La non-accettazione dei dosaggi più elevati di metadone è, inaspettatamente, presente anche a livello dei SerD, strutture che in Italia maggiormente dovrebbero conoscere il farmaco.

Conflitto di interessi

Nessuno.

Bibliografia

1. Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med*. 2011 JPiva B, Shaladi A, Crestani F, Saltari R, Micheletto G, Pinatulo;25(5):504-15.
2. Cherny N. Is oral methadone better than placebo or other oral/transdermal opioids in the management of pain? *Palliat Med* 2011 Jul;25(5):488-93.
3. Kanner RM, Foley KM. Patterns of narcotic drug use in a cancer pain clinic. *Ann N Y Acad Sci*. 1981;362:161-172.
4. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain. Physician*. 2011.

Dal tunnel carpale...al tunnel della dipendenza

Rebecca Casari¹, Marco Faccini¹, Fabio Lugoboni¹

Si descrive il caso della sig.ra BB di 44 anni, coniugata, senza prole, proveniente da una regione del nord Italia, giunta alla nostra osservazione per un dolore cronico non più controllato dalla terapia in atto. Aveva contattato il nostro Servizio su consiglio della cognata, medico anestesista. Alcuni dettagli sono stati modificati per rendere irriconoscibile l'identità della paziente. La paziente ha dato il suo consenso informato all'utilizzo dei dati clinici.

Storia clinica

La documentazione clinica della paziente era copiosa, non è stato semplice ricostruire l'anamnesi anche per i deficit mnemonici della paziente stessa. La sig.ra BB riferiva stato di relativo benessere fino all'anno 2004, epoca in cui veniva sottoposta ad intervento chirurgico per sindrome del tunnel carpale. In seguito, come complicazione chirurgica, insorgeva una "Complex regional pain syndrome" responsabile di un dolore cronico gravemente invalidante per il quale la paziente ha sviluppato nel tempo una dipendenza (iatrogena) da oppioidi. Dal 2004 infatti veniva sottoposta a numerose visite specialistiche (ortopediche, fisiatriche, di terapia antalgica), ad alcuni ricoveri ospedalieri ed a diversi schemi di terapia antalgica tra i quali paracetamolo-codeina, ossicodone, ketamina, amitriptilina, e recentemente fentanile. La maggior parte di questi farmaci era stata utilizzata a dosaggi massimali, al fine di controllare meglio la sintomatologia dolorosa; per ultimo era rimasto il fentanile che aveva creato a BB una grave dipendenza con drug seeking behaviour. Segnaliamo che era stato anche tentato il posizionamento di un neurostimolatore periferico, rimosso dopo circa 2 anni per scarso effetto antalgico. Tra i ricoveri ospedalieri avvenuti dopo il 2009 riportiamo i più significativi:

- Maggio 2010, ricovero presso una divisione di Endocrinologia per calo ponderale e crisi ipertensive. La paziente veniva dimessa con la diagnosi se-

¹Unità di Medicina delle Dipendenze, Policlinico GB Rossi, Verona

guente: “Ernia iatale, duodenite erosiva, diverticolosi del sigma, tireopatia autoimmune normofunzionante in paziente con Complex regional pain syndrome tipo I”. Poco prima di questo ricovero per dolore persistente la paziente aveva iniziato i lollipop di fentanile su consiglio di un collega di una divisione di terapia antalgica che da anni la seguiva con valutazioni periodiche.

- Giugno 2011: BB veniva ricoverata in un ospedale lontano dal domicilio per episodi di sudorazione profusa, flushing e rialzo pressorio. Era in terapia con lollipop di fentanile (400 mcg), di cui abusava fino ad una assunzione di 18 volte/die (pari a 6000 mcg al giorno); la sintomatologia regrediva dopo somministrazione del fentanile stesso. In questo ricovero venivano eseguiti accertamenti anche nel sospetto di ipertensione secondaria (dosaggi cortisolo, aldosterone, catecolamine, test di soppressione con desametasone) risultati nei limiti di norma.

La paziente veniva dimessa con diagnosi di dipendenza da oppioidi, diagnosi che compare per la prima volta nella documentazione clinica. Non veniva consigliata alcuna terapia domiciliare, ma un programma di svezzamento dagli oppioidi presso una terapia antalgica vicino al domicilio della paziente. Come consigliato, quindi, BB ritornava dal collega della terapia del dolore che la seguiva. Veniva impostato un programma di “rotazione” della terapia oppioide, cioè un passaggio rapido (in due settimane) dai lollipop di fentanile (400 mcg, fino a 18 volte/die pari a 6000 mcg al giorno) a fentanile per via inalatoria (100 gamma, puff) associato a fentanile cerotti 100 mcg. La paziente, che aveva aderito il più possibile a questo programma, ricordava di aver sperimentato gravi sintomi astinenziali (cefalea, nausea, vomito, vertigini, astenia marcata, insonnia, contrazioni muscolari involontarie). BB sospendeva i lollipop aumentando però progressivamente le inalazioni di fentanile (fino ad un massimo di 15-16 /die, pari quindi a 1500-1600 mcg/die). Nelle due settimane precedenti al contatto con il nostro Servizio, il medico aveva aggiunto anche ossicodone-naloxone. Nell’aprile 2012 veniva quindi valutata presso il nostro servizio, reperito via internet. La terapia in corso era fentanile cerotto 50 mcg/ora associato a ossicodone 20 mg, 4 cp/die e fentanile 100 gamma puff, 13-14 puff/die. La paziente riferiva di non poter più fare a meno degli oppioidi, si rendeva conto di aver sviluppato non solo una dipendenza fisica ma anche un comportamento tossicomano di ricerca dell’euforia, di cui si vergognava profondamente. Inoltre, nonostante tutto questo, il dolore era scar-

samente controllato (intensità 9/10 alla scala NRS) dalla terapia in atto. La sua qualità di vita era ormai scarsissima e lei si sentiva esasperata, riferendo pensieri autosoppressivi. Abbiamo concordato con la paziente ed il marito un programma pre-ricovero che prevedeva: terapia con metadone (MTD), con lo scopo di ridurre gli altri farmaci in corso. Il razionale della rotazione da fentanile a MTD stava nella azione di tale farmaco sui recettori NMDA, con miglior profilo analgesico anche sul dolore neuropatico e, soprattutto, nella contenuta tolleranza farmacologica indotta dal MTD, in un caso come questo dove era prevista una lunga terapia analgesica. Va sottolineato che nonostante gli elevatissimi dosaggi di fentanile, la paziente soffriva comunque di dolore intenso. Tale terapia aveva avuto successo; infatti BB a 80 mg di MTD era riuscita a sospendere il fentanile cerotto e l'ossicodone-naloxone. Aveva inoltre ridotto i puff di fentanile pur dichiarandosi incapace a fermarli del tutto, motivo per cui veniva ricoverata. Secondo stime di equianalgesia presenti in letteratura il dosaggio di MTD avrebbe dovuto essere di circa 100 mg/die (vedi tabella 1).

Tabella 1. Equianalgesia dei farmaci oppioidi in milligrammi (da Oxford Textbook of Palliative Medicine, modificato)

	Intramuscolare	Orale
Morfina	20	60
Metadone	10	20
Buprenorfina	0,3	0,4 (sublinguale)
Fentanile	0,2	0,4 (sublinguale)

Altre notizie anamnestiche

Familiarità negativa per alcolismo, tossicodipendenza o malattie psichiatriche. Diagnosi di ipertensione arteriosa all'età di 25 anni in trattamento farmacologico da circa un anno con ace inibitore (enalapril 20 mg, ½ cp al giorno) e diuretici (spironolattone 100 mg/die e furosemide 25 mg, ½ cp i giorni pari). Nel 2010 importante calo ponderale (20 kg in 3 mesi) in seguito alle complicanze della terapia antidolorifica e soprattutto all'inizio degli oppioidi che avevano provocato grave inappetenza. Non storia pregressa di anoressia o bulimia. Per sindrome mista ansioso-depressiva reattiva al dolore cronico in passato BB aveva assunto duloxe-

tina, farmaco mal tollerato e quindi sospeso dopo pochi giorni. Per insonnia ed ansia, su consiglio del medico di medicina generale la paziente aveva utilizzato benzodiazepine (delorazepam), che non assumeva più al momento del ricovero. Riferiva di non aver mai fumato sigarette e di non aver mai assunto droghe illegali. Era astemia. All'ingresso in reparto BB era collaborante e i parametri vitali risultavano nella norma (PAO 150/90 mmHg, Fc 82 bpm ritmico). Obiettivamente non emergeva nulla di rilevante. La paziente riferiva dolore di intensità 7/10 alla scala NRS. La mattina stessa del ricovero, come da accordi, la paziente non aveva assunto alcuna terapia. È stato somministrato MTD (80 mg), cui sono state associate altre due somministrazioni ciascuna da 10 mg nel corso della stessa giornata. Solo la sera, per dolore, la paziente assumeva ibuprofene 400 mg per via orale, con beneficio. Dato che già a domicilio, dopo l'introduzione in terapia del MTD, la paziente aveva lamentato difficoltà ad intraprendere la minzione, decidevamo di ridurre il dosaggio del MTD (da 100 mg a 90 mg/die), con buona risposta sulla normalizzazione della diuresi e senza avere peggioramento del dolore. Si manifestava anche stipsi, peraltro presente già in fase pre-ricovero; nel corso della degenza si otteneva un notevolmente miglioramento del transito intestinale con orlistat, utilizzato a basso dosaggio (60 mg, 1-3 volte al dì). Dati presenti in letteratura, uniti alla nostra esperienza clinica, ci permettono di consigliare quest'ultimo farmaco nella stipsi cronica da terapia oppioide, problema spesso di non facile soluzione. Nonostante gli alti dosaggi di MTD utilizzati, non si verificavano alterazioni in ambito elettrocardiografico: abbiamo eseguito due tracciati ECG (all'inizio ed alla fine del ricovero) risultati normali (in particolare il QTc non risultava allungato). La paziente veniva dimessa senza alcuna terapia antidepressiva, essendosi normalizzato prontamente il tono dell'umore alla scomparsa del dolore. La paziente ripeteva spesso che aveva l'impressione di essere uscita da un incubo. In merito all'ipertensione arteriosa, abbiamo sospeso il diuretico dell'ansa, mantenendo un buon compenso sui valori pressori. A distanza di 6 mesi dalla dimissione la paziente riferisce uno stato di sostanziale benessere; sta proseguendo il MTD, ridotto progressivamente a 45 mg/die, dose riconosciuta dalla paziente. come limite per un buon compenso analgesico. Il dolore risulta ben controllato dalla terapia oppioide (riferito di intensità 2/10 alla scala NRS). Normali la funzionalità urinaria ed intestinale. La gestione della terapia con il MTD è demandata unicamente al medico di medicina generale (sotto nostra su-

pervisione mensile), che è al momento soddisfatto dell'andamento clinico della sua assistita.

Discussione

Il caso clinico dimostra come una semplice sostituzione di terapia può talvolta migliorare in breve tempo un dolore cronico complicato presente da anni e complicato da addiction. Molti terapeuti, di 3 regioni diverse, avevano valutato la paziente, ma nessuno di questi, nemmeno all'interno di una branca altamente specialistica come la terapia del dolore, ha considerato l'introduzione in terapia del MTD, nonostante l'instaurarsi di tolleranza farmacologica e drug seeking behaviour. A nostro parere ed in accordo con dati presenti in letteratura, il ruolo del MTD va invece rivalutato perché estremamente vantaggioso nel dolore cronico non neoplastico. Come noto il MTD è un farmaco che viene utilizzato prevalentemente nella cura detta tossicodipendenza, ma si dimentica quasi sempre l'indicazione anche nel dolore cronico, soprattutto in quello neuropatico. I vantaggi sono multipli: è una terapia poco costosa, il farmaco può essere somministrato una volta al giorno per la lunga emivita, non ha "effetto tetto", pertanto il suo aumento determina in genere un miglioramento progressivo del dolore. Importante è il monitoraggio del paziente dal punto di vista elettrocardiografico in quanto il MTD può portare ad allungamento del tratto Qt, fattore a sua volta predisponente ad aritmie cardiache. Fondamentale è quindi valutare le interazioni con altri farmaci che possono agire nello stesso senso. Farmaci potenzialmente a rischio di prolungare il tratto QT (bollettino di farmacovigilanza):

- **Farmaci cardiovascolari:** Amiodarone, Chinidina, Disopiramide, Dobutamina, Dopamina, Efedrina, Epinefrina, Flecainide, Ibutilide, Indapamide, Isradipina, Midodrina, Norepinefrina, Sotalolo.
- **Farmaci SNC:** Aloperidolo, Amitriptilina, Citalopram, Cloralio idrato, Clorpromazina, Clomipramina, Droperidolo, Felbamato, Fluoxetina, Galantamina, Imipramina, Levomepromazina, Litio, Metadone, Metilfenidato, Nortriptilina, Olanzapina, Paroxetina, Quetiapina, Risperidone, Sertindolo, Sertralina, Tioridazina, Tizanidina, Trimipramina, Venlafaxina.
- **Farmaci GI:** Dolasetron, Domperidone, Granisetron, Ondansetron.
- **Farmaci respiratorio:** Salbutamolo, Salmeterolo, Terbutalina.
- **Farmaci antibatterici:** Azitromicina, Ciprofloxacina, Claritromicina, Eritromicina, Levofloxacina, Moxifloxacina, Ofloxacina, Cotrimossazolo.
- **Farmaci antivirali:** Amantidina, Foscarnet.

- **Farmaci antiparassitari:** Cloroquina, Meflochina, Pentamidina.
- **Farmaci antimicotici:** Fluconazolo, Itraconazolo, Ketoconazolo, Voriconazolo.
- **Farmaci decongestionanti nasali e antistaminici:** Fenilefrina, Fenilpropolamina, Pseudoefedrina, Terfenadina.
- **Altri farmaci:** Alfuzosina, Octreotide, Sibutramina, Tacrolimus, Tamoxifene, Vardenafil.

E' indispensabile ricordare anche il fenomeno dell'iperalgia oppioide, cioè il fenomeno per il quale ad alte dosi di oppioidi una parte del dolore percepito è proprio indotto dai farmaci stessi mediante meccanismi fisiopatologici complessi. Nel caso clinico descritto, l'aumento progressivo delle dosi di fentanile aveva portato ad un peggioramento del dolore; pertanto a nostro parere era anche possibile effettuare la diagnosi di iperalgia oppioide. Con il passaggio da fentanile a MTD anche questo problema è stato risolto ed attualmente la paziente ha ripreso la sua vita normale compresa l'attività lavorativa. Da rimarcare il fatto che il MTD poteva essere progressivamente ridotto nei mesi successivi alla dimissione, un andamento esattamente opposto a quello di tutti gli altri oppioidi precedentemente impiegati. Secondo la nostra opinione, quindi, i terapeuti dovrebbero considerare più spesso il MTD nel dolore cronico non oncologico, evitando spesso di impostare schemi terapeutici molto complessi e molto costosi, con inoltre la possibilità non remota di creare tolleranza ed abuso.

Conflitto di interessi: nessuno.

Bibliografia

1. Piva B, Shaladi A, Crestani F, Saltari R, Micheletto G, Pinato G. Management of pain from osteoporotic vertebral fractures with continuous intrathecal administration of morphine. *Recenti Prog Med.* 2007;98:225-31.
2. Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med.* 2011;25:504-15.
3. Cherny N. Is oral methadone better than placebo or other oral/transdermal opioids in the management of pain? *Palliat Med.* 2011;25:488-93.
4. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain. Phys.* 2011;14:145-61.
5. Kanner RM, Foley KM. Patterns of narcotic drug use in a cancer pain clinic. *Ann N Y Acad Sci.* 1981;362:161-172.

Fabio Lugoboni: Testo da inserire

Lorenzo Zamboni: Testo da inserire

2015 Verona
Edizioni Clad-Onlus
www.medicinadipendenze.it

