Il trattamento del dolore cronico con analgesici oppioidi "forti" in pazienti non oncologici: studio di farmacoutilizzazione nella provincia di Trento

Marina Ferri - Servizio politiche del farmaco e assistenza farmaceutica dell'Azienda sanitaria universitaria integrata del Trentino, Comitato ospedale-territorio senza dolore
Salvatore Cataudella, Elisa Rossi - Centro interuniversitario CINECA, Direzione HPC Supercalcolo, Bologna

Domanda

Com'è cambiato negli ultimi 10 anni il consumo di analgesici oppioidi "forti" da parte dei pazienti non oncologici in Trentino? Si riscontrano casi di utilizzo non appropriato, per durata e/o intensità?

Contesto della domanda

Fino ai primi anni del 2000, gli analgesici oppioidi "forti" (in particolare morfina e fentanyl) sono stati riservati al trattamento del dolore oncologico, spesso nel contesto delle cure palliative e nel fine-vita. In quel periodo, numerosi dati indicavano l'esistenza in Italia di un problema di sotto-utilizzo di questi farmaci, causato dal timore della dipendenza fisica (*dependence*) e psicologica (*addiction*) e dalle difficoltà della prescrizione, che richiedeva l'utilizzo di uno speciale ricettario ministeriale.

La Legge n. 38 del 2010 "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore" ha previsto numerose misure, tra le quali la semplificazione delle modalità prescrittive e campagne formative destinate ai professionisti sanitari, con l'obiettivo di incentivare l'utilizzo di questi farmaci.

Nello stesso periodo sono entrate in commercio in Italia due nuove molecole, l'ossicodone ed il tapentadolo, che hanno iniziato ad essere utilizzate sempre più frequentemente per il dolore cronico non-oncologico; inoltre è aumentata la disponibilità di formulazioni transdermiche contenenti buprenorfina, indicate anche nel dolore non oncologico.

L'aumento complessivo del consumo di analgesici oppioidi a partire dagli anni 2010 è sempre stato considerato un dato positivo, indicativo di una migliore attenzione verso il paziente; tuttavia è opportuno interrogarsi sull'appropriatezza d'uso di questi farmaci, soprattutto per periodi prolungati, nei casi in cui il rischio di *addiction* sia reale e siano disponibili terapie con rapporto rischio-beneficio più favorevole.

Ricordiamo che attorno al 2013 è iniziata negli Stati Uniti la terza ondata della "crisi degli oppiacei", caratterizzata da un aumento esponenziale delle morti per overdose da molecole sintetiche, soprattutto fentanil e suoi derivati illegali.

Il nostro studio si propone di analizzare l'andamento dei consumi in una popolazione "non-oncologica" nel decennio 2016 - 2025 e di evidenziare eventuali pattern di utilizzo non appropriato, per durata e/o intensità.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

a. Sono state individuate, per ogni anno in esame, le coorti di assistiti "non oncologici", vale a dire privi di esenzione 048, di ricoveri e prestazioni specialistiche o prescrizioni di farmaci riconducibili a patologie oncologiche, nell'anno in esame e nei 4 anni precedenti

La numerosità delle coorti di assistiti "non oncologici" è costantemente diminuita nel decennio considerato, sia in termini assoluti, che percentuali rispetto alla popolazione totale, passando dal 95% della popolazione nel 2016 all'89% nel 2025 (circa 490mila assistiti) (**Tabella 1**).

Tabella 1
Assistiti "non oncologici": composizione della coorte per classi di età nel periodo 2016- 2025

Classi di età	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
0-14	78.478	77.787	76.717	75.851	74.509	73.826	73.332	71.220	69.223	67.806
15-44	186.449	185.086	182.489	181.724	178.314	177.894	177.517	174.505	171.309	173.731
45-64	147.100	147.134	147.094	148.995	148.452	149.480	149.509	147.221	142.766	142.971
65-74	49.850	49.406	49.159	50.106	50.837	51.599	52.172	52.020	51.698	53.257
>=75	50.864	50.859	50.328	50.816	49.715	50.417	51.320	51.338	50.096	52.529
totale	512.741	510.272	505.787	507.492	501.827	503.216	503.850	496.304	485.092	490.294
pop totale	540.280	541.966	543.721	545.425	542.166	540.958	542.996	545.169	546.573	548.684
% sulla popolazione	95%	94%	93%	93%	93%	93%	93%	91%	89%	89%

Nel 2025, nella fascia di età da 0 a 44 anni la coorte di assistiti "non oncologici" rappresenta il 96% della popolazione, mentre tra gli anziani di età superiore a 76 anni solo il 76% rientra in questa coorte.

b. sono stati selezionati gli assistiti che hanno ritirato almeno una prescrizione di analgesici oppioidi "forti" (v. **Tabella 2**) nel decennio 2016 – 2025 ("utilizzatori") ed è stata calcolata la prevalenza d'uso nella coorte di assistiti "non oncologici".

Tabella 2
Analgesici oppioidi ed ATC 5° livello

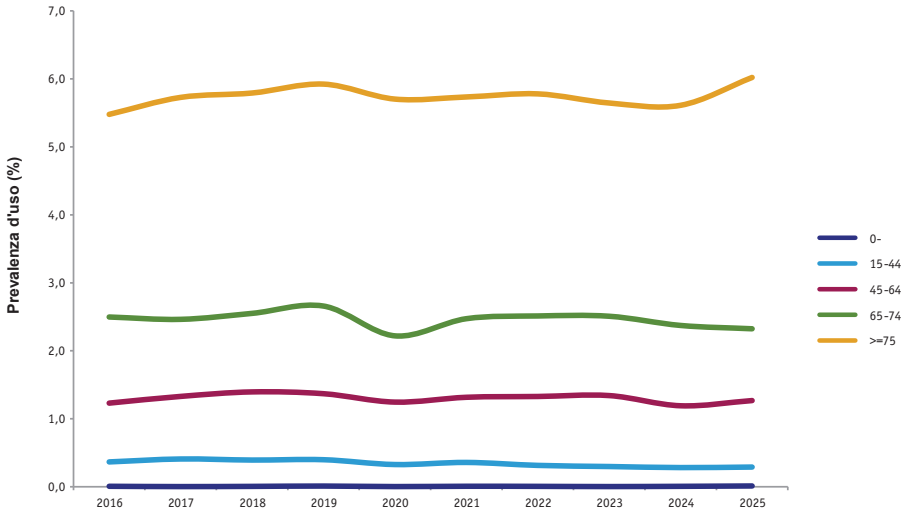
ATC 5° livello	Descrizione ATC 5° livello
N02AA01	Morfina
N02AA03	Idromorfone
N02AA05	Oxicodone
N02AA55	Oxicodone e naloxone
N02AB03	Fentanil
N02AD01	Pentazocina
N02AE01	Buprenorfina
N02AJ17	Oxicodone e paracetamolo
N02AX02	Tramadolo*
N02AX06	Tapentadolo
N07BC02	Metadone

* è classificato come oppiaceo "debole", ma è stato incluso nell'analisi perché indicato nel dolore di media e grave intensità.

c. sono stati analizzati gli andamenti dei consumi e della prevalenza d'uso, per fasce di età, sesso e principio attivo.

La prevalenza d'uso è rimasta sostanzialmente costante nel decennio considerato, con valori che oscillano tra 1,3% e 1,4%; è interessante notare che essa aumenta con l'età: il valore più elevato si registra nella classe oltre i 76 anni (6,0% nel 2025) (**Figura 1**).

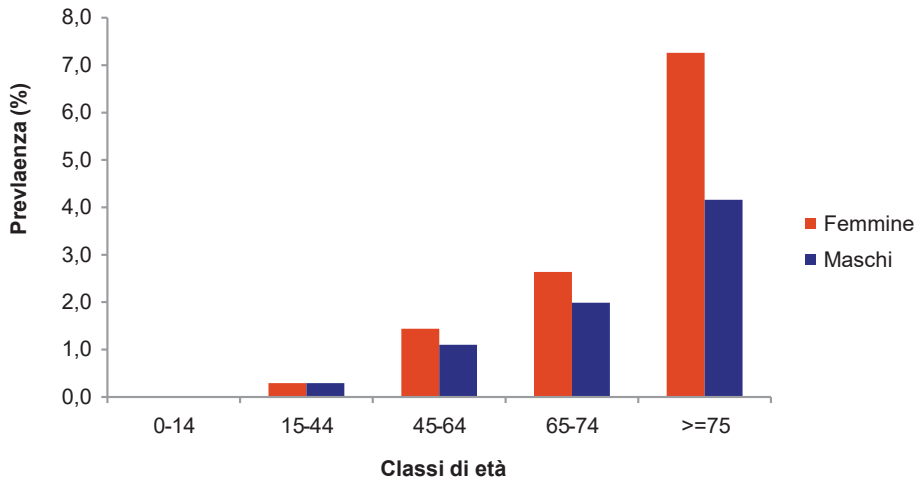
Figura 1
Andamento della prevalenza d'uso per classi di età



In tutto il periodo analizzato, la prevalenza d'uso risulta più elevata nelle donne che negli uomini; nel 2025, l'1,7% delle donne ha ricevuto almeno una prescrizione di analgesici oppioidi, contro l'1,0% degli uomini [Odds Ratio: 1,76 (95% IC 1,68 – 1,85)].

La differenza tra i sessi è presente in tutte le fasce di età a partire da 45 anni, ma il divario aumenta con l'aumentare dell'età; nella fascia oltre i 76 anni, la prevalenza d'uso nelle donne è di 7,3% e quella negli uomini di 4,2% [Odds Ratio: 1,80 (95% IC 167 – 1,95)] (**Figura 2**).

Figura 2
Prevalenza d'uso di analgesici oppioidi "forti", per classi di età e sesso

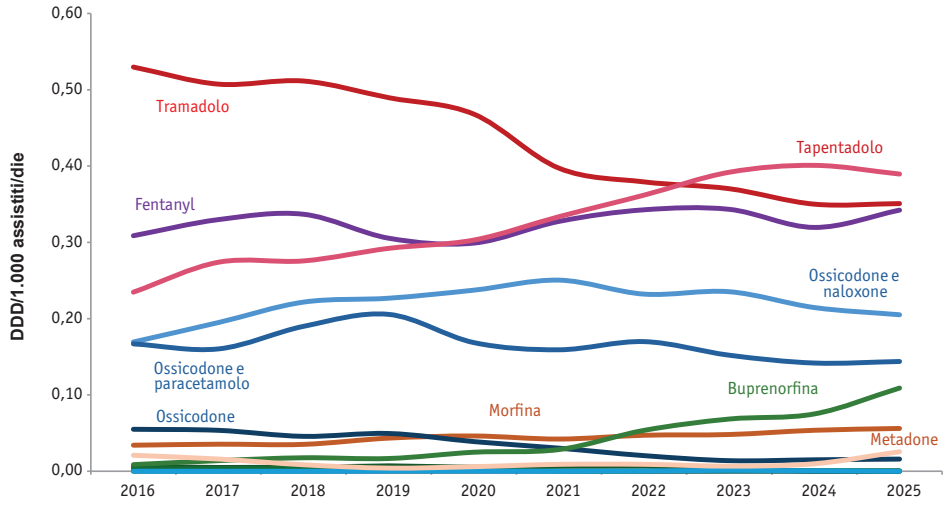


L'andamento dei consumi, espressi in Dosi giornaliere ogni 1.000 assistiti "non oncologici", e la loro distribuzione per fasce di età e sesso rispecchiano quelli della prevalenza d'uso.

Nel 2025, il consumo è stato di 1,6 DDD/1.000 assistiti/die nel campione totale.

Nel decennio preso in esame si sono verificate significative variazioni nel pattern di utilizzo dei diversi principi attivi utilizzati (**Figura 3**).

Figura 3
Andamento del consumo di analgesici oppiodi "forti" per principio attivo



- Il consumo di tramadolo è diminuito in modo lineare (0,18 DDD/1.000 assistiti/die in meno nel 2025 rispetto al 2016) e parallelamente è aumentato il consumo di tapentadolo (0,15 DDD/1.000 assistiti/die in più), nonostante le indicazioni delle due molecole non siano completamente sovrapponibili. Tramadolo era l'oppioide più utilizzato nel 2016, mentre nel 2025 il primato è passato a tapentadolo (0,39 DDD/1.000 assistiti/die);
- Fentanil ha subito notevoli fluttuazioni, con un trend in crescita nel 2025 rispetto al 2024 (0,34 DDD/1.000 assistibili/die, +7%) ed al 2016 (+11%);
- Oxicodone è disponibile sia in forma non associata, che in associazione con paracetamolo e con naloxone (che antagonizza la stipsi indotta dagli oppiodi); quest'ultima è la formulazione più utilizzata, ma il suo consumo, in aumento fino al 2021, è attualmente in calo (0,20 DDD/1.000 assistibili/die)
- Il consumo di cerotti di buprenorfina è aumentato di 10 volte nel decennio e nel 2025 è pari a 0,11 DDD/1.000 assistiti/die.

d. per evidenziare eventuali pattern di utilizzo non appropriato, per durata e/o intensità, sono stati individuati gli utilizzatori nell'anno 2024 e per ciascuno di essi sono stati calcolati, nel biennio 2024 – 2025:

- il numero di principi attivi diversi utilizzati nel periodo;
- il periodo di trattamento (espresso in giorni), calcolato come differenza tra la data dell'ultima prescrizione, alla quale sono stati aggiunti 30 gg, e la data della prima prescrizione;
- il rapporto tra le DDD erogate ed il periodo di trattamento.

Il 79% degli assistiti (quasi 5mila) ha ricevuto un solo principio attivo di questa classe, il 16% (circa 1.000) due principi attivi diversi ed il 5% ha utilizzato 3 o più principi attivi diversi.

Nel presente lavoro non sono stati analizzati i periodi di sovrapposizione delle prescrizioni, quindi non è possibile stabilire se il pazienti abbiano assunto principi attivi diversi nello stesso periodo.

Per quanto riguarda il periodo di trattamento, il 39% degli assistiti ha ricevuto una sola prescrizione (per definizione, 30 giorni di trattamento); in una percentuale rilevante (9%) il periodo di trattamento supera i 24 mesi (**Tabella 2**).

Tabella 2
Distribuzione dei soggetti per durata del periodo di trattamento

Periodo di trattamento (giorni)	N. soggetti	% soggetti
> 720	547	9%
> 630 ≤ 720	725	12%
> 540 ≤ 630	303	5%
> 450 ≤ 540	276	4%
> 360 ≤ 450	317	5%
> 270 ≤360	243	4%
> 180 ≤ 270	251	4%
> 90 ≤ 180	368	6%
> 30 ≤ 90	758	12%
1 mese	2.441	39%
totale	6.229	100%

Il rapporto tra DDD erogate ed il periodo di trattamento viene in genere utilizzato come indicatore di aderenza (vedi ad es. la Medication Possession Ratio); nella nostra analisi abbiamo utilizzato questo indicatore per evidenziare eventuali utilizzi inappropriati e casi di sospetta *addiction*.

In 138 pazienti il rapporto è maggiore di 1; ciò significa che il paziente ha ricevuto mediamente più di una DDD al giorno di analgesici oppioidi "forti" nel periodo di trattamento. Per 64 di questi il periodo di trattamento è superiore a 720 giorni e per 39 è compreso tra 360 e 720 giorni.

Per altri 147 pazienti il rapporto è compreso tra 0,7 ed 1; per 49 di questi il periodo di trattamento è superiore a 720 giorni.

Allo scopo di indagare eventuali casi di utilizzo non appropriato, è stato effettuato un approfondimento sui pazienti che presentavano un rapporto DDD/periodo di trattamento maggiore di 1 ed un periodo di trattamento di almeno 360 giorni (totale 103).

Settanta pazienti presentano almeno una esenzione per invalidità, 6 per malattia rara, 5 per sclerosi multipla e 12 per fibromialgia. In quest'ultima condizione gli oppioidi non sono appropriati, in quanto le prove di efficacia sono scarse ed esistono alternative terapeutiche più sicure.

Questa indagine preliminare presenta dei limiti, poiché è stata effettuata utilizzando unicamente l'anagrafe delle esenzioni, che permette di evidenziare solo una parte delle condizioni cliniche presenti. Rappresenta comunque una fonte informativa attendibile per quanto riguarda presenza di condizioni di invalidità, totale o parziale, compresa quella causata da eventi traumatici.

Risposta alla domanda

In Trentino la prevalenza d'uso ed il consumo di analgesici oppioidi nei pazienti non oncologici sono rimasti costanti negli ultimi 10 anni, anche se sono cambiati i principi attivi utilizzati: tramadolo, un oppioide "debole" è stato sostituto progressivamente da tapentadolo, appartenente alla classe degli oppioidi "forti".

Il consumo di fentanil ha subito alcune fluttuazioni nell'ultimo decennio; nel 2025 i consumi sono superiori a quelli del 2016, ma l'aumento risulta comunque contenuto (11%).

Complessivamente non sembrano esserci quindi motivi di particolare preoccupazione, ma analizzando i dati nel dettaglio si evidenziano alcune criticità che meritano un approfondimento.

Gli anziani sopra i 76 anni sono più esposti a questi farmaci: il 6% circa li assume almeno una volta all'anno. Questo risultato è atteso, perché gli anziani sono più frequentemente affetti da condizioni cliniche che causano dolore, soprattutto cronico; inoltre in questa classe di età l'utilizzo prolungato di FANS è spesso controindicato. Tuttavia, nella popolazione anziana gli oppioidi possono aumentare il rischio di cadute (e conseguenti fratture), stitichezza, depressione respiratoria e decadimento cognitivo.

Il consumo di analgesici oppioidi è molto più elevato nelle donne che negli uomini, in particolare nella popolazione anziana; questo dato può essere indicativo di una maggiore prevalenza di condizioni che causano dolore (ad esempio l'osteoartrosi) e/o di un minore accesso a trattamenti alternativi (fisioterapia, esercizio fisico, ecc.).

Nel 2025 circa 1 assistito su 5 ha ricevuto prescrizioni di due o più principi attivi, in periodi diversi o contemporaneamente; questo fenomeno è preoccupante, perché l'assunzione contemporanea di più oppioidi espone ad un maggior rischio di effetti indesiderati e di sviluppo di *addiction*.

Per alcuni pazienti, per i quali è stato riscontrato un utilizzo prolungato di dosi elevate di questi farmaci, è stata verificata la presenza di particolari patologie e/o di condizioni di invalidità.

La maggior parte di casi presenta invalidità totale o parziale e/o patologie che giustificano un utilizzo prolungato di oppioidi "forti" a dosaggi elevati; tuttavia alcuni casi richiedono ulteriori approfondimenti ed il confronto con il medico curante, per verificare che non si siano instaurati fenomeni di *addiction*.