

Disposizioni per garantire l'accesso alla terapia del dolore: una legge a favore della prevenzione del dolore

Massimo Mammucari¹, Marco Visconti², Enrica Maggiori¹, Sara Bucherelli³, Walter Sacco⁴, Antonio Gatti⁵, Alessandro F. Sabato⁵

1. *Specialista in Farmacologia Clinica, Medico di Assistenza Primaria (RM)*
 2. *Specialista in Neurologia, Medico di Assistenza Primaria – Bagnolo Cremasco (CR)*
 3. *Medico tirocinante (Fi)*
 4. *Medico di Continuità Assistenziale (RM)*
 5. *Policlinico Universitario TorVergata (RM)*
-

La prevenzione primaria consiste nell'attuare interventi e/o comportamenti in grado di evitare e/o ridurre l'insorgenza o lo sviluppo di un evento sfavorevole. Essa mira alla riduzione di fattori di rischio da cui potrebbe derivare un aumento dell'incidenza di una patologia. **La prevenzione secondaria** mira a una diagnosi precoce, per intervenire sulla patologia individuata, con il fine di evitare la progressione e ridurre gli effetti clinici negativi. **La prevenzione terziaria** vuole evitare le complicanze, spesso molto gravi, di una patologia clinica già evidente. Oggi, nei nostri ambulatori, siamo già abituati a prevedere, con un margine di errore relativamente modesto, quale sia il livello di rischio a cui è esposto un soggetto in un arco di tempo a venire. Sappiamo, ad esempio, che in base all'età, al sesso, alla presenza di alcuni fattori di rischio (ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, diabete mellito, ecc.) vi è una stimata probabilità che si verifichi un evento cardio-cerebrovascolare, fatale o meno, nell'arco di un dato periodo. Ancor più, in soggetti che non presentano evidenza di uno o più fattori di rischio, ma hanno familiarità per essi, attuiamo una serie di azioni preventive per ridurre la comparsa. Disponiamo anche di indagini strumentali che ci permettono di individuare minimi livelli di "danno tissutale o d'organo" e sulla base di tali evidenze instauriamo terapie, anche "aggressive", prima ancora che il paziente lamenti la comparsa di sintomi.

È possibile applicare il concetto di prevenzione anche nel campo del dolore?

Se avessimo conoscenza di marker surrogati⁽¹⁾ correlabili alla cronicizzazione del dolore e prova che certe informazioni genetiche correlano con eventi clinici e farmacologici, probabilmente sapremmo selezionare soggetti predisposti al dolore più grave e trattarli con la terapia alla quale ciascuno di essi sarà in grado di rispondere

meglio. Recentemente, in uno studio di **prevenzione primaria**⁽²⁾ si è cercato di individuare i fattori predittivi della lombalgia (low back pain, LBP) osservando 1.230 militari di ambo i sessi per due anni. Gli Autori di questa ricerca suggeriscono che alcuni parametri possono predire la comparsa di LBP. Infatti, da un'analisi di regressione logistica multivariata si evidenzia che il genere femminile, lo stato di servizio attivo, lo stato fisico e mentale sono predittivi di LBP. Questi risultati suggeriscono che occorre un'attenzione multidisciplinare per individuare i fattori di rischio del dolore osteoarticolare e che alcuni di essi potrebbero essere aggrediti con la prevenzione. Tentando questo approccio si è infatti riscontrato che l'esercizio fisico può ridurre l'intensità del dolore nei soggetti affetti da LBP⁽³⁾. Per conclusioni definitive necessitiamo di studi prospettici con ampia casistica.

Tuttavia, occorre sottolineare che talvolta il dolore rappresenta un primo segnale di allarme "utile"⁽⁴⁾, infatti la sua comparsa rappresenta motivo per consultare un medico. Anche il concetto di **prevenzione secondaria o terziaria** potrebbe trovare applicazione nel campo algologico, in particolare nel paziente con dolore di natura oncologica. Infatti, molti processi fisiopatologici, più o meno noti, possono entrare in gioco nella genesi del dolore neoplastico e la loro conoscenza potrebbe permettere di attuare un approccio preventivo. In tali pazienti, anche se con un dolore di base ben controllato per gran parte della giornata con farmaci oppiacei, si possono verificare crisi di dolore a rapida insorgenza di intensità grave e durata limitata, improvvise o in relazione a particolari situazioni: il cosiddetto breakthrough pain oncologico (BTcP)⁽⁵⁾. In un paziente con neoplasia del pancreas (oppure del polmone, del colon, dell'ovaio, della prostata, della regione testa-collo), complicata da presenza di metastasi ossee, non è improbabile la comparsa di dolore cronico e in una

percentuale di questi anche di BTP. In questi casi appare utile attuare una serie di azioni preventive che mirino a limitare la sofferenza con un approccio multidisciplinare (medico, infermiere, caregiver). Si dovrà informare il paziente (e i familiari) per comprendere e segnalare correttamente i primi segni di sofferenza al fine di attivare immediatamente la terapia analgesica più appropriata. Inoltre, si dovrebbe prevedere la comparsa del dolore più grave e rendere disponibili anticipatamente i presidi terapeutici più adeguati. Questa forma di prevenzione ha anche lo scopo di coinvolgere attivamente operatori e familiari nella gestione del dolore del paziente.

Il paziente che ha già sperimentato la comparsa del dolore andrebbe inserito in un programma di **prevenzione terziaria**, proprio al fine di gestire le probabili variazioni individuali del dolore, la variabilità della risposta alle varie terapie analgesiche, la gestione delle terapie adiuvanti e anche la comparsa del BTP. Il malato e il caregiver dovrebbero essere istruiti, con un adeguato "counseling preventivo", a riconoscere precocemente il BTP e a gestire le terapie di soccorso. Oggi, infatti, è possibile effettuare trattamenti personalizzati del dolore di base, con farmaci oppiacei in diverse formulazioni, con schemi che prevedono dosi fisse e orari fissi. Deve essere insegnato al paziente l'uso di oppiacei a rapidissima attività analgesica per ottenere un rapido sollievo dal BTP (non prevedibile), così come si attua il trattamento preventivo con una dose di morfina a immediato rilascio per prevenire il dolore procedurale (prevedibile) o come si attua la prevenzione di nausea e vomito con antiemetici alla prima comparsa dei sintomi. Sotto quest'ottica riteniamo utile che il paziente oncologico riceva un trattamento a base di oppiaceo a rapida azione (ROO) ogni qualvolta vi sia il "rischio" che possa andare incontro a un BTP. Questa attenzione preventiva avrebbe lo scopo di anticipare un'improvvisa e grave sofferenza che certamente comprometterebbe la qualità di vita del malato.

A tal proposito, va sottolineato che la recente Legge 38 del 15 marzo 2010 (Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore) ha facilitato enormemente il compito del medico. Infatti, essa indirizza il SSN verso un'organizzazione ospedale-territorio che garantisce una "**continuità assistenziale**" al malato con dolore tramite "**Reti**" di assistenza Regionali. Tale continuità assistenziale comporta percorsi diagnostici terapeutici condivisi tra ospedale e territorio, percorsi prioritari per il malato con dolore e, dunque, la possibilità di attuare una prevenzione attiva del dolore. Ovviamente il ruolo del medico di assistenza primaria è cruciale per l'individuazione

precoce del paziente a rischio e il suo inserimento nella "rete del dolore" secondo standard prestabiliti.

Quindi, vista sotto l'ottica preventiva, la Legge 38/2010 offre molte opportunità: si è definitivamente sancita la possibilità di prescrivere i più comuni farmaci analgesici oppiacei con la "normale" ricetta, riducendo la prescrizione più burocratica (che resta valida per la morfina in fiale, la buprenorfina per os e il metadone); si ribadisce la multidisciplinarietà dell'approccio al dolore, con l'obbligo di rilevare le caratteristiche del dolore, la tecnica analgesica applicata, la sua evoluzione nel tempo con il risultato ottenuto. Tutto ciò mira alla riduzione del sottotrattamento del dolore, a evitare cure inappropriate e quindi anche a ridurre il rischio di cronicizzazione del dolore stesso. La Legge 38/2010, quindi, induce un cambiamento culturale radicale: farmacologico e gestionale. Sul versante farmacologico si iniziava già a speculare sull'utilità clinica dell'oppiaceo somministrato precocemente per ridurre il rischio di cronicizzazione del dolore. Ciò in quanto i sistemi recettoriali per le endorfine sembrerebbero giocare un ruolo già nelle fasi precoci dell'infiammazione⁽⁶⁾. Dati clinici indicano anche che la somministrazione di un oppiaceo, prima ancora che il danno tissutale si produca, può indurre un minor consumo di oppiacei somministrati dopo la comparsa del danno chirurgico⁽⁷⁾. Sono anche stati segnalati dati a favore dell'uso "preventivo" dell'oppiaceo nel dolore indotto da procedure mediche^(8,9) e tutto ciò induce a riconsiderare il ruolo dell'oppiaceo che per molto tempo – erroneamente – è stato inteso come il mezzo farmacologico destinato al malato terminale. Del resto anche il paracetamolo, considerato per anni come un "atipico" COX inibitore, è stato scoperto capace di interagire con un sottogruppo dei recettori per i cannabinoidi^(10,11). Quindi l'azione dei farmaci analgesici centrali era destinata, con o senza la Legge 38, a una riconsiderazione nell'uso della pratica clinica. A tale riguardo abbiamo voluto indagare se la corrente culturale sollecitata dalla Legge 38/2010 abbia iniziato a produrre cambiamenti nella pratica clinica e abbiamo misurato l'andamento delle prescrizioni di farmaci oppiacei rispetto ai FANS in un gruppo di 187 MMG (**Tabella 1**) con in carico 263.792 assistiti.

Il campione studiato è composto da MMG aderenti al programma MySearch del CoS (Consorzio nazionale di Cooperative di MMG) e i risultati riguardano l'esito di una "query" proposta alla relativa banca dati nel febbraio 2012. In particolare sono state valutate le prescrizioni nell'anno precedente l'entrata in vigore della Legge

Regione	Numero medici
Emilia Romagna	27
Lazio	26
Lombardia	65
Piemonte	1
Sicilia	11
Toscana	57
Totale	187

Tabella 1. Distribuzione geografica dei medici di Assistenza Primaria coinvolti nell'analisi.

38 (15 marzo 2009 - 14 marzo 2010) e quelle relative all'anno successivo alla stessa legge (15 marzo 2010 - 14 marzo 2011). I dati mostrano una riduzione dell'uso dei FANS, e un trend positivo a favore dell'uso degli oppiacei (**Tabella 2**).

Periodo	FANS	Oppiacei
15/03/2009 - 14/03/2010	54.212	10.839
15/03/2010 - 14/03/2011	48.005	11.321

Tabella 2. Numero di pazienti che hanno ricevuto almeno una volta una prescrizione di FANS e di oppiaceo nell'anno precedente e nell'anno successivo alla pubblicazione della Legge 38/2010.

L'andamento negativo dei FANS sembra confermarci anche nel successivo periodo (14 marzo 2011 - 31 dicembre 2011) con 32.718 prescrizioni, mentre nello stesso periodo il ricorso agli oppiacei è stato registrato in 8.051 casi. Ciò indica che negli ultimi mesi il campione di MMG coinvolto ha prescritto un oppiaceo a circa 5 pazienti al mese. Sempre più, quindi, si comincia a considerare seriamente il rischio cardiovascolare di un FANS somministrato per via sistemica e per prolungati periodi di tempo^(12,13) e le controindicazioni gastrointestinali, renali, e le interazioni tra farmaci.

Dal punto di vista gestionale la Legge 38/2010 sottolinea l'importanza della multidisciplinarietà e la sistematicità nell'approccio al dolore. Infatti, nel campo della medicina del dolore va tenuto conto che sia nella fase diagnostica che di follow-up possono essere utili consultazioni specialistiche e anche quando sia stata stabilita una terapia occorre rivalutare nel tempo il malato. Il management del paziente con dolore impone un controllo costante della risposta clinica (misurazione del dolore ripetuta nel tempo), della posologia, delle terapie con-

comitanti, degli eventuali effetti collaterali e non ultimo della comparsa di situazioni cliniche che possano compromettere lo stato di equilibrio clinico. Tutto ciò non può essere realizzato che con un'attiva prevenzione multidisciplinare, dove gli aspetti clinici, farmacologici, assistenziali e psicologici dovrebbero integrarsi con azioni di "counseling" e "cure". Ciascuno degli operatori coinvolti dovrà agire sinergicamente in un sistema ospedale-territorio adeguatamente organizzato e sincronizzato. A tal proposito all'interno del progetto IMPACT (www.impact2011.it) – per iniziativa dei medici di medicina generale – è stata proposta anche una cartella web per la gestione integrata ospedale-territorio del paziente con dolore cronico non oncologico. L'obiettivo di una cartella clinica informatizzata, che permetta al MMG e allo specialista ospedaliero di colloquiare, mira proprio alla prevenzione del sottotrattamento e della cronicizzazione del dolore.

Alcuni decenni fa la prevenzione era ritenuta una "spesa", oggi tale costo ha assunto il significato di "investimento" utile per preservare lo stato di salute della comunità.

Di fatto la prevenzione, in alcuni campi della medicina, è divenuta una delle priorità di tutti i piani sanitari nazionali ed è ritenuta la più efficiente strategia per conservare lo stato di salute pubblica. Va considerata un investimento la formazione dei medici così come indicato dalla Legge 38/2010. L'aggiornamento rappresenta una forma di prevenzione a disposizione dell'operatore sanitario e di conseguenza del cittadino. Il cambiamento culturale relativo agli oppiacei, ad esempio, che per molto tempo sono stati ritenuti "l'ultima spiaggia", rappresenta una pietra miliare per l'approccio corretto del trattamento del dolore moderato-grave. Alcuni farmaci appartenenti alla classe degli oppiacei, come ad esempio l'ossicodone combinato a basse dosi di paracetamolo, appaiono utili in un ampio numero di situazioni cliniche^(10,14) grazie all'azione multi recettoriale a cui consegue un'efficacia in varie tipologie di pazienti. Inoltre, gli analgesici – se opportunamente usati – possono garantire un controllo del dolore cronico anche se utilizzati per prolungati periodi di tempo e con benefici clinici che i FANS non sono in grado di garantire⁽¹⁵⁾ (**Tabella 3**).

	Nocicettivo somatico	Nocicettivo viscerale	Neuropatico	Osseo
COXIB				
FANS				
CODEINA				
PARACETAMOLO				
OSSIC + PARAC				
TRAMADOLO				

Tabella 3. La tabella riporta schematicamente l'effetto su vari tipi di dolore di alcuni farmaci. La combinazione tra un oppiaceo e il paracetamolo a basse dosi, grazie a un meccanismo multi-recettoriale, è in grado di offrire un ampio spettro di azione⁽¹⁴⁾.

Il paziente con dolore impone una valutazione clinica globale che non consideri soltanto l'intensità, la durata e il tipo di dolore, ma anche altri aspetti clinicamente rilevanti, come l'impatto sulla qualità di vita sociale e lavorativa, la qualità del sonno, ecc. Siamo abituati a valutare il dolore in maniera monodimensionale, ad esempio con una scala di 10 centimetri o con una scala a undici punti, quando probabilmente dovremmo iniziare a considerare il dolore con un approccio tridimensionale (**Figura 1**). Dopo un attento inquadramento del paziente si rende indispensabile attuare un "programma di cure" condiviso con il paziente basato sulla comprensione del problema clinico, sulla condivisione degli obiettivi terapeutici e il continuo

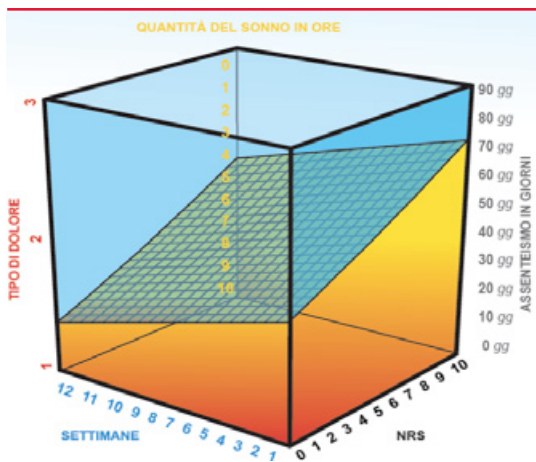


Figura 1. Esempio di rappresentazione tridimensionale del dolore in cui vengono prese in considerazione molte variabili cliniche.

"counseling" che mira alla precoce gestione del dolore per evitarne la cronicizzazione.

Quindi, pur non possedendo vere e proprie carte di misurazione del rischio di dolore, in attesa che studi osservazionali permettano di comprendere il ruolo dei nuovi potenziali marker surrogati⁽¹⁶⁾, le armi a nostra disposizione sembrano essere tre:

1. l'approccio preventivo che provvede alla più precoce e appropriata terapia per raggiungere il più rapido sollievo dal dolore;
2. una gestione integrata del paziente per favorire una qualità di vita accettabile;
3. la Legge 38/2010.

Nessuno si dovrebbe sentire escluso dalla gestione integrata del dolore: medico, infermiere, col-

laboratore di studio medico, fisioterapista, farmacista, caregiver, familiare, assistente sociale, ASL, Regione, SSN, organizzazione no profit, società scientifica, volontariato, ecc. Forse manca un'ultima potente arma perché tutto funzioni: un "premio" per chi raggiunge il goal e/o una "sanzione" per chi non dimostra di aver fatto il possibile per raggiungerlo.

Ma un ruolo fondamentale è giocato dalla modalità di attivazione delle reti per il dolore disegnate dalla Legge 38/2010. Supponendo infatti che una Regione abbia stabilito i centri HUB ed i relativi centri SPOKE e abbia opportunamente attivato la medicina del territorio per realizzare una gestione integrata del paziente con dolore, occorrerà anche stabilire i livelli di accesso alla rete stessa per non sovraccaricare il comparto ospedaliero. Per questo occorrerebbe disegnare un percorso condiviso, tra assistenza primaria e centri ospedalieri, con l'obiettivo di condividere precocemente i casi più complessi e sgravare il comparto ospedaliero dei casi meno complessi. In questo processo è fondamentale la costante comunicazione bidirezionale (anche mediata dai moderni sistemi informatici) tra specialista e MMG. A tale scopo riportiamo uno schema (**Tabella 4**) che propone il grado di complessità di un ipotetico paziente afferente a uno studio di assistenza primaria che mira a identificare la maggiore complessità (e l'urgenza) per attivare la Rete Regionale Ospedale-Territorio. Ovviamente occorrono studi prospettici per la validare il processo di attivazione della rete del dolore e crediamo che l'impegno della Medicina del territorio sia di cruciale importanza per migliorare la risposta alla domanda che ogni giorno la cittadinanza pone per ottenere il sollievo dal dolore.

		NRS 4-6 Durata del dolore		NRS 7-10 Durata del dolore			
		≤3mesi	>3mesi	≤3mesi	>3mesi	≤3mesi	>3mesi
Oppiacei Forti	Scarsa compliance						
	2 o più patologie						
	1 patologia						
Oppiacei deboli	Scarsa compliance						
	2 o più patologie						
	1 patologia						
FANS	Scarsa compliance						
	2 o più patologie						
	1 patologia						

■ Urgente ■ Grave ■ Moderato ■ Lieve ■ Basso

Tabella 4. La tabella riporta un esempio di grado di complessità in funzione del gradino OMS della terapia, del numero di patologie concomitanti, della compliance al trattamento (ridotta a causa di eventi avversi o da altre ragioni), della persistenza del dolore (per convenzione è riportato il cut off di tre mesi), del livello di dolore (lieve, moderato e grave).

Conclusioni

La Legge 38 del 2010 è certamente un passo significativo e ogni operatore sanitario dovrebbe essere sensi-

bilizzato alla ricerca del sollievo dei malati, sia coloro che soffrono di patologie comuni, di ogni grado e prognosi, sia coloro che soffrono di patologie dolorose rare (quanti emofilici soffrono di artralgie?). Potremo quindi dire che la legge sarà stata completamente recepita quando sulle cartelle cliniche riporteremo di routine non solo la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, la temperatura, la frequenza respiratoria, ma anche la dizione "il paziente

nega ogni forma di dolore cronico o episodico". Fino ad allora la battaglia culturale è aperta e la medicina generale dovrà proporre una "call to action" per far decollare l'organizzazione delle Reti Regionali contro il dolore.

Bibliografia

1. Marchi A, Vellucci R, Mameli S, et al. Pain biomarkers. *Clin Drug Investig* 2009;1(suppl. 29):41-6.
2. George SZ, Childs JD, Teyhen DS, et al. Predictors of occurrence and severity of first time low back pain episodes: findings from a military inception cohort. *PLoS One* 2012;7(2):e30597. Epub 2012 Feb 15.
3. Bell JA, Burnett A. Exercise for the primary, secondary and tertiary prevention of low back pain in the workplace: a systematic review. *J Occup Rehabil* 2009 Mar;19(1):8-24. Epub 2009 Feb 14.
4. Sabato AF. Idiopathic breakthrough pain: a new hypothesis. *Clin Drug Invest* 2010;2(suppl. 30):27-9.
5. Mercadante S, Amadori D, Apollone G, et al. Raccomandazioni per la gestione del Breakthrough cancer pain (BTcP). *La rivista Italiana di Cure Palliative* 2012;1:17-23.
6. Stein C, Lang JL. Peripheral mechanism of opioid analgesia. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:3-8.
7. Campiglia L, Cappellini I, Consales G, et al. Premedication with Sublingual Morphine Sulphate in Abdominal Surgery. *Clin Drug Invest* 2009;1(suppl. 29):25-30.
8. Murino P, Mammucari M, Borrelli D, et al. Immediate-Release Morphine (MIR) in the treatment of predictable pain in radiotherapy. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* 2011;25:121-124.
9. Mirri MA, Fabretti F, Vidiri F, et al. In: Mammucari M, Mediati RD, Vellucci R, editors. *L'uso degli oppiacei nella pratica clinica* 2010. Milan, Italy: Wolters Kluwer Health Italy Ltd; Anno XI, N. 5, maggio 2010.
10. Gatti A, Sabato E, Di Paolo AR, et al. Oxycodone/Paracetamol a Low-Dose Synergic Combination Useful in Different Types of Pain. *Clin Drug Investig* 2010;2(suppl.30):3-14.
11. Andersson DA, Gentry C, Alenmyr L, et al. TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Nat Commun* 2011 Nov 22;2:551. doi: 10.1038/ncomms1559.
12. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. *PLoS Medicine* 2011;9(8):1-18.
13. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis *BMJ* 2011;342:c7086doi:10.1136/bmj.c7086.
14. Gatti A, Sabato AF, Mammucari M. Ossicodone/paracetamolo, analgesico ad 'ampio spettro'. *Terapia Evidence Based* 2009; 2(5) ISSN 2035-3162.
15. Gatti A, Mammucari M, Sabato E, et al. Adherence and Long-Term Effect of Oxycodone/Paracetamol in Chronic Noncancer Pain: a Retrospective Study. *Adv Ther* 2011 May;28(5):418-26.
16. Sibille KT, Langae T, Burkley B, et al. Chronic pain, perceived stress, and cellular aging: an exploratory study. *Mol Pain* 2012 Feb 12;8(1):12.