

Andrea Lopes Pegna

Alla base di questa letale (e inaspettata) epidemia c'è stata la prescrizione del tutto eccessiva e inappropriata di oppiacei da parte di medici compiacenti o corrotti. Si è potuti così facilmente passare dal semplice utilizzo di un analgesico a quello della tossicodipendenza. Le responsabilità dell'industria farmaceutica.

**Negli USA ha fatto un immenso scalpore l'arresto di medici, farmacisti e infermieri avvenuto per avere prescritto e distribuito illegalmente farmaci oppioidi e per aver fatturato fraudolentemente programmi federali di assistenza sanitaria.**<sup>[1]</sup> Le ricette mediche venivano erogate dietro compenso di denaro o anche in cambio di favori sessuali. Jay Town, un avvocato statunitense del distretto settentrionale dell'Alabama, ha affermato che se si confermeranno le accuse rivolte a questi medici, l'unica differenza che esisterà tra loro e gli spacciatori "è il fatto che solo i primi hanno un camice bianco". Il vicecapo della divisione penale del Dipartimento di Giustizia, Brian Benczkowski, ha a sua volta affermato che tra gli accusati c'era un medico dell'Ohio che gestiva un cosiddetto "mulino per pillole" che **ha dispensato più di 1,75 milioni di compresse di oppiacei durante un periodo di 2 anni** attraverso una farmacia presente nella stessa sala d'attesa del suo ambulatorio.

**Negli USA esiste ormai una realtà epidemica che ha portato a più di due milioni il numero di tossicodipendenti che manifestano danni da uso di oppioidi (OUD - *Opioid Use Disorder*).** Quelli con OUD sono prevalentemente maschi (60%), anche se è in costante incremento la quota femminile, tra cui molte donne incinte; inoltre, la metà ha tra i 18 e i 34 anni; quasi metà hanno un basso reddito; il 55% di questi ultimi, è assistito da Medicaid.<sup>[2]</sup> **Nel 2017, 70.237 persone sono decedute per overdose di farmaci, con un aumento del 9,6% rispetto al 2016. Gli oppioidi sono stati i responsabili del 68% (47.600 decessi) di tutti i decessi per overdose.** Quello che impressiona però non è solo il numero totale dei decessi che si è avuto per overdose nei vari stati degli USA, ma anche il loro incremento come riscontrato negli ultimi anni, passando da 47.055 del 2014 ai 70.237 del 2017, con un tasso standardizzato per età su 100.000 abitanti che in quest'anno si attesta tra i valori più bassi di 8,1 x 100.000 ab. per lo stato del Nebraska a quelli più elevati di **57,8 x 100.000 ab. dell'West Virginia.** Oltre all'aumento dei decessi per overdose si riscontra anche l'aumento progressivo della percentuale di quelli dovuti a oppiacei.

**Tra gli oppioidi sintetici il Fentanyl ha avuto il massimo successo, anche all'interno del mercato illegale, per i suoi effetti analgesici e insieme psicoattivi.** Meno consumatori si rivolgono così all'eroina che deriva direttamente dall'oppio coltivato nel

Messico e molti passano invece direttamente all'uso dell'oppioide sintetico Fentanyl che, prodotto principalmente dalle grandi aziende farmaceutiche cinesi, arriva direttamente in USA con pacchi postali dalla Cina o attraversa il Messico prima di arrivare nel Nord America. **In Nord Africa e nel Medio Oriente e meno in USA si è invece sviluppato l'utilizzo non medico del Tramadolo (Contramal)**, che trova il suo utilizzo a scopo medico soprattutto per controllare il dolore post-operatorio, ma che, determinando facilmente tossicodipendenza, ha favorito lo sviluppo della sua produzione illegale in India e la sua successiva diffusione attraverso il golfo Persico nel bacino del Mediterraneo e di qui nei Paesi Europei.[3] Particolarmente negli ultimi anni si è riscontrato l'aumento dei decessi per overdose di oppiacei: passando così dal 63,1% dei decessi del 2015, al 66,4% del 2016 e 67,8% del 2017. I decessi dovuti agli Oppioidi sintetici (Fentanyl e Tramadolo) sono letteralmente esplosi con un incremento del 100% nel 2016 rispetto al 2015 passando dai 9.580 decessi di quest'anno ai 19.413 decessi del 2016 e ancora evidenziano un incremento del 45,2% nel 2017 rispetto al 2016 con 28.466 decessi. (**Tabella 1 e Figura 1**).

**Tabella 1. Decessi da overdose di oppioidi in USA negli anni 2015-2017**

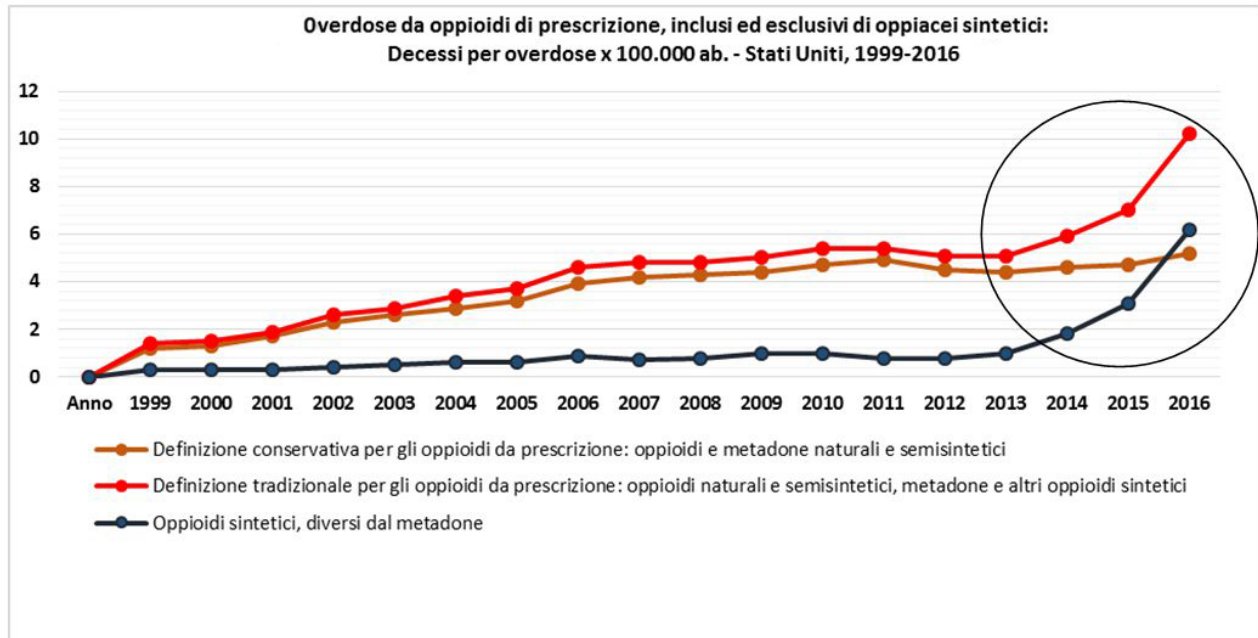
Oppioidi in totale	2015	2016	2017
N. decessi	33.091	42.249	47.600
Variazione rispetto all'anno precedente		+ 27,9%	+12,0%
Oppioidi da prescrizione	2015	2016	2017
N. decessi	15.281	17.087	17.029
Variazione rispetto all'anno precedente		+ 10,6%	+ 0,0%
Eroina	2015	2016	2017
N. decessi	12.989	15.469	15.482
Variazione rispetto all'anno precedente		+ 19,5%	+ 0,0%
Oppioidi sintetici (non metadone)	2015	2016	2017
N. decessi	9.580	19.413	28.466
Variazione rispetto all'anno precedente		+ 100,0%	45,2%
Cocaina	2015	2016	2017
N. decessi	6.784	10.375	13.942
Variazione rispetto all'anno precedente		+ 52,4%	+ 34,4%
Psicostimolanti con potenziale di abuso	2015	2016	2017
N. decessi	5.716	7.542	10.333

Variazione rispetto all'anno precedente            + 33,3%   + 75,0%

**Figura 1. Andamento dei decessi da overdose di oppiacei x 100.00 abitanti in USA negli anni 1999 - 2016**



Figura 1. – Andamento dei decessi da overdose di oppiacei x 100.00 abitanti in USA negli anni 1999 - 2016

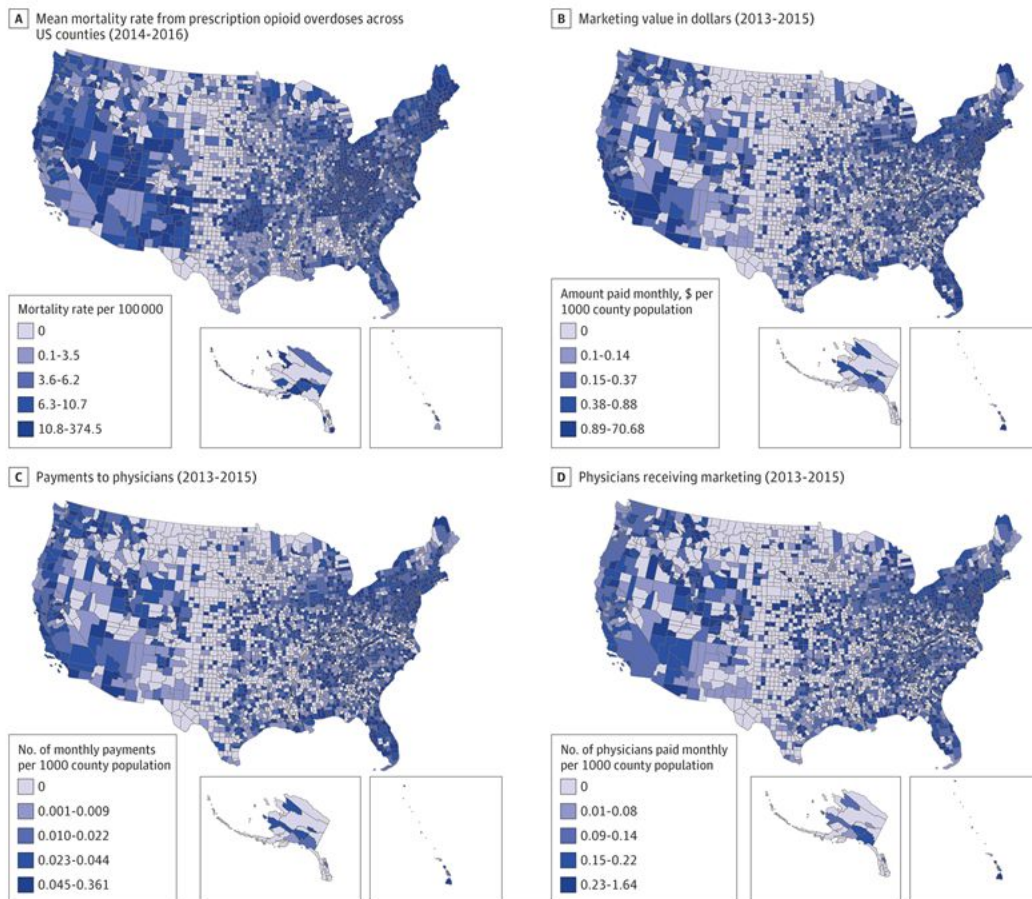


**Com'è stato possibile tutto ciò?** Vi sono vari studi al riguardo, tra cui quello di Hadland SE e Coll. pubblicato da *JAMA*[4], in cui si dimostra un'evidente correlazione tra la distribuzione dei tassi di mortalità dovuti ad overdose da oppioidi tra il 2014 e 2016 nelle varie contee statunitensi, e - nelle stesse contee - il valore di marketing per questi farmaci in dollari per 1000 abitanti e il numero di pagamenti ai medici per 1000 abitanti (**Figura 2**). Alla base di questa terribile, letale (e del tutto inaspettata) epidemia c'è stata la prescrizione del tutto eccessiva e inappropriata di oppiacei da parte di medici, utilizzati anche per banali dolori, spesso conseguenza di comuni traumi in ambito sportivo. **Si è potuti così facilmente passare dal semplice utilizzo di un analgesico a quello della tossicodipendenza, con il ricorso a oppioidi illeciti quando i medici rifiutavano la prescrizione (Figura 3).**

**Figura 2. Rapporto tra commercializzazione dei farmaci oppioidi da prescrizione e tasso di mortalità per loro overdose nelle varie contee USA tra il 2014 e 2016**



Figura 2. Rapporto tra commercializzazione dei farmaci oppioidi da prescrizione e tasso di mortalità per loro overdose nelle varie contee USA tra il 2014 e 2016

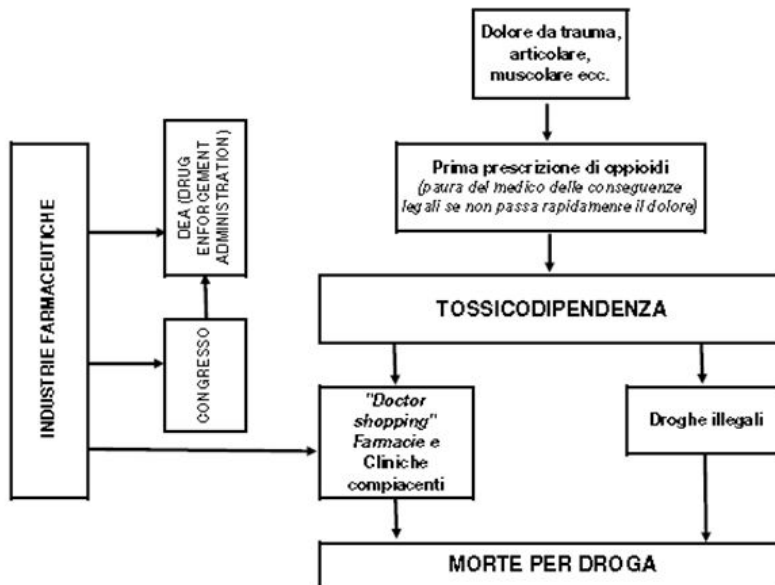


**Figura 3. Percorso schematico che dall'uso improprio di analgesici oppioidi può portare alla tossicodipendenza**





Figura 3. Percorso schematico che dall'utilizzo improprio di analgesici oppioidi può portare alla tossicodipendenza

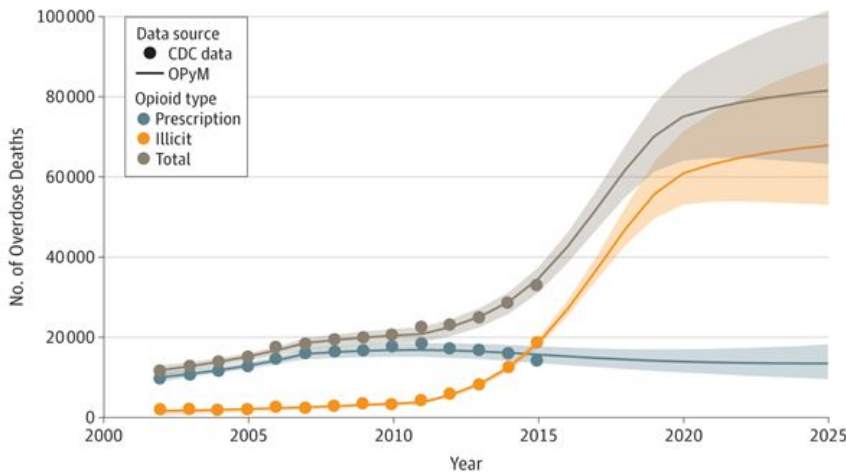


**Qiushi Chen e Coll. hanno cercato di prefigurare quale sarà lo scenario delle morti da overdose negli USA nei prossimi anni fino al 2025, prevedendo un netto incremento delle morti per overdose da oppioidi illeciti che dovrebbero aumentare da 18.900 del 2015 a 67.900 del 2025 (con aumento del 259%).** Al contrario, le morti per overdose da uso di oppioidi da prescrizione (con o senza OUD) dovrebbero diminuire marginalmente dai 14.200 del 2015 ai 13.800 del 2025 (con una riduzione del 3%), questo grazie alla regolamentazione della prescrizione (**Figura 4**)[5].

**Figura 4 - USA. Andamento e proiezione dei decessi da overdose da oppioidi da prescrizione e oppioidi illeciti**



Figura 4 – USA. Andamento e proiezione dei decessi da overdose da oppioidi da prescrizione e oppioidi illeciti



### **Gli Autori prevedono che la crisi da oppioidi peggiorerà nel prossimo decennio a causa di molteplici fattori:**

1. In primo luogo, si prevede che il numero di individui che usano oppioidi illeciti aumenterà in modo sostanziale.
2. In secondo luogo, a differenza delle tendenze storiche in cui l'uso di oppiacei da prescrizione è servito come percorso verso l'uso di eroina, più persone iniziano oggi direttamente l'uso di oppiacei con quelli illeciti.
3. In terzo luogo, vi è stato un rapido aumento della letalità da oppioidi illeciti, probabilmente dovuta principalmente all'associazione tra Fentanyl e cocaina e metanfetamina. Come dimostrato dalla recente indagine di L. LaRue e Coll.[6] è in progressivo aumento in USA l'inquinamento da parte del Fentanyl non prescritto in chi fa uso di cocaina e metanfetamina; su un milione di campioni delle urine esaminate per le cure di routine l'associazione del Fentanyl non prescritto con la cocaina è passata dallo 0,9% del 2013 al 17,6% del 2018 (con aumento del 1850%), mentre l'associazione con la Metanfetamina è passata dallo 0,9% del 2013 al 7,9% del 2018 (con aumento del 798%). Il Fentanyl potrebbe essere aggiunto di proposito dal mercato degli spacciatori per creare una dipendenza che stimoli il riuso della Cocaina e Metanfetamina. L'effetto ricercato di associare uno stimolante con un depressivo (chiamato effetto "speedball") aumenta però il rischio di overdose soprattutto per gli effetti depressivi che ha sul sistema respiratorio, quando su questo viene a diminuire l'effetto del farmaco stimolante rimanendo solo quella depressiva. Anche quindi se

diminuissero le morti da overdose di oppiacei per diminuzione del mercato delle prescrizioni, questo effetto rischia di essere vanificato dall'aumento costante delle morti da overdose di stimolanti (cocaina e metamfetamina) per la contaminazione da parte del Fentanyl specialmente se questa non è nota al medico, senza quindi di possibilità che ne sia prevenuto il suo effetto con l'antidoto naloxone.

4. Gli Autori propongono inoltre di includere l'attuazione di screening per OUD ovunque possibile.
5. Il peggioramento previsto potrà solo in parte essere contrastato dal miglioramento dell'accesso ai farmaci per contrastare l'OUD come il metadone e la buprenorfina, e dall'incremento dei programmi di formazione su OUD nelle scuole di medicina e di cura, dal miglioramento all'accesso ai servizi, e al maggior controllo sulla fornitura di oppioidi illeciti.

### **Le responsabilità dell'epidemia**

Della retata di medici compiacenti e corrotti abbiamo parlato all'inizio, ma **la notizia di questi giorni riguarda le [pesanti responsabilità dell'industria farmaceutica accertate da un giudice dell'Oklahoma che ha ritenuto la Johnson & Johnson responsabile per lo sviluppo della crisi degli oppioidi nello stato e ha condannato l'azienda a pagare 572 milioni di dollari.](#)** «Quello che è veramente senza precedenti - aveva affermato il Procuratore generale nella sua arringa finale a luglio, dopo sette settimane di dibattimento - è come gli imputati si siano imbarcati in uno schema subdolo, disonesto e cinico per creare il bisogno di oppioidi».

**Ma siamo appena all'inizio:** in molti stati degli USA stanno partendo le cause, almeno duemila, contro Big Pharma. Uno scenario simile a quello che accadde negli anni Novanta con gli stati contro i big del tabacco, battaglia giuridica che si concluse nel 1998 con un accordo del valore complessivo di 246 miliardi di dollari.

Andrea Lopes Pegna, bioeticista

### **Risorsa**

[Malati di Farmaci. Inchiesta di Presa Diretta di Rai Tre](#), 09.03.2019.

### **Bibliografia**

1. Jaffe S. Doctors arrested in US crackdown on illegal opioids. Lancet 2019 ;393(10182):1684

2. Orgera k, Tolbert J. [The Opioid Epidemic and Medicaid's Role in Facilitating Access to Treatment](#). KFF, 24.05.2019
3. UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime). [World Drug Report 2019. 3 Depressant](#) [PDF: 6,5 Mb].
4. Hadland S E, Rivera-Aguirre A, Marshall B D L, Cerdá M. Association of Pharmaceutical Industry Marketing of Opioid Product With Mortality From Opioid-Related Overdoses JAMA Network Open 2019;2(1):e186007.
5. Chen Q, Larochelle M R, Weaver D T et al. Prevention of Prescription Opioid Misuse and Projected Overdose Deaths in the United States. JAMA Network Open 2019;2(2): e187621
6. LaRue L, Twillman RK, Dawson E et al. Rate of Fentanyl Positivity Among Urine Drug Test Results Positive for Cocaine or Methamphetamine. JAMA Netw Open 2019 Apr 5;2(4):e192851