

LIBRO BIANCO  
SUL DOLORE CRONICO





LIBRO BIANCO  
SUL DOLORE CRONICO



Health Over Pain Experience





## INDICE

<b>Prefazione</b> <i>G. Fanelli</i>	<b>3</b>
<b>Il dolore cronico: caratteristiche, fisiopatologia e trattamenti</b> <i>M. Allegri</i>	<b>7</b>
<b>Il mercato del dolore cronico in Italia</b> <i>A. Tettamanti, F. Tirinato, L. Gatti</i>	<b>25</b>
<b>Il dolore cronico: aspetti epidemiologici ed economici con particolare riferimento ai suoi costi in Italia</b> <i>C. Lucioni, S. Mazzi, G. Serra</i>	<b>45</b>
<b>Il ruolo di AIFA: monitoraggio e appropriatezza prescrittiva della terapia del dolore</b> <i>G. Tafuri, P.D. Siviero, L. Pani</i>	<b>67</b>

## LIBRO BIANCO SUL DOLORE CRONICO

ISBN: 978 88 97 71917 5

### **Edito da**

HPS - Health Publishing & Services Srl  
Piazza Duca d'Aosta 12 – 20124 Milano  
Tel. 02 2772991 – Fax 02 29526823

### **Progetto grafico e impaginazione**

Ikona Srl, Milano  
Barbara Borgonovo, Milano

Copyright © 2014 Health Publishing & Services Srl. Tutti i diritti riservati.

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, né divulgata e/o inoltrata a terzi in qualsiasi forma (con mezzi elettronici, meccanici, fotocopie, registrazioni e simili) senza l'autorizzazione scritta dell'Editore. Non sono consentiti in alcun modo modifiche, adattamenti, traduzioni e/o creazione di testi derivati da questa pubblicazione.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nella stesura di questa pubblicazione, l'Editore e gli Autori non saranno ritenuti responsabili di eventuali errori, omissioni o inesattezze, nonché di eventuali utilizzi impropri della stessa. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Questa pubblicazione è stata resa possibile grazie al contributo incondizionato da parte di Mundipharma Pharmaceuticals Srl.

Gli Autori affiliati con l'Agenzia Italiana del Farmaco non hanno ricevuto alcun contributo materiale o immateriale per la stesura del capitolo. Le opinioni espresse dagli Autori affiliati con l'AIFA non rappresentano quelle della Agenzia né dei suoi Comitati o Commissioni e non hanno pertanto alcun valore regolatorio.



## PREFAZIONE

Il concetto di salute come “diritto universale” venne votato per la prima volta nel 1945 dal Parlamento del Regno Unito e introdotto nell’atto costitutivo del *National Health Service* britannico nel 1948. Un anno prima, nel nostro Paese, questo diritto veniva inserito nella Costituzione approvata all’indomani della fine della Seconda guerra mondiale: nell’articolo 32 della Costituzione italiana si legge che “La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell’individuo e interesse della collettività”.

Nonostante queste date, pietre miliari nella storia del diritto alla salute, ci portino indietro di circa settant’anni, la storia del trattamento del dolore come diritto è invece, purtroppo, molto più recente.

Di diritto al trattamento adeguato del dolore si parla per la prima volta nel 1997, quando l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ricorda che “ogni vita umana raggiunge il termine. Garantire che questo avvenga nel modo più dignitoso, attento e meno doloroso è una priorità”. A partire da questo invito dell’OMS, hanno mosso i passi alcune iniziative: nel 2004 è stata lanciata la prima Giornata Mondiale Senza Dolore organizzata dall’OMS stessa insieme all’Associazione Internazionale per lo Studio del Dolore, e nel 2011 è stata promulgata la dichiarazione di Montreal, che sancisce il trattamento adeguato del dolore come un diritto fondamentale dell’uomo.

Ma le raccomandazioni dell’OMS prendono corpo in un vero e proprio testo di legge per la prima volta in Italia con la Legge numero 38 del 2010, grazie alla quale l’accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore è sancito e garantito a tutti i cittadini. Si tratta della

prima normativa che regola e obbliga al trattamento del dolore in chiunque lo necessiti, in qualunque momento della vita.

Il trattamento del dolore cronico, forse più di ogni altra area di intervento sanitario, porta con sé un'evoluzione di pensiero e di trasformazioni che solo recentemente – e ancora non del tutto – stanno entrando nel “normale” bagaglio culturale della classe medica, dei pazienti e degli organi istituzionali decisori.

La definizione stessa di “dolore cronico” è stata oggetto di un processo evolutivo enorme. Per decenni si è considerato il dolore cronico esclusivamente come il sintomo di un'altra patologia. Oggi sappiamo che il dolore moderato o grave è qualcosa che va oltre questa nozione: il dolore cronico è di per sé una malattia.

Anche il concetto medico comune di “cronicità” assume un'accezione peculiare, quando si parla di dolore: il dolore è cronico non perché perdura da un lasso di tempo importante, bensì perché la causa che lo genera non è risolvibile.

Nonostante ormai le principali Istituzioni mondiali e leggi *ad hoc* in molti Paesi richiamino l'attenzione sul dolore, sancendone il corretto trattamento come un diritto della persona, l'appropriatezza diagnostica e prescrittiva sono ancora insufficienti, e questa carenza rappresenta non solo un grave problema di etica sanitaria e di equità sociale, ma anche un enorme costo per i sistemi sanitari. In Italia, il Sistema Sanitario Nazionale spende circa 11 miliardi di euro all'anno per la gestione dei pazienti con dolore cronico.

La prevenzione, la corretta diagnosi e il trattamento adeguato del dolore cronico non sono quindi soltanto un imperativo deontologico e un dovere morale, da parte del medico, nonché un problema economico socio-sanitario, ma sono un obbligo legale.

In questo scenario, il Libro Bianco sul Dolore Cronico si inserisce come uno strumento che ha l'obiettivo di fare il punto sulla gestione complessiva del paziente con dolore cronico affrontando tutti gli aspetti che una corretta visione globale deve considerare: l'aspetto medico, farmacologico, analitico, farmacoeconomico e istituzionale.

Grazie alle diverse competenze degli Autori che hanno collaborato alla realizzazione di questo testo, sono analizzati i temi della fisiopatologia del dolore cronico e del suo trattamento, in particolare dell'appropriatezza diagnostica e prescrittiva, dei rischi per la salute e per la qualità di vita del paziente associati al trattamento inadeguato del dolore e dei costi che questa inadeguatezza comporta. Sono presentate le analisi di mercato e farma-

coeconomica dei farmaci utilizzati per il trattamento del dolore, e le norme che regolano il trattamento stesso.

Questo libro offre l'*expertise* di tutte quelle figure professionali che, nell'iter diagnostico-terapeutico del paziente con dolore cronico e nella regolamentazione dell'utilizzo delle opzioni terapeutiche a disposizione, sono chiamate in causa estemporaneamente e separatamente. In questo lavoro, le loro conoscenze sono state riunite in un unico contesto per offrire una visione di insieme della gestione globale del dolore cronico.

Ci auguriamo di avere realizzato uno strumento utile e pragmatico per chiunque adotti un modello assistenziale idoneo e multidisciplinare nel trattamento del paziente con dolore cronico, fine ultimo del nostro lavoro quotidiano.

**Prof. Guido Fanelli**

*Ordinario Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi di Parma;*

*Presidente Commissione per Attuazione Legge 38/10*

*Ministero della Salute, Roma*





CAPITOLO 1

Il dolore cronico:  
caratteristiche, fisiopatologia  
e trattamenti

**Massimo Allegri**

*Dipartimento Scienze Chirurgiche Università di Parma,  
Servizio Terapia del Dolore, Anestesia e Rianimazione II  
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma*

## Introduzione

Nel 2004 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'*International Association for the Study of Pain* (IASP) e l'*European Federation of IASP Chapters* (EFIC) organizzano la prima "Giornata mondiale contro il dolore". Scopo dell'iniziativa è attrarre l'attenzione globale sull'urgente bisogno di sollievo dal dolore, mirando al suo riconoscimento come parte integrante del diritto di ogni individuo a un ottimale stato di salute fisica e mentale. I rappresentanti dell'OMS si uniscono alla comunità scientifica in una conferenza a Ginevra, organizzata per dare risalto alla "Giornata mondiale contro il dolore" e per sollecitare i Governi di tutto il mondo ad agire rapidamente in merito. La conferenza coincide con la pubblicazione delle raccomandazioni del Consiglio Europeo riguardanti cure palliative e gestione del dolore, che forniscono, per la prima volta, una guida dettagliata per creare le linee guida delle politiche nazionali in materia.

Nel 2010 il primo "*International Summit of Pain*" (ISP) getta le basi di quello che sarà definito il trattato di Montreal (2011), dove 250 rappresentanti di 84 Paesi sanciscono il diritto universale all'accesso alle terapie del dolore. Il trattato, pubblicato come dichiarazione di intenti, definisce nei suoi articoli fondanti l'obbligo dei Governi e delle Istituzioni sanitarie a garantire politiche di accesso alle cure e ribadisce l'obbligo etico di tutti i medici a trattare il dolore del proprio paziente, in quanto suo diritto inalienabile. In Italia, tuttavia, già nel 2010 il Parlamento aveva promulgato, unico Paese al mondo, una legge, approvata all'unanimità da tutto il Parlamento, per garantire a tutti i cittadini il diritto all'accesso alla terapia del dolore e alle cure palliative. Antesignana, quindi, del trattato di Montreal, la Legge del 15 maggio 2010, n. 38 (Tabella I), si incardina

perfettamente nella dichiarazione di Montreal sostenuta dall'OMS:

- l'articolo 1 garantisce il diritto a tutti i cittadini di avere accesso alla terapia del dolore e alle cure palliative sancendolo come diritto umano;
- negli articoli successivi la Legge 38/2010 identifica i percorsi istituzionali per sviluppare una rete di terapia del dolore e una di cure palliative, per diffondere nella classe medica e nella cittadinanza la coscienza di questo diritto, per facilitare la prescrivibilità degli oppioidi e per identificare i nuovi percorsi formativi delle figure mediche che operano in questo ambito.

Nell'ultimo decennio una serie di nuove considerazioni farmaco-economiche hanno ulteriormente sensibilizzato le Istituzioni sull'importanza del trattamento del dolore cronico, che rappresenta una problematica socio-economico-sanitaria estremamente importante. In effetti, valutando la spesa socio-sanitaria, sia diretta (correlata a spesa farmaceutica, degenza e trattamenti) sia, soprattutto, indiretta (riferita a costi derivanti dalla perdita di produttività lavorativa per assenteismo o presentismo), la letteratura evidenzia come il dolore cronico rappresenti un importante costo economico e sociale.

Un recente lavoro che riporta i dati americani, pubblicato nel 2012 sul *Journal of Pain* [1], evidenzia cifre impressionanti. Lo studio rileva come la "malattia dolore" [nella cui definizione vengono identificate eziopatologie molto variegata, quali dolore lombare (65%), dolore articolare e cefalea] interessi più di 100 milioni di cittadini statunitensi, stimando il costo sanitario diretto correlato tra i 260 e 300 miliardi di dollari e il costo indiretto tra i 299 e i 335 miliardi di dollari. Tale studio, quindi, evidenzia come la "malattia dolore" sia associata a un costo socio-sanitario di circa 600 miliardi di

dollari, di gran lunga superiore addirittura a quello stimato per le patologie cardiovascolari (309 miliardi), quelle tumorali (243 miliardi) e per il diabete (188 miliardi).

Tali dati di incidenza e spesa sanitaria sono stati confermati anche da un'analisi europea [2] pubblicata nel 2011 su *Current Medical Research and Opinion*, che evidenzia come quasi 50 milioni di persone lamentino dolore, di cui 11,2 milioni presentano dolore severo. Almeno il 20% di questi pazienti riferisce una riduzione della capacità produttiva, traducibile in 22 ore di assenteismo per il dolore severo (rispetto alle 4 ore nella popolazione non sofferente) e 37 ore di presenteismo (rispetto a 13 ore) [3-5].

Le ragioni del trattato di Montreal sono ulteriormente rafforzate analizzando la situazione nei

Paesi in via di sviluppo che risulta drammatica, addirittura definita, in un editoriale del *New England Journal of Medicine* [6], "dolorosa iniquità". Infatti, in più di 150 Paesi la morfina non è disponibile, per ragioni istituzionali, politiche, burocratiche o culturali. Oltre alle problematiche istituzionali, è evidente come manchi ancora una cultura medica che possa combattere la cosiddetta "oppioidofobia" e la scarsa attenzione al dolore cronico [7-9]. Sia in Italia che in Europa, la tematica del dolore cronico è trattata molto poco all'interno dei corsi universitari sanitari. Proprio per sanare tale problematica la Legge 38/2010 ha identificato la necessità di istituire master di I e II livello per operatori sanitari. Nonostante l'ampia portata del problema e il suo interesse generale, ancora oggi esistono delle difficoltà che rendono difficile ottenere

#### Tabella I. I punti chiave della Legge 38/2010.

##### Legge 15 Maggio 2010 n. 38: "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore"

Si tratta di un provvedimento che sancisce il dovere etico di offrire al malato e alla sua famiglia il diritto ad accedere alla cure palliative e alla terapia del dolore. La sofferenza non è più un aspetto inevitabile di un percorso di malattia, un semplice sintomo, ma diventa una dimensione che va affrontata con serietà e per il sistema professionale occuparsi del dolore diventa un obbligo.

È il primo esempio a livello europeo di normativa quadro che obbliga un sistema sanitario a occuparsi delle cure palliative e della terapia del dolore in tutti gli ambiti assistenziali, in ogni fase della vita, per qualunque patologia ad andamento cronico ed evolutivo per la quale non esistono terapie o, qualora esistano, siano inadeguate o siano risultate inefficaci ai fini della stabilizzazione della malattia o di un prolungamento significativo della vita.

È un provvedimento che ha incontrato il consenso di tutto il mondo scientifico, professionale, del *non profit* e del volontariato. La legge introduce profonde innovazioni, ridefinendo i modelli assistenziali, creando due reti distinte tra dolore e cure palliative, ponendo attenzione sulla pediatria e semplificando l'accesso ai medicinali impiegati.

Indica idonei percorsi formativi di qualificazione e aggiornamento delle figure professionali che operano nelle reti attraverso la revisione della disciplina degli ordinamenti didattici, l'istituzione di master, l'aggiornamento obbligatorio e prevede inoltre corsi formativi per volontari, omogenei in tutto il Paese.

È una legge che istituisce presso il Ministero della Salute una sorta di "cabina di regia", la "Commissione Nazionale per l'attuazione dei principi contenuti nella Legge n. 38 del 15 Maggio 2010", per il monitoraggio dei dati cruciali, relativi alla prescrizione e utilizzazione dei farmaci nella terapia del dolore, al grado di sviluppo delle reti, alle prestazioni erogate, alle attività di formazione e agli aspetti economici inerenti la realizzazione e lo sviluppo delle reti.

che il trattamento del dolore rappresenti una priorità per la classe medica, e in particolare:

- appropriatezza della definizione del dolore,
- appropriatezza diagnostica,
- appropriatezza terapeutica.

## Definizione di dolore

L'*International Association for the Study of Pain* (IASP) definisce il dolore come un'esperienza spiacevole, sensoriale ed emozionale, correlata con un danno tissutale o descritta in tali termini, sottolineando in questo modo l'importanza sia della componente emozionale sia del concetto che il dolore è sempre correlabile a danno tissutale in atto o anche solo potenziale.

Per molto tempo il dolore cronico è stato considerato come un sintomo di una malattia cronica che doveva essere individuata e trattata. La definizione stessa di "cronico" era legata a un criterio temporale estremamente variabile nella letteratura (1 mese – 3 mesi – 6 mesi).

Essendo, in effetti, difficile legare la cronicità solo al criterio temporale, si è riusciti a inquadrare meglio il dolore cronico nel momento in cui la letteratura scientifica ha stabilito due importanti elementi:

- 1) il dolore cronico è una malattia a sé stante;
- 2) il dolore è definito cronico non sulla base di un criterio temporale (da quanto tempo è presente), ma di un criterio fisiopatologico (il dolore è cronico quando la causa che lo ha generato non è più risolubile).

Queste due definizioni sono essenziali non solo per un mero criterio nosografico o semantico, ma per indirizzare in modo più opportuno l'appropriatezza della terapia farmacologica.

Il dolore acuto è facilmente definibile per il suo carattere finalistico, con caratteristiche positive dal punto di vista ontogenetico; esso, infatti, rappresenta il sintomo che ci permette di evitare un pericolo o di riconoscere un danno alla nostra integrità fisica o una perturbazione della nostra omeostasi; grazie a tale sintomo l'organismo impedisce un aggravamento e facilita la riparazione del danno.

Il dolore cronico invece è per definizione afinalistico, non si correla specificamente a un danno in atto e risolubile; molto spesso il dolore cronico, o "malattia dolore", è quindi l'esito di un danno che ha superato le capacità riparative/rigenerative dell'organismo. Esso non si connota tanto per la sua intensità, come il dolore acuto, ma per la sua fisiopatologia e sintomatologia complessa.

Il dolore può diventare cronico per tre situazioni diverse, nessuna delle quali necessariamente legata a fattori temporali [10,11]:

- malattia cronica in cui il dolore è strettamente legato alla malattia stessa;
- malattia cronica in cui il dolore deriva da meccanismi fisiopatologici propri oltre che da quelli generati dalla malattia;
- dolore con meccanismi completamente avulsi dal meccanismo che ha generato la malattia.

Una volta distinto il dolore in acuto e cronico, è opportuno identificare il meccanismo fisiopatologico alla sua base, indagando se tale problematica neurologica nasca dal nocicettore (recettore deputato a tramutare il segnale fisico doloroso in segnale elettrico) – e in tal caso si parlerà di dolore nocicettivo – o piuttosto da una disfunzione del sistema nervoso somatosensoriale, generando dolore neuropatico [12-18].

Il dolore nocicettivo viene spesso trattato con farmaci antinfiammatori, ma tale terapia risulta

appropriata solo se tale approccio permette la risoluzione dell'infiammazione, altrimenti è più appropriato utilizzare altri farmaci che impediscano di provare dolore ma che siano dotati di un migliore profilo di sicurezza, come gli oppioidi.

Il dolore neuropatico, invece, può avere un'origine periferica, quando l'alterazione nervosa è a carico del primo neurone, o centrale, quando l'alterazione è a livello del secondo o terzo neurone. È sempre associato a segni neurologici positivi o negativi ed è sempre riferito lungo la via o le vie nervose corrispondenti alla lesione. Nella Tabella II sono evidenziati i possibili segni neurologici presenti nel dolore neuropatico.

Il percorso dello stimolo doloroso segue una serie di passaggi standardizzabili (Figura 1).

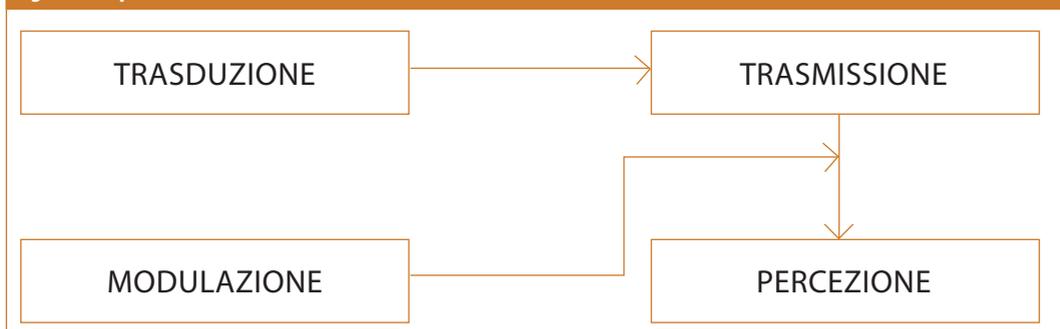
Il dolore, quindi, può essere controllato o modulato in ognuno di questi "passaggi" e nel dettaglio:

- nella fase di trasduzione, bloccando la trasduzione del segnale da fisico a neurologico (ad esempio anestesia locale),
- nella fase di trasmissione, bloccando la trasmissione del segnale neurofisiologico lungo le fibre nervose (ad esempio anestesia di un nervo, o modulazione di segnale alterato lungo un nervo),
- nella fase di modulazione, riducendo o bloccando il segnale neurologico al passaggio tra un neurone e l'altro,
- nella fase di percezione, modulando le aree di percezione del dolore per ridurre la componente cognitiva del paziente legata al dolore.

**Tabella II. Possibili segni neurologici associati a dolore neuropatico.**

Segno neurologico	Definizione
Allodinia	Dolore riferito in seguito a stimolo che normalmente non provocherebbe dolore
Parestesia	Sensazione di prurito, bruciore, solletico in aree non evidentemente lesionate
Iperalgesia	Dolore riferito come più intenso di quello che normalmente dovrebbe essere
Ipoestesia termo-tattile	Diminuzione della sensibilità a uno stimolo, tattile o termico
Anestesia dolorosa	Assenza di sensibilità in un'area definita dolorosa

**Figura 1. Il percorso dello stimolo doloroso.**



Da diverso tempo, lo studio sulle aree di percezione del dolore non si pone più l'obiettivo di individuare le zone del cervello strettamente deputate all'elaborazione del dolore; da alcuni anni, infatti, si è iniziato a parlare di "neuromatrice" del dolore.

Alcuni studi di risonanza magnetica funzionale hanno mostrato l'attivazione di zone corticali ma anche di zone più rostrali deputate alla componente affettiva (amigdala) e di memorizzazione (talamo) [Figura 2].

Lo stimolo doloroso, se non prontamente eliminato, causa una cascata di modificazioni anche a livello del midollo spinale e a livello corticale, che giustificano ulteriormente la trasformazione da "dolore-sintomo" a "dolore-malattia". Anche il dolore viene memorizzato attraverso modificazioni di espressione genica; inoltre, con meccanismi anche fisicamente riconoscibili di neurogenesi neuronale, ovvero di neoformazione delle sinapsi, si può consolidare a lungo termine.

Inoltre, è importante sottolineare come, anche dopo pochi secondi dall'inizio di un qualsiasi evento nocicettivo, a livello midollare inizino modificazioni tese ad amplificare tale segnale. Dal punto di vista ontogenetico questo evento neurofisiologico avrebbe il compito di favorire la guarigione (maggiore attenzione alla lesione che mette in pericolo l'integrità dell'organismo), ma spesso tali modificazioni perdurano e si autonomizzano dalla causa che le ha generate. Da tale spiegazione risulta evidente come sia fondamentale un approccio clinico mirato a evidenziare queste caratteristiche.

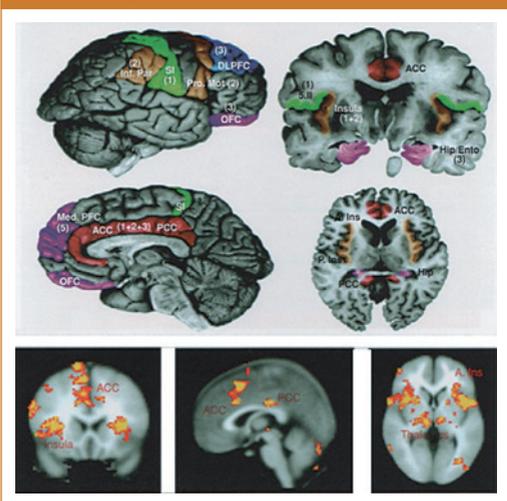
### Appropriatezza diagnostica

La valutazione dell'origine eziopatologica del dolore, oltre a passare da un'accurata anamnesi, esame obiettivo generale e neurologico per le principali cause del dolore, deve soffermarsi sempre sull'identificazione del meccanismo patogenico. È opportuno sottolineare che tale approccio diagnostico ha il suo fondamento nella valutazione clinica del paziente e che l'esame strumentale assume una valenza solo successiva, in quanto non vi è ancora evidenza di correlati specifici di imaging strumentale e tipologia di meccanismo fisiopatologico di dolore.

Si possono individuare cinque diversi meccanismi fisiopatologici di dolore:

- **Infiammazione:** è la classica e più conosciuta origine iniziale di diversi tipi di dolore. Uno stimolo nocicettivo lesivo attiva la cascata infiammatoria con il richiamo di cellule immunitarie regolatorie dell'infiammazione e la conseguente liberazione di citochine pro-infiammatorie [interleuchina (IL)-1, IL-6, *tumor necrosis factor* (TNF) $\alpha$ ]

**Figura 2. Aree del cervello deputate all'elaborazione del dolore (riprodotto con autorizzazione da [19]).**



e di mediatori di fase acuta (proteina C reattiva, fibronectina, proteina amiloide sierica). A livello tissutale l'endotelio e le cellule immunitarie richiamate (mastociti, leucociti, neutrofili) producono diverse sostanze algogene come l'istamina, la sostanza P, il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP), l'ossido nitrico (NO), lo ione idrogeno ( $H^+$ ). La vasodilatazione conseguente determina un'importante acidificazione dell'ambiente amplificando la percezione dolorosa immediata. Si crea, quindi, un'area di iperalgesia primaria, ovvero un'area intorno alla lesione primaria in cui i nocicettori sono sensibilizzati e si attivano più facilmente (iperalgesia e allodinia). L'infiammazione è finalizzata a facilitare la guarigione della lesione, ma in alcuni casi, per svariate cause, può divenire cronica in quanto non più risolvibile. In tale contesto il nostro target terapeutico non è tanto la riduzione dell'infiammazione (in quanto non più risolvibile), quanto la modulazione di tale segnale.

– **Formazione di recettori ectopici:** lungo un nervo integro gli stimoli trasmessi dalle sue fibre sono ben distinti, le fibre C (più sottili e non mielinizzate) trasmettono il caldo e il dolore urente, le fibre A delta trasmettono il freddo e il dolore pungente, le fibre A beta trasmettono il tatto e, se integre, non trasmettono stimoli dolorosi, ma se lesionate possono causare parestesie. In questa situazione un corretto esame obiettivo, adjuvato da semplici strumenti per valutare la sensibilità al caldo e al freddo e al tatto, possono indirizzare molto bene la diagnosi del tipo di lesione neurologica e la conseguente terapia.

– **Adrenosensibilità:** è un meccanismo di eccitazione incrociata tra fibre nervose periferiche, dove molto spesso la causa principale è una maggiore sensibilità delle fibre afferenti dolorifiche agli stimoli adrenergici, i quali continuano

ad automantenere l'infiammazione periferica. Tale problematica può essere conseguente a una lesione delle strutture somatiche con o senza lesione concomitante di un nervo. Tale meccanismo fisiopatologico ancora non del tutto chiarito viene definito *Complex Regional Pain Syndrome* (precedentemente era anche chiamato morbo di Sudek o algodistrofia) di I o II tipo a seconda che non vi sia o vi sia una lesione nervosa.

– **Sensibilizzazione neuronale:** è uno degli elementi predominanti nei meccanismi di modificazione e di cronicizzazione che abbiamo sino a qui elencato. Avviene a livello midollare e porta a un'area di iperalgesia secondaria circonferenziale rispetto a quella primaria con tipica risposta allodinica allo sfregamento (*brushing*) e alla puntura (*pin-prick*). Tale risposta fisiopatologica può derivare dal persistere di stimoli sia nocicettivi-infiammatori sia neuropatici. La liberazione continua di sostanza P e di glutammato a livello della membrana pre-sinaptica causa l'attivazione di canali "sensibilizzanti" a livello post-sinaptico come i canali NMDA (N-metil-D-aspartato), con un conseguente accumulo di  $Ca^{++}$  con effetti citotossici. La risposta della sensibilizzazione neuronale è inizialmente sempre reversibile, ma può divenire non più reversibile per svariate motivi non sempre prevedibili. Tale meccanismo fisiopatologico identifica molto bene quanto sia importante controllare sempre e quanto prima possibile qualsiasi tipo di dolore, in modo da prevenire la sua eventuale "cronicizzazione".

– **Deafferentazione:** è la conseguenza dolorosa di una lesione completa di un plesso nervoso o di una stazione talamica. In ogni caso è il sistema nervoso che, non ricevendo più informazioni dalla periferia, "attiva" un segnale doloroso autonomo per segnalare tale anomalia. Il dolore viene,

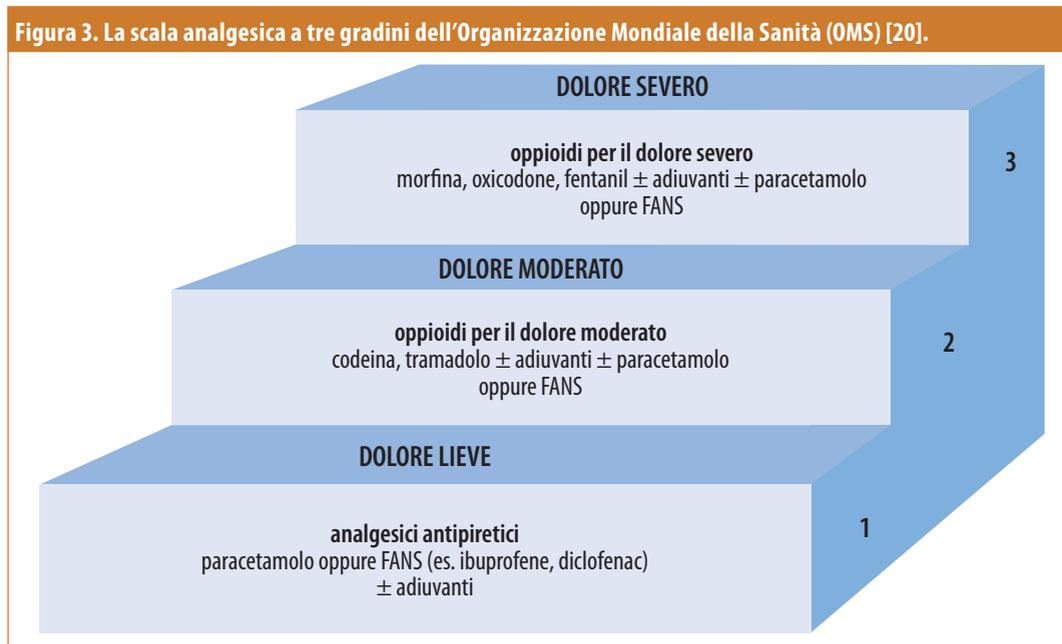
quindi, avvertito in un'area assolutamente priva di qualsiasi sensibilità (anestesia dolorosa). In questo caso la terapia dovrebbe cercare, spesso con scarsi risultati, di ridurre l'iperattivazione a livello del secondo o terzo neurone tramite farmaci che possano agire specificatamente a tale livello.

Alla luce di questa nuova tassonomia, è necessario superare, oltre al carattere temporale della cronicità, anche il concetto di terapia basata sull'intensità, passando a un concetto di terapia basata sul meccanismo fisiopatologico che sostiene il dolore cronico.

### Appropriatezza terapeutica: oltre la scala dell'OMS

L'OMS nella sua ormai "storica" scala a gradini per il trattamento del dolore oncologico ha pre-

sentato un approccio progressivo razionale ma, alla luce delle scoperte fatte nel decennio successivo, poco generalizzabile a tutte le sindromi dolorose croniche. La scala OMS [20] (Figura 3) prevedeva in particolare uno schema di trattamento sequenziale e progressivo secondo cui i farmaci venivano suddivisi in base alla potenza antalgica in tre gradini: per il dolore di lieve intensità sono indicati i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e/o paracetamolo (I gradino) eventualmente associati a farmaci adiuvanti (quali ad esempio corticosteroidi o antidepressivi triciclici); il dolore di intensità da lieve a moderata può essere trattato con oppioidi deboli (farmaci del II gradino, rappresentati in Italia da tramadolo e codeina) associati a farmaci adiuvanti; mentre per il dolore di intensità da moderata a severa sono raccomandati gli oppioidi forti (farmaci del III gradino, quali morfina, oxicodone,



idromorfone, fentanil e buprenorfina) associati a farmaci adiuvanti. Per quasi trent'anni la scala OMS ha costituito il punto di riferimento nella gestione del dolore non soltanto oncologico, ma anche benigno, nonostante lo stratificarsi nel tempo di numerose evidenze che gettavano un'ombra sulla sua validità e i vari tentativi da parte della comunità scientifica di modificare il suo approccio sequenziale. Evidenze e tentativi che finalmente hanno trovato una sintesi nelle Linee guida AIOM [21], ESMO [22] ed EAPC [23] pubblicate nel 2012 con l'obiettivo di favorire una maggiore appropriatezza terapeutica.

In particolare la mancanza di un approccio basato sul meccanismo patogenetico del dolore, l'inserimento di adiuvanti senza una specifica indicazione, il passaggio graduale – basato solo sull'intensità del dolore – a farmaci oppiacei deboli e forti rappresentano dei limiti talmente importanti da sconsigliarne l'utilizzo.

Come precedentemente accennato, quindi, l'individuazione del farmaco, più che all'intensità, deve adattarsi al tipo di meccanismo che sostiene il dolore e alle caratteristiche anamnestiche del paziente stesso, nel tentativo di mantenere la massima adesione terapeutica, associando efficacia e tollerabilità [24-26]. L'appropriatezza terapeutica in terapia del dolore, quindi, deve accogliere l'invito della medicina moderna a tentare la massima personalizzazione della terapia alla luce della complessità della malattia e del malato stesso.

L'efficacia assume un significato complesso, definibile come obiettivo derivante da corretta diagnosi, efficacia terapeutica e assenza di effetti collaterali, in modo da massimizzare l'adesione terapeutica.

Come visto precedentemente, anche il dolore cronico, o la sua riacutizzazione, può avere una

componente infiammatoria che può giustificare l'utilizzo dei FANS. Tale approccio, tuttavia, non giustifica, alla luce dell'appropriatezza terapeutica appena definita, l'eccessivo utilizzo che in Italia viene fatto di tali farmaci (l'Italia è ai primi posti nel mondo per consumo pro capite di FANS). L'appropriatezza terapeutica in tal caso evidenzia anche come un'errata scelta del farmaco contribuisca anche a un ulteriore aumento "inutile" della spesa sanitaria, sia per consumo di farmaci per contrastare i possibili effetti collaterali (ad esempio inibitori di pompa), sia per effetti collaterali iatrogeni, con conseguente aumento di ricoveri per complicanze gastroenteriche, emorragiche e cardiovascolari.

L'uso dei FANS è corretto quando si ravveda una base infiammatoria risolvibile o migliorabile prospetticamente con l'utilizzo di tale farmaco. Al di fuori di questo quadro tassonomico, e soprattutto quando il dolore diventa malattia senza una componente di infiammazione acuta, il target di appropriatezza terapeutica si pone l'obiettivo di modulare e non "curare" il dolore, con conseguente scelta di farmaci efficaci sui meccanismi di trasmissione e modulazione del dolore più che su quelli di trasduzione periferica. Nel dolore cronico senza una componente infiammatoria, gli oppioidi sono a tutt'oggi i farmaci che hanno dimostrato maggiore efficacia e tollerabilità [27-30].

L'appropriatezza terapeutica, inoltre, si pone anche un obiettivo di tollerabilità, sia perché determinante nell'adesione del paziente alla terapia stessa, sia perché il trattamento del dolore non consiste semplicemente nel trattare l'intensità del dolore, ma tutti i sintomi e le problematiche a esso connesse che allontanano il paziente dal suo contesto (ad esempio incapacità lavorativa o di relazione sociale).

Pertanto, nella scelta del farmaco, specialmente se ad azione centrale, ci si deve proporre di non compromettere le funzioni cognitive, permettendo la guida di veicoli, la possibilità di eseguire lavori delicati e così via. Tale approccio deve, però, considerare come elemento fondamentale il fatto che il dolore stesso è un elemento di disfunzione delle funzioni cognitive e che, come ormai dimostrato ampiamente dalla letteratura, la sua riduzione (anche con farmaci ad azione centrale) ha molto spesso un effetto “netto” positivo sulla capacità cognitiva del soggetto.

A tale proposito l'*International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety* (ICADTS) ha stilato una classifica dei farmaci che interferiscono meno con lo stato psicofisico del paziente [31]. In particolare i farmaci sono suddivisi in tre categorie, così definite:

1) Categoria I: Farmaci presumibilmente sicuri o con limitate capacità di produrre effetti collaterali. Per questi farmaci gli effetti sono stati testati e sono paragonabili a una concentrazione alcolica < 0,5 g/L;

2) Categoria II: Farmaci che possono produrre effetti collaterali lievi o moderati (equivalenti a una concentrazione alcolica compresa tra 0,5 e 0,8 g/L);

3) Categoria III: Farmaci che possono produrre gravi effetti collaterali e che sono potenzialmente pericolosi (equivalenti a una concentrazione alcolica > 0,8 g/L).

All'interno di ogni categoria ci sono farmaci diversi e più sicuri per chi guida. Tra gli oppiacei ad esempio oxicodone (Categoria II) risulta più sicuro sia di tramadolo da solo o in tutte le sue associazioni (Categoria III) sia di fentanil e di morfina (Categoria III) [Tabella III].

A conferma dello studio ICADTS, nel 2013 un Opinion Leader italiano, il Dottor Luca Miceli,

che più di tutti si è occupato negli ultimi anni di sicurezza alla guida e utilizzo di farmaci oppioidi, scrive una lettera all'editore di *Pain Practice* evidenziando che i tempi di reazione visiva e uditiva risultano migliori utilizzando l'associazione di oxicodone e naloxone rispetto a tramadolo [32]. Infine, la tollerabilità si deve tradurre anche in assenza di altri effetti collaterali organici, tipici degli oppiacei, ad esempio la stipsi; nuove associazioni polifarmacologiche o nuovi farmaci stanno andando proprio in questa direzione, cercando di garantire la medesima efficacia clinica con riduzione dell'effetto clinico avverso [33].

Quindi l'appropriatezza terapeutica in terapia del dolore è declinabile con un approccio estremamente personalizzato che sappia combinare, in un'ottica multimodale, principi attivi con effetti su target diversi (centrali e periferici o vie ascendenti e discendenti, ad esempio) per ottenere massima efficacia clinica (riduzione del dolore e miglioramento della performance del soggetto), minimi effetti collaterali e massima aderenza alla terapia. Nell'ottica di utilizzo di diversi farmaci diviene altresì fondamentale la conoscenza delle possibili interazioni farmacologiche, così da evitare inefficacia o effetti collaterali ascrivibili non a una scorretta scelta terapeutica, ma a un suo scorretto utilizzo.

### **Rischi connessi all'improprio utilizzo dei farmaci antinfiammatori non steroidei**

Da diverso tempo è ormai nota la tossicità a livello gastrico, cardiaco e renale dei FANS, prevalentemente se utilizzati per periodi prolungati. Recentemente è stata pubblicata su *The Lancet*

**Tabella III. Classifica *International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety (ICADTS)* dei farmaci che interferiscono in grado minore con lo stato psicofisico del paziente: gli oppioidi forti.**

ATC	NOME DELLA SOSTANZA	CATEGORIA
<b>N02 ANALGESICI</b>		
<b>N02A</b>	<b><i>Oppioidi</i></b>	
<b>N02AA</b>	<b>Alcaloidi naturali dell'oppio</b>	
	N02AA01 Morfina	III
	N02AA03 Idromorfone	II
	N02AA05 Oxidone	II
	N02AA08 Diidrocodeina	II
	N02AA59 Codeina, associazioni esclusi psicolettici	II – Categoria I per < 20 mg di codeina base
<b>N02AB</b>	<b>Derivati della fenilpiperidina</b>	
	N02AB02 Petidina	III
	N02AB03 Fentanil	III
<b>N02AC</b>	<b>Derivati della difenilpropilamina</b>	
	N02AC01 Destromoramide	III
	N02AC03 Piritramide	III
	N02AC04 Destropropoxifene	II
	N02AC05 Bezitramide	III
	N02AC54 Destropropoxifene, associazioni esclusi psicolettici	II
<b>N02AD</b>	<b>Derivati del benzomorfanone</b>	
	N02AD01 Pentazocina	III
<b>N02AE</b>	<b>Derivati dell'oripavina</b>	
	N02AE01 Buprenorfina	III – per uso analgesico
<b>N02AF</b>	<b>Derivati del morfina</b>	
	N02AF02 Nalbufina	III – per uso analgesico
<b>N02AX</b>	<b>Altri oppioidi</b>	
	N02AX01 Tilidina	III
	N02AX02 Tramadolo	III
	N02AX52 Tramadolo, associazioni	III

una metanalisi dei *trials* randomizzati sugli eventi avversi cardiovascolari e gastrointestinali conseguenti all'utilizzo di questi farmaci [34-37], con l'obiettivo di meglio caratterizzarne gli effetti, in particolare nei soggetti cardiopatici [38]. Nonostante precedenti metanalisi e studi osservazionali avessero già mostrato un aumentato rischio cardiovascolare e gastrointestinale legato ai FANS, rimaneva una certa incertezza sul tipo e sull'entità di tali rischi, e sulla relativa sicurezza di certi FANS piuttosto che di altri, specie nei pazienti già a rischio di malattia coronarica. La metanalisi è stata condotta prendendo in esame circa 300 *trials* riguardanti l'impiego di un FANS rispetto a placebo, e circa 500 *trials* riguardanti un FANS rispetto a un altro FANS, per un totale di circa 350.000 pazienti. Dall'analisi dei dati, è emerso come gli eventi vascolari maggiori risultino aumentati di circa un terzo nei sog-

getti in terapia con un COXIB o diclofenac, aumento sostenuto principalmente da eventi coronarici maggiori. Anche ibuprofene ha mostrato un aumento significativo di eventi coronarici maggiori, ma non di eventi vascolari maggiori. Naproxene non ha invece determinato un aumento del rischio vascolare, anche se alcuni recenti studi evidenziano rischi anche per tale farmaco. Il rischio di insufficienza cardiaca è risultato quasi raddoppiato per tutti i FANS considerati (COXIB, diclofenac, ibuprofene e naproxene) in caso di assunzione prolungata. Come prevedibile, tutti i FANS considerati hanno mostrato anche un aumento significativo del rischio di complicanze del tratto gastrointestinale superiore (Tabella IV). Secondo quanto concluso dai ricercatori, il rischio vascolare di alte dosi di diclofenac, e in parte di ibuprofene, è paragonabile a quello dei COXIB, mentre naproxene ad alte dosi

**Tabella IV. Principali risultati dello studio pubblicato su *Lancet* [38].**

**Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *The Lancet.com* (May 2013)**

Gli eventi vascolari maggiori (definiti come infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o morte vascolare) risultano aumentati di circa un terzo con un COXIB [*rate ratio* (RR) 1,37;  $p=0,0009$ ] o diclofenac (1,41;  $p=0,0036$ ), soprattutto a causa di un aumento degli eventi coronarici maggiori, ovvero infarto miocardico non fatale o morte coronarica (COXIB 1,76;  $p=0,0001$ ; diclofenac 1,70;  $p=0,0032$ ).

Ibuprofene ha comportato un significativo aumento degli eventi coronarici (2,22;  $p=0,0253$ ), ma non degli eventi vascolari maggiori (1,44).

Rispetto a placebo, ogni 1000 pazienti trattati con COXIB o diclofenac per un anno, tre in più hanno fatto registrare eventi vascolari maggiori, dei quali uno con esito fatale.

La morte vascolare è risultata significativamente incrementata dall'utilizzo di COXIB (1,58;  $p=0,0103$ ) e diclofenac (1,65;  $p=0,0187$ ).

Il rischio di collasso cardiaco è risultato circa raddoppiato con tutti i FANS presi in esame.

Tutti i FANS hanno infine comportato un aumento delle complicanze gastrointestinali ovvero perforazioni, ostruzioni o sanguinamenti (COXIB 1,81;  $p=0,0070$ ; diclofenac 1,89;  $p=0,0106$ ; ibuprofene 3,97;  $p<0,0001$  e naproxene 4,22;  $p<0,0001$ ).

sembra associato a un rischio vascolare minore rispetto agli altri FANS.

Un altro recentissimo lavoro, pubblicato nell'aprile 2014 sulla rivista *BMJ Open* [39], ha dimostrato come prendere o avere assunto di recente antinfiammatori può quasi raddoppiare (+76-84%) il rischio di soffrire di fibrillazione atriale, fattore di rischio noto per la salute del cuore. Lo studio, durato circa 13 anni con il coinvolgimento di quasi 8500 soggetti di età media 68 anni, suggerisce che l'effetto negativo degli antidolorifici sul cuore possa essere dovuto proprio al fatto che questi farmaci aumentano il rischio di fibrillazione atriale.

Un altro *trial* randomizzato e controllato sull'impiego di paracetamolo e ibuprofene (singolarmente o in associazione) in pazienti con dolore osteoarticolare cronico [40] ha documentato un modesto beneficio a breve termine sulla sintomatologia dolorosa in questi pazienti, causando invece diversi eventi avversi soprattutto ematologici, in conseguenza dei quali, nell'Editoriale che accompagna il lavoro, lo studio viene definito "un eccellente *trial* clinico randomizzato in grado di rispondere a vecchie domande e suggerire nuove raccomandazioni terapeutiche". I risultati del *trial* indurrebbero inoltre, secondo gli autori, a riconsiderare il trattamento dei disturbi muscolo-scheletrici con gli analgesici OTC (*over the counter*), in particolare con l'associazione dei due analgesici paracetamolo-ibuprofene. Anche il solo paracetamolo ha dimostrato, in diversi recenti *trials* clinici, di provocare eventi avversi quali dispepsia, diarrea e sanguinamento gastrointestinale [41].

Vale la pena sottolineare un altro aspetto riguardante il rischio cardiovascolare legato all'uso di antinfiammatori, messo in evidenza da un altro

studio recente pubblicato su *Circulation* nel 2011 [42]. I ricercatori hanno voluto studiare in particolare l'associazione fra i rischi cardiovascolari da FANS e la durata del trattamento in soggetti con pregresso infarto miocardico acuto (IMA). I risultati hanno mostrato che, in questo caso, anche trattamenti a breve termine con FANS erano associati a un aumento del rischio cardiovascolare: il rischio cardiovascolare da FANS è cioè indipendente dalla durata del trattamento e non esiste quindi una finestra terapeutica "sicura" per l'uso di questi farmaci nei pazienti con precedente IMA, nemmeno per trattamenti di breve durata. Per quanto riguarda i più recenti COXIB (etoricoxib e celecoxib), è ben dimostrata la riduzione del rischio gastrointestinale, ma è confermata una tossicità cardiovascolare simile ad altri FANS, con un lieve aumento dell'incidenza di incremento della pressione arteriosa sistolica [43,44]. Le recenti Linee guida AIOM [21], ESMO [22] ed EAPC [23], inoltre, raccomandano particolare attenzione nei confronti del paziente anziano, per il quale è richiesta una maggiore cautela soprattutto per la presenza di comorbidità e politerapie, che impongono il divieto di utilizzo dei FANS (raccomandazione forte) e di impiego di paracetamolo in caso di insufficienza epatica o epatopatia cronica. Nell'anziano, anche non politrattato, va evitato l'uso dei FANS come prima scelta anche nel dolore lieve e si raccomanda l'utilizzo tempestivo degli oppiacei per evitare l'utilizzo prolungato dei farmaci del primo gradino (anche questa è una raccomandazione forte). Le evidenze scientifiche risultano suffragate anche da provvedimenti restrittivi e *warning* messi in atto dalle Autorità sanitarie italiane e internazionali su FANS, COXIB e oppiacei deboli [45-48] diramati dal momento che tali farmaci

sembrerebbero non soddisfare appieno i requisiti di efficacia e sicurezza indispensabili per un trattamento di lunga durata.

### Costo dell'inappropriato utilizzo dei FANS nel trattamento del dolore cronico

Gli effetti collaterali sopra descritti, derivanti da un utilizzo non appropriato dei FANS nel trattamento del dolore cronico, non impattano solo sulla salute e sulla *compliance* dei pazienti, ma generano anche importanti costi nella loro gestione. Un lavoro canadese [49] ha calcolato incidenza e costi nella gestione degli eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale in un totale di 12.082 pazienti in trattamento con FANS. Di questi, ben 217 (1,8%) hanno subito un'ospedalizzazione in

conseguenza a problematiche gastrointestinali e il 27% era costretto ad assumere, insieme al FANS, un gastroprotettore (Tabella V). Il costo diretto medio per paziente/die degli effetti collaterali a livello di stomaco e intestino è risultato superiore di 3,5 volte rispetto a quello per i pazienti che non assumevano FANS ed è stato stimato attorno a 1,34 dollari canadesi (in più del 70% dei casi attribuito direttamente agli eventi avversi da FANS), generando, nei due anni di osservazione, un costo a carico del Sistema Sanitario Canadese pari a circa 3 milioni di dollari canadesi.

Negli Stati Uniti il costo annuo legato all'ospedalizzazione per eventi avversi gastrointestinali nei pazienti che assumono FANS è stimato attorno ai 2 miliardi di dollari americani [50]. Gli autori specificano che tale dato non prende in considerazione i costi dei gastroprotettori, delle visite e degli esami aggiuntivi e delle giornate di lavoro perse.

**Tabella V. Eventi avversi gastrointestinali nella popolazione presa in esame nello studio di Rahme (modificata da [49]).**

Numero di nuovi utilizzatori di FANS (popolazione totale dello studio)	12.082
Età media $\pm$ DS	74,5 $\pm$ 6,34
Genere femminile (%)	61,3
Numero mediano di farmaci concomitanti (25%, 75% quartile)	1 (0, 3)
FANS prescritti inizialmente dal reumatologo alla data indice (%)	1,3
Punteggio mediano della malattia cronica (25%, 75% quartile)	1 (0, 4)
<i>Numero di pazienti (%)</i>	
Morte da tutte le cause	661 (5,5)
GPA durante il follow-up	3257 (27,0)
GPA alla data indice	857 (7,1)
Ospedalizzazioni	217 (1,8)
Test diagnostici	801 (6,6)

*GPA, agenti gastroprotettori.*

In UK il costo annuo a carico del *National Health Service* (NHS) per il trattamento di eventi avversi gastrointestinali in pazienti in terapia con FANS è stimato in 251 milioni di sterline, che comprendono i costi di ospedalizzazione, ma soprattutto quelli legati alle co-prescrizioni (che pesano all'incirca per l'85% sulla spesa totale) [51].

## Conclusioni

A quattro anni dalla promulgazione della Legge 38/2010 importanti passi avanti sono stati com-

piuti nella prospettiva di un significativo miglioramento nella cura del dolore. Permangono, tuttavia, alcuni ostacoli culturali a un adeguato ed efficace trattamento del dolore. Punto di partenza è fare chiarezza per giungere a un'appropriate definizione di dolore cronico, indispensabile per l'impostazione della corretta diagnosi. Di fondamentale importanza in questo percorso è affrontare la tematica dell'appropriatezza terapeutica, che richiede preparazione della classe medica, superamento della resistenza al cambiamento e collaborazione e sviluppo di specifiche reti per la cura del dolore cronico.

## Bibliografia

1. Gaskin D, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain*. 2012;13(8):715-24.
2. Langley P. The prevalence, correlates and treatment of pain in the European Union. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(2):463-80.
3. Langley P, Ruiz-Iban MA, Molina JT, et al. The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain. *J Med Econ*. 2011;14(3):367-80.
4. Varrassi G. Severe chronic pain – the reality of treatment in Europe. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(10):2063-4.
5. Juniper M, Le TK, Mladi D. The epidemiology, economic burden, and pharmacological treatment of chronic low back pain in France, Germany, Italy, Spain and the UK: a literature-based review. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(16):2581-92.
6. Lamas D, Rosenbaum L. Painful inequities--palliative care in developing countries. *N Engl J Med*. 2012;366(3):199-201.
7. Casty FE, Wieman MS, Shusterman N. Current topics in opioid therapy for pain management: addressing the problem of abuse. *Clin Drug Investig*. 2013;33(7):459-68.
8. Kuo KL, Saokaew S, Stenehjem DD. The pharmacoconomics of breakthrough cancer pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2013;27(2):167-75.
9. Ivanova JI, Birnbaum HG, Yushkina Y, et al. The prevalence and economic impact of prescription opioid-related side effects among patients with chronic noncancer pain. *J Opioid Manag*. 2013;9(4):239-54.
10. Raffaelli W. Il dolore come malattia. Rimini: Edizioni ISAL, 1997.
11. Bonezzi C, Demartini L, Buonocore M. Chronic pain: not only a matter of time. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(6):704-11.

12. Basbaum A, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267-84
13. Bourinet E, Altier C, Hildebrand ME, et al. Calcium-permeable ion channels in pain signaling. *Physiol Rev*. 2014;94(1):81-140.
14. Abrahamsen B, Zhao J, Asante CO, et al. The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. *Science*. 2008;321:702-5.
15. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9:463-84.
16. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001;413:203-10.
17. Quintero GC. Advances in cortical modulation of pain. *J Pain Res*. 2013;6:713-25.
18. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):52-8.
19. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci*. 2003;26:696-705.
20. WHO. Cancer pain relief. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva: World Health Organization, 1996.
21. AIOM. Linee guida: Terapia del dolore in oncologia. 2012.
22. Ripamonti C, Santini D, Maranzano E, et al: ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl. 7:vii139-54.
23. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):e58-68.
24. Cruccu G. Treatment of painful neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(5):531-5.
25. Uhl RL, Roberts TT, Papaliodis DN, et al. Management of chronic musculoskeletal pain. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014;22(2):101-10.
26. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):105-11.
27. Von Korff MR. Long-term use of opioids for complex chronic pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(5):663-72.
28. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD006146.
29. Lee J, Gupta S, Price C, Baranowski AP; British Pain Society. Low back and radicular pain: a pathway for care developed by the British Pain Society. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):112-20.
30. Steigerwald I, Schenk M, Lahne U, et al. Effectiveness and tolerability of tapentadol prolonged release compared with prior opioid therapy for the management of severe, chronic osteoarthritis pain. *Clin Drug Investig*. 2013;33(9):607-19.
31. ICADTS Drug List – July 2007; <http://www.icadts.nl/reports/medicinaldrugs2.pdf>.
32. Miceli L, Bednarova R, Sandri M, et al. Letter to the editor: Use of opioids for pain relief while driving: when the patient meets the police. *Pain Pract*. 2013;13(4):345.
33. Leppert W. Oxycodone/naloxone in the management of patients with pain and opioid-induced bowel dysfunction. *Curr Drug Targets*. 2014;15(1):124-35.

34. Borer JS, Simon LS. Cardiovascular and gastrointestinal effects of COX-2 inhibitors and NSAIDs: achieving a balance. *Arthritis Res Ther*. 2005;7 Suppl 4:S14-22.
35. Davies NM, Reynolds JK, Undeberg MR, et al. Minimizing risks of NSAIDs: cardiovascular, gastrointestinal and renal. *Expert Rev Neurother*. 2006;6(11):1643-55.
36. Hochman JS, Shah NR. What price pain relief? *Circulation*. 2006;113(25):2868-70.
37. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006;296(13):1633-44.
38. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *The Lancet.com* (May 2013).
39. Bouwe PK. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of atrial fibrillation: a population-based follow-up study. *BMJ Open* 2014;4:e004059.
40. Doherty M, Hawkey C, Goulder M, et al. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1534-41.
41. Brune K, Hinz B. Paracetamol, ibuprofen, or a combination of both drugs against knee pain: an excellent new randomised clinical trial answers old questions and suggests new therapeutic recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1521-2.
42. Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction. A nationwide cohort study. *Circulation*. 2011;123:2226-35.
43. Combe B, Swergold G, McLay J, et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):425-32.
44. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007;369(9560):465-73.
45. AIFA. Guida all'uso dei farmaci. 2008;5.
46. AIFA. Nota 66. 2012.
47. AIFA. Comunicazione relativa a divieto di utilizzo al di sotto dei 12 anni di età per i medicinali antidolorifici contenenti codeina e ritiro delle confezioni ad esclusivo uso in bambini al di sotto dei 12 anni. 2013; AIFA/PQ/P/81123.
48. European Medicines Agency. Restrictions on use of codeine for pain relief in children – CMDh endorses PRAC recommendation 2013; EMA/385716/2013.
49. Rahme E, Joseph L, Kong SX, et al. Cost of prescribed NSAID-related gastrointestinal adverse events in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52:185-92.
50. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol Suppl*. 1999;56:18-24.
51. Moore RA, Phillips C. Cost of NSAID adverse effects to the UK National Service. *J Med Econ*. 1999;2:45-55.





CAPITOLO 2

Il mercato del  
dolore cronico  
in Italia

**Alessia Tettamanti, Francesco Tirinato, Laura Gatti**  
*IMS Health, Milano*

## Introduzione

La Legge 38 del 15 maggio 2010 sulle *Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore*, ha rappresentato un importante traguardo in termini d'innovazione per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN), soprattutto se la si pone a confronto con il panorama legislativo europeo. In Italia per la prima volta, attraverso questa legge, si tutela e si garantisce il diritto di accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore a favore del malato con malattia inguaribile o affetto da patologia cronica dolorosa, con l'obiettivo di assicurare il rispetto della dignità e dell'autonomia della persona umana, il bisogno di salute, l'equità nell'accesso all'assistenza su tutto il territorio nazionale, la qualità delle cure e la loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze.

Gli aspetti di maggiore rilevanza e innovazione della legge sono: *la rilevazione del dolore all'interno della cartella clinica, la promozione e l'integrazione di reti nazionali per le cure palliative e per la terapia del dolore, la semplificazione delle procedure di accesso ai medicinali impiegati nella terapia del dolore e la formazione del personale medico e sanitario nello specifico ambito delle terapie antalgiche*. Una vera e propria rivoluzione nella gestione del dolore che coinvolge tutti i livelli assistenziali e diverse professionalità sanitarie.

La terapia del dolore rimane uno dei temi di sanità pubblica più discussi e riveste un ruolo centrale nella definizione delle politiche sanitarie e del farmaco, proprio per l'impatto che il dolore ha sia sulla qualità della vita delle persone che sulla gestione del SSN. Uno degli aspetti nodali della legge è l'aver introdotto nuove modalità nella prescrizione degli oppiacei, attribuendo a questa categoria di farmaci un ruolo fonda-

mentale per la cura antalgica, proprio mediante l'eliminazione del ricettario speciale per la loro prescrizione e permettendone al medico di medicina generale (MMG) la prescrizione mediante una semplice ricetta.

A quattro anni dall'applicazione di questa legge nasce quindi l'esigenza di indagare cosa è cambiato nel mercato italiano dei farmaci per il dolore, con particolare attenzione al dolore cronico non oncologico.

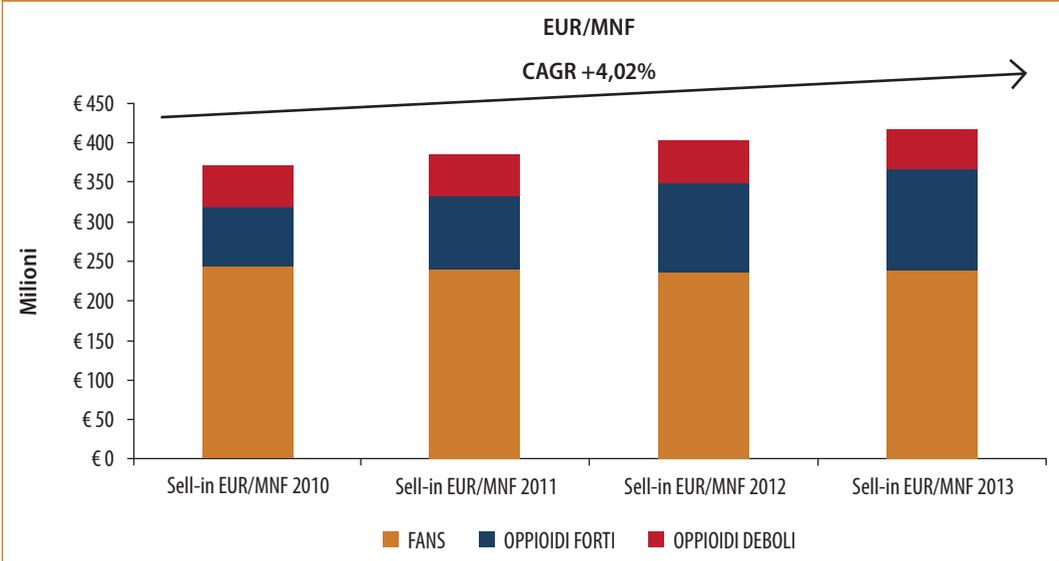
## Il mercato dei farmaci utilizzati nel trattamento del dolore in Italia

Per l'analisi del mercato del dolore sono state considerate le seguenti classi terapeutiche:

- i FANS (ATC: M01A), ovvero gli antinfiammatori e antireumatici non steroidei semplici e i COXIB semplici;
- gli oppioidi deboli (ATC: N02B), una selezione di molecole appartenenti alla categoria analgesici non narcotici con l'aggiunta di alcuni antipiretici (codeina, tramadolo e loro associazioni), con l'esclusione di paracetamolo, per l'impossibilità di definirne la quota di utilizzo nella terapia del dolore;
- gli oppioidi forti (ATC: N02A).

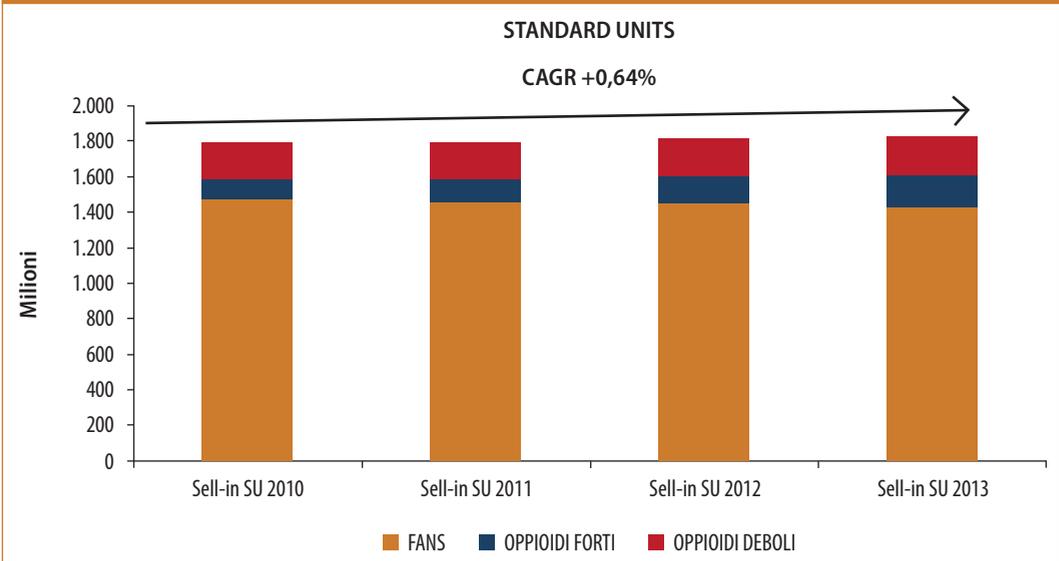
Il mercato del dolore registra dal 2010 al 2013 una crescita composta annua positiva sia a valori Eur/MNF (per questo e altri termini utilizzati nel presente articolo, si veda il Glossario in Appendice), ovvero considerando i prezzi di "realizzo industria" (+4,02%) [Figura 1], sia a volumi espressi in "standard units" (SU; +0,64%) [Figura 2]. Gli oppioidi forti, con una crescita (tasso di crescita annuale composto, CAGR) a valori in Eur/MNF del 19,18% e a volumi in SU del 14,72%,

**Figura 1. Andamento del mercato del dolore 2010-2013, dato a valori Eur/MNF in milioni di euro dal 2010 al 2013: totale canali Retail e Hospital. CAGR, tasso annuo di crescita composto.**



Fonte dati: Dataview IMFMFODPC.

**Figura 2. Andamento del mercato del dolore 2010-2013, dato a consumi (standard units, SU) in milioni dal 2010 al 2013: totale canali Retail e Hospital. CAGR, tasso annuo di crescita composto.**



Fonte dati: Dataview IMFMFODPC.

contribuiscono in gran parte al trend positivo del mercato (Tabella I). I dati fin qui esposti sembrerebbero deporre a favore di un miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva, con una crescita, a quattro anni dall'applicazione della già citata Legge 38/2010, nell'utilizzo degli oppioidi, a testimonianza dello sdoganamento del loro impiego a scopo antalgico. Il confronto di vendite tra farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e oppioidi nell'ultimo anno è, tuttavia, ancora sbilanciato, dal momento che i FANS, nonostante una flessione in CAGR dello 0,63% a valori e dello 0,90% in SU, risultano ancora i farmaci più utilizzati, con una spesa complessiva nel 2013 di 240 milioni di euro, a fronte dei circa 179 milioni di euro (valori Eur/MNF) registrati dagli oppioidi (senza distinzione tra deboli e forti). Osservando i dati di mercato relativi all'Europa (Figure 3 e 4), si evince come l'Italia rimanga il Paese con la minore attenzione per il problema dolore in generale e con il minore utilizzo di oppioidi, considerato sia in valore economico (Eur/MNF) sia in volumi (SU), con un ancora ampio divario rispetto agli altri Paesi europei. Nel 2013, infatti, l'Italia si posiziona ultima tra i Paesi Top5 EU come consumo a valore di oppioidi (deboli e forti) con una spesa Eur/MNF pari a 179 milioni di euro, rispetto ai 992 milioni € della Germania,

636 milioni € di UK, 484 milioni € della Francia e 252 milioni € della Spagna.

La bassa spesa per gli oppioidi in Italia non è imputabile solo al livello dei prezzi dei farmaci, che nel nostro Paese sono inferiori rispetto alla media europea, dal momento che l'Italia risulta all'ultimo posto anche a livello di consumi di oppioidi in standard units, registrando un consumo di 397 milioni di SU nel 2013, rispetto a 5,58 miliardi di UK, 2,4 miliardi della Francia, 1,16 miliardi della Germania e 761 milioni della Spagna.

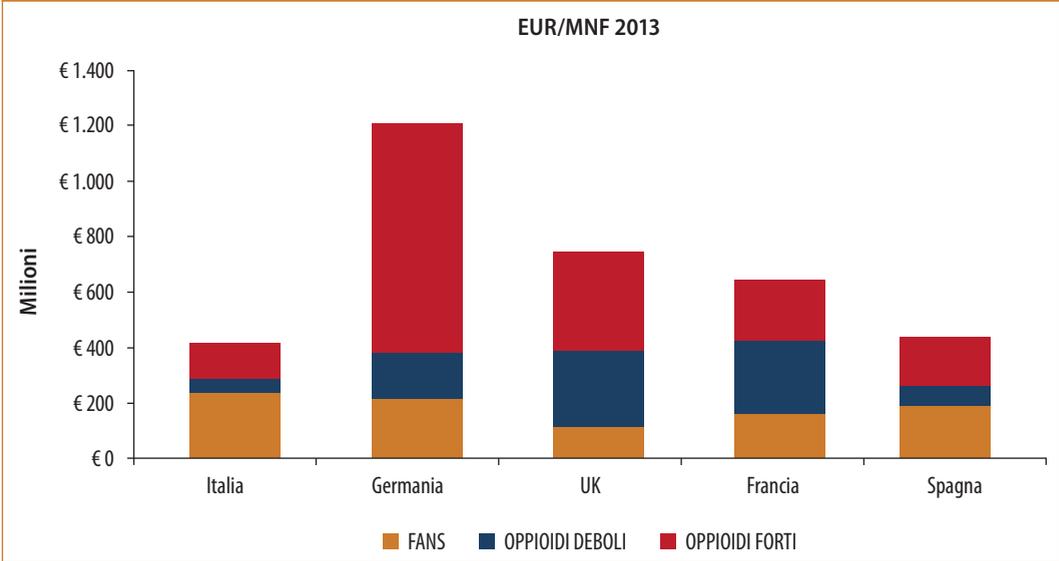
L'Italia si conferma invece il primo Paese in termini di spesa per i FANS nel 2013 (238 milioni di Eur/MNF rispetto a 214 milioni di Eur/MNF in Germania, 189 in Spagna, 162 in Francia e 111 in UK) e il terzo in termini di consumi in standard units, consumo solo leggermente inferiore a quello di Germania e Spagna (rispettivamente 1,4 miliardi di SU, 1,99 e 1,86).

Rapportando valori e consumi del 2013, possiamo stimare il costo medio per singola standard unit tra i Paesi Top5 EU (Tabella II): per quanto riguarda gli oppioidi forti, l'Italia registra uno tra i costi più bassi d'Europa (con 0,74 euro per SU subito dopo UK con 0,34 euro per SU); andamento opposto per i FANS e gli oppioidi deboli, il cui costo medio per SU in Italia è il più alto in assolu-

**Tabella I. Andamento del mercato del dolore 2010-2013: tasso di crescita composto annuo (CAGR), EUR/MNF e SU per classe terapeutica.**

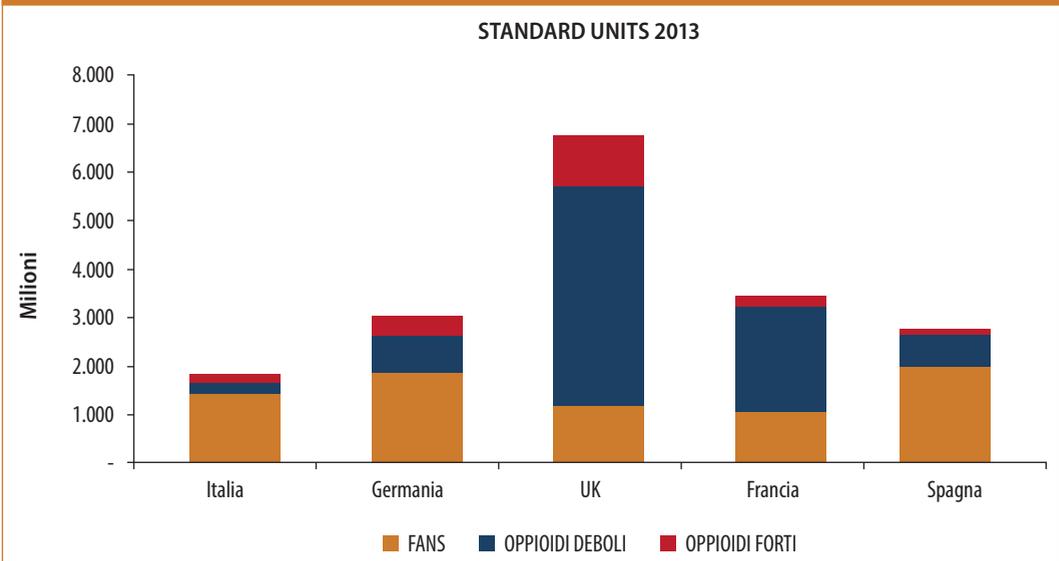
Farmaci	SU	EUR/MNF
CAGR FANS	-0,90%	-0,63%
CAGR oppioidi forti	14,72%	19,18%
CAGR oppioidi deboli	2,43%	-1,06%
<b>CAGR totale dolore</b>	<b>0,64%</b>	<b>4,02%</b>

**Figura 3. Utilizzo di farmaci per la terapia del dolore: confronto tra i Paesi Top5 EU (Italia, Germania, UK, Francia e Spagna), anno 2013, dato a valori (in milioni di Eur/MNF).**



Fonte dati: IMS Dataview Midas.

**Figura 4. Utilizzo di farmaci per la terapia del dolore: confronto tra i Paesi Top5 EU (Italia, Germania, UK, Francia e Spagna), anno 2013, dato consumi (in milioni di SU).**



Fonte dati: IMS Dataview Midas.

**Tabella II. Costo medio per standard unit per classe terapeutica nei Paesi Top5 EU, valorizzato in Eur/MNF.**

Paese	FANS	Opioidi deboli	Opioidi forti
Italia	€ 0,17	€ 0,23	€ 0,74
Germania	€ 0,11	€ 0,22	€ 2,00
Regno Unito	€ 0,09	€ 0,06	€ 0,34
Francia	€ 0,15	€ 0,12	€ 0,93
Spagna	€ 0,10	€ 0,11	€ 1,56

Fonte dati: IMS Dataview Midas.

**Tabella III. Confronto spesa pro capite Paesi Top5 EU per tipologia di farmaco, anno 2013: dato a valori Eur/MNF.**

Paese	FANS	Opioidi deboli	Opioidi forti
Italia	€ 3,91	€ 0,83	€ 2,11
Germania	€ 3,52	€ 2,04	€ 10,09
Regno Unito	€ 1,82	€ 4,41	€ 5,69
Francia	€ 2,66	€ 4,03	€ 3,38
Spagna	€ 3,11	€ 1,60	€ 3,84

Fonte dati: IMS Dataview Midas.

to (0,17 euro per SU per i FANS e 0,23 euro per gli oppioidi deboli).

Le differenze tra i Paesi europei nei protocolli seguiti per la terapia del dolore emergono ancora di più dal confronto dei valori Eur/MNF pro capite (Tabella III): nel 2013 la spesa pro capite di oppioidi forti in Italia risulta la più bassa, pari a 2,11 euro pro capite, in Germania sale a 10,09 euro, in UK si attesta a 5,69 euro, in Spagna 3,84 euro e in Francia 3,38 euro. Parallelamente, anche per gli oppioidi deboli la spesa pro capite in Italia è la più bassa (0,83 Eur/MNF pro capite), di circa 3,50 euro inferiore rispetto a UK.

Viceversa la spesa Eur/MNF pro capite dei FANS in Italia risulta la più alta, pari a 3,91 euro, a fronte di 3,52 euro pro capite del contesto tedesco, a

3,11 euro della Spagna, a 2,66 euro della Francia e a 1,82 euro di UK.

Da questa prima analisi emerge come, nonostante a quattro anni dall'introduzione della sopracitata Legge 38/2010 si sia registrato in Italia un sensibile incremento dei consumi, il nostro Paese rimane ancora agli ultimi posti in Europa nell'utilizzo pro capite degli oppioidi.

### La distribuzione dei farmaci per il trattamento del dolore

Dall'analisi del mercato italiano sulle tre classi di farmaci fin qui esposte (Tabella IV) risulta che il

**Tabella IV. Canali di distribuzione dei farmaci per la terapia del dolore nei Paesi Top5 EU, anno 2013.**

Paese	FANS		Oppioidi deboli		Oppioidi forti	
	Hospital	Retail	Hospital	Retail	Hospital	Retail
Francia	4,20%	95,80%	6,86%	93,14%	19,38%	80,62%
Germania	3,53%	96,47%	2,84%	97,16%	3,87%	96,13%
Italia	1,42%	98,58%	9,99%	90,01%	21,21%	78,79%
Spagna	0,87%	99,13%	2,42%	97,58%	4,37%	95,63%
Regno Unito	5,68%	94,32%	3,81%	96,19%	9,70%	90,30%

Fonte dati: IMS Dataview Midas.

21,21% della distribuzione in valori degli oppiacei forti viene erogato attraverso il canale Hospital, a fronte del 3,87% in Germania, 9,70% in UK e 4,37% in Spagna. In modo analogo all'Italia, la distribuzione degli oppiacei forti in Francia avviene per il 19,38% in ambito ospedaliero. Per i FANS e per gli oppiacei deboli invece, la distribuzione in tutti i Paesi è quasi completamente concentrata nel canale Retail. Dall'analisi delle dinamiche distributive si evince come in Italia gli oppioidi forti vengano prescritti mantenendo uno stretto controllo ospedaliero, a differenza dei FANS che hanno una maggiore distribuzione territoriale (canale Retail). Tale dato potrebbe essere spiegato da una perdurante diffidenza nell'utilizzo degli oppioidi nel trattamento del dolore cronico non oncologico.

### **Vie di somministrazione preferibilmente utilizzate per gli oppioidi forti e canali distributivi**

I dati relativi al consumo degli oppioidi forti espresso in giorni di terapia (DOT) in Italia nel

canale Hospital (Tabella V) indicano le molecole di fentanil e fentanil citrato, in commercio come cerotti transdermici e come prodotti ad assorbimento transmucosale, come le più utilizzate all'interno della classe degli oppioidi forti.

La molecola fentanil risulta anche tra le più utilizzate nel canale Retail, con una quota in DOT del 28%, seguita da oxicodone cloridrato/paracetamolo, farmaco ad associazione fissa, con una quota del 18%. Si registrano crescite di consumi molto interessanti nel 2013 rispetto al 2012 per due tipologie di oppioidi forti recentemente introdotte nel mercato nel 2011, l'oxicodone cloridrato associato a naloxone (+56%) che, pur mantenendo inalterato l'effetto antidolorifico dell'oxicodone, è in grado di ridurre la stipsi, il più fastidioso effetto collaterale degli oppioidi, e tapentadolo cloridrato (+57%), primo di una nuova classe di farmaci dotati di uno specifico meccanismo d'azione che ne amplifica l'effetto analgesico.

Analizzando la ripartizione per forme di somministrazione (Tabella VI), si osserva come, escludendo il metadone prevalentemente utilizzato nel trattamento di disassuefazione da narcotici/stupefacenti (sistemici liquidi), nel canale Hospi-

**Tabella V. Consumo dei principali oppioidi forti in DOT (giorni di terapia) in Italia nei canali Hospital e Retail, dato 2013. V%, Vertical Percentage**

Canali di distribuzione	Oppioidi forti	V% DOT 2013	Δ DOT 2013/2012
Hospital	Metadone cloridrato	79,69%	-3,30%
	Fentanil citrato	9,14%	0,93%
	Fentanil	4,03%	5,25%
	Morfina cloridrato	3,77%	4,23%
	Oxycodone cloridrato	0,99%	-3,69%
	Totale altri (10)	2,39%	14,01%
Retail	Fentanil	28,14%	4,75%
	Oxycodone/paracetamolo	18,37%	8,48%
	Oxycodone/naloxone cloridrato	11,01%	55,65%
	Tapentadolo cloridrato	10,98%	56,74%
	Oxycodone cloridrato	8,29%	-6,51%
	Totale altri (9)	23,22%	-1,58%

Fonte dati: IMS Dataview IMFMFODPC.

**Tabella VI. Consumo di oppioidi forti ripartito per forma di somministrazione in DOT (giorni di terapia) in Italia nei canali Hospital e Retail, dato 2013. V%, Vertical Percentage**

Canali di distribuzione	Forme di somministrazione oppioidi forti	V% DOT 2013
Hospital	SL, sistemici liquidi	79,93%
	SJ, sistemici iniettabili	12,74%
	Cerotti transdermici	4,73%
	SS, sistemici solidi	2,60%
Retail	SS, sistemici solidi	58,34%
	Cerotti transdermici	36,76%
	SL, sistemici liquidi	3,09%
	SJ, sistemici iniettabili	1,82%

Fonte dati: IMS Dataview IMFMFODPC.

tal si faccia principalmente ricorso a sistemici iniettabili (12,74% DOT), seguiti dalle formulazioni transdermiche (4,73% DOT), mentre nel ca-

nale Retail il ricorso principale è a formulazioni orali (sistemici solidi; 58,34% DOT) e a cerotti transdermici (36,76% DOT). L'elevato utilizzo di

formulazioni transdermiche, tuttavia, contravviene alle principali Linee guida internazionali che raccomandano la formulazione orale come la via di somministrazione di prima scelta.

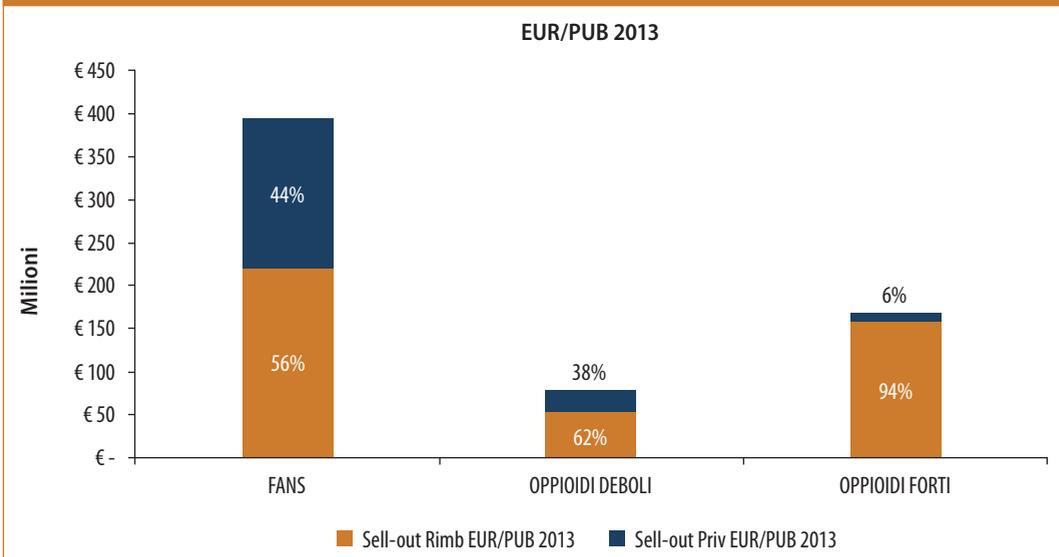
Con un focus sul solo canale Retail e confrontando l'utilizzo dei farmaci in base alla tipologia di spesa rimborsata o privata (Figura 5), si osserva che sul territorio nazionale vi è un forte sbilanciamento: tendenzialmente si fa ricorso in termini di spesa Eur/PUB per il 94% degli oppiacei forti e per il 62% di quelli deboli a farmaci rimborsati dal SSN, siano essi farmaci di classe A o classe A con nota. Tale suddivisione risulta meno netta per gli antinfiammatori, dove la spesa rimborsata è del 56%. Questo dato potrebbe trovare una spiegazione nel fatto che, a differenza degli oppioidi, spesso i FANS vengono "autoprescritti" e "autogestiti"

direttamente dai pazienti, che talvolta ne sottovalutano i possibili effetti collaterali.

Secondo i recenti dati del Rapporto Osmed 2012, diclofenac, ibuprofene e paracetamolo sono tra i trenta principi attivi di automedicazione che hanno registrato una maggiore spesa nel 2012 (rispettivamente 121, 116 e 150 milioni di euro).

Una recentissima ricerca (presentata l'8 luglio 2014) promossa dall'Ordine dei Farmacisti della Provincia di Roma, dalla Fondazione Nazionale Gigi Ghirotti e da Federfarma Roma, con il patrocinio del Ministero della Salute, ha dimostrato come paracetamolo risulti essere il farmaco più usato nella terapia del dolore (27% degli intervistati), seguito da ibuprofene (24%), diclofenac (13%) e nimesulide (10%). Il 40% degli intervistati, inoltre, ha dichiarato di ricorrere a farmaci da automedicazione [senza obbligo di prescrizione (SOP) e *over the counter* (OTC)], il 20% si af-

**Figura 5. Distribuzione farmaci per il trattamento del dolore in base alla tipologia di spesa, anno 2013, dato in milioni di Eur/PUB.**



Fonte dati: IMS RID.

fida al consiglio del farmacista e gli altri si rivolgono al MMG (20%) e allo specialista (20%).

Un recente studio osservazionale olandese (Koffeman A. Use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs in the general population and in patients with a high risk of adverse drug events. EULAR 2013; abstract OP0202-PC) ha evidenziato, ad esempio, che un paziente su otto di quelli a rischio di sviluppare un grave evento avverso da farmaco, assume FANS da banco, spesso per combattere dolori muscoloscheletrici. Di questi pazienti ad alto rischio che assumono FANS, oltre un terzo li ha assunti per più di 7 giorni e il 3% ha superato la dose massima giornaliera raccomandata.

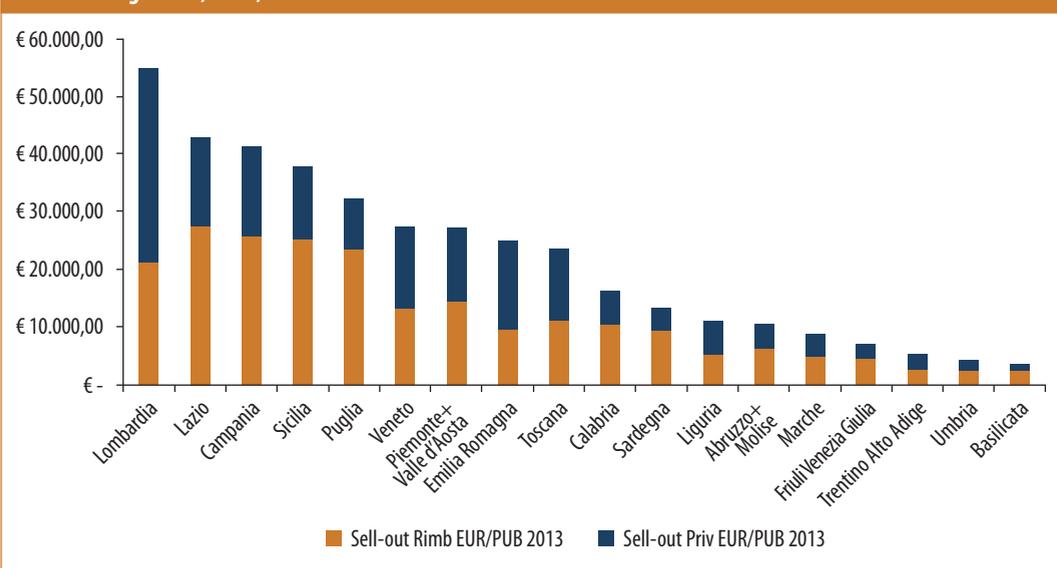
Se è pur vero che tutti i farmaci per il trattamento del dolore sono per la maggior parte farmaci rimborsati, da un'attenta lettura dei dati si nota

un Paese a duplice tendenza. Se da un lato, infatti, le regioni del Nord Italia sono quelle in cui si concentra la più alta spesa privata, all'opposto le regioni del Meridione fanno un maggiore ricorso ai farmaci rimborsati (Figura 6).

### Il mercato del dolore in Italia: confronto regionale

Insistendo su un confronto regionale, si osserva una forte eterogeneità per quel che concerne la differenza nella spesa Eur/PUB complessiva pro capite per il trattamento del dolore: su una media nazionale di 10,8 euro, si passa infatti dalle punte della Liguria (12,7 euro) e del Friuli-Venezia Giulia (12,6 euro) ai minimi dell'Umbria, Basilicata e Trentino (9,3 euro) [Tabella VII e Figura 7].

**Figura 6. Distribuzione regionale dei farmaci per il trattamento del dolore in base alla tipologia di spesa: confronto regionale, 2013, dati Eur/PUB.**



Fonte dati: IMS RID.

**Tabella VII. Spesa media pro capite per i farmaci utilizzati nel trattamento del dolore, anno 2013, dati in euro: confronto regionale, dati Eur/PUB.**

	Spesa pro capite Sell-out Rimb EUR/PUB 2013 (€)	Spesa pro capite Sell-out Priv EUR/PUB 2013 (€)	Spesa pro capite totale 2013 (€)
Liguria	7,95	4,71	12,7
Friuli-Venezia Giulia	9,45	3,16	12,6
Toscana	8,25	4,07	12,3
Sardegna	9,12	2,80	11,9
Puglia	8,94	2,64	11,6
Piemonte+Valle d'Aosta	7,78	3,65	11,4
Lazio	7,90	3,29	11,2
Calabria	7,69	3,36	11,0
Sicilia	7,87	2,97	10,8
<b>ITALIA</b>	<b>7,28</b>	<b>3,51</b>	<b>10,8</b>
Lombardia	6,49	3,93	10,4
Emilia Romagna	6,06	4,29	10,4
Veneto	6,30	3,76	10,1
Abruzzo+Molise	6,89	3,10	10,0
Campania	6,65	3,18	9,8
Marche	6,36	3,26	9,6
Umbria	6,23	3,09	9,3
Basilicata	6,76	2,53	9,3
Trentino Alto Adige	5,79	3,47	9,3

Fonte dati: IMS RID.

Osservando le differenze nei consumi delle tre classi di farmaci, con un dato espresso in DOT per 1000 abitanti residenti/die (ossia il numero di dosi giornaliere assunte nel 2013 dalla popolazione residente nel territorio), è possibile registrare due tendenze opposte nel Paese: nelle regioni dove le DOT per 1000 abitanti residenti/die dei FANS

sono più alte rispetto alla media nazionale, si registra al contempo un minore ricorso a oppioidi sia deboli che forti, dinamica del tutto speculare a quella delle regioni dove le DOT per 1000 abitanti residenti/die dei FANS sono al di sotto della media nazionale. Infatti, se la media nazionale di DOT giornaliere per 1000 abitanti degli oppioidi forti è

**Figura 7. Fasce di spesa media pro capite per i farmaci utilizzati nel trattamento del dolore, Eur/PUB, totale 2013, per Regione.**



Fonte dati: IMS RID.

1,71 e quella dei FANS è 41,16, regioni come il Friuli-Venezia Giulia si collocano ben al di sopra e al di sotto di tale media, rispettivamente, con una DOT per 1000 abitanti residenti/die di 2,95 per gli oppioidi forti e 36,30 per i FANS. Regioni come la Calabria, che hanno consumi di FANS ben al di sopra della media nazionale (51,85 dosi giornaliere per 1000 abitanti), registrano al contempo un minore ricorso a oppioidi forti, pari a 1,13 dosi giornaliere per 1000 abitanti (Tabella VIII).

### L'utilizzo dei farmaci nelle più diffuse patologie con dolore cronico in Medicina Generale

Una recente ricerca effettuata su 752 iscritti alla Federazione dei Medici di Medicina Generale

(FIMMG) ha evidenziato come tre medici su quattro releghino l'uso dei farmaci oppioidi al solo dolore da cancro. Tuttavia il dolore cronico benigno, la cui diagnosi e cura sono spesso appannaggio del MMG, colpisce circa il 20% della popolazione. Su un totale di 44 milioni di prescrizioni di FANS e/o oppioidi effettuate nel 2013, si nota come le stesse si concentrino su due principali disturbi: le artropatie, con 21 milioni di prescrizioni, e le dorsopatie, con 11 milioni (Figura 8).

Concentrando l'analisi su queste due diagnosi e considerando tutte le classi terapeutiche prescritte, risulta che i farmaci più prescritti sono i FANS, con punte del 54% per le artropatie e del 45% per le dorsopatie (Figura 9A e B). Tuttavia, nell'ultimo anno si nota una crescita nella prescrizione degli oppioidi, in modo particolare di quelli forti, con un trend positivo rispetto al 2012 del +17,8% per le artropatie e del +23,6% per le dorsopatie (Tabella IX).

Nel 90% dei casi per le artropatie e nell'80% per le dorsopatie, le prescrizioni di farmaci specifici per il trattamento del dolore sono appannaggio del MMG, seguito a distanza dall'Ortopedico e da altri specialisti (Figura 10A e B).

Negli ultimi anni, sia nelle prescrizioni dei MMG che in quelle degli Ortopedici si registra un considerevole incremento nell'utilizzo di oppioidi forti e deboli, tanto per le dorsopatie che per le artropatie (Tabella X): nel caso delle artropatie si è avuto un +17,7% di prescrizioni di oppioidi forti da parte del MMG e un +16,6% da parte dello specialista ortopedico, mentre per le dorsopatie il ricorso agli oppioidi risulta essere anche più sostenuto, soprattutto tra gli specialisti con un +24,2%, e un +21,1% tra i MMG. Si registrano invece tendenze con segno meno relativamente alla prescrizione dei

**Tabella VIII. DOT per 1000 abitanti residenti/die livello nazionale e regionale per FANS, oppioidi deboli e oppioidi forti, anno 2013.**

	FANS	Oppioidi deboli	Oppioidi forti
<b>ITALIA</b>	<b>41,16</b>	<b>3,02</b>	<b>1,71</b>
Abruzzo+Molise	40,71 ↓	2,15 ↓	1,45 ↓
Basilicata	40,38 ↑	2,72 ↓	1,04 ↓
Calabria	51,85 ↑	2,07 ↓	1,13 ↓
Campania	46,52 ↑	1,68 ↓	1,04 ↓
Emilia Romagna	36,36 ↓	4,14 ↑	1,91 ↑
Friuli-Venezia Giulia	36,30 ↓	4,71 ↑	2,95 ↑
Lazio	47,65 ↑	2,25 ↓	1,38 ↓
Liguria	41,68 ↑	4,18 ↑	2,62 ↑
Lombardia	34,49 ↓	3,12 ↑	1,88 ↑
Marche	33,93 ↓	3,08 ↑	1,66 ↓
Piemonte+Valle d'Aosta	37,32 ↓	4,52 ↑	2,25 ↑
Puglia	51,58 ↑	2,55 ↓	1,44 ↓
Sardegna	50,98 ↑	2,42 ↓	1,74 ↑
Sicilia	46,47 ↑	2,15 ↓	1,34 ↓
Toscana	41,15 ↓	4,20 ↑	2,33 ↑
Trentino Alto Adige	31,35 ↓	3,19 ↑	1,61 ↓
Umbria	32,05 ↓	3,05 ↑	1,77 ↑
Veneto	34,13 ↓	3,32 ↑	1,85 ↑

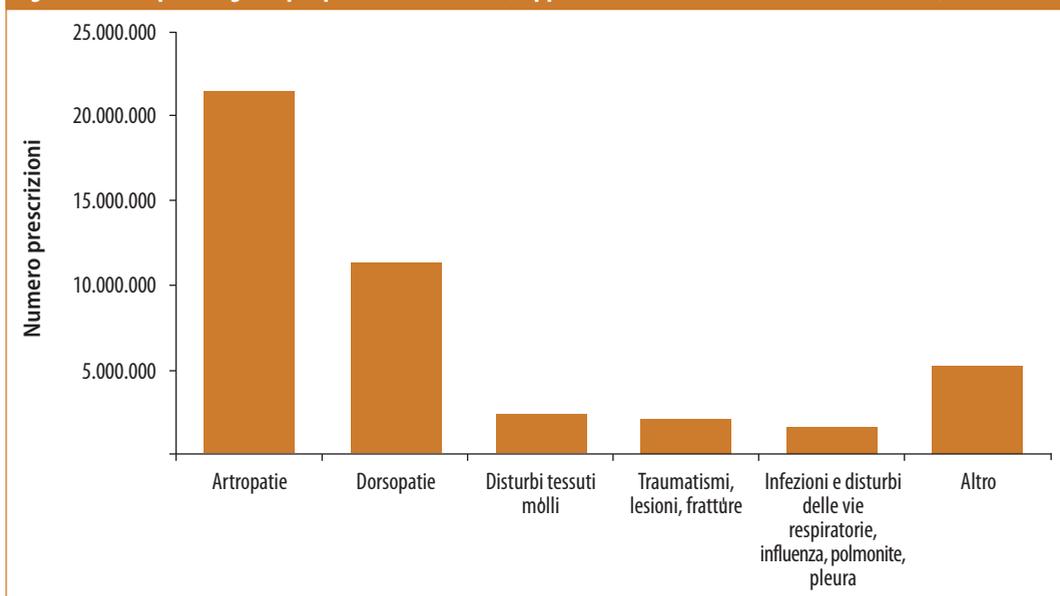
↓ Riduzione consumi – ↑ Aumento consumi. *Rielaborazione da IMS RID.*

**Tabella IX. Andamento percentuale delle prescrizioni per classe di farmaci nel trattamento di artropatie e dorsopatie (2013 vs 2012).**

Δ prescrizioni 2013/2012	Artropatie	Dorsopatie
FANS	-2,3%	0,0%
Oppioidi deboli	1,5%	8,2%
Oppioidi forti	17,8%	23,6%
Totale diagnosi	0,6%	2,0%

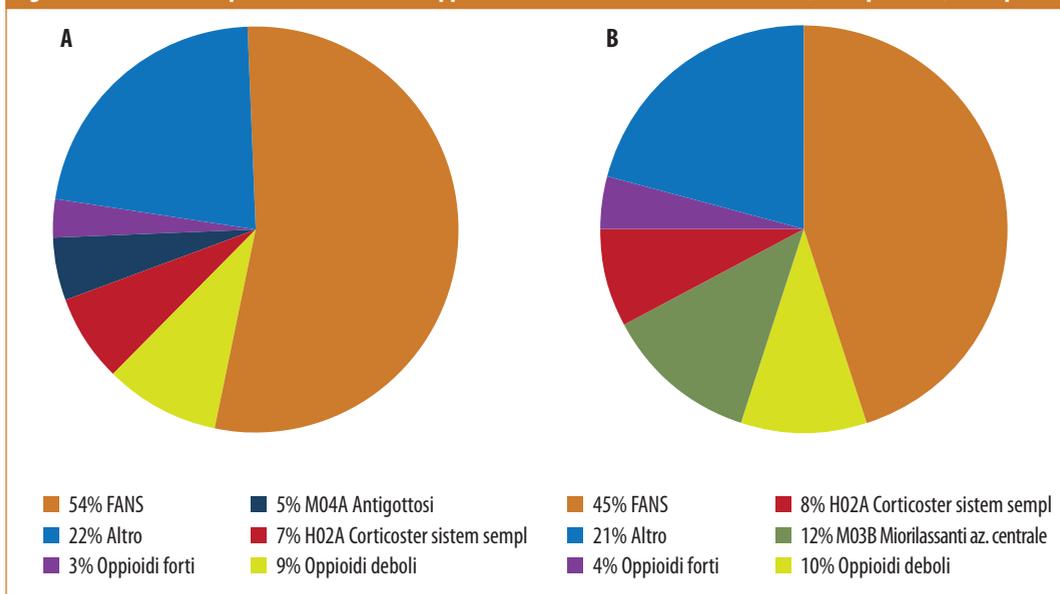
Fonte dati: IMS Medical Audit.

**Figura 8. Principali diagnosi per prescrizioni di FANS, oppioidi deboli e forti in Medicina Generale, 2013.**



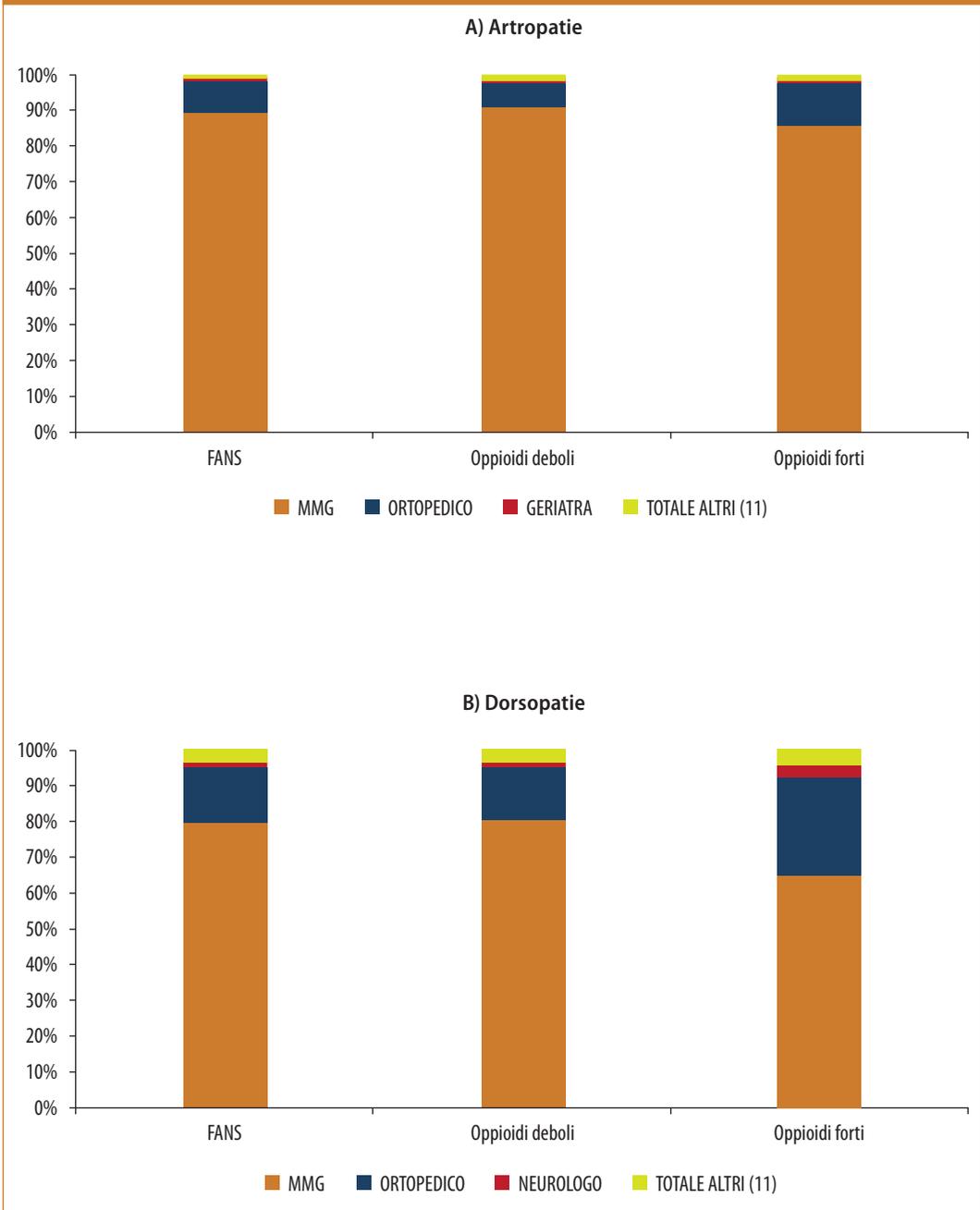
Fonte dati: IMS Medical Audit.

**Figura 9. Percentuale di prescrizione di FANS e oppioidi deboli e forti nel trattamento di A) artropatie e B) dorsopatie.**



Fonte dati: IMS Medical Audit.

**Figura 10. Percentuale di prescrizione di farmaci per il dolore per tipologia di medico prescrittore nel trattamento di A) artropatie e B) dorsopatie. MMG, medico di medicina generale**



Fonte dati: IMS Medical Audit.

FANS, soprattutto da parte del medico ortopedico, con punte del -7,1% per le artropatie e del -3,7% per le dorsopatie.

Nonostante perduri quindi un ricorso ancora sbilanciato verso i FANS nel trattamento del dolore, sono forti i segnali di una sempre maggiore apertura alla prescrizione di oppioidi, sia da parte del MMG sia da parte degli specialisti (Figura 11).

### FANS e co-prescrizioni

Dai dati precedentemente esposti, si rileva come la terapia antalgica delle maggiori patologie nell'ambito del dolore cronico benigno si avvalga ancora principalmente di FANS malgrado i problemi relativi al loro impiego (effetti collaterali e rischi connessi alle loro interazioni con altri farmaci).

Secondo i dati resi disponibili dal servizio IMS Medical Audit (Figura 12A e B), in Italia nel 16% dei casi per le artropatie e nel 37% dei casi per le dorsopatie, il prescrittore ritiene di dovere prescrivere un FANS insieme a un altro farmaco. Si evidenzia però come tale dato sia fortemente sottostimato dal momento che, quando si

parla di co-prescrizione, ci si riferisce solo alle prescrizioni di due o più farmaci fatte dallo stesso medico, lo stesso giorno e sulla stessa ricetta (all'analisi pertanto mancano, ad esempio, i casi in cui a breve distanza il FANS prescritto richieda, per la gestione degli effetti collaterali, il supporto di uno o più altri farmaci, ad esempio di un antiulcera).

Secondo i dati dello Studio FATA (*FANS Analysis Therapeutical Audit*), che ha coinvolto la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG), la Società Italiana Medicina Generale (SIMG) e l'Università di Parma, con il costante aumento nell'utilizzo di FANS registrato negli ultimi anni sono aumentate anche le complicanze a essi connesse, con un incremento delle malattie gastroesofagee dal 24,5% del 2003 al 33,4% del 2010. Conseguentemente risulta aumentato anche l'uso dei farmaci antiulcera, che è passato dal 38,73% del 2003 al 52,88% del 2010.

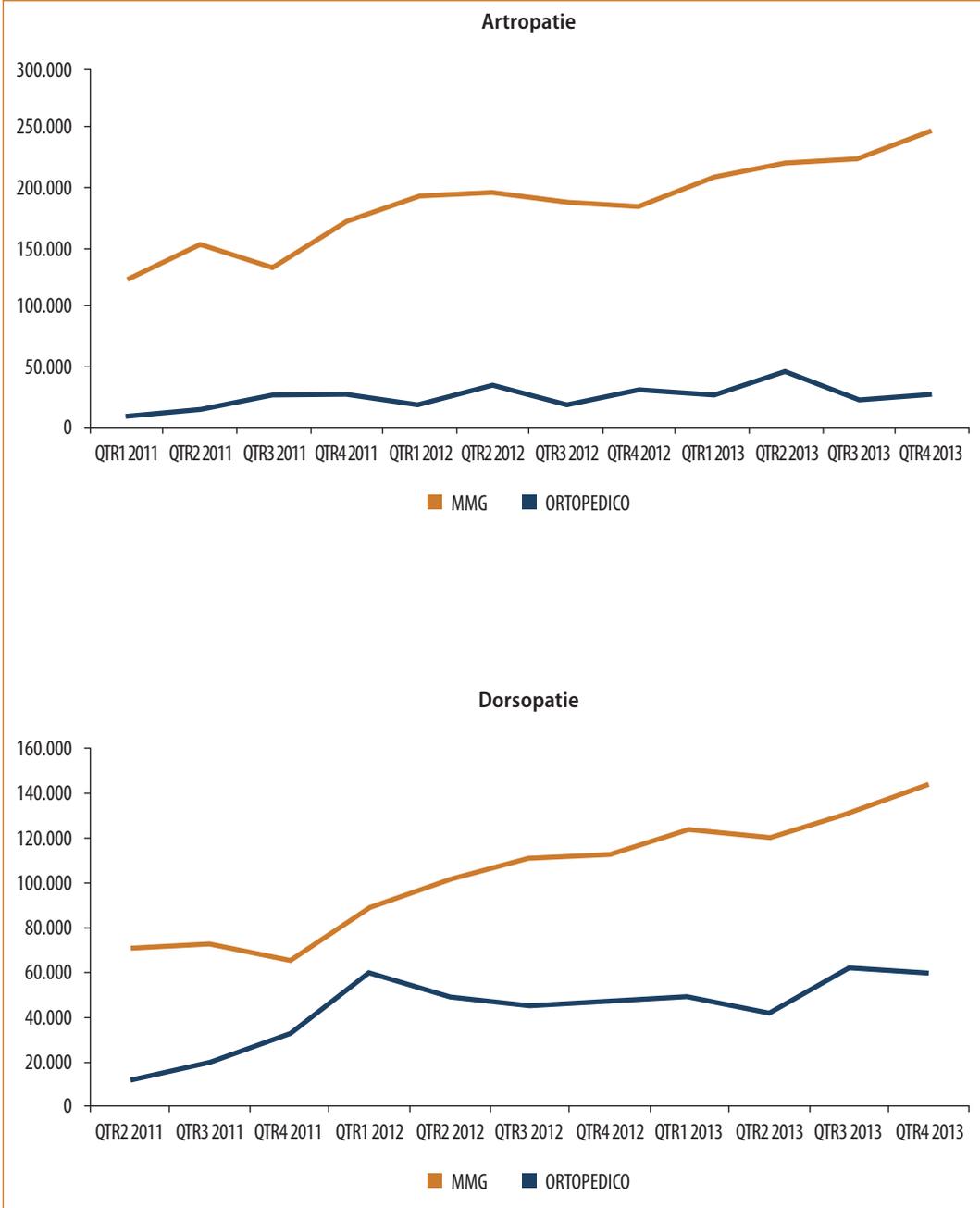
Analizzando le co-prescrizioni nelle artropatie emerge come nel 20% dei casi vengano addirittura prescritti due FANS insieme (contravvenendo alle Linee guida che ne sconsigliano l'utilizzo combinato), nel 16% un oppiaceo forte o debole e nel 13% un antiulcera. Nelle dorsopatie il

**Tabella X. Andamento percentuale della prescrizione di farmaci per il dolore nel trattamento di artropatie e dorsopatie, 2012 vs 2013.**

Δ prescrizioni 2013/2012		FANS	Oppioidi deboli	Oppioidi forti
Artropatie	MMG	-2,8%	0,9%	17,7%
	Ortopedico	-7,1%	-3,7%	16,6%
Dorsopatie	MMG	-1,2%	8,2%	21,1%
	Ortopedico	-3,7%	3,7%	24,2%

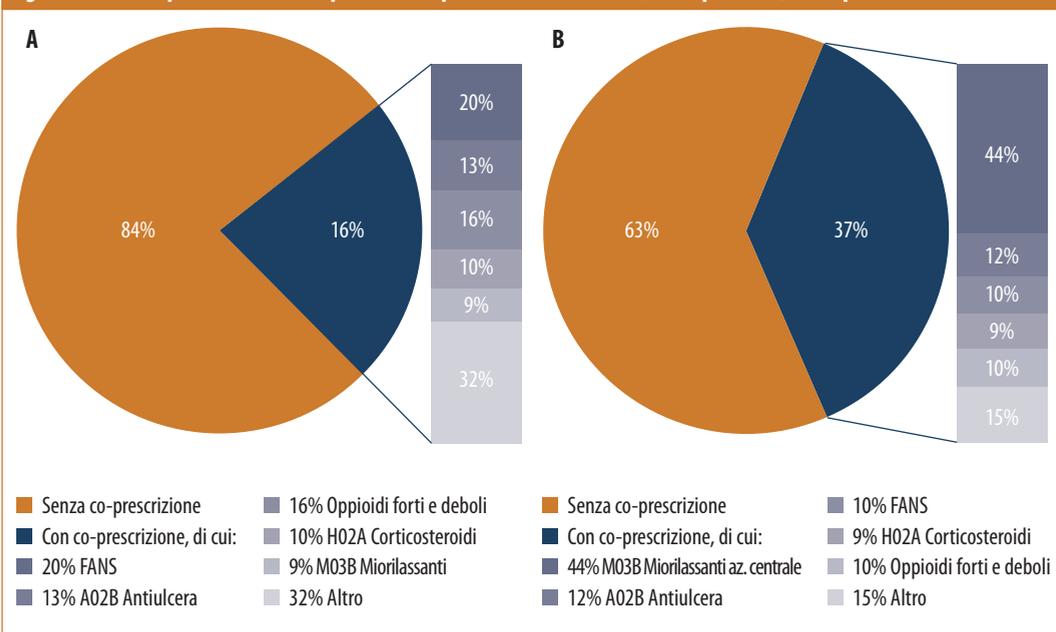
MMG, medico di medicina generale. *Fonte dati: IMS Medical Audit.*

**Figura 11. Trend delle prescrizioni di oppioidi forti per specialista, 2011-2013. MMG, medico di medicina generale; QTR, trimestre.**



Fonte dati: IMS Medical Audit.

**Figura 12. FANS e percentuale di co-prescrizioni per il trattamento di A) artropatie e B) dorsopatie.**



Fonte dati: IMS Medical Audit.

44% delle co-prescrizioni riguarda un miorilassante ad azione centrale, il cui utilizzo in combinazione a un FANS rientra nei protocolli di cura della patologia, nel 10% un altro FANS, nel 12% un farmaco antiulcera e nel 10% oppioidi.

## Conclusioni

A quattro anni dall'introduzione in Italia della Legge 38/2010 volta a garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore cronico, continua a permanere un inadeguato utilizzo di analgesici oppioidi a fronte di un uso considerevole di FANS. Tendenza in contrasto con le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che indica negli oppioidi i farmaci

di riferimento per la terapia del dolore cronico non oncologico. Nonostante perduri un ricorso ancora sbilanciato verso i FANS nel trattamento del dolore cronico benigno, negli ultimi anni si sono tuttavia manifestati i segnali di una sempre maggiore apertura alla prescrizione di oppioidi, sia da parte del MMG sia da parte degli specialisti. Un altro elemento importante che emerge dall'analisi è la frequente co-prescrizione di FANS e altri farmaci, spesso in contrasto con le raccomandazioni delle società scientifiche o scelta obbligata a causa degli effetti collaterali generati dai FANS stessi. In quest'ottica è fondamentale il ricorso all'appropriatezza prescrittiva, che richiede una costante collaborazione tra medici formati e informati, società scientifiche, istituzioni e pazienti.

## Appendice - Glossario

– **CAGR (Compound Annual Growth Rate, tasso annuo di crescita composto):** indice che rappresenta il tasso di crescita di un certo valore in un dato arco di tempo:

$$CAGR(t_0, t_n) = (V(t_n)/V(t_0))^{\frac{1}{t_n-t_0}} - 1$$

– **Canale Hospital:** canale distributivo farmaceutico che comprende i farmaci dispensati dagli ospedali e dalle ASL (pazienti ospedalizzati e distribuzione diretta).

– **Canale Retail:** canale distributivo farmaceutico rappresentato dalle farmacie territoriali.

– **DDD (Defined Daily Dose):** è l'ipotetica dose media giornaliera di un farmaco impiegato nel trattamento di un adulto con riferimento all'indicazione terapeutica principale, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). La DDD è generalmente espressa in peso di principio attivo (es. in grammi).

– **DOT (Days Of Therapy):** rappresentano una misura di consumo in dosi; il numero di DOT totali si ottiene come prodotto fra i volumi in termini di confezioni e il numero di DDD per confezione:

$$Unità * (quantità di principio attivo contenuto in una confezione/DDD)$$

– **DOT per 1000 abitanti residenti/die:** rappresentano una misura di consumo in dosi giornaliere normalizzata sulla popolazione residente nel territorio:

$$[(DOT \text{ periodo/giorni nel periodo})/popolazione residente] * 1000$$

– **Eur/MNF (manufacturer):** valorizzazione dei farmaci a prezzi *ex-factory* (realizzo industria) per il canale Retail; al 50% del prezzo al pubblico o al prezzo massimo di cessione per il canale Hospital.

– **Eur/PUB (public):** valorizzazione dei farmaci in base al prezzo al pubblico nell'ultimo mese in analisi.

– **Sell-in:** flusso di entrata nelle farmacie territoriali di farmaci di classe A, A con nota, C, OTC e SOP. Il flusso di entrata nella farmacia comprende sia il flusso di vendite indirette (da parte dei grossisti alle farmacie), sia dirette (da parte delle aziende farmaceutiche).

– **Sell-out acquisto privato:** sell-out farmaci non rimborsati, classe C e Senza Prescrizione e farmaci in fascia A acquistati privatamente nelle farmacie territoriali.

– **Sell-out rimborsato:** flusso di uscita dalle farmacie territoriali di farmaci rimborsati dal SSN. Le informazioni sono originate dai dati forniti a IMS Health da Federfarma e Assofarm che raccolgono mensilmente dall'universo delle farmacie italiane le ricette rosse esitate in farmacia a carico del SSN.

– **Standard Units (SU):** rappresentano una misura di consumo di farmaci in unità di dosaggio, quali il numero di compresse, il numero di dosi da 5 ml o il numero di fiale. Le SU forniscono informazioni sui volumi movimentati normalizzando le differenze legate specificatamente a formulazioni diverse utilizzando il concetto di "Dose Equivalent". Vengono principalmente usate quando si devono confrontare formulazioni diverse, ad esempio solide con liquide.





CAPITOLO 3

Il dolore cronico:  
aspetti epidemiologici ed economici  
con particolare riferimento  
ai suoi costi in Italia

**Carlo Lucioni<sup>1</sup>, Silvio Mazzi<sup>1</sup>, Giulio Serra<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Health Publishing & Services, Milano*

*<sup>2</sup>CREMS, Libera Università di Castellanza, Varese*

## Premessa e obiettivi

Il dolore (*pain*) è un'esperienza soggettiva, individuale, molto difficilmente condivisibile. L'*International Association for the Study of Pain* (IASP) lo definisce "un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole, associata o meno a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di un simile danno" [1]. È il risultato di una serie di interazioni complesse (sistema nervoso, risposte metaboliche, immunologiche ecc.), modulato da diversi fattori (ambientali, culturali, fisici, affettivi ecc.) in grado di generare caratteristiche specifiche per ogni persona.

Una possibile classificazione del dolore si basa su almeno tre caratteristiche: l'origine (dolore nocicettivo e dolore neuropatico), l'intensità, la durata e le caratteristiche fisiopatologiche. Intensità e durata sono importanti ai fini dell'analisi dei costi: sia quelli sostenuti per il trattamento del dolore che quelli generati dalle sue conseguenze sulla capacità lavorativa della persona che ne è affetta. In particolare la valutazione dell'intensità è assai utile per la scelta della terapia, soprattutto farmacologica, più appropriata. Per classificare l'intensità del dolore, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha messo a punto una scala graduata di valutazione: Lieve-grado I (da 1 a 3), Moderato-grado II (da 4 a 6), Severo-grado III (da 7 a 10) [2]. Esistono anche altre scale di valutazione e nella pratica clinica i valori attribuiti a ogni classe di severità del dolore possono variare.

Discorso differente per quanto riguarda la durata del dolore. Tale parametro è stato per anni un importante indicatore per classificare la tipologia del dolore. In base a questo aspetto il dolore veniva classificato come "acuto", che corrisponde a un danno tissutale e ha una durata limitata

nel tempo, oppure "cronico", che per convenzione dura più di tre mesi e che può anche non avere connessioni con la sua causa iniziale [3]. Più recentemente la cronicità del dolore è stata svincolata dal criterio temporale, per essere piuttosto messa in relazione col fatto che il dolore è una malattia vera e propria e che le caratteristiche di cronicità sono definite sulla base di un criterio non più temporale, bensì fisiopatologico. A differenza del dolore acuto, quindi, quello cronico perde il suo ruolo finalistico di allarme e di protezione e diviene una vera e propria patologia a sé stante. Le cause che possono determinare il dolore cronico sono molteplici, la più comune è l'osteoartrite/artrite (nel 42% dei casi) [4], seguita da patologie tumorali, lombalgie e dolori delle spalle e del collo, disturbi del disco intervertebrale, fratture, cefalee, neuropatie, sclerosi multipla, diabete, infezioni, ferite, sindromi da dolore delle fasce muscolari, dolori post-toracotomia, herpes zoster ecc.

Il dolore cronico è una patologia ben presente nelle società, particolarmente in determinati sottoinsiemi (persone ricoverate, depresse ecc.); si tratta di una presenza che da una parte colpisce la qualità della vita e dall'altra comporta risvolti economici, in termini di costi, considerevoli. Sotto questo aspetto, ben poco si conosce per quanto riguarda – in particolare – l'Italia.

In linea con queste considerazioni, un primo obiettivo del presente lavoro è offrire una rassegna conoscitiva circa l'epidemiologia del dolore cronico, segmentata secondo diverse angolature contestuali.

L'obiettivo fondamentale, peraltro, è quello di stimare i costi del dolore cronico in Italia, dando particolare rilievo alla loro incidenza sulla spesa sanitaria pubblica.

A questo proposito, in un primo tempo si cerca di quantificare quello che potrebbe essere il costo medio annuo del paziente portatore di dolore. Successivamente, partendo da una stima di prevalenza in Italia, si propone un dato di costo complessivo per tutto il Paese.

L'analisi è basata esclusivamente su dati epidemiologici e di consumo delle risorse sanitarie pubblicati in letteratura; in mancanza di informazioni direttamente riferibili all'Italia, si sono utilizzati i risultati di studi riferiti ad altri Paesi europei, quando appropriati. Solo in assenza di qualunque informazione e su aspetti particolari, si è fatto ricorso a stime.

## Epidemiologia del dolore cronico

Le misure di frequenza delle malattie largamente utilizzate in epidemiologia sono la prevalenza e l'incidenza. La prevalenza è la proporzione di persone che presentano la malattia (o la condizione patologica) in una determinata popolazione, al tempo dell'osservazione. È chiamata "di punto" se è ottenuta in un tempo di osservazione praticamente istantaneo, mentre è chiamata "di periodo" se l'osservazione si protrae nel tempo (es. prevalenza a 3 mesi, a 12 mesi ecc.). La prevalenza "lifetime" è la proporzione di persone che in un certo momento della loro vita (sino al momento della valutazione) ha avuto la malattia. L'incidenza è la proporzione di "nuovi casi" che si verificano in una popolazione in un determinato periodo di tempo (mese, anno ecc.) [5].

L'analisi che segue è basata su dati di prevalenza, in quanto in letteratura sono assai rari gli studi basati sull'incidenza.

## Il dolore cronico non oncologico in Europa

In generale, gli studi pubblicati nell'ultima decina di anni sono abbastanza numerosi. Si tratta in maggioranza di studi osservazionali basati su campioni di popolazione. Sono presenti anche rassegne prevalentemente narrative che riprendono studi precedenti.

Data la natura di difficile definizione del dolore cronico e le diverse metodiche di campionamento e le diverse dimensioni dei campioni, non stupisce che i risultati dei singoli studi osservazionali differiscano anche notevolmente.

In generale questi studi riguardano il dolore cronico non oncologico, ma alcuni di essi considerano anche il dolore cronico in generale. Quando si parla di dolore cronico non oncologico ci si riferisce sia al dolore nocicettivo sia a quello neuropatico, il quale può essere influenzato da fattori di tipo psicologico e/o socioambientali. Le localizzazioni del dolore cronico non oncologico sono la parte superiore e inferiore della schiena, il capo, il collo e le giunture. Il dolore cronico è spesso riportato essere più frequente nell'anziano, nella popolazione a basso reddito e tra le donne [6-9].

Tra gli studi considerati, interessante quello denominato *Pain in Europe*, per la metodologia adottata, per le dimensioni del campione considerato e perché consente un confronto tra la prevalenza rilevata nei diversi Paesi europei [4]. Questo studio è stato condotto con il metodo CATI (*Computer Assisted Telephone Interview*) in 15 Paesi europei e in Israele, utilizzando due questionari, il primo di screening per selezionare gli adulti che soffrivano di dolore cronico (non oncologico) e il secondo per effettuare un'intervista approfondita su vari aspetti del dolore. Delle 46.394 persone che avevano accettato di rispondere al questionario di screening, il 19%

(circa 75 milioni di persone se si riporta la percentuale alla popolazione dei Paesi considerati) riportava sia di avere sofferto in passato di dolore moderato o severo per almeno 6 mesi, sia nell'ultimo mese e che nell'ultima settimana ne aveva sofferto diverse volte. Gli intervistati avevano affermato che l'ultimo episodio doloroso era stato di gravità  $\geq 5$ , su una scala ordinale numerica da 1 (nessun dolore) a 10 (maggior dolore immaginabile).

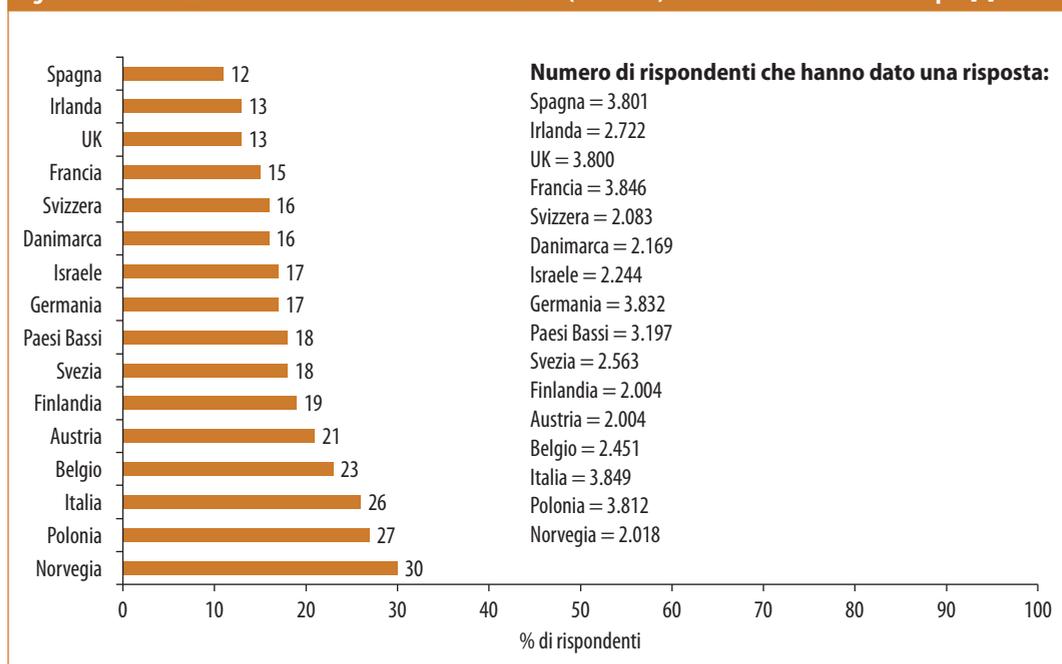
La prevalenza del dolore cronico così identificato è risultata essere compresa tra il 12% (Spagna) e il 30% (Norvegia). La prevalenza registrata per l'Italia è stata del 26% (Figura 1).

Tra i pazienti selezionati in quanto affetti da dolore, è stata proposta un'intervista con il secondo questionario a circa 300 pazienti per Paese, per un totale di 4839 persone. Degli intervistati, il 66%

riferiva un dolore di intensità moderata (gravità 5-7), il 34% aveva sofferto di dolore severo (gravità 8-10), il 46% aveva dolore costante, il 54% dolore intermittente, il 59% aveva sofferto di dolore per un tempo compreso tra i 2 e i 15 anni e il 21% aveva avuto una diagnosi di depressione. A livello di nazione, il *range* percentuale dei portatori di dolore severo è risultato compreso tra il 32% (UK) e il 50% (Israele). Per l'Italia tale valore è del 43%.

Una recente review della letteratura è stata condotta nel 2011 da Reid et al. [10]; utilizzando la metodologia raccomandata dal *Centre for Reviews and Dissemination* sono stati rintracciati 16.619 articoli sul dolore cronico non oncologico e tra questi sono stati identificati 45 studi ritenuti rilevanti per l'Europa. Di questi, 33 sono stati esclusi principalmente perché non riportavano in maniera separata le popolazioni

**Figura 1. Prevalenza del dolore cronico tra i 46.394 adulti (>18 anni) intervistati in 15 Paesi europei [4].**



con dolore acuto e cronico. Tra gli studi rimanenti solo sei sono stati ritenuti in grado di fornire risultati rappresentativi dei pazienti con dolore cronico non oncologico. Tra i dati riportati da Reid, rilevanti erano le stime relative alla prevalenza di punto, pari al 17,1% [6-8]. Tra gli altri dati riportati: una prevalenza *lifetime* del 6% per il dolore cronico della parte superiore della schiena e del 9% per quello della parte inferiore; una prevalenza del 5% per il dolore cronico del collo; una prevalenza di punto del 13%, 6,7% e 2,9% per il dolore cronico diffuso senza stanchezza, con stanchezza e per la fibromialgia, rispettivamente [11, 12]. A conclusione della sua review, Reid ritiene che, sulla base degli studi, la prevalenza a 1 mese del dolore cronico non oncologico di gravità da moderata a severa possa essere stimata pari al 19%.

Da un altro studio del 2013 condotto da van Hecke et al. [13] è risultato che il dolore cronico non oncologico colpisce il 20% della popolazione europea ed è più frequente nelle donne, nella popolazione anziana e nelle persone con fattori di rischio di tipo sociodemografico, clinico, psicologico e biologico. Infine, un recente studio italiano [14] riporta una stima della prevalenza del dolore cronico (superiore a 3 mesi) pari al 21,7% nell'intera popolazione italiana, il che corrisponde a circa 13 milioni di persone. Di questi, il 41% dichiara di non avere ricevuto un adeguato controllo del dolore, il che porta a ritenere che in Italia la risposta assistenziale alla persona con dolore sia ancora scarsa e lacunosa.

## **Il dolore cronico non oncologico negli Stati Uniti**

Negli Stati Uniti è stata condotta da Johannes et al. nella popolazione adulta una *survey* interessante per la metodologia seguita, per stimare la pre-

valenza del dolore cronico e descrivere gli aspetti sociodemografici correlati [15]. Il metodo utilizza la risorsa Internet. Tramite la rete è stato distribuito a un campione di 35.718 persone, rappresentativo della popolazione degli Stati Uniti, un questionario sul dolore. Hanno risposto 27.035 persone compilando il questionario. Il dolore veniva valutato tramite una scala da 0 a 10. La prevalenza di punto del dolore cronico (definito come cronico, ricorrente o della durata di almeno 6 mesi) è risultata del 30,7% (IC 95% 29,8-31,7). Tale prevalenza è risultata maggiore nelle femmine (34,3%) rispetto ai maschi (26,7%) e aumenta con l'età. Metà dei rispondenti con dolore cronico erano afflitti da dolore quotidiano e nel 32% di questi, mediamente negli ultimi 3 mesi, il dolore era risultato di intensità severa ( $\geq 7$ ). Una regressione logistica multipla dei dati raccolti ha identificato come fattori correlati col dolore cronico il basso reddito familiare e la disoccupazione. Va fatto comunque presente che l'innovativa metodologia seguita non garantisce la qualità del dato dal punto di vista epidemiologico.

## **Il dolore nei pazienti oncologici**

Numerosi lavori hanno studiato la prevalenza del dolore nei pazienti oncologici, ma i loro risultati sono difficilmente confrontabili per le disomogeneità di esecuzione (stadio della malattia, numero di pazienti, metodologia utilizzata ecc.)

Secondo la review di van den Beuken-van Everdingen [16], gli studi più antichi riportano valori di prevalenza elevati, compresi tra il 52% e il 77%, mentre gli studi più recenti riportano valori compresi tra il 24% e il 60% per i pazienti in trattamento farmacologico e tra il 62% e l'86% per i pazienti con tumore in stadio avanzato.

Nel 1985, Bonica [17] ha cercato di valutare la prevalenza del dolore oncologico *worldwide* estrapolando i tassi di prevalenza ottenuti da 47 articoli pubblicati in 15 Paesi. La prevalenza media è risultata del 50%, mentre nei pazienti con tumore avanzato/metastatico/terminale è risultata del 71%. Va osservato che nel calcolo della prevalenza media non è stata considerata la numerosità campionaria dei diversi studi e nessuna informazione è stata fornita circa i metodi di selezione degli articoli o circa le differenze tra i gruppi di pazienti, tranne che per lo stadio della patologia. Successivamente, nel 2003, è stata condotta un'altra revisione sistematica della letteratura sulla prevalenza del dolore oncologico [18], che ha riportato tassi medi di prevalenza del dolore del 40% (*range* 18-100%) per pazienti in tutti gli stadi di malattia e del 74% (*range* 53-100%) per pazienti con malattia metastatica o terminale. Anche questa review presenta gli stessi limiti osservati per lo studio di Bonica [17].

Le difficoltà di stimare un dato di prevalenza del dolore nei pazienti oncologici emergono chiaramente nella review di Goudas et al. del 2005 [19]. Nella loro analisi della letteratura (1982-2001) questi autori, dopo avere reperito 464 studi e averne selezionati 28, hanno concluso che era impossibile combinare tra loro i risultati degli studi a causa delle differenze nel setting, nelle popolazioni studiate, nei siti tumorali primari e nelle metodologie impiegate.

L'unico studio che ha affrontato in maniera corretta da un punto di vista metodologico il problema della prevalenza del dolore nel paziente oncologico è quello di van den Beuken-van Everdingen et al. [16], i quali hanno condotto una revisione sistematica con metanalisi, prendendo in considerazione i lavori sulla prevalenza del dolore nei pazienti oncologici pubblicati negli ultimi 40 anni.

La ricerca degli articoli è stata effettuata utilizzando i database Medline, Embase, Pubmed, Cinahl, Cochrane Systematic Reviews, Cochrane Central, the Cancer Library. Sono stati trovati 4737 articoli, dei quali, dopo una prima selezione e un accurato controllo di qualità (score  $\geq 14$ , su un punteggio da 0 a 19, utilizzando i criteri di Leboeuf-Yde e Lauritsen [20] modificati da Walker [21]), ne sono stati selezionati 52. I risultati di questi studi sono stati raggruppati in quattro gruppi e sottoposti a metanalisi. I tassi di prevalenza del dolore sono stati calcolati per i quattro gruppi considerati.

1. Nei pazienti che avevano terminato il trattamento curativo la prevalenza del dolore è risultata del 33% (IC 95% 21-46).

2. Nei pazienti che erano in trattamento con un antitumorale: prevalenza del 59% (IC 95% 44-73).

3. Nei pazienti caratterizzati da malattia avanzata/metastatica/terminale: prevalenza del 64% (IC 95% 58-69).

4. Nella generalità dei pazienti (tutti gli stadi della malattia): prevalenza del 53% (IC 95% 43-63). La prevalenza del dolore nei pazienti con tumore avanzato/metastatico/terminale è risultata più bassa di quella riportata in altri studi [17, 18].

La prevalenza del dolore nei pazienti in trattamento con antitumorali non risulta significativamente differente da quella nei pazienti con tumore avanzato/metastatico/terminale. In conclusione, la prevalenza *pooled* del dolore è risultata  $>50\%$  in tutte le tipologie di tumore.

### Il dolore nei pazienti ricoverati

Il dolore colpisce in modo particolare le persone ricoverate. È stato riportato che più del 50% delle persone anziane che risiedono in comunità e più

dell'80% di coloro che si trovano in residenze assistite sono colpiti da dolore di gravità da moderata a severa [22].

Il dolore nei ricoverati è stato oggetto di ricerche *ad hoc* in Italia. Visentin et al. [23] hanno effettuato un'indagine osservazionale su tutto il territorio nazionale analizzando 4523 pazienti ospedalizzati; di questi, il 92,2% affermava di avere dolore, definito come severo nel 46,6% dei casi. La prevalenza del dolore severo è risultata minore nella donna. Nei reparti di medicina generale è risultata doppia di quella nei reparti di chirurgia.

Gianni et al. [24] hanno valutato la prevalenza del dolore in alcuni reparti di un ospedale geriatrico italiano e hanno trovato che il dolore moderato-severo era presente nel 63,7% dei pazienti. Tale valore è risultato leggermente più elevato rispetto a quello rilevato nel recente studio di Fabbian et al. [25]; ciò potrebbe essere attribuito alla maggiore età dei pazienti geriatrici considerati.

Questo terzo studio italiano [25] ha cercato di valutare la prevalenza del dolore nei pazienti ricoverati nel reparto di Medicina Interna dell'Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna di Ferrara, prendendo in considerazione tutti i 524 pazienti adulti consecutivamente ricoverati tra l'1 giugno 2011 e il 31 dicembre 2011. L'intensità del dolore è stata valutata utilizzando una scala numerica ordinale tra 0 e 10 (il peggior dolore immaginabile). L'età media era di  $74 \pm 14$  anni e il 59% erano donne. Nel 41,6% dei pazienti è stato registrato un dolore moderato-severo; il 48,6% di questi pazienti era stato trattato con analgesici prima dell'ammissione. Nessun dolore è stato registrato nel 37,2% dei pazienti. Il dolore moderato-severo è risultato significativamente associato all'età, alle giornate di ricovero, alle malattie oncologiche, alle malattie muscoloscheletriche, delle vie biliari e alle malattie intestinali.

Infine va ricordato che, nell'ambito delle iniziative di sensibilizzazione della "Giornata nazionale del sollievo", nel 2011 la Regione Emilia-Romagna ha condotto un'indagine sulla presenza di dolore percepito nella popolazione ricoverata [26]. L'indagine è stata realizzata negli ospedali pubblici e in quelli privati aderenti all'AIOP (Associazione Italiana Ospedalità Privata), negli *hospice* e in assistenza domiciliare integrata (ADI). Le informazioni sono state raccolte tramite la distribuzione di un questionario e acquisite in un'unica giornata (25 maggio 2011). Dei pazienti ricoverati nelle strutture ospedaliere (9767), il 19,4% affermava di non avere dolore, il 27,7% dichiarava dolore lieve, il 37,1% dolore moderato e il 15,9% dolore intenso. I pazienti in *day hospital/day surgery* hanno dichiarato una percezione del dolore (assente e lieve) pari al 55,5%, una percentuale significativamente maggiore ( $p < 0,01$ ) rispetto al livello dichiarato come moderato e intenso.

Negli *hospice* il dolore era dichiarato assente nel 16,5% dei casi, lieve nel 24,3%, moderato nel 50,5% e intenso nell'8,7%.

L'elevata percentuale di persone che accusavano dolore intenso, rispetto agli altri ambiti dello studio, potrebbe essere ricondotta alla compresenza di più aspetti di disagio, di malattia e all'età particolarmente avanzata del campione.

## **Dolore cronico e depressione**

I pazienti con depressione spesso presentano un complesso insieme di sintomi sia di tipo emozionale che fisico, compreso il dolore [27]. Diversi studi hanno riportato l'esistenza di un'associazione tra depressione e dolore, specificando che il rischio di depressione aumenta in funzione dell'ag-

gravamento del dolore (frequenza, durata e numero dei sintomi). Pazienti con sintomi multipli di dolore (es. mal di schiena, mal di testa, dolore addominale, dolore al collo e dolore al viso) risultano avere una probabilità di essere depressi da tre a cinque volte maggiore rispetto ai soggetti senza dolore [28]. Questo dato è stato confermato da uno studio di Magni et al. sulla popolazione generale, che ha messo in evidenza come i soggetti con dolore cronico abbiano una probabilità tre volte superiore di soddisfare i criteri della depressione rispetto a coloro che non ne soffrono [29]. Ulteriori conferme di ciò vengono da altri studi. Una *survey* che ha coinvolto circa 20.000 soggetti adulti residenti in cinque Paesi europei ha trovato che il 28% di coloro che avevano anche un solo sintomo depressivo soffrivano di dolore cronico, e il 43% di coloro che presentavano depressione maggiore riportavano di soffrire di dolore cronico [6]. La *Canadian Community Health Survey*, che ha coinvolto 118.533 soggetti adulti, ha trovato che il mal di schiena cronico colpiva il 20% degli adulti depressi rispetto al 9% della popolazione generale e che il mal di schiena cronico era il più potente predittore della depressione maggiore [30]. Infine Blair et al. nel 2003 [31] hanno condotto una review della letteratura anche con lo scopo di determinare la prevalenza di sintomi dolorosi nei pazienti depressi e la prevalenza di depressione nei pazienti con sintomatologia dolorosa. La ricerca sulla banca dati Medline ha portato a considerare, per il periodo 1966-2002, 14 studi che valutavano la presenza di dolore in soggetti affetti da depressione. Dal momento che nei lavori reperiti erano state utilizzate diverse scale di valutazione della depressione e differenti definizioni di dolore, non è stato possibile condurre una metanalisi formale dei dati. Molti di

questi studi erano non controllati e condotti in ambito psichiatrico, tre in medicina primaria e due su volontari. In tutti questi soggetti il tasso di prevalenza media del dolore è risultato del 65% (*range* 15-100%). Inoltre, sono stati considerati 42 articoli che prendevano in considerazione la prevalenza di depressione nei pazienti con sintomatologia dolorosa. In questi pazienti la prevalenza di depressione è risultata mediamente compresa tra il 13% e l'85%, in funzione dell'ambito in cui lo studio era stato condotto. In particolare: 52% nelle cliniche del dolore o in centri ospedalieri con programmi per il dolore; 38% nelle cliniche psichiatriche o in ambulatori psichiatrici; 56% nelle cliniche ortopediche o reumatologiche; 85% nelle cliniche odontoiatriche; 13% nelle cliniche ginecologiche; 18% nella popolazione generale e 27% nell'ambiente delle cure primarie.

## Il costo del dolore cronico

Dall'analisi della letteratura sul dolore cronico emerge che esso genera un aumento del ricorso alle prestazioni dei sistemi sanitari, anche se molti studi evidenziano che una parte di coloro che ne soffrono risulta essere non trattata, o trattata in modo non adeguato al suo stato. Emerge anche che il dolore interferisce negativamente sulle attività quotidiane del paziente e in particolare sulle sue capacità lavorative. Chi ne è affetto si assenta con maggiore frequenza dal lavoro ed è anche costretto ad abbandonarlo più precocemente rispetto agli altri lavoratori. Numerosi sono anche gli studi che si sono occupati delle conseguenze del dolore cronico sulla qualità della vita dei pazienti, evidenziando come esso sia significativa-

mente associato con gli stati d'ansia e depressione [4, 8-10, 32-39].

Gli studi che si sono posti l'obiettivo di stimare i costi del dolore cronico sono assai poco numerosi e per quanto riguarda l'Italia del tutto assenti. Prima di esporre come si è proceduto per cercare di stimare comunque un costo del dolore cronico riferito alla situazione italiana, è peraltro interessante analizzare il contenuto di due studi che forniscono informazioni utili anche se parziali. Il primo di essi è costituito dalla *survey* condotta nei Paesi europei da Breivik et al. [4], di cui abbiamo già avuto modo di parlare sotto il profilo epidemiologico. Ma essa fornisce pure un altro genere di informazioni preziose, anche se non in materia di costi veri e propri, bensì sull'utilizzo fisico delle risorse. A titolo di esempio, la *survey* fornisce la frequenza del ricorso alle visite mediche: il 60% di coloro che avevano dichiarato di soffrire di dolore cronico durante gli ultimi 6 mesi, a causa del dolore era andato dal medico da due a nove volte e l'11% almeno dieci volte. Il 35% aveva consultato un solo medico, mentre il 54% ne aveva consultati da due a sei differenti. Il 70% dei soggetti faceva riferimento al medico di medicina generale (MMG) e il 27% a uno specialista ortopedico. La maggior parte dei rispondenti (69%) erano seguiti regolarmente da un medico che si occupava del trattamento del loro dolore. I farmaci analgesici maggiormente prescritti sono risultati gli antinfiammatori non steroidei (FANS). Analoghe informazioni erano fornite per quanto riguarda le assenze dal lavoro e le uscite precoci dall'attività lavorativa. Il 44% degli intervistati era attualmente occupato, a tempo pieno o parziale. Il tempo medio di lavoro perso a causa del do-

lore, negli ultimi 6 mesi, era stato di 7,8 giorni (in particolare, il 56% non aveva perso alcuna giornata lavorativa, l'11% aveva perso da 1 a 3 giorni, il 12% da 4 a 9 giorni, il 9% da 10 a 15 giorni e il 13% almeno 16 giorni).

Il secondo studio, condotto da Gustavsson et al., [37] si è proposto di stimare il costo sostenuto dal Sistema Sanitario svedese e le perdite subite dal sistema produttivo a causa delle assenze dal lavoro dei pazienti con diagnosi di malattie correlate col dolore cronico. Si tratta di uno studio retrospettivo, effettuato su pazienti ospedalizzati e non ospedalizzati, monitorati nei tre principali registri amministrativi svedesi. In tali registri i pazienti sono classificati secondo l'*International Classification of Diseases* (ICD-10) e i farmaci sono somministrati con il sistema di classificazione ATC (*Anatomic Therapeutic Chemical*). I registri contengono anche informazioni riguardanti le assenze per malattia e i prepensionamenti.

L'obiettivo di tale studio era quello di stimare i costi sociali dei pazienti con patologia correlata con il dolore cronico, e non quello di stimare il costo del dolore per sé, e i suoi risultati non possono quindi essere ritenuti rappresentativi di questa condizione. Tuttavia esso contiene alcune informazioni di interesse. Sono stati analizzati i dati di 837.896 pazienti, monitorati tra il 2004 e il 2009. L'età media era di 48 anni e il 56% era costituito da donne. I pazienti sono stati classificati nei seguenti gruppi diagnostici: patologie tumorali, specifici problemi alla schiena, disturbi del disco intervertebrale, artrite, fratture, multimorbilità, mal di testa, neuropatie e altre condizioni associate col dolore cronico. Nell'anno 2008 il costo totale medio per paziente con qualsiasi diagnosi correlata col dolore cronico è

stato di 6.429 euro. Di questi, il 59% (3.779 euro) era costituito dai costi indiretti, il 6% (387 euro) dal costo dei farmaci, il 14% (896 euro) dai costi di ospedalizzazione (Figura 2).

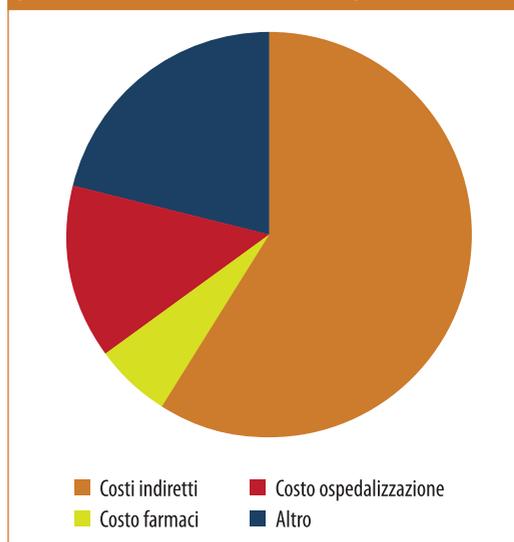
Molti pazienti presentavano comorbidità. I costi più elevati a carico del sistema sanitario sono stati registrati nei pazienti con diagnosi di tumore (5.988 euro), mentre presso i pazienti con disturbi del disco intervertebrale si registravano mediamente i più alti costi dovuti alle assenze dal lavoro (11.649 euro) e totali (15.724 euro). Nel 2008 i pazienti non oncologici (92% di tutti i pazienti) avevano comportato un costo totale medio per paziente di 6.100 euro. Estrapolato alla popolazione dell'intera Svezia, il costo dei pazienti con una diagnosi correlata al dolore cronico è risultato di 32 miliardi di euro l'anno, cifra che corrisponde a 1/10 del prodotto interno lordo svedese (2007).

## Il costo del dolore cronico in Italia

### Materiali e metodi

Quando si fa una valutazione economica (anche se limitata, come nel presente lavoro, alla considerazione dei costi – senza, cioè, arrivare a metterli in rapporto ai rispettivi benefici) è sempre fondamentale stabilirne la prospettiva. Ciò significa individuare chi è, idealmente, il soggetto al quale i costi e i benefici faranno capo, perché a seconda della prospettiva essi possono essere diversi o diversamente calcolati. In farmacoeconomia, si fa sostanzialmente distinzione fra tre soggetti: l'ospedale, il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) o comunque un *third-party payer* e, infine, la società. Così, ad esempio e schematizzando, il costo di un ricovero è da stimare, nel caso dell'ospedale, sulla base delle risorse effettivamente impiegate in ciascun giorno di degenza; mentre per il SSN si fa riferimento alla tariffa del DRG (*Diagnosis Related Group*) assegnato alla dimissione. Oppure, i costi associati alle assenze per malattia non interessano né l'ospedale né il SSN, ma se ne deve tenere conto se la prospettiva economica è quella della società; analogamente dicasi per i medicinali che il paziente acquista di tasca propria (*out-of-pocket*). A proposito di costi, la tradizionale distinzione è fra costi diretti e indiretti. Tipicamente, i primi sono quelli direttamente sostenuti per le risorse sanitarie (ad esempio: farmaci, ricoveri, diagnostica) fornite dall'ospedale o messe a disposizione dal SSN. I secondi sono quelli non sanitari a carico del paziente o della società (tra i quali, i costi legati alle perdite di produttività conseguenti alle assenze per malattia sono del massimo rilievo) [40]. Non si procede qui a richiamare anche la categoria dei costi intangibili, materia potenzialmente rilevante ma non ancora ben definita metodologicamente.

**Figura 2. Distribuzione percentuale dei costi medi per paziente con diagnosi correlata a dolore cronico (rielaborata da Gustavsson et al. [37]).**



Date le loro finalità conoscitive, gli studi sul costo di una malattia sono di norma condotti nella prospettiva della società e quindi prendono in considerazione anche i costi indiretti. Come appunto si fa anche nel presente studio sul dolore cronico dove – si mette in evidenza – di tali costi sono stati considerati solo i principali (cioè quelli dovuti a perdite di produttività). Inoltre, non essendo disponibili informazioni adeguate, questo studio non ha preso in considerazione i costi sanitari sostenuti dai privati.

Rimane da aggiungere che è venuta crescendo nel tempo l'attenzione al valore della *informal care*, l'assistenza al malato generalmente non professionale e non pagata di cui pure andrebbe tenuto conto nelle analisi farmaco-economiche condotte dal punto di vista della società [41] – ma di cui non si è qui tenuto conto, per economia di lavoro e considerate le difficoltà procedurali che si sarebbero altrimenti incontrate. Anche con tale omissione, dunque, l'entità complessiva dei costi del dolore – diretti e indiretti – è stata in questo studio sottostimata.

#### *La stima dei costi indiretti*

Dati i particolari problemi di stima che si pongono per i costi indiretti/perdite di produttività, insieme alla grande (talvolta preponderante) incidenza che essi hanno di solito sul totale dei costi di una malattia cronica, sembra opportuno dedicarvi uno specifico richiamo.

In generale, ogni assenza dal lavoro comporta un calo della produzione che vi è associata. Per attribuire un valore monetario a tali perdite di produttività, ovvero per stimare i corrispondenti costi definiti "indiretti", sono proposte due metodologie. Storicamente, la prima ad affermarsi fino a essere impiegata, per un certo tempo, praticamente

in tutti gli studi, fu quella basata sull'approccio del *capitale umano* (nel 1961 Weisbrod fu uno dei primi autori a utilizzarlo per la valutazione degli interventi in ambito sanitario [42]). Con tale approccio, il tempo lavorato viene sostanzialmente valorizzato in base alla retribuzione lorda, perché, secondo il *rationale* implicito nell'economia neoclassica datone da Weinstein et al., "in un mercato del lavoro ben funzionante, il risultato produttivo e il compenso del lavoratore sono uguali in valore" [43].

Per fissare le idee, torna qui opportuno fare una distinzione a seconda che l'assenza dal lavoro sia dovuta a un episodio di malattia o, invece, alla mortalità (o alla disabilità permanente, tale da comportare il prepensionamento). Nel primo caso, il costo della perdita di produttività corrisponderebbe al reddito (salario) lordo che il soggetto avrebbe percepito se fosse invece stato in buona salute (indipendentemente dal fatto che, in pratica, il soggetto in malattia continui a percepirlo ugualmente grazie all'assicurazione sociale); ad esempio, ipotizzando un congedo per malattia di un mese, il costo indiretto sarebbe valutato pari a una mensilità. Nel secondo caso, quel costo sarebbe dato dal valore attuale del reddito lordo che sarebbe stato percepito nel periodo che va dal tempo del decesso (o del prepensionamento) all'età di legge prevista per il pensionamento. Si noti che è irrilevante, dal punto di vista economico, il fatto che il soggetto sia coperto o meno da una forma di assicurazione sociale; l'unica differenza, infatti, verte su chi è che sopporta il costo della produzione perduta: il resto della società oppure il singolo lavoratore [44].

L'approccio del capitale umano è stato criticato, a partire dalla scuola economica olandese,

sostanzialmente perché tenderebbe a sovrastimare i costi indiretti. Esso tenderebbe, infatti, a stimare il valore della *potenziale* perdita di produzione, mentre la perdita *effettiva* potrebbe essere anche molto inferiore. A questo proposito, già nel 1992 Drummond osservava che nelle assenze di breve periodo il lavoro rimasto scoperto può essere temporaneamente svolto da altri, oppure recuperato dallo stesso lavoratore al suo rientro; mentre nel lungo periodo si può trovare un rimpiazzo nella popolazione disoccupata [45].

L'argomento di critica più forte rivolto al suddetto approccio è proprio quello di adottare un'irrealistica ipotesi di "piena occupazione" (nella quale il numero dei disoccupati si limita alla cosiddetta disoccupazione frizionale – cioè quella parte ineliminabile della disoccupazione dovuta al fatto che ricoprire i posti vacanti richiede sempre un certo tempo, e che c'è sempre qualche discrepanza tra domanda e offerta di lavoro. Generalmente, si ipotizza che tale componente corrisponda all'1-2% dell'offerta di lavoro [46]). Ora è vero che, in una situazione di piena occupazione, anche riuscendo a rimpiazzare un lavoratore (ad esempio deceduto) con un altro tratto dai disoccupati frizionali, ciò non farebbe (ri)aumentare l'occupazione – e quindi la produzione – generale perché costui avrebbe trovato comunque un impiego. Ma, come si è detto, la piena occupazione è un'ipotesi restrittiva che trova raramente riscontro (quanto mai in tempi attuali...) nella realtà economica; per cui, fin tanto che la disoccupazione rimane al di sopra del livello frizionale, è possibile reclutare nel bacino dei disoccupati un lavoratore potenziale, che altrimenti non avrebbe trovato impiego.

Inoltre – e questo vale particolarmente sul piano del breve periodo – diversi studi hanno mostrato che una riduzione del tempo lavorato tende a provocare una diminuzione meno che proporzionale della produttività: ad esempio, in una ricerca condotta in Olanda era stata trovata un'elasticità compresa tra 0,6 e 0,9 [46]. Anche in questo senso, dunque, l'approccio del capitale umano tenderebbe a sovrastimare il valore delle perdite di produttività.

La seconda metodologia di stima dei costi indiretti è quella del *costo frizionale*, elaborata dal gruppo Erasmus dell'Università di Rotterdam [47]. L'idea di base è che la quantità di produzione perduta per assenza dal lavoro dipende dal tempo necessario a ripristinare il livello di produzione *quo ante* e che, assumendo realisticamente un livello di disoccupazione superiore a quello frizionale, il lavoratore assente (in particolare nel lungo periodo, per mortalità o disabilità permanente) può considerarsi rimpiazzato una volta reperito il nuovo lavoratore e concluso il suo tirocinio. Il periodo frizionale è, appunto, definito come il periodo standard necessario al rimpiazzo e nel quale si circoscrive la perdita di produzione. Nel caso di assenze brevi, gli eventuali costi (ad esempio per fare ricorso al lavoro straordinario) possono essere approssimati col valore della produzione del lavoratore ammalato.

Riassumendo, sulla base dell'elasticità sopra menzionata e riportata a un valore medio di 0,8:

- se l'assenza è inferiore al periodo frizionale, il suo costo è calcolato all'80% del valore della produzione durante i giorni di assenza;

- se l'assenza è superiore al periodo frizionale, il suo costo è (indipendentemente dalla durata dell'assenza stessa) fatto pari a quello calcolato

sull'intero periodo frizionale. La lunghezza media del periodo frizionale è stata stimata (in Olanda) di 2,8 mesi nel 1988 e di 3,2 mesi nel 1990.

La Tabella I è quantitativamente indicativa delle specifiche differenze tra le due metodologie. Come si vede, il grosso della differenza è legato ai costi della disabilità e della mortalità, cioè al lungo periodo (il costo della disabilità stimato col capitale umano, in particolare, appare particolarmente elevato, perché in Olanda la durata media della stessa è di 15 anni).

Anche il metodo del costo frizionale ha subito delle critiche, soprattutto sotto alcuni aspetti teorici [48, 49], alle quali sono puntualmente seguite le controrepliche degli autori olandesi [50, 51]. Comunque, tale metodo è sempre più largamente considerato.

Ed è quello che è stato adottato anche nel presente studio, assumendo – in mancanza di specifici dati italiani – i valori parametrici suddetti: elasticità dell'80% tra tempo lavorato e produttività; periodo frizionale di 3 mesi (media tra i valori 1988 e 1990).

*L'impiego di risorse alla base dei costi del dolore cronico*  
In mancanza di ricerche in merito già condotte in Italia cui fare riferimento, si è fatto ricorso alle

due pubblicazioni di Breivik et al. [4] e Gustavsson et al. [37] già citate, individuandovi le risorse (sanitarie ed economiche) associate al dolore e corredate da indicazioni di consumo:

- visite: mediche (di medicina generale) e specialistiche (ipotizzandole in *day hospital*)
- farmaci: FANS, oppioidi deboli, oppioidi forti
- trattamenti non farmacologici: massaggi, fisioterapia, agopuntura
- accessi in Pronto Soccorso (PS)
- ricoveri ospedalieri
- congedi per malattia
- prepensionamenti.

Dato il campione internazionale analizzato in Breivik et al. [4], si è fatto ricorso di preferenza a quest'ultimo lavoro, anche perchè è stato così possibile – sia pure non sempre – avere specifici dati relativi al sottoinsieme campionario italiano (in alternativa a quelli medi su tutto il campione). Altrimenti si è fatto ricorso a Gustavsson et al. [37]. Le indicazioni di consumo delle singole risorse consistevano sistematicamente in due tipi di parametri:

- 1) il numero medio di unità (visite, confezioni, giorni di ricovero o in congedo malattia ecc.) pro capite consumate in un anno dai pazienti che vi hanno fatto ricorso;

**Tabella I. Costi indiretti di malattia in Olanda nel 1988, espressi in miliardi di euro (tra parentesi, la percentuale rispetto al reddito nazionale) [47].**

Categoria di costo	Metodo: costo frizionale		Metodo: capitale umano	
Assenza nel breve periodo	4,1		10,8	
Disabilità permanente	0,1		22,3	
Mortalità	0,1		3,6	
Totale costi indiretti	4,3	(2,1%)	36,7	(18%)

*Nota: Un'assenza nel breve periodo può anche essere superiore al periodo frizionale.*

2) la frequenza di tali pazienti (espressa come percentuale rispetto alla totalità dei pazienti portatori di dolore).

Oltre alle due fonti di letteratura succitate, per il consumo dei farmaci (consumo nel pubblico: farmaci rimborsati dal SSN) nelle tre classi suddette si sono utilizzati i dati *ad hoc* di IMS Italia riferiti a tutto il 2013. Mentre i dati di frequenza annua del-

le visite specialistiche e delle sedute di massaggio, fisioterapia e agopuntura sono una nostra stima.

*I costi unitari e la valorizzazione delle risorse*

I dati dei costi unitari utilizzati (Tabella II) si riferiscono integralmente al contesto italiano.

Il costo medio annuo del paziente portatore di dolore (costo attribuibile al dolore in sé e riferito

**Tabella II. Dati dei costi unitari utilizzati.**

Risorsa	Costo unitario (€)	Fonte
Visita medica (MMG) – costo opportunità, stima pubblicata <sup>a</sup>	19,3	[52]
Visita/procedura specialistica (in <i>day hospital</i> ) <sup>b</sup>	191,5	[53]
FANS – prezzo medio al pubblico di una confezione <sup>c</sup>	6,6	[54]
Oppioidi deboli – prezzo medio al pubblico di una confezione <sup>c</sup>	5,8	[54]
Oppioidi forti – prezzo medio al pubblico di una confezione <sup>c</sup>	24,9	[54]
Massaggi (una seduta)	50	Stima
Fisioterapia (una seduta)	50	Stima
Agopuntura (una seduta) <sup>d</sup>	8,5	[55]
Pronto Soccorso (un accesso)	270	[56]
Ricoveri (costo pieno medio generale di una giornata di degenza) <sup>e</sup>	792	[57]
Assenze per malattia (costo di una giornata) <sup>f</sup>	178	[58]

<sup>a</sup> Dato il regime di capitazione vigente in Italia, il costo marginale di una visita presso il medico di medicina generale (MMG) è nullo. Si è ritenuto tuttavia opportuno attribuire comunque un valore economico a tale risorsa tramite un costo-opportunità, adottando per questo un dato italiano pubblicato.

<sup>b</sup> Tariffa Unica Convenzionale (TUC) per un ricovero in *day hospital*, con DRG 246 (Artropatie non specifiche); si è fatto riferimento a questo DRG in quanto rappresentativo del tipo di diagnosi di gran lunga più numeroso [37]. Si è utilizzata la TUC in quanto, avendo corso nelle compensazioni interregionali della mobilità sanitaria, è l'unica a essere riconosciuta in tutto il Paese. Il valore tariffario è inteso come "proxy" del costo effettivo della prestazione.

<sup>c</sup> Il prezzo al pubblico (e non il ricavo industria) è il valore corretto da adottare quando la prospettiva dell'analisi è quella della società. La marcata differenza di costo tra oppioidi forti e FANS può essere ricondotta a tre fattori determinanti: 1) la presenza sul mercato italiano di numerosi FANS generici, 2) l'utilizzo dei FANS anche senza prescrizione e la conseguente impossibilità di stimare questo mercato, 3) l'utilizzo degli oppioidi forti ad alti dosaggi nel trattamento dei pazienti terminali.

<sup>d</sup> Tariffa ambulatoriale. Nomenclatore Tariffario 2103, codice 99.92 (Altra agopuntura).

<sup>e</sup> Dovendosi valorizzare una giornata (da moltiplicare poi per il numero stimato dei giorni di degenza, al fine di ottenere il costo di un ricovero) su un insieme molto eterogeneo di diagnosi, si è adottato il costo pieno – cioè quello effettivo per la società – calcolato come media generale sulla totalità dei reparti di ricovero in Italia.

<sup>f</sup> Redditi di lavoro per unità di lavoro dipendente/die (vedi il paragrafo **La stima dei costi indiretti**).

alla totalità di tali pazienti, trattati e non trattati) è stato stimato, a livello di singola risorsa, moltiplicando il numero medio di unità consumate per il rispettivo costo unitario e ponderando con la relativa frequenza dei pazienti.

*La stima della base epidemiologica per un costo complessivo del dolore cronico in Italia*

Per un possibile approccio a questa stima si può partire dal dato di prevalenza pubblicato da Fanelli et al. [14]: 21,7%, corrispondente a circa 13 milioni di pazienti – un dato, per inciso, non troppo lontano dalla stima percentuale per l'Italia (26%) di Breivik et al. [4] citata più sopra. Ora, se si tiene presente che in Italia la durata dell'esperienza del dolore nella vita del paziente che ne è portatore si può considerare in media di una quindicina d'anni; dei quali, nei primi cinque il paziente non comporta praticamente costi per la sanità pubblica (o perché è in grado di convivere col dolore iniziale oppure perché vi provvede da sé in privato) [59]; si può allora concludere – molto approssimativamente, beninteso – che circa un terzo della prevalenza non incide sulla spesa sanitaria pubblica, mentre è ai restanti due terzi che vanno rapportati i costi diretti (e anche, conservativamente, si potrebbero rapportare gli indiretti – come è stato fatto in questo studio). La prevalenza rilevante agli effetti economici sarebbe, in definitiva, di 8-9 milioni di pazienti.

Un riscontro di massima a tale approccio si può avere tenendo presente che da fonte IMS [60] era disponibile il numero dei pazienti *on drug* (cioè coloro che nella media mensile calcolata su tutto l'anno figurano avere ricevuto almeno una prescrizione) rispettivamente nelle tre classi farmacologiche qui considerate. Sommando i tre

dati (sia pure commettendo così un certo errore di sovrastima, trattandosi di classi non esaustive), si ottiene un dato complessivo di 5,6 milioni di pazienti che in Italia assumono farmaci contro il dolore: una base farmacologica plausibilmente indicativa di un dato di prevalenza in prima approssimazione (per difetto, malgrado il suddetto errore di sovrastima, perché non tiene conto né degli altri farmaci usati per lo stesso scopo: paracetamolo, antiepilettici, antidepressivi ecc., né dei portatori di dolore che non assumono farmaci. È peraltro vero che l'errore per difetto sia dovuto anche al fatto che i dati IMS non comprendono i pazienti che consumano esclusivamente nel privato; ma ciò sarebbe irrilevante, nella misura in cui questo riscontro cerchi di individuare una prevalenza che – come nell'approccio proposto – genera costi per la sanità pubblica).

D'altra parte, nello studio di Breivik et al. [4] le frequenze dei pazienti nelle stesse categorie assommano al 72%. Si potrebbe allora assumere che il 28% a complemento possa essere anche per l'Italia una *proxy* di quella proporzione di pazienti che, per quanto non *on drug*, rientrano nell'insieme dei pazienti portatori di dolore e che comunque utilizzano le altre risorse (visite, trattamenti non farmacologici, PS, ricoveri).

Sulla base di questa ipotesi, applicata alla base farmacologica di cui sopra, si può stimare per l'Italia una prevalenza complessiva di pazienti che consumano risorse sanitarie di circa 8 milioni – un riscontro al nostro approccio basato su Fanelli et al. [14] per una stima, va ripetuto, conservativa. A conclusione di questo paragrafo sulla stima della base epidemiologica, si ritiene di mettere in evidenza alcuni interventi che essa ha comportato:

1) le frequenze percentuali di consumo nelle tre classi di farmaci considerati sono state pro-

porzionalmente ridimensionate rispetto alle frequenze di IMS, in vista della quadratura tra la spesa farmaceutica sui 5,6 milioni di pazienti risultanti da IMS con la spesa ricalcolata sulla prevalenza stimata di 8 milioni di pazienti;

2) le frequenze di utilizzo del PS e dei ricoveri – che nei dati originali di Gustavsson et al. [37] erano sia l'una che l'altra del 100% (facevano cioè riferimento alla totalità dei pazienti portatori di dolore, tenendo peraltro conto che non tutti utilizzavano la risorsa) – sono state ricondotte al 66%, sulla base della proporzione dei due terzi adottata più sopra per la stima di prevalenza in Italia. Si è invece mantenuto il numero di unità pro capite consumate in un anno (meno di una, in particolare, nel PS), ipotizzando conservativamente che neppure nel sottoinsieme degli 8 milioni di pazienti stimati effettivamente a carico del SSN proprio tutti facessero ricorso alle due risorse in questione;

3) per il resto delle risorse sanitarie non si è ritenuto di modificare i dati di utilizzo (numero di unità e frequenza) riportati nella letteratura di riferimento [4, 37]. Tali dati non sono stati modificati neppure nel caso dei costi indiretti; in questo caso *pour cause*, in quanto al di fuori del SSN – anche se poi, conservativamente, quei dati sono stati applicati alla stessa base di prevalenza dei costi diretti (8 milioni di pazienti).

## Risultati

Sulla base delle fonti specificate nei precedenti paragrafi, rispettivamente per l'utilizzo delle risorse e per i rispettivi costi unitari, si è tentato di stimare il costo sociale medio annuo del dolore cronico in un paziente che ne è portatore, in Italia: €4.556 (Tabella III). Su tale importo, la compo-

nente che va a carico del SSN, cioè i costi diretti (€1.400), risulta incidere per quasi un terzo (31%). Tra tali costi, quelli per visite del MMG e visite/procedure specialistiche ammontano al 28%; mentre a più della metà (51%) arrivano i costi di ricovero in degenza; il costo degli analgesici non è particolarmente rilevante (6%).

Sui costi indiretti del paziente-tipo (€3.156), conseguenza della compromessa capacità lavorativa che il dolore può causare, quelli dovuti alle brevi assenze (congedi) per malattia incidono per quasi un terzo (31%). Mentre i distacchi definitivi dal lavoro generano il massimo importo tra tutte le voci di costo analitiche: €2.179.

Utilizzando il dato di 8 milioni di pazienti proposto più sopra come stima della prevalenza del dolore cronico in Italia, e applicandolo al totale dei costi diretti per paziente (€1.400), si arriva a un onere annuo per il SSN pari a €11,2 miliardi. Che, rapportati alla spesa complessiva effettiva del medesimo (€113,7 miliardi) [61] portano a un dato d'incidenza sulla spesa sanitaria pubblica pari al 9,6%.

Riutilizzando la stessa stima di prevalenza (questa volta conservativamente) anche per i costi indiretti (€3.156), si ottiene un importo complessivo pari a €25,2 miliardi. Dalla somma con l'analogo importo dei costi diretti risulta che la stima del costo sociale del dolore cronico in Italia ammonta a €36,4 miliardi all'anno, corrispondenti al 2,3% del PIL (prodotto interno lordo, €1.565,9 miliardi) [58].

## Discussione e conclusioni

È stata condotta una ricerca in letteratura sull'epidemiologia e sui costi del dolore cronico, tentando di stimare questi ultimi con riferimento all'Italia.

**Tabella III. Stima del costo sociale medio annuo del dolore cronico in un paziente che ne è portatore, in Italia.**

		N/anno pro capite	Freq pz	Costo uni (€)	Costo/pz/anno (€)		
Visite mediche (MMG)		2	14%	19,3	5		
		11	60%	19,3	127		
		20	11%	19,3	42		
<i>Totale</i>					174		
Procedure specialistiche (DH)		4	29%	191,5	222		
<b>Totale</b>					396	28%	
		Conf/anno pro capite	Freq pz	Costo conf (€)	Costo/pz/anno (€)		
Farmaci	FANS	12,2	62%	6,6	50		
	oppioidi deboli	24,4	7%	5,8	10		
	oppioidi forti	33,8	3%	24,9	25		
<b>Totale</b>					85	6%	
		N/anno pro capite	Freq pz	Costo uni (€)	Costo/pz/anno (€)		
Trattamenti non farmacologici							
	massaggi	6	34%	50	102		
	fisioterapia	6	15%	50	45		
	agopuntura	6	7%	8,5	4		
<b>Totale</b>					151	11%	
		N/anno pro capite	Freq pz	Costo uni (€)	Costo/pz/anno (€)		
Pronto Soccorso		0,2	66%	270	36	3%	
		GG/anno pro capite	Freq pz	Costo uni (€)	Costo/pz/anno (€)		
Ricoveri		1,4	66%	792	732	52%	
<b>TOTALE COSTI DIRETTI</b>					1.400	100%	31%
		GG/anno pro capite	Freq pz	Costo uni (€)	Costo/pz/anno (€)		
Congedi per malattia <sup>a</sup>		15,6	44%	178	977	31%	
		N/anno pro capite	Freq pz	Costo uni (€)	Costo/pz/anno (€)		
Prepensionamenti <sup>b</sup>		1	17%	178	2.179	69%	
<b>TOTALE COSTI INDIRETTI</b>					3.156	100%	69%
<b>TOTALE COSTI</b>					4.556		100%

Conf, confezione; DH, day hospital; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; GG, giorni; MMG, medico di medicina generale; pz, paziente; uni, unitario.

<sup>a</sup> Assenza dal lavoro quando l'assenza è inferiore al periodo frizionale (3 mesi), considerando un'elasticità tra tempo di lavoro e produttività di 0,8.

<sup>b</sup> Assenza dal lavoro quando l'assenza è superiore al periodo frizionale (3 mesi), considerando un'elasticità tra tempo di lavoro e produttività di 0,8 e una durata dell'assenza pari a 90 giorni.

A questo proposito, la qualità (nel senso di specificità) dei dati che sono stati impiegati è varia. Per quanto riguarda l'utilizzo delle risorse, essa è più elevata quando si è potuto ricorrere ai dati di Breivik et al. [4] relativamente al sottocampione italiano del suo studio internazionale e a quelli di IMS; lo è meno quando – della stessa pubblicazione – si sono dovute utilizzare le medie calcolate sull'intero campione europeo; e non si possono considerare più che delle *proxy* i dati ripresi da Gustavsson et al. [37], che riguardano strettamente la realtà svedese. I dati dei costi unitari, invece, sono tutti specifici della realtà italiana, sia pure su diverse basi statistiche. (A tale realtà fanno pure capo i riferimenti utilizzati in materia di prevalenza: Fanelli et al. [14] e la *expert opinion*).

È risultato che i costi indiretti del dolore dovuti alle perdite di produttività, per quanto stimati col prudenziale metodo del costo frizionale e applicati a una base epidemiologica in questo caso conservativa, sono comunque risultati più del doppio di quelli diretti; peraltro, si tratta di un tipo di sproporzione che, in maggiore o minore misura, si riscontra di frequente negli studi sul costo sociale delle malattie croniche.

Nel complesso, si può affermare che i dati di costo del dolore presentati in questo studio sono da ritenere sottostimati, quantomeno perché non sono stati tenuti in considerazione i costi sanitari sostenuti nel privato né quelli riferibili alla *informal care*; e anche perché la base epidemiologica appare conservativa almeno nella stima dei costi indiretti.

D'altra parte, c'è ancora da osservare che, in generale, nelle stime di costo del dolore permane la difficoltà di fondo di separare (in particolare con i costi diretti, per via dell'uso congiunto di risorse sanitarie) quelli che sarebbero i costi strettamen-

te attribuibili al dolore in sé da quelli che gli sono indirettamente correlati, facendo anch'essi capo alla malattia che lo genera. Per quanto siano possibili degli affinamenti, tale difficoltà non appare completamente superabile, dando allora luogo a stime tendenzialmente in eccesso. In ogni caso, di fronte a ogni studio in questa materia può nascere – nonostante le dichiarazioni metodologiche – il dubbio su quale effettivamente sia il grado di specificità (rispetto al costo del dolore *stricto sensu*) che ci si può aspettare nei risultati riportati.

Un confronto di massima dei risultati di questo studio si può fare con quelli dello studio di Gustavsson [37], dove i costi indiretti del dolore sono pari al 59% di tutto il suo costo sociale (una proporzione di quasi dieci punti inferiore all'analoga da noi stimata per l'Italia) e dove questo stesso costo ammonta a circa un decimo del PIL svedese [contro la nostra stima del 2,4%; la differenza può certamente essere attribuita anche al fatto che l'obiettivo di quello studio era la stima dell'intero costo dei pazienti aventi diagnosi correlate al dolore cronico].

D'altra parte, uno studio di recente pubblicazione [62] condotto negli Stati Uniti riporta che il costo sociale del dolore è risultato superiore a quello delle malattie cardiovascolari, come pure a quello del cancro e del diabete. Nostri calcoli approssimativi (basati su statistiche OCSE [63, 64] e su dati della pubblicazione appena citata [62]) portano a valutare (sempre negli Stati Uniti) un'incidenza dei costi sanitari del dolore sulla spesa sanitaria pubblica pari a circa il 22% e su quella sanitaria totale (un riferimento, considerata la composizione della spesa sanitaria in quel Paese, forse più appropriato per un confronto con l'Italia) di circa l'11%; mentre l'incidenza di tutto il costo sociale del dolore sul

reddito nazionale lordo (come *proxy* del PIL) si aggira sul 4%. Al di là dei loro limiti di confrontabilità, si tratta di indicatori che appaiono accostabili agli analoghi risultanti dal nostro studio. Dal quale si possono trarre alcune conclusioni. Innanzitutto, la conferma che il dolore cronico presenta un'epidemiologia estesa e dei costi, sia sanitari che sociali, elevati. Il tentativo, compiuto in questo studio, di arrivare a una stima di tali costi per quanto ri-

guarda l'Italia, poggia ancora su troppe ipotesi, approssimazioni e carenze di dati nazionali. Sembrerebbe allora opportuno avviare delle ricerche *ad hoc*, a partire dall'utilizzo delle risorse sanitarie in questo campo secondo l'effettiva prassi clinica italiana. In tali ricerche si dovrebbe anche cercare di isolare il più possibile la componente marginale, specifica, del dolore cronico rispetto alla totalità dei costi propri del paziente che ne è portatore.

## Bibliografia

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Description of chronic pain symptoms and definitions of pain terms. Second edition. IASP Task Force on Taxonomy. Seattle: IASP Press, 1994.
2. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva, 1986.
3. Ministero della Salute. Il dolore cronico in medicina generale, 2010.
4. Breivik H, Collet B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333.
5. Rothman KJ. Modern epidemiology. Boston/Toronto: Little, Brown and Company Eds, 1986.
6. Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:39-47.
7. Ohayon MM. Specific characteristics of the pain/depression association in the general population. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(12):5-9.
8. Ohayon MM. Relationship between chronic painful physical condition and insomnia. *J Psychiatr Res*. 2005;39:151-9.
9. Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, et al. Comorbid painful physical symptoms and depression: prevalence, workloss, and help keeping. *J Affect Disord*. 2006; 92:185-93.
10. Reid KJ, Harker J, Bala MM, et al. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(2):449-62.
11. European Commission. Health in the European Union. Special Eurobarometer 272/e/Wave 66.2 – TNS Opinion & Social. 2007.
12. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39:448-53.
13. van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):13-8.
14. Fanelli G, Gensini G, Canonico PL, et al. Dolore in Italia. Analisi della situazione. Proposte operative. *Recenti Progressi in Medicina* 2012;103(4):133-41.

15. Johannes CB, Le TK, Zhou X, et al. The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an Internet-based survey. *J Pain*. 2010;11(11):1230-9.
16. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*. 2007;18:1437-49.
17. Bonica JJ. Treatment of cancer pain: current status and future needs. In: F FHLDR (eds). *Advances in Pain Research and Therapy*. New York, NY; Raven Press, 1985:589-616.
18. Hearn JHI. Cancer pain epidemiology: a systematic review. In: Bruera E, Portenoy RK (eds). *Cancer Pain*. Cambridge: Cambridge University Press, 2003:19-37.
19. Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M, et al. The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest*. 2005;23:182-90.
20. Leboeuf-Yde C, Lauritsen JM. The prevalence of low back pain in the literature. A structured review of 26 Nordic studies from 1954 to 1993. *Spine*. 1995;20:2112-8.
21. Walker BF. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord*. 2000;13:205-17.
22. Ickowicz F, Ferrel B, Casarett D, et al. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(6):S205-24.
23. Visentin M, Zanolin E, Trentin L, et al. Prevalence and treatment of pain in adults admitted to Italian hospitals. *Eur J Pain*. 2005; 9(1):61-7.
24. Gianni W, Madaio RA, Di Ciocco L, et al. Prevalence of pain in elderly hospitalized patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;51(3):273-6.
25. Fabbian F, De Giorgi A, Pala M, et al. Pain prevalence and management in an internal medicine setting in Italy. *Pain Res Treat*. 2014; 2014:628284.
26. [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_dossier/doss229.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss229.htm). (Accesso del 18 aprile 2014).
27. Katon W, Sullivan M, Walker E. Medical symptoms without identified pathology: relationship to psychiatric disorders, childhood and adult trauma, and personality traits. *Ann Intern Med*. 2001;134:917-25.
28. Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, et al. An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain*. 1988;32:173-83.
29. Magni G, Marchetti M, Moreschi C, et al. Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the National Health and Nutrition Examination. I: epidemiologic follow-up study. *Pain*. 1993;53:163-8.
30. Currie S, Wang J. Chronic back pain and major depression in the general Canadian population. *Pain*. 2004;107:56-60.
31. Bair MJ, Robison RL, Katon W, et al. Depression and pain morbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 2003;163(20):2433-45.
32. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, et al. Persistent pain and wellbeing: a World Health Organization study in primary care. *J Am Med Assoc*. 1998;280:147-51.
33. McDermott AM, Tolle TR, Rowbotham DJ, et al. The burden of neuropathic pain: results from a cross sectional survey. *Eur J Pain*. 2006;10:127-35.
34. Tölle T, Xu X, Sadosky AB. Painful diabetic neuropathy: a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *J Diabetes Complications*. 2006;20:26-33.

35. van Seventer R, Sadosky A, Lucero M, et al. A cross sectional survey of health state impairment and treatment patterns in patients with postherpetic neuralgia. *Age Ageing*. 2006;35:132-7.
36. Pain Proposal: Improving the current and future management of chronic pain. A European Consensus Report. 2010. Disponibile sul sito: [http://www.efic.org/userfiles/file/pain\\_proposal.pdf](http://www.efic.org/userfiles/file/pain_proposal.pdf). (accesso del 29/07/2014).
37. Gustavsson A, Bjorkman J, Ljungcrantz C, et al. Socio economic burden of patients with a diagnosis related to chronic pain – Register data of 840,000 Swedish patients. *Eur J Pain*. 2011;16:289-99.
38. Harker J, Reid KJ, Bekkering GE, et al. Epidemiology of chronic pain in Denmark and Sweden. *Pain Res Treat*. 2012;2012:371248.
39. The painful truth: State of pain management in Europe. Sponsored by Boston Scientific, 2013. Disponibile sul sito: [http://www.asplazio.it/newsletter/files/2013-05\\_7feb2013/painful\\_truth.pdf](http://www.asplazio.it/newsletter/files/2013-05_7feb2013/painful_truth.pdf). (accesso del 29/07/2014).
40. Wally T, Haycox A, Boland A (eds). *Pharmacoeconomics*. London: Churchill Livingstone, 2004: 203.
41. Koopmanschap MA, van Exel JNA, van der Berg B, Brouwer WBF. An overview of methods and applications to value informal care in economic evaluations of healthcare. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(4):269-80.
42. Weisbrod BA. The valuation of human capital. *J Polit Econ*. 1961;69:425-36.
43. Weinstein MG, Siegel JE, Garber AM, et al. Productivity costs, time costs and health related quality of life: a response to the Erasmus group. *Health Econ*. 1997;6:505-10.
44. Pritchard C, Sculpher M. *Productivity costs: principles and practice in economic evaluation*. London: Office of Health Economics, 2000:97.
45. Drummond MF. Cost-of-illness studies: a major headache? *Pharmacoeconomics*. 1992;2(1):1-4.
46. Koopmanschap MA, Rutten FFH. Indirect costs in economic studies: confronting the confusion. *Pharmacoeconomics*. 1993;4(6):446-54.
47. Koopmanschap MA, Rutten FFH, van Ineveld BM, van Roijen L. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *J Health Econ*. 1995;14:171-89.
48. Johannesson M, Karlsson G. The friction cost method: a comment. *J Health Econ*. 1997;6, 249-55.
49. Liljas B. How to calculate indirect costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*. 1998;13 (1 Part 1):1-7.
50. Koopmanschap MA, Rutten FFH, van Ineveld BM, van Roijen L. Replay to Johannesson's and Karlsson's comment. *J Health Econ*. 1997;16:257-9.
51. Brouwer WBF, Koopmanschap MA. How to calculate indirect costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*. 1998;13(5 Part1):563-6.
52. Lucioni C, Mazzi S, Neeser K. Analisi di costo-efficacia della terapia combinata con pioglitazone nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in Italia. *Pharmacoeconomics-Italian Research Articles*. 2004;6(2):81-93.
53. Conferenza delle Regioni e delle Province autonome. Accordo interregionale per la compensazione della mobilità sanitaria. Versione in vigore per l'anno 2012. Roma, 16 maggio 2013.
54. IMS. *Statistiche di mercato*, 2014.
55. Ministero della Salute. Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. Decreto 18 ottobre 2012.

56. Ministero della Salute. Progetto Mattoni SSN. Pronto Soccorso e Sistema 118. "Proposta metodologica per la valutazione dei costi dell'emergenza". Roma, 2007.
57. Ministero dell'Economia e Finanze. Libro verde sulla Spesa Pubblica. Roma, settembre 2007.
58. ISTAT. Annuario statistico italiano 2013.
59. *Expert opinion*.
60. Rielaborazione di dati IMS.
61. Ministero dell'Economia e delle Finanze. Relazione generale sulla situazione economica del Paese, 2012. Disponibile sul sito: [http://www.mef.gov.it/doc-finanza-pubblica/rgse/2012/documenti/RGE\\_2012\\_-\\_on\\_line\\_PROTETTO.pdf](http://www.mef.gov.it/doc-finanza-pubblica/rgse/2012/documenti/RGE_2012_-_on_line_PROTETTO.pdf). (accesso del 29/07/2014).
62. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain*. 2012;13(8):715-24.
63. OECD Health Statistics 2013.
64. OECD Factbook 2013.



## CAPITOLO 4

# Il ruolo di AIFA: monitoraggio e appropriatezza prescrittiva della terapia del dolore

**Giovanni Tafuri, Paolo D. Siviero, Luca Pani**  
*Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*

## Introduzione

Alla luce dell'articolo 1, comma 2, della Legge n. 38/2010, che garantisce tra i livelli essenziali di assistenza l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore, i farmaci antidolorifici rappresentano strumenti terapeutici fondamentali per garantire il diritto alla tutela della salute dei pazienti affetti da dolore cronico e dei malati "terminali", inserendosi a pieno titolo nel più ampio contesto dei trattamenti diagnostici, terapeutici e assistenziali destinati a queste particolari categorie di malati. In considerazione dell'impatto negativo che il dolore produce sulla qualità della vita del malato, oltre che sul decorso stesso della malattia di base, la Legge n. 38/2010 promuove la cultura della lotta contro il dolore come parte integrante di un'effettiva e piena tutela della dignità umana. In questa prospettiva, con specifico riferimento ai trattamenti farmacologici, sono da collocare le norme che dispongono l'introduzione di una semplificazione delle procedure di accesso ai medicinali impiegati per la terapia del dolore e in particolare per gli analgesici oppiacei, la previsione di campagne informative dirette a superare il pregiudizio riguardante l'utilizzazione dei farmaci per il trattamento del dolore e la previsione di un monitoraggio sull'andamento della prescrizione e utilizzazione di questi farmaci e specialmente degli analgesici oppiacei, impiegati nel trattamento di malattie neoplastiche, croniche e degenerative.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha attuato, attraverso vari strumenti, un'azione di raccomandazione e d'indirizzo, volta a promuovere un appropriato utilizzo dei farmaci impiegati nella cura del dolore. In particolare, su oppiacei deboli, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

e COXIB, l'AIFA ha utilizzato strumenti regolatori (Note AIFA) volti a garantire un uso appropriato di questi medicinali sulla base della migliore evidenza scientifica disponibile. Inoltre, attraverso il rapporto dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OSMED), AIFA pubblica regolarmente i dati sulla spesa sanitaria e sul consumo dei farmaci utilizzati nella terapia del dolore.

## Le Note AIFA

Le Note AIFA [1] rappresentano un importante strumento regolatorio per indirizzare l'attività prescrittiva dei medici sulla base delle migliori prove di efficacia presenti in letteratura e favorire così un uso appropriato dei medicinali. Ogni Nota è composta di una parte che riporta le condizioni per la prescrivibilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dei diversi farmaci coinvolti. A ciò si aggiunge una sezione che riporta le evidenze scientifiche disponibili alla base di ciascuna Nota. Le Note AIFA sono fondamentali ai fini di una prescrizione farmacologica il più possibile conforme alle indicazioni cliniche per le quali il farmaco si è dimostrato efficace e alle sue indicazioni d'uso (dose e durata del trattamento). Nate inizialmente come strumento di governo della spesa farmaceutica, sono divenute progressivamente un mezzo per assicurare l'appropriatezza d'impiego dei medicinali.

## Le Note AIFA relative a farmaci per la terapia del dolore

Alcune delle Note AIFA sono applicate a farmaci specificatamente utilizzati nel trattamento

del dolore. La revisione periodica delle Note rende tale strumento più rispondente alle nuove evidenze scientifiche e, soprattutto, flessibile alle necessità della pratica medica quotidiana sul territorio nazionale.

- La **Nota 4** si riferisce a gabapentin, pregabalin e duloxetina nel trattamento del dolore neuropatico. In particolare, la Nota ne limita la prescrivibilità a carico del SSN con riferimento ai pazienti affetti da dolore grave e persistente dovuto alle seguenti patologie documentate dal quadro clinico e/o strumentale: nevralgia post-erpetica correlabile clinicamente e topograficamente a infezione da herpes zoster; neuropatia associata a malattia neoplastica; dolore post-ictus o da lesione midollare; neuropatia diabetica; polineuropatie, multineuropatie, mononeuropatie dolorose, limitatamente ai pazienti nei quali l'impiego degli antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina) e di carbamazepina sia controindicato o inefficace (limitatamente a gabapentin e pregabalin).

- La **Nota 66**, aggiornata nell'agosto 2012, limita la prescrizione dei FANS a carico del SSN a specifiche condizioni patologiche, ovvero artropatie su base connettivica, osteoartrosi in fase algica o infiammatoria, dolore neoplastico, attacco acuto di gotta. Per quanto concerne in particolare nimesulide, il suo utilizzo si deve prefigurare come trattamento di breve durata del dolore acuto.

La Nota nasce dalle frequenti segnalazioni emerse dalla letteratura scientifica sull'utilizzo di questi farmaci e sul discusso equilibrio rischio-beneficio. Un riesame di nimesulide da parte del CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA),

in seguito a una serie di pubblicazioni riguardanti casi di insufficienza epatica fulminante, ha concluso che i benefici delle formulazioni sistemiche di nimesulide sono ancora superiori ai rischi, purché l'uso sia circoscritto alle condizioni in acuto e che nimesulide per uso sistemico non sia più impiegata nel trattamento dell'osteoartrosi dolorosa, una condizione cronica che accresce il rischio di assunzione del farmaco a lungo termine [2].

- La **Nota 90** tratta, invece, una problematica di grande interesse nell'ambito della terapia del dolore cronico, ovvero la stipsi indotta da oppiacei. L'uso degli oppiacei nel trattamento del dolore moderato-severo è infatti limitato dall'insorgenza di costipazione, effetto secondario sfavorevole del trattamento con questa classe di farmaci. In particolare, la Nota 90 si riferisce a metilnaltrexone, antagonista dei recettori  $\mu$  per gli oppioidi, in grado di ridurre l'effetto costipante degli oppiacei senza interferire a livello del sistema nervoso centrale, grazie alla limitata capacità di penetrazione della barriera ematoencefalica. La prescrizione a carico del SSN è limitata a costipazione indotta da oppiacei in soggetti con malattia in stato terminale che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche: i) terapia continuativa con oppiacei della durata di almeno 2 settimane; ii) resistenza al trattamento con lassativi ad azione osmotica per più di 3 giorni.

## Le Note Informative Importanti di AIFA

Le Note Informative Importanti di AIFA [3] sono strumenti volti a fornire informazioni utili per

un tempestivo aggiornamento degli operatori sanitari in merito a nuove conoscenze sull'uso dei farmaci, con particolare riguardo a problematiche di farmacovigilanza.

Generalmente tali comunicazioni assumono la veste della *Dear Doctor Letter*, di una lettera cioè indirizzata direttamente al medico prescrittore (normalmente recapitata ai medici per via postale). Quando la problematica assume un carattere di maggiore generalità, riguardante ad esempio una categoria di farmaci, le *Dear Doctor Letters* sono in genere accompagnate da altro materiale informativo (es. liste di possibili domande e risposte) utile anche per lettori non specialisti.

Le informazioni possono riguardare modifiche di alcuni aspetti prescrittivi, nuove conoscenze su possibili effetti collaterali, raccomandazioni che si riferiscono al corretto uso di specifiche categorie di farmaci, particolari precauzioni d'uso, la raccomandazione di porre attenzione alla possibile insorgenza di reazioni avverse e così via.

Nel corso degli anni AIFA ha diramato diverse Note Informative Importanti concernenti farmaci utilizzati nel trattamento del dolore cronico, fornendo indicazioni su specifici rischi e raccomandando particolare attenzione nel loro utilizzo, con un particolare focus sull'appropriatezza.

Nel 2008, in seguito a quanto emerso da un'approfondita analisi dei dati contenuti nel database dei medici di medicina generale inglese (*General Practice Research Database*, GPRD), relativi a circa 3 milioni di pazienti, è risultato che un rilevante numero di pazienti con valori di pressione arteriosa sistolica maggiore di 150 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica maggiore di 90 mmHg erano stati

messi in terapia con etoricoxib. Nella Nota diffusa nel settembre 2008, AIFA raccomandava di porre particolare attenzione affinché etoricoxib non venisse utilizzato in pazienti ipertesi, la cui pressione arteriosa fosse stabilmente elevata con valori superiori a 140/90 mmHg e non adeguatamente controllata. Inoltre, in tutti i pazienti che iniziano una terapia con etoricoxib, in ogni caso, la pressione arteriosa deve essere monitorata per le prime 2 settimane dopo l'inizio del trattamento, e quindi essere misurata periodicamente.

Nel luglio 2013, AIFA ha diramato una specifica Nota Informativa Importante su diclofenac, a seguito di una revisione a livello europeo della sicurezza cardiovascolare del farmaco e in accordo con EMA. La Nota Informativa Importante riporta che, nonostante i benefici derivanti dall'uso di diclofenac siano ancora superiori ai rischi, i dati al momento disponibili indicano un aumento del rischio di trombosi arteriosa associato all'uso di diclofenac, simile a quello degli inibitori selettivi della COX-2. Vengono riportate le nuove controindicazioni di diclofenac, ossia in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia accertata [classe *New York Heart Association* (NYHA) II-IV], cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica, malattie cerebrovascolari; si precisa anche che il trattamento con diclofenac deve essere iniziato solo dopo un'attenta valutazione dei pazienti per i fattori di rischio di eventi cardiovascolari (quali ad esempio ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta). L'Informativa evidenzia inoltre come, in tutti i pazienti in cui si decida di impostare un trattamento con diclofenac, tale farmaco debba essere usato nella dose minima efficace e per

la durata di trattamento più breve possibile necessaria a controllare i sintomi.

Lo scorso 16 giugno 2014, in accordo con EMA, AIFA ha diramato una nota di richiamo sul potenziale pericolo per la vita da esposizione accidentale a fentanil per via transdermica (cerotti transdermici). La segnalazione emerge dai continui casi di esposizione accidentale a fentanil per via transdermica in soggetti non utilizzatori del cerotto, specialmente nei bambini. AIFA ricorda pertanto agli operatori sanitari quanto sia importante, al fine di prevenire il potenziale pericolo per la vita a seguito di esposizione accidentale a fentanil, fornire informazioni chiare ai pazienti e a chi si prende cura di loro (caregiver) sul rischio di trasferimento o ingestione accidentale del cerotto e sulla necessità di smaltire i cerotti in modo appropriato.

## Recenti azioni regolatorie in materia di dolore

AIFA riveste un ruolo importante nel controllo dei farmaci impiegati nel trattamento del dolore e nella diffusione di documenti di indirizzo, informazioni e raccomandazioni sul loro corretto utilizzo. Nel corso degli anni sono numerose le prese di posizione dell'Agenzia, spesso a recepimento di quanto raccomandato a livello europeo e internazionale. Ad esempio, nel luglio 2013 AIFA ha disposto il divieto di medicinali a base di codeina per il trattamento del dolore nei bambini minori di 12 anni [4] in seguito alla posizione finale del Gruppo di Coordinamento per il mutuo riconoscimento e le procedure decentrate, che ha approvato all'unanimità la raccomandazione

del Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) dell'EMA sui medicinali antidolorifici contenenti codeina. È stato inoltre disposto che le informazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nel foglio illustrativo riportino l'avvertenza che i bambini con condizioni associate a problemi respiratori non devono usare codeina. Il rischio di eventi avversi con codeina può valere anche per gli adulti, pertanto la codeina non deve essere somministrata in persone note per essere "metabolizzatori ultra-rapidi" né nelle donne durante l'allattamento. Inoltre, nel giugno 2014 il PRAC ha iniziato una revisione per valutare il rischio cardiovascolare dei medicinali contenenti ibuprofene per uso sistemico ad alte dosi (2400 mg al giorno) assunto regolarmente per lunghi periodi [5]. Infatti, i risultati di una metanalisi hanno suggerito che il rischio cardiovascolare con diclofenac e ibuprofene ad alte dosi (2400 mg) potrebbe essere simile al rischio noto con gli inibitori della ciclossigenasi-2 [6].

## Dati di spesa e consumo dei farmaci per la terapia del dolore in Italia

Una lunga serie d'interventi legislativi ha avuto come obiettivo quello di semplificare la prescrivibilità e quindi migliorare l'accesso alla terapia del dolore, in particolare ai farmaci oppioidi (Legge 39/1999, Legge 12/2001, DM 4 aprile 2003, Legge 49/2006, DM 18 aprile 2007, Legge 38/2010). Infatti, dai dati resi disponibili dall'ultimo rapporto OSMED [7] si evince che in Italia l'andamento dei consumi è in crescita sia con

riferimento agli oppioidi deboli che agli oppioidi forti (Tabella I). In particolare, nel 2013 è stata registrata una variazione rispetto all'anno precedente di +1,5% per gli oppioidi maggiori e di +7,8% per gli oppioidi minori e in associazione. Per i farmaci per il dolore neuropatico si

assiste ugualmente a un andamento in crescita con un incremento 2013-2012 pari al 6,2%. In generale si osserva, a partire dal 2010, un notevole incremento nell'uso di farmaci per il dolore, probabilmente effetto dell'introduzione della Legge 38/2010 (Figura 1). L'anda-

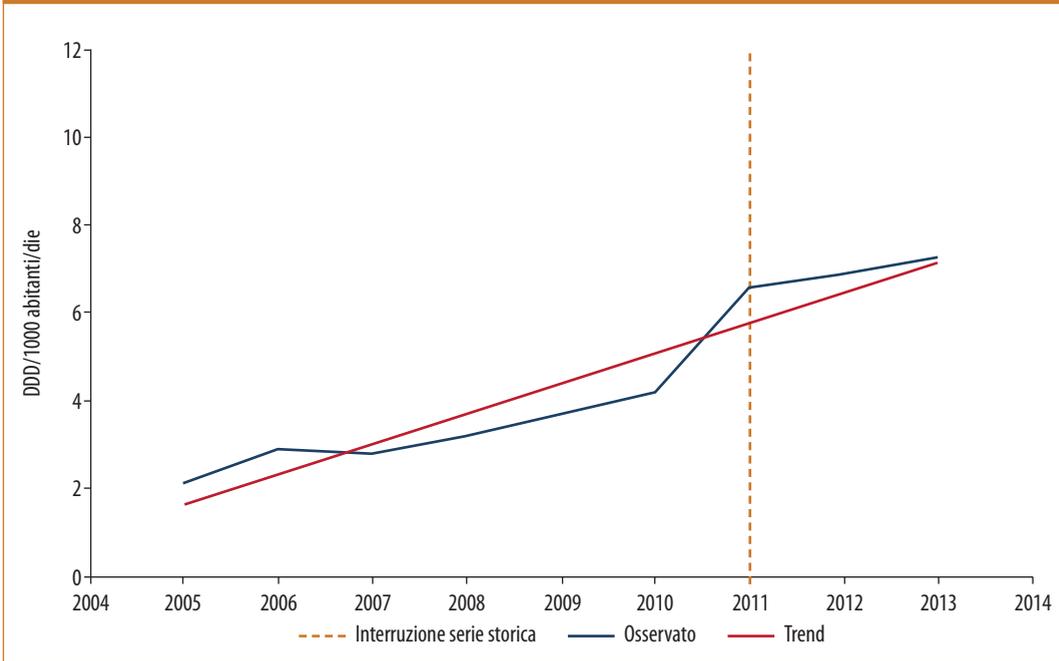
**Tabella I. Farmaci per il dolore, consumo (DDD/1000 abitanti/die) per categoria terapeutica e per sostanza: andamento temporale 2005-2013\* e confronto 2013-2012. DDD, defined daily dose.**

Sottogruppi e sostanze	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Δ% 13-12
Farmaci per il dolore neuropatico <sup>o</sup>	1,0	1,5	1,0	1,0	1,3	1,4	1,8	1,9	2,0	6,2
Oppioidi maggiori	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,9	2,2	2,2	2,2	1,5
Oppioidi minori/oppioidi in associazione	0,6	0,8	1,1	1,5	1,7	1,9	2,6	2,8	3,0	7,8
<b>Farmaci per il dolore</b>	<b>2,1</b>	<b>2,9</b>	<b>2,8</b>	<b>3,2</b>	<b>3,7</b>	<b>4,2</b>	<b>6,6</b>	<b>6,9</b>	<b>7,3</b>	<b>5,3</b>
Allegato_III_bis	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,9	4,1	4,3	6,5
Pregabalin	0,1	0,9	0,6	0,7	0,9	1,1	1,4	1,5	1,6	7,6
Fentanil	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,8	0,8	0,8	6,9
Codeina+paracetamolo	0,1	0,2	0,3	0,6	0,8	0,9	1,3	1,5	1,6	9,4
Tramadolo	0,4	0,6	0,7	0,8	0,8	0,8	0,9	0,8	0,8	-2,8
Gabapentin	0,9	0,6	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	1,6
Oxicodone	<0,05	<0,05	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	-8,4
Oxicodone, combinazioni	<0,05	<0,05	<0,05	0,1	0,2	0,2	0,3	0,4	0,5	23,5
Buprenorfina	<0,05	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,8	0,6	0,5	-18,6
Idromorfone	-	-	<0,05	<0,05	<0,05	0,1	0,1	0,1	0,1	-6,3
Tapentadol	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	58,9
Morfina solfato	0,10	0,10	0,10	0,10	-	-	0,42	0,41	0,46	10,9
Pentazocina	-	-	-	-	-	-	0,00	0,00	0,00	-16,9
Morfina e antispastici	-	-	-	-	-	-	0,0	0,0	0,0	-14,4
Tramadolo, associazioni	-	-	-	-	-	-	0,0	0,1	0,1	8,7
Petidina	-	-	-	-	-	-	0,02	0,02	0,02	2,5

\* I dati delle categorie a partire dal 2011 si riferiscono sia all'erogazione in regime di assistenza convenzionata sia all'acquisto dei medicinali da parte delle strutture pubbliche; pertanto, tali dati non sono confrontabili con quelli relativi agli anni precedenti.

<sup>o</sup> Include la prescrizione di pregabalin e gabapentin per tutte le indicazioni autorizzate.

Fonte: *L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto OSMED Anno 2013.*

**Figura 1. Farmaci per il dolore, andamento temporale del consumo nel periodo 2005-2013\*. DDD, defined daily dose.**

\* I dati delle categorie a partire dal 2011 si riferiscono sia all'erogazione in regime di assistenza convenzionata sia all'acquisto dei medicinali da parte delle strutture pubbliche; pertanto, tali dati non sono confrontabili con quelli relativi agli anni precedenti.

Fonte: *L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto OSMED Anno 2013*.

mento dei consumi a livello regionale mostra rilevanti eterogeneità (Tabella II) con un maggiore consumo concentrato nelle regioni del Centro-Nord (Figura 2).

Relativamente alla spesa dell'anno 2013, si registra un incremento della spesa lorda di quasi il 10% rispetto all'anno precedente e un'incidenza dell'acquisto privato pari al 12% (Tabella III). Si fa presente inoltre che nell'ultimo anno si è assistito a un incremento del consumo (espresso in DDD) di farmaci equivalenti nell'ambito della terapia del dolore pari al 109% rispetto al 2012 (Tabella IV).

## Conclusioni

Numerosi interventi legislativi in materia di terapia del dolore hanno modificato il consumo di farmaci per il dolore, e in particolare di oppioidi, in Italia. AIFA resta costantemente impegnata ad assicurare l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci per il dolore mediante l'utilizzo delle Note e delle Note Informative, oltre a monitorarne e analizzarne i dati prescrittivi. Le differenze a livello regionale rappresentano un importante ambito di azione per assicurare un accesso omogeneo nel territorio nazionale.

**Tabella II. Farmaci per il dolore, andamento regionale delle DDD/1000 abitanti/die pesate per i farmaci di classe A-SSN: confronto 2005-2013\*. DDD, defined daily dose.**

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Δ% 13-12
Piemonte	2,3	3,3	3,2	4	4,7	5,4	8,2	8,2	8,8	7,3
Valle d'Aosta	2,3	3,4	3,5	4,2	5	5,6	9,3	8,7	10,3	17,5
Lombardia	2,2	2,9	2,8	3,4	3,9	4,7	7,0	7,4	7,7	4,7
P.A. Bolzano	2,5	3,3	3,1	3,5	3,9	4,3	8,4	8,9	10,0	12,5
P.A. Trento	2,1	2,6	2,6	3,1	3,6	3,9	6,7	7,2	7,6	5,7
Veneto	1,9	2,6	2,6	3	3,5	4,1	7,0	7,6	8,2	8,9
Friuli-Venezia Giulia	2,6	3,5	3,5	4,2	4,8	5,5	8,5	8,8	9,5	8,1
Liguria	2,6	3,8	3,5	4	4,5	5	9,0	9,4	8,6	-9,1
Emilia Romagna	2	2,9	2,9	3,4	4	4,6	9,6	10,4	10,4	0,2
Toscana	2,5	3,2	3,4	3,9	4,1	4,5	8,4	8,4	8,7	3,8
Umbria	1,8	2,5	2,6	3,1	3,6	4,2	6,6	6,5	6,7	3,3
Marche	1,5	2,3	2,5	3,1	3,5	3,9	5,8	6,0	6,6	8,8
Lazio	2,2	2,9	2,8	3,2	3,7	4,1	6,0	6,3	6,8	7,7
Abruzzo	1,9	2,9	2,6	3	3,3	3,8	5,2	5,1	5,5	6,9
Molise	1,6	2,5	2,4	2,9	3,1	3,5	4,6	4,6	4,7	1,8
Campania	1,7	2,3	2,1	2,4	2,6	2,9	3,8	4,2	4,5	8,3
Puglia	1,8	2,7	2,5	3	3,4	3,9	4,8	5,2	5,8	11,2
Basilicata	1,7	2,3	2,2	2,6	3	3,2	4,5	4,7	5,2	10,1
Calabria	1,6	2,3	2,1	2,6	2,7	3,1	4,1	4,4	4,7	8,9
Sicilia	1,8	2,6	2,4	2,8	3,1	3,6	4,8	5,2	5,5	5,2
Sardegna	2,4	3,4	3	3,4	3,9	4,4	6,8	6,4	6,6	3,6
<b>Italia</b>	<b>2,1</b>	<b>2,9</b>	<b>2,8</b>	<b>3,2</b>	<b>3,7</b>	<b>4,2</b>	<b>6,6</b>	<b>6,9</b>	<b>7,3</b>	<b>5,3</b>

\* I dati delle categorie a partire dal 2011 si riferiscono sia all'erogazione in regime di assistenza convenzionata sia all'acquisto dei medicinali da parte delle strutture pubbliche; pertanto, tali dati non sono confrontabili con quelli relativi agli anni precedenti.

Fonte: *L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto OSMED Anno 2013.*

**Figura 2. Farmaci per il dolore, distribuzione in quartili del consumo 2013 (DDD/1000 abitanti/die pesate). DDD, defined daily dose.**



Fonte: L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto OSMED Anno 2013.

**Tabella III. Farmaci per il dolore, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2013. DDD, defined daily dose.**

Sottogruppi e sostanze	Spesa lorda pro capite	Δ % 13-12	DDD/1000 abitanti/die	Δ % 13-12	% spesa privata
Farmaci per il dolore neuropatico	2,4	6,4	2,0	6,2	12,0
Opioidi maggiori	2,2	10,4	2,2	1,5	4,1
Opioidi minori/oppioidi in associazione	1,7	14,6	3,0	7,8	20,7
<b>Farmaci per il dolore</b>	<b>6,2</b>	<b>9,9</b>	<b>7,3</b>	<b>5,3</b>	<b>12,1</b>
Pregabalin	2,1	7,6	1,6	7,6	11,9
Fentanil	1,1	10,6	0,8	6,9	3,2
Oxicodone, combinazioni	0,8	37,8	0,5	23,5	6,1
Codeina, associazioni	0,5	1,6	1,6	9,4	28,5
Tapentadol	0,4	61,5	0,2	58,9	5,6
Tramadolo	0,4	-2,4	0,8	-2,8	12,7
Gabapentin	0,3	-1,0	0,5	1,6	12,0
Oxicodone	0,2	-11,2	0,2	-8,4	5,5
Buprenorfina	0,2	-8,6	0,5	-18,6	3,1
Morfina solfato	0,2	-0,9	0,5	10,9	5,1
Pentazocina	0,0	-18,2	0,0	-16,9	58,8
Morfina e antispastici	0,0	-33,9	0,0	-14,4	36,9

Fonte: *L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto OSMED Anno 2013.*

**Tabella IV. Prescrizione di farmaci equivalenti di farmaci per il dolore nel 2013. DDD, defined daily dose.**

Categorie	Spesa lorda pro capite	%	Δ % 13-12	DDD/1000 abitanti/die	%	Δ % 13-12	Costo medio DDD (€)
Equivalenti	0,7	10,9	57,0	1,8	25,0	109,0	1,0
Unbranded	0,3	4,8	2,3	0,5	6,4	9,9	1,7
Branded	0,4	6,1	170,9	1,4	18,6	203,2	0,8
Coperti da brevetto	5,5	89,1	6,0	5,5	75,0	-9,6	2,8
<b>Farmaci per il dolore</b>	<b>6,2</b>	<b>100,0</b>	<b>9,9</b>	<b>7,3</b>	<b>100,0</b>	<b>5,3</b>	<b>2,3</b>

Fonte: *L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto OSMED Anno 2013.*

## Bibliografia

1. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/note-aifa>.
2. [http://www.ema.europa.eu/ema/medicines/human/referrals/Nimesulide/human\\_referral](http://www.ema.europa.eu/ema/medicines/human/referrals/Nimesulide/human_referral).
3. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/nii>.
4. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/divieto-di-utilizzo-e-ritiro-dei-medicinali-contenenti-co-deina-nei-bambini-al-di-sotto-dei-1>.
5. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/prac-avvia-revisione-dei-medicinali-contenenti-ibuprofene>
6. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769-79.
7. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2013>.

Finito di stampare nel mese di ottobre 2014  
presso GECA Srl  
Via Monferrato 54  
20098 San Giuliano Milanese (MI)



