

## **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI AZOTO PROTOSSIDO/OSSIGENO MISCELA 50%/50% - N01AX63 (KALINOX®)**

**Presentata da:** Dr. D.Cadeddu – S.C. Anestesia e Rianimazione - ASL n°5 Oristano

**In data:** Settembre 2013

**Per le seguenti motivazioni:**

*come trattamento semplificato per la gestione del dolore procedurale in particolare nei pazienti pediatrici*

### **1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

Il dolore procedurale è caratterizzato da una breve durata ma frequentemente da elevata intensità. Esso è associato alle sempre più numerose manovre diagnostico/terapeutiche come anche ad attività di nursing ascrivibili a specifici profili di cura. L'esperienza dolorosa può sommarsi al dolore causato da una patologia sottostante causando forte disagio al paziente e rendendo l'esecuzione delle manovre meno agevoli per l'operatore sanitario.

### **2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Il dolore procedurale, quando gestito, viene alleviato con la somministrazione di farmaci analgesici, anestetici ed eventualmente ansiolitici. Di uso frequente, secondo l'intensità del dolore potenzialmente evocata dalla procedura, analgesici oppioidi quali fentanil, anestetici locali (sia come pomata che come iniettabili) quali la lidocaina e la xylocaina, anestetici iniettabili quali i propofol, sedativi/ansiolitici quali il midazolam. L'analgesico ideale per la gestione del dolore procedurale dovrebbe essere: efficace, sicuro, avere un rapido onset, breve durata d'azione, elevato indice terapeutico, essere facilmente somministrabile, bene accettato dai bambini, con modesti effetti collaterali. L'utilizzo sistematico di una scala di valutazione del dolore è un metodo di misurazione dell'efficacia dell'analgesico e delle scelte di cura adottate. La scelta della scala dipenderà dalle necessità del singolo paziente e/o dalle circostanze. La scala visiva analogica (VAS) è la più utilizzata ed è rappresentata da una linea di 10 cm che indica una continuazione tra i due estremi, ad esempio tra "nessun dolore" e "dolore insopportabile". Esistono inoltre scale numeriche e verbali: quali la NRS che presenta al paziente un intervallo di numeri (ad es. da 0-10) per indicare l'intervallo da nessun dolore al peggiore dolore possibile. La scala di valutazione verbale (VRS) è una delle scale più semplici da utilizzare ed è costituita essenzialmente da non più di quattro o cinque parole (ad esempio "nessuno", "leggero", "moderato", "grave"). Secondo l'età e le condizioni cognitive del paziente viene effettuata la scelta della scala più opportuna.

### **3. INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

**Indicazioni:** Analgesia di breve durata durante procedure dolorose o condizioni di dolore da lieve a moderata in adulti e bambini > 1 mese (per esempio puntura lombare, mielogramma, chirurgia di superficie, medicazione di

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

ustioni, riduzione di fratture semplici, riduzione di alcune lussazioni delle articolazioni periferiche, puntura endovenosa, prestazioni mediche d'urgenza per traumi, ustioni e trasporto). Sedazione durante chirurgia dentale nei bambini > 1 mese e in pazienti ansiosi o disabili. Analgesia, in ostetricia, esclusivamente in ambito ospedaliero, prima di un'analgia epidurale o qualora la stessa sia rifiutata o impossibile da praticare.

**Somministrazione:** per via inalatoria con due modalità 1) flusso a domanda (modalità più frequentemente utilizzata) 2) flusso controllato (modalità usata principalmente in odontoiatria).

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'uso del MEOPA (miscela equimolecolare di ossigeno e protossidi di azoto) è consolidato nella gestione del dolore procedurale dal 1961 nel Regno Unito e da oltre venti anni in Francia e in altri paesi della UE. Sono disponibili numerosi studi prospettici, randomizzati, multicentrici di valutazione della efficacia e della sicurezza del MEOPA in raffronto ad anestetici locali quali la xylocaina al 2% che ad co-somministrazioni di midazolam e fentanyl in diverse procedure invasive quali biopsie prostatiche ed epatiche, aspirato midollare, mielogramma, puntura lobare, sondaggio vescicale, iniezione intra articolare e intra muscolare, puntura venosa, drenaggio, riduzione di frattura colonscopia e nel dolore da parto. Quanto sopra sia in pazienti adulti che in pazienti pediatrici con consistente arruolamento di soggetti. Gli studi sono stati realizzati valutando come endpoint primario la riduzione delle sensazioni dolorose sia durante che a 24h dalle procedura mediante scale visive e numeriche con esiti di superiorità statisticamente significativi vs i comparator. L'effetto analgesico compare quasi immediatamente dopo 4-5 inspirazioni e raggiunge il suo massimo effetto entro 2-3 minuti. L'inalazione a domanda ovvero gestita autonomamente dal paziente mediante maschera collegata alla bombola consente con un rapido onset, 3 minuti ca, di raggiungere il livello di analgesia secondo le sensazioni soggettive del paziente. Il meccanismo d'azione non è perfettamente definito ma sono accertate le seguenti attività: inibizione dei recettori NMDA, stimolo del rilascio di oppioidi endogeni, inibizione degli impulsi dolorosi, sia a livello del SNC che spinale con interferenza con le vie di conduzione del dolore

Non sono stati rilevati eventi avversi gravi ma, in una percentuale del 4,4% sono stati rilevati eventi avversi di intensità moderata specie a carico del sistema gastrointestinale.

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSA INDICAZIONI

Il protossido d'azoto è un gas incolore, inodore, di gusto dolce, ha un'alta diffusibilità e una bassa solubilità nel sangue che consente la rapidità d'azione, non si lega all'emoglobina, non è metabolizzato, è assorbito ed eliminato per via polmonare. Le valutazioni comparative condotte nelle diverse condizioni d'uso versus analgesici, anestetici locali e sedativi ansiolitici (anche in combinazione, nonché verso altri anestetici inalatosi (es metossiflurano) hanno rilevato un controllo delle sensazioni dolorose durante la procedura e a seguito della stessa dopo 24h statisticamente significativo in termini di superiorità a fronte di eventi avversi di lieve entità in percentuali ridotte (0,03% nella survey di P.Onody et al.). Il MEOPA inoltre non determina accumulo e il suo effetto è immediatamente reversibile a seguito di interruzione della inalazione. L'inalazione è una via di

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

somministrazione non dolorosa bene accettata anche dai pazienti pediatrici quindi agevola complessivamente la conduzione della procedura.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Considerata la rapida insorgenza d'azione, la via di somministrazione non invasiva, la maneggevolezza anche in termini di safety del farmaco nonché il triplice effetto del MEOPA (analgesico, ansiolitico ed anamnesico) esso si presenta come una buona alternativa ai tradizionali farmaci somministrati per via locale o iniettiva nonché una coadiuvante nella gestione di procedure particolarmente dolorose.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Specialità	Costo al SSN	Costo 6 L/min *10m i procedura
KALINOX B5 170bar equivalente a 1470 L a 1bar	€ 416,00	€ 17,00 *

\*ipotesi conservativa considerando un flusso continuo e non a domanda

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- proposta di inserimento **accolta**  
 proposta di inserimento **non accolta**  
 proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### MOTIVAZIONI

L'efficacia della miscela nel controllo delle sensazioni dolorose durante la procedura e a seguito della stessa dopo 24h si è dimostrata statisticamente significativa in termini di superiorità a fronte di eventi avversi di lieve entità in percentuali ridotte. Non determina accumulo e il suo effetto è immediatamente reversibile a seguito di interruzione della inalazione.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Kalinox® riassunto delle caratteristiche del prodotto
2. Onody P. et al "Safety of inhalation of a 50% Nitrous Oxide/Oxygen Premix: a prospective survey of 35 828 administrations" Drug Safety 2006; 29(7): 633-640
3. Gomez B. et al "Efectividad y seguridad del uso de óxido nitroso para sedoanalgesia en urgencias" Anales de Pediatría 2011. Doi:10.1016/j.anpedi.2010.12.011
4. Annequin D. et al. "Fixed 50% Nitrous Oxygen Mixture for Painful Procedures: A French Survey" Pediatrics vol.105 No. 4 April 2000
5. Maslekar S. et al "Randomized clinical trial of Entonox® versus midazolam-fentanyl sedation for colonoscopy" British Journal of Surgery 2009; 96: 361-368
6. Expert opinion "A review of the safety of 50% nitrous oxide/oxygen in conscious sedation" Informa UK

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

7. Long J.A. et al "Utilisation del MEOPA (mélange protoxyde d'azote-oxygène) comme méthode analgésique des biopsies de prostate" Progres en Urologie 2004, 14,1167-1170
8. Castéra L. et al "Patient-administered Nitrous Oxide/Oxygen Inhalation Provides Safe an Efective Analgesia for percutaneous Liver Biopsy: A randomized Placebo-Controlled Trial" The American Journal of Gastroenterology Vol.96, No. 5, 2001
9. AFSSAP "recommandation de bonne pratique. Prise en charge medicamenteuse de la douleur aigue et chronique chez l'enfant" Julliet 2009
10. Rosen M.A. "Nitrous oxide for relief of labor pain: A systematic review" Am J Obstet Gynecol. 2002 May;186(5 Suppl Nature):S110-26.