

L'utilizzo dei farmaci analgesici nella terapia del dolore

Piergiorgio Zuccaro¹, Ilaria Palmi¹, Roberta Pacifici¹,
Roberto Da Cas¹, Roberto Raschetti²

¹Dipartimento del Farmaco - Istituto Superiore di Sanità, Roma

²Centro Nazionale Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute - Istituto Superiore di Sanità, Roma

Corrispondenza a:
Dr. Piergiorgio Zuccaro
Dipartimento del Farmaco
Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299
00161 ROMA
Tel. 06 49902909
Fax. 06 49902016
e-mail: zuccaro@iss.it

Riassunto

Il trattamento del dolore severo nel corso di malattie neoplastiche o degenerative rappresenta un grave problema di salute pubblica in tutto il mondo. L'Organizzazione Mondiale per la Sanità (OMS) raccomanda da tempo il trattamento tempestivo ed efficace del dolore cronico severo, auspicando che possa essere garantita a tutti i malati un'adeguata assistenza durante le fasi terminali della loro malattia. L'Italia ha registrato un notevole ritardo rispetto agli altri paesi europei nell'impiego dei farmaci oppioidi. Il presente lavoro si pone l'obiettivo di analizzare la variazione dei consumi degli analgesici oppioidi in Italia dall'anno 2000, anche in considerazione dei recenti provvedimenti legislativi con cui vengono introdotte semplificazioni delle modalità prescrittive per dieci farmaci ritenuti essenziali per il trattamento del dolore. Sebbene, infatti, nel corso degli ultimi anni si stiano registrando dei continui mutamenti in senso positivo sia in ambito legislativo (maggiore facilità di accesso agli analgesici oppioidi) sia medico (aumento nelle prescrizioni dei farmaci analgesici), rimane ancora molto da fare, soprattutto dal punto di vista culturale, affinché possa essere totalmente garantito, anche nel nostro paese, il diritto degli individui di alleviare la propria sofferenza.

Parole chiave: dolore cronico, analgesici oppioidi, morfina, fentanyl.

Summary

The treatment of severe pain due to neoplastic or degenerative diseases represents a problem public health serious worldwide. Since a long time the World Health Organization (WHO) has recommended a timely and effective treatment for chronic severe pain advocating that every patient should receive appropriate care during terminal disease state.

Regarding the use of opioid drugs, Italy presents a considerable delay compared to the other European countries. The aim of this study was to assess eventual changes in the prescription of analgesic opioids from the year 2000 in Italy. This analysis also accounts for recent legislative measures to simplify prescription modalities of ten different drugs considered essential for pain treatment. Although during past years a continuous positive trend could be observed both at the legislative (easier access to analgesic opioids) and the medical level (increase in analgesic drugs prescription), more should be done, in particular at a cultural level, to guarantee also in Italy the individual right to pain-relief.

Key words: pain, opioid, analgesics, morphine, fentanyl.

INTRODUZIONE

Oggi, nel mondo, si stimano annualmente 11 milioni di nuove diagnosi di cancro e 7 milioni di decessi per tale patologia. Il dolore oncologico cronico ha un'elevata incidenza in tutti gli stadi della malattia, rappresentando il paradigma del "dolore totale"⁽¹⁾.

L'Organizzazione Mondiale per la Sanità (OMS) ha stabilito che l'inadeguato trattamento del dolore da cancro rappresenta un grave problema di salute pubblica nel mondo, sottolineando come nella maggior parte dei casi il dolore oncologico potrebbe essere trattato semplicemente applicando le opportune terapie che derivano dall'evoluzione delle conoscenze mediche.

Esiste dunque una lacuna nel trattamento: la differenza cioè tra ciò che potrebbe essere fatto e ciò che viene realmente posto in opera al fine di garantire il diritto degli individui di alleviare la propria sofferenza e di avere un'assistenza che costituisce spesso l'ultimo rimedio a tutela della dignità umana.

Il cardine della strategia terapeutica del dolore cronico è rappresentato dalla scala analgesica a tre gradini che prevede l'utilizzo di tre categorie di farmaci: non oppioidi, oppioidi per il trattamento del dolore lieve-moderato, oppioidi per il trattamento del dolore moderato-severo con l'integrazione o meno di farmaci adiuvanti in ciascuno dei tre gradini e di terapie non farmacologiche (fisioterapiche, psicologiche e antalgiche invasive)⁽²⁾. Quando

dunque il dolore è classificato da moderato a grave, non esiste alcun sostituto valido agli oppioidi del gruppo terapeutico della morfina. Gli oppioidi, tuttavia, sono regolati da trattati internazionali e da normative nazionali sul controllo dei farmaci a causa del loro potenziale utilizzo come sostanze d'abuso.

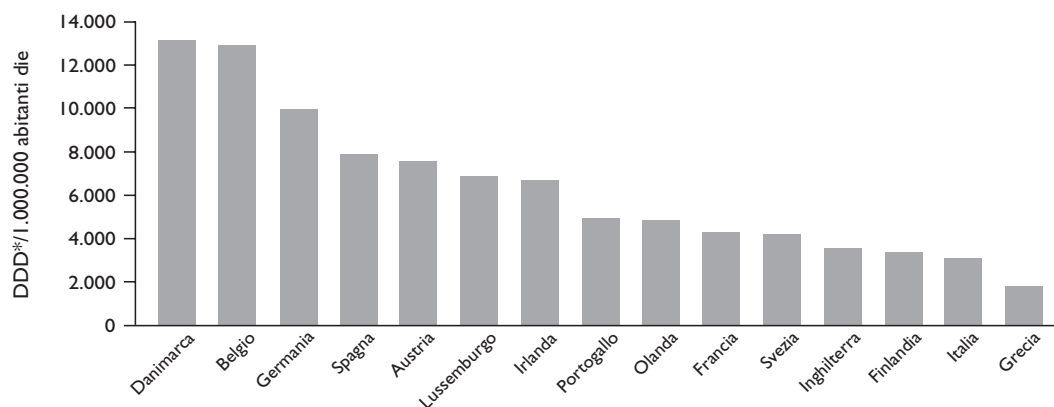
Risulta quindi di fondamentale importanza che i governi dei singoli paesi garantiscano un accesso facilitato ai trattamenti analgesici e alle cure palliative, contribuendo al contempo a creare una cultura comune e condivisa tra i professionisti coinvolti nella gestione del malato affetto da dolore cronico.

RISULTATI

Alla luce di recenti analisi sul consumo dei farmaci oppiacei, l'Italia risulta essere un paese che non risponde ai reali bisogni dei pazienti affetti da dolore severo in corso di patologie neoplastiche o degenerative negando loro il giusto sollievo in particolare nella fase terminale della loro malattia. Dall'analisi dei dati pubblicati dall'International Narcotics Control Board (INCB)⁽³⁾, emerge che l'Italia, in base all'ultimo rilevamento effettuato, risulta al penultimo posto in Europa per quanto riguarda il consumo medio di farmaci narcotici (grafico 1).

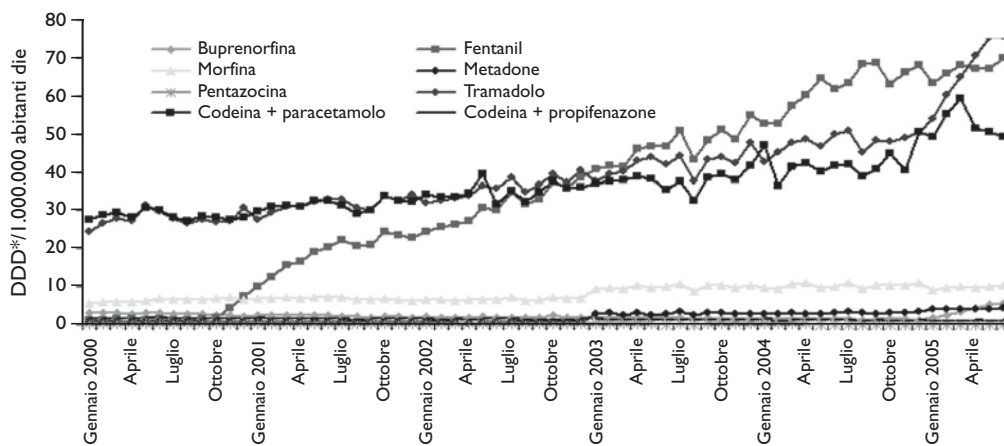
Anche in considerazione di questi dati il Ministero della Salute ha recentemente introdotto, per tale tipo di dolore, la definizione di "dolore inutile", raccomandando un trat-

Grafico 1. Consumo medio di farmaci narcotici in Dosi Definite Giornaliere (DDD*) per milioni di abitanti al giorno (anno 2003). Fonte: INCB-Narcotic Drugs Estimated world requirements for 2005, statistics for 2003.



DDD. Defined Daily Dose o dose definita giornaliera. È la dose di mantenimento assunta per giorno di terapia, in soggetti adulti, relativamente all'indicazione terapeutica principale della sostanza. È un'unità di misura che consente il confronto tra specialità contenenti la sostanza a diversi dosaggi. Non rappresenta la dose raccomandata.

Grafico 2. Consumo mensile dei principali oppioidi in Italia negli anni 2000-2005 (giugno).



(elaborazione OsMed su dati IMS Health)

tamento tempestivo e mettendo in atto una serie di iniziative per promuovere la terapia del dolore e per eliminare le barriere legislative (e culturali) che hanno per lungo tempo ostacolato la prescrizione e l'impiego dei farmaci analgesici oppioidi. Tali iniziative hanno trovato applicazione nella legge dell'8 febbraio 2001 n. 12, corredata da diversi decreti, il più recente dei quali è il Decreto Ministeriale del 4 aprile 2003.

I principali cambiamenti introdotti con la legge dell'8 febbraio 2001 riguardano semplificazioni delle modalità prescrittive per i dieci farmaci ritenuti essenziali per il trattamento del dolore, nonché un'abolizione delle sanzioni precedentemente previste a carico del medico nel caso fosse incorso in errori di compilazione della ricetta. Con il Decreto Ministeriale del 4 aprile 2003 sono state apportate ulteriori semplificazioni relative alla modalità di prescrizione farmaceutica degli oppiacei, in modo da renderla uniforme a quella di un comune farmaco non sottoposto alla normativa sugli stupefacenti.

Al fine di valutare l'efficacia delle nuove norme introdotte con la legge del 2001, l'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed) ha effettuato, per gli anni 2000-2005 (giugno), un'analisi sul consumo di farmaci oppioidi nel nostro paese, stimando quali principi attivi e prodotti risultassero maggiormente utilizzati per il trattamento del dolore (grafico 2). Tenendo conto del fatto che alcuni dei farmaci ritenuti essenziali per la terapia del

dolore non sono ancora commercializzati in Italia (idrocodone, idromorfone, ossimorfone), i risultati hanno tuttavia messo in evidenza come il fentanyl, tra gli analgesici utilizzati nel trattamento del dolore severo, è quello che ha registrato l'incremento nelle vendite più consistente: il trend di crescita esponenziale iniziato nel novembre 2000, infatti, si è mantenuto costante anche nel corso degli anni successivi. Nel corso del 2004, per esempio, il fentanyl ha registrato un incremento delle prescrizioni pari al 34% in più rispetto all'anno 2003⁽⁴⁾.

Il fentanyl viene dunque preferito dai medici rispetto al farmaco di riferimento, cioè la morfina. In un lavoro pubblicato nel 2004⁽⁵⁾ si è evidenziata una sostanziale equivalenza tra le due sostanze, sia per quel che riguarda la concedibilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sia per quel che riguarda il controllo del dolore. I maggiori vantaggi del fentanyl rispetto alla morfina sono legati alla modalità di somministrazione (cerotti transdermici applicati ogni 72 ore contro specialità orali), alla bassa incidenza di effetti collaterali (stipsi, nausea e vomito, sonnolenza) e a un elevato grado di soddisfazione dei pazienti. Dal medesimo lavoro emerge tuttavia come, confrontando il costo per dose equianalgesica dei due principi attivi, la morfina risulti più economica rispetto al fentanyl. Il metadone non viene frequentemente utilizzato nel trattamento del dolore severo. In effetti la scelta del metadone nel corso di terapia antalgica è dettata dalla comparsa

Tabella I. Consumo [milligrammi] pro-capite in Europa (anno 2003) dei principali analgesici oppioidi e percentuale di incremento rispetto all'anno precedente. (Fonte: IMS Kilochem, 2003)

Stato	Fentanyl		Morfina		Tramadolo	
	consumo	incremento %	consumo	incremento %	consumo	incremento %
Austria	0,7	-1%	115	34%	432	2%
Belgio	0,6	11%	13	5%	974	18%
Francia	0,4	7%	38	5%	479	16%
Germania	0,8	14%	25	4%	421	7%
Irlanda	0,3	17%	15	-1%	231	11%
Italia	0,2	52%	4	7%	57	13%
Olanda	0,4	8%	12	3%	171	13%
Polonia	0,1	34%	5	-11%	164	18%
Portogallo	<0,1	n.r.	2	-4%	101	28%
Regno Unito	0,3	20%	45	7%	359	18%
Rep. Ceca	0,1	41%	7	-2%	291	11%
Slovacchia	0,1	39%	5	-7%	294	-1%
Slovenia	0,1	100%	6	-7%	558	10%
Spagna	0,5	15%	10	5%	229	14%
Svizzera	0,4	16%	30	5%	223	15%
MEDIA	0,3	13%	22	12%	332	12%

di effetti collaterali a seguito di somministrazione di morfina, e dunque viene somministrato quando è richiesta una variazione nella terapia antidolorifica con lo scopo di raggiungere il precedente livello di analgesia con minori effetti collaterali⁽⁶⁾.

Per quanto riguarda invece il trattamento del dolore lieve-moderato, è possibile osservare una netta prevalenza nell'utilizzo del tramadolo (di cui alcune specialità medicinali sono state introdotte in fascia A solo a partire dal gennaio 2005) rispetto alla buprenorfina o alla codeina (in associazione con paracetamolo o propifenazone) (grafico 2). Da notare come la buprenorfina a basse dosi (0,2 milligrammi ogni 8 ore) rappresenti un'alternativa alla codeina, mentre a dosi più elevate (fino a 1 milligrammo ogni 8 ore) è equivalente a circa 30 milligrammi di morfina orale ogni 4 ore⁽²⁾. Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche della buprenorfina e del tramadolo sembrano essere abbastanza sovrapponibili. La buprenorfina ha limitati effetti depressivi sulle funzioni cardiaca e respiratoria e le concentrazioni plasmatiche al picco sono raggiunte 60 minuti circa dopo la somministrazione sublinguale. Il tramadolo presenta un basso rischio di depressione respiratoria con un picco plasmatico, dopo singola somministrazione orale, raggiunto entro due ore^(7,8).

Un discorso a parte merita la codeina in associazione con paracetamolo o propifenazone. Mentre infatti la prima

associazione ha avuto un trend crescente negli anni considerati, superando talvolta il consumo del tramadolo, la seconda specialità ha sempre registrato dei bassi consumi, senza mai avvicinarsi ai consumi registrati per il tramadolo e per la codeina+paracetamolo (grafico 2).

Esaminando i dati relativi alla spesa farmaceutica a carico del SSN per gli analgesici oppioidi, è possibile osservare come questi rappresentino solo 0,2-0,3% del totale della spesa farmaceutica, sebbene la prescrizione degli analgesici oppiacei sia aumentata nel corso del 2004 del 57,5% rispetto al 2003⁽⁴⁾. È inoltre opportuno sottolineare come sia difficilmente applicabile una politica di risparmio sulla spesa sanitaria ai farmaci analgesici oppiacei, in quanto tale gruppo di farmaci ha come target terapeutico individui il cui trattamento farmacologico ha spesso come unico obiettivo quello di alleviare la sofferenza in vista di una morte dignitosa.

Vale dunque la pena di commentare i risultati di un rilevamento effettuato dall'IMS Kilochem per l'anno 2003 e relativo al consumo pro-capite in Europa dei principali analgesici oppiacei in cui viene registrata anche la variazione nei consumi rispetto all'anno precedente. In base a questa rilevazione l'Italia risulta aver avuto, nell'anno 2003, il maggior incremento (+52%) nei consumi di fentanyl (Durogesic®) rispetto al resto dell'Europa comunitaria (quantunque la Slovenia, entrata a far parte della comu-

nità europea nel maggio 2004, abbia registrato nel 2003 un incremento dei consumi pari al 100%) (tabella 1). L'Italia si assesta inoltre al secondo posto assieme al Regno Unito per quanto riguarda l'incremento nel consumo di morfina (+7%) e al sesto posto assieme all'Olanda (+13%) per quel che riguarda invece l'aumento nei consumi di tramadolo (tabella 1). Questi risultati lasciano ben sperare riguardo un possibile allineamento nei consumi degli analgesici oppiacei, nel corso dei prossimi anni, sui livelli della maggior parte degli altri paesi europei.

CONCLUSIONI

Secondo l'OMS, il consumo pro-capite di morfina è un indicatore primario della qualità della terapia del dolore cronico da cancro. La serie di interventi normativi realizzati negli ultimi anni dal Ministero della Salute ha senz'altro contribuito a determinare un trend di crescita nel consumo di analgesici oppiacei ma c'è ancora molto da fare. Se infatti da una parte l'aumento del consumo di fentanyl registrato in Italia sia nettamente superiore alla media europea (52% rispetto a una media del 13%) e, sebbene anche l'incremento nel consumo del tramadolo sia sovrapponibile alla media degli altri paesi dell'area euro, quello relativo alla morfina risulta essere ancora sensibilmente al di sotto della media europea (7% rispetto al 12%). Sarebbe inoltre auspicabile, nonché di estremo interesse e utilità, investire più tempo e risorse nella ricerca e sviluppo di nuovi e sempre più efficaci farmaci, concentrando gli sforzi nella ricerca di base e nello studio di principi attivi somministrabili in forme farmaceutiche sempre più accettabili dal paziente. Altre iniziative si rendono pertanto necessarie per innalzare ulteriormente la soglia di attenzione degli operatori e dei cittadini in particolar modo verso la cura del dolore severo dei malati terminali, campo in cui l'Italia registra ancora un grave ritardo. Tale ritardo, una volta superate le barriere legislative che hanno sinora ostacolato la prescrizione e l'impiego di tali farmaci, è imputabile a barriere di tipo culturale che possono essere abbattute unicamente attraverso la creazione di una cultura comune e condivisa dagli operatori sanitari, dai pazienti e dalle loro famiglie.

Bibliografia

1. <http://www.who.int/cancer/en/>
2. World Health Organization. *Cancer pain relief. Second Edition.* Geneva: WHO 1996.
3. International Narcotics Control Board. *Narcotic Drugs. Estimated world requirements for 2005, statistics for 2003.* New York: INCB 2005.
4. Ministero della Salute. *L'uso dei farmaci in Italia: rapporto nazionale anno 2004.* Roma: OsMed 2005.
5. Colombo GL, Vinci M. *Considerazioni farmacoeconomiche nel trattamento del dolore cronico di grado moderato-intenso.* *G Gerontol* 2004; 52: 126-29.
6. Mercadante S, Casuccio A, Calderone L. *Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine.* *J Clin Oncol* 1999; 17: 3307-12.
7. Kublman J, Lalani S, Magluilo J et al. *Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual, and buccal buprenorphine.* *J Anal Toxicol* 1996; 20: 369-78.
8. Scott LJ, Perry CM. *Tramadol. A review of its use in perioperative pain.* *Drugs* 2000; 60: 139-76.