



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

*Scuola di Medicina e Chirurgia*

*Dipartimento di Medicina*

**Corso di Laurea in Infermieristica**

**Nuove frontiere nella gestione del dolore acuto in ambito  
extra ospedaliero: come e quando utilizzare il  
metossiflurano e il ruolo dell'infermiere. Una revisione della  
letteratura.**

Relatore: Prof.ssa Parolo Annalisa

Laureando: Barison Sofia

Matricola n.: 1196693

Anno Accademico 2020 – 2021





**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

*Scuola di Medicina e Chirurgia*

*Dipartimento di Medicina*

**Corso di Laurea in Infermieristica**

**Nuove frontiere nella gestione del dolore acuto in ambito  
extra ospedaliero: come e quando utilizzare il  
metossiflurano e il ruolo dell'infermiere. Una revisione della  
letteratura.**

Relatore: Prof.ssa Parolo Annalisa

Laureando: Barison Sofia

Matricola n.: 1196693

Anno Accademico 2020 – 2021



## ABSTRACT

**Background:** la tempestiva somministrazione di farmaci analgesici nelle emergenze *extra* ospedaliere è fondamentale per la rapida presa in carico del paziente con dolore acuto post traumatico. Tale intervento può esser rallentato dalla mancata presenza di *device*, o per la difficoltà nel reperire tempestivamente un accesso venoso periferico o centrale sicuro e stabile.

**Finalità ed obiettivo:** questa revisione della letteratura ha l'obiettivo di indagare se l'utilizzo del metossiflurano nel trattamento del dolore acuto post-traumatico nei pazienti assistiti a livello *extra* ospedaliero permetta un trattamento migliore e più tempestivo rispetto ad altri trattamenti farmacologici e sia quindi efficace per la rapida presa in carico del problema assistenziale senza causare reazioni avverse gravi.

**Materiali e metodi:** è stata effettuata una revisione della letteratura consultando le principali banche dati disponibili: PUBMED, COCHRANE LIBRARY, GOOGLE SCHOLAR. Sono stati selezionati documenti con *abstract* in lingua inglese in un arco temporale di 15 anni.

**Risultati:** la ricerca in letteratura ha permesso di selezionare 1 Linea guida, 2 revisioni sistematiche, 3 studi RCT, 3 studi osservazionali prospettici, 1 studio randomizzato *crossover*. Complessivamente gli studi hanno indagato il metossiflurano come trattamento alternativo per il dolore acuto da trauma nelle emergenze *extra* ospedaliere.

**Conclusioni:** i risultati della revisione hanno fornito una risposta completa al quesito di ricerca del presente lavoro, dimostrando che l'utilizzo del metossiflurano è una alternativa valida e sicura, meno invasiva e di pari efficacia ad altri trattamenti farmacologici, in grado di ridurre il *discomfort* provato dal paziente che può essere vantaggioso in situazioni di emergenza in luoghi difficili da raggiungere, ma anche in ambienti urbani e rurali.

**Parole chiave:** *acute pain; analgesic; emergency department; methoxyflurane; trauma; emergency; pain treatment; pain; Pentrox; acute pain management; emergency settings; acute trauma pain; inhaled analgesia; prehospital pain management.*



## INDICE

INTRODUZIONE.....	3
CAPITOLO 1 – Presentazione del problema.....	5
1.1 Dolore ed oligoanalgesia preospedaliera.....	5
1.2 Metossiflurano: cos'è? .....	5
1.2.1 <i>Meccanismo d'azione</i> .....	6
1.2.2 <i>Indicazioni terapeutiche</i> .....	6
1.2.3 <i>Controindicazioni</i> .....	6
1.2.4 <i>Forma farmaceutica</i> .....	7
1.2.5 <i>Avvertenze speciali e precauzioni di impiego</i> .....	7
1.2.6 <i>Esposizione professionale</i> .....	8
1.2.7 <i>Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari</i> .....	9
1.3 Indicazioni per la somministrazione.....	9
1.4 Farmaci dell'analgesia preospedaliera .....	10
1.4.1 <i>Protossido di azoto</i> .....	10
1.4.2 <i>Paracetamolo</i> .....	11
1.4.3 <i>Oppioidi</i> .....	12
1.5 Possibili scelte antalgiche riferite a procedure d'urgenza .....	12
1.6 Ruolo dell'infermiere .....	13
CAPITOLO 2 – Metodologia della ricerca.....	15
2.1 Obiettivo dello studio .....	15
2.2 Quesito di ricerca.....	15
2.3 Strategia di ricerca:.....	15
2.4 Processo di selezione degli studi .....	16
2.4.1 <i>Criteri di selezione</i> .....	16
2.4.2 <i>Strategie di selezione</i> .....	16
CAPITOLO 3 - Risultati della ricerca .....	17
3.1 Presentazione sintetica degli studi selezionati.....	17
3.2 Descrizione degli studi selezionati .....	17
3.3 Sintesi dei risultati .....	31

Tabella I. Sintesi dei risultati degli studi .....	31
CAPITOLO 4 - Discussione e conclusione.....	35
4.1 Discussione dei risultati.....	35
4.2 Implicazioni per la pratica .....	37
4.3 Implicazioni per la ricerca .....	37
4.4 Conclusioni.....	37
Bibliografia.....	39
ALLEGATI.....	43
Allegato 1: tabella sintesi della ricerca degli studi .....	43
<i>Allegato 2: flow chart di selezione degli studi</i> .....	46



## INTRODUZIONE

L'argomento sul quale è stata condotta questa revisione della letteratura è l'utilizzo del metossiflurano nel trattamento del dolore acuto post-traumatico in ambito preospedaliero.

Questo lavoro di ricerca origina dal desiderio di indagare l'utilità e la sicurezza di questo farmaco come possibile alternativa ad altri trattamenti farmacologici che risultano più complicati da attuare negli ambienti ostili in cui, spesso, il personale sanitario si trova a prestare servizio. L'introduzione di una nuova metodica di trattamento potrebbe, inoltre, permettere la riduzione del fenomeno dell'oligoanalgesia intesa come mancato o dilazionato trattamento farmacologico che ho potuto toccare con mano nell'esperienza di tirocinio condotta in Pronto Soccorso.

L'elaborato è articolato nei seguenti capitoli: il primo descrive il *background* in cui viene spiegato: la definizione di dolore ed oligoanalgesia, cos'è il metossiflurano, il ruolo dell'infermiere e le classi farmacologiche che attualmente vengono utilizzate nel trattamento standard del dolore in ambito preospedaliero; nel secondo capitolo viene esposta la metodologia della ricerca, che comprende l'obiettivo e il quesito di ricerca, le *keywords*, le fonti di ricerca e il processo di selezione degli studi. Nel terzo capitolo vengono elencati tutti gli studi presi in considerazione con la descrizione dei risultati emersi. Infine, il quarto capitolo è composto dal confronto e dalla discussione critica dei risultati raggiunti negli studi presi in esame, l'implicazione per la pratica clinica e per le ricerche future.



## CAPITOLO 1 – Presentazione del problema

### 1.1 Dolore ed oligoanalgesia preospedaliera

Il dolore è la causa più comune di accesso ai Dipartimenti di emergenza e la prevalenza varia dal 52% al 79% (Borghetti F., *et al.*, 2021). È un fenomeno multidimensionale; un'esperienza che coinvolge diverse sfere della persona, un sintomo di numerose condizioni morbose il cui trattamento inadeguato può condurre allo sviluppo di ulteriori complicazioni e/o dolore cronico. Nell'*extra* ospedaliero per la valutazione del dolore viene utilizzata la scala NRS. Attualmente a livello italiano non esistono dati reperibili, ma studi europei hanno dimostrato che nonostante i progressi nella terapia del dolore e le linee guida ampiamente accettate, una valutazione e una gestione inadeguate del dolore acuto rimangono comuni in preospedaliero e di pronto soccorso. Vi è infatti un'ampia gamma di farmaci analgesici che non sono utilizzati al massimo delle loro potenzialità a causa di: formazione inadeguata, esperienza insufficiente nella valutazione dell'intensità del dolore e nell'applicazione di analgesici e mancanza di standard terapeutici. (Trimmel, Helmut, *et al.*, 2022) Inoltre, la scelta del trattamento viene influenzata: dal profilo di sicurezza e dalla facilità di utilizzo, in particolare in situazioni di emergenza in ambienti remoti e ostili, dove l'incannulamento può essere difficile o dove non è possibile trasportare apparecchiature ingombranti. (Marinangeli, Franco, *et al.*, 2018)

### 1.2 Metossiflurano: cos'è?

Il metossiflurano è un etere alogenato introdotto nei primi anni Sessanta come anestetico per via inalatoria, andato in disuso nei tardi anni Settanta a causa di diversi effetti avversi riscontrati, quali nefrotossicità ed epatotossicità dose-dipendente a seguito dell'uso prolungato a dosaggi anestesilogici. Utilizzato a dosi nettamente inferiori, rispetto a quelle usate per l'anestesia, è un agente non narcotico dalle forti proprietà analgesiche che può essere autosomministrato dal paziente tramite un inalatore portatile monouso Pentrox® (Trimmel, Helmut, *et al.*, 2022). Da circa 30 anni, infatti, i servizi di emergenza australiani e neozelandesi lo somministrano per il trattamento a breve termine del dolore acuto da trauma.



Figura I.1: Dispositivo Pentrox® (immagine tratta da Mark Forrest, et al., 2019)

### **1.2.1 Meccanismo d'azione**

Si tratta di un farmaco per via inalatoria che il paziente si autosomministra tramite un dispositivo composto da un inalatore e da una fiala da 3 ml di MTX liquido.

Il suo meccanismo d'azione a dosi analgesiche non è del tutto noto. Si ipotizza un'azione di interferenza con la fluidità della membrana e l'alterazione dell'attività di diversi canali ionici e recettori coinvolti nella genesi del potenziale d'azione. In questo modo il farmaco dovrebbe indurre rilassamento muscolare e ridurre la sensibilità al dolore.

### **1.2.2 Indicazioni terapeutiche**

MTX può essere usato per il trattamento del dolore da moderato a grave nell'emergenza in pazienti adulti coscienti con trauma e dolore associato. Deve essere auto-somministrato sotto la supervisione di personale esperto, mediante l'inalatore portatile Pentrox®.

Ogni flacone contiene 3 ml di MTX. È raccomandato non superare la dose di 6 ml al giorno e di 15 in una settimana. È infatti sconsigliato l'utilizzo per più giorni consecutivi.

### **1.2.3 Controindicazioni**

MTX è controindicato come agente anestetico, in pazienti con ipersensibilità allo stesso, a qualsiasi anestetico fluorurato o ad uno qualsiasi degli eccipienti in esso contenuti, in pazienti che sono noti per essere o sono geneticamente suscettibili ad

ipertermia maligna, in pazienti con anamnesi di gravi reazioni avverse o pazienti con storia familiare di gravi reazioni avverse a seguito di somministrazione di anestetici inalatori, pazienti con una storia di segni evidenti di danni epatici a seguito di un precedente impiego di metossiflurano o idrocarburi alogenati come analgesici, pazienti con insufficienza renale clinicamente significativa, alterato livello di coscienza dovuta a qualsiasi causa, paziente con instabilità cardiovascolare clinicamente evidente o con depressione respiratoria clinicamente evidente.

#### ***1.2.4 Forma farmaceutica***

Liquido, vapore per inalazione. Liquido volatile trasparente, quasi incolore, con un odore caratteristico fruttato.

#### ***1.2.5 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego***

##### Patologia renale

Per garantire l'uso sicuro di Pentrox® come analgesico devono essere osservate le seguenti precauzioni.

- Utilizzare la dose minima efficace per controllare il dolore
- Usare con cautela nei pazienti anziani o in altri pazienti con fattori di rischio noti per malattie renali.
- Usare con cautela nei pazienti con diagnosi di condizioni cliniche che possono predisporre al danno renale.

##### Patologia epatica

Il metossiflurano viene metabolizzato nel fegato, pertanto l'aumentata esposizione nei pazienti con insufficienza epatica può causare tossicità. Pentrox® non deve essere somministrato a pazienti che hanno un'anamnesi di segni di danno epatico dopo un precedente uso di metossiflurano o di idrocarburi alogenati. Pentrox® deve essere usato con cautela in pazienti con patologie epatiche o che presentano rischi di disfunzione epatica. È stato segnalato che una precedente esposizione ad idrocarburi alogenati anestetici, specialmente se l'intervallo trascorso è inferiore a 3 mesi, può aumentare il rischio di danno epatico.

### Depressione del sistema cardiovascolare/uso negli anziani

Potenziati effetti sulla pressione sanguigna e sulla frequenza cardiaca sono effetti di classe noti a dosi elevate di metossiflurano utilizzate in anestesia e di altri anestetici. Tali effetti non sembrano essere significativi alle dosi analgesiche. Non si registrano variazioni particolari nei livelli di pressione arteriosa sistolica dei pazienti dopo la somministrazione di metossiflurano come analgesico nelle varie fasce di età. Tuttavia, poiché il rischio può potenzialmente aumentare negli anziani con ipotensione e bradicardia, si deve usare cautela nei pazienti anziani a causa di un possibile calo della pressione sanguigna.

### Effetti del sistema nervoso centrale (SNC)

Gli effetti farmacodinamici secondari, tra cui i potenziali effetti sul SNC come sedazione, euforia, amnesia, abilità nella concentrazione, coordinazione sensitivo-motoria alterata e variazioni di umore sono ulteriori effetti di classe noti. L'auto-somministrazione di metossiflurano a dosi analgesiche sarà limitata dalla comparsa di effetti sul SNC, come la sedazione. Benché la possibilità di effetti sul SNC possa essere considerato come fattore di rischio per potenziali abusi, le segnalazioni dal mercato sono molto rare.

### Frequente uso ripetuto

A causa delle limitazioni sulla dose di Pentrox® e la durata del sollievo dal dolore, non è appropriato per fornire sollievo da dolore episodico intenso/esacerbazioni in condizioni di dolore cronico. Inoltre, non è indicato per alleviare episodi ripetuti e frequenti di dolore legato a traumi nello stesso paziente.

### Idrossitoluene butilato

Pentrox® contiene l'eccipiente idrossitoluene butilato (E321), uno stabilizzatore. L'idrossitoluene butilato può causare reazioni cutanee locali, o irritazione agli occhi e alle mucose.

### ***1.2.6 Esposizione professionale***

Gli operatori sanitari che sono regolarmente esposti a pazienti che usano inalatori Pentrox® devono conoscere tutte le linee guida per la salute e sicurezza sul lavoro concernenti l'uso di agenti inalatori. Per ridurre l'esposizione professionale a metossiflurano, l'inalatore deve sempre essere utilizzato con il filtro a carbone attivo

(AC) che assorbe il metossiflurano espirato. Il molteplici uso di inalatori Pentrox® senza il filtro AC crea ulteriori rischi: aumento degli enzimi epatici, dell'azotemia e dell'acido urico nel siero sono stati segnalati nel personale del reparto maternità esposto in sala parto quando metossiflurano è stato utilizzato in passato in partorienti al momento del travaglio e del parto.

### ***1.2.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari***

Il metossiflurano può avere un'influenza minima sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Capogiri e sonnolenza possono verificarsi dopo la somministrazione di metossiflurano. I pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli o usare macchinari se avvertono sonnolenza o capogiri.

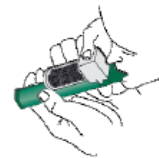
### **1.3 Indicazioni per la somministrazione**

Le istruzioni per la corretta somministrazione sono riportate di seguito. (AIFA)

1. Assicurarsi che il filtro a carbone attivo (AC) sia inserito nel foro diluitor sulla parte superiore dell'inalatore di Pentrox®.
2. Rimuovere manualmente il tappo del flacone. In alternativa, utilizzare la base dell'inalatore di Pentrox® per allentare il tappo con un mezzo giro. Separare l'inalatore dal flacone e rimuovere il tappo a mano.
3. Inclinare l'inalatore di Pentrox® di 45° e versare il contenuto totale del flacone di Pentrox® nella base dell'inalatore mentre viene ruotato.
4. Mettere il cinturino al polso del paziente. Il paziente inspira ed espira Pentrox® attraverso il boccaglio per ottenere l'effetto analgesico. All'inizio respirare piano e poi normalmente attraverso l'inalatore.
5. Il paziente espira nell'inalatore di Pentrox®. Il vapore esalato passa attraverso il filtro a carbone attivo che assorbe il metossiflurano espirato.



6. Se è necessario un effetto analgesico maggiore, il paziente può coprire il foro diluitoro sulla camera del filtro AC con il dito durante l'uso.



7. Se è necessaria un'ulteriore riduzione del dolore, dopo aver usato il primo flacone, è disponibile un secondo flacone. In alternativa utilizzare un secondo flacone da una nuova confezione combinata. Seguire i passaggi 2 e 3 come per il primo flacone. Non è necessario rimuovere la camera con il filtro AC. Mettere il flacone utilizzato nel sacchetto di plastica fornito.



8. Il paziente deve essere istruito a respirare in modo intermittente per ottenere un'adeguata analgesia. L'inalazione continua ridurrà la durata di utilizzo. Deve essere somministrata la minima dose efficace per ottenere l'analgesia.

9. Rimettere il tappo sul flacone di Pentrox®. Riporre l'inalatore di Pentrox® e il flacone usati nel sacchetto di plastica sigillato e smaltire in modo responsabile.



## 1.4 Farmaci dell'analgesia preospedaliera

Attualmente è disponibile un'ampia gamma di agenti analgesici per l'uso in pronto soccorso e in ambito pre-ospedaliero, incluse entrambe le opzioni di farmaci oppioidi e non oppioidi, con una serie di diverse formulazioni e vie di somministrazione.

La determinazione dell'analgesico più appropriato da utilizzare nei pazienti dipende anche dal contesto; se il paziente si presenta al pronto soccorso o se il trattamento deve essere attuato in aree potenzialmente ostili, esso può variare.

*(EUSEM\_EPI\_GUIDELINES\_MARCH\_2020)*

### 1.4.1 Protossido di azoto

Il protossido di azoto ha una lunga storia di utilizzo come analgesico ed è comunemente usato per alleviare il dolore moderato in PS e in ambito pre-ospedaliero. Il protossido di azoto inalato è fornito in una bombola come gas



pressurizzato che solitamente comprende una miscela 50/50 di protossido di azoto e ossigeno.

Di solito è auto-somministrato dal paziente tramite una maschera o un boccaglio (dagli adulti e dai bambini generalmente di età >5 anni) o nei bambini piccoli ( $\leq 4-5$  anni) può essere somministrato mediante maschera dagli operatori sanitari. Il paziente controlla la propria assunzione grazie ad un dispositivo con valvola a domanda, che interrompe il flusso di gas se il paziente perde conoscenza. Il protossido di azoto ha effetti sia analgesici che ansiolitici, ed è un anestetico debole, ad una concentrazione di circa il 70% può produrre incoscienza.

Ha una rapida insorgenza e compensazione dell'effetto di circa tre-cinque minuti, e quindi non maschera segni e sintomi di malattia e infortunio che possono aiutare a fornire una diagnosi definitiva. Gli effetti avversi del protossido di azoto possono includere euforia, disorientamento, sedazione, nausea, vomito, vertigini e formicolio generalizzato, ma l'incidenza di eventi avversi significativi (AE) è bassa. Tuttavia, il protossido di azoto è controindicato in pazienti a rischio di pneumotorace, occlusione intestinale, lesioni alla testa con ridotta coscienza e malattia da decompressione, in quanto può diffondersi in cavità piene di gas (ad esempio intestino, torace e orecchio medio) e aumentare volume e pressione.

#### **1.4.2 Paracetamolo**

Comunemente usato per il trattamento del dolore acuto da lieve a moderato, il paracetamolo può essere somministrato per via endovenosa (IV), rettale (PR) o per via orale. Il paracetamolo è spesso usato in combinazione con oppioidi e può ridurre il fabbisogno di questi ultimi fino al 20%. La dose massima raccomandata di paracetamolo per gli adulti è di 4.000 mg/die ed è notevolmente inferiore per i pazienti pediatrici (dose tossica 150 mg in dose singola e massimo 80 mg/Kg al giorno), con rischio di epatotossicità a dosi più elevate.

Deve essere usato con cautela nei seguenti soggetti: alcolisti; quelli a rischio di disfunzione epatica o con insufficienza epatica; pazienti con cirrosi; e quelli con insufficienza renale. I potenziali effetti collaterali includono ipersensibilità, rush cutaneo, eritema, vampate di calore, prurito e tachicardia.

Il paracetamolo è controindicato in caso di grave insufficienza epatica o grave malattia epatica attiva. È stato dimostrato come fornisca la stessa efficacia analgesica di molti farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o aspirina.

### **1.4.3 Oppioidi**

Gli oppioidi sono una vasta classe di farmaci che agiscono sui recettori degli stessi, principalmente all'interno del sistema nervoso centrale, per produrre un effetto analgesico. Sono comunemente usati per il trattamento del dolore acuto da moderato a grave, con: oppioidi deboli, come codeina o tramadolo, tipicamente usati per il dolore moderato e oppioidi forti, come morfina e fentanil, tipicamente usati per il dolore severo.

Possono essere somministrati per via endovenosa, intramuscolare (IM), intranasale (IN), oromucosa (OM), sublinguale (SL) o orale, con la scelta dell'oppioide e della via di somministrazione a seconda della gravità del dolore, della condizione e delle comorbidità del paziente.

Sono associati a una serie di effetti collaterali come: nausea e vomito, sedazione e depressione respiratoria, prurito e reazioni anafilattoidi. In generale, gli oppioidi sono controindicati o devono essere usati con cautela nei pazienti con grave instabilità respiratoria, instabilità psichiatrica acuta o rischio di suicidio incontrollato, in coloro che assumono farmaci in grado di suscitare interazioni farmacologiche limitanti la vita e che cercano oppioidi per scopi di dipendenza. Possono essere usati in combinazione con altri agenti, come paracetamolo, FANS o alfa-2 agonisti.

## **1.5 Possibili scelte antalgiche riferite a procedure d'urgenza**

L' O.M.S. (Organizzazione Mondiale della Salute) ha da tempo precisato che le modalità di somministrazione e la potenza dei farmaci prescelti devono essere commisurati alla intensità del dolore misurato o previsto, proponendo una Scala Analgesica in tre livelli:

1°. livello; dolore lieve-moderato (VAS 1-3) Paracetamolo e/o Fans;

2°. livello; dolore moderato-intenso (VAS 4-6) Oppioidi deboli e/o Fans e Paracetamolo;

3°. livello; dolore severo (VAS 7-10) Oppioidi forti e Fans. (OMS).

## **1.6 Ruolo dell'infermiere**

La valutazione e la gestione del dolore nell'ambiente di cura preospedaliero è una componente importante della pratica professionale dell'infermiere.

L'infermiere, infatti, viene riconosciuto come una figura professionale competente e fondamentale nel campo della terapia del dolore, attraverso la somministrazione di trattamenti antalgici farmacologici e non.

Dalla prevenzione alla cura, l'infermiere agisce applicando le buone pratiche per la gestione del dolore e dei sintomi a esso correlati, nel rispetto delle volontà della persona. Nonostante ciò, è esperienza comune, come testimoniato da diversi lavori presenti in letteratura, di come questo sintomo sia trattato in maniera inadeguata: nel 70% dei casi tale sintomo non è né quantificato, né trattato. Risulta inoltre che il livello di soddisfazione dell'utente sia direttamente correlato non solo al trattamento del dolore e alla sua completa regressione, ma anche alla capacità degli operatori sanitari di gestire il sintomo. (T. Brown, A. Shetty et al. 2018). È necessario quindi che nei Dipartimenti di Emergenza si ponga particolare attenzione al trattamento precoce del dolore, quale sintomo invalidante. Ciò è possibile se al paziente viene riservata fin dal principio un'attenta e meticolosa valutazione del proprio dolore da parte del personale infermieristico, il quale, se stabilito dal protocollo interno, potrebbe somministrare un trattamento antalgico farmacologico.



## CAPITOLO 2 – Metodologia della ricerca

### 2.1 Obiettivo dello studio

L'obiettivo di questa tesi è quello di indagare se l'utilizzo del metossiflurano nel paziente adulto assistito a livello *extra* ospedaliero sia efficace per la gestione del dolore acuto post-traumatico di entità moderata o severa, rispetto ad altri trattamenti farmacologici, assicurando la rapida presa in carico del problema assistenziale ed evitando l'instaurarsi di reazioni avverse gravi.

### 2.2 Quesito di ricerca

Il quesito di ricerca è stato formulato secondo la struttura P.I.C.O.

<b>P</b>	Paziente adulto con dolore acuto post-traumatico da moderato a severo in ambito <i>extra</i> ospedaliero
<b>I</b>	Somministrazione del metossiflurano per via inalatoria
<b>C</b>	Altri trattamenti farmacologici
<b>O</b>	Riduzione efficace del dolore acuto, buona copertura analgesica senza effetti collaterali gravi e praticità di utilizzo

L'utilizzo del metossiflurano nel paziente adulto assistito nei contesti *extra* ospedalieri con dolore acuto post-traumatico ne migliora il comfort e ne riduce la sintomatologia rispetto ad altri trattamenti?

### 2.3 Strategia di ricerca:

È stata effettuata una revisione della letteratura consultando le principali banche dati disponibili: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Google Scholar*;

Per la ricerca sono state utilizzate le seguenti *keywords*: “*Acute pain*” AND “*Analgesic*” AND “*Emergency department*” AND “*Methoxyflurane*” AND “*Trauma*”; “*Emergency*” AND “*Methoxyflurane*” AND “*Pain treatment*” AND “*Trauma*”; “*Methoxyflurane*” AND “*pain*” AND “*emergency department*”; “*Penthrox*” AND “*pain*” AND “*emergency*”; “*Acute pain management*” AND “*Emergency settings*” AND “*Emergency*”; “*Methoxyflurane*” AND “*Acute trauma*”

*pain*"; "Methoxyflurane" AND "Acute pain" AND "Trauma" AND "Emergency"; "Methoxyflurane" AND "Pain"; "Inhaled analgesia" AND "Methoxyflurane" AND "Prehospital pain management".

## **2.4 Processo di selezione degli studi**

### **2.4.1 Criteri di selezione**

- Popolazione: pazienti adulti (> 12 anni) assistiti a livello territoriale dai servizi di emergenza/urgenza che presentano dolore acuto con un punteggio del dolore maggiore o uguale a 3 sulla scala numerica di valutazione (NRS);
- Disegni di studio: sono accettati tutti i disegni di studio sia qualitativi che quantitativi;
- Anno di pubblicazione: ultimi 15 anni;
- *Abstract* in lingua: inglese.
- Coinvolgimento professionisti: medici e infermieri.

### **2.4.2 Strategie di selezione**

Dopo una selezione iniziale è stata effettuata una successiva analisi per *abstract* e *full text* che hanno portato alla selezione di articoli rilevanti e rispondenti al quesito di ricerca considerato. (Allegato 1).

Come sintetizzato nell'Allegato 2, la ricerca iniziale ha prodotto 2272 articoli. In seguito, sono stati esclusi 245 duplicati e altri 2017 che non erano pertinenti per il quesito di ricerca. Sono risultati eleggibili e quindi analizzabili 10 articoli per titolo ed *abstract*: 1 Linea guida, 3 studi RCT, 2 Revisioni Sistematiche, 1 Studio randomizzato *cross-over*, 3 Studi Osservazionali.

## CAPITOLO 3 - Risultati della ricerca

### 3.1 Presentazione sintetica degli studi selezionati

Il processo di selezione dei documenti ha portato alla selezione di 2 revisioni sistematiche, 3 studi RCT, 1 studio randomizzato *cross-over*, 3 studi osservazionali e 1 linea guida.

### 3.2 Descrizione degli studi selezionati

Di seguito si presentano gli studi che, all'interno di questa revisione, hanno riportato le nuove evidenze per la gestione del dolore acuto con metossiflurano.

- Fabbri, A., Borobia, A. M., Ricard-Hibon, A., Coffey, F., Caumont-Prim, A., Montestruc, F., Soldi, A., Traseira Lugilde, S., & Dickerson, S. (2021). Low-Dose Methoxyflurane versus Standard of Care Analgesics for Emergency Trauma Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Pooled Data. *Journal of Pain Research, Volume 14*, 93–105. (Regno Unito)

**Disegno di studio:** revisione sistematica e metanalisi.

**Obiettivo:** questa analisi è stata eseguita per confrontare l'efficacia e la sicurezza del metossiflurano a basse dosi con gli analgesici standard di cura negli adulti con dolore correlato al trauma.

**Popolazione:** pazienti di età  $\geq 18$  anni randomizzati a ricevere metossiflurano a basse dosi o analgesici standard di terapia e/o placebo

*Criteri di esclusione:* pazienti che ricevevano metossiflurano più analgesici standard.

**Intervento:** l'intervento prevedeva la somministrazione di metossiflurano a basse dosi o di un farmaco standard di cura di confronto (farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS], paracetamolo, oppioidi deboli o forti o nessun trattamento) oppure l'utilizzo di un placebo.

**Outcome:** l'esito primario era l'intensità del dolore. Gli esiti secondari erano la soddisfazione del trattamento e gli eventi avversi (AE).

**Risultati:** la differenza di intensità del dolore era statisticamente superiore con il metossiflurano a basse dosi rispetto agli analgesici standard (effetto complessivo stimato del trattamento=11,88, IC 95%=9,75–14,00;  $P < 0,0001$ ). La superiorità del metossiflurano a basse dosi è stata dimostrata 5 minuti dopo l'inizio del trattamento ed

è stata mantenuta in tutti i punti temporali. Un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con metossiflurano ha raggiunto criteri di risposta di intensità del dolore  $\leq 30$  mm su una scala analogica visiva e riduzioni relative dell'intensità del dolore di  $\geq 30\%$  e  $\geq 50\%$ , rispetto ai pazienti che hanno ricevuto analgesici standard di cura. Il tempo mediano per alleviare il dolore è stato più breve con metossiflurano rispetto agli analgesici standard di cura.

- Porter, K. M., Siddiqui, M. K., Sharma, I., Dickerson, S., & Eberhardt, A. (2017). Management of trauma pain in the emergency setting: Low-dose methoxyflurane or nitrous oxide? A systematic review and indirect treatment comparison. *Journal of Pain Research, Volume 11*, 11–21. (Regno Unito)

**Disegno di studio:** revisione sistematica.

**Obiettivo:** confrontare l'efficacia clinica, la sicurezza e la tollerabilità di metossiflurano e perossido di azoto nelle cure di emergenza.

**Popolazione e criteri di inclusione:** pazienti adulti con età  $\geq 18$  anni; dolore indotto da trauma in ambito preospedaliero; studio randomizzato controllato o disegno di studio osservazionale; intervento a basse dosi di metossiflurano e/o N<sub>2</sub>O; pubblicazione in lingua inglese.

**Intervento:** è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sui principali *database* elettronici limitata agli articoli pubblicati in inglese fino al 22 dicembre 2015.

**Outcomes:** l'*outcome* primario è la variazione dell'intensità del dolore sotto terapia antidolorifica rispetto al basale a 5, 10 e 15 minuti dopo l'inizio dell'inalazione.

**Risultati:** sebbene entrambi i composti siano stati utilizzati per molti anni nelle cure di emergenza, la ricerca ha trovato solo pochi studi controllati e nessun test testa a testa condotto in questo contesto. Sono stati identificati due studi randomizzati in doppio cieco che hanno confrontato il rispettivo farmaco in studio (metossiflurano a basse dosi o N<sub>2</sub>O) con il placebo che potevano essere confrontati con un approccio indiretto utilizzando il placebo come comparatore ponte. Entrambi gli agenti hanno fornito un rapido sollievo dal dolore ai pazienti traumatizzati, senza differenze significative tra loro; entrambi i trattamenti sono stati generalmente ben tollerati.

- Coffey, F., Wright, J., Hartshorn, S., Hunt, P., Locker, T., Mirza, K., & Dissmann, P. (2014). STOP!: A randomised, double-blind, placebo-controlled study of the



efficacy and safety of methoxyflurane for the treatment of acute pain. *Emergency Medicine Journal*, 31(8), 613–618. (Regno Unito)

**Disegno di studio:** RCT in doppio cieco inglese, condotto da agosto 2011 a luglio 2012.

**Obiettivo dello studio:** valutare l'efficacia e la sicurezza a breve termine del metossiflurano per il trattamento del dolore acuto nei pazienti che si presentano al pronto soccorso (ED) con trauma minore.

**Popolazione:** inclusi 300 pazienti, età pari o superiore ai 12, con un punteggio della scala NRS del dolore da  $\geq 4$  a  $\leq 7$ .

*Criteri di inclusione:* NRS  $\geq 4$  e  $\leq 7$ , paziente in grado di fornire il consenso informato scritto o che erano accompagnati da un genitore/tutore legale in grado di fornire il consenso informato scritto per loro conto.

**Intervento:** ai pazienti è stato fornito un inalatore contenente 3 ml di metossiflurano o 5 ml di placebo il prima possibile dopo l'arruolamento e la valutazione iniziale. Un secondo inalatore è stato fornito solo su richiesta del paziente. L'infermiera ricercatrice ha assistito il paziente nell'auto-somministrazione di metossiflurano o placebo. L'intensità del dolore (VAS) è stata misurata a 5, 10, 15, 20 e 30 min. dopo l'inizio dell'inalazione del farmaco in studio. La durata prevista dello studio per ciascun paziente era fino a 16 giorni, che includevano un follow-up di sicurezza post-trattamento di 14 giorni.

**Risultati:** in totale di 149 pazienti hanno ricevuto metossiflurano e 149 pazienti hanno ricevuto placebo. Le caratteristiche demografiche e di base erano comparabili tra i gruppi. La variazione media stimata del dolore VAS dal basale a 5, 10, 15 e 20 min. era maggiore per il gruppo metossiflurano (-23,1, -28,9, -34,0 e -35,0 mm, rispettivamente) rispetto al gruppo placebo (-11,3, -14,8, -15,5 e -19,0 mm, rispettivamente). Nel complesso, c'era una differenza altamente significativa tra il gruppo metossiflurano e placebo (effetto del trattamento stimato, -15,1 mm; IC 95% da -19,2 a -11,0;  $p < 0,0001$ ). Il massimo effetto del trattamento è stato osservato a 15 minuti (effetto del trattamento stimato, -18,5 mm). La maggior parte dei pazienti nel gruppo metossiflurano (87,2%) ha manifestato sollievo dal dolore e il tempo mediano al primo sollievo dal dolore è stato più breve rispetto a quello del gruppo placebo (metossiflurano, 4 min (IC 95% da 2,0 a 5,0); placebo, 10 min (IC 95% da 5,0 a

12,0)). L'uso di farmaci di salvataggio (come richiesto dal paziente) nel gruppo placebo è stato significativamente maggiore rispetto al gruppo metossiflurano (placebo, 25 pazienti (16,8%); metossiflurano, 2 pazienti (1,3%);  $p=0,0002$ ). Un totale di 126 pazienti (84,6%) nel gruppo metossiflurano hanno sperimentato il loro primo sollievo dal dolore con 1–10 inalazioni (1–5 inalazioni:  $n=74$  (49,7%); 6–10 inalazioni:  $n=52$  (34,9%)) rispetto a 76 pazienti (51%) nel gruppo placebo (1–5 inalazioni:  $n=31$  (20,8%); 6–10 inalazioni:  $n=45$  (30,2%)). Il paziente, il medico e l'infermiere ricercatore hanno valutato il metossiflurano migliore del placebo ( $p<0.0001$ ) sulla performance dei farmaci dei casi nel gruppo metossiflurano valutato come eccellente, molto buono o buono.

- Borobia, A. M., Collado, S. G., Cardona, C. C., Pueyo, R. C., Alonso, C. F., Torres, I. P., González, M. C., Casal Codesido, J. R., Betegón, M. A., Barcelá, L. A., Andicoechea, A. O., Testa, A. F., Colina, J. T., Dorribo, A. C., del Arco Galán, C., Martínez Ávila, J. C., Lugilde, S. T., Carcas Sansuán, A. J., Marisca, C. B., ... Brüggemann, P. W. (2020). Inhaled Methoxyflurane Provides Greater Analgesia and Faster Onset of Action versus Standard Analgesia in Patients With Trauma Pain: InMEDIATE: A Randomized Controlled Trial in Emergency Departments. *Annals of Emergency Medicine*, 75(3), 315–328. (Spagna).

**Disegno di studio:** RCT in *open-label* spagnolo, condotto da luglio 2017 ad aprile 2018.

**Obiettivo dello studio:** indagare se la variazione dell'intensità del dolore durante i primi 20 minuti di trattamento fosse maggiore con metossiflurano rispetto all'analgesia standard in pazienti adulti con dolore traumatico acuto.

**Popolazione:** abbiamo pianificato di randomizzare un totale di 310 pazienti (155 per gruppo di trattamento).

**Criteri di inclusione:** pazienti coscienti di età pari o superiore a 18 anni con dolore da moderato a grave (punteggio del dolore  $\geq 4$  sulla scala di valutazione numerica a 11 punti) a seguito di un trauma che non avrebbero dovuto richiedere un intervento chirurgico o un ricovero per un periodo maggiore o uguale a 12 ore.

**Criteri di esclusione:** Includevano l'uso di qualsiasi altro analgesico per il dolore traumatico acuto, controindicazioni alla somministrazione di metossiflurano come

ipersensibilità al metossiflurano o a qualsiasi anestetico fluorurato; ipertermia maligna; evidenza di danno epatico dopo precedente uso di metossiflurano o idrocarburi alogenati; insufficienza renale clinicamente significativa; livello di coscienza alterato da qualsiasi causa, incluso trauma cranico; droghe o alcol; instabilità cardiovascolare clinicamente evidente ; o depressione respiratoria o controindicazioni a uno qualsiasi dei farmaci inclusi nel protocollo analgesico del sito, gravidanza, partecipazione a un altro studio clinico nei 30 giorni precedenti e condizioni mediche che potrebbero aver influenzato la capacità del paziente di completare l'autovalutazione dell'intensità del dolore .

**Intervento:** i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con metossiflurano o analgesico standard. La sequenza di randomizzazione è stata creata con la procedura del software statistico SAS (versione 9.4; SAS Institute, Inc., Cary, NC) PROC PLAN, con un'allocazione 1:1.

Il trattamento in studio è stato somministrato dal personale di ricerca il prima possibile dopo la randomizzazione. I pazienti randomizzati al gruppo metossiflurano hanno ricevuto 1 inalatore Pentrox contenente 3 ml di metossiflurano. Gli investigatori e il personale di ricerca sono stati formati sulla somministrazione di metossiflurano. Il personale di ricerca ha mostrato ai pazienti come utilizzare il dispositivo e ha insegnato loro di inalare continuamente o ad intermittenza, a seconda della necessità di analgesici. Un secondo inalatore è stato fornito se necessario, per una dose massima di metossiflurano di 6 ml (3 ml × 2 inalatori). I pazienti randomizzati al gruppo di trattamento analgesico standard hanno ricevuto il trattamento analgesico standard per i pazienti con dolore associato a trauma da moderato a grave, secondo il protocollo analgesico locale del DE curante. Il trattamento analgesico standard più frequentemente comprendeva farmaci antinfiammatori non steroidei per il dolore moderato e analgesici non oppioidi e oppioidi per via endovenosa per il dolore severo. Qualsiasi tipo di analgesico somministrato per qualsiasi via era valido.

**Risultati:** 305 pazienti sono stati randomizzati (metossiflurano 156; trattamento analgesico standard 149). La maggior parte dei pazienti nel gruppo di trattamento analgesico standard (70%) ha ricevuto analgesici di prima fase per via endovenosa e il 9,4% dei pazienti è stato trattato con oppioidi. La riduzione media rispetto al basale nel punteggio dell'intensità del dolore della scala di valutazione numerica è stata

maggiore per il metossiflurano rispetto al trattamento analgesico standard in tutti i punti, con una differenza di trattamento significativa nel complesso fino a 20 minuti (modello a misure ripetute 2,47 contro 1,39; differenza di trattamento 1,00; intervallo di confidenza al 95% da 0,84 a 1,32). Il tempo mediano al primo sollievo dal dolore è stato significativamente più breve per il metossiflurano rispetto al trattamento analgesico standard (3 contro 10 minuti). Il metossiflurano ha ottenuto valutazioni migliori dei pazienti e dei medici per il controllo del dolore e il comfort del trattamento rispetto al trattamento analgesico standard e ha superato le aspettative di trattamento dei pazienti e dei medici, rispettivamente, nel 77% e nel 72% dei casi rispetto al 38% e al 19% del trattamento analgesico standard.

- the MEDITA Study Group, Mercadante, S., Voza, A., Serra, S., Ruggiano, G., Carpinteri, G., Gangitano, G., Intelligente, F., Bonafede, E., Sblendido, A., Farina, A., Soldi, A., & Fabbri, A. (2019). Analgesic Efficacy, Practicality and Safety of Inhaled Methoxyflurane Versus Standard Analgesic Treatment for Acute Trauma Pain in the Emergency Setting: A Randomised, Open-Label, Active-Controlled, Multicentre Trial in Italy (MEDITA). *Advances in Therapy*, 36(11), 3030–3046. (Italia)

**Disegno di studio:** RCT in *open-label* italiano, condotto da febbraio 2018 a febbraio 2019.

**Obiettivo dello studio:** l'obiettivo principale dello studio era dimostrare la non inferiorità del metossiflurano rispetto al SAT in Italia (morfina ev/ketoprofene/paracetamolo) per il trattamento del dolore acuto da moderato a severo. L'obiettivo co-primario era dimostrare la superiorità del metossiflurano rispetto al SAT (ketoprofene ev/paracetamolo) per il trattamento del dolore acuto moderato in termini di esito primario nei pazienti con NRS al basale 4-6

**Popolazione:** i pazienti di età  $\geq 18$  anni con trauma (frattura, lussazione, schiacciamento, contusione) ad un solo arto e punteggio del dolore NRS  $\geq 4$  presentati in ospedale per il triage o soccorsi in ambiente preospedaliero attraverso il servizio di pronto soccorso italiano.

*Criteri di inclusione:* i pazienti stabili, vigili, collaborativi e in grado di comunicare con lo sperimentatore per svolgere le attività dello studio, incluso fornire il consenso informato.

*Criteri di esclusione:* trattamento analgesico per il dolore cronico o l'uso di qualsiasi altro analgesico nelle 5 ore precedenti (8 h per il diclofenac), la gravidanza o l'allattamento, la dinamica del trauma a rischio e le controindicazioni alla somministrazione di metossiflurano o a uno qualsiasi dei SAT.

**Intervento:** i pazienti randomizzati a metossiflurano hanno ricevuto un inalatore portatile con una fiala da 3 ml di metossiflurano che è stato auto-somministrato dal paziente sotto la supervisione di un operatore sanitario specializzato in studio. Il paziente è stato istruito ad inalare a intermittenza dal dispositivo e ha potuto controllare il proprio livello di analgesia inalando più o meno frequentemente, oppure coprendo con il dito indice il foro del diluitor all'estremità del boccaglio per ottenere una maggiore analgesia.

I pazienti randomizzati a SAT hanno ricevuto farmaci analgesici che attualmente comprendono il trattamento analgesico standard in Italia, determinato sulla base dell'intensità del dolore del paziente. I pazienti con dolore severo ( $NRS \geq 7$ ) hanno ricevuto morfina EV (0,10 mg/kg). I pazienti con dolore moderato (NRS 4-6) hanno ricevuto paracetamolo EV (1 g) o ketoprofene EV (100 mg), scelti dallo sperimentatore sulla base della disponibilità e della pratica locale, e considerando qualsiasi precedente storia di allergia nel paziente. Il trattamento EV è stato diluito e infuso nell'arco di 10 minuti il prima possibile dopo l'assegnazione del paziente al gruppo di controllo. L'accesso venoso è stato ottenuto prima della randomizzazione secondo la pratica clinica locale.

**Risultati:** tra l'8 febbraio 2018 e l'8 febbraio 2019 sono stati randomizzati 272 pazienti (136 per gruppo di trattamento). Un totale di 270 pazienti (età media 51 anni; 49% maschi; 34% con dolore severo; VAS media basale 67 mm) sono stati trattati e analizzati per efficacia e sicurezza. La superiorità del metossiflurano è stata dimostrata per il dolore da moderato a severo (differenza di trattamento media aggiustata - 5,94 mm; IC 95% - 8,83, - 3,06 mm), dolore moderato (-5,97 mm; IC 95% - 9,55, - 2,39 mm) e dolore intenso (- 5,54 mm; IC 95% - 10,49, - 0,59 mm). L'inizio mediano del sollievo dal dolore è stato di 9 minuti per il metossiflurano e di 15 minuti per la

SAT. La praticità del trattamento con metossiflurano è stata valutata "Eccellente", "Molto buona" o "Buona" dal 90% dei medici rispetto al 64% per SAT. Eventi avversi (tutti non gravi) sono stati segnalati dal 17% dei pazienti trattati con metossiflurano e dal 3% dei pazienti trattati con SAT.

- Lim, K. J., Koh, Z. X., Ng, Y. Y., Fook-Chong, S., Ho, A. F. W., Doctor, N. E., Said, N. A. Z. M., & Ong, M. E. H. (2021). Comparison of inhalational methoxyflurane (Penthrox®) and intramuscular tramadol for prehospital analgesia. *Singapore Medical Journal*, 62(6), 281–286. (Singapore)

**Disegno di studio:** studio randomizzato di tipo *cross-over*.

**Randomizzazione:** a grappolo. Una semplice procedura di randomizzazione ha assegnato a 15 ambulanze il trasporto di metossiflurano e ad altre 15 il trasporto di tramadolo IM. Dopo un periodo di sei mesi, tra le ambulanze è avvenuto lo scambio del farmaco che è stato utilizzato a bordo per ulteriori sei mesi. Il periodo di studio è iniziato a febbraio 2014 e il crossover si è verificato nell'agosto 2014.

**Popolazione:** per questo studio sono stati reclutati un totale di 369 pazienti (di cui 167 sono stati trattati con metossiflurano e 176 con tramadolo) trasportati dalle ambulanze Singapore EMS che presentavano dolore acuto derivante da trauma muscoloscheletrico (arti superiori e inferiori e regione dorsale) di punteggio NRS  $\geq 3$ .

**Criteri di inclusione:** sono stati inclusi pazienti coscienti, emodinamicamente stabili e di età  $\geq 16$  anni.

**Criteri di esclusione:** donne in gravidanza o in allattamento e pazienti con grave trauma cranico o alterazione della coscienza; intossicazione acuta o altre condizioni che possono compromettere la capacità di un paziente di segnare il dolore; dolore cronico che richiede analgesia a lungo termine; dolore addominale e toracico.

**Obiettivo:** confrontare l'efficacia analgesica del metossiflurano e del tramadolo IM tra i pazienti con dolore acuto in ambito preospedaliero.

**Interventi:** nel braccio metossiflurano, ai pazienti è stato fornito un inalatore Penthrox® portatile, ciascuno riempito con 3 ml di metossiflurano. Ogni dose dura circa 25-30 minuti e una seconda dose può essere aggiunta per estendere la durata dell'azione a 55-60 minuti. La dose totale massima raccomandata è di 6 ml in 24

ore. Un secondo inalatore dello stesso tipo sarebbe fornito solo su richiesta del paziente.

Nel braccio tramadolo, ai pazienti sono state somministrate iniezioni IM di tramadolo dai paramedici. Il sito di iniezione era il muscolo deltoide. Ogni paziente ha ricevuto una singola dose di 1 ml di tramadolo da 50 mg/ml, che è la dose standard utilizzata nei reparti di emergenza a Singapore ed è stata approvata dal MAC.

**Risultati:** un totale di 369 pazienti sono stati arruolati in questo studio, ma 26 pazienti sono stati esclusi a causa della mancanza di dati. Il braccio metossiflurano ha avuto un tempo mediano più breve impiegato dall'arrivo sulla scena alla somministrazione del farmaco (9,0 [intervallo interquartile 6,0–14,0] minuti contro 11,0 [intervallo interquartile 8,0–15,0] minuti). Per i pazienti che hanno ottenuto una riduzione della NRS  $\geq 3$  entro 20 minuti, quelli nel braccio metossiflurano hanno impiegato un tempo più breve. Tuttavia, il braccio metossiflurano (46,7%) ha mostrato una percentuale inferiore di pazienti che non hanno raggiunto una riduzione NRS  $\geq 3$  rispetto al braccio tramadolo (71,6%) dopo oltre 20 minuti. Il braccio metossiflurano aveva punteggi significativamente più alti di soddisfazione del paziente e del paramedico.

- Johansson, A., Svensson, A., & Wihlborg, J. (2021). Pain management with methoxyflurane (Penthrox®) in Swedish ambulance care—An observational pilot study. *International Emergency Nursing*, 59, 101076. (Svezia)

**Disegno di studio:** studio osservazionale prospettico svedese iniziato nell' autunno del 2020.

**Obiettivo dello studio** il presente studio mirava a valutare il dolore complessivo percepito dal paziente durante il trattamento con metossiflurano (MTX) in un ambiente di assistenza in ambulanza. Abbiamo anche esplorato potenziali variazioni demografiche.

**Popolazione:** questo studio osservazionale prospettico ha incluso 50 pazienti che necessitavano di cure in ambulanza che percepivano dolore acuto, definito come valore della scala di valutazione numerica (NRS)  $\geq 4$  (intervallo di scala: 1–10).

*Criteri di inclusione:* pazienti adulti ( $\geq 18$  anni) con NRS  $\geq 4$ .

*Criteri di esclusione:* sono stati esclusi i pazienti con un'assunzione verificata di altri farmaci antidolorifici (tranne il paracetamolo) e/o una controindicazione nota per MTX e/o un'incapacità di seguire le istruzioni verbali.

**Intervento:** è stato somministrato metossiflurano quando l'NRS era  $\geq 4$ . Questo metodo di stima e trattamento del dolore è stato applicato inizialmente sulla scena, e poi di nuovo, prima di qualsiasi azione che avrebbe dovuto provocare dolore procedurale. Quando il paziente non ha riportato alcun effetto del farmaco (cioè, la NRS è rimasta  $\geq 4$ ), il trattamento con metossiflurano è stato ripetuto. Quando il paziente ha riferito di non aver ancora avuto un effetto analgesico e/o di non poter o non voler partecipare ulteriormente, per qualsiasi altro motivo, il trattamento con metossiflurano è stato interrotto ed è stato somministrato un farmaco antidolorifico di salvataggio.

**Risultati:** tra i 50 pazienti inizialmente valutati, abbiamo escluso 8 pazienti (16%), a causa di controindicazioni MTX. Sono stati esclusi 10 pazienti (24%), a causa dell'interruzione del trattamento. La restante coorte ( $n = 32$ ) che ha soddisfatto la procedura per alleviare il dolore, comprendeva un numero uguale di uomini e donne. Il tempo medio trascorso in ambulanza è stato di  $29 \pm 15$  min. I punteggi NRS per il dolore misurati sulla scena (mediana 8,0, intervallo interquartile [IQR]: 7,25–10,0) erano significativamente superiori a quelli misurati al ricovero in ospedale (mediana 5,0, IQR: 4,0–7,0;  $p = 0,001$ ). I punteggi NRS mediani misurati in ospedale erano diversi tra i sessi (uomini: 6,0, IQR: 5–7,25; donne: 4,0, IQR: 3,76–6,0;  $p = .036$ ). Il numero medio di sequenze di trattamento era 2. Il numero medio complessivo di respiri inalati era  $17 \pm 9$ .

**Limiti dello studio:** inclusione consecutivamente di pazienti con età e diagnosi diverse. Inoltre, il disegno dello studio era osservazionale e la dimensione del campione era limitata.

- Trimmel, H., Egger, A., Doppler, R., Pimiskern, M., & Voelckel, W. G. (2022). Usability and effectiveness of inhaled methoxyflurane for prehospital analgesia—A prospective, observational study. *BMC Emergency Medicine*, 22, 8. (Austria)

**Disegno di studio:** studio osservazionale prospettico, svolto da ottobre 2018 a novembre 2020.



**Popolazione:** sono stati inclusi un totale di 109 pazienti traumatizzati di età superiore a 18 anni che presentavano dolore da moderato a grave (NRS  $\geq 4$ ), completamente coscienti e in grado di dare il consenso informato e che non presentassero compromissione delle funzioni vitali.

*Criteri di inclusione:* età  $\geq 18$  anni; Dolore da moderato a severo (NRS  $\geq 4$ ) secondario a traumi; Capacità di fornire il consenso informato verbale.

*Criteri di esclusione:* ipersensibilità personale o familiare nota agli anestetici fluorurati; Depressione respiratoria; Instabilità cardiovascolare; Necessità di induzione di anestesia generale o analgosedazione profonda; Compromissione renale o epatica; Intossicazione acuta da droghe o alcol; Grave trauma cranico/cerebrale; Condizione pericolosa per la vita che richiede il ricovero immediato in sala operatoria o in terapia intensiva; Uso continuo di analgesici oppioidi per il dolore cronico; Gravidanza o allattamento.

**Caratteristiche demografiche:** età media 51 anni, 59 uomini contro 50 donne.

**Obiettivo:** l'obiettivo primario era quello di valutare l'efficacia del metossiflurano (Penthrop®) come unico analgesico per pazienti adulti traumatizzati in ambito preospedaliero.

**Interventi:** il metossiflurano (3 ml) è stato somministrato in una dose tramite inalatore per un periodo non superiore a 30 minuti. Se il metossiflurano non ha ottenuto una riduzione del dolore di  $\geq 3$  punti NRS entro 10 minuti, sono stati somministrati altri analgesici per via endovenosa, a discrezione del medico di emergenza (piritramide, fentanil e/o s-ketamina). I dati dello studio sono stati registrati manualmente o utilizzando l'immissione di dati basata sul web.

**Risultati:** la valutazione media del dolore numerico era 8,0 (7,0–8,0) in 109 pazienti. Un'analgesia sufficiente (riduzione della NRS  $\geq 3$ ) è stata raggiunta dal solo metossiflurano per via inalatoria in 67 pazienti (61%). L'effetto analgesico era progressivamente migliore con l'aumentare dell'età. Gli effetti collaterali erano frequenti ( $n = 58$ , 53%) ma lievi. La soddisfazione dell'utente è stata valutata come molto buona quando il sollievo dal dolore era sufficiente, ma discreta nei pazienti senza beneficio. Problemi tecnici sono stati osservati in 16 casi (14,7%), principalmente legati al riempimento dell'inalatore. In ogni quinto utilizzo, l'odore

fruttato del metossiflurano era percepito come sgradevole. Non sono stati osservati effetti negativi sui segni vitali.

**Limiti dello studio:** numero relativamente basso di pazienti; fine prematura dello studio a causa della pandemia ha impedito la raccolta di ulteriori osservazioni; per ragioni etiche non è stato possibile evitare di mescolare i risultati per la riduzione del dolore con e senza analgesia supplementare (di solito oppioidi con o senza S-ketamina), poiché i pazienti hanno diritto a un adeguato sollievo dal dolore.

- Buntine, P., Thom, O., Babl, F., Bailey, M., & Bernard, S. (2007). Prehospital analgesia in adults using inhaled methoxyflurane. *Emergency Medicine Australasia*, 19(6), 509–514. (Australia)

**Disegno di studio:** studio osservazionale prospettico, svolto da giugno 2005 a marzo 2006.

**Popolazione:** sono stati inclusi un totale di 83 pazienti adulti di età pari o superiore a 18 anni che si sono presentati al Box Hill Hospital ED dopo il trasporto in ambulanza e che hanno ricevuto analgesia con metossiflurano lungo il percorso.

*Criteri di esclusione:* Paziente incapace di dare il consenso; Paziente incapace di completare un VNRS; Condizione clinica che richiede un intervento urgente che potrebbe essere ritardato dalla compilazione del modulo di audit.

**Obiettivo:** determinare il modello di utilizzo, il profilo degli eventi avversi e l'efficacia del metossiflurano utilizzato nei pazienti adulti che arrivavano al Box Hill Hospital ED in ambulanza. L'obiettivo secondario era valutare la soddisfazione del paramedico e del paziente con questo metodo di controllo del dolore.

**Interventi:** i pazienti hanno ricevuto metossiflurano tramite un inalatore portatile Pentrox® (Melbourne, Victoria, Australia) secondo le linee guida della pratica clinica MAS, che consentono di somministrare un totale di due dosi da 3 ml in un periodo di 24 ore.

I punteggi del dolore e della sedazione sono stati registrati prima della somministrazione di metossiflurano e poi a 5, 10 e 20 minuti dopo la somministrazione. Gli effetti collaterali sono stati registrati da un elenco specifico, con la disposizione per i pazienti e i paramedici di aggiungere ulteriori commenti che

ritenevano pertinenti. Infine, i paramedici sono stati interrogati sulla natura della lesione del paziente e sulla sospetta patologia.

**Risultati:** ottantatré pazienti adulti sono stati arruolati in un periodo di 10 mesi. Una riduzione media dei punteggi della scala di valutazione numerica verbale (VNRS) di  $2,47 \pm 0,24$  (su una scala a 10 punti) è stata registrata 5 minuti dopo il metossiflurano, con una riduzione totale di  $3,21 \pm 0,24$  al momento dell'arrivo al pronto soccorso. Entrambi i punteggi VNRS erano significativamente diversi dal basale ( $P < 0,0001$ ). Quindici pazienti (18,1%, IC 95% 9,8-26,4%) hanno riportato lievi effetti collaterali durante o subito dopo la somministrazione. Un totale di 68 (81,9%, IC 95% 72,0–89,5%) dei paramedici e 60 (72,3%, IC 95% 61,4–81,6%) dei pazienti intervistati si sono dichiarati soddisfatti del livello di analgesia fornito dal metossiflurano.

**Limiti dello studio:** non randomizzato né in cieco; includeva pazienti con una grande variazione nell'età; non tutti i pazienti idonei sono stati arruolati; è improbabile che la dimensione del campione sia stata sufficiente per catturare eventi rari e potenzialmente pericolosi per la vita, come la compromissione delle vie aeree.

- Hachimi-Idrissi, S., Dobias, V., Hautz, W. E., Leach, R., Sauter, T. C., Sforzi, I., & Coffey, F. (2020). Approaching acute pain in emergency settings; European Society for Emergency Medicine (EUSEM) guidelines-part 2: Management and recommendations. *Internal and Emergency Medicine*, 15(7), 1141–1155. (Europa)

**Disegno di studio:** linea guida.

**Obiettivo:** sviluppare delle raccomandazioni per una gestione del dolore acuto basata sull'evidenza raccomandazioni in Europa.

**Protocollo d' intervento:**

- Valutare in che modo l'angoscia contribuisce all'esperienza del dolore di un paziente, adottare misure per affrontare il suo dolore in modo empatico, riconoscendo il suo dolore e dimostrando la capacità di comprendere la sua esperienza.
- Valutare e quindi rivalutare regolarmente il dolore per monitorare l'efficacia della gestione del dolore e qualsiasi cambiamento dei requisiti analgesici.

- Dopo la valutazione del dolore di un paziente, selezionare un analgesico appropriato, considerando i suoi benefici e rischi con riferimento al singolo paziente e considerando sia l'approccio farmacologico che quello non farmacologico.
- In tutti i casi considerare l'uso di strategie analgesiche non farmacologiche per ottenere sollievo dal dolore. Per tutti i pazienti ciò può comportare tecniche come splintaggio, immobilizzazione, caldo/freddo, distrazione ecc. e per i bambini tecniche di distrazione aggiuntive come il gioco.
- Se è necessaria un'analgia farmacologica, assicurarsi che non vi siano controindicazioni ai farmaci prima della somministrazione e assicurarsi che tutti i farmaci somministrati siano effettivamente documentati. Utilizzare la dose più bassa di farmaco per il periodo più breve per ottenere l'analgia.
- Allo stesso modo, se i pazienti necessitano di analgesici e il tempo per l'analgia non è un problema, si dovrebbe prendere in considerazione la via orale, in particolare in caso di dolore lieve, ma i tempi di insorgenza saranno superiori a 15 minuti. Altre vie come IV o INH possono essere necessarie quando è necessario un rapido inizio dell'effetto analgesico, titolare i farmaci per fornire un'analgia efficace o per facilità di somministrazione in pazienti che non possono assumere farmaci per via orale. Si suggerisce di evitare l'uso di analgesici combinati a dose fissa, ad esempio combinazioni di codeina e paracetamolo, per mantenere la flessibilità nella determinazione degli analgesici da utilizzare.

### 3.3 Sintesi dei risultati

Tabella I. Sintesi dei risultati degli studi

Intervento farmacologico per dolore acuto post-traumatico	Efficacia del trattamento	Studi
<b>MTX vs Placebo</b>	<p>Il metossiflurano ha ridotto la gravità del dolore significativamente più del placebo (effetto del trattamento stimato, -15,1 mm; IC 95% da -19,2 a -11,0; p&lt;0,0001)</p> <p>Tempo mediano al primo sollievo: metossiflurano, 4 minuti (IC 95% da 2,0 a 5,0); placebo, 10 minuti (IC 95% da 5,0 a 12,0).</p> <p>Il massimo effetto del trattamento è stato osservato a 15 minuti (effetto del trattamento stimato, -18,5 mm).</p> <p>Reazioni avverse al metossiflurano: lievi, transitorie e in linea con l'azione farmacologica prevista. (MTX 36,2% vs Placebo 13,4%)</p>	Coffey, F., Wright, J., Hartshorn, S., Hunt, P., Locker, T., Mirza, K., & Dissmann, P. (2014).
<b>MTX Vs SAT</b>	<p>Tempo mediano per il sollievo dal dolore: 10 minuti con metossiflurano rispetto a 18 minuti con trattamenti standard di cura combinati (hazard ratio=2,03; intervallo di confidenza al 95%=1,75–2,36; P &lt;0,0001).</p> <p>Tempo mediano per riduzione ≥30% dell'intensità del dolore: 10 minuti con metossiflurano, rispetto a 20 minuti con analgesici standard di cura combinati (hazard ratio=1,93; intervallo di confidenza al 95%=1,68–2,23; P&lt;0,0001).</p>	Fabbri, A., Borobia, A. M., Ricard-Hibon, A., Coffey, F., Caumont-Prim, A., Montestruc, F., Soldi, A., Traseira Lugilde, S., & Dickerson, S. (2021).

	<p>Soddisfazione: metossiflurano a basse dosi 63,5%, analgesici standard di cura 49,2%.</p> <p>Incidenza eventi avversi: bassa e generalmente comparabile tra metossiflurano e analgesici standard di cura.</p>	
	<p>Il metossiflurano ha fornito un sollievo dal dolore significativamente maggiore rispetto al trattamento analgesico standard (media -54,13 contro -26,43 [DS 27,25 contro 25,83]).</p> <p>Miglioramento <math>\geq 30\%</math> del dolore: 87,9% metossiflurano contro 57,7% trattamento analgesico standard.</p> <p>Diminuzione del dolore a 15 minuti: 39,7% MTX contro 14,0% SAT</p> <p>Diminuzione del dolore a 30 minuti: 62,2% MTX contro 34,9% SAT</p> <p>Soddisfazione controllo del dolore: 77% MTX contro 38% SAT</p> <p>Soddisfazione Comfort: 72% MTX contro 19% SAT</p> <p>Eventi avversi: 77,2% è stata lieve, il 19,3% moderata e il 3,5% grave.</p>	<p>Borobia, A. M., Collado, S. G., Cardona, C. C., Pueyo, R. C., Alonso, C. F., Torres, I. P., González, M. C., Casal Codesido, J. R., Betegón, M. A., Barcela, L. A., Andicoechea, A. O., Testa, A. F., Colina, J. T., Dorribo, A. C., del Arco Galán, C., Martínez Ávila, J. C., Lugilde, S. T., ... Brüggemann, P. W. (2020).</p>
	<p>Sollievo dal dolore: 9 minuti per il metossiflurano contro 15 minuti per la SAT.</p> <p>Variatione intensità del dolore nei primi 10 minuti: significativamente maggiore nel gruppo metossiflurano rispetto al gruppo SAT (differenza di trattamento media aggiustata - 5,94 mm; IC 95% - 8,83, - 3,06 mm; <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>La praticità del trattamento: MTX 90,3% contro SAT 64,4% (<math>p &lt; 0,001</math>)</p> <p>Eventi avversi: (tutti non gravi) sono stati segnalati dal 17% dei pazienti trattati con metossiflurano e dal 3% dei pazienti trattati con SAT.</p>	<p>the MEDITA Study Group, Mercadante, S., Voza, A., Serra, S., Ruggiano, G., Carpinteri, G., Gangitano, G., Intelligente, F., Bonafede, E., Sblendido, A., Farina, A., Soldi, A., &amp; Fabbri, A. (2019).</p>

<p><b>MTX Vs Tramadolo IM</b></p>	<p>Sollevo dal dolore:  5 minuti (metossiflurano vs. tramadolo: 2,0 [intervallo interquartile (IQR) 1,0–3,0] vs. 1,0 [IQR 0,0–2,0]; p = 0,001),  10 minuti (metossiflurano vs. tramadolo: 3,0 [IQR 1,3–4,8] vs 1,0 [IQR 0,0–2,0]; p = 0,001),  15 minuti (metossiflurano vs. tramadolo: 3,0 [IQR 1,5–5,0] vs 1,0 [IQR 0,0–2,0]; p = 0,001)  Soddisfazione: il metossiflurano è migliore rispetto al tramadolo in tutte le aree: velocità di insorgenza (p &lt; 0,001); miglioramento delle condizioni operative (p &lt; 0,001). Soddisfazione del paziente (p &lt; 0,001)  Effetti avversi: (braccio metossiflurano vs braccio tramadolo: 44,3% vs. 6,3%; p &lt; 0,001). Cefalea (braccio metossiflurano vs. braccio tramadolo: 4,8% vs. 0,6%; p = 0,014); sonnolenza (MTX vs. Tramadolo: 31,7% vs. 2,8%; p &lt; 0,001).</p>	<p>Lim, K. J., Koh, Z. X., Ng, Y. Y., Fook-Chong, S., Ho, A. F. W., Doctor, N. E., Said, N. A. Z. M., &amp; Ong, M. E. H. (2021)</p>
<p><b>MTX e Perossido di azoto</b></p>	<p>Entrambi gli agenti hanno fornito un rapido sollievo dal dolore ai pazienti traumatizzati, senza differenze significative tra loro; entrambi i trattamenti sono stati generalmente ben tollerati.</p>	<p>Porter, K. M., Siddiqui, M. K., Sharma, I., Dickerson, S., &amp; Eberhardt, A. (2017).</p>
<p><b>Trattamento con MTX</b></p>	<p>I punteggi NRS per il dolore misurati sulla scena (mediana 8,0, intervallo interquartile [IQR]: 7,25–10,0) erano significativamente superiori a quelli misurati al ricovero in ospedale (mediana 5,0, IQR: 4,0 7,0; p = 0,001). I punteggi NRS mediani misurati in ospedale erano diversi tra i sessi (uomini: 6,0, IQR: 5–7,25; donne: 4,0, IQR: 3,76–6,0; p = .036).  Effetti collaterali lievi.</p>	<p>Johansson, A., Svensson, A., &amp; Wihlborg, J. (2021)</p>

	<p>La valutazione media del dolore numerico era 8,0 (7,0–8,0) in 109 pazienti. Un'analgesia sufficiente (riduzione della NRS <math>\geq 3</math>) è stata raggiunta dal solo metossiflurano per via inalatoria in 67 pazienti (61%). L'effetto analgesico era progressivamente migliore con l'aumentare dell'età. Gli effetti collaterali erano frequenti (<math>n = 58</math>, 53%) ma lievi.</p>	<p>Trimmel, H., Egger, A., Doppler, R., Pimiskern, M., &amp; Voelckel, W. G. (2022)</p>
	<p>Sollievo dal dolore: dopo 5 minuti (VNRS) di <math>2,47 \pm 0,24</math> (su una scala a 10 punti) con una riduzione totale di <math>3,21 \pm 0,24</math> al momento dell'arrivo al pronto soccorso. Entrambi i punteggi VNRS erano significativamente diversi dal basale (<math>P &lt; 0,0001</math>).</p> <p>Effetti collaterali: Quindici pazienti hanno riportato lievi effetti collaterali durante o subito dopo la somministrazione (18,1%, IC 95% 9,8-26,4%).</p> <p>Soddisfazione: paramedici 68 (81,9%, IC 95% 72,0–89,5%); pazienti 60 (72,3%, IC 95% 61,4–81,6%).</p>	<p>Buntine, P., Thom, O., Babl, F., Bailey, M., &amp; Bernard, S. (2007).</p>
<p><b>Indicazioni utilizzo metossiflurano</b></p>	<p>Altre vie come IV o INH possono essere necessarie quando è necessario un rapido inizio dell'effetto analgesico, titolare i farmaci per fornire un'analgesia efficace o per facilità di somministrazione in pazienti che non possono assumere farmaci per via orale.</p>	<p>Hachimi-Idrissi, S., Dobias, V., Hautz, W. E., Leach, R., Sauter, T. C., Sforzi, I., &amp; Coffey, F. (2020).</p>



## CAPITOLO 4 - Discussione e conclusione

### 4.1 Discussione dei risultati

Gli studi presi in considerazione per la revisione sono eterogenei per trattamento di confronto ma omogenei per *setting* di sperimentazione e sono stati elaborati in un contesto internazionale.

Per quanto riguarda i differenti trattamenti di confronto, sono state presi in esame gli studi che trattavano l'utilizzo di MTX vs SAT, MTX vs Tramandolo IM, MTX vs Perossido di azoto, MTX vs Placebo e trattamento con metossiflurano. Per quanto riguarda il *setting* di sperimentazione risulta essere omogeneo in tutti gli studi in quanto il trattamento viene attuato in ambito preospedaliero. Gli studi compresi sono stati condotti in: Australia, Austria, Svezia, Italia, Singapore, Spagna, e Regno Unito. Dall'analisi degli articoli emergono differenti filoni. Il primo filone riscontrato tratta il confronto in termini di tempo tra metossiflurano e diversi altri trattamenti farmacologici per il dolore acuto da trauma in ambito *extra* ospedaliero. Il secondo filone tratta la soddisfazione che i pazienti e il personale sanitario hanno percepito nell'utilizzo del metossiflurano o degli altri trattamenti attuati. Ultimo ma non per importanza è stato riscontrato un filone valutante gli effetti avversi dei due trattamenti a confronto per stimarne la convenienza dell'applicazione di MTX rispetto agli altri trattamenti.

Negli studi riguardanti il confronto tra metossiflurano e SAT (*Fabbri, et al., 2021; Borobia, et al., 2020; The MEDITA Group, et al., 2019*) viene dichiarato come la riduzione del dolore a 5, 10 e 30 minuti sia statisticamente più rilevante nel gruppo trattato con metossiflurano rispetto al SAT. È stato inoltre riscontrato che la soddisfazione dei pazienti, rispetto al *comfort* e alla praticità di utilizzo sia statisticamente più significativa per il metossiflurano a basse dosi. Per quanto riguarda l'incidenza degli effetti avversi è stata è generalmente compatibile tra i due trattamenti, ma con una lieve propensione verso il gruppo trattato con metossiflurano. Si tratta comunque di effetti avversi lievi come vertigini, nausea e sonnolenza.

Anche nello studio "*Lim, K. J., et al. 2021*" riguardante il confronto tra Metossiflurano e Tramadololo IM, è stato riscontrato come a 5, 10, 15, 30 minuti la riduzione del dolore sia statisticamente più significativa nel trattamento con metossiflurano a basse dosi

rispetto al Tramadolo. Inoltre lo studio espone come il metossiflurano risulti migliore rispetto al tramadolo nelle aree quali: facilità di somministrazione ( $p < 0,001$ ), velocità di insorgenza ( $p < 0,001$ ), miglioramento delle condizioni operative ( $p < 0,001$ ) e soddisfazione del paziente ( $p < 0,001$ ). Per quanto riguarda gli effetti avversi lo studio riporta come siano stati riscontrati effetti collaterali lievi, quali sonnolenza e cefalea, con prevalenza nel braccio di pazienti trattato con metossiflurano.

Nello studio “Porter, et al., 2017”, riguardate il confronto tra metossiflurano e perossido di azoto, è stato riscontrato come entrambi i trattamenti forniscano un'analgesia rapida tramite una via di somministrazione non invasiva. Per quanto riguarda gli effetti avversi entrambi i trattamenti sono stati generalmente ben tollerati. Sono stati infatti riscontrati effetti avversi di lieve entità in egual misura per entrambi i trattamenti quali, sonnolenza, vertigini, cefalea e nausea. Entrambi rappresentano opzioni adatte per il trattamento del dolore di pazienti traumatizzati in emergenza, ma stato evidenziato come il metossiflurano abbia una portabilità maggiore rappresentando un trattamento più vantaggioso in situazioni di emergenza in luoghi remoti o difficili da raggiungere, come incidenti di massa oppure aree rurali e urbane in generale.

Nello studio “Coffey, et al., 2014”, riguardante il confronto tra metossiflurano e placebo, è stato evidenziato come il metossiflurano abbia apportato una riduzione del dolore significativa e molto più rapida rispetto al placebo. Per quanto riguarda, invece, il verificarsi di reazioni avverse lo studio espone come si sia trattato di reazioni lievi, transitorie e in linea con l'azione farmacologica prevista.

Negli studi riguardanti il solo trattamento con metossiflurano (Johansson, et al., 2021; Trimmel, et al., 2022; Buntine, et al., 2007) è stato riscontrato come i pazienti abbiano percepito una significativa e rapida riduzione del dolore. È stata riscontrata una soddisfazione in percentuale molto significativa sia da parte dei pazienti che del personale sanitario. Gli effetti collaterali riscontrati si sono dimostrati di lieve entità, quali cefalea, nausea e vertigini.

Infine, nella linea guida “Hachimi-Idrissi, et al., 2020”, per una gestione del dolore acuto basata sull'evidenza, viene affermato come il metossiflurano, quale farmaco per via inalatoria, può essere utile in caso sia necessario un rapido inizio dell'effetto

analgesico oppure un *device* di facile utilizzo in pazienti che non possono assumere farmaci per via orale.

#### **4.2 Implicazioni per la pratica**

Il trattamento dei pazienti traumatizzati in un ambiente preospedaliero presenta sfide uniche. In particolare, per il trattamento del dolore acuto, i protocolli maggiormente attuati comprendono l'utilizzo di farmaci come gli oppiacei per via endovenosa e il protossido di azoto. Questi però, in situazioni di emergenza in ambienti remoti e ostili, dove l'incannulamento può essere difficile o dove non è possibile trasportare apparecchiature ingombranti, possono aumentare ulteriormente le difficoltà di trattamento. Tra le altre, anche questa rappresenta una delle cause che induce l'accrescimento del fenomeno dell'analgesia inadeguata, anche conosciuta come oligoanalgesia. Per questi ambienti risulta esservi una domanda insoddisfatta di analgesici facili, pratici e soprattutto sicuri da utilizzare. Gli analgesici per via inalatoria presentano notevoli vantaggi nella medicina d'urgenza preospedaliera. Il metossiflurano appartiene a questa classe farmacologica e i differenti studi analizzati in questa revisione hanno ampiamente descritto la sicurezza e la praticità del suo impiego. Non necessitando di una linea endovenosa ed essendo i pazienti stessi a poter titolare il dosaggio a seconda del livello di dolore, questo trattamento farmacologico risulta essere un'alternativa valida e di pratico utilizzo anche in condizioni ambientali ostili.

#### **4.3 Implicazioni per la ricerca**

In molti degli studi analizzati i ricercatori invitano ad effettuare ulteriori studi, possibilmente di tipo RCT, con popolazioni più numerose e con tempi di analisi maggiori con lo scopo di migliorare i risultati ottenuti permettendo l'ulteriore consolidazione del profilo di sicurezza del farmaco.

#### **4.4 Conclusioni**

L'obiettivo di questa revisione della letteratura era quello di indagare se l'utilizzo del metossiflurano nel trattamento del dolore acuto post-traumatico nei pazienti assistiti a livello *extra* ospedaliero permettesse un trattamento migliore e più tempestivo rispetto ad altri trattamenti farmacologici migliorando il comfort del paziente e fosse quindi

efficace per la rapida presa in carico del problema assistenziale senza apportare effetti collaterali gravi per la salute. Le evidenze hanno fornito una risposta completa sottolineando come l'utilizzo del metossiflurano in ambito *extra* ospedaliero sia, vista la ridotta invasività della tecnica e la rapida riduzione del dolore, una valida alternativa meno invasiva e di pari efficacia ad altri trattamenti farmacologici, come ad esempio le SAT, in grado di ridurre il *discomfort* provato dal paziente. L'utilizzo del metossiflurano attraverso il pratico inalatore si è dimostrato essere un trattamento di facile somministrazione e portabilità che può non solo offrire vantaggi in situazioni di emergenza in luoghi remoti o difficili da raggiungere e in situazioni di incidenti di massa, ma anche essere di valore significativo in ambienti urbani e rurali.

## Bibliografia

- Blair, H. A., & Frampton, J. E. (2016). Methoxyflurane: A Review in Trauma Pain. *Clinical Drug Investigation, 36*(12), 1067–1073.
- Borghetti Francesca, Giorgio Gadda, Annalisa Alberti, Claudia Timoftica, Anne Destrebecq. (2021) “La gestione del dolore in Pronto Soccorso: analisi della letteratura e possibili proposte in epoca Pre-Covid”. *Italian Journal of Nursing*.
- Borobia, A. M., Collado, S. G., Cardona, C. C., Pueyo, R. C., Alonso, C. F., Torres, I. P., González, M. C., Casal Codesido, J. R., Betegón, M. A., Barcelá, L. A., Andicoechea, A. O., Testa, A. F., Colina, J. T., Dorribo, A. C., del Arco Galán, C., Martínez Ávila, J. C., Lugilde, S. T., Carcas Sansuán, A. J., Marisca, C. B., ... Brüggemann, P. W. (2020). Inhaled Methoxyflurane Provides Greater Analgesia and Faster Onset of Action Versus Standard Analgesia in Patients With Trauma Pain: InMEDIATE: A Randomized Controlled Trial in Emergency Departments. *Annals of Emergency Medicine, 75*(3), 315–328.
- Brown, T., Shetty, A., Zhao, D. F., Harvey, N., Yu, T., & Murphy, M. (2018). Association between pain control and patient satisfaction outcomes in the emergency department setting. *Emergency Medicine Australasia, 30*(4), 523–529.
- Buntine, P., Thom, O., Babl, F., Bailey, M., & Bernard, S. (2007). Prehospital analgesia in adults using inhaled methoxyflurane. *Emergency Medicine Australasia, 19*(6), 509–514.

Coffey, F., Wright, J., Hartshorn, S., Hunt, P., Locker, T., Mirza, K., & Dissmann, P. (2014). STOP!: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of methoxyflurane for the treatment of acute pain. *Emergency Medicine Journal*, *31*(8), 613–618.

*EUSEM\_EPI\_GUIDELINES\_MARCH\_2020.pdf*. (n.d.). Retrieved February 9, 2022, from [https://eusem.org/images/EUSEM\\_EPI\\_GUIDELINES\\_MARCH\\_2020.pdf](https://eusem.org/images/EUSEM_EPI_GUIDELINES_MARCH_2020.pdf)

Fabbri, A., Borobia, A. M., Ricard-Hibon, A., Coffey, F., Caumont-Prim, A., Montestruc, F., Soldi, A., Traseira Lugilde, S., & Dickerson, S. (2021). Low-Dose Methoxyflurane versus Standard of Care Analgesics for Emergency Trauma Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Pooled Data. *Journal of Pain Research*, *Volume 14*, 93–105.

Hachimi-Idrissi, S., Dobias, V., Hautz, W. E., Leach, R., Sauter, T. C., Sforzi, I., & Coffey, F. (2020). Approaching acute pain in emergency settings; European Society for Emergency Medicine (EUSEM) guidelines-part 2: management and recommendations. *Internal and Emergency Medicine*, *15*(7), 1141–1155.

Johansson, A., Svensson, A., & Wihlborg, J. (2021). Pain management with methoxyflurane (Penthrox®) in Swedish ambulance care - An observational pilot study. *International Emergency Nursing*, *59*, 101076.

Lim, K. J., Koh, Z. X., Ng, Y. Y., Fook-Chong, S., Ho, A. F. W., Doctor, N. E., Said, N. A. Z. M., & Ong, M. E. H. (2021). Comparison of inhalational methoxyflurane

(Penthrox®) and intramuscular tramadol for prehospital analgesia. *Singapore Medical Journal*, 62(6), 281–286.

Marinangeli, F., Reggiardo, G., Sblendido, A., Soldi, A., Farina, A., & METEORA Group. (2018). Prospective, Multicentre Trial of Methoxyflurane for Acute Trauma-Related Pain in Helicopter Emergency Medical Systems and Hostile Environments: METEORA Protocol. *Advances in Therapy*, 35(11), 2081–2092.

Porter, K. M., Siddiqui, M. K., Sharma, I., Dickerson, S., & Eberhardt, A. (2017). Management of trauma pain in the emergency setting: low-dose methoxyflurane or nitrous oxide? A systematic review and indirect treatment comparison. *Journal of Pain Research*, Volume 11, 11–21.

the MEDITA Study Group, Mercadante, S., Voza, A., Serra, S., Ruggiano, G., Carpinteri, G., Gangitano, G., Intelligente, F., Bonafede, E., Sblendido, A., Farina, A., Soldi, A., & Fabbri, A. (2019). Analgesic Efficacy, Practicality and Safety of Inhaled Methoxyflurane Versus Standard Analgesic Treatment for Acute Trauma Pain in the Emergency Setting: A Randomised, Open-Label, Active-Controlled, Multicentre Trial in Italy (MEDITA). *Advances in Therapy*, 36(11), 3030–3046.

Trimmel, H., Egger, A., Doppler, R., Pimiskern, M., & Voelckel, W. G. (2022). Usability and effectiveness of inhaled methoxyflurane for prehospital analgesia - a prospective, observational study. *BMC Emergency Medicine*, 22, 8.

Velde, M. F. K. P. J. van der. (2019). Methoxyflurane (Penthrox®)—a case series of use in the prehospital setting. *Journal of Paramedic Practice*.





## ALLEGATI

*Allegato 1: tabella sintesi della ricerca degli studi*

Banche dati	Parole chiave	N° documenti trovati	N° documenti selezionati	Titoli, anno e autori degli articoli selezionati
PubMed	<p>“Acute pain” AND  “Analgesic” AND  “Emergency department”  AND “Methoxyflurane”  AND “Trauma”</p>	7	1	<p>the MEDITA Study Group, Mercadante, S., Voza, A., Serra, S., Ruggiano, G., Carpinteri, G., Gangitano, G., Intelligente, F., Bonafede, E., Sblendido, A., Farina, A., Soldi, A., &amp; Fabbri, A. (2019). Analgesic Efficacy, Practicality and Safety of Inhaled Methoxyflurane Versus Standard Analgesic Treatment for Acute Trauma Pain in the Emergency Setting: A Randomised, Open-Label, Active-Controlled, Multicentre Trial in Italy (MEDITA). <i>Advances in Therapy</i>, 36(11), 3030–3046.</p>
	<p>“Emergency” AND  “Methoxyflurane”  AND “Pain treatment”  AND “Trauma”</p>	35	1	<p>Porter, K. M., Siddiqui, M. K., Sharma, I., Dickerson, S., &amp; Eberhardt, A. (2017). Management of trauma pain in the emergency setting: Low-dose methoxyflurane or nitrous oxide? A systematic review and indirect treatment comparison. <i>Journal of Pain Research, Volume 11</i>, 11–21.</p>

“Methoxyflurane” AND “pain” AND “emergency department”	61	1	Fabbri, A., Borobia, A. M., Ricard-Hibon, A., Coffey, F., Caumont-Prim, A., Montestruc, F., Soldi, A., Traseira Lugilde, S., & Dickerson, S. (2021). Low-Dose Methoxyflurane versus Standard of Care Analgesics for Emergency Trauma Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Pooled Data. <i>Journal of Pain Research, Volume 14</i> , 93–105.
“Penthrox” AND “pain” AND “emergency”	20	2	Johansson, A., Svensson, A., & Wihlberg, J. (2021). Pain management with methoxyflurane (Penthrox®) in Swedish ambulance care—An observational pilot study. <i>International Emergency Nursing, 59</i> , 101076.
			Lim, K. J., Koh, Z. X., Ng, Y. Y., Fook-Chong, S., Ho, A. F. W., Doctor, N. E., Said, N. A. Z. M., & Ong, M. E. H. (2021). Comparison of inhalational methoxyflurane (Penthrox®) and intramuscular tramadol for prehospital analgesia. <i>Singapore Medical Journal, 62</i> (6), 281–286.
“acute pain management” AND “emergency settings” AND “emergency”	1467	1	Hachimi-Idrissi, S., Dobias, V., Hautz, W. E., Leach, R., Sauter, T. C., Sforzi, I., & Coffey, F. (2020). Approaching acute pain in emergency settings; European Society for Emergency Medicine (EUSEM) guidelines-part 2: Management and recommendations. <i>Internal and Emergency Medicine, 15</i> (7), 1141–1155.
“methoxyflurane” AND “acute trauma pain”	29	1	Brichko, L., Gaddam, R., Roman, C., O’Reilly, G., Luckhoff, C., Jennings, P., Smit, D. V., Cameron, P., & Mitra, B. (2021). Rapid Administration of Methoxyflurane to Patients in the Emergency Department (RAMPED) Study: A Randomized Controlled Trial of Methoxyflurane Versus Standard Care. <i>Academic Emergency Medicine, 28</i> (2), 164–171.

Cochrane	<p>“Methoxyflurane” AND “acute pain” AND “trauma” AND “emergency”</p>	29	2	<p>Borobia, A. M., Collado, S. G., Cardona, C. C., Pueyo, R. C., Alonso, C. F., Torres, I. P., González, M. C., Casal Codesido, J. R., Betegón, M. A., Barcelá, L. A., Andicoechea, A. O., Testa, A. F., Colina, J. T., Dorribo, A. C., del Arco Galán, C., Martínez Ávila, J. C., Lugilde, S. T., Carcas Sansuán, A. J., Marisca, C. B., ... Brüggemann, P. W. (2020). Inhaled Methoxyflurane Provides Greater Analgesia and Faster Onset of Action Versus Standard Analgesia in Patients With Trauma Pain: InMEDIATE: A Randomized Controlled Trial in Emergency Departments. <i>Annals of Emergency Medicine</i>, 75(3), 315–328.</p> <p>Coffey, F., Wright, J., Hartshorn, S., Hunt, P., Locker, T., Mirza, K., &amp; Dissmann, P. (2014). STOP!: A randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of methoxyflurane for the treatment of acute pain. <i>Emergency Medicine Journal</i>, 31(8), 613–618</p>
Google scholar	<p>“Inhaled analgesia” AND “Methoxyflurane” AND “Prehospital pain management”</p>	624	1	<p>Trimmel, H., Egger, A., Doppler, R., Pimiskern, M., &amp; Voelckel, W. G. (2022). Usability and effectiveness of inhaled methoxyflurane for prehospital analgesia—A prospective, observational study. <i>BMC Emergency Medicine</i>, 22, 8.</p>

Allegato 2: flow chart di selezione degli studi

