

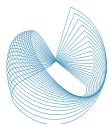
Appropriatezza, efficacia e sicurezza dei farmaci oppiacei nella terapia del dolore cronico adulto e pediatrico

Versione del 21 Aprile 2023

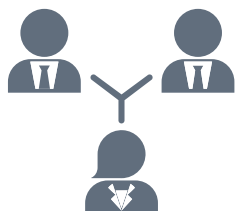
SIAARTI

Viale dell'Università, 11 - 00185 - Roma

info@siaarti.it | 06-4452816



Panel



Dario Bugada, Dipartimento di Emergenza ed Area Critica, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Arturo Cuomo, S.C. Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale di Napoli

Marco Cascella, Responsabile Unità Semplice di Terapia del Dolore, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS di Pavia

Laura Demartini, Responsabile Unità Semplice di Terapia del Dolore, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS di Pavia

Antonino Giarratano, UOC Anestesia e Rianimazione con Terapia Intensiva Polivalente, Dipartimento Emergenza e Urgenza, A.O. Universitaria "P. Liaccone", Dipartimento DiChirons - Università degli Studi di Palermo, Palermo

Consalvo Mattia, Dipartimento di Scienze e Biotecnologie medico-chirurgiche, ICOT Polo Pontino, Università La Sapienza di Roma

Silvia Natoli, Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslazionale, Università di Roma Tor Vergata

Alessia Violini, Responsabile Unità Operativa Semplice di Terapia del Dolore Centro HUB-APSS Ospedale S. Chiara di Trento e del Coordinamento della Rete di Terapia del Dolore in Provincia Autonoma di Trento

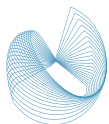
Alessandro Vittori, Anestesia e Rianimazione, ARCO ROMA, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

Metodi

Il presente documento è stato promosso dalla Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) e vede il coinvolgimento di tutte le sezioni e organi societari competenti in materia di Terapia del Dolore. Il panel di esperti ha coinvolto la responsabile nazionale dell'*Area Culturale Medicina del Dolore e Cure Palliative*, il referente dell'*Osservatorio Buone Pratiche Cliniche per l'Area Dolore*, i coordinatori dei *board* delle sezioni *Dolore cronico*, *Dolore acuto*, *Dolore oncologico e cure palliative*, *Tecniche invasive ed interventistiche*. Tutti gli esperti coinvolti hanno documentate e comprovate competenze nella disciplina della medicina del dolore. Le tematiche sono state discusse in occasione di un *Focus Nominal Group* svoltosi a Roma, in data 16 marzo 2023.

Indice

02	Panel
02	Metodi
04	Statement
05	Introduzione
06	Razionale
09	Conclusione
09	Bibliografia



Statement

La terapia del dolore prevede un approccio terapeutico interdisciplinare che comporta una strategia terapeutica multimodale che si basa sull'utilizzo combinato, nell'intero percorso di cura, di terapie farmacologiche e non farmacologiche

I farmaci oppiacei rappresentano un'opzione terapeutica fondamentale nell'ambito di un percorso di cura individualizzato e multimodale per il trattamento del dolore

La percezione del dolore è soggettiva, pertanto la risposta al dolore non è oggettivabile - come avviene invece per altri parametri clinici (es.:pressione arteriosa) - a causa della variabilità individuale di risposta al trattamento

Nell' utilizzo degli oppiacei si deve sempre considerare un attento bilanciamento tra efficacia ed eventi avversi mediante un processo di titolazione attenta e precisa del farmaco

L'appropriatezza terapeutica e la sicurezza del paziente possono essere garantite solo attraverso un monitoraggio clinico cadenzato dell'efficacia e degli eventi avversi riferiti dal paziente

La sostituzione dell'oppiaceo con un altro oppiaceo secondo la pratica della rotazione, c.d. "switching", si basa sull'individuazione precisa dei dosaggi equianalgescici tra i due oppiacei e va condotto, quindi, esclusivamente ad opera di specialisti clinici esperti.

Il panel di esperti, all'unanimità, suggerisce di adottare opportune strategie di contenimento del rischio clinico quali

- a) la garanzia della continuità di cura e follow-up terapeutico**
- b) la garanzia della continuità di utilizzo dello stesso farmaco utilizzato in fase di titolazione**
- c) La garanzia che la sostituzione degli oppiacei venga espletata ad opera di un medico esperto**
- d) la necessità di fornire le informazioni corrette a tutti gli stakeholders coinvolti, affinché l'eventuale passaggio da un oppiaceo all'altro rispetti i criteri di biequivalenza (in termini di efficacia clinica ed eventi avversi) che permettano di mantenere elevati standard di sicurezza per il paziente.**

Introduzione

Il dolore cronico rappresenta ancora una sfida per i medici e uno dei principali problemi sanitari a livello mondiale, sia per l'invecchiamento della popolazione, sia per l'aumento delle patologie cronico-degenerative. Ne sono affetti un numero elevato di persone e ad esso è legato un grado di disabilità variabile a seconda della sua tipologia e della persona che ne soffre.

Una importante indagine condotta a livello europeo nel 2006 ¹ ha rilevato che circa un italiano adulto su quattro (il 26%) soffre di dolore persistente o ricorrente, di intensità moderata-severa e, tra questi, sono oltre tre milioni i soggetti affetti da dolore cronico invalidante.

Il trattamento del dolore cronico incide inoltre in maniera rilevante sull'economia italiana, tanto che nel nostro Paese nel 2015 si calcolava un costo sociale medio annuo di circa 4500 euro/paziente con una incidenza di circa il 31% sui costi indiretti, come conseguenza della compromessa capacità lavorativa causata dal persistere della patologia dolorosa ².

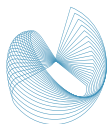
Il dolore cronico assorbe più del 2% del PIL con un'incidenza sulla spesa sanitaria pubblica complessiva del 9,6% ³ tra costi diretti (farmaci, utilizzo spesso improprio dei servizi ospedalieri, cure primarie, servizi ambulatoriali, consulti specialistici, terapie fisiche, fisioterapia, "medicina complementare", osteopatia, massoterapia, nutraceutici), costi indiretti (congedi per malattia, giornate lavorative perse, assenteismo, decremento della produttività in ambito lavorativo e domestico, prepensionamento) e costi "intangibili", rappresentati dalla marcata riduzione della qualità della vita.

Secondo i dati ISTAT pubblicati nel 2017 sarebbero oltre 20 milioni gli italiani affetti da dolore, con maggior prevalenza nel sesso femminile e nelle fasce di età avanzate. Gli stessi dati indicano un impatto del dolore sulle attività quotidiane in circa 15 milioni di persone, mentre per 3 milioni di italiani il dolore diventa una grave disabilità ⁴.

Si tratta dunque di una malattia bio-psico-sociale ⁵ secondo la recente ridefinizione della IASP (Associazione Internazionale per lo Studio sul Dolore), in cui è spesso presente una componente legata al distress psico-emozionale (ansia, depressione, insonnia) ed una componente caratterizzata da una ingravescente limitazione funzionale, con conseguente inabilità non solo lavorativa ma anche nelle attività quotidiane. Il dolore cronico interessa tutte le fasce di età con una maggior prevalenza nel sesso femminile ed è stato riconosciuto come una delle principali cause di consultazione medica.

Si calcola che circa il 12% dei pazienti ha un dolore cronico correlato ad una diagnosi oncologica; nel rimanente 88% (per lo più di donne e di età compresa tra i 35 ed i 65 anni), il dolore è causato da malattie muscolo-scheletriche ed osteo-articolari correlate all'invecchiamento (ad esempio, artrosi, artrite) e, in percentuale minore, da lesioni del sistema nervoso (ad esempio nevralgia post-herpetica) o disfunzioni del sistema nocicettivo (ad esempio fibromialgia, cefalea, dolore pelvico, etc.).

Nella popolazione pediatrica circa il 25 % dei soggetti è affetto da dolore cronico (ad esempio da cefalea o dolore muscoloscheletrico) ed il 5% necessita di trattamenti multidisciplinari ⁶.



Razionale

Il sollievo della sofferenza prevede un approccio interdisciplinare e non si traduce in una “semplice” erogazione di terapia, ma comporta una strategia terapeutica multimodale, con una presa in carico del soggetto affetto da disabilità dolorosa, che si basa sull'utilizzo combinato, nell'intero percorso di cura, di terapie farmacologiche e non farmacologiche con l'obiettivo finale di migliorare il più possibile la qualità della vita del paziente.

Nell'ambito delle terapie farmacologiche, i farmaci oppiacei rappresentano spesso una opzione terapeutica fondamentale nell'ambito di un percorso di cura individualizzato e multimodale per il trattamento del dolore, la cui assunzione, in maniera appropriata, può contribuire al controllo della sintomatologia algica, riducendo il suo impatto sulle attività quotidiane.

I farmaci oppiacei agiscono mimando gli effetti di sostanze, le endorfine (o oppioidi endogeni), prodotte naturalmente dall'organismo per il controllo del dolore, agendo sugli stessi recettori presenti ubiquitariamente in tutto l'organismo.

Così come la percezione del dolore è assolutamente soggettiva e cambia da persona a persona, anche la risposta ai farmaci oppiacei è estremamente soggetta a variazioni interindividuali: ogni paziente può avere un effetto terapeutico con un oppiaceo e non con un altro. Inoltre, tale variabilità individuale di risposta al trattamento, analogamente e parallelamente agli effetti collaterali ed agli eventi avversi, può manifestarsi sia all'inizio della terapia, sia durante la prosecuzione della stessa. Questo concetto è ampiamente condiviso nella letteratura internazionale e ribadito nelle recenti raccomandazioni della *European Pain Federation*⁷.

Per tali motivi è assolutamente necessario che l'assunzione di oppiacei avvenga sempre e per tutta la durata del trattamento sotto controllo medico anche perché essi rappresentano una categoria di farmaci eterogenea sia in termini di efficacia che di potenziali effetti avversi attribuibili a metaboliti attivi e ad interazioni farmacologiche.

Queste considerazioni acquisiscono un significato ancora più rilevante se ci riferiamo al trattamento del dolore cronico non oncologico, in cui la durata della terapia con oppiacei può durare mesi o anni.

La Legge 38/2010 sancisce il diritto di accesso alla terapia del dolore per tutti i cittadini. Tale diritto implica la progettazione di un percorso clinico del paziente, della formulazione di una diagnosi corretta sulla base del meccanismo fisiopatologico che genera il dolore e di una proposta terapeutica appropriata, che tenga conto dei bisogni del singolo in relazione alle sue peculiarità patologiche nonché alle eventuali interazioni farmacologiche.

Di recente l'AIFA ha inserito gli analgesici oppiacei in lista di trasparenza, aprendo la possibilità di sostituzione di un farmaco originatore con un bioequivalente (nonché di un bioequivalente con un altro bioequivalente), anche da parte di figure sanitarie non mediche, all'inizio o in corso di terapia, generando una profonda preoccupazione nelle Società Scientifiche del settore.

Le perplessità derivano dalla considerazione, basata sull'evidenza⁸ e sull'esperienza clinica, che l'utilizzo degli oppiacei debba sempre considerare un attento bilanciamento tra efficacia ed eventi avversi, anche alla luce del fatto che i pazienti affetti da dolore cronico sono, per definizione, persone fragili, spesso con comorbidità ed in polifarmacoterapia, in cui la farmacocinetica dei farmaci assunti è condizionata da molteplici fattori, generati da polimorfismi genetici.

I farmaci oppiacei sono infatti caratterizzati da un'ampia variabilità di risposta individuale che in taluni casi può portare anche ad un elevato rischio di gravi effetti collaterali ⁹. E' dunque fondamentale una titolazione del farmaco attenta e precisa che permetta un approccio personalizzato della cura al fine di garantire l'appropriatezza terapeutica ed un adeguato profilo di sicurezza.

I criteri di bioequivalenza, infatti, si basano su parametri farmacocinetici che caratterizzano la biodisponibilità, quali la concentrazione plasmatica massima del farmaco (Cmax), il tempo al quale tale concentrazione viene raggiunta dopo la somministrazione del farmaco (Tmax), l'area al di sotto della curva che rappresenta l'andamento della concentrazione plasmatica nel tempo (AUC). Il rapporto delle concentrazioni medie di AUC e Cmax, ottenute dopo la somministrazione di due farmaci, deve rientrare con una probabilità del 90% nel range di accettabilità 0,80 – 1,25 (oppure entro il range $\pm 20\%$ qualora si utilizzi la differenza tra i parametri anziché il loro rapporto). L'intervallo di confidenza (0,80 – 1,25) è stato stabilito convenzionalmente a livello internazionale ¹⁰ tenendo conto delle oscillazioni della biodisponibilità che possono presentarsi sia in uno stesso soggetto sottoposto alla somministrazione del medesimo medicinale in momenti diversi, sia in soggetti diversi.

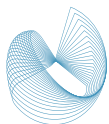
Pertanto, la bioequivalenza tra due oppioidi contenenti lo stesso principio attivo, siano essi equivalenti o "di marca", non è sinonimo di "equivalenza terapeutica".

Questa considerazione assume grande importanza nell'utilizzo clinico degli oppiacei, che è vincolato a peculiari e specifici percorsi che li rendono differenti da qualsiasi altro farmaco: la necessità di "titolazione", la possibile insorgenza in corso di terapia, di "tolleranza" all'effetto analgesico, la possibile evenienza di un effetto collaterale di estrema gravità, quali la sedazione, la depressione respiratoria seppur rara, la costipazione, l'iperalgia nonché il rischio di abuso, misuse e dipendenza.

Quest'ultimo aspetto, seppure non supportato da dati scientifici italiani probanti, ha indotto recentemente l'AIFA a fare apporre sulle confezioni di tutti gli oppioidi un "*warning box*" recante la dicitura: "contiene OPPIOIDE, può dare dipendenza".

In altre parole nel passaggio da farmaco originatore a bioequivalente o a bioequivalente già in terapia ad altro bioequivalente, la variabilità terapeutica sopra descritta potrebbe portare in taluni casi ad un improvviso insufficiente controllo del dolore e ad una crisi di astinenza, in altri casi ad effetti collaterali anche gravi dati da un sovradosaggio di principio attivo.

Per quanto attiene alla titolazione, essa consiste nella strategia terapeutica che prevede sempre di partire con la dose più bassa dello specifico farmaco che si è scelto di prescrivere e di incrementarla lentamente, nel corso dei giorni, fino ad individuare la dose minima efficace. Tale condotta "*start low and go slow*", è finalizzata alla minimizzazione degli effetti collaterali precoci ed è, quindi, fondata su principi di tutela della sicurezza più che nella ricerca della rapida analgesia. Pertanto il periodo di titolazione può essere variabile e complesso e necessita di aderenza alla terapia mediante l'utilizzo di una stessa tipologia di prodotto che garantisca la continuità terapeutica.



Al di là del principio di bioequivalenza, dunque, il cambio del farmaco potrebbe aggiungere complessità al paziente e determinare mancata aderenza terapeutica con la possibilità da un lato di abbandono della terapia da parte del paziente a causa degli effetti collaterali, dall'altro di una gestione autonoma degli oppiacei con incrementi di dosi date dal ridotto effetto terapeutico del farmaco assunto. Sulla base della nostra esperienza clinica, si sottolinea che nella maggior parte dei casi si ottiene un buon controllo del dolore nelle fasi iniziali della titolazione solitamente a bassi dosaggi di oppiaceo, che permettono di evitare effetti collaterali difficilmente sopportabili.

Il fenomeno della tolleranza si verifica nell'uso di oppiacei per periodi prolungati e consiste nella progressiva perdita di efficacia analgesica, che comporta la necessità di un incremento progressivo delle dosi. Il raggiungimento di dosaggi elevati espone il paziente alla comparsa di effetti collaterali talvolta poco riconoscibili quali un'alterazione cognitiva o una depressione respiratoria che si manifesta soprattutto con apnee notturne.

Una strategia terapeutica può essere la sostituzione dell'oppioide con un altro oppioide secondo la pratica della rotazione che può comportare anche il cambio della via di somministrazione. Tale "*switching*" si basa sull'individuazione precisa dei dosaggi equianalgesici tra i due oppiacei e va condotto, quindi, esclusivamente ad opera di specialisti esperti. Appare dunque evidente che non si possa aggiungere complessità al processo mediante la sostituzione con un bioequivalente in assenza della decisione prescrittiva del medico curante il quale avrebbe, peraltro, difficoltà a valutare clinicamente se gli effetti sul paziente siano dovuti alla sostituzione del farmaco (*switch* terapeutico) o a causa dell'introduzione del bioequivalente.

Inoltre nella rotazione degli oppiacei i principi di equianalgesia a cui si fa riferimento e che prevedono specifici range di riferimento per la conversione del farmaco, verrebbero inficiati da un utilizzo spesso misconosciuto di un farmaco bioequivalente, aggiungendo il rischio di ricadute cliniche sopra citate. Pertanto la sostituibilità dell'oppiaceo originatore con un bioequivalente comporterebbe la necessità di un monitoraggio più frequente che nei casi più gravi, come ad esempio nell'iperalgia o nell'intossicazione da oppiaceo, sfocerebbe anche nella necessità di un ricovero del paziente, con conseguenti importanti ricadute sui costi per il Sistema Sanitario Nazionale.

L'iperalgia è infatti un fenomeno che spesso richiede una gestione in ambiente ospedaliero protetto: si tratta di un fenomeno paradossale che consiste nell'incremento del dolore all'incremento del dosaggio dell'analgesico. Essa si basa su meccanismi molecolari complessi e richiede un trattamento specifico con la graduale riduzione del dosaggio dell'oppiaceo ed un "wash-out" farmacologico.

Conclusione

Per tutte le considerazioni fin qui esposte, gli specialisti in Medicina del Dolore non possono ritenere condivisibile l'adozione della lista di trasparenza per i farmaci oppiacei, che comporta la possibilità di sostituire un farmaco oppiaceo con un altro in merito alla disponibilità del prodotto o a considerazioni di natura economica da parte di professionisti non sanitari, indipendentemente se si tratti di brand o di bioequivalente, ritenendo fondamentale che la gestione della terapia e la scelta del farmaco sia e debba essere considerata un atto medico in ogni momento del percorso terapeutico del paziente affetto da dolore cronico.

Pertanto si suggerisce di adottare opportune strategie di contenimento del rischio clinico quali la garanzia della continuità di utilizzo del farmaco originatore soprattutto per i pazienti fragili e di fornire le informazioni corrette a tutti gli stakeholders coinvolti, affinché l'eventuale passaggio da un oppiaceo all'altro rispetti i criteri di bioequivalenza che permettano di mantenere elevati standard di sicurezza per il paziente.

Bibliografia

1. 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.
2. Allegri M, Lucioni C., Mazzi S., Serra G: Il costo del dolore cronico in Italia. GRHTA 2015; 2(1):33-42.
3. C. Lucioni, S. Mazzi, G. Serra : "Il dolore cronico: aspetti epidemiologici ed economici con particolare riferimento ai suoi costi in Italia". Libro bianco sul dolore cronico. Health Over pain Experience 2014.
4. (ISTAT. Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari in Italia e nell'Unione europea. Consultabile a: <https://www.istat.it/it/archivio/265399>)
5. Treede RD., Rief W. Barke A., Aziz Q., Bennett M. et al.: Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). Pain 2019 Jan; 160(1):19-27.
6. Eccleston C., Fishera E., Cooper TE., Grégoire MC. et al."Pharmacological interventions for chronic pain in children: an overview of systematic reviews. Pain 2019 Aug; 160(8): 1698-1707.
7. Häuser W., Morlion B., Vowles K., Bannister K., Buchser E. Casale R. et al.: Position Paper- European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – Part 1: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain. Eur J Pain. 2021;25:949–968.
8. Ivanova JI., Birnbaum HG., Yushkina Y., Sorg RA, Reed J., Merchant S.: The prevalence and economic impact of prescription opioid-related side effects among patients with chronic noncancer pain. J. Opioid Manag. 2013 Jul-Aug; 9(4):239-54.
9. Wong AK., Somogyi AA., Rubio J., Philip J.: The role of pharmacogenomics in opioid prescribing. Curr Treat Options Oncol. 2022 Oct; 23(10):1353-1369.
10. Gozzo L., Caraci F., Drago F.: Bioequivalence, drugs with narrow therapeutic index and the phenomenon of biocreep: a critical analysis of the system for generic substitution. Healthcare (Basel) 2022 Jul 26;10(8):1392.



SIAARTI
PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER

SIAARTI

Via del Viminale 43- 00184 - Roma

info@siaarti.it | 06-4452816