

Trattamento del dolore cronico in Italia: appropriatezza terapeutica con oppiacei e timore di addiction: situazione italiana vs USA

a cura dei Proff. Diego Fornasari, Gilberto Gerra, Sabatino Maione, Guido Mannaioni (coordinatore), Alessandro Mugelli, Daniela Parolaro, Patrizia Romualdi (coordinatore) e Paola Sacerdote

Approvato dal Consiglio Direttivo 2015-2017 che l'ha commissionato e dal Consiglio Direttivo 2017-2019

Introduzione

Il dolore cronico è considerato una delle patologie più debilitanti e costose in Europa, America del Nord e Australia. In Europa il 19% degli adulti è affetto da dolore cronico di intensità da moderata a severa. Il dolore cronico influisce in modo importante nelle attività quotidiane, nella vita lavorativa e sociale, rappresentando un importante problema di salute pubblica. La maggior parte dei pazienti tuttavia non viene preso in carico da uno specialista della Terapia del Dolore e il 40% di essi non ha un'adeguata gestione del dolore stesso [1].

L'Italia si pone al terzo posto in Europa per quanto riguarda la prevalenza del dolore cronico; si stima infatti che circa il 26% della popolazione sia dovuta ricorrere a trattamento farmacologico per curare il dolore cronico almeno una volta nella vita [2]. Nel 2010 in Italia è stata approvata la legge 38/2010 finalizzata a garantire una presa in carico adeguata dei pazienti affetti da dolore di origine oncologica o da dolore cronico non-oncologico attraverso una rete integrata di servizi [3].

L'uso degli oppioidi nella gestione del dolore associato alla malattia neoplastica avanzata è ampiamente condiviso e accettato a livello internazionale [4]. In questo caso, il sollievo dal dolore ottenuto con gli oppioidi giustifica pienamente il rapporto rischio/beneficio della terapia a lungo termine con questa classe di farmaci. Da un punto di vista clinico, raramente l'uso degli oppioidi interferisce in modo negativo con la gestione di questi pazienti nel loro complesso. Tuttavia l'uso degli oppioidi nel dolore cronico non oncologico è ancor oggi oggetto di controversie [5]. Quando la prescrizione di oppioidi è rivolta al trattamento del dolore cronico non-oncologico e/o di tipo neuropatico esistono evidenze di scarsa efficacia e di insorgenza di serie complicanze [6]. Una recente meta-analisi di studi clinici randomizzati ha evidenziato che non esistono differenze significative in termini di efficacia tra il trattamento del dolore cronico non-oncologico con oppioidi e altri trattamenti farmacologici e non-farmacologici e ha concluso che non esistono delle evidenze che sostengano l'uso degli oppioidi nel trattamento di questo tipo di dolore cronico [7]. Le

conseguenze più rilevanti del trattamento a lungo termine con oppioidi è lo sviluppo di tolleranza, dipendenza fisica e psichica e il potenziale rischio di incorrere in un disordine da uso di sostanze oppioidi (substance use disorder o SUD) secondo la ultima definizione del DSM V [8-10]. Negli Stati Uniti d'America si sta assistendo ad una vera e propria epidemia legata ad abuso e *overdose* da farmaci oppioidi prescritti per il controllo del dolore non oncologico [11]. Il fenomeno è presente in quasi tutte le fasce d'età e il tasso di mortalità più alto, in entrambi i sessi, si registra tra i 45 e i 54 anni. Attualmente più del 3% della popolazione adulta negli Stati Uniti riceve una terapia cronica con oppioidi [12].

A partire dal 1995 è stato introdotto sul mercato americano una formulazione di ossicodone a rilascio prolungato. La sua larga disponibilità (veniva prescritto per il dolore non-oncologico anche dai medici di famiglia) ha coinciso con un più frequente sviluppo di abuso, dipendenza e diversione al punto che nel 2004 è diventato il farmaco più abusato negli Stati Uniti [13]. Nel tentativo di contrastare questa tendenza, nel 2010 è stata immessa nel mercato americano una formulazione deterrente, che impedisse la rottura della compressa per utilizzare il principio attivo. Tuttavia, ancora nel 2015 l'effetto deterrente atteso dalla nuova formulazione era oggetto di dibattito [14]. Di fatto, le morti dovute ad overdose di oppioidi da prescrizione sono in costante aumento negli Stati Uniti così come risulta in crescita un concomitante aumento di abuso di eroina [15].

Un problema centrale che rimane da chiarire per comprendere il fenomeno americano è quanto l'abuso, il misuso e la diversione, e quindi la dipendenza e le morti da overdose, riguardino il paziente con dolore cronico appropriatamente diagnosticato, e non piuttosto una fascia di soggetti che hanno sfruttato la facile prescrizione e dispensazione di oppioidi, a scopo ricreazionale, cioè non medico. A tale proposito, è opportuno ricordare che nel 2014 più di 10 milioni di americani hanno dichiarato di aver fatto uso illecito di oppioidi da prescrizione [16]. Inoltre è interessante sottolineare che se il numero di soggetti che annualmente passano dall'assunzione di oppioidi da prescrizione all'eroina sia basso, l'80% di 125.000 consumatori abituali di eroina ha dichiarato di avere iniziato con l'uso di oppioidi da prescrizione [17]. E' quindi probabile che l'epidemia di morti da overdose e i fenomeni di dipendenza e abuso siano principalmente correlati all'uso non-medico degli oppioidi, mentre il reale rischio nel paziente con dolore cronico rimane chiaramente da definire. In un recentissimo report intitolato *Pain Management and the Opioid Epidemic*, redatto da una Commissione delle National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, si sottolinea proprio l'importanza di assumere un atteggiamento equilibrato per contrastare l'uso non-medico degli oppioidi da prescrizione, garantendone tuttavia l'accesso controllato a tutti i pazienti con

dolore cronico che possano beneficiare di questi farmaci [18]. A partire da luglio 2010, la Food and Drugs Administration (FDA) americana ha redatto una policy volta al *risk assessment*, la '*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*' (REMS), in cui si sottolinea la necessità di un *training* obbligatorio in materia di appropriatezza prescrittiva e prevenzione dell'abuso per ogni medico che prescriva oppioidi. Nonostante varie campagne di sensibilizzazione, la FDA sta ancora tentando di delineare una strategia regolatoria condivisa, volta a promuovere un contenimento del fenomeno dell'abuso degli oppioidi da prescrizione [19]. In tale ambito risulta molto importante il monitoraggio da parte dell'NIH di questa condizione tipica degli USA, con articoli scientifici che ne analizzano gli aspetti più rilevanti che col passare del tempo si delineano sempre meglio e che indicano come la crisi oppioide degli Stati Uniti sia iniziata con il misuso degli oppiacei prescritti ma abbia poi aperto la porta ad un incremento enorme dell'uso di eroina [20-21].

Analgesici oppiacei o Oppioidi

Con il nome di analgesici oppiacei o oppioidi ci si riferisce agli alcaloidi naturali dell'oppio (morfina, codeina e tebaina) e ai loro derivati semisintetici, nonché ai derivati di sintesi, le cui azioni sono bloccate dall'antagonista non selettivo per gli oppioidi naloxone. Gli oppioidi sono stati utilizzati dall'uomo da millenni. Il papavero da oppio, da cui si ricavano gli oppioidi, veniva coltivato in Mesopotamia già nel 3400 A.C.

Il potente effetto analgesico degli oppioidi dipende da due fattori: la localizzazione strategica dei recettori lungo le vie di trasmissione e regolazione del dolore, e gli eventi intracellulari che conseguono al legame degli oppioidi a questo recettore. I recettori oppioidi μ , δ , e κ sono principalmente associati a proteine- G di tipo inibitorio.

Il recettore μ , che si può considerare il più rilevante per l'analgesia clinica, è presente a livello presinaptico sulle fibre nocicettive A delta e C, e sui neuroni postsinaptici nel midollo spinale. Quando il recettore è legato dall'oppioide, si attivano una serie di segnali intracellulari coordinati, rappresentati da inibizione dell'adenilato ciclasi con diminuzione dell'attività cellulare, inibizione di canali del Calcio e apertura di canali per il Potassio. L'attivazione dei canali Potassio porta ad una iperpolarizzazione delle cellule, che diventano meno eccitabili e il blocco dei canali del Calcio diminuisce il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori quali la Sostanza P e il glutammato. La trasmissione degli stimoli nocicettivi viene quindi fortemente inibita. I recettori oppioidi sono però presenti anche nel cervello, nella zona grigia periacqueduttale ed in altre aree, dove come effetto

finale, portano alla attivazione delle vie discendenti inibitorie con il rilascio di peptidi oppioidi, serotonina e noradrenalina a livello spinale. Quindi l'effetto analgesico degli oppioidi avviene sia perché inibiscono la trasmissione dei segnali nocicettivi sia perché potenziano i sistemi di controllo discendenti. Inoltre i recettori oppioidi sono espressi anche sulle terminazioni nervose libere dei nocicettori, dove esercitano un primo controllo inibitorio sulla trasduzione degli stimoli nocicettivi in attività elettrica. Oltre all'effetto antinocicettivo, la morfina riduce anche la componente emotiva del dolore, probabilmente agendo a livello del sistema limbico.

I recettori per gli oppioidi sono ampiamente distribuiti anche in altre aree del sistema nervoso centrale e periferico e nei tessuti periferici. Le loro azioni farmacologiche sono quindi molte, e alcune di queste costituiscono degli effetti indesiderati/collaterali, spesso presenti durante la terapia con questi farmaci [22].

Dipendenza psichica da oppiacei

È noto che gli oppiacei possano indurre lo sviluppo del fenomeno della dipendenza psichica, che può manifestarsi indipendentemente dalla tolleranza e dalla dipendenza fisica, due fenomeni che devono essere mantenuti distinti dalla dipendenza psichica.

La dipendenza psichica è un disturbo cronicamente ricorrente caratterizzato da un comportamento compulsivo, cioè di perdita di controllo nei confronti della ricerca e dell'assunzione di sostanze di abuso, incurante dei danni procurati a se stessi e agli altri. Il termine inglese addiction deriva infatti dal latino *addicere*, rendere schiavo che bene descrive questa condizione patologica e indica un comportamento compulsivo, incontrollato, nella ricerca di una sostanza/situazione gratificante.

Gli effetti di rinforzo di tutte le sostanze di abuso sono dovuti ad azioni sul sistema mesolimbico-corticale, un circuito costituito da neuroni a prevalente attività dopaminergica. Gli oppioidi endogeni e gli oppiacei facilitano la liberazione di dopamina direttamente nel nucleus accumbens (NAc) attivando i recettori μ e δ e indirettamente attivando i recettori μ sui neuroni GABAergici della VTA (Ventral Tegmental Area, Area Tegmentale Ventrale); in questa sede infatti, inibendo la neurotrasmissione GABAergica, aumenta il firing dei neuroni dopaminergici. Al contrario, l'attivazione dei recettori κ , indotta da oppioidi e da oppiacei, inibisce la trasmissione dopaminergica nel circuito mesolimbico-corticale: qui infatti i recettori κ , sono localizzati sui corpi cellulari dei neuroni dopaminergici nella VTA e sulle terminazioni nel NAc [23].

Le aree cerebrali legate alla dipendenza psichica sono in parte diverse dalle aree coinvolte nella modulazione del dolore a livello soprasspinale soprattutto la PAG e il tronco dell'encefalo per il controllo discendente inibitorio.

La liberazione di dopamina nel NAc viene associata sia agli effetti della sostanza di abuso, sia al contesto ambientale in cui avviene la sua somministrazione. L'attenzione a questi eventi viene in tal modo esaltata e, al loro ripresentarsi, ne è facilitato il riconoscimento come segnali premonitori degli effetti del farmaco. Sebbene in condizioni fisiologiche siano spesso gli stimoli con finalità gratificanti ad attivare il rilascio di dopamina da questo circuito neuronale, non sembra che questo neurotrasmettitore produca di per sé effetti gratificanti o comunque piacevoli, come in precedenza si pensava, ma che piuttosto attribuisca rilevanza (salienza) e faciliti l'apprendimento delle esperienze associate al suo rilascio.

È stato anche suggerito un coinvolgimento del sistema oppioide nei meccanismi molecolari che sottendono gli effetti di numerose sostanze d'abuso come cocaina, amfetamine e alcol, nonché una sua stretta interazione con altri sistemi neurotrasmettitoriali che partecipano a queste dinamiche, come ad esempio il sistema cannabinoide.

Negli ultimi anni si è fatta strada l'ipotesi che almeno tre tipi di fattori diversi contribuiscano alla vulnerabilità di sviluppare una tossicodipendenza: fattori legati agli effetti della sostanza, fattori genetici e fattori ambientali [22].

Dagli studi di genetica e farmacogenetica, che hanno condotto all'individuazione di polimorfismi nei geni codificanti per proteine del sistema oppioide, sono stati forniti punti di vista nuovi per aiutare a capire sempre più il fenomeno della dipendenza psichica. È stato proposto che almeno una percentuale variabile tra il 25 e il 60% dei fattori che determinano la vulnerabilità allo sviluppo di dipendenza psichica sia di tipo genetico, dipenda cioè dai polimorfismi genici, ad esempio per il recettore oppioide μ .

Tuttavia, un ruolo determinante è stato attribuito anche ai fattori di condizionamento ambientale.

È stato proposto che lo sviluppo della dipendenza psichica e la vulnerabilità nei confronti delle ricadute dopo privazione siano il risultato di processi neuroadattativi del SNC che si oppongono all'azione di rinforzo dei farmaci d'abuso.

Un uso terapeuticamente adeguato degli oppiacei per il trattamento del dolore cronico è stato ostacolato fino a oggi dall'errata convinzione che il loro utilizzo conducesse inevitabilmente alla condizione di dipendenza psichica.

E' stato suggerito che l'uso terapeutico dell'oppiaceo non associ gli stimoli ambientali condizionanti così importanti nel determinare il rinforzo positivo che porta all'uso compulsivo. La condizione in cui si assume il farmaco, e soprattutto la sottostante patologia dolorosa, non fornirebbero il substrato e il contesto in cui la persona tende a ricercare la sostanza; a tale proposito in Europa e in Italia le evidenze cliniche nel campo della terapia del dolore al momento suggerirebbero che il fenomeno di abuso si presenti abbastanza raramente [24].

Dal punto di vista scientifico infatti, alcuni dati sperimentali indicano che in condizioni di dolore cronico si verificano fenomeni di desensitizzazione dei recettori μ nell'area tegmentale ventrale e di disregolazione microgliale, con conseguente riduzione della liberazione di dopamina nel nucleus accumbens, fornendo così una base razionale della ridotta gratificazione da oppiacei osservata in clinica [25].

Terminologia e definizioni dell'uso non terapeutico dei farmaci oppioidi

L'attuale e crescente attenzione rivolta all'uso degli oppioidi nella terapia del dolore solleva la necessità di una discussione sulle definizioni associate all'uso non conforme alle indicazioni terapeutiche. Alcuni autori propongono l'uso di una terminologia specifica che possa essere usata in ambito sanitario in modo uniforme e ne promuovono l'uso nel contesto del trattamento farmacologico con gli oppioidi, sottolineando l'importanza dell'uso corretto della terminologia, e l'importanza di una descrizione dettagliata delle pratiche attuate dal paziente, del contesto in cui queste avvengono, e della gravità di un eventuale danno associato [26].

L'esperienza di effetti avversi associati all'assunzione di un farmaco, ivi compresa la scarsa efficacia della terapia nel controllo del dolore cronico, possono spingere un paziente ad utilizzare i farmaci prescritti in un modo diverso da quanto indicato dal clinico. In questo modo il paziente può diventare non-aderente alla terapia. Alcune delle pratiche non conformi alle prescrizioni possono risultare in comportamenti aberranti e sospetti di SUD come si evince dallo schema allegato.

I comportamenti elencati sono indicativi di comportamenti a rischio legati a potenziale d'abuso e dipendenza da oppiacei [27], vedi schema.

Hazardous and harmful use: uso rischioso di una sostanza o di un farmaco in modo tale da aumentare il rischio delle conseguenze negative sulla salute. L'uso dannoso è invece una modalità d'assunzione che sicuramente aumenta le conseguenze negative fisiche, psicologiche o sociali, indipendentemente dalla presenza di una diagnosi di dipendenza [28].

Misuso: qualsiasi uso del farmaco al di fuori della prescrizione medica, senza escludere la possibilità che il paziente possa avere delle ragioni mediche per assumere il farmaco. Per esempio la richiesta e l'uso di dosi più elevate di un determinato principio attivo, al di sopra della dose massima indicata. Un tale atteggiamento non aderente alle indicazioni del medico da parte di un paziente potrebbe essere dovuto anche a una mancata efficacia terapeutica e non necessariamente ad un comportamento aberrante teso alla ricerca del principio attivo per farne un uso pericoloso o per dipendenza fisica da oppioidi [29].

Diversione: L'approvvigionamento non approvato di un farmaco tramite scambio, condivisione o cessione o vendita illecita e la messa in circolazione allo scopo di alimentare il mercato illecito di sostanze stupefacenti. In questo caso il soggetto che usa il farmaco non è oggetto di alcuna prescrizione medica per oppioidi ed il soggetto per il quale era stata fatta la prescrizione e che cede, condivide, scambia o vende il farmaco oppioide esercita una diversione dall'uso consentito. Ciò può avvenire volontariamente (fornitura intenzionale ad un'altra persona) o involontariamente (fornitura involontaria come dosi perse, furto e/o minaccia). Questa definizione comprende anche la mancata conservazione in luogo sicuro dei medicinali (ad esempio in luoghi e contenitori accessibili a bambini piccoli [30].

Abuso: un uso eccessivo ed intenzionale, sporadico o persistente di un farmaco, accompagnato da effetti potenzialmente dannosi sia fisici che psicologici.

Sovradosaggio o overdose: l'assunzione di una quantità eccessiva di farmaco in una singola volta o in più volte, eccedente la massima dose indicata nel foglietto illustrativo ufficiale del farmaco (consultabile nella banca dati dell'AIFA)

Dipendenza: Disordine da uso di sostanze diagnosticato e caratterizzato da comportamenti mal-adattativi come la perdita del controllo sull'uso, l'uso non terapeutico, l'abuso, il craving e l'uso perseverante di una sostanza o un farmaco nonostante l'evidenza della pericolosità e del danno che ne consegue.

Le definizioni degli usi problematici degli oppioidi da prescrizione e da “strada” (eroina) presentano una certa variabilità sia nell’ International Classification of Diseases 10 (ICD-10 e dell’imminente ICD-11) che nel Diagnostic and Statistical manual of Mental disease (DSM-IV e DSM-V)[31].

ICD-10: La dipendenza da oppioidi è definita da un insieme di sintomi che includono tipicamente il craving, la difficoltà nel controllo dell'utilizzo, l'uso persistente nonostante le conseguenze negative, la tolleranza e l'astinenza [32].

Bozza dell’ICD-11 (ancora in fase di elaborazione): Non si parla più di dipendenza ma di disordine da uso di sostanze derivante dall'uso ripetuto o continuo di oppioidi. La principale caratteristica del disordine è la forte volontà del soggetto ad utilizzare gli oppioidi e si manifesta come: ridotta capacità nel controllo dell'utilizzo; priorità data all'utilizzo di oppioidi sulle altre attività; persistenza dell'utilizzo nonostante i danni e le conseguenze negative; sviluppo sintomi di tolleranza e di sindrome da astinenza. La costellazione dei comportamenti che suggeriscono la dipendenza risulta evidente per un periodo di almeno 12 mesi se l'uso è episodico, o per un periodo di almeno un mese se l'uso è continuo (giornalmente o quasi quotidianamente).

DSM-IV: la definizione di abuso e dipendenza è molto simile a quella dell’ICD-10.

DSM-V: combina i criteri di abuso e di dipendenza in un unico disturbo indicato come disturbo d'uso di una sostanza o SUD, con diversi gradi di severità clinica, (suddiviso in lieve, moderato e grave in base al numero di sintomi) e contiene 11 criteri con un minimo di due criteri per fare diagnosi [33-34]. Inoltre la dipendenza e l’astinenza non sono più considerate patologiche se derivano da oppioidi da prescrizione e questa è la maggiore differenza.

Principali oppioidi da prescrizione nel mondo

“Indispensabili, adeguatamente disponibili e non ingiustificatamente limitati”: queste sono le parole usate in occasione della Convention delle Nazioni Unite sulle Sostanze d’abuso per sottolineare l’importanza di rendere disponibili le sostanze controllate per fini terapeutici, come riportato dal Comitato Internazionale di controllo delle sostanze d’abuso (INCB) nel 1961.

Gli analgesici oppiacei sono indispensabili per il trattamento del dolore causato dal cancro, dall'AIDS, da malattie cardiovascolari, respiratorie croniche, diabete, parto, dalla chirurgia, da danni o traumi e altre condizioni o situazioni. I dati attualmente disponibili indicano che il 75 % della popolazione mondiale ha un accesso limitato o nessun accesso ad un appropriato trattamento farmacologico del dolore.

Una inaccettabile disuguaglianza e quindi ingiustizia sociale tra le diverse aree del mondo è rappresentata dalla disponibilità media di equivalenti di morfina in milligrammi: dai 0.014 ME milligrammi/pro capite nei paesi sub-Sahariani a più di 800 ME mg/pro capite del Nord America.

La mancanza di disponibilità di farmaci controllati a livello internazionale, in particolare di farmaci per il dolore, è stata attribuita a tutta una serie di ostacoli: tra gli ostacoli più importanti elencati dai diversi paesi si ritrovano le preoccupazioni sui rischi di dipendenza psichica, la riluttanza a prescrivere o a fornire i farmaci e anche una inadeguata e insufficiente formazione dei professionisti. Ingiustificate leggi restrittive e regolamenti gravosi vengono comunemente percepiti come una modalità di svolgere un ruolo fortemente significativo nel limitare la disponibilità dei farmaci oppiacei. Un ridotto numero di Governi hanno anche riportato che le difficoltà riguardanti la distribuzione e il rifornimento, nonché l'alto costo degli oppiacei hanno rappresentato i maggiori ostacoli al rendere adeguatamente disponibili tali farmaci.

Il Comitato Internazionale di controllo delle sostanze d'abuso (INCB) e UNODC (Ufficio dell'ONU sulle sostanze d'abuso e il crimine) suggeriscono di rivedere o revisionare le leggi e i regolamenti allo scopo di migliorare l'accesso alle sostanze controllate a livello internazionale, di favorire il miglioramento della preparazione e formazione, nonché della consapevolezza, dei professionisti della salute e anche, e soprattutto, dei politici.

Principali oppioidi da prescrizione in Europa

Nell'ultimo decennio l'uso degli oppioidi per il dolore cronico non-oncologico è notevolmente aumentato anche in Europa [35-36]. In Germania, dal 2000 al 2010, l'incidenza delle prescrizioni degli oppioidi per il dolore cronico non-oncologico è aumentata del 37% [6].

In Europa l'abuso di oppioidi di sintesi rappresenta un problema crescente. Mentre l'eroina rimane l'oppiaceo più frequentemente utilizzato, gli oppioidi di sintesi diventano sempre più spesso oggetto

di abuso. Nel 2014, 18 paesi Europei hanno riferito che tra i pazienti che si sono rivolti ai servizi per le dipendenze patologiche per problemi legati alla classe dei narcotici oppioidi, più del 10% assumeva oppioidi diversi dall'eroina, questo dato sarebbe in aumento rispetto al 2013. I farmaci più frequentemente coinvolti includono: metadone, buprenorfina, fentanyl, codeina, morfina, tramadolo e ossicodone. In alcuni paesi europei, gli oppioidi e non l'eroina rappresentano attualmente la forma più frequente di uso/abuso di stupefacenti nei pazienti che giungono ai servizi per le dipendenze. In Estonia, per esempio, la maggioranza dei nuovi pazienti che giungono per problemi correlati all'uso degli oppioidi assume fentanyl, mentre in Finlandia e in Repubblica Ceca si abusa principalmente di buprenorfina [37].

Principali oppioidi da prescrizione in Italia

Nell'ultimo rapporto disponibile dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed), che descrive le tendenze su scala italiana della prescrizione dei farmaci nel periodo Gennaio-Dicembre 2016, rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente (2016 vs 2015), viene riferito un incremento nelle prescrizioni degli oppioidi in termini di variazione del rapporto della defined daily dose (DDD) per gli alcaloidi oppiacei, per gli oppioidi derivati dalla fenilpiperidina, come il fentanyl), e per gli altri oppioidi . Una crescita è stata osservata anche per i farmaci usati nella terapia del disordine da uso di sostanze oppioidi, come il metadone e la buprenorfina . Nel rapporto OsMed del 2015, che ha valutato il periodo compreso tra il 2007 e il 2015, era stato documentato un aumento delle prescrizioni di oppioidi di circa 4 volte, potenzialmente correlabile alla riduzione della prescrizione dei FANS che si è osservata (da 25 DDD nel 2007 a 20 DDD nel 2015). Tra i farmaci più prescritti risultano esserci l'ossicodone in associazione (ad esempio ossicodone/naloxone) e il tapentadolo per i quali occorre ricordare che i numeri italiani di consumo in partenza erano molto bassi, vicini allo zero.

Tuttavia, in Italia l'incremento nelle prescrizioni degli oppioidi maggiori sembra essere modesto rispetto ad altri paesi europei come per esempio la Germania [6].

In anni recenti, come già accennato, un'accesa polemica ha investito gli USA e di riflesso l'Europa, sulle problematiche dell'uso non terapeutico, deviato e del rischio di abuso collegati alla terapia del dolore cronico non oncologico con analgesici oppiacei, con aumento di decessi per overdose da oppiacei [38-40] e un coinvolgimento anche dell'ambito pediatrico [41].

Sono state messe a punto formulazioni farmaceutiche deterrenti per impedire l'utilizzo inappropriato di tali farmaci. Benché l'utilizzo di analgesici oppiacei in Italia sia di gran lunga inferiore al Nord Europa e agli USA, grande attenzione deve essere posta nell'evitare il rischio di abuso, pur garantendo a tutti i pazienti con dolore il diritto all'accesso alle cure, come previsto dalla legge 38/2010.

Recentemente sono uscite Linee Guida statunitensi e Canadesi sull'uso di oppiacei al fine di contrastare le morti da overdose che in quei paesi ha assunto dimensioni epidemiche [42]. Un libro è stato appena pubblicato su questo interessante argomento, dove vengono approfonditi i rapporti tra i benefici ai pazienti con dolore e il rischio di abuso [43].

Anche in Europa si è registrato un aumento di decessi mentre in Italia, in controtendenza, si è osservata una riduzione degli eventi fatali (Repubblica del 7 giugno 2017).

STRATEGIE per CONTROLLARE E PREVENIRE IL PROBLEMA DELL'ABUSO

Il ruolo della farmacovigilanza

A partire dal 2012, con l'applicazione delle nuove direttive del 84/EU, L 348/74 del 31 Dicembre 2010, la definizione di reazione avversa a farmaco (adverse drug reaction, ADR) è stata estesa per includere "gli effetti avversi nocivi e non voluti conseguenti non solamente all'uso autorizzato di un medicinale a dosi normali, ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso l'uso improprio e l'abuso del medicinale". Per garantire l'identificazione di queste nuove ADR è risultata necessaria un'implementazione del sistema di farmacovigilanza. Questo è stato reso possibile dall'attuazione di numerosi progetti di farmacovigilanza attiva promossi dai Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV) in collaborazione con i Centri Anti-Veleni (CAV), quali osservatori privilegiati delle ADR. Tra i vari progetti di farmacovigilanza attiva, vanno ricordati il FarViCAV (Farmacovigilanza degli Errori Terapeutici e delle Reazioni Avverse Basato sui Casi Esaminati dai Centri Antiveleni) e il MEREAFaPS (Monitoraggio Epidemiologico delle Reazioni e degli Eventi Avversi da Farmaci in Pronto Soccorso), quest'ultimo on-going. Nel periodo di attività del progetto FarViCAV, le segnalazioni di ADR raccolte

presso il CAV della Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi (AOUC) di Firenze nel periodo compreso da Luglio 2012 a Luglio 2013, erano rappresentate nel 45% dei casi da schede di segnalazione di sospetta ADR a farmaci analgesici, inclusi gli oppioidi. Questo dato è in linea con quanto viene attualmente raccolto dagli operatori della farmacovigilanza che operano in collaborazione con i tossicologi dell'AOUC nell'ambito del progetto MEREAFaPS.

Secondo i dati aggregati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), dal 2001 ad oggi, i farmaci appartenenti alla classe degli "oppiacei ed altri farmaci per il trattamento del dolore" maggiormente segnalati per sospetta ADR in Italia, sono risultati l'analgesico non oppiaceo paracetamolo, seguito da tramadolo, paracetamolo in associazione ad oppiacei, fentanyl, codeina, ossicodone, tapentadolo, buprenorfina e morfina.

Recentemente, nell'ottica di rafforzare la raccolta dei dati inerenti la sicurezza d'uso dei farmaci, compresi gli oppioidi, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha messo a disposizione degli operatori sanitari e dei cittadini una piattaforma web-based, Vigifarmaco (www.vigifarmaco.it), alla quale è possibile registrarsi per segnalare on-line ogni sospetta ADR, sia spontaneamente che nell'ambito della sorveglianza attiva promossa presso i CAV.

In questo complesso scenario, la recente stretta collaborazione tra i CRFV e i CAV, attraverso la farmacovigilanza e la farmacoepidemiologia, può rappresentare un ottimo strumento al fine di valutare al meglio il risk assessment in materia di appropriatezza prescrittiva e prevenzione dell'abuso degli oppioidi da prescrizione nei pazienti affetti da dolore cronico.

Formulazioni abuso deterrenti

Tra le molte strategie che si stanno adottando per diminuire il rischio di abuso, mal uso e diversione degli oppioidi da prescrizione, dobbiamo includere lo sviluppo di nuove formulazioni con proprietà "abuso deterrente". Alcune di queste sono già in commercio, per altre si è in fase registrativa o preclinica.

L'approccio più semplice è quello di creare delle barriere fisico chimiche, che impediscano la possibilità di masticare, rompere, tagliare, grattare e macinare il farmaco o di scioglierlo in acqua, alcol o solventi di varia natura al fine di ottenere l'immediata disponibilità di tutto il principio attivo delle formulazioni a lento rilascio. Queste preparazioni anti manipolazione impediscono quindi

l'utilizzo dell'oppioide attraverso vie di somministrazione diverse da quella orale (ad es. per via endovenosa o intranasale). Molte formulazioni di questo tipo sono ora presenti in commercio.

Nelle combinazioni agonista/antagonista, un antagonista oppioide quale il naloxone o il naltrexone, viene aggiunto alla formulazione allo scopo di bloccare gli effetti euforizzanti degli oppioidi ricercati dal soggetto che ne abusa. Come noto, il naloxone ha una bassissima biodisponibilità per via orale, mentre la sua biodisponibilità aumenta dopo somministrazione intranasale o per via iniettiva. Il naltrexone invece, che ha biodisponibilità orale, deve essere sequestrato all'interno della formulazione per minimizzarne l'assorbimento dal tratto gastrointestinale durante il normale uso. Se la formulazione viene manipolata, il naltrexone si libera e blocca gli effetti oppioidi. Almeno tre formulazioni di questo tipo contenenti ossicodone o morfina sono approvate da FDA.

Sono state formulate anche associazioni di oppioidi con sostanze aversive, che producono, se manipolate, un effetto spiacevole per chi ne vuole abusare, tipo nausea, effetto lassativo, o prurito. Al momento una sola formulazione di ossicodone più un agente irritante è approvata da FDA.

Ancora in studio è la possibilità di sviluppare profarmaci, che attivino l'azione oppioide solo al momento del contatto con il sistema gastrointestinale.

Sebbene sia stato suggerito che lo sviluppo delle formulazioni abuso-deterrenti sia in realtà un metodo per estendere i brevetti sulle molecole oppioidi, i primi dati che arrivano dagli USA sulle preparazioni antimaniolazione di ossicodone sembrano indicare la presenza di un trend in diminuzione al maluso.

Risk assessment

La pratica prescrittiva non sempre si conforma a ciò che le attuali linee guida raccomandano. Gli analgesici di tipo oppioide, pur prescritti per valide motivazioni mediche, qualora non siano accompagnati da un adeguato counseling sui rischi connessi all'abuso e allo sviluppare un disordine da uso di sostanze, tendono a essere impiegati in modo non conforme ai termini medici e pongono, dunque, un serio problema di salute pubblica. Dobbiamo imparare da ciò che si è verificato negli Stati Uniti, dove i fenomeni correlati all'abuso di oppioidi da prescrizione (in particolar modo di ossicodone) sono ora considerati una vera e propria emergenza medica [11].

L'efficacia e la tollerabilità degli oppioidi possono differire in modo significativo a seconda del paziente per motivi legati alla farmacogenetica, polimorfismo dei recettori degli oppioidi, differenze farmacocinetiche e la presenza di altre patologie [44-45].

In uno studio clinico randomizzato (randomized clinical trial, RCT) condotto su 135 pazienti nel 2011 da Naliboff et al., il cui scopo era confrontare l'efficacia di una strategia prescrittiva conservativa con dosi fisse con una caratterizzata da incremento progressivo delle dosi, si sono verificate problematiche legate all'abuso di oppioidi anche in pazienti attentamente selezionati. E ben il 27% dei pazienti ha fatto drop out per abuso, o uso non conforme senza che emergessero differenze di gruppo nel tasso dell'errato uso di oppioidi [46].

Un piccolo RCT del 2010 può essere considerato uno studio pilota nell'identificazione di una strategia efficace nel prevenire la perdita di aderenza terapeutica che è stata ampiamente osservata negli ultimi 20 anni. Lo scopo dello studio era di valutare l'efficacia di uno stretto monitoraggio e di un counseling nella prevenzione dell'uso errato valutato tramite uno score, il Drug Misuse Index (DMI). Sorprendentemente i risultati ottenuti in questo piccolo ma importante RCT hanno dimostrato l'efficacia di un intervento preventivo sulla diminuzione dello score e quindi come un intervento di tipo cognitivo/comportamentale possa ridurre significativamente il potenziale di abuso di molecole tossicomane come gli oppioidi [47].

È inoltre interessante notare che una strategia di riduzione del danno basata unicamente su fattori farmacocinetici come l'introduzione di oppioidi a rilascio prolungato non offra alcun vantaggio rispetto a quelli ad azione breve, tanto nella riduzione del dolore quanto nel danno derivante da un uso improprio del farmaco. Inoltre, il numero di morti per overdose da oppioidi, circa 16.000 l'anno, è tuttora in ascesa, secondo i dati del 2017 del National Institute of Drug Abuse (NIDA).

L'obiettivo di una buona pratica clinica nel contrasto del dolore cronico è essenzialmente basata sull'appropriatezza prescrittiva e su un accurato counseling prima e durante la terapia. Appare quindi di fondamentale importanza l'aspetto comunicativo medico-paziente che deve accompagnare tutte le fasi del percorso terapeutico concorrendo in tal modo a ridurre il rischio della diversione, del misuso e dell'abuso. Il prescrittore è tenuto ad informare il paziente riguardo gli effetti terapeutici e collaterali che la terapia potrà determinare, cercando di coinvolgerlo e responsabilizzarlo. Potrebbe inoltre essere molto utile coinvolgere la figura dell'infermiere professionale nel ruolo di counselor. Di fondamentale importanza è anche la condivisione del piano

terapeutico con il paziente e con il suo medico di medicina generale o con altri eventuali specialisti coinvolti nel processo di cura.

Conclusioni

La Società italiana di Farmacologia ritiene che, benché l'utilizzo di analgesici oppiacei in Italia sia di gran lunga inferiore al Nord Europa e agli USA, grande attenzione debba essere posta nell'evitare il rischio di abuso, pur garantendo a tutti i pazienti con dolore il diritto all'accesso alle cure, come previsto dalla legge 38/2010.

Risulta sicuramente utile individuare strumenti come l'Opioid Risk Tool (ORT), il questionario proposto dal National Institute of Drug Abuse (NIDA) e disponibile sul sito: <https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/files/OpioidRiskTool.pdf>) o altri questionari disponibili nella rete italiana. Tali strumenti consistono in questionari che valutano le patologie e la personalità dei pazienti, la presenza di sindromi ansioso-depressive o di disturbo di personalità, l'esistenza di un eventuale stress psicologico, di dipendenza sessuale, di iperattività patologica, di ludopatia e la capacità del paziente di aderire alle prescrizioni del medico [48]. L'identificazione precoce di pazienti a più alto rischio permette di rivolgere loro una maggiore attenzione e quindi una più efficace presa in carico con un programma di monitoraggio più intenso cui associare il counseling motivazionale, ovvero una strategia per prevenire la diversione. In tal modo il trattamento del dolore cronico assumerebbe una maggiore sicurezza (safety) senza minare l'alleanza terapeutica, la conformità del comportamento dei pazienti alle norme ed il miglioramento dell'aderenza al piano terapeutico.

PUNTI CHIAVE

Quando si inizia una terapia con oppiacei per il trattamento del dolore cronico (soprattutto se si tratta di dolore non oncologico) sarebbe opportuno (42, 49):

1. Valutare la possibilità di ricorrere ad una terapia multimodale con trattamenti farmacologici diversificati che abbiano meccanismi d'azione differenti ed eventualmente integrare con la medicina complementare e con l'utilizzo di presidi fisioterapici.

2. Rivalutare con il paziente gli esiti di una terapia farmacologica non soddisfacente proponendo in alternativa i) la rotazione degli oppiacei e delle via di somministrazione, ii) l'integrazione di altri farmaci non oppiacei, iii) formulazioni abuso-deterrenti/transdermiche, iv) un adeguato uso di farmaci indicati per il dolore cronico neuropatico (gabapentinoidi, antidepressivi SNRI e SSRI, antiepilettici, anestetici locali, cannabinoidi).

3. Monitorare il rischio di uso compulsivo (addiction) con test validati come l'Opioid Risk Tool per permettere una stratificazione dei pazienti in gruppi ad alto, medio e basso rischio di abuso/dipendenza ed indirizzare risorse diverse a chi ne ha più bisogno secondo necessità.

ORT: (<https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/files/OpioidRiskTool.pdf>) modificato da Ref 42

4. Valutare attentamente la terapia con oppiacei nei pazienti con una pregressa storia di disturbo da uso di sostanze (SUD), compreso l'alcool, o malattia mentale attiva. La terapia con oppiacei nei casi di SUD pregressa non deve essere criminalizzata o evitata a priori ma decisa congiuntamente agli esperti del SERT, in modo da valutare il dosaggio migliore di oppiaceo, la via di somministrazione (preferendo la transdermica), le formulazioni abuso-deterrenti, in modo da trattare il dolore e non indurre sindrome astinenziali. In caso di SUD attiva e di terapia sostitutiva con metadone adeguare il dosaggio per un corretto controllo del dolore.

5. Iniziare con dosi inferiori a 90 mg di equivalenti di morfina (morphine milligram equivalents_MME) al giorno nei pazienti naïve (quando possibile iniziare da dosaggi inferiori a 50 mg MME) [42,49,50].

6. Intraprendere nei pazienti che ricevono una terapia con oppiacei ad alto dosaggio (≥ 90 mg MED) e hanno un soddisfacente controllo del dolore, una riduzione graduale della dose (tapering), offrendo loro un supporto multidisciplinare fino a interrompere il trattamento laddove possibile, con adeguato controllo del dolore.

Bibliografia

- [1] H. Breivik, B. Collett, V. Ventafridda, R. Cohen, D. Gallacher, "Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment", *Eur.J. Pain*, 10:287-333, 2006.
- [2] A. Fayaz, P. Croft, R. M. Langford, L. J. Donaldson, and G. T. Jones, "Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies," *BMJ Open*, 6(6): p. e010364, 2016. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010364. Review.
- [3] C. Leuter, A. Piroli, A. Paladini, M. Tudini, and G. Varrassi, "Care strategies and therapeutic pathways for chronic pain patients in Abruzzo Region, Italy.," *Ann. Ig.*, 29: 63–72, 2017. doi: 10.7416/ai.2017.2133.
- [4] A. Caraceni, G. Hanks, S. Kaasa, M. I. Bennett, C. Brunelli, N. Cherny, O. Dale, F. De Conno, M. Fallon, M. Hanna, D. F. Haugen, G. Juhl, S. King, P. Klepstad, E. A. Laugsand, M. Maltoni, S. Mercadante, M. Nabal, A. Pigni, L. Radbruch, C. Reid, P. Sjogren, P. C. Stone, D. Tassinari, and G. Zeppetella, "Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC", *Lancet Oncol.*, 13:e58–e68, 2012.
- [5] M. Noble, S. J. Tregear, J. R. Treadwell, and K. Schoelles, "Long-Term Opioid Therapy for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety," *Journal of Pain and Symptom Management*, 35: 214–228, 2008.
- [6] J. Just, M. Mücke, and M. Bleckwenn, "Dependence on Prescription Opioids.," *Dtsch. Ärzteblatt Int.*, 113: 213–20, 2016.
- [7] H. Reinecke, C. Weber, K. Lange, M. Simon, C. Stein, and H. Sorgatz, "Analgesic efficacy of opioids in chronic pain: Recent meta-analyses," *British Journal of Pharmacology*, 172: 324–333, 2015.
- [8] J. C. Ballantyne, "Opioid analgesia: perspectives on right use and utility.," *Pain Physician*, 10: 479–491, 2007.
- [9] J. Højsted, P. Sjøgren, J. Højsted, P. Sjøgren, J. Højsted, and P. Sjøgren, "Addiction to opioids in chronic pain patients: A literature review," *Eur. J. Pain*, 11: 490–518, 2007.
- [10] B. Martell, P. O'Connor, R. Kerns, W. Becker, K. Morales, T. Kosten, and D. Fiellin, "Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction.," *Ann Intern Med*, 146:116–27, 2007.
- [11] S. Okie, "A Flood of Opioids, A Rising Tide of Deaths," *Perspective*, 363: 1–3, 2010.
- [12] K. M. Dunn, K. W. Saunders, C. M. Rutter, C. J. Banta-Green, J. O. Merrill, M. D. Sullivan, C. M. Weisner, M. J. Silverberg, C. I. Campbell, B. M. Psaty, and M. Von Korff, "Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: A cohort study," *Ann. Intern. Med.*, 152: 85–92, 2010.

- [13] A. Van Zee, "The promotion and marketing of oxycontin: Commercial triumph, public health tragedy," *American Journal of Public Health*, 99: 221–227, 2009.
- [14] M.R. Laroche, F. Zhang, D. Ross-Degnan, J.F. Wharam, "Rates of Opioid Dispensing and Overdose after Introduction of Abuse-deterrent Extended-release Oxycodone and Withdrawal of Propoxyphene. *JAMA Internal Med*, 175: 978-87, 2015. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0914.
- [15] Center for Behavioral Health Statistics and Quality, "Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2015 national survey on drug use and health," 2016.
- [16] W.M. Compton, C.M. Jones, G.T. Baldwin. "Nonmedical Prescription-Opioid Use and Heroin Use", *N Engl J Med.*, 374: 1296, 2016.
- [17] P. Muhuri, J. Gfroerer, M.C. Davies, " *Associations of Nonmedical Pain Reliever Use and Initiation of Heroin Use in the United States*", CBHSQ Data Review. August 2013. https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/DR006/DR006_nonmedical-pain-reliever-use-2013.htm. Accessed May 25, 2017.
- [18] RJ Bonnie, AS Kesselheim, DJ Clark, " Both Urgency and Balance Needed in Addressing Opioid Epidemic: A Report From the National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine", *JAMA*. 318:423-424, 2017.
- [19] R. M. Califf, J. Woodcock, and S. Ostroff, "A Proactive Response to Prescription Opioid Abuse," *N. Engl. J. Med.*, 374: 1480–1485, 2016.
- [20] N.D. Volkow, A.T. McLellan, "Opioid Abuse in Chronic pain-Mitigation Strategies for Opioid Abuse", *N Engl J Med.*, 374:1253-63, 2016.
- [21] N.D. Volkow "Medications for opioid use disorder: bridging the gap in care". *Lancet*. S0140-6736(17)32893-3, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32893-3. www.thelancet.com Published online November 14, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32893-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32893-3).
- [22] P. Romualdi and S. Candeletti, " The Opioid System", In: *General and Molecular Pharmacology: Principles of Drug Action*, First Ed. Ed. by F Clementi and G Fumagalli, John Wiley & Sons Inc; 2015.
- [23] G.F. Koob and M. LeMoal, "Neurobiology of addiction", Elsevier Ed. Amsterdam, 2006
- [24] I. Maremmani, G. Gerra, I.C. Ripamonti, A. Mugelli, M. Allegri, R. Vigano', P. Romualdi, C. Pinto, W. Raffaelli, F. Coluzzi, R.C. Gatti, M. Mammuccari, G. Fanelli, " The prevention of analgesic opioids abuse:expert opinion", *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19: 4203-4206, 2015.
- [25] K. Niikura, M. Narita, .E.R. Butelman, M.J. Kreek, T. Suzuki, " Neurophatic and chronic pain stimuli downregulate central mu-opioid and dopaminergic transmission", *Trends Pharmacol Sci.*, 31: 299-305. 2010.
- [26] B. Larance, L. Degenhardt, N. Lintzeris, A. Winstock, and R. Mattick, "Definitions related to the use of pharmaceutical opioids: extramedical use, diversion, non-adherence and aberrant medication-related behaviours," *Drug Alcohol Rev.*, 30: 236–45, 2011.

- [27] S. D. Passik and K. L. Kirsh, "Assessing aberrant drug-taking behaviors in the patient with chronic pain.," *Curr. Pain Headache Rep.*, 8: 289–94, 2004.
- [28] J. B. Saunders, "Substance dependence and non-dependence in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) and the International Classification of Diseases (ICD): Can an identical conceptualization be achieved?," *Addiction*, 101: 48–58, 2006.
- [29] L. Degenhardt, W. T. Chiu, N. Sampson, R. C. Kessler, and J. C. Anthony, "Epidemiological patterns of extra-medical drug use in the United States: evidence from the National Comorbidity Survey Replication, 2001–2003.," *Drug Alcohol Depend.*, 90: 210–23, 2007.
- [30] J. A. Inciardi, H. L. Surratt, S. P. Kurtz, and J. J. Burke, "The diversion of prescription drugs by health care workers in Cincinnati, Ohio.," *Subst. Use Misuse*, 41: 255–64, 2006.
- [31] L. Degenhardt, R. Bruno, N. Lintzeris, W. Hall, S. Nielsen, B. Larance, M. Cohen, and G. Campbell, "Agreement between definitions of pharmaceutical opioid use disorders and dependence in people taking opioids for chronic non-cancer pain (POINT): a cohort study.," *The lancet. Psychiatry*, 2: 314–22, 2015.
- [32] World Health Organization, "Icd 10," Who. p. <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/ind>, 2012.
- [33] American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, 2016.
- [34] D. S. Hasin, C. P. O'Brien, M. Auriacombe, G. Borges, K. Bucholz, A. Budney, W. M. Compton, T. Crowley, W. Ling, N. M. Petry, M. Schuckit, and B. F. Grant, "DSM-5 criteria for substance use disorders: Recommendations and rationale," *American Journal of Psychiatry*, 170: 834–851, 2013.
- [35] E. Kalso, J. E. Edwards, A. R. Moore, and H. J. McQuay, "Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety," *Pain*, 112: 372–380, 2004.
- [36] R. L. Toblin, K. A. Mack, G. Perveen, and L. J. Paulozzi, "A population-based survey of chronic pain and its treatment with prescription drugs," *Pain*, 152: 1249–1255, 2011.
- [37] EMCDDA, *European Drug Report 2015*, 2015.
- [38] N.D. Volkow, F.S. Collins, "The Role of Science in Addressing the Opioid Crisis", *N Engl J Med*. 377(4):391-394, 2017. doi: 10.1056/NEJMSr1706626. N. Volkow, H. Benveniste, A.T. McLellan, "Use and Misuse of Opioids in Chronic Pain", *Annu. Rev. Med.* 69:11.1–11.15, 2018
- [39] P.A. Glare , M.K. Nicholas, F.M. Blyth, "The Role of Science in the Opioid Crisis". *N Engl J Med*. 377(18):1797, 2017. doi: 10.1056/NEJMc1711494.
- [40] M. Joshi, T. Bartter, A. Joshi, *The Role of Science in the Opioid Crisis*. *N Engl J Med*. 377(18):1797, 2017. doi: 10.1056/NEJMc1711494.
- [41] Y. Finkelstein, EM Macdonald, A Gonzalez, et al. *Overdose Risk in Young Children of Women Prescribed Opioids*. *Pediatrics*. 139(3):e20162887, 2017.
- [42] J.W. Busse, S. Craigie, D.N. Juurlink, D.N. Buckley, L. Wang, R.J. Couban, T. Agoritsas, E.A. Akl, A. Carrasco-Labra, L. Cooper, C. Cull, B.R. da Costa, J.W. Frank, G. Grant, A. Iorio, N. Persaud, S. Stern, P. Tugwell, P.O. Vandvik, G.H. Guyatt. "Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain",

CMAJ., 189(18):E659-E666, 2017. doi: 10.1503/cmaj.170363 CMAJ podcasts: author interview at <https://soundcloud.com/cmajpodcasts/170363-guide>.

[43] R.J. Bonnie, M.A. Ford and J.K. Phillips, Ed., "Pain Management and the Opioid Epidemic: Balancing Societal and Individual Benefits and Risks of Prescription Opioid" (Committee on Pain Management and Regulatory Strategies to Address Prescription Opioid Abuse; Board on Health Sciences Policy; Health and Medicine Division; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine) ISBN 978-0-309-45954-9 | DOI 10.17226/24781.

[44] G. W. Pasternak and Y.-X. Pan, "Mu opioids and their receptors: evolution of a concept", *Pharmacol. Rev.*, 65: 1257–317, 2013.

[45] O. A. Linares, D. Daly, A. D. Linares, D. Stefanovski, and R. C. Boston, "Personalized oxycodone dosing: Using pharmacogenetic testing and clinical pharmacokinetics to reduce toxicity risk and increase effectiveness," *Pain Med. (United States)*, 15: 791–806, 2014.

[46] B. D. Naliboff, S. M. Wu, B. Schieffer, R. Bolus, Q. Pham, A. Baria, D. Aragaki, W. Van Vort, F. Davis, and P. Shekelle, "A Randomized Trial of 2 Prescription Strategies for Opioid Treatment of Chronic Nonmalignant Pain," *J. Pain*, 12: 288–296, 2011.

[47] R. N. Jamison, E. L. Ross, E. Michna, L. Q. Chen, C. Holcomb, and A. D. Wasan, "Substance misuse treatment for high-risk chronic pain patients on opioid therapy: A randomized trial," *Pain*, 150: 390–400, 2010.

[48] C. Leonardi, R. Vellucci, M. Mammucari, and G. Fanelli, "Opioid risk addiction in the management of chronic pain in primary care: the addition risk questionnaire.," *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 19: 4898–4905, 2015.

[49] www.cdc.gov/drugoverdose/prescribing/guideline.html CDC's Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain.

[50] F. Coluzzi, F. Bifulco, A. Cuomo, M. Dauri, C. Leonardi, R.M. Melotti, S. Natoli, P. Romualdi, G. Savoia, A. Corcione, "The challenge of perioperative pain management in opioid-tolerant patients", *Ther. Clin. Risk Manag.* 13 1163–1173, 2017. <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S141332>, review.