

EVENTI AVVERSI ASSOCIATI ALL'USO A MEDIO E LUNGO TERMINE DI OPIOIDI PER IL DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO

A cura della Dott.ssa Ada Vero

TAKE HOME MESSAGES

- Il dolore cronico non oncologico (CNCP) è una condizione invalidante che influenza profondamente la capacità di svolgere le attività quotidiane e lavorative.
- La terapia con oppioidi è la principale risorsa farmacologica per il dolore acuto e ancor più per il dolore cronico.
- Le ADRs maggiormente riscontrate in soggetti trattati con oppioidi rispetto al placebo sono state costipazione, vertigini, sonnolenza, affaticamento, vampate di calore, aumento della sudorazione, nausea, prurito e vomito.
- Il verificarsi di ADRs correlate all'utilizzo a medio e lungo termine di oppioidi è comune, ma a differenza di quanto osservato nella pratica clinica, le revisioni analizzate hanno riportato una gamma limitata di ADRs specifiche.

INTRODUZIONE

L'International Association for the Study of Pain definisce il dolore come "un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno"¹. Tale definizione prende in considerazione le due componenti principali del dolore, quella fisica (nocicezione) e quella psicologica, emotiva e cognitiva, legata alla soggettiva interpretazione della percezione dello stimolo nocicettivo. Il dolore viene definito cronico o persistente quando è di lunga durata (almeno 3 -6 mesi). Viene definito dolore cronico non oncologico (CNCP) qualsiasi dolore cronico non di origine oncologica. Il dolore cronico è spesso diviso in dolore neuropatico e dolore non neuropatico o nocicettivo, spesso di origine muscolo-scheletrica. Il CNCP è molto comune negli adulti, una recente revisione ha stimato una prevalenza di CNCP (di intensità moderata o grave) del 20% .¹ Il dolore cronico è una condizione invalidante che influenza profondamente la capacità di svolgere le attività quotidiane e lavorative. Circa il 20% delle persone affette da dolore cronico non è in grado di lavorare a causa del dolore¹. In più, la natura personale e soggettiva del dolore rende impossibile una valutazione obiettiva dello stesso ma solo soggettiva². Il trattamento del dolore può comprendere diversi approcci, compreso il trattamento farmacologico¹.

La terapia con oppioidi è la principale risorsa farmacologica per il dolore acuto e ancor più per il dolore cronico. Il termine oppioidi include oppiacei naturali e composti sintetici come l'ossicodone, la buprenorfina e il metadone. I farmaci oppioidi agiscono legandosi ai recettori degli oppioidi mu, kappa e delta, ampiamente distribuiti in tutto il sistema nervoso³ e provocano cambiamenti complessi a livello cellulare e molecolare, diminuendo la percezione del dolore e aumentando la tolleranza a stimoli dolorosi⁴. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stabilito le prime raccomandazioni per il trattamento del dolore cronico basate su una "scala analgesica", un approccio graduato all'uso di farmaci antidolorifici a seconda della severità del dolore⁵⁻⁶. Dal 2000, il numero di prescrizioni di oppioidi nel mondo è aumentato drammaticamente, specialmente nel Regno Unito⁷, Australia⁸ e Stati Uniti⁹. Negli Stati Uniti d'America si sta assistendo ad una vera e propria epidemia legata ad abuso e overdose da farmaci oppioidi prescritti per il controllo del CNCP. Il fenomeno è presente in quasi tutte le fasce d'età e il tasso di mortalità più alto si registra tra i 45 e i 54 anni in entrambi i sessi. Attualmente più del 3% della popolazione adulta negli Stati Uniti riceve una terapia cronica con oppioidi. Nonostante i farmaci oppioidi siano largamente utilizzati nella pratica clinica, l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di questi farmaci sono aspetti controversi e dibattuti, come riportato dalle linee guida dell'*American College of Occupational and Environmental* e da diversi studi presenti in letteratura scientifica che riportano l'insorgenza di reazioni avverse (ADRs) in seguito all'utilizzo di questa classe terapeutica^{10, 11, 12, 13}. Il trattamento a lungo termine con farmaci oppioidi può avere conseguenze rilevanti come lo sviluppo di tolleranza, dipendenza fisica e psichica e il potenziale rischio di incorrere in un disordine da uso di sostanze oppioidi (substance use disorder o SUD), problemi somatici e psicologici, inclusi disturbi depressivi, disturbi d'ansia, disturbi del sonno, disfunzioni sessuali e delirio¹⁴. Inoltre, l'uso cronico di tali farmaci è associato ad un aumentato rischio di sovradosaggio fatale e non fatale, eventi cardiovascolari, patologie endocrine e incidenti automobilistici¹⁵. Lo studio condotto da Hegmann et al. (2014)¹⁶, negli Stati Uniti, ha analizzato il sostanziale aumento di decessi in seguito all'utilizzo di oppioidi anche quando la prescrizione è conforme alle linee guida. Secondo i dati riportati, la maggior parte dei decessi correlati all'uso di oppioidi (60%) è avvenuta in seguito a prescrizione medica, tra questi il 20% di decessi si è verificato in soggetti che hanno assunto 100mg/die di morfina o meno e il 40% in soggetti che hanno ricevuto dosi maggiori di morfina. Il restante 40% dei decessi si è verificato in persone che hanno abusato del farmaco¹⁷. Per approfondire le conoscenze sull'uso di farmaci oppioidi e valutare la presenza e la natura delle ADRs associati all'uso di questa classe di farmaci, per il trattamento di CNCP negli adulti, è stata condotta una revisione sistematica.

MATERIALI E METODI

Per analizzare gli effetti a medio e lungo termine dei farmaci oppioidi (qualsiasi dosaggio, frequenza o via di somministrazione) nel trattamento di CNCP è stata condotta una revisione sistematica utilizzando la banca

dati *Cochrane Library*. Sono stati analizzati sia studi testa a testa tra farmaci oppioidi che studi di confronto tra farmaci oppioidi e placebo. La selezione effettuata ha individuato nella *Cochrane Library* 16 revisioni di cui 14 hanno presentato nuovi dati quantitativi non presenti in altre revisioni (per un totale di 18.679 partecipanti). Le 14 revisioni di *Cochrane* hanno analizzato 14 diversi analgesici oppioidi (buprenorfina, codeina, destropropossifene, diidrocodeina, fentanil, idromorfone, levorfanolo, metadone, morfina, ossicodone, ossimorfone, tapentadolo, tilidina e tramadolo per un periodo di somministrazione) con durata minima del trattamento di 2 settimane massima di 13 mesi. Sono stati esclusi dall'analisi gli studi di durata inferiore alle due settimane. Per tutti i farmaci è stata calcolata la dose equivalente di morfina nelle 24 ore. Sono state valutate le ADRs associate all'uso a medio e lungo termine di farmaci oppioidi per il trattamento di CNCP utilizzando l'approccio GRADE come presente nelle revisioni *Cochrane*¹⁸. Il GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) è uno strumento sensibile e trasparente ed è oggi il riferimento per la valutazione della affidabilità delle prove scientifiche e per la formulazione di raccomandazioni cliniche basate sulle evidenze.

DISCUSSIONE

Nel valutare gli studi, sono state riscontrate ADRs non attese quali: anoressia, diarrea, nausea, vomito, vertigini, sonnolenza, affaticamento, cefalea, vampate di calore, aumento della sudorazione, prurito, sinusite, eventi gastrointestinali non specificati, eventi neurologici non specificati. Al contrario, sette ADRs attese quali dipendenza, alterazioni cognitive, disturbi dell'umore, ipogonadismo, depressione respiratoria, disfunzione sessuale, apnee notturne o disturbi respiratori del sonno, non sono state segnalate in nessuna revisione analizzata. Le ADRs maggiormente riscontrate in soggetti trattati con oppioidi rispetto al placebo sono state costipazione, vertigini, sonnolenza, affaticamento, vampate di calore, aumento della sudorazione, nausea, prurito e vomito (Tabella 1). Non sono emerse differenze nella frequenza di ADRs in funzione del genere o dell'etnia. È stato riscontrato un rischio significativamente maggiore di sviluppare ADRs (>42%) per i soggetti trattati con farmaci oppioidi rispetto al placebo (rapporto di rischio (RR) 1.42, intervallo di confidenza al 95% (CI) da 1.22 a 1.66). Rispetto al placebo è risultato anche significativamente più alto il rischio di eventi avversi gravi (SAE) (rischio relativo 2.75, limiti di confidenza al 95% da 2.06 a 3.67). Dagli studi di confronto con placebo, è stato stimato che nel braccio di trattamento il tasso assoluto di ADRs è stato il 78%, il tasso assoluto di SAE il 7.5% (Tabella 1).

TABELLA 1. CONFRONTO ADRS TRA OPPIOIDI E PLACEBO				
	OPPIOIDI		PLACEBO	
ADRs	Soggetti con ADRs	Soggetti arruolati	Soggetti con ADRs	Soggetti arruolati
Costipazione	285	2513	94	1742
Fatica	57	796	29	793
Incremento ponderale	32	674	2	676
Infezioni	2	631	151	1790
Nessun ADRs	2436	3113	1030	1891
Nessun SAE	216	2893	57	1431
Prurito	155	1809	52	1056
Sonnolenza	237	2313	57	1543
Vampate di calore	14	295	5	298
Vertigini	284	2448	71	1682
Vomito	184	2058	28	1310

Non sono stati riportati dati sull'overdose, sia fatale che non fatale. Il rischio che i partecipanti si ritirassero dallo studio a causa di ADRs è risultato significativamente maggiore nel gruppo trattato con oppioidi rispetto al placebo (RR 3,40, IC 95% da 3.02 a 3.82). Il tasso di ADRs che hanno causato il ritiro dagli studi in soggetti che assumevano oppioidi è stato del 15%. Il tasso di eventi assoluto è stato del 25%. Nelle recensioni analizzate, sono stati riportati solo due decessi^{19, 20}. Nello specifico, un caso di infarto nel gruppo di pazienti trattato con ossicodone riportato da Afilalo et al. (2010), e un decesso a causa di insufficienza renale acuta nel gruppo trattato con ossicodone nello studio condotto da Gimbelet al. (2003)^{19, 20}.

CONCLUSIONI

Il CNCP è una condizione frequente ma di difficile gestione in cui l'impiego dei farmaci oppioidi sta aumentando progressivamente, con il sostegno di linee guida, ma senza il supporto di prove di efficacia e di sicurezza a lungo termine. Questa revisione suggerisce che il rischio di sviluppare ADRs è significativamente maggiore in soggetti trattati con oppioidi rispetto al placebo. Il verificarsi di ADRs correlate all'utilizzo a medio e lungo termine di farmaci oppioidi è comune, ma a differenza di quanto osservato nella pratica clinica, le revisioni incluse hanno riportato una gamma limitata di ADRs specifiche. I dati di questa revisione invitano a una certa cautela e a una verifica più attenta del bilancio rischi/benefici. In particolare sarebbe auspicabile approfondire la frequenza di ADRs attese e clinicamente significative da farmaci oppioidi, non rilevata in studi presenti in letteratura, ed estendere la durata del periodo di osservazione, in modo da minimizzare una possibile sottostima.

BIBLIOGRAFIA

1. Moore AR, Derry S, Taylor RS, Straube S, Phillips CJ. The costs and consequences of adequately managed chronic non-cancer pain and chronic neuropathic pain. *Pain Practice* 2014;14(1):79–94.
2. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad, Hals EB, et al. Assessment of pain. *British Journal of Anaesthesia* 2008;101(1):17–24.
3. Rachinger-Adam B, Conzen P, Azad SC. Pharmacology of peripheral opioid receptors. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2011;24(4):408–13. DOI: 10.1097/aco.0b013e32834873e5
4. Borg L, Buonora M, Butelman ER, Ducat E, Ray BM, Kreek MJ. The pharmacology of opioids. In: Ries RK, Fiellin DA, Miller SC, Saitz R editor(s). *The ASAM Principles of Addiction Medicine*. 5th Edition. Philadelphia: WoltersKluwerHealth, 2014:135–50.
5. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? *Canadian Family Physician* 2010;56(6):514–7
6. Zutler M, Holty JE. Opioids, sleep, and sleep-disordered breathing. *Current Pharmaceutical Design* 2011;17(15):1443–9.
7. Zin CS, Chen LC, Knaggs RD. Changes in trends and pattern of strong opioid prescribing in primary care. *European Journal of Pain* 2014;18(9):1343–51.
8. Leong M, Murnion B, Haber PS. Examination of opioid prescribing in Australia from 1992 to 2007. *Internal Medicine Journal* 2009;39(10):676–81.
9. Manchikanti L, Helm S 2nd, Fellows B, Janata JW, Pampati V, Grider JS, et al. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician* 2012;15(3 Suppl):ES9–38.
10. Kidner CL, Mayer TG, Gatchel RJ. Higher opioid doses predict poorer functional outcome in patients with chronic disabling occupational musculoskeletal disorders. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2009;91(4):919–27.
11. Chapman CR, Lipschitz DL, Angst MS, Chou R, Denisco RC, Donaldson GW, et al. Opioid pharmacotherapy for chronic non-cancer pain in the United States: a research guideline for developing an evidence-based. *Journal of Pain* 2010;11(9):807–29.
12. Bohnert AS, Ilgen MA, Ignacio RV, McCarthy JF, Valenstein M, Blow FC. Risk of death from accidental overdose associated with psychiatric and substance use disorders *American Journal of Psychiatry* 2012;169(1):64–70.
13. Hegmann KT, Weiss MS, Bowden K, Branco F, DuBrueker K, Els C, et al. ACOEM practice guidelines: opioids and safety-sensitive work. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2014;56(7):e46–53.
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th Edition. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
15. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guidelines for prescribing opioids for chronic pain - United States, 2016. *JAMA* 2016;15:1624–45.
16. Hegmann KT, Weiss MS, Bowden K, Branco F, DuBrueker K, Els C, et al. ACOEM practice guidelines: opioids for treatment of acute, subacute, chronic, and postoperative pain. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2014;56(12):e143–59.
17. Manchikanti L, Helm S 2nd, Fellows B, Janata JW, Pampati V, Grider JS, et al. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician* 2012;15(3 Suppl):ES9–38.
18. Higgins JPT, Green S, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. The Cochrane Collaboration, Available from

handbook.cochrane.org.

19. da Costa BR, Nuesch E, Kasteler R, Husni E, Welch V, Rutjes AWS, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9.
20. Gaskell H, Derry S, Stannard C, Moore RA. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 7.