



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

**IL FENTANIL: TOSSICITÀ DA IMPIEGO
TERAPEUTICO, MISUSO E USO ILLECITO**

RELATORE: CHIAR.MA PROF.SSA ROCCHINA LUCIA COLUCCI

LAUREANDO: ERICA BORDIGNON

Matricola: 1140885

ANNO ACCADEMICO 2020/2021

INDICE

INTRODUZIONE	1
1. FENTANIL	3
1.1 SINTESI E CARATTERISTICHE CHIMICHE	3
1.2 PROFILO FARMACODINAMICO	6
1.3 FARMACOCINETICA	10
1.3.1 ASSORBIMENTO.....	10
1.3.2 DISTRIBUZIONE, METABOLISMO ED ESCREZIONE	10
1.3.3 FARMACOCINETICA DELLE FORME FARMACEUTICHE	11
2. IMPIEGHI DEL FENTANIL	16
2.1 IMPIEGHI TERAPEUTICI	16
2.1.1 DOLORE ONCOLOGICO	16
2.1.2 DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO.....	17
2.1.3 PREMEDICAZIONE ANESTETICA	20
2.1.4 DOLORE POST-OPERATORIO	22
2.1.5 DOLORE DA FRATTURA IN PEDIATRIA	22
2.1.6 MEDICAZIONE IN TERAPIA INTENSIVA.....	22
2.2 USO NON MEDICO	23
2.2.1 ABUSO	23
2.2.2 MISUSO.....	24
2.2.3 MERCATO ILLECITO	25
2.2.4 FENTANIL NEGLI STATI UNITI E AUSTRALIA	27
2.2.5 FENTANIL IN EUROPA.....	30
3. TOSSICITA'	34
3.1 TOSSICITA' A CARICO DEL SISTEMA RESPIRATORIO	34
3.2 TOSSICITA' A CARICO DEL SISTEMA GASTROINTESTINALE	37
3.3 TOSSICITA' A CARICO DEL SISTEMA IMMUNITARIO	38
3.4 TOSSICITA' A CARICO DEL SISTEMA ENDOCRINO	39
3.5 TOSSICITA' PER POLIMORFISMI A CARICO DEL GENE ABCB1 E DEL CYP3A4	41
3.6 TOSSICITA' DOVUTA A INTERAZIONE CON ALTRE SOSTANZE	43
3.6.1 SOSTANZE CON ATTIVITA' INIBITRICE DEL CITOCROMO P450 (3A4,3A5)..	43
3.6.2 SOSTANZE DEPRIMENTI IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE.....	48
3.7 TOSSICITA' SEROTONINERGICA	49
3.8 TOSSICITA' DA EFFETTO RITARDATO	51
3.9 TOSSICITA' IN FASE DI ANESTESIA PRE-OPERATORIA	52

3.10 TOSSICITA' NEI NEONATI	54
3.11 TOSSICITA' SVILUPPATA CON CEROTTO TRANSDERMICO	56
3.11.1 ESPOSIZIONE A FONTI DI CALORE.....	56
3.11.2 CASI DI MISUSO DI CEROTTI TRANSDERMICI DI FENTANIL.....	58
3.12 CASI DI TOSSICITA' SVILUPPATA A SEGUITO DI CONSUMO ILLECITO DI FENTANIL	59
4. TRATTAMENTO E PREVENZIONE	65
4.1 TRATTAMENTO	65
4.2 MISURE ATTE A RIDURRE IL DANNO SOCIALE.....	68
4.3 VACCINI E ANTICORPI MONOCLONALI	69
CONCLUSIONI	72
FONTI BIBLIOGRAFICHE E SITOGRAFICHE.....	74

INTRODUZIONE

Il fentanil è un oppioide sintetico liposolubile agonista dei recettori μ degli oppioidi, presente in commercio in diverse forme farmaceutiche dotato di attività analgesica per cui viene utilizzato in ambito terapeutico per trattare il dolore di tipo oncologico, muscolo-scheletrico, neuropatico e post-intervento chirurgico (Schug & Ting, 2017; Stanley, 2014). Il fentanil viene utilizzato intenzionalmente in modo inappropriato perché induce euforia oppure viene assunto in modo incongruente rispetto alla prescrizione medica intenzionalmente o non intenzionalmente per scarsa informazione o mancata comprensione sull'utilizzo (Nelson & Schwaner, 2009). Nel secondo decennio degli anni 2000 si è osservato un incremento significativo di *overdose* da fentanil negli Stati Uniti e un aumento in Europa della presenza di fentanil e analoghi fentanili prodotti illecitamente infatti, il fentanil è presente nel mercato illecito e acquistabile attraverso il *darkweb* talvolta mescolato con altre sostanze d'abuso o in compresse contraffatte (Macmadu et al., 2018; Mounteney et al., 2015).

Lo scopo di questo lavoro di tesi è di indagare attraverso l'analisi della letteratura scientifica:

- 1) la tossicità che si sviluppa a seguito di esposizione al fentanil per impiego terapeutico, per misuso e per uso illecito;
- 2) i fattori che contribuiscono ad aumentare il rischio di sviluppare reazioni avverse gravi;
- 3) misure attualmente disponibili per la prevenzione e il trattamento della tossicità da fentanil.

1. FENTANIL

1.1 SINTESI E CARATTERISTICHE CHIMICHE

Nella prima metà del '900, il chimico belga Janssen con l'intento di sintetizzare un analgesico più potente della morfina iniziò a modificare la meperidina, un composto provvisto di anello piperidinico (Fig. 1), struttura fondamentale per indurre l'effetto analgesico (Stanley, 1992). Tuttavia, la meperidina è provvista di una debole attività analgesica probabilmente a causa della scarsa lipofilia che non facilita l'attraversamento della barriera ematoencefalica e quindi l'azione a livello del sistema nervoso centrale (Stanley, 1992). Sono state apportate pertanto delle modificazioni strutturali alla struttura della meperidina (Fig. 1) sostituendo all'idrogeno del gruppo metilico legato all'anello piperidinico una catena alchilica a due atomi di carbonio con un anello benzenico terminale per aumentare la lipofilia. Successivamente è stato aggiunto un atomo di azoto tra l'anello benzenico della meperidina e l'anello piperidinico, eliminando un atomo di ossigeno dal gruppo estereo ed è stato ottenuto il fentanil (Fig. 2) oppioide sintetico appartenente alla famiglia delle fenilpiperidine (Goodman et al., 2018; Stanley, 1992).

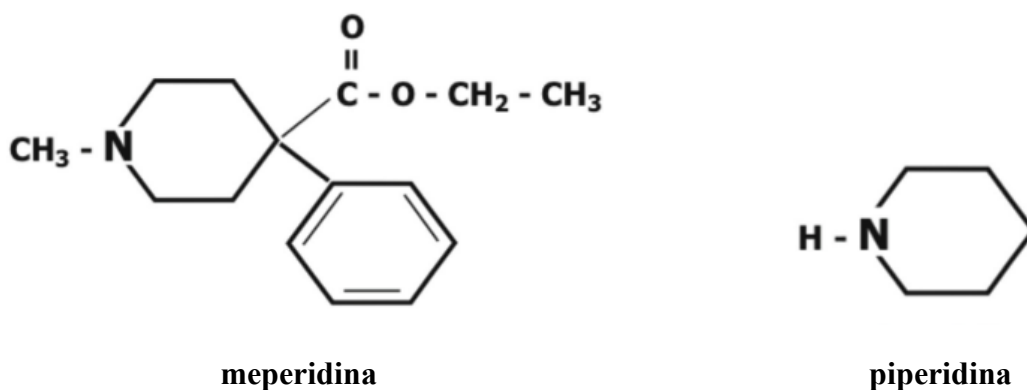


Fig. 1 Strutture chimiche della meperidina e della piperidina (modificata da Stanley, 2014).

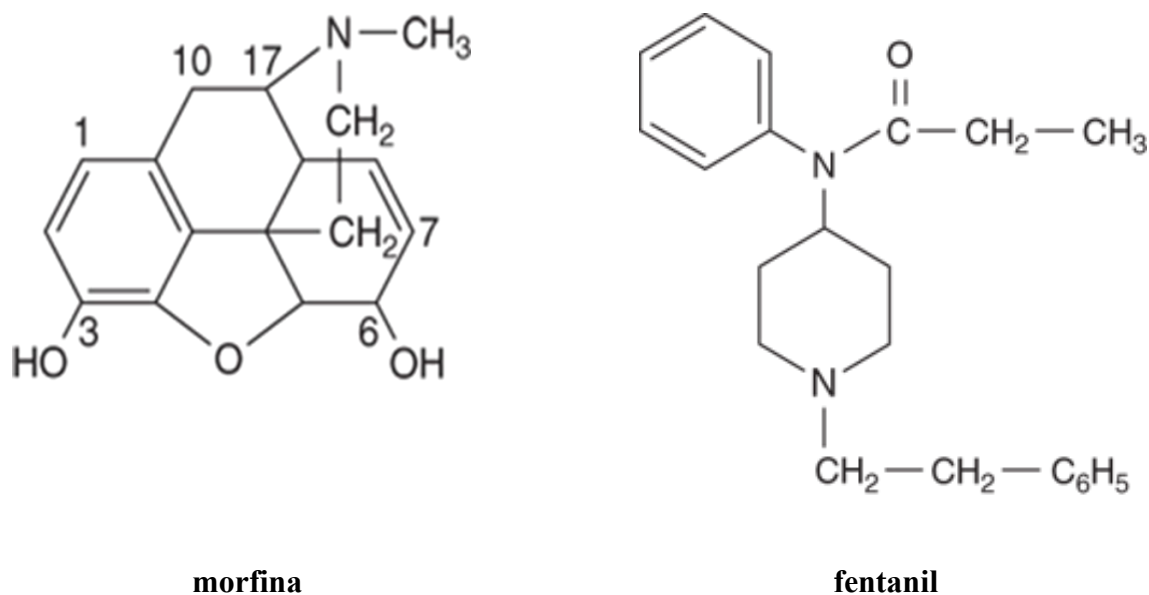


Fig. 2 Strutture chimiche della morfina e del fentanil (modificata da Katzung, 2018).

Il fentanil è una sostanza identificata secondo la nomenclatura IUPAC come: N-Phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]propanamide; è presente nelle formulazioni come base libera $C_{22}H_{28}N_2O$ con il peso molecolare di 336,5 g/mol (European pharmacopoeia, 2021) o come sale citrato $C_{22}H_{28}N_2O - C_6H_8O_7$ con peso molecolare di 528,57 g/mol (Medicamenta, 1994). Il fentanil e i suoi sali hanno aspetto di granuli bianchi e polvere cristallina (Medicamenta, 1994). Il fentanil è un oppioide sintetico liposolubile con coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua di 813, presenta un elevato indice terapeutico pari a 277 rispetto a quello di morfina di 71, e una durata d'azione 2-3 volte minore rispetto alla morfina, ma una più veloce insorgenza d'azione (Stanley, 2014). I dosaggi tra questi due farmaci sono diversi, se si considera una tipica dose intramuscolare vengono utilizzati dai 50 μg ai 100 μg di fentanil e 10 mg di morfina poichè il fentanil è circa 100 volte più potente (Volpe et al., 2011).

La molecola così ottenuta è stata testata su animali per l'attività analgesica e successivamente ha ottenuto evidenze cliniche positive che hanno consentito l'approvazione per l'uso clinico in diverse città europee (Stanley, 2005). A metà degli anni '60 con l'introduzione di una nuova tecnica anestetica definita con il termine neuroleptoanestesia che prevedeva l'utilizzo di tre tipi di farmaci cioè di un neurolettico, un oppioide ed un ipnotico, è stato somministrato il fentanil in associazione con dosi elevate di droperidolo, farmaco neurolettico appartenente alla classe dei butirrofenoni,

con attività antidopaminergica, per via endovenosa e in aggiunta un ipnotico come il protossido di azoto per via inalatoria (Stanley, 1992).

La *Food and Drug Administration* (FDA) nel 1968 approvò per l'uso in anestesia il farmaco Innovar contenente in proporzioni 50:1 rispettivamente droperidolo e fentanil. L'associazione tra i due principi attivi era finalizzata a minimizzare il potenziale d'abuso del fentanil, poichè il droperidolo se assunto come droga ricreativa produceva un "bad high" tale da scoraggiare i potenziali consumatori d'abuso ad assumerlo (Stanley et al., 2008). In seguito, l'FDA ha approvato anche il fentanil da solo sottoforma di preparazioni liquide contenute in ampolle da 50 µg/mL per l'utilizzo in anestesia. La dose impiegata per ciascun paziente era tra i 10 e i 30 µg/paziente. Tra gli anni '70 e '80 il fentanil è stato somministrato per via endovenosa in sostituzione alla morfina come analgesico ad alte dosi per interventi di chirurgia cardio-vascolare poichè caratterizzato da una maggiore potenza, dalla facilità d'uso, da una più breve insorgenza e durata d'azione e dal fatto che, differentemente dalla morfina, non causa rilascio di istamina quindi non causa eventi cardiovascolari che possono compromettere la funzionalità del sistema durante l'intervento (Stanley, 2014). Qualche anno dopo tenendo in considerazione l'alta lipofilia e la potenza della molecola sono stati formulati anche i cerotti transdermici contenenti il principio attivo. Negli anni '90 sono stati introdotti in commercio i lecca-lecca per il trattamento del dolore cronico e in seguito le compresse effervescenti, le compresse con film solubile. Dal 2010 sono disponibili compresse sublinguali, spray nasali e sublinguali (Fig. 3) (Stanley, 2005, 2014).

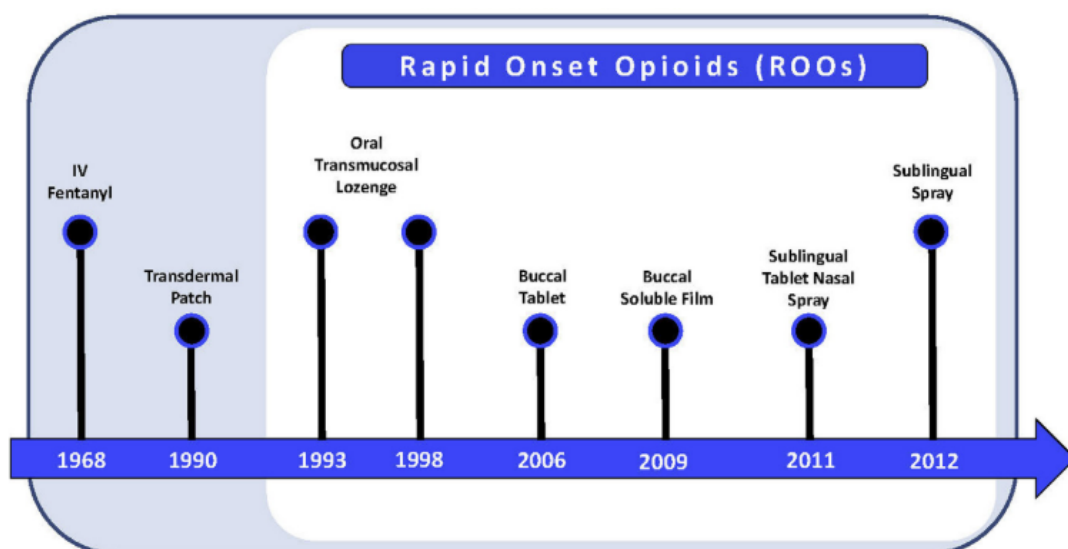


Fig. 3 Storia delle forme farmaceutiche del fentanil (modificata da Stanley, 2014).

1.2 PROFILO FARMACODINAMICO

Il fentanil è un agonista dei recettori *mu* (μ) degli oppioidi (MOR) presenti a livello cerebrale, nel midollo spinale e in altri tessuti e presenta una bassa affinità per i recettori *delta* (δ) e *kappa* (κ) degli oppioidi (Comer & Cahill, 2019). I MOR appartengono alla famiglia dei recettori a sette domini transmembranari accoppiati a proteina G eterotrimerica (GPCR) (Comer & Cahill, 2019). Questi recettori di membrana in seguito al legame con l'agonista oppioide attivano una via di segnale che comporta una riduzione dell'ingresso di calcio nella cellula quindi un più difficile raggiungimento del potenziale d'azione e di conseguenza una riduzione del rilascio neurotrasmettitoriale; inibizione dell'attività dell'adenilato ciclasi che quindi riduce la formazione di AMP_c (adenosina monofosfato ciclico) riducendo il flusso di calcio proveniente da questa via; iperpolarizzazione e inibizione dei neuroni postsinaptici; attivazione di PKC (Protein-chinasi C), PLC β (Fosfolipasi C β) e PI3K (fosfatidilinositolo-3-chinasi) (Fig. 4) (Al-Hasani & Bruchas, 2011; Shang & Filizola, 2015).

Il fentanil, analogamente ad altri agonisti oppioidi, legandosi al recettore MOR, attiva in modo differenziale le diverse vie di trasduzione del segnale attraverso il legame con la proteina G o la β -arrestina (Goodman et al., 2018). Il recettore μ in seguito ad attivazione subisce una fosforilazione mediata da diverse protein-chinasi cellulari e attiva una via di trasduzione del segnale in modo indipendente dalla proteina G, attraverso la β -arrestina, proteina chiave che lega i recettori MOR fosforilati per regolare la desensibilizzazione, internalizzazione del recettore e promuoverne la dissociazione dalla proteina G permettendo così la terminazione dell'attivazione del recettore da parte del ligando; dopo l'internalizzazione il "recycling" riporta il recettore allo stato attivo a livello della membrana cellulare (Fig. 4) (Goodman et al., 2018). La proteina GRK (*G Protein-Coupled Receptor Kinase 3*) è una delle chinasi cellulari che fosforila il MOR facilitandone il reclutamento della β -arrestina, il complesso formatosi attiva delle cascate di trasduzione del segnale come, per esempio, MAPK (protein-chinasi attivata dal mitogeno) (Al-Hasani & Bruchas, 2011; Goodman et al., 2018). La famiglia delle MAPK è composta da 12-15 prodotti genici tra cui ERK (chinasi regolata da segnali extracellulari) e JNK (chinasi N-terminale c-Jun) che riescono a rispondere a diversi stimoli trasmettendo una serie di segnali intracellulari ed extracellulari (Fig. 4) (Al-Hasani & Bruchas, 2011). Infatti, a sostegno di ciò Macey e colleghi (2006), hanno dimostrato che neuroni striatali di topi privi di GRK3, trattati con 100 nM di fentanil per

5, 15 e 30 minuti, non hanno mostrato una significativa attivazione di ERK1/2 neuronale (Macey et al., 2006).

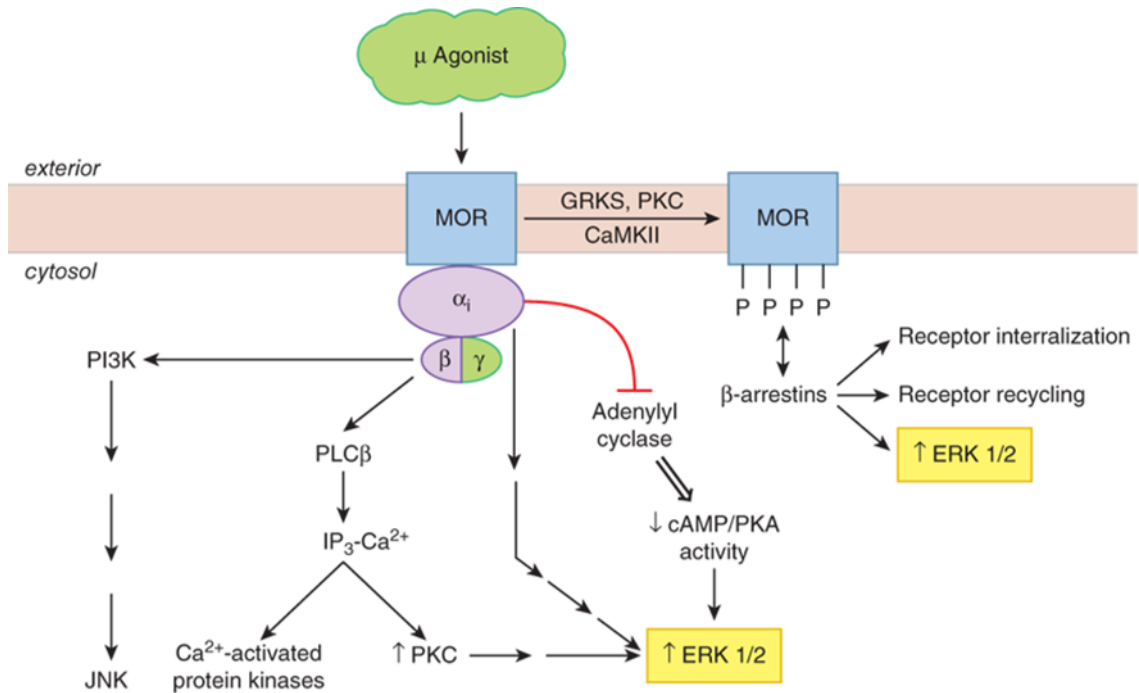


Fig. 4 Vie di trasduzione del segnale a seguito di interazione tra MOR e agonista μ (modificata da Goodman et al., 2018).

Il fentanil ha attività antagonista nei confronti dei sottotipi recettoriali adrenergici $\alpha 1A$, $\alpha 1B$ e $\alpha 1D$, dopaminergici D1 e variante polimorfica D4.4 (Torralva et al., 2020); inoltre blocca il trasportatore vescicolare per le monoammine (*vesicular monoamine transporter 2*, VMAT-2) riducendo il *reuptake* della norepinefrina e quindi determinando un aumento di neurotrasmissione nel vallo sinaptico (Torralva et al., 2020).

Il fentanil interagisce anche con il sistema serotoninergico (vedi capitolo 3 - Tossicità serotoninergica) come evidenziato da casi di tossicità serotoninergica dopo assunzione di fentanil che sembrano associati ad una certa affinità del farmaco per i recettori serotoninergici in particolare con il recettore $5HT1_A$, anche se è noto che il fentanil presenta una bassa affinità per i recettori $5HT2_A$ e $5HT2_B$ e $5HT2_C$ (Rickli et al., 2018).

Studi recenti hanno dimostrato che il fentanil è in grado di interagire con il canale hERG, molto importante per la funzionalità delle cellule eccitabili cardiache. Il gene hERG (human ether-a-go-go-related gene) codifica per una proteina che costituisce il canale del potassio (Tschirhart et al., 2019). I canali hERG sono espressi in molti tessuti, per

esempio a livello del tessuto nervoso, muscolare e delle cellule tumorali, ma soprattutto a livello cardiaco dove sono responsabili di una corrente al K^+ di ripolarizzazione del potenziale d'azione (Sanguinetti & Tristani-Firouzi, 2006). Una ridotta o alterata funzionalità di questi canali può indurre ipocaliemia, causare allungamento dell'intervallo QT cioè del tempo impiegato dal miocardio ventricolare per ripolarizzarsi e ciò si associa ad un rischio di sviluppare aritmie, torsioni di punta e in alcuni casi morte improvvisa (Tschirhart et al., 2019). L'interesse per questa proteina deriva dal fatto che dopo la somministrazione per via endovenosa di una dose pari a 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nei topi, il fentanil ha presentato una concentrazione 2/3 volte maggiore nel tessuto cardiaco rispetto al plasma (Hug & Murphy, 1981) e diversi casi di morte improvvisa sono stati associati all'uso del fentanil (Tschirhart et al., 2019). Si è infatti dimostrato che l'assunzione cronica di fentanil è in grado di provocare ipossia (Santiago & Edelman, 1985) a seguito della quale vi è la riduzione della densità di hERG (Lamothe et al., 2017). Inoltre, nei miociti ventricolari isolati da topi neonati il fentanil ad una concentrazione pari a 0,5 μM ha prolungato il potenziale d'azione e bloccato i canali hERG quando si trovavano in uno stato di attivazione, aumentando così il rischio di sviluppare torsioni di punta. Il rischio di sviluppare aritmia a seguito della somministrazione di fentanil era maggiore quando vi erano degli squilibri elettrolitici o nel caso in cui l'individuo assumeva farmaci che potevano interferire con la funzionalità di hERG. Tuttavia lo studio di Tschirhart e colleghi (2019) pur evidenziando un nesso causale tra casi di morte improvvisa, fentanil e blocco di hERG, non ha chiarito del tutto il meccanismo (Tschirhart et al., 2019).

Vie del dolore

L'elaborazione percettiva del dolore avviene a livello dell'encefalo dove arriva il segnale trasmesso a seguito di sinapsi tra fibre afferenti nocicettive e interneuroni specifici a partire dal midollo spinale. Quando il segnale nocicettivo raggiunge l'encefalo l'elaborazione della corteccia somatosensoriale permette di localizzare il dolore (Sherwood, 2012). I recettori degli oppioidi sono espressi a livello del midollo allungato e mesencefalo (in particolare nel *locus coeruleus*) lungo la via discendente del dolore (Fig. 5) e nelle strutture limbiche e corticali (Al-Hasani & Bruchas, 2011). A livello della sostanza grigia periacqueduttale (PAG), materia grigia che circonda l'acquedotto di Silvio situato nel mesencefalo e centro di controllo per la modulazione del dolore discendente, gli agonisti si legano ai recettori degli oppioidi e agiscono bloccando il rilascio di GABA da parte di sistemi tonicamente attivi che altrimenti regolerebbero un

flusso di informazioni in uscita dalla PAG a livello del proencefalo e midollo spinale (Goodman et al., 2018). L'attivazione dei recettori oppioidi inibisce il rilascio di neurotrasmettitori che bloccano la trasmissione del dolore dal midollo spinale (Al-Hasani & Bruchas, 2011). In particolare, gli oppioidi legandosi ai recettori μ presenti a livello delle terminazioni delle fibre afferenti nocicettive, bloccano l'apertura di canali del calcio voltaggio-dipendenti sopprimendo quindi il rilascio di neurotrasmettitori. In tal modo si blocca la trasmissione del segnale dolorifico e a livello postsinaptico l'attivazione dei MOR stimola l'apertura dei canali del potassio inducendo iperpolarizzazione e quindi attenuando l'eccitazione del neurone di secondo ordine del corno dorsale spinale e causando il blocco della trasmissione del segnale dolorifico e quindi la veicolazione delle informazioni sensitive ai centri superiori (Goodman et al., 2018; Sherwood, 2012). In Fig. 5 sono rappresentati in grigio i siti di azione sulla via ascendente del dolore (dalla periferia al sistema nervoso centrale) e in rosso la via discendente che modula il dolore a partire dalla corteccia attraverso mesencefalo, bulbo e midollo spinale (Al-Hasani & Bruchas, 2011).

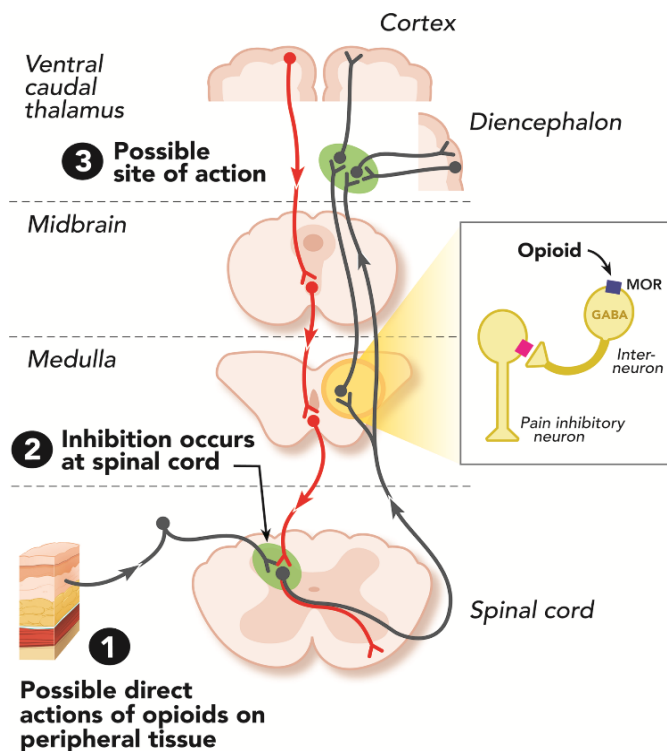


Fig. 5 Siti di azione degli oppioidi (modificata da Al Hasani & Bruchas, 2011).

1.3 FARMACOCINETICA

1.3.1 ASSORBIMENTO

Il fentanil è una sostanza molto lipofila con un coefficiente ottanolo/acqua tale da permetterne un buon assorbimento e distribuzione nei diversi tessuti, sia tramite diffusione passiva sia, più frequentemente, attraverso trasporto mediato da *carrier* a livello dell'endotelio polmonare e cerebrale (Dolinak, 2017).

Tuttavia, è noto che il fentanil viene estruso attivamente dalla barriera ematoencefalica attraverso la glicoproteina-P con un meccanismo saturabile. La presenza di un'altra sostanza in grado di interagire con la glicoproteina-P o l'esistenza di un polimorfismo genetico a carico del gene ABCB1, può comportare un ridotto funzionamento della pompa e un eccesso di fentanil a livello del sistema nervoso centrale, il quale può indurre facilmente depressione respiratoria (vedi capitolo 3.5 Tossicità per polimorfismi a carico del gene ABCB1 e del CYP3A4) (Henthorn et al., 1999; Lötsch et al., 2013).

L'elevata lipofilia del fentanil permette un assorbimento molto rapido attraverso la mucosa orale e più lento attraverso la via gastrointestinale. Il fentanil è soggetto a metabolismo di primo passaggio epatico e intestinale, ma i suoi metaboliti non contribuiscono all'effetto terapeutico (Katzung, 2018; Lötsch et al., 2013). La cinetica di assorbimento del fentanil nelle forme farmaceutiche somministrate per via orale è una combinazione del rapido assorbimento a livello oromucosale che rende il farmaco subito disponibile a livello sistemico e, del più lento assorbimento gastrointestinale del fentanil ingerito. Circa il 30% della quantità ingerita sfugge al metabolismo di primo passaggio epatico e intestinale e diviene disponibile a livello sistemico (Lötsch et al., 2013). Inoltre, l'assorbimento del fentanil può essere aumentato dalla simultanea assunzione di etanolo (Dolinak, 2017).

Quando il fentanil viene somministrato attraverso la via intranasale, viene assorbito rapidamente a livello della mucosa nasale (Lötsch et al., 2013) e quando viene somministrato sottoforma di cerotto transdermico, la cute assorbe il fentanil e un deposito del principio attivo si concentra nella cute e poi entra nella circolazione sistemica (Nelson & Schwaner, 2009).

1.3.2 DISTRIBUZIONE, METABOLISMO ED ESCREZIONE

Il fentanil presenta un volume di distribuzione pari a 6 L/kg e si distribuisce dal plasma ai tessuti più vascolarizzati come cervello, cuore, polmoni, reni, milza, prima di

ridistribuirsi nei muscoli e nel tessuto lipidico quest'ultimo può fungere da sito di riserva del farmaco e in alcuni casi essere il responsabile di tossicità ritardata dovuta al lento rilascio della sostanza nel tempo (Dolinak, 2017; Schug & Ting, 2017). Il legame del fentanil con le proteine plasmatiche è di circa l'80%. La principale proteina di legame è l' α -1-glicoproteina-P acida seguita da albumina e lipoproteine (Bista et al., 2015).

Il fentanil a livello epatico e intestinale subisce una N-dealchilazione all'anello piperidinico trasformandosi in metabolita inattivo norfentanil. Il principale responsabile della via di biotrasformazione è il citocromo P450, principalmente l'isoforma 3A4 e in minor misura CYP3A5 e CYP3A7 (Labroo et al., 1997). Sono stati osservati alcuni casi di tossicità dovuti alla cosomministrazione del fentanil con farmaci inibitori del CYP3A4 come per esempio verapamil, diltiazem e ritonavir. L'inibizione del citocromo infatti comporta una più lenta metabolizzazione del fentanil a sostanza inattiva, determinando un aumento della concentrazione plasmatica e una ridotta *clearance* che può favorire l'insorgenza di tossicità (Stanley, 2014). Il 75% del fentanil viene eliminato per via renale (Schug & Ting, 2017), meno del 7% viene escreto immodificato nelle urine mentre l'1% nelle feci. I metaboliti vengono principalmente escreti nelle urine (Mystakidou et al., 2006).

1.3.3 FARMACOCINETICA DELLE FORME FARMACEUTICHE

Per soddisfare le diverse esigenze terapeutiche, sono state messe a punto diverse forme farmaceutiche, in cui il fentanil pur avendo lo stesso metabolismo presenta differente tempo di emivita e di raggiungimento della concentrazione massima plasmatica (Tab. 1).

Le forme farmaceutiche di uso terapeutico con cui il fentanil viene somministrato sono:

- 1) cerotti transdermici. Il fentanil può essere somministrato attraverso la via transdermica poiché è una sostanza efficace anche a basso dosaggio e sufficientemente solubile nella porzione lipidica della cute, che ne permette la penetrazione del principio attivo. Il lento movimento della sostanza nella porzione acquosa facilita la formazione di un deposito a livello dei cheratinociti che consente un lento rilascio e un effetto prolungato (Nelson & Schwaner, 2009). Tra i cerotti transdermici si distingue il cerotto a riserva e il cerotto a matrice. Il cerotto a riserva è stato formulato per primo ed è costituito da quattro strati ognuno dei quali permette di controllare il rilascio del principio attivo facilitando la diffusione continua durante le 72 ore di applicazione. Il primo strato è dato da un supporto

di poliestere che evita la fuoriuscita di liquido direttamente dal serbatoio alla cute. Il secondo strato funge da serbatoio e consiste in una riserva di principio attivo in forma liquida con etanolo e gel di idrossicellulosa. La quantità di principio attivo che viene inserita è sufficiente a mantenere un gradiente di concentrazione costante per l'assorbimento attraverso la cute durante i 3 giorni di applicazione. Il terzo strato è composto da copolimero di vinilacetato di etilene, una membrana che regola il rilascio del principio attivo. Il quarto strato è adesivo e fornisce un contatto sicuro e non irritante con la pelle (Nelson & Schwaner, 2009). Il cerotto a matrice introdotto successivamente è costituito da uno strato funzionale di film poliolefinico e uno adesivo costituito da silicone e fentanil. In questa forma farmaceutica il principio attivo non è presente come riserva liquida, pertanto non permette l'estrazione diretta come invece accade con il cerotto a riserva. Le due tipologie di cerotto non differiscono per farmacocinetica o effetti clinici (Nelson & Schwaner, 2009). Dopo l'applicazione transdermica, la concentrazione terapeutica del farmaco nel siero viene raggiunta tra le 12 e le 16 ore mentre la concentrazione massima dopo 36 ore e dipende dalla quantità di principio attivo presente all'interno del cerotto. L'emivita è di circa 17 ore (Nelson & Schwaner, 2009).


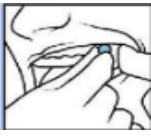

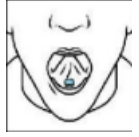

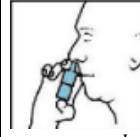
- 2) sistema iontoforesi. E' un metodo per somministrare il principio attivo per via transdermica. Il sistema utilizza una fonte di corrente elettrica continua prodotta da un apposito generatore, per condurre il fentanil dalla riserva contenuta nell'anodo, attraverso lo strato corneo alla circolazione sistemica. Sono necessari circa 120 minuti affinché il fentanil raggiunga la concentrazione massima nel plasma e l'emivita è circa di 6 ore. Con questo sistema, si riesce ad indurre analgesia in 15 minuti (Schug & Ting, 2017).
- 3) lecca-lecca. Vengono somministrati per via transmucosale orale e contengono fentanil citrato. Il preciso termine tecnologico per definire questa forma farmaceutica è pastiglia per mucosa orale con applicatore incorporato, ma comunemente e per brevità è nota come lecca-lecca. Questa formulazione permette di evitare l'effetto di primo passaggio e di fornire un rapido accesso alla circolazione sistemica. La somministrazione di lecca-lecca ha una durata di circa 15 minuti. Per raggiungere la concentrazione massima a livello plasmatico sono necessari circa 23 minuti, con un'emivita di 7,6 ore e biodisponibilità del 50% (Tab. 1) (Lötsch et al., 2013; Schug & Ting, 2017).

- 4) compressa effervescente. E' una forma farmaceutica costituita da fentanil citrato, acido citrico, sodio bicarbonato e sodio carbonato e permette la dissoluzione e l'assorbimento a livello della mucosa orale attraverso cambiamenti di pH nella cavità orale. L'acido citrico abbassa il pH salivare consentendo la formazione di fentanil protonato solubile e permettendo la dissoluzione della compressa. Dalla reazione tra acido citrico, sodio carbonato e sodio bicarbonato si ottiene acqua, anidride carbonica e sodio citrato. L'espiazione di anidride carbonica e il consumo di acido citrico inducono un aumento del pH a 9-10, permettendo la formazione di fentanil in forma non ionizzata che diventa così disponibile per l'assorbimento attraverso le mucose orali e raggiunge la concentrazione massima dopo 30 e 40 minuti, rispettivamente nel sangue arterioso e nel sangue venoso (Lemke et al., 2017). L'analgesia si instaura dopo 15 minuti e ha una durata di un'ora al massimo. Dopo la somministrazione del fentanil la biodisponibilità risulta del 65% e la concentrazione massima plasmatica viene raggiunta tra i 28 e i 40 minuti (Durfee et al., 2006; Lötsch et al., 2013). Le compresse vengono posizionate nella porzione posteriore della bocca dove deve avvenire la loro disgregazione che si verifica in circa 15-30 minuti, pertanto con questa formulazione è necessaria l'attiva collaborazione del paziente (Tab. 1) (Stanley, 2014).
- 5) compresse con film solubile. Sono compresse che si dissolvono in 15-30 minuti rilasciando il fentanil che passivamente diffonde nella mucosa buccale. La massima concentrazione plasmatica viene raggiunta dopo circa 90 minuti e presenta un'emivita di circa 19 ore. L'effetto analgesico ha inizio dopo circa 15 minuti e ha una durata di 60 minuti (Tab. 1) (Lötsch et al., 2013; Schug & Ting, 2017).
- 6) compresse o spray sublinguale. Lo spray sublinguale è una forma farmaceutica attualmente in uso negli Stati Uniti (Tab. 2). Il fentanil è presente in forma di piccole compresse o in forma spray che viene somministrato nella parte più profonda della cavità sublinguale. La compressa si dissolve in circa 100 secondi (Nalamachu, 2013). Sfruttando l'elevata vascolarizzazione a livello sublinguale il fentanil viene assorbito in 30 minuti (Elsner et al., 2011). Esso infatti presenta una concentrazione plasmatica rilevabile già in 10 minuti (Chwieduk & McKeage, 2010). Per raggiungere la concentrazione massima plasmatica sono necessari 40/60 minuti e l'analgesia ha una durata di circa un'ora. L'emivita varia tra 11,5

e 25 ore per la compressa e tra 5 e 12 ore in base al diverso dosaggio nella formulazione spray. L'analgesia si instaura molto velocemente con lo spray (circa in 5 minuti) (Tab. 1) (Lötsch et al., 2013; Schug & Ting, 2017).

- 7) spray nasale. Si tratta di formulazioni in cui al fentanil viene aggiunta la pectina per formare uno strato di gel sottile sulla mucosa nasale che evita l'irritazione locale e facilita la penetrazione del principio attivo. La cavità nasale presenta una ricca vascolarizzazione, una ampia superficie d'assorbimento ma è caratterizzata da barriera sottile e facilmente attraversabile dal farmaco (Dale et al., 2002). Pertanto, la via di somministrazione intranasale è molto usata per i pazienti in età pediatrica, o con disfunzione salivare o con nausea ed emesi. L'effetto si instaura in 7 minuti e dura circa 2 ore, la concentrazione massima plasmatica si raggiunge in 15 minuti circa e il tempo di emivita varia tra le 5 e le 15 ore (Tab. 1) (Lötsch et al., 2013; Schug & Ting, 2017).

Tab. 1 Farmacocinetica delle diverse forme farmaceutiche (modificata da Stanley, 2014).

Formulazione	Fentanil citrato <i>polvere compressa</i>	Fentanil citrato <i>polvere compressa</i>	Fentanil citrato <i>polvere compressa</i>	Fentanil citrato <i>polvere compressa</i>	Fentanil <i>soluzione orale</i>	Fentanil citrato <i>soluzione nasale</i>
Via di somministrazione	 <i>lecca-lecca</i>	 <i>compressa effervescente</i>	 <i>compressa con film solubile</i>	 <i>compressa sublinguale</i>	 <i>spray sublinguale</i>	 <i>spray nasale</i>
Tempo di somministrazione	Consumata in 15 minuti	Si dissolve tra i 14 e i 25 minuti	Si dissolve in 15-30 minuti	1-5 minuti	Pochi secondi	Pochi secondi
Biodisponibilità	50%	65%	71%	54%	76%	60%
Inizio d'azione (min)	10-15	15	15	10	5	10
Tempo di emivita (ore)	7,6	13	19	11,5-25	5-12	5-15
Tempo per raggiungere C_{max} (min)	23	28-40	90	40-60	40-60	15

Le diverse specialità farmaceutiche del fentanil presenti in Italia e in USA vengono riportate in (Tab. 2).

Tab. 2 Specialità farmaceutiche del fentanil (AIFA, 2020; FDA, 2021a).

Forma farmaceutica	Specialità medicinali in Italia	Specialità medicinali in USA
Lecca-lecca	Actiq	Actiq
Compresse effervescenti	Effentora, Fenroo	Fentora
Compresse con film solubile	Breakyl (revocato)	Onsolis (fuori produzione)
Compresse sublinguali	Abstral, Dogetic, Vellofent	Abstral (fuori produzione)
Spray sublinguale		Subsys
Spray nasale	Instanyl, Pecfent	Lazanda
Cerotti transdermici	Alghedon, Durogesic, Durfenta, FenPatch, Fentalgon, Fenticer, Matrifen	Duragesic
Sistema iontoforesi		IonSys (fuori produzione)

2. IMPIEGHI DEL FENTANIL

2.1 IMPIEGHI TERAPEUTICI

L'utilizzo clinico del fentanil riguarda principalmente il trattamento della riacutizzazione del dolore nel paziente oncologico. Tuttavia esso viene somministrato anche in soggetti con patologie diverse dal tumore, come per esempio artrite reumatoide, osteoartrite, dolore neuropatico, lombalgico, post-operatorio, oppure viene usato in interventi chirurgici come analgesico (Schug & Ting, 2017). Quando il paziente ha già seguito terapie alternative agli oppioidi con farmaci a più basso rischio ma non ne ha avuto beneficio, oppure quando il dolore continua a peggiorare la qualità della vita, il medico valuta il profilo rischio/beneficio associato all'uso del fentanil, tenendo conto della rapidità d'azione, della potenza del principio attivo e della possibilità di sviluppare reazioni avverse a seguito della somministrazione. Per comprendere se sono presenti dei benefici che superano l'entità degli effetti avversi e, in tal caso, proseguire con il trattamento, vengono esaminati i risultati della terapia già dopo la prima somministrazione (Rosenquist, 2020; Schug & Ting, 2017).

Il fentanil è un analgesico molto potente e come gli altri oppioidi può causare nausea, vomito o prurito. In seguito alla somministrazione del fentanil per l'induzione di anestesia, insorge rigidità muscolare e come osservato anche con altri agonisti dei MOR si instaura rapidamente depressione respiratoria, e tale effetto è osservabile anche dopo molto tempo (effetto tossico ritardato) (Goodman et al., 2018). Gli oppioidi inoltre possono causare costipazione dovuta alla diminuzione delle contrazioni propulsive della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale prolungando il tempo di transito gastrointestinale (Goodman et al., 2018).

2.1.1 DOLORE ONCOLOGICO

Il fentanil viene spesso usato negli episodi di riacutizzazione del dolore oncologico e tra gli altri oppioidi, viene scelto soprattutto nei pazienti con insufficienza renale poiché non presenta metaboliti farmacologicamente attivi e il suo metabolismo principalmente a livello epatico non aumenta il danno renale (Portenoy & Mehta, 2016). Nei soggetti con disfunzioni renali la forma farmaceutica più usata è il cerotto transdermico che presenta ridotta incidenza di costipazione rispetto ad altri principi attivi ed è utilizzato spesso in pazienti disfagici o politrattati dove si sostituisce ad una ulteriore compressa da assumere, semplificando la terapia palliativa domiciliare (Portenoy & Mehta, 2016).

Nella forma di citrato il fentanil viene somministrato per via transmurale ed essendo caratterizzato da una rapida induzione d'azione ma di breve durata rispetto ai cerotti viene frequentemente utilizzato per trattare gli episodi più acuti di dolore oncologico (Schug & Ting, 2017). In pazienti oncologici nel fine vita il fentanil già dopo due giorni dalla prima somministrazione endovenosa o sottocutanea, ad un dosaggio di 25 µg/h, causa miglioramento della dispnea (Benítez-Rosario et al., 2019).

2.1.2 DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO

L'utilizzo del fentanil nel dolore cronico non oncologico è molto discusso nonostante risulti efficace in diversi studi, a causa dal possibile sviluppo di effetti avversi in particolare della dipendenza che costituisce uno stato di adattamento manifestato da una sindrome di astinenza prodotta dalla sospensione del farmaco. Lo stato di astinenza caratterizzato da agitazione, ipertermia, iperalgesia, ipertensione, diarrea, ansia, depressione è spiacevole e indesiderato tanto da spingere il soggetto ad utilizzare più sostanza per evitare questa condizione (Berliner et al., 2007; Goodman et al., 2018).

L'artrite reumatoide è una di quelle patologie che si manifesta con dolore cronico a livello muscolo-scheletrico nel 60% dei casi severo e una condizione dolorosa ancora più accentuata può essere dovuta a uno stadio avanzato della patologia, nella quale l'osteoartrite si aggiunge all'infiammazione già presente (Berliner et al., 2007). Nei soggetti con artrite reumatoide è importante già ai primi stadi trattare il dolore per evitare che cronicizzi. Si inizia la terapia con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) ma quando il loro utilizzo a lungo termine inizia a non mostrare più efficacia o a sviluppare tossicità a livello gastrointestinale e renale, si passa alla terapia con corticosteroidi e farmaci antireumatici che modificano l'andamento della patologia (DMARD) (Berliner et al., 2007).

Diverse evidenze sostengono il razionale per l'utilizzo dei cerotti di fentanil per ridurre il dolore in uno stadio avanzato della patologia. Berliner e colleghi (2007) hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità del cerotto transdermico di fentanil in 226 pazienti (età media di 66 anni) affetti da artrite reumatoide con dolore severo. La maggior parte dei soggetti arruolati mostrava (73%) dolore al ginocchio, (69%) alla mano e (61%) alla spalla e nessuno di loro era stato trattato in precedenza con il fentanil. Al regime di trattamento principalmente costituito da glucocorticoidi e farmaci antiinfiammatori non steroidei associati a trattamenti fisioterapici è stato aggiunto il cerotto di fentanil alla dose di 25

$\mu\text{g/h}$. Nel mese successivo alla prima applicazione è stata osservata una significativa riduzione dell'intensità del dolore, un miglioramento del sonno, un maggior benessere e la partecipazione alle attività quotidiane e sociali (Berliner et al., 2007).

In un altro studio, il fentanil si è dimostrato efficace nel ridurre la sintomatologia dolorosa in soggetti affetti da artrite reumatoide del 77% dopo la prima settimana e dell'88% dopo 4 settimane di trattamento con la dose pari a 25 $\mu\text{g/h}$ per via transdermica. Tale effetto antidolorifico ha permesso al paziente di riprendere l'attività quotidiana e di poter essere sottoposto a trattamenti fisioterapici, che hanno consentito una riduzione dell'immobilità che è un aspetto importante in questa patologia (Herrero-Beaumont et al., 2004).

Secondo Van Den Driest e colleghi (2020) il 70% degli oppioidi è prescritto per dolore cronico non oncologico e si riscontra un crescente impiego di oppioidi maggiore negli Stati Uniti rispetto all'Europa. Tra le cause maggiori di questo incremento d'uso di oppioidi ci sono le patologie che riguardano il sistema muscolo-scheletrico, in particolare l'osteoartrite (van den Driest et al., 2020). L'osteoartrite si manifesta con dolore cronico a livello muscolo-scheletrico (van den Driest et al., 2020). Ad oggi il 15% della popolazione soffre di questa patologia ed è previsto un aumento dei casi a causa dell'invecchiamento e dell'incremento di obesità nella popolazione. Attualmente il trattamento di questa patologia prevede esercizio fisico, fisioterapia e somministrazione di FANS in particolare il paracetamolo (van den Driest et al., 2020). Van Den Driest e colleghi (2020) hanno valutato l'incidenza, la prevalenza e il trend di prescrizione degli oppioidi per l'osteoartrite tra il 2008 e il 2017 in soggetti con età maggiore di 30 anni in Olanda. È emerso che le prescrizioni quantitativamente sono rimaste le stesse, tuttavia il tipo di sostanza oppioide prescritta era differente; infatti, è stata riscontrata una riduzione di prescrizioni per paracetamolo/codeina e tramadolo/paracetamolo ed un aumento delle prescrizioni per ossicodone e fentanil. Quest'ultimo in particolare in forma di cerotto transdermico ha avuto un incremento di prescrizioni dal 4,2 al 7,4 /1000 persona /anno (van den Driest et al., 2020). Il fentanil, utilizzato nelle osteoartriti di anca e ginocchio, ha dimostrato anche in altri studi meno recenti una buona efficacia antidolorifica con miglioramento della motilità delle articolazioni di anca e ginocchio e della qualità di vita dei diversi pazienti (Langford et al., 2006). Tuttavia, a causa degli effetti avversi che di solito compaiono già nella prima settimana di trattamento, spesso il fentanil viene prescritto soltanto in stadi avanzati della patologia (Mordarski, 2014). Gli effetti antidolorifici del fentanil e degli altri oppioidi, nell'osteoartrite sono accompagnati da

effetti avversi comuni come costipazione, nausea, abuso, dipendenza fisica, sonnolenza e negli anziani può aumentare il rischio di cadute (van den Driest et al., 2020).

Il fentanil viene utilizzato anche per la riacutizzazione del dolore cronico lombalgico. Solitamente la lombalgia viene trattata con i FANS ma nei casi in cui il paziente non è responsivo, si utilizzano in alternativa i cerotti di fentanil transdermico. Uno studio condotto in Giappone su 62 pazienti affetti da lombalgia e non responsivi alla terapia con FANS ha dimostrato che il 73% dei soggetti trattati con fentanil ha riscontrato una riduzione del dolore, il 27% non ha trovato beneficio e il 40% ha sviluppato effetti avversi. Le patologie in cui si è avuto maggior effetto antidolorifico sono risultate l'ernia al disco e le stenosi spinali (Ohtori et al., 2012). L'efficacia del fentanil nella lombalgia è risultata evidente sia se confrontata con placebo (Portenoy et al., 2007) sia con morfina per via orale (Kalso et al., 2007). Pertanto, la lombalgia severa può essere trattata efficacemente con il fentanil anche se esiste una parte dei soggetti affetti da lombalgia, per i quali l'assunzione del fentanil non porta ad una riduzione della sintomatologia dolorosa. Tali soggetti definiti come "non responders" secondo lo studio di Kalso e colleghi (2007) non beneficiano del trattamento con il fentanil neanche se protratto per lungo tempo (Kalso et al., 2007).

Un altro tipo di dolore cronico è il dolore neuropatico che può essere causato da neuropatia diabetica, nevralgia post-erpetica, sindromi dolorose. Pazienti con queste patologie in poco tempo possono andare incontro a esacerbazione del dolore con un picco di massima intensità della durata anche di ore, pertanto è fondamentale intervenire in breve tempo e il fentanil nella forma di compresse buccali fornisce una rapida induzione di analgesia in 10-15 minuti grazie al rapido assorbimento attraverso la mucosa buccale (Simpson et al., 2007). Nello studio multicentrico randomizzato, condotto in doppio cieco con placebo da Simpson e colleghi (2007) è stata confermata la rapida azione ed efficacia del fentanil in soggetti di età 18-80 anni affetti da dolore neuropatico da più di 3 mesi. Ai 129 soggetti affetti da dolore neuropatico partecipanti allo studio è stato consegnato un kit di titolazione della dose contenente compresse effervescenti di fentanil con un dosaggio pari a 100, 200, 400, 600 e 800 µg per stabilire la dose in grado di ridurre il dolore già 30 minuti dopo la somministrazione. Lo studio prevedeva che alla comparsa di un episodio doloroso il soggetto assumesse una dose pari a 100 µg e valutata l'efficacia analgesica ovvero la riduzione del dolore, nel caso in cui fosse ancora presente sintomatologia dolorosa, il soggetto poteva assumere un'altra dose di fentanil. A

proseguire lo studio sono stati 102 soggetti che non hanno manifestato eventi avversi gravi in seguito alla somministrazione di fentanil, mentre sono stati esclusi dallo studio coloro che non hanno ottenuto una soddisfacente riduzione del dolore con la dose di 800 µg o chi ha avuto eventi avversi gravi durante la fase di titolazione (Simpson et al., 2007). Durante lo studio per trattare 9 episodi consecutivi di dolore acuto neuropatico per paziente, sono state assegnate ad ogni paziente 9 compresse di cui 6 contenenti fentanil e 3 contenenti placebo. I pazienti sono riusciti a completare lo studio in 21 giorni; utilizzando una scala da 11 punti, veniva loro richiesto di valutare l'intensità del dolore subito prima della somministrazione della compressa, e poi dopo 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minuti dalla somministrazione. I pazienti hanno avuto una maggior riduzione del dolore già 10 minuti dopo la somministrazione di fentanil per via orale rispetto a placebo (Simpson et al., 2007) (Fig. 6). Poichè il fentanil in forma di compressa ha mostrato un rapido instaurarsi di azione antidolorifica ed è risultato ben tollerato, può essere considerato come opzione di trattamento in episodi acuti di dolore neuropatico (Simpson et al., 2007).

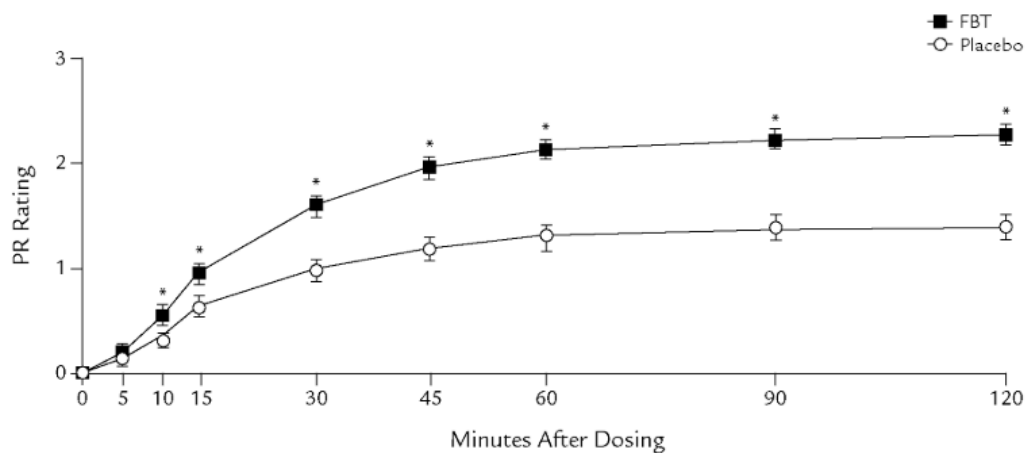


Fig. 6 Efficacia della compressa di fentanil rispetto a placebo relativa alla media di riduzione dell'esacerbazione di dolore cronico neuropatico (PR Rating) nel tempo (modificata da Simpson et al., 2007).

2.1.3 PREMEDICAZIONE ANESTETICA

Il fentanil ha un'ottima attività analgesica e in parte sedativa grazie a cui viene utilizzato durante alcuni interventi chirurgici in associazione con un anestetico (Karamchandani et al., 2021). Nei diversi studi clinici riguardanti questo oppioide, esso ha dimostrato una buona attività come analgesico durante l'intervento chirurgico a livello intestinale, in

particolare del colon. Sadurní e colleghi (2013) hanno valutato l'efficacia del fentanil somministrato per via endovenosa o epidurale. In uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco che ha coinvolto 30 soggetti, la prima dose pari a 2 µg/kg di fentanil è stata somministrata in bolo per via epidurale o endovenosa 10 minuti prima dell'incisione chirurgica e poi successivamente il dosaggio è stato adeguato in relazione ai valori di pressione arteriosa e ai parametri cardiaci. Successivamente è stato somministrato propofolo per infusione per indurre anestesia generale. Nella pratica anestetica il fentanil prevede due possibili vie di somministrazione che sono associate a due diversi dosaggi: per via endovenosa si utilizzano 2,5 µg/kg/h, per via epidurale 0,81 µg/kg/h. Con la somministrazione per via epidurale si riscontra un più breve tempo di risveglio di circa 12 minuti in meno e l'effetto analgesico si ottiene a seguito dell'assorbimento vascolare, il principio attivo attraversa la dura madre e agisce a livello spinale e sovraspinale (Sadurní et al., 2013). Nel 26% dei soggetti sottoposti a somministrazione epidurale è comparso come effetto avverso prurito nel sito di iniezione. Con la somministrazione endovenosa invece è stato riscontrato un maggior rischio di depressione respiratoria, nausea, vomito (Sadurní et al., 2013).

L'efficacia analgesica in fase operatoria in seguito all'applicazione per via cutanea del fentanil è stata valutata da Rowbotham e colleghi (1989). 2 ore prima di un intervento chirurgico addominale superiore (colecistectomia, gastrectomia e vagotomia) ai pazienti è stato applicato un cerotto di fentanil che ha dimostrato una buona attività analgesica anche post-intervento. In alcuni dei 40 soggetti arruolati per lo studio di Rowbotham e colleghi (1989) è stato applicato il cerotto transdermico di fentanil alla dose di 100 µg/h e in altri un cerotto di soluzione salina (placebo). La valutazione dell'intensità del dolore da parte dei pazienti è stata fatta tramite una scala (da 0 a 9); nelle prime 24 ore dall'intervento l'intensità del dolore è risultata significativamente più bassa nei soggetti ai quali è stato applicato il cerotto di fentanil e la richiesta di morfina per indurre effetto antidolorifico era inferiore nel gruppo dei trattati con fentanil rispetto ai pazienti trattati con placebo (Rowbotham et al., 1989).

Il fentanil può essere impiegato come analgesico in piccole dosi per via epidurale o intranasale durante la fase di travaglio che precede il parto. Insieme all'anestetico, il fentanil aumenta la qualità e la durata dell'anestesia riducendo al minimo l'esposizione del farmaco al feto, anche se emergono comunque dei casi di tossicità (vedi capitolo 3.10 - tossicità nei neonati). Solitamente il fentanil durante questa fase viene somministrato in

pazienti con funzionalità cardiaca compromessa, con problemi valvolari, con storia di angina, infarto recente o cardiomiopatia perchè tra i diversi oppioidi ha pochi effetti sulla contrattilità cardiaca (Mattingly et al., 2003).

2.1.4 DOLORE POST-OPERATORIO

L'efficacia analgesica post-operatoria del fentanil in associazione a celecoxib è stata dimostrata dopo la resezione del colon per via laparoscopica (Yoshida et al., 2017). È stato condotto uno studio retrospettivo che ha coinvolto 137 soggetti dei quali 63 trattati per 72 ore con ropivacaina e lidocaina per via epidurale e 74 con fentanil per via endovenosa per 24 ore, seguito dalla somministrazione di celecoxib orale per 7 giorni. Utilizzando una scala a punteggio per la valutazione dell'efficacia analgesica nel dolore post-operatorio (scala di Faces) in cui con il punteggio di 0 si definisce la massima efficacia antidolorifica, e con 10 la minima efficacia analgesica, la cosomministrazione di celecoxib con fentanil ha riportato un valore < 1,5. Inoltre, rispetto al gruppo trattato con anestetici per via epidurale, il gruppo trattato con fentanil ha ridotto da 5 a 2 il numero di volte in cui sono stati utilizzati i farmaci analgesici nei 7 giorni postintervento. La somministrazione del fentanil post-operatorio non ha causato una elevata incidenza di effetti avversi (Yoshida et al., 2017).

2.1.5 DOLORE DA FRATTURA IN PEDIATRIA

Il fentanil in formulazione intranasale viene utilizzato anche nei casi di emergenza per trattare il dolore acuto nei bambini che hanno riportato fratture alle ossa lunghe (Cravero, 2013). In uno studio prospettico condotto su soggetti con età media di 8 anni, è stato dimostrato che il fentanil somministrato per via intranasale a 2 µg/kg fornisce un'analgesia ai dolori traumatici in breve tempo (10 minuti) (Saunders et al., 2010). Un altro studio, in accordo con il precedente, ha dimostrato che in soggetti tra 1 e 3 anni di età la percezione del dolore valutata con la scala FLACC (*Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability*) si è ridotta da 8 a 2 punti dopo 10 minuti e a 0 punti dopo 30 minuti dalla somministrazione per via intranasale di 1,5 µg/kg di fentanil (Cole et al., 2009).

2.1.6 MEDICAZIONE IN TERAPIA INTENSIVA

Il fentanil è stato impiegato come analgesico nei soggetti in terapia intensiva a causa dell'infezione virale SARS COV-2. Poiché la ventilazione meccanica è spesso richiesta per periodi prolungati, risulta necessaria una sedazione altrettanto prolungata per evitare la dissincronia tra paziente e ventilatore polmonare, l'estubazione accidentale, paralisi in

quei pazienti che sviluppano insufficienza ipossica refrattaria (Karamchandani et al., 2021). Alte dosi di analgesia e un prolungato periodo di sedazione sono quindi necessari. In terapia intensiva le linee guida raccomandano di trattare il dolore dato da immobilità, dispositivi invasivi e altra eziologia utilizzando analgesici-sedativi. Il fentanil tra i diversi oppioidi è il farmaco di scelta nei pazienti con disfunzione renale e può essere considerato un trattamento in prima linea in pazienti positivi al COVID-19 che presentano condizioni gravi in terapia intensiva (Karamchandani et al., 2021). Il fentanil viene somministrato per via endovenosa e la dose viene titolata giornalmente per preservare la sincronia di ventilazione e il confort del paziente (Karamchandani et al., 2021).

2.2 USO NON MEDICO

2.2.1 ABUSO

L'abuso è definito come un utilizzo intenzionale e inappropriato del farmaco. In passato i primi ad abusare del fentanil sono stati proprio i professionisti sanitari come medici, anestesisti, infermieri, farmacisti poiché avevano l'accesso diretto al farmaco (Comer & Cahill, 2019). In molti casi l'abuso dell'oppioide sintetico avviene con i cerotti transdermici per uno scopo diverso da quello indicato nelle prescrizioni, con un intento per esempio di indurre euforia o occasionalmente per intenzioni suicide (Nelson & Schwaner, 2009).

Il cerotto transdermico a riserva viene tagliato per estrarre il principio attivo dove si trova in forma liquida e poi viene somministrato per via endovenosa, inalatoria o per insufflazione. I maggiori consumatori di fentanil illecito per via endovenosa sono stati identificati in uomini di mezza età (Giorgetti et al., 2017; Kuczyńska et al., 2018). Il principio attivo estratto dal cerotto può essere posizionato direttamente sulla cute oppure succhiato o sciolto in bocca, in questo modo viene assunto attraverso una via di somministrazione caratterizzata da un maggior assorbimento e una più rapida azione. Parte del cerotto può venire masticata o ingerita, o inserita a livello rettale. In alcuni casi l'estrazione del principio attivo dal cerotto è ottenuta ponendo il cerotto in un recipiente contenente acqua calda e bevendo o inalandone i fumi (Kuczyńska et al., 2018; Mounteney et al., 2015).

Schauer e colleghi (2015) hanno riportato il caso di una donna di 41 anni, inserita in un programma di disintossicazione con metadone, che aveva elaborato un sistema di

estrazione del fentanil dai cerotti a matrice, nei quali il principio attivo è sospeso nello strato adesivo. Il soggetto poneva i cerotti in acqua e dopo aver portato ad ebollizione per 15 minuti iniettava 10 ml della soluzione risultante ormai raffreddata sul mignolo (Schauer et al., 2015). Sembrerebbe che per gli utilizzatori di strada il dispositivo a matrice è preferito rispetto al sistema transdermico a riserva in quanto tagliando la matrice della misura desiderata, dopo l'applicazione orale si presenta un rapido assorbimento transmucoale (Nelson & Schwaner, 2009).

2.2.2 MISUSO

I casi in cui il medicinale viene prescritto dal medico ma assunto in modo inappropriato e incongruente con la terapia prescritta sono casi di misuso; il misuso può essere intenzionale o non intenzionale, a volte può capitare anche per mancata comprensione delle indicazioni sull'utilizzo soprattutto nei soggetti anziani. Il misuso può anche essere attribuito al medico poco informato (Geile et al., 2019; Nelson & Schwaner, 2009).

In letteratura scientifica è stato riportato un caso di misuso per prescrizione inappropriata riguardante un soggetto di sesso maschile di 22 anni, trattato con l'analgescico tilidina per via orale alla dose di 300 mg/die per il dolore neuropatico alla gamba destra. Il medico che ha deciso di cambiare la terapia con cerotto di fentanil transdermico non avendo a disposizione cerotti di fentanil di dosaggio inferiore a 50 µg/h, dose ritenuta troppo alta per il trattamento, ha tagliato il cerotto applicandone un quarto al paziente. Tagliando il cerotto è stato danneggiato lo strato costituito da membrana che regola il rilascio del farmaco determinando quindi un rilascio incontrollato che ha incrementato l'esposizione al fentanil. Infatti, 60 minuti dopo l'applicazione di parte del cerotto così ottenuto il paziente ha sviluppato vertigini, stanchezza, nausea e depressione respiratoria. A seguito della rimozione del cerotto la situazione clinica del paziente è andata progressivamente migliorando (Klockgether-Radke & Hildebrandt, 1997). Un altro caso di misuso è stato rappresentato dal ritrovamento del cadavere di un uomo di 66 anni, che presentava 3 cerotti transdermici applicati sul corpo. Si è poi scoperto che i cerotti gli erano stati forniti per il mal di schiena dalla moglie alla quale erano stati precedentemente prescritti (Geile et al., 2019).

Bakovic e colleghi (2015) hanno riportato un uso scorretto del cerotto che ha causato un'intossicazione fatale in una bambina di 2 anni che a seguito di una caduta era stata

medicata dalla nonna, con un cerotto di fentanil inconsapevolmente scambiato per un normale cerotto (Bakovic et al., 2015).

2.2.3 MERCATO ILLECITO

L'approvvigionamento di fentanil per gli utilizzatori non a fini medici, avviene essenzialmente attraverso due vie. La prima consiste nell'accesso al mercato illecito di sostanze d'abuso dove il fentanil viene immesso grazie alla produzione da parte di laboratori clandestini. L'altra via consiste nell'utilizzo di medicinali contenenti fentanil provenienti dalla distribuzione regolare e ottenuti da eccessiva o inappropriata prescrizione da parte dei medici, attraverso furti alle farmacie, prescrizioni multiple e fraudolente, medicinali reperiti in rifiuti ospedalieri o unità geriatriche (Mounteney et al., 2015). Per esempio, i cerotti reperiti nei rifiuti dei nosocomi, anche se sono stati usati, contengono ancora 28% - 84% della dose intera che può comunque ancora avere effetto e soprattutto essere letale (Kuczyńska et al., 2018).

La maggior parte del fentanil illecito viene prodotto in laboratori clandestini nei quali i "drug designer" sintetizzano analoghi chimici del fentanil allo scopo di aumentarne l'effetto farmacologico. Generalmente, queste nuove sostanze sono di facile sintesi ma sono difficilmente identificabili attraverso le comuni tecniche di laboratorio usate per identificare sostanze d'abuso; per questo motivo a volte non sono rilevate dai controlli delle autorità governative preposte e ciò chiaramente contribuisce all'aumento di derivati fentanili nel mercato illecito (Tognaccini, 2019).

Ad oggi, molti composti sono disponibili nel *darkweb* che presenta dei contenuti internet non accessibili ai tradizionali motori di ricerca e richiede specifici *software* e configurazioni per averne l'accesso. Attraverso questa via di comunicazione le sostanze illecite possono essere vendute e acquistate con criptovalute (EMCDDA, 2019). Questi contenuti sono irrecuperabili con i motori di ricerca tradizionali e ciò consente una scarsa tracciabilità di venditore e acquirente (Quintana et al., 2017).

Inoltre, è necessario considerare che il fentanil è un prodotto molto vantaggioso per il mercato illecito poiché consente in virtù della sua potenza, di produrre dosi efficaci con piccole quantità di sostanza e risulta essere facilmente trasportabile e occultabile (Comer & Cahill, 2019), permettendo la spedizione tramite servizi di corriere e posta espressa destinata a Paesi europei. A livello internazionale sono stati stipulati degli accordi tra autorità governative preposte al controllo del traffico di sostanze illecite per riuscire a

intercettare pacchi sospetti e ispezionarli con strumenti che permettono di non alterare il contenuto della spedizione (Tognaccini, 2019).

Nel mercato illecito il fentanil è venduto in polvere solubile che può essere somministrata sottoforma di soluzione per via endovenosa oppure viene fumata o inalata come spray nasale (Kuczyńska et al., 2018; Mounteney et al., 2015). Il fentanil prodotto in laboratori clandestini è conosciuto con il nome di “*China White*”, “*Apache*”, “*China Girl*”, “*Dance Fever*”, “*Friend*”, “*Goodfella*”, “*Jackpot*”, “*Murder 8*”, “*TNT*”, “*Tango and Cash*”, “*Synthetic Heroin*”, “*Drop Dead*”, “*Lethal Injection*”, “*Get High or Die Trying*” (Suzuki & El-Haddad, 2017). Sia il fentanil che i suoi analoghi vengono utilizzati come sostanze da taglio per sostanze d’abuso come eroina, cocaina, crack, ecstasy, metamfetamina, e nuove sostanze psicoattive (Pichini et al., 2018).

Il fentanil viene venduto anche in pillole contraffatte di medicinali prescritti come antidolorifici contenenti idrocodone e paracetamolo, ossicodone e alprazolam oppure viene aggiunto alla cocaina o venduto come xanax contraffatto (Kuczyńska et al., 2018).

Nei laboratori clandestini per incrementare la potenza della sostanza illecita ad un basso costo, si mescola cocaina o eroina con fentanil ottenendo “*fake heroin*” all’insaputa dei consumatori e, conseguentemente come riportato da Comer e colleghi (2019), i casi di *overdose* tra gli utilizzatori di sostanze d’abuso sono aumentati per l’associazione soprattutto di eroina con fentanil (Comer & Cahill, 2019).

Macmadu e colleghi (2018) hanno riscontrato che la maggior parte dei decessi avvenuti nel secondo decennio degli anni 2000 negli USA era causata da *overdose* da eroina contaminata da fentanil, pertanto hanno proposto un questionario a 199 soggetti, con età compresa tra i 18 e i 29 anni, utilizzatori abituali di oppioidi tra gennaio 2015 e febbraio 2016 di cui il 65,3% di sesso maschile e il 61,3% appartenente al ceppo etnico caucasico. Dai risultati ottenuti dal questionario è stato riportato che 22 soggetti sono stati esposti a eroina contaminata da fentanil e di questi 13 (59%) hanno dichiarato di essere stati inconsapevoli della contaminazione di eroina ma di essersene resi conto dopo l’utilizzo perché hanno provato un maggior stato di euforia; 8 soggetti (36%) dei 22 erano consapevoli di aver assunto una sostanza contaminata e 3 la assumevano giornalmente, mentre 8 una volta la settimana. 7 soggetti (88%) sugli 8 consapevoli della contaminazione di eroina con fentanil hanno ammesso di aver assunto la sostanza per

provare un effetto maggiore. Tutti i partecipanti hanno dichiarato di essere a conoscenza del fatto che il fentanil incrementa il rischio di *overdose* (Macmadu et al., 2018).

In Massachusetts i decessi per *overdose* da oppioidi sono triplicati nel periodo tra il 2010 e il 2015 complice anche in questo caso la contaminazione di eroina con fentanil. Da uno studio svolto nel periodo aprile-ottobre 2017 su 231 soggetti ricoverati in ospedale per crisi di astinenza da oppioidi, (73,2% di sesso maschile, l'83,6% di ceppo etnico caucasico e con età media di 34 anni) è emerso che l'86,6% di essi è risultato positivo al fentanil a seguito di un test tossicologico delle urine. La quasi totalità dei partecipanti era consapevole dell'incremento del rischio di *overdose* dovuto a fentanil. I soggetti che hanno confessato di aver assunto eroina nel mese precedente (213 di 231), avevano più probabilità di risultare positivi al fentanil (91,1%) rispetto ai consumatori d'abuso di altre sostanze, a causa della contaminazione dell'eroina con fentanil più frequente che con altre sostanza d'abuso. Pur riconoscendo i gravi rischi di assunzione del fentanil, 162 soggetti su 231 (70,4%) hanno riportato un uso intenzionale nel passato (Kenney et al., 2018).

2.2.4 FENTANIL NEGLI STATI UNITI E AUSTRALIA

In America, Canada e Australia è stato riscontrato un incremento dell'utilizzo di fentanil illecito da parte dei consumatori abituali di sostanze d'abuso. In particolare, nel Nord America la maggior parte del fentanil d'abuso arriva dal mercato clandestino, mentre in Australia deriva da misuso di farmaci contenenti il principio attivo (Kuczyńska et al., 2018). La Drug Enforcement Administration (DEA) ha riscontrato che negli Stati Uniti dall'inizio dei casi di *overdose* da fentanil al 2019, il flusso di fentanil illecito si è diversificato con l'introduzione nel commercio e nella produzione di altri Paesi. Ciò rende critica la situazione poiché introduce diversi Paesi nella catena di approvvigionamento globale del fentanil, dei suoi derivati e dei precursori. I paesi maggiormente coinvolti nel mercato illecito del fentanil sono Cina, Messico e l'emergente India come produttori di polvere di fentanil e dei suoi derivati (DEA, 2020a). Poiché il governo cinese ha messo in atto misure per ridurre questo fenomeno ponendo restrizioni sulla produzione di alcuni precursori chimici di diverse sostanze d'abuso, le organizzazioni criminali messicane hanno incrementato l'approvvigionamento dall'India che quindi sembra maggiormente impiegata per la fornitura di precursori chimici mentre la sintesi avviene più frequentemente in Cina (DEA, 2020a). Pertanto, sembra che il fentanil dal Messico venga spedito negli Stati Uniti e Canada dove si stima che 1 kg di sostanza sia in grado di generare ricavi tra i 15 e i 20 milioni di dollari (Kuczyńska et al., 2018).

Secondo quanto riportato da Centers for Disease Control and Prevention (CDC), dal 2014 al 2015 il numero di Stati negli USA che hanno riscontrato la presenza del fentanil è aumentato da 2 Stati nel 2014 a 8 Stati nel 2015 (CDC, 2016). Il numero di casi di positività al fentanil negli USA è risultato (13882 nel 2015) circa il doppio di quelli dell'anno precedente (5343 nel 2014) (Fig. 7). Questo incremento indica che l'offerta del fentanil, soprattutto illecito continua ad aumentare (CDC, 2016).

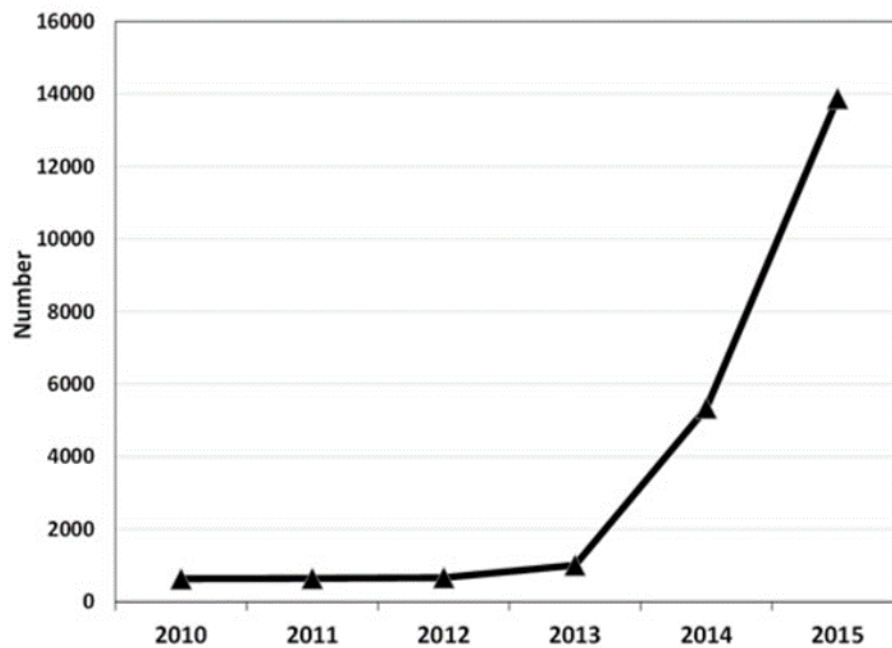


Fig. 7 Numero di casi positivi al fentanil segnalati dalle forze dell'ordine negli Stati Uniti tra 2010 e 2015 (modificata da CDC, 2016).

Dal 2013 si riscontra l'aumento di decessi per *overdose* da sostanze d'abuso negli Stati Uniti, in particolare per quanto riguarda il fentanil, la maggior parte di quello assunto è prodotto illecitamente (CDC, 2016). National Institute of Drug Abuse (NIDA) ha riscontrato che i decessi causati da oppioidi sintetici diversi dal metadone (principalmente il fentanil) hanno continuato ad aumentare con più di 36359 morti per *overdose* riportate nel 2019, un incremento significativo rispetto alle altre sostanze d'abuso (Fig. 8) (NIDA, 2021).

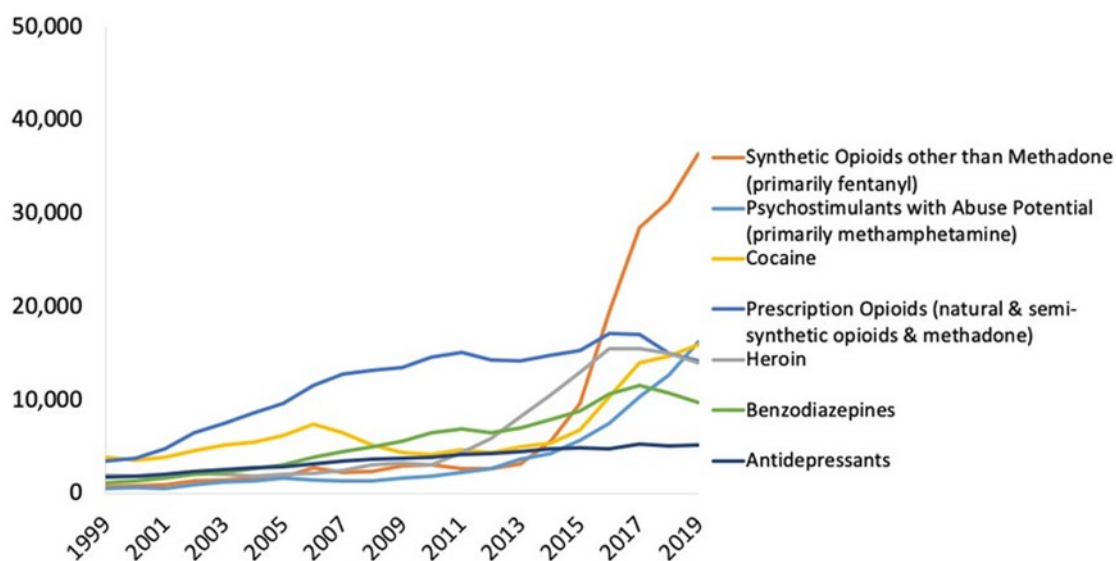


Fig. 8 Decessi causati da overdose dovuta a diverse sostanze stupefacenti negli Stati Uniti tra 1999-2019 (modificata da NIDA, 2021).

Negli Stati Uniti nel 2017 nei casi di ritrovamenti di sostanze, 1873 corrispondevano a fentanil e di questi il 47% è stato identificato in combinazione con eroina. La Drug Enforcement Administration (DEA) ha identificato 583 kg di polvere di fentanil e 17 kg di compresse di fentanil nel 2017. Nella stima annuale nazionale americana, le segnalazioni della presenza di fentanil e derivati nel 2015 erano rappresentate nell'84,59% da fentanil e in minor percentuale (14,13%) dal suo derivato acetilfentanil, mentre nel 2016 è stato riscontrato un aumento delle segnalazioni riguardanti il fentanil che hanno rappresentato l'85,33% e una riduzione di quelle relative ad acetilfentanil pari a 4,16%. È da tenere in considerazione che negli Stati Uniti il nome del fentanil di strada è associato anche ad altre sostanze, per esempio *China White* identifica sia il fentanil, che l'eroina di alta qualità, sia quella contaminata da fentanil. Questo genera confusione nel consumatore che non sa cosa sta assumendo (DEA, 2018).

In collaborazione con le autorità europee, la DEA nell'ambito di un'operazione volta a smantellare la rete di traffico illecito di fentanil e derivati chiamata "DisruptTor" ha sequestrato 6,5 milioni di dollari in contanti e in monete virtuali, 500 kg di stupefacenti di cui 274 kg includevano anche il fentanil (DEA, 2020b).

In Australia è stato riportato un aumento dei decessi dovuto a sostanza d'abuso dal 2001 al 2018. L'incremento più alto si è ottenuto con le morti per fentanil che nel periodo 2001-

2003 erano 10 mentre nel periodo 2016-2018 raggiungevano i 437 casi corrispondenti a un incremento del 95% (NCIS FACT SHEET, 2021).

2.2.5 FENTANIL IN EUROPA

In Europa il mercato illecito di sostanze stupefacenti viene monitorato dall'osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze (EMCDDA). I primi sequestri di fentanil risalgono a metà degli anni '90 in Germania, ma uno dei primi casi di *overdose* dovuta a fentanil al di fuori degli Stati Uniti è stato riscontrato in Italia nel 1992 (EMCDDA, 2012). Un uomo di 21 anni dopo una serata con amici, tornato a casa, ha manifestato crampi addominali, nausea e intensa agitazione psicomotoria e poco dopo si è gettato da un balcone a 10 metri di altezza. Trasportato in ospedale è morto per infarto cardiaco. Il soggetto non aveva mai assunto sostanze stupefacenti, ma le analisi tossicologiche hanno rilevato la presenza di fentanil, alcol etilico, cocaina e del suo metabolita benzoilecgonina. Il referto medico legale ha riportato che l'infarto era sopraggiunto a seguito di emorragie post-traumatiche dovute alla caduta e a causa di intossicazione da fentanil, cocaina ed etanolo. Si è ipotizzato inoltre, che il fentanil avesse indotto una "allucinazione cenestesica" cioè una falsa percezione dei movimenti corporei che ha provocato la caduta (Ferrara et al., 1994).

Nel 2010, in Svezia e Finlandia è stato riscontrato un incremento dei casi di abuso di fentanil e morti ad esso associate (Mounteney et al., 2015). Nel 2011 il fenomeno ha iniziato ad interessare anche altre città europee (Mounteney et al., 2015). Tuttavia, nell'anno successivo, in Germania tra i consumatori abituali degli oppioidi è risultato aumentato il numero di coloro che faceva uso di fentanil sottoforma di cerotti (EMCDDA, 2012). In Germania l'abuso di fentanil avviene maggiormente con cerotti, mentre in Estonia tramite la polvere prodotta illecitamente (Mounteney et al., 2015).

Un'altra evidenza in merito al mercato delle sostanze d'abuso mostra che in paesi dell'Europa orientale il fentanil d'abuso proviene dal mercato clandestino mentre in paesi dell'Europa occidentale prevalgono i casi di misuso di fentanil estratto dai farmaci di impiego terapeutico (Kuczyńska et al., 2018).

In alcuni paesi europei come l'Estonia, è risultato che l'uso del fentanil sia proprio di soggetti che entrano nel percorso di disintossicazione. In Estonia il fentanil è disponibile a 10/15 euro per dose. La purezza del fentanil nel mercato illecito è però scesa dal 6,6% nel 2012, al 5,8% nel 2013, l'utilizzo spesso avviene in combinazione con alcol,

benzodiazepine o altri oppioidi, prevalentemente per via iniettiva (Mounteney et al., 2015). In Estonia fentanil e 3-metilfentanil sono stati la prima sostanza d'abuso per via iniettiva nel 2015 (Abdulrahim & Bowden-jones, 2018).

In Europa tra il 2016 e il 2018 sono stati registrati più di 250 decessi per overdose da fentanil e derivati come ciclopropilfentanil (78 casi), carfentanil (61 casi), acrilioilfentanil (47 casi) (EMCDDA, 2018, 2020a). Tuttavia, è presumibile che i dati riguardanti i decessi per derivati fentanili siano sottostimati perché associati ai decessi per eroina e quindi non identificati come associabili ai fentanili a causa dell'incapacità delle autorità preposte di identificare le nuove sostanze dovuta a scarsa disponibilità di strumenti analitici (Jorge, 2017).

In Inghilterra tra il 2016 e il 2018 i decessi associati a fentanil sono aumentati infatti, secondo Office for National Statistics (ONS) l'Inghilterra è passata dai 58 casi nel 2016 ai 75 nel 2017, dato che si è mantenuto stabile nel 2018 mentre nel 2019 sono stati registrati 59 casi di intossicazione da fentanil (ONS, 2018, 2020).

In Italia, dal 2006 sono stati segnalati in seguito ad accesso ospedaliero 10 casi di *overdose* dovuta a fentanil, ma il numero di casi potrebbe essere sottostimato perché spesso la sostanza non viene sistematicamente ricercata in questi ambienti (EMCDDA, 2012). Per questo motivo è stato messo in atto un programma di monitoraggio denominato "NPS ONLINE" grazie all'attività dei NAS e dei RIS dell'Arma dei carabinieri, con l'obiettivo di monitorare siti web e social network al fine di contrastare il traffico illegale di nuove sostanze psicoattive. Il programma nato nel 2019 ha consentito l'individuazione sul mercato clandestino di isobutirilfentanil attraverso il sistema nazionale di allerta precoce (SNAP) e ha permesso di velocizzare l'individuazione di fentanil e derivati, grazie all'acquisto di nuovi standard analitici (Presidenza del Consiglio dei Ministri - Dipartimento per le Politiche Antidroga, 2020).

Dal 2009, 66 nuovi oppioidi, sono stati identificati sul mercato della droga in Europa compresi 9 che sono stati segnalati durante i primi mesi del 2020; dal 2017 rispetto agli anni precedenti le segnalazioni di derivati del fentanil sono risultate in calo, solo tre nuovi derivati del fentanil segnalati tra 2019 e 2020 (Fig. 9) (EMCDDA, 2020a).



Fig. 9 Numero di nuovi oppioidi sintetici segnalati per la prima volta al sistema di allerta precoce europeo 2005-2020 (modificata da EMCDDA, 2020b).

Nel 2018, sono stati circa 1000 i sequestri di nuovi oppioidi segnalati al sistema di allerta precoce dell'Unione Europea e sono stati registrati circa 8300 decessi dati da *overdose* per sostanze illecite (76% soggetti di sesso maschile ed età media 41,7 anni). Questi dati uniti alla consapevolezza dei rischi sulla salute hanno indotto a intraprendere varie azioni, tra cui restrizioni più rigorose nei paesi produttori di sostanze illecite (EMCDDA, 2020b) ed infatti dal 2019 si è registrata una riduzione di uso illecito di derivati fentanili; tale effetto sembra attribuibile a nuove misure di controllo soprattutto nei paesi produttori come ad esempio la Cina (EMCDDA, 2020a). Infatti, anche in Europa è stata riscontrata una riduzione del numero dei sequestri nel 2019 rispetto agli anni precedenti. Tuttavia, il 95% dei circa 439 sequestri di sostanze oppioidi nel 2019, risultava costituito da fentanil e derivati per la maggior parte sottoforma di materiale in polvere (Fig. 10 A). Soffermandosi sulla quantità di derivati fentanili sequestrati si nota un aumento nel 2019 (circa 17 kg) rispetto al 2018 (circa 7 kg) dovuto a un sequestro importante di 10 kg di carfentanil segnalato dalla Lettonia (Fig. 10 B) (EMCDDA, 2020a).

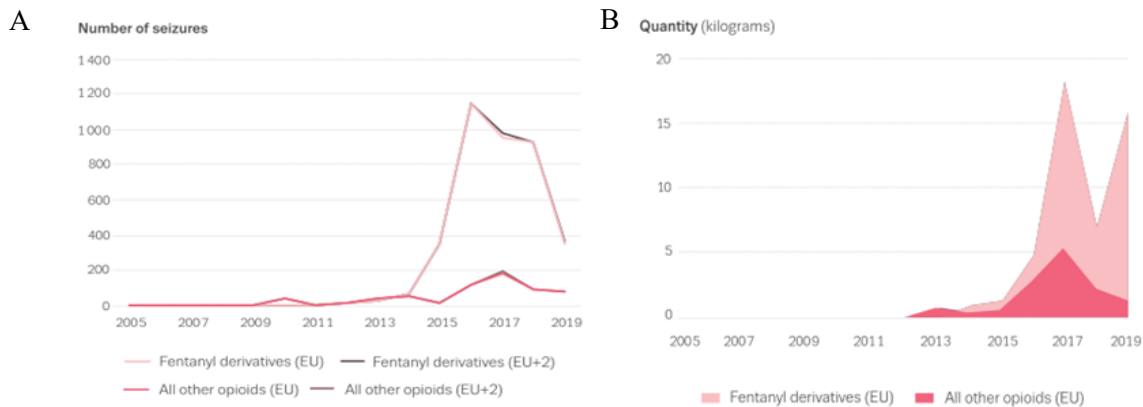


Fig. 10 A) Numero di sequestri di derivati fentanili e oppioidi riportati in Europa 2005-2019. B) Quantità (kg) di derivati fentanili e oppioidi sequestrata in Europa tra 2005 e 2019. EU si riferisce agli Stati membri europei e EU + 2 rappresenta Stati membri europei, Norvegia e Turchia (modificata da EMCDDA, 2020b).

Il mercato delle sostanze illecite ha risentito di chiusure e restrizioni a causa della situazione pandemica di covid 19 e ciò ha provocato un aumento del prezzo di alcune sostanze (EMCDDA, 2020b) favorendo il commercio online, tramite darkweb. Inoltre, si è riscontrata, una riduzione delle sostanze consumate tipicamente in gruppo ed un aumento di uso di nuove benzodiazepine di recente sintesi utilizzate dai singoli consumatori. La pandemia ha anche modificato il modo in cui questa merce viene veicolata nei diversi Paesi poiché la riduzione del trasporto aereo e attraverso i mezzi pubblici ha favorito l'uso di trasporto via mare nelle navi container (EMCDDA, 2020b).

3. TOSSICITA'

La tossicità causata da fentanil rientra nel quadro sintomatologico associato all'uso degli oppioidi e si presenta con dei sintomi come nausea, vomito, stipsi, sonnolenza o letargia, sedazione, e depressione respiratoria (Dolinak, 2017). Spesso la causa di morte per avvelenamento da oppioidi è arresto respiratorio o ostruzione respiratoria (Goodman et al., 2018). La tossicità a carico del sistema respiratorio dopo la somministrazione di fentanil è più comune rispetto agli altri oppioidi ed è più rapida l'insorgenza di depressione respiratoria. Infatti i casi di *overdose* causati da fentanil possono esitare in depressione respiratoria letale in circa 2 minuti differentemente dalla *overdose* da eroina, dove la morte può sopraggiungere anche dopo 20 minuti dall'utilizzo della sostanza (Kuczyńska et al., 2018).

3.1 TOSSICITA' A CARICO DEL SISTEMA RESPIRATORIO

Il fentanil deprime il riflesso della tosse poiché agisce a livello del centro di regolazione della tosse localizzato nel midollo allungato (Goodman et al., 2018); esso agisce inoltre a livello centrale rallentando la frequenza respiratoria. A seguito della somministrazione di fentanil si verifica un'attivazione dei recettori degli oppioidi localizzati nel centro bulbare del respiro, il quale comprende il complesso di pre-Bötzinger a livello del bulbo, nucleo di Kolliker-Fuse e nuclei parabrachiali posti a livello del ponte. Il nucleo di Kolliker-Fuse in particolare è responsabile della regolazione dell'espiazione mentre il complesso di pre-Bötzinger regola la generazione della frequenza respiratoria (Lalley, 2006). Pertanto il fentanil agendo su queste strutture altera la normale frequenza del respiro (Lalley, 2006). Il fentanil ha un effetto sui chemorecettori periferici localizzati a livello di aorta, carotide e polmoni che possono causare soppressione della risposta respiratoria o soppressione del sistema sonno-veglia del cervello e ciò causa sedazione. La depressione respiratoria indotta dagli oppioidi è caratterizzata da ipoventilazione con respiro lento e irregolare che porta a ipercapnia (aumento della concentrazione plasmatica di anidride carbonica) e ipossiemia (riduzione della concentrazione plasmatica di ossigeno), fino ad arrivare all'apnea che, se non trattata, può esitare in arresto cardiaco e morte (Dolinak, 2017). Quando il fentanil viene utilizzato sotto il diretto controllo medico, come in sala operatoria, si monitorano continuamente i parametri vitali e il personale sanitario, consapevole degli effetti del farmaco, interviene immediatamente con una terapia adeguata per evitare l'insorgenza della depressione respiratoria. Ciò, tuttavia,

non avviene nei casi in cui l'assunzione di fentanil avviene senza il controllo medico per esempio per gli utilizzatori di sostanze d'abuso (Tognaccini, 2019).

Negli esami autoptici dei soggetti deceduti per *overdose* da fentanil spesso i polmoni risultano edematosi ed arrivano a pesare anche 500 g in più rispetto ad un polmone sano. In una *overdose* l'insorgenza dell'edema polmonare prevede un meccanismo probabilmente multifattoriale e spesso si sviluppa da un bilanciamento tra la forza idrostatica nei vasi sanguigni e polmonari e l'incremento della permeabilità dei capillari polmonari. A ciò si aggiunge un incremento della pressione polmonare causata da una disomogenea vasocostrizione delle arterie polmonari che si instaura per attenuare la dissincronia tra ventilazione e perfusione nei polmoni. Le arterie polmonari che non vanno incontro a vasocostrizione diventano sovraperfuse e sono soggette ad un aumento di pressione (Dolinak, 2017). L'ipossia ovvero la riduzione di ossigeno a livello cellulare, può portare alla diminuzione di contrattilità miocardica in aggiunta alla vasocostrizione polmonare e espone quindi capillari polmonari ad alte pressioni danneggiando le pareti dei vasi e aumentandone la permeabilità. In questo modo si favorisce lo sviluppo di edema nei tessuti polmonari. L'edema polmonare si aggiunge all'ipossiemia dando vita a un circolo vizioso che non si interrompe se non con la somministrazione di ossigeno al paziente. Rispetto all'edema polmonare causato dal cuore, nell'edema causato da overdose da oppioidi il fluido caratteristico presenta un maggior contenuto proteico. Il fluido dell'edema polmonare si estende dai polmoni attraverso i bronchi, trachea, laringe, orofaringe, ed esce da naso e bocca, in forma di fluido schiumoso. Negli esami autoptici svolti a seguito di decessi causati da intossicazione da oppioidi si ritrova il fluido schiumoso e in alcuni casi è presente anche muco nelle vie respiratorie e narici, probabilmente causato dal tentativo dell'organismo, attraverso la stimolazione del sistema nervoso parasimpatico, di proteggere la mucosa da effetti irritanti e caustici del materiale ispirato (Dolinak, 2017).

La morte dovuta ad intossicazione da oppioidi spesso avviene durante il sonno, quando la funzione respiratoria è regolata unicamente dal meccanismo autonomo e ciò rende l'individuo più vulnerabile. Infatti, durante il sonno le alte vie aeree tendono a una condizione di stenosi dovuta alla riduzione del tono muscolare conseguente al rilassamento dei muscoli dilatatori delle alte vie aeree di alcuni tessuti molli (Fig. 10). Il rischio di sviluppare tossicità respiratoria risulta maggiore negli individui con patologie cardiologiche o polmonari oppure con apnea ostruttiva, obesità, età avanzata o in quei

soggetti che hanno raggiunto un profondo stato di sedazione per esempio, con l'uso di farmaci ipnotico-sedativi (Cronnelly & Pegrum, 2012; Dolinak, 2017).

Un fattore di rischio per la tossicità respiratoria causata da oppioidi, e quindi da fentanil, è rappresentato dall'obesità. Il tessuto adiposo, infatti, aggiunge peso alla gabbia toracica e questo rende più difficoltosa la sua espansione a seguito di un atto inspiratorio. Inoltre, aumenta la massa addominale per incremento delle dimensioni del fegato e vi è una maggior presenza di tessuto adiposo mesenterico e omentale che avvolgendo il diaframma ne ostacola il rilassamento nell'atto inspiratorio. Questo comporta atelettasia, cioè mancata distensione della parete degli alveoli alla base dei polmoni, con conseguente dissincronia tra ventilazione e perfusione e comparsa di ipossiemia con danno alla funzione polmonare (Dolinak, 2017). Tali effetti si attenuano se il soggetto viene posizionato lateralmente. Inoltre, gli individui obesi sono maggiormente esposti alla ostruzione delle vie aeree superiori perché in questi soggetti la porzione orofaringea retropalatale delle vie aeree superiori rappresenta il segmento più stretto (Fig. 11). L'assottigliamento della massa muscolare laterale e posteriore della parete faringea oppure un incremento del tessuto adiposo, un incremento di massa muscolare nel palato molle e lingua, che spesso accompagnano l'obesità, possono causare una stenosi cronica delle vie aeree (Dolinak, 2017). Poiché le vie aeree superiori mancano di rigidità e supporto strutturale, i tessuti molli come la lingua e il palato possono scivolare posteriormente per la forza di gravità, predisponendo al collasso orofaringeo e quindi all'ostruzione delle vie respiratorie soprattutto nel paziente in posizione supina. Gli oppioidi possono causare il rilassamento dei muscoli faringei e potenziare l'ostruzione delle più alte vie aeree (Fig. 11). Ciò rende i soggetti obesi più vulnerabili alla depressione respiratoria, uno degli effetti avversi causato dagli oppioidi (Dolinak, 2017).

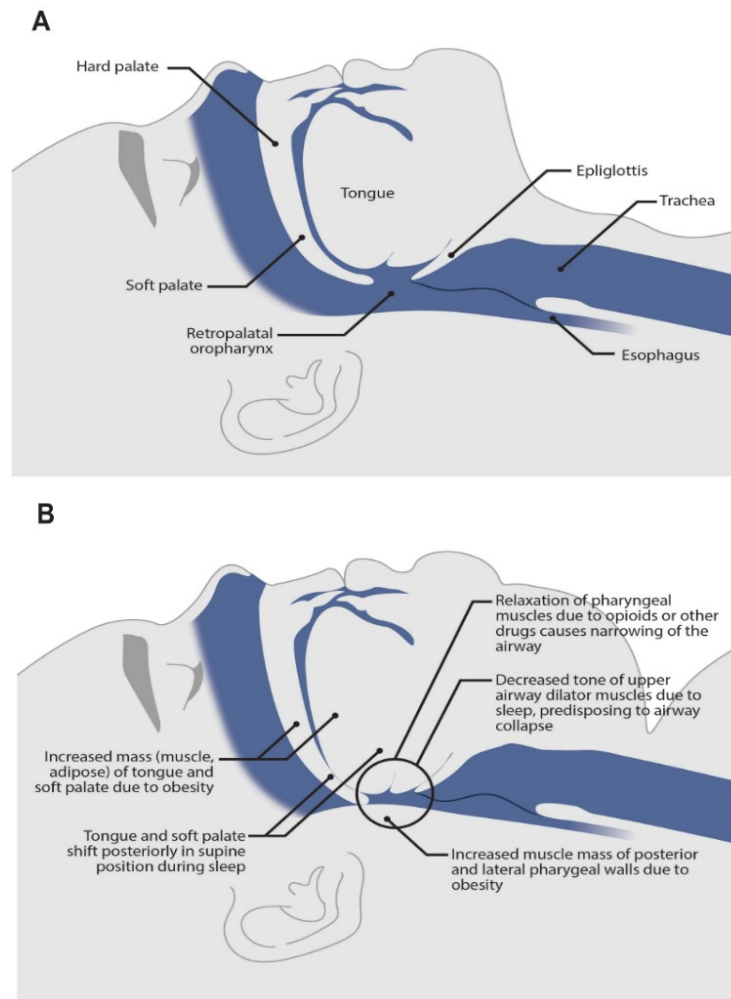


Fig. 11 A) Anatomia del tratto orofaringeo. B) Effetti di oppioidi e obesità a livello orofaringeo (modificato da Dolinak, 2017).

Il fentanil analogamente ad altri oppioidi può sviluppare altri effetti avversi per esempio a carico di sistema gastrointestinale, del sistema immunitario, del sistema endocrino e causare il rilascio di prolattina (Goodman et al., 2018). Nei casi di *overdose* il fentanil causa miosi e possono insorgere complicazioni come edema polmonare, ipotermia, rabdomiolisi, danno renale, sindrome comportamentale (Boyer, 2012).

3.2 TOSSICITA' A CARICO DEL SISTEMA GASTROINTESTINALE

I recettori μ degli oppioidi sono presenti anche a livello gastrointestinale e con l'azione degli oppioidi e quindi anche del fentanil sul sistema nervoso enterico e sul sistema nervoso centrale, si sviluppano gli effetti costipanti (Katzung, 2018). Gli oppioidi a seguito dell'interazione con i recettori MOR regolano i neuroni secreto-motori inibendo

il segnale eccitatore sugli enterociti e riducendo dunque la secrezione intestinale (Kromer, 1988). La stimolazione dei recettori μ a livello intestinale inibisce il rilascio di acetilcolina dal plesso mienterico e blocca la peristalsi propulsiva (Lemke et al., 2017). Una ridotta velocità di transito del contenuto intestinale e la riduzione delle secrezioni intestinali inducono un maggior assorbimento d'acqua e un conseguente incremento di viscosità del contenuto intestinale risultante nell'effetto costipante (Goodman et al., 2018).

3.3 TOSSICITA' A CARICO DEL SISTEMA IMMUNITARIO

Gli oppioidi riducono la funzione immunitaria favorendo la disseminazione di tumori e aumentando la suscettibilità alle infezioni e modulano la funzionalità del sistema immunitario attraverso effetti diretti ed effetti indiretti. Gli effetti diretti sulle cellule del sistema immunitario potrebbero coinvolgere recettori μ presenti a livello neuronale. Gli effetti indiretti sono mediati da meccanismi neuronali che originano a livello centrale (Goodman et al., 2018).

Ci sono delle evidenze che hanno mostrato l'effetto immunosoppressivo del fentanil. Negli studi sperimentali condotti su animali, il fentanil ha causato una immunosoppressione dose-dipendente. Le proprietà immunosoppressive del fentanil sono state osservate anche nella specie umana ma riguardanti solamente il trattamento in acuto. Sembra che il fentanil possa aumentare i deficit associati all'invecchiamento immunitario pertanto il fentanil non è raccomandato negli anziani che con l'avanzare dell'età mostrano già un graduale declino del sistema immunitario (Pergolizzi et al., 2008). Le prime evidenze di un effetto immunosoppressivo dose-dipendente del fentanil derivano da uno studio condotto da Beilin e colleghi (1996) su 40 soggetti affetti da patologie neoplastiche, sottoposti al trattamento con fentanil come analgesico in un intervento chirurgico. Sia il gruppo trattato con dosi fino a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ che quello trattato con dosi 75-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per via endovenosa dopo 24 ore post-intervento ha presentato una ridotta attività citotossica dei linfociti *natural killer* indicativo della soppressione dell'attività di contrasto nei confronti delle cellule neoplastiche (B. Beilin et al., 1996).

Nei topi l'effetto modulatorio sul sistema immunitario da parte degli oppioidi dipende dalla dose somministrata e dal momento di somministrazione rispetto all'inoculazione delle cellule tumorali. Lo studio di Shavit e colleghi (2004) ha esaminato gli effetti di dosi crescenti di fentanil sulla citotossicità delle cellule *natural killer* e sulle metastasi in un modello di cancerogenesi nel topo. Il farmaco è stato somministrato 2 - 6 ore prima

dell'inoculazione di cellule tumorali oppure simultaneamente o un'ora dopo. Lo studio ha dimostrato che il fentanil alla dose compresa tra 100 - 300 µg/kg somministrato contemporaneamente o 1 ora dopo l'inoculazione delle cellule tumorali ha indotto un incremento dose-dipendente delle cellule tumorali. All'aumentare della dose di fentanil si è osservato un concomitante aumento del numero di metastasi polmonari e riduzione dell'attività citotossica dei linfociti. La riduzione dell'attività citotossica delle cellule *natural killer* e quindi l'effetto inibitorio sul sistema immunitario durante un intervento chirurgico in pazienti oncologici potrebbe causare la disseminazione del tumore e potenzialmente favorirne la metastasi. Pertanto lo studio suggerisce cautela nel somministrare in acuto il fentanil durante un intervento chirurgico in pazienti oncologici (Shavit et al., 2004).

Tuttavia, sembra che l'effetto sul sistema immunitario sia ridotto quando il fentanil è somministrato cronicamente. Infatti, Martucci e colleghi (2004) hanno dimostrato che la somministrazione per via sottocutanea di fentanil alla dose di 250 µg/kg in acuto in un'unica soluzione nei topi ha ridotto la proliferazione linfocitaria e l'attività delle cellule *natural killer* è tornata alla normalità nei tre giorni successivi alla somministrazione; ma quando il fentanil è stato somministrato per infusione con pompa osmotica alla dose di 7,5 µg/h per 3 e 7 giorni non ci sono stati effetti evidenziabili sul sistema immunitario. Ciò indica che l'immunosoppressione indotta da oppioidi è meno rilevante nella somministrazione cronica rispetto alla somministrazione in acuto o per breve tempo (Martucci et al., 2004).

3.4 TOSSICITA' A CARICO DEL SISTEMA ENDOCRINO

I farmaci oppioidi e il fentanil in particolare sono in grado di attivare recettori oppioidi posti sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con conseguente interferenza nel rilascio di alcuni ormoni (Armario, 2010). Infatti, la terapia con oppioidi in acuto può causare inibizione della funzione surrenalica che si manifesta con riduzione dei livelli plasmatici di cortisolo, di testosterone e di gonadotropine. Sia nell'uomo che nella donna, la terapia cronica con oppioidi può provocare endocrinopatie (Goodman et al., 2018).

In letteratura scientifica è stato riportato il caso di un uomo di 64 anni con lombalgia, miosi, sonnolenza, pressione arteriosa 70/40 mmHg e che da qualche giorno aveva smesso di assumere idrocortisone (25 mg/die), prescritto per trattare un'insufficienza

surrenalica secondaria di causa sconosciuta. E' stato somministrato idrocortisone per infusione e dopo qualche ora il paziente si è ripreso. A distanza di una settimana il test di stimolazione del CRH (fattore di rilascio per la corticotropina) effettuato ha confermato ipopituitarismo parziale (Fig. 12). Il paziente da due anni utilizzava il cerotto transdermico di fentanil per trattare la sciatalgia, ed era arrivato ad applicare il dosaggio di 200 µg/h. Pertanto, è stata avanzata l'ipotesi che la causa dell'insufficienza surrenalica diagnosticata qualche mese prima fosse dovuta all'azione inibitoria a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene da parte del fentanil. Sulla base di questa ipotesi, il dosaggio di fentanil è stato ridotto gradualmente in una settimana a 100 µg/h ed è stato effettuato nuovamente il CRH test. I risultati ottenuti, hanno dimostrato un miglioramento della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene consistente in un incremento della concentrazione plasmatica dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) e della concentrazione sierica di cortisolo (Fig. 12) (Oltmanns et al., 2005).

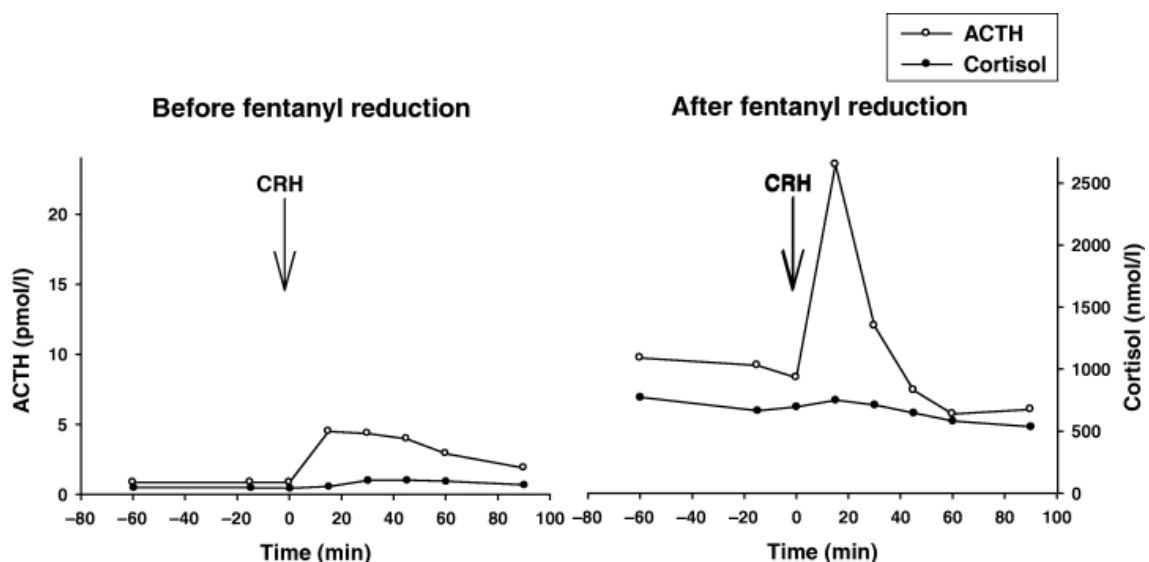


Fig. 12 Risposta di ACTH e cortisolo al CRH test prima e dopo la riduzione del dosaggio di fentanil somministrato per via transdermica (modificata da Oltmanns et al., 2005).

Questo caso clinico suggerisce che l'utilizzo di oppioidi può anche interferire con l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene riducendo la capacità dell'organismo di rispondere adeguatamente a stress fisici, emotivi e metabolici (Oltmanns et al., 2005).

3.5 TOSSICITA' PER POLIMORFISMI A CARICO DEL GENE ABCB1 E DEL CYP3A4

Il fentanil è substrato della glicoproteina-P, una glicoproteina di membrana con funzione di pompa di efflusso, localizzata nel tessuto epatico, renale e intestinale, è espressa nell'epitelio del plesso corioideo cerebrale e sulle cellule epiteliali della barriera ematoencefalica oltre che in placenta, ovaio e testicoli (Kesimci et al., 2012; Marzolini et al., 2004). I polimorfismi a carico del gene ABCB1 codificante per la glicoproteina-P possono alterarne la funzione, in particolare essi sono associati a una minore espressione della glicoproteina-P nelle cellule epiteliali della barriera ematoencefalica e quindi ad una minore attività di efflusso (Kesimci et al., 2012). Ciò comporta che il fentanil substrato della glicoproteina-P, venga estruso più lentamente dalla cellula causando quindi tossicità (Marzolini et al., 2004).

Dallo studio di Park e colleghi (2007) condotto su 126 soggetti coreani, trattati con la dose di 2,5 µg/kg di fentanil per via endovenosa e genotipizzati per polimorfismi del gene ABCB1, sono state riscontrate le varianti C1236T nell'esone 12, C2677T nell'esone 21 e C3435T nell'esone 26. I polimorfismi C1236T e C3435T risultano mutazioni silenziose che quindi non producono cambiamenti nella sequenza amminoacidica ma che possono indurre un cambiamento nel sito di legame di ligandi con attività enzimatica di tipo inibitrice o induttrice (Park et al., 2007). Il polimorfismo C2677T induce un cambiamento nella sequenza amminoacidica codificata cioè Ala893Ser. I soggetti con genotipo TT di tutte e tre le varianti polimorfiche hanno mostrato depressione respiratoria che si è sviluppata in tempi brevissimi (2-3 minuti) e una frequenza respiratoria pari a 65-73% della frequenza respiratoria iniziale mentre nei genotipi resistenti 1236CC, 2677GG e 3435CC era pari a 83-85%. I risultati di questo studio suggeriscono un'associazione statisticamente significativa tra la riduzione di frequenza respiratoria sviluppata a seguito di somministrazione per via endovenosa di fentanil e i soggetti con genotipo TT delle varianti polimorfiche a carico del gene ABCB1 (Park et al., 2007).

Kesimci e colleghi (2012) hanno condotto uno studio su 83 soggetti ai quali è stato somministrato fentanil per via endovenosa con una singola dose pari a 2,5 µg/kg e genotipizzati per polimorfismi C1236T e C3435T del gene ABCB1. L'analisi genetica ha mostrato la seguente distribuzione dei polimorfismi nei soggetti arruolati: genotipo CC (13%), CT (54%), TT (33%) per il polimorfismo C1236T; genotipo CC (29%), CT (54%) e TT (17%) per il polimorfismo C3435T. Attraverso i parametri raccolti di saturazione di

ossigeno e frequenza respiratoria, a seguito di stratificazione per età e sesso, non viene dimostrata un'associazione statisticamente significativa tra i due polimorfismi a singolo nucleotide nel gene ABCB1 e la presenza di effetti avversi a carico del sistema respiratorio a seguito di somministrazione di fentanil (Kesimci et al., 2012). La conclusione dello studio di Kesimci e colleghi (2012) differisce dalla precedente di Park e colleghi (2007) probabilmente a causa di variabili genetiche e ambientali sul fenotipo inoltre, nello studio di Park e colleghi (2007) la frequenza respiratoria è stata monitorata per 10 minuti mentre nello studio di Kesimci e colleghi (2012) per 30 minuti dopo la somministrazione del farmaco (Kesimci et al., 2012). Anche altri studi hanno mostrato risultati contrastanti in merito all'associazione tra polimorfismo al gene ABCB1 e lo sviluppo di effetti avversi respiratori e sedativi a seguito di somministrazione di fentanil per via endovenosa (Kesimci et al., 2012).

E' stato condotto uno studio più recente in 35 volontari sani (26 caucasici e 9 latino-americani) sul ruolo dei polimorfismi a carico di enzimi e trasportatori e sulla possibilità di sviluppare effetti avversi a seguito di un'unica somministrazione di compressa sublinguale di fentanil (300 µg). I soggetti sono stati genotipizzati per le varianti polimorfiche del gene ABCB1 C3435T, C1236T e G2677T/A. Gli autori hanno studiato l'associazione tra l'accumulo di oppioidi a livello cerebrale e incidenza di effetti avversi (Saiz-Rodríguez et al., 2019). Tuttavia, i dati ottenuti non hanno confermato questa associazione forse a causa della via di somministrazione orale rispetto alla via endovenosa o sottocutanea che sviluppa meno effetti avversi. C'è ancora una certa controversia sulle implicazioni cliniche delle tre varianti più comuni (Saiz-Rodríguez et al., 2019).

Anche i polimorfismi a carico dei geni codificanti per le isoforme responsabili del metabolismo del fentanil possono avere conseguenze in termini di comparsa di tossicità a seguito di uso del fentanil (Saiz-Rodríguez et al., 2019).

E' stata individuata la variante del gene codificante per il CYP3A4, nota come CYP3A4*22 che riducendo l'espressione di mRNA codificante per il citocromo, provoca una riduzione della funzione enzimatica e quindi una bassa attività epatica del citocromo; si è riscontrata infatti negli individui portatori dell'allele CYP3A4*22 una AUC (area sottesa alla curva tempo/concentrazione cioè esposizione totale al farmaco in funzione del tempo) maggiore e una riduzione della *clearance* del 47% (Saiz-Rodríguez et al., 2019).

Gli effetti in termini di tossicità da fentanil di una alterata biotrasformazione del fentanil da parte degli enzimi citocromo saranno trattati nel paragrafo 3.6 Tossicità dovuta a interazione con altre sostanze.

3.6 TOSSICITA' DOVUTA A INTERAZIONE CON ALTRE SOSTANZE

3.6.1 SOSTANZE CON ATTIVITA' INIBITRICE DEL CITOCROMO P450 (3A4,3A5)

Il concomitante uso del fentanil con farmaci ad attività inibitrice dell'isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) come per esempio ritonavir, fosamprenavir, amprenavir, nelfinavir, ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo, troleandomicina, claritromicina, eritromicina, nefazodone, aprepitant, diltiazem, verapamil o alimenti come il succo di pompelmo, altera la quantità di fentanil che viene inattivata e ne aumenta la concentrazione plasmatica con conseguente incremento o prolungamento degli effetti avversi (AIFA, 2021).

Olkkola e colleghi (1999) hanno studiato la possibile interazione di fentanil somministrato per via endovenosa e ritonavir, noto inibitore di proteasi usato in terapia antiHIV, somministrato per via orale, in uno studio doppio cieco con placebo, in crossover condotto su 12 soggetti, volontari sani che hanno ricevuto il ritonavir orale o il placebo per 3 giorni, alla dose di 600 mg il primo giorno e alla dose di 900 mg il secondo giorno; l'ultima dose da 300 mg è stata somministrata il mattino del terzo giorno. Il secondo giorno, due ore dopo la seconda dose di ritonavir, è stato somministrato per via endovenosa il fentanil alla dose di 5 µg/kg e nelle ore successive sono stati raccolti campioni di sangue venoso. Per moderare gli effetti degli oppioidi in particolare a livello respiratorio, analogamente ad altri studi in cui è stato impiegato il fentanil, è stato somministrato anche il naloxone antagonista dei recettori degli oppioidi. L'assunzione di fentanil in concomitanza al ritonavir ha causato aumento di AUC e la riduzione di *clearance* del 67% (Tab. 3); il potente effetto inibitorio del ritonavir nei confronti del CYP3A4 a livello intestinale ed epatico durante l'assorbimento del fentanil si riflette nel picco di concentrazione plasmatica secondario del fentanil più alto durante la somministrazione del ritonavir (Fig. 13) e in una significativa riduzione di *clearance* del fentanil (Olkkola et al., 1999).

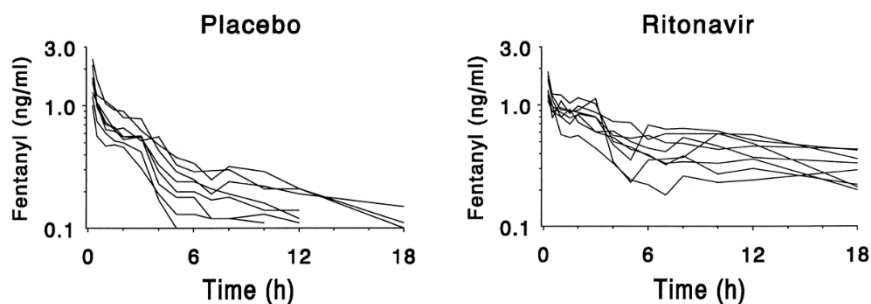


Fig. 13 Concentrazione plasmatica del fentanil dopo somministrazione endovenosa di 5 µg/kg di fentanil a seguito del pretrattamento con placebo o ritonavir (modificata da Olkkola et al., 1999).

Tab. 3 Parametri farmacocinetici a seguito di somministrazione di 5 µg/kg di fentanil con ritonavir o placebo (modificata da Olkkola et al., 1999).

Parameter	Placebo Phase (control)	Ritonavir Phase
CL (ml · min ⁻¹ · kg ⁻¹)	15.6 ± 8.2	5.2 ± 2.0*
Relative to control (range)	1	0.33 (0.19–0.65)
V _{SS} (L/kg)	9.3 ± 4.9	7.5 ± 2.1
Relative to control (range)	1	0.81 (0.37–1.50)
t _{1/2} (h)	9.4 ± 4.6	20.1 ± 8.4*
Relative to control (range)	1	2.1 (0.91–14.25)
AUC _{0–18} (ng · ml ⁻¹ · h ⁻¹)	4.8 ± 2.7	8.8 ± 2.3*
Relative to control (range)	1	1.8 (1.1–3.56)
AUC _{0–∞} (ng · ml ⁻¹ · h ⁻¹)	6.6 ± 3.4	18.1 ± 6.5*
Relative to control (range)	1	2.7 (1.52–5.20)

Lo studio di Olkkola e colleghi (1999) ha messo in relazione il potente effetto inibitorio del ritonavir su CYP3A4 isoforma del CYP450 responsabile del metabolismo del fentanil e quindi sulla possibile interazione farmacocinetica. Queste evidenze suggeriscono particolare cautela quando si somministra il fentanil in pazienti trattati con farmaci/alimenti che hanno una potente azione inibitoria sul metabolismo del farmaco oppioide (Olkkola et al., 1999).

Per esempio, il ketoconazolo è un farmaco antifungino inibitore del CYP3A4 e CYP3A5 che influenza la farmacocinetica del fentanil somministrato per via endovenosa. Nello studio di Ziesenitz e colleghi (2015) condotto su 12 volontari sani di sesso maschile e 4 di sesso femminile con età compresa tra i 22 e i 49 anni è stato somministrato fentanil per via endovenosa (5 µg/kg) da solo o in associazione con ketoconazolo per via orale (200

mg per 2 giorni), per studiare l'influenza dell'inibizione del CYP3A4 e CYP3A5 su AUC e il metabolismo del fentanil. Sono stati somministrati entrambi i trattamenti a tutti i soggetti dopo un periodo di *washout* di 6 giorni. Nei soggetti ai quali è stato somministrato il fentanil con ketoconazolo, l' $AUC_{0-\infty}$ del farmaco oppioide è aumentata del 33%, la *clearance* è stata ridotta al 78% (Tab. 4), la formazione del prodotto metabolico norfentanil è ritardata rispetto ai soggetti ai quali è stato somministrato solo il fentanil. Queste evidenze derivanti dall'utilizzo clinico di entrambe le sostanze, hanno portato all'aggiustamento di dosaggio del fentanil in quanto in tutti i partecipanti è stata riscontrata depressione respiratoria oltre a casi di euforia, vertigini, nausea, ipotensione, disturbi visivi, parestesie (Ziesenitz et al., 2015).

Analoghe interazioni farmacocinetiche sono state rese note anche a seguito di trattamenti con l'antifungino itraconazolo e analoghi (voriconazolo e fluconazolo) e con l'antibatterico (troleandomicina), tutti farmaci con attività inibitrice degli enzimi CYP3A4 e CYP3A5 (Ziesenitz et al., 2015). Infatti, la somministrazione concomitante dei fentanil con troleandomicina ha provocato una diminuzione della *clearance* totale al 61% (Tab. 4); fluconazolo e voriconazolo analogamente al ketoconazolo, hanno ridotto la *clearance* totale all' 83% e al 76% rispettivamente (Tab. 4). In Tab. 4 dai dati raccolti si riporta anche E (indice di estrazione) e Cl_{int} (*clearance* intrinseca del tessuto epatico) (Ziesenitz et al., 2015).

Tab. 4 Valori di *clearance* totale, *clearance* intrinseca e indice di estrazione epatico a seguito di somministrazione per via endovenosa di fentanil da solo o con farmaci inibitori del CYP3A (modificata da Ziesenitz et al., 2015).

Fentanyl Alone	Cl (mL/min/kg)	Cl_{int} (mL/min/kg)	E	Fentanyl Plus	Cl (mL/min/kg)	Cl_{int} (mL/min/kg)	E
This study	19.0	163	0.884	Ketoconazole	14.7	46	0.684
Palkama ¹⁶	23.9	>>*	1.000	Itraconazole	22.0	>>*	1.000
Saari ¹⁷	14.0	40	0.651	Voriconazole	10.7	21	0.498
				Fluconazole	11.6	25	0.540
Ibrahim ¹⁴	15.3	53	0.712	Troleandomycin	9.4	17	0.435
Oikkola ¹⁵	15.6	57	0.726	Ritonavir	5.2	6.9	0.242
Han ²⁴	21.0	903	0.977				

*Both systemic fentanyl clearances are higher than hepatic blood flow, therefore intrinsic clearance could not be calculated.

Cronnelly e colleghi (2012) hanno riportato il caso di uno sviluppo di tossicità a seguito di somministrazione concomitante di fentanil e claritromicina, antibatterico appartenente alla classe dei macrolidi ed inibitore del CYP3A4. Si trattava di una donna di 72 anni, in emodialisi con metastasi alle ossa e al fegato, in terapia con candesartan, doxazosina,

zopiclone, amitriptilina, sevelamer (farmaco per il controllo dell'iperfosfatemia), tamoxifene, desametasone e cerotto transdermico di fentanil (87 µg/h) cambiato ogni 72 ore, paracetamolo e ibuprofene al bisogno. La paziente è stata ricoverata per versamento pleurico e ha ricevuto come terapia claritromicina (1000 mg/die). Il giorno seguente alla prima dose di antibiotico, la paziente ha avuto un episodio ipotensivo durante la dialisi e a seguito della seconda dose si sono presentati emesi e respiro corto, affaticamento, modo di parlare confuso e dopo qualche ora ha manifestato insufficienza respiratoria, blocco della respirazione ed è caduta in stato di incoscienza. A questo punto è stato somministrato naloxone (200 µg) e ossigeno; poco dopo in aggiunta a quanto stabilito è stato somministrato naloxone per infusione (4 mg/30 mL) in un'ora, l'infusione è stata interrotta però dopo 20 minuti a seguito di un'eccessiva debolezza ed eccessive contrazioni muscolari della paziente. In questo caso i medici hanno sospettato un'interazione tra fentanil e claritromicina, pertanto è stato rimosso il cerotto di fentanil e la sua applicazione è stata sospesa fino alla fine del trattamento antibiotico. Le condizioni della paziente sono migliorate molto rapidamente e hanno permesso di proseguire con la terapia antibiotica fino a dimissione ospedaliera. In seguito la paziente ha potuto riprendere ad applicare i cerotti transdermici di fentanil (Cronnolly & Pegrum, 2012). Altri casi simili di reazioni avverse si sono verificati a causa dell'inibizione dell'attività del CYP3A4 a livello epatico; tra questi, è stato riportato il caso di un paziente in terapia con cerotto transdermico di fentanil (200 µg/h) al quale è stata prescritta claritromicina per eradicare *Helicobacter pylori* e, dopo 36 ore dall'inizio della terapia antibiotica ha manifestato arresto respiratorio (Horton & Barber, 2009). I dosaggi dei cerotti di fentanil nei 2 casi di tossicità descritti sono diversi, ma è necessario considerare che la paziente di 72 anni aveva una capacità ridotta di metabolizzare il farmaco a causa dell'insufficienza renale cronica ed era più vulnerabile alla comparsa di tossicità da ridotta eliminazione del fentanil nonostante la bassa dose di farmaco somministrato. Questi casi indicano che è necessario agire con cautela nella prescrizione di antibiotici inibitori del CYP3A4 in pazienti in terapia con fentanil (Cronnolly & Pegrum, 2012).

Un altro esempio di tossicità da fentanil causata dalle interazioni tra fentanil e altri farmaci è rappresentato dalla concomitante somministrazione di fentanil e diltiazem. Il diltiazem, infatti, è una sostanza con attività inibitrice del CYP3A4 e antagonista del canale del calcio, che viene utilizzata per trattare patologie come ipertensione e tachicardia sopraventricolare. Un paziente di sesso maschile di 85 anni affetto da cancro

al polmone e insufficienza renale che utilizzava il cerotto di fentanil 25 µg/h, è stato ricoverato per un'infezione e successivamente sottoposto ad accertamenti in ospedale dovuti al manifestarsi di deliri persecutori ed allucinazioni. Gli episodi di deliri e allucinazioni sono migliorati ma dopo 15 giorni dal ricovero il paziente ha sviluppato tachicardia sopraventricolare che è stata trattata con diltiazem. A seguito del trattamento con il diltiazem il paziente ha manifestato delirio ipoattivo, sonnolenza, miosi, ma non depressione respiratoria (Levin et al., 2010). E' stata stabilita la diagnosi di delirio secondario dovuto a tossicità da narcotici, conseguente all'interazione fentanil-diltiazem. A seguito di questi sviluppi, il fentanil è stato sostituito con idromorfone, morfina e ossimorfone che essendo metabolizzati a livello epatico dagli enzimi uridina difosfato glucuronosil transferasi piuttosto che dal CYP450 non interagiscono con il diltiazem (Levin et al., 2010). In un altro studio la variazione del tempo di emivita e AUC causati dal diltiazem in farmaci metabolizzati dal CYP3A4 è stato analizzato in 30 pazienti sottoposti ad intervento per innesto di bypass coronarico. Parte di essi sono stati trattati con diltiazem (60 mg per via orale e 0,1 mg/kg/h in infusione) e altri con placebo ma in tutti è stata indotta anestesia con midazolam (0,1 mg/kg), alfentanil (50 µg/kg) e propofol (20-80 mg) e l'anestesia è stata mantenuta con infusioni di 1 µg/kg/h sia di midazolam che di alfentanil. Nel gruppo al quale è stato somministrato diltiazem il tempo di emivita dell'alfentanil risulta il 50% più lungo rispetto al gruppo placebo e il tempo di emivita del midazolam risulta maggiore del 43% rispetto al gruppo placebo in quanto questi due farmaci sono metabolizzati dal CYP3A4 inibito dal diltiazem (Ahonen et al., 1996).

Tra gli alimenti, il succo di pompelmo altera la farmacocinetica del fentanil in minor misura rispetto ai farmaci inibitori dell'attività del CYP3A4 e CYP3A5, perché è inibitore solamente dell'attività del citocromo a livello intestinale e non a livello epatico. Infatti, se il fentanil viene somministrato per via orale (10 µg/kg) con succo di pompelmo (350 ml) la concentrazione plasmatica di fentanil presenta un picco secondario (dopo circa 2 ore dalla somministrazione) pari a $0,82 \pm 0,47$ ng/ml che è maggiore rispetto a quello riportato dal gruppo controllo con valore $0,75 \pm 0,67$ ng/ml, ma minore rispetto a quello riportato dal gruppo di somministrazione concomitante di fentanil e troleandomicina (somministrata per via orale, 1000 mg) con picco secondario pari a $0,92 \pm 0,68$ ng/ml (Kharasch et al., 2004).

3.6.2 SOSTANZE DEPRIMENTI IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

La tossicità causata da fentanil può manifestarsi anche a seguito di concomitante somministrazione con eroina, cocaina, benzodiazepine, barbiturici, etanolo, sostanze deprimenti il sistema nervoso centrale che incrementano sonnolenza, sedazione e sono in grado di aumentare o prolungare gli effetti degli oppioidi sul sistema respiratorio (Dolinak, 2017). Queste sostanze causano un effetto cumulativo che aumenta significativamente il rischio di depressione respiratoria (Dolinak, 2017). Per esempio, in quantità eccessive l'etanolo riesce a incrementare la resistenza del flusso d'aria nelle vie aeree superiori e può causare il collasso dei tessuti nelle vie aeree superiori con la comparsa di difficoltà respiratorie e apnee ostruttive durante il sonno in individui che non hanno alterazioni funzionali a livello respiratorio. L'etanolo dunque, in combinazione con gli oppioidi riduce la risposta ventilatoria all'ipercapnia ed inoltre, se assunto contemporaneamente ai farmaci oppioidi e non oppioidi, ne aumenta l'assorbimento incrementandone l'effetto farmacologico (Dolinak, 2017). In particolare, il potenziale di interazione del fentanil con le benzodiazepine ed etanolo è elevato a causa del potenziamento degli effetti inibitori della via gabaergica. Inoltre, l'etanolo riduce anche l'effetto eccitatorio del glutammato ai recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) (White & Irvine, 1999).

Glutammato e GABA sono rispettivamente dei neurotrasmettitori eccitatori e inibitori che hanno la funzione di mediare il controllo della respirazione. Farmaci come le benzodiazepine aumentando la frequenza di apertura del canale al cloro incrementano il flusso degli ioni e sono in grado di potenziare l'effetto del GABA (White & Irvine, 1999). Questo effetto è stato dimostrato da Gudin e colleghi (2013) che hanno riportato un maggior rischio di sviluppare *overdose* fatale e un aumento del numero di effetti avversi nei pazienti in trattamento con oppioidi che assumevano anche benzodiazepine ed etanolo (Gudin et al., 2013). Molti studi suggeriscono che la concomitante assunzione di benzodiazepine, come per esempio diazepam e alprazolam con oppioidi può contribuire in maniera molto significativa all'insorgenza di depressione respiratoria, tanto da causare circa l'80% dei decessi per *overdose* non intenzionale (Gudin et al., 2013).

Bailey e colleghi (1990) hanno condotto uno studio su volontari sani per verificare la possibile differenza di effetti a livello del sistema respiratorio a seguito di somministrazione per via endovenosa di fentanil (2 µg/kg) o di fentanil (2 µg/kg) in associazione con midazolam (0.05 mg/kg). Il fentanil somministrato da solo ha prodotto

ipossiemia e depressione respiratoria in metà dei soggetti, ma non ha causato apnea. Il trattamento di fentanil in combinazione con midazolam ha aumentato significativamente l'incidenza di ipossiemia e ha causato apnea. Non sono state riscontrate differenze tra i casi di depressione della risposta ventilatoria dati dal fentanil da solo e quelli causati dall'associazione del fentanil con midazolam (Bailey et al., 1990).

3.7 TOSSICITA' SEROTONINERGICA

Alcuni farmaci che agiscono sul sistema serotoninergico sono in grado di determinare un aumento del neurotrasmettitore serotoninergico e sono somministrati frequentemente e per prolungati periodi nei pazienti in terapia intensiva spesso per trattare i casi di delirio (van Ewijk et al., 2016); questi farmaci possono causare tossicità serotoninergica che si manifesta con ipertermia maligna, tremori, confusione, iperreflessia, aumento della frequenza cardiaca, rigidità muscolare (Baldo & Rose, 2020).

Un esempio di tossicità serotoninergica viene fornito dallo studio di Van Ewijk e colleghi (2016). Lo studio osservazionale di coorte di 10 settimane è stato condotto su 61 pazienti con età superiore ai 18 anni, ricoverati in terapia intensiva con successiva diagnosi di delirio. Nel 72% dei casi in cui si è manifestata tossicità serotoninergica la somministrazione di alcuni farmaci ed in particolare di fentanil potrebbe aver avuto un ruolo determinante (van Ewijk et al., 2016).

La tossicità serotoninergica può comparire anche a dosi terapeutiche, infatti il fentanil poiché è debole inibitore del SERT cioè del trasportatore responsabile della ricaptazione neuronale di serotonina ed è agonista dei recettori serotoninergici $5HT_{1A}$ e $5HT_{2A}$ aumenta il tono serotoninergico. Soprattutto nel periodo perioperatorio oppioidi e farmaci serotoninergici vengono somministrati in successione, talvolta a pazienti che sono già in terapia con farmaci serotoninergici (Baldo & Rose, 2020).

In letteratura scientifica è stato riportato il primo caso di tossicità serotoninergica secondaria: una donna asiatica di 39 anni con cirrosi alcolica è stata sottoposta a esofagogastroduodenoscopia. Alla paziente in terapia con sertralina (100 µg/die), farmaco inibitore selettivo del *reuptake* della serotonina, sono state somministrate per l'esame diagnostico due dosi da 25 µg di fentanil a distanza di 3 minuti e due dosi di midazolam da 1 mg. Dopo la procedura diagnostica, la paziente ha sviluppato sedazione e rigidità alle estremità, quindi le è stato somministrato vencuronio ed etomidato per poter

procedere all'intubazione urgente ma, a questo punto si è osservato un ulteriore aumento di rigidità muscolare e un aumento di temperatura corporea con comparsa di diaforesi, rabdomiolisi e livelli plasmatici di ammonio a 340 $\mu\text{mol/L}$. A questo punto alla paziente sono stati somministrati per via endovenosa 2 mg di lorazepam senza però ottenere alcun miglioramento, è stato dunque richiesto il consulto del team di neurologia a seguito di una tomografia computerizzata e la diagnosi è stata di tossicità serotoninergica causata dalla concomitante somministrazione di fentanil e sertralina. Alla paziente sono stati somministrati propofolo e ciproptadina farmaco antiserotoninergico che permise il miglioramento delle condizioni della paziente (Alkhatib et al., 2010).

Un altro caso di tossicità serotoninergica è stato causato da interazione tra fentanil somministrato per via intranasale, ossicodone farmaco oppioide ed escitalopram, inibitore selettivo del *reuptake* della serotonina. Un paziente di 66 anni a causa di adenocarcinoma prostatico e metastasi ossee ha seguito una terapia antidolorifica con ossicodone (120 mg/die) per 6 mesi e fentanil in spray 4 puff da 200 $\mu\text{g/puff}$. A seguito di disturbi dell'umore, sono stati prescritti 5 mg/die di escitalopram e il paziente ha sviluppato sintomi come diaforesi, sudore notturno, tremori, diarrea, disturbi visivi con midriasi e perdita di peso (- 4 kg), indicatori di tossicità serotoninergica (Reich & Lefebvre-Kuntz, 2010). I sintomi ad eccezione della visione offuscata si sono risolti nelle successive 48 ore dopo la sospensione del trattamento con escitalopram. Questo caso di tossicità dimostra che la concomitante somministrazione di fentanil ed escitalopram può rappresentare un rischio significativo di tossicità (Reich & Lefebvre-Kuntz, 2010).

Un caso di tossicità serotoninergica attribuito all'interazione tra la paroxetina, inibitore selettivo della ricaptazione di serotonina e il fentanil è stato descritto in un soggetto di sesso femminile in fase post-operatoria. La donna di 60 anni assumeva la paroxetina come antidepressivo ed è stata sottoposta ad un intervento chirurgico, le è stato somministrato nella premedicazione anestetica il fentanil per indurre e mantenere l'effetto analgesico fino alla fine dell'intervento, alla dose di 1000 μg intraoperatorio e 2500 μg per infusione nelle prime 36 ore postoperatorie. Nella fase di post-intervento la paziente ha sviluppato agitazione intermittente, ipertonia, iperiflessia bilaterale, ipertensione e anomalie neurologiche. A seguito della sospensione di terapia con fentanil e paroxetina si è osservata la risoluzione dei sintomi (Rang et al., 2008).

Altri casi di tossicità serotoninergica presenti nella letteratura scientifica causati dalla somministrazione di fentanil con farmaci capaci di aumentare la trasmissione serotoninergica (e nel caso della venlafaxina anche noradrenergica) sono riportati in Tab. 5.

Tab. 5 Casi di tossicità serotoninergica causati dalla somministrazione di fentanil con farmaci che agiscono sul sistema serotoninergico (modificata da Baldo & Rose, 2020).

Età pazienti (anni), sesso (M/F)	Farmaci somministrati che agiscono sul sistema serotoninergico	Sintomi
65, F	citalopram + cerotto transdermico di fentanil (25 µg/h)	confusione, agitazione, tremori degli arti superiori, iperreflessia, scatti mioclonici, aumento della frequenza cardiaca
46, F	sertralina (50 mg/die) + fentanil per via endovenosa (50 µg)	saturazione periferica di ossigeno ridotta, irrequietezza, tremori, confusione, agitazione, aumento della frequenza cardiaca, iperreflessia, rigidità degli arti inferiori, diaforesi
23, M	fluoxetina (60 mg/die) + fentanil per via endovenosa (50 µg)	clono bilaterale della caviglia, diaforesi, tremori
70, M	venlafaxina + fentanil per via endovenosa (225 µg)	spasmi mioclonici alle estremità (intensificati da somministrazione di meperidina), ipertonìa, rigidità, diaforesi, tremore e brividi

3.8 TOSSICITA' DA EFFETTO RITARDATO

Nei casi in cui il fentanil viene utilizzato durante l'anestesia, si possono manifestare anche diverse ore dopo l'intervento degli effetti a carico del sistema respiratorio, come per esempio: rigidità muscolare, complicanze a livello della parete toracica, ipoventilazione, acidosi respiratoria e ipotensione. Questi effetti ritardati sono associati soprattutto alla somministrazione di dosi elevate (100-150 µg/kg) di fentanil in soggetti sottoposti a intervento chirurgico cardiaco (Klausner et al., 1988).

Tuttavia, nella letteratura scientifica sono presenti casi di tossicità ritardata da fentanil anche in pazienti sottoposti a chirurgia addominale. Klausner e colleghi (1988) hanno descritto la comparsa di tossicità ritardata in tre pazienti a cui è stato somministrato fentanil a dosi moderate (55 µg/kg, 65 µg/kg e 75 µg/kg). Nel periodo immediatamente successivo all'intervento chirurgico, i parametri vitali dei tre pazienti erano stabili e respiravano spontaneamente. Le difficoltà respiratorie con frequenza cardiaca irregolare, ipotensione, ipercapnia e ipossia si sono sviluppate circa 3,5 ore dopo l'intervento chirurgico ed è stato necessario somministrare per via endovenosa naloxone (0,4 mg), in

uno dei pazienti è stata utilizzata la maschera di ossigeno e in due il ventilatore polmonare (Klausner et al., 1988).

Il fenomeno della tossicità ritardata sembra associato alla redistribuzione nel plasma del farmaco proveniente dai siti di deposito come il tessuto adiposo, i muscoli ed il tratto gastrointestinale. La redistribuzione è possibile per la caratteristica lipofilia del fentanil e per la sua affinità di legame per i muscoli e il tessuto adiposo. Il fentanil, inoltre, genera un secondo picco di concentrazione plasmatica che si manifesta con maggiore probabilità durante la fase post-operatoria quando è presente ipotermia e acidosi che incrementa la possibilità del fentanil di venire immagazzinato nei siti periferici e che viene ridotta attraverso reinfusione di soluzioni tamponate e ponendo il paziente in un ambiente riscaldato. Il fentanil è in grado di deprimere la sensibilità del sistema nervoso centrale all'anidride carbonica e questa assenza di risposta ad un aumento di anidride carbonica incrementa il rischio di sviluppare problemi a livello delle vie aeree. La causa della tossicità è probabilmente dovuta ad effetti sul sistema nervoso centrale piuttosto che azioni dirette a livello muscolare. L'ipoventilazione, la ritenzione di anidride carbonica e l'acidosi respiratoria che segue sono secondarie alla rigidità muscolare toracica (Klausner et al., 1988).

3.9 TOSSICITA' IN FASE DI ANESTESIA PRE-OPERATORIA

Vi sono dei casi di sviluppo di effetti avversi a seguito di somministrazione di fentanil anche durante la fase di anestesia pre-operatoria. Per esempio, per eseguire una broncoscopia la procedura di solito prevede la somministrazione di un farmaco a struttura benzodiazepinica e di un farmaco oppioide; tra gli oppioidi, il fentanil viene molto utilizzato perché garantisce analgesia e ha un effetto antitussivo. Questo tipo di trattamento farmacologico, tuttavia, è stato spesso associato a complicazioni come nausea, vomito, depressione respiratoria. In questi casi la rigidità muscolare della parete toracica è poco comune ma la vera incidenza non è conosciuta (Çoruh et al., 2013).

Un uomo di 76 anni per poter accertare la diagnosi di una sospetta linfadenopatia mediastinica è stato sottoposto ad una broncoscopia ed è stato quindi necessario procedere con l'anestesia. Temperatura corporea e segni vitali risultavano nella norma, saturazione di ossigeno al 99% e gli esami fisici non mostravano criticità. Il paziente era già stato sottoposto a procedure di sedazione e anestesia senza particolari problemi, pertanto gli

sono stati somministrati 150 µg di fentanil e 4 mg di midazolam per via endovenosa, divisi in più dosi per mantenere l'anestesia durante la broncoscopia (Çoruh et al., 2013). Poiché a seguito della broncoscopia i medici hanno deciso di procedere con ecografia endobronchiale, procedura per la quale è importante mantenere il paziente anestetizzato, il soggetto ha ricevuto una dose ulteriore di midazolam (1 mg) e di fentanil (100 µg) per via endovenosa. A 2 minuti dall'ultima somministrazione il paziente ha presentato contrazione dei muscoli della mascella, ha sviluppato rigidità muscolare della parete toracica e i movimenti di questa sono cessati. Inoltre, la pressione arteriosa è risultata di 208/134 mmHg, la saturazione dell'ossigeno è scesa a 81% e il paziente ha perso conoscenza. A questo punto il paziente è stato sottoposto a ventilazione polmonare e gli è stata somministrata una dose di 0,2 mg di naloxone che gli ha permesso di tornare a respirare in maniera autonoma. E' risultato quindi, che il paziente aveva ricevuto un totale di 3,6 µg/kg di fentanil di cui 1,4 µg/kg somministrati in un breve intervallo di tempo. Nonostante la rigidità muscolare si sviluppi a dosi più alte, tuttavia l'età e la patologia concomitante, possono aumentare i rischi di sviluppare reazioni avverse. In genere infatti, i principali fattori di rischio per la comparsa di rigidità muscolare a seguito della somministrazione di fentanil sono la dose e la rapidità di iniezione, l'età del soggetto, le patologie critiche neurologiche o metaboliche, uso di altri medicinali che modificano i livelli di dopamina (Çoruh et al., 2013).

Altro caso di tossicità avvenuto negli anni '80 riporta di una paziente di origine caucasica di 22 anni, sottoposta ad intervento di estrazione dentaria che non presentando precedenti difficoltà a seguito della somministrazione di anestetici, è stata trattata con una prima dose di fentanil di 50 µg per infusione tramite accesso venoso. Nei 5 minuti successivi, il livello di sedazione risultava ancora basso e non erano evidenti cambiamenti nella capacità dialettica, la frequenza respiratoria era pari a 18 respiri/min e quindi è stata somministrata una seconda dose di 25 µg senza cambiare in modo rilevante i parametri vitali e poi una terza dose sempre di 25 µg. Dopo la terza dose di fentanil, la paziente ha presentato rigidità muscolare della parete toracica, irrigidimento dei muscoli della mascella e ha smesso di respirare. E' stata quindi subito somministrata una dose di 0,4 mg di naloxone e la paziente ha ripreso rapidamente a respirare in modo autonomo. La rigidità della muscolatura a livello toracico è stata attribuita al fentanil nonostante si trattasse di una dose di soli 100 µg totali somministrata in circa 7 minuti (Vaughn & Bennett, 1981).

3.10 TOSSICITA' NEI NEONATI

Quando il fentanil viene somministrato per via endovenosa o epidurale alle donne durante la fase di travaglio o nel periodo post-partum, la quantità di sostanza assunta dal neonato è ridotta e di solito non causa effetti avversi nel neonato. Dati contrastanti invece sono presenti in letteratura scientifica in merito a effetti del fentanil epidurale durante o all'inizio dell'allattamento perché ciò dipende dalle diverse combinazioni di farmaci usati dalle dosi e dalle vie di somministrazione utilizzate. Quando alla madre durante la fase di travaglio è stata somministrata una dose cumulativa di oltre 150 µg di fentanil sembrava presentarsi un ritardo nel primo allattamento o una riduzione della durata della poppata (Y. Beilin et al., 2005), mentre a dosi inferiori a 150 µg non sembravano esserci difficoltà durante l'allattamento (A. I. Lee et al., 2017). È stato condotto da Y. Beilin e colleghi (2005) uno studio in doppio cieco su donne in fase di allattamento; le donne arruolate sono state divise in 3 gruppi, nel primo gruppo non è stato somministrato fentanil, nel secondo la dose di fentanil somministrata durante il travaglio è stata di 1-150 µg, nel terzo gruppo la dose è stata superiore a 150 µg. Le donne trattate con la dose più alta di fentanil hanno manifestato maggiore difficoltà all'allattamento e il 17% di esse non allattava più già dopo 6 settimane dal parto (Y. Beilin et al., 2005). Gizzo e colleghi (2012) hanno dimostrato che la somministrazione di fentanil a donne primipare alla dose di 100 µg durante il travaglio riduce la durata del primo allattamento (Gizzo et al., 2012). Dopo l'anestesia generale, quando la madre ha ripreso conoscenza può essere incominciato l'allattamento. Poiché i neonati sembrano essere sensibili all'effetto di piccole dosi di narcotici è preferibile assumere un analgesico non narcotico durante l'allattamento oppure mantenere un basso dosaggio con monitoraggio attento delle condizioni cliniche del neonato (National Library of Medicine, 2021).

Goma e colleghi (2008) hanno condotto uno studio per verificare la concentrazione di fentanil a cui è stato esposto il neonato in base alla via di somministrazione della partoriente. Lo studio è stato effettuato su 100 donne in fase di travaglio alle quali è stato somministrato fentanil per via endovenosa o per via epidurale ed è stata misurata la concentrazione del farmaco nel colostro 45 minuti e 24 ore dopo il parto. La concentrazione di fentanil nel colostro dopo 45 minuti risultava pari a 0,4 µg/L se somministrato per via epidurale e di 0,19 µg/L se somministrato per via endovenosa. Dopo 24 ore dal parto la concentrazione di fentanil nel colostro era di 0,08 µg/L quando somministrato per via epidurale e 0,05 µg/L quando somministrato per via endovenosa.

Se quindi un neonato assumesse 100 ml di colostro contenente 1 µg/L di fentanil, ingerirebbe 0,1 µg di fentanil, considerando la biodisponibilità del fentanil per via orale al 49% e il peso del neonato di 3 kg circa, la concentrazione del fentanil alla quale il neonato è esposto è di circa 0,015 µg/kg e a tale dosaggio il farmaco difficilmente può produrre effetti avversi (Goma et al., 2008).

Un altro studio ha coinvolto 10 donne alle quali è stata somministrata una dose di 50-100 µg di fentanil per via endovenosa ogni ora durante il travaglio, fino a raggiungere una dose cumulativa massima somministrata pari a 400 µg. Campioni di latte materno sono stati analizzati dopo 4 e 24 ore dal parto. Nei campioni di latte di 8 donne dopo 4 ore e di 2 donne dopo 24 ore la concentrazione di fentanil era inferiore a 0,05 µg/L. A 4 ore dal parto i livelli di fentanil nei campioni corrispondevano a 0,12-0,15 µg/L e dopo 24 ore dal parto la concentrazione del farmaco nel latte variava tra 0,12 e 0,14 µg/L (Leuschen et al., 1990).

La concentrazione di fentanil nel colostro è stata misurata anche dopo la somministrazione endovenosa di una dose pari a 2 µg/kg. Le più alte concentrazioni di fentanil nel colostro si sono riscontrate dopo 45 minuti dalla somministrazione e poi il farmaco ha raggiunto la concentrazione di 0,40 µg/L ma non è stato rilevato a 10 ore dalla somministrazione. Le concentrazioni del farmaco sono risultate maggiori nel latte rispetto al plasma (Steer et al., 1992).

Due casi di tossicità respiratoria nei neonati a seguito di somministrazione epidurale di fentanil alle partorienti durante il travaglio sono stati riportati da Kumar e colleghi (2003). Nel primo caso ad una donna primipara di 27 anni alla quale dopo 39 settimane di gestazione, entrata in fase di travaglio, è stato somministrato fentanil e bupivacaina. Il neonato è nato dopo 12 ore dall'inizio del trattamento epidurale durante cui la madre ha ricevuto un totale di 400 µg di fentanil. Nei minuti successivi al parto il neonato risultava apneico e pertanto si è deciso di somministrare 0,4 mg di naloxone per via intramuscolare, che ha portato ad un miglioramento del tono muscolare nel bambino e ad una ripresa dell'attività respiratoria spontanea (Kumar & Paes, 2003). Un secondo caso si è verificato a seguito di somministrazione di fentanil per via epidurale per una dose totale di 260 µg alla partorienti in fase di travaglio. Anche in questo caso, alla nascita è stato necessario somministrare naloxone al neonato poiché potesse riprendere l'attività respiratoria regolare (Kumar & Paes, 2003).

Può dunque accadere che i neonati sviluppino depressione respiratoria ad una concentrazione bassa di fentanil a causa dell'immaturità del loro centro respiratorio anche se è più probabile che questo accada quando alle madri viene somministrata durante il travaglio una quantità elevata di fentanil (Kumar & Paes, 2003).

La forma farmaceutica intranasale è stata proposta in autosomministrazione a donne nella fase di travaglio del parto come analgesico perché è meno invasiva, più maneggevole e sembra influenzare positivamente l'esperienza del parto (Kerr et al., 2015); la dose media somministrata in circa 3,5 ore è stata di 734 µg su un campione di 32 donne con età media di 28,7 anni e gestazione a 39,8 settimane. Nel 78,2% delle donne il trattamento con fentanil ha ridotto la percezione del dolore ma in 4 casi, per i neonati, è stato necessario procedere con la ventilazione polmonare e in un caso è stato necessario il ricovero in terapia intensiva. Nonostante la dose somministrata sia stata scelta per ottenere un buon effetto analgesico si è manifestata a carico del neonato tossicità respiratoria (Kerr et al., 2015).

3.11 TOSSICITA' SVILUPPATA CON CEROTTO TRANSDERMICO

Con l'utilizzo del cerotto transdermico, nel sito di applicazione si possono manifestare effetti localizzati come prurito, arrossamento e irritazione nel 25% dei soggetti utilizzatori (Hostynek & Maibach, 2010). L'utilizzo in terapia dei cerotti transdermici per una durata superiore ai 30 giorni provoca effetti avversi (Donner et al., 1998). In pazienti oncologici ai quali è stato applicato il cerotto a livello cutaneo per una media di 158 giorni con un'età media di 57,6 anni, le reazioni più frequenti rilevate nell'area di applicazione sono state eritemi, edemi o prurito e raramente pustole (Donner et al., 1998).

3.11.1 ESPOSIZIONE A FONTI DI CALORE

La tossicità che si manifesta dopo l'applicazione di un cerotto transdermico può essere causata da maggior assorbimento del principio attivo a causa di vasodilatazione o aumentata solubilità del fentanil (Dolinak, 2017). Questo è il caso di una donna di 42 anni che a seguito di dolore oncologico a livello rettale, ha utilizzato il cerotto transdermico contenente fentanil. La paziente al termine della cistoscopia, della proctoscopia e della biopsia, nonostante il cerotto fosse ancora applicato sulla pelle, lamentava dolori acuti a livello rettale e malessere addominale. Pertanto, ha richiesto un cuscino caldo da poter appoggiare sull'addome. Alla paziente è stato spiegato di non collocare il cuscino sul

torace dove era applicato il cerotto, tuttavia due ore più tardi la paziente presentava miosi e respirazione poco profonda. Ciò era dovuto al fatto che la paziente aveva spostato la fonte di calore sulla cute dove era stato applicato il cerotto, causando un innalzamento della temperatura corporea (a 42 °C) e in particolare della cute che aveva determinato l'aumento del flusso sanguigno, accelerando il rilascio di fentanil dalla riserva del cerotto e incrementando la permeabilità cutanea (Rose et al., 1993).

Un altro caso simile si è verificato in una paziente di 57 anni sottoposta ad intervento chirurgico per frattura alla tibia, in terapia con sertralina, gabapentin, baclofen, zolpidem per trattare l'insonnia, cerotto di fentanil 75 µg/h e l'associazione paracetamolo e ossicodone per trattare la riacutizzazione del dolore. Per l'intervento chirurgico i medici hanno deciso di lasciare sulla cute il cerotto di fentanil somministrando in aggiunta un anestetico per via endovenosa come il propofolo. Durante la procedura chirurgica si è verificato un calo della temperatura corporea a 34,9 °C perciò è stata posta una coperta termica nella porzione alta del corpo dove era stato localizzato il cerotto. Nell'ora successiva è stata notata una riduzione della frequenza respiratoria da 16 a 3 respiri/min e miosi. Anche in questo caso l'aumento di temperatura corporea causato dalla coperta termica ha indotto un maggior rilascio del principio attivo dal cerotto causando reazioni avverse di tipo respiratorio e la paziente è stata trattata con il naloxone per via endovenosa (60 µg) per ripristinare la frequenza respiratoria (Frölich et al., 2001).

Un altro caso di tossicità grave da aumentato assorbimento di fentanil, si è presentato in una paziente anziana di 80 anni in terapia con 2 cerotti transdermici di fentanil (75 µg/h + 12 µg/h) per trattare una lombalgia, la quale inconsapevole del rischio associato all'esposizione al calore proveniente da fonti esterne, è entrata in una sauna indossando il cerotto. Il calore della sauna ha aumentato l'assorbimento del farmaco e la paziente è stata trovata priva di vita nella sauna. All'autopsia i polmoni sono risultati congestionati e con segni di edema e dall'esame tossicologico la concentrazione plasmatica del fentanil a livello femorale era elevata e pari a 15 µg/L. Inoltre, è stata riscontrata la presenza di fentanil anche a livello dell'umor vitreo. La causa del decesso è stata attribuita a fentanil e al suo aumentato assorbimento causato da eccessivo apporto di calore nella sauna (Kriikku et al., 2020).

E' stato dimostrato che l'aumento di temperatura della cute quando vi sia stato applicato il cerotto contenente fentanil può causare un incremento anche di 3 volte sia della concentrazione massima plasmatica che dell'AUC (Ashburn et al., 2003).

3.11.2 CASI DI MISUSO DI CEROTTI TRANSDERMICI DI FENTANIL

Sono stati riportati casi di tossicità anche in seguito al misuso dei cerotti contenenti fentanil (Nelson & Schwaner, 2009). E' il caso di una bambina di un anno di età che in seguito all'ingestione accidentale di un cerotto da 25 µg/h di fentanil prescritto alla nonna è deceduta. All'esame autoptico sono stati riscontrati edema polmonare e cerebrale e dall'esame tossicologico è risultata una concentrazione di fentanil di 5,6 ng/ml nel sangue femorale, di 19 ng/ml nel sangue proveniente dal cuore e di 235 ng/g nel fegato risultanti probabilmente dall'effetto di primo passaggio del farmaco. Se si considera la bambina come una paziente pediatrica naive agli oppioidi, le concentrazioni plasmatiche di fentanil sono fuori dall'intervallo terapeutico e la causa del decesso è l'*overdose* da fentanil (Teske et al., 2007).

Una donna di 32 anni per trattare un fastidioso dolore al ginocchio ha deciso di utilizzare di 3 cerotti transdermici di fentanil (75 µg/h) precedentemente prescritti per ridurre il dolore oncologico alla madre deceduta a seguito di cancro al seno. L'applicazione dei cerotti ha indotto sincope, pressione arteriosa 100/60 mmHg e 55 battiti cardiaci per minuto (bpm) con una frequenza respiratoria di 14 respiri/min. Giunta in pronto soccorso, la paziente presentava sudorazione, nausea e tensione al petto e poco dopo è andata in arresto cardiaco. In questo caso la *overdose* ha portato a bradicardia e sincope (Kucuk et al., 2016).

Un altro caso di decesso a seguito di misuso è quello di un uomo di 42 anni affetto da linfoma, che a causa di dolore cronico addominale nonostante l'applicazione sulla cute di cerotti di fentanil (2 cerotti da 75 µg/h), morfina e idromorfone con alprazolam, senza l'approvazione del personale sanitario, ha assunto di sua iniziativa per via orale un ulteriore cerotto a base di fentanil pensando di gestire al meglio il dolore. Il paziente è deceduto nonostante il tentativo di rianimazione. La misurazione della concentrazione plasmatica di fentanil effettuata dopo mezz'ora, fino a 2 ore dal decesso ha rivelato un incremento della concentrazione da 1,6 a 14 ng/ml nell'arco di un'ora e mezza dovuto probabilmente alle modificazioni che si erano verificate nel postmortem come la riduzione del pH associato ad un aumento esponenziale della solubilità in acqua oppure

alla redistribuzione della sostanza nei tessuti. Un'analisi del tessuto epatico avrebbe potuto contribuire nel comprendere la causa del decesso ma non è stata effettuata. Le concentrazioni di fentanil rilevate nel periodo immediatamente successivo alla morte erano comprese nell'intervallo terapeutico e all'estremità inferiore dell'intervallo considerato nei decessi legati a fentanil. Non è possibile associare nei diversi casi di intossicazione letale da fentanil dei range di concentrazione plasmatica del farmaco poiché queste variano in maniera significativa da caso a caso nella fase post mortem (Moore et al., 2015).

3.12 CASI DI TOSSICITA' SVILUPPATA A SEGUITO DI CONSUMO ILLECITO DI FENTANIL

Il fentanil come altri oppioidi, oltre a indurre analgesia e anestesia, produce sensazioni di euforia e rilassamento per cui spesso viene consumato a scopo ricreativo. A seguito di questa forma di utilizzo vi è la possibilità di andare incontro a sedazione, affaticamento, vertigini, ansia, allucinazioni, depressione respiratoria, nausea, vomito, costipazione, ritenzione urinaria e bradicardia, ma anche sincope posturale e rigidità improvvisa della parete toracica (Kuczyńska et al., 2018).

E' stato descritto un caso di tossicità sviluppata a seguito di assunzione per via nasale di polvere di fentanil ("sniffo"). Il soggetto, maschio di 45 anni, è stato soccorso dopo qualche minuto dal collasso e ha presentato emorragia alveolare diffusa e pulsazione di 142 bpm, frequenza respiratoria di 6 respiri/min, temperatura corporea di 36,9°C e pressione arteriosa 40/0 mmHg. Il paziente è stato sottoposto a ventilazione polmonare che ha permesso il miglioramento della saturazione ematica (72%) e della pressione arteriosa (192/107 mmHg). A seguito dei test tossicologici eseguiti il soggetto è risultato positivo a fentanil ma poiché tra i suoi effetti personali è stata rinvenuta una bottiglia contenente quetiapina e caffeina, sostanze non rilevate dall'esame tossicologico, è possibile che la gravità della sua condizione clinica fosse attribuibile all'assunzione concomitante di quetiapina e caffeina mentre il quadro clinico di emorragia alveolare è stato causato unicamente dal fentanil. Ed infatti, al risveglio il paziente ha ammesso di aver cominciato da 6 mesi a "sniffare" polvere di fentanil ogni settimana (Ruzycki et al., 2016).

Tra gli effetti avversi che si possono manifestare a seguito del consumo di fentanil vi è l'amnesia anterograda. Questo è il caso di un soggetto di sesso maschile di 30 anni ricoverato per la presenza a livello plasmatico del metabolita norfentanil in quantità di 3,8 µg/L. Il soggetto aveva assunto sostanze stupefacenti in passato, soprattutto cocaina ma non fentanil. L'amnesia può essere attribuita a fentanil perché quando viene somministrato ai topi può causare acuta degenerazione nell'ippocampo e nelle strutture correlate al sistema limbico. La sindrome di amnesia è stata riportata in 14 soggetti del Massachusetts tra 2012 e 2016 utilizzatori di diverse sostanze (Duru et al., 2018).

Il fentanil a concentrazioni plasmatiche superiori ai 7 µg/L con l'uso concomitante di altre sostanze, può essere considerato potenzialmente tossico (Hull et al., 2007). In molti studi presenti nella letteratura scientifica sono state riportate per esempio concentrazioni postmortem di fentanil a livello femorale o cardiaco diverse che potevano variare per la diversa ridistribuzione della sostanza nell'organismo e per l'intervallo postmortem compreso tra l'ora del decesso e gli esami autoptici e tossicologici, che non risultava nota per ogni studio (Rodda et al., 2017).

In Italia è stato riportato un caso di decesso per iniezione di ocfentanil in un soggetto di 39 anni di età con una storia di abuso di eroina. Ocfentanil è un derivato del fentanil con attività analgesica leggermente maggiore del fentanil ma non approvato per uso terapeutico; se usato per uso ricreativo la sua efficacia a bassa concentrazione, può determinare un alto rischio di *overdose*. Durante l'autopsia del soggetto è stata riscontrata la presenza di siti di precedenti iniezioni, congestione polmonare ed edema polmonare (peso polmone destro 1045 g, peso polmone sinistro 950 g). Dagli esami tossicologici la concentrazione di ocfentanil nel sangue femorale è risultata pari a 36,4 µg/L e nel sangue cardiaco a 49,8 µg/L (Casati et al., 2019).

Nell'ultimo decennio negli Stati Uniti si è verificato un significativo numero di casi di tossicità grave in relazione all'uso illecito di fentanil. In particolare, nello stato dell'Ohio nella contea di Franklin nel 2015 è stato registrato un aumento del 128% rispetto all'anno precedente dei decessi dovuti a intossicazione da fentanil e sono state valutate le concentrazioni di fentanil e norfentanil postmortem. Sono stati coinvolti 46 adulti (età media 33 anni) e due bambini al di sotto dei 14 mesi. La concentrazione di norfentanil è risultata in media pari a 1,9 µg/L ma in 20 casi dei 48 analizzati presentavano concentrazioni non apprezzabili di norfentanil e in 25 casi la concentrazione di norfentanil

è risultata $< 1 \mu\text{g/L}$. Il fatto che in metà dei casi non è stato riscontrato norfentanil è attribuibile alla rapidità del decesso avvenuto subito dopo l'assunzione, dovuto a conseguente rigidità muscolare della parete toracica o rapido arresto respiratorio (Burns et al., 2016).

Woodall e colleghi (2008) hanno riportato tra i decessi dovuti a *overdose* da fentanil, il caso di un decesso di un soggetto di sesso maschile di 42 anni consumatore abituale di sostanze d'abuso e etanolo, dall'esame tossicologico è stata riscontrata una concentrazione di fentanil nel sangue cardiaco di $22 \mu\text{g/L}$; durante l'autopsia sono stati trovati a livello della cavità orale dei residui di plastica appartenenti al cerotto precedentemente assunto per via orale (Tab. 6) (Woodall et al., 2008). Nei 3 casi di soggetti deceduti a causa di assunzione concomitante di etanolo e fentanil (Tab. 6), un caso era relativo a una donna di 42 anni che aveva ingoiato un cerotto di fentanil e la concentrazione di fentanil nel campione di sangue prelevato al pronto soccorso e poi dopo il decesso a livello femorale e cardiaco era rispettivamente di $14 \mu\text{g/L}$, $28 \mu\text{g/L}$, $32 \mu\text{g/L}$. La concentrazione di etanolo nel sangue era di $160 \text{ mg}/100 \text{ ml}$. Nel secondo caso tossicità da uso concomitante con etanolo, un uomo di 32 anni aveva masticato 2 cerotti di fentanil da $50 \mu\text{g/h}$ e nel campione di sangue prelevato a livello cardiaco era risultata una concentrazione di $7 \mu\text{g/L}$ mentre la concentrazione di etanolo nel sangue era pari a $209 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ (Woodall et al., 2008).

Geile e colleghi (2019) hanno riportato 11 casi di decessi a seguito di uso di fentanil tra il 2010 e il 2018 in Germania (Tab. 6). In un caso, un uomo di 66 anni presentava sulla schiena tre cerotti transdermici per un totale di $150 \mu\text{g/h}$. All'autopsia si è riscontrato edema polmonare, come dimostrato dall'aumento del peso del polmone destro (da 680 g a 750 g polmone destro e da 620 g a 700 g polmone sinistro) rispetto ai valori normali, aumento del peso del muscolo cardiaco (da 300 g a 690 g) e ritenzione urinaria. La concentrazione del fentanil rilevata nel sangue femorale è risultata di $12,6 \mu\text{g/L}$, su un capello di 9 cm è stata stabilita di una concentrazione di 354 pg/mg . Dai risultati ottenuti dall'esame tossicologico è stata stabilita come causa della morte l'assunzione di un mix di farmaci (citalopram, timipramina, bisoprololo, amlodipina). Un altro caso di intossicazione causata dall'uso di un mix di sostanze differenti è rappresentato da una donna di 74 anni affetta da grave dolore cronico. All'autopsia è stato trovato un cerotto di fentanil ($75 \mu\text{g/h}$) applicato in corrispondenza della clavicola sinistra e nel sangue femorale oltre a fentanil alla concentrazione di $20,9 \mu\text{g/L}$ si è riscontrato anche

tapentadolo, altro agonista dei recettori μ degli oppioidi, in concentrazione superiore alle terapeutiche (Geile et al., 2019).

Martin e colleghi (2006) (Tab. 6) hanno riportato 31 decessi dovuti a tossicità causata da uso concomitante con altre sostanze. Nella maggior parte dei casi si trattava di oppioidi, in particolare ossicodone e morfina, tuttavia, sono stati riportati anche casi di concomitante assunzione dell'antistaminico difenidramina e antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina come citalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina. La concentrazione media di fentanil nei decessi causati da consumo concomitante di altre sostanze risultava minore rispetto a quella riscontrata nei decessi dati unicamente da fentanil, anche se non statisticamente significative (Martin et al., 2006). Uno dei casi descritti riportava il decesso di un soggetto di sesso femminile di 46 anni avvenuto nonostante il tentativo di rianimazione da parte dei soccorritori. Alla donna era stato prescritto in passato e per il trattamento del mal di testa il cerotto transdermico di fentanil e idromorfone. All'autopsia sono emersi edema polmonare e una concentrazione di fentanil a livello femorale pari a 12 $\mu\text{g/L}$. Dall'esame tossicologico, è stata rilevata una concentrazione plasmatica di venlafaxina un inibitore del reuptake di serotonina e noradrenalina $< 0,4 \text{ mg/L}$, con attività antidepressiva. Il soggetto è risultato in trattamento con un farmaco antiretrovirale costituito dalla combinazione di ritonavir e lopinavir, inibitori di proteasi capaci di influenzare il metabolismo del fentanil inibendo l'attività del CYP3A4. La causa del decesso è riportata come conseguenza di interazione tra farmaci (Martin et al., 2006).

Un altro caso di decesso per *overdose* da fentanil si è verificato in un uomo di 34 anni, tossicodipendente con una storia di abuso di cocaina per via endovenosa; all'autopsia oltre a tracce di recenti ferite da puntura è stato scoperto anche edema polmonare. Il campione di sangue cardiaco prelevato ha riportato una concentrazione di 22 $\mu\text{g/L}$ di fentanil ed è stato stabilito l'eccesso di fentanil come causa del decesso. Dalle indagini svolte nel luogo del ritrovamento del soggetto è stato intuito che la sostanza era stata consumata per iniezione della soluzione di fentanil estratta da un cerotto transdermico (100 $\mu\text{g/h}$); in questo caso, diversamente dai precedenti è noto il dosaggio della forma farmaceutica utilizzata (Martin et al., 2006).

Tab. 6 Dati estratti da case series e case reports di decessi di soggetti che hanno assunto fentanil (M= soggetti di sesso maschile; F= soggetti di sesso femminile) (modificata da Cheema et al., 2020).

Studio	Paese	No. di decessi riportati per consumo di fentanil	Studio	Via di somministrazione	Cause del decesso	Riassunto dei risultati
Martin et al., 2006	Canada	n = 112 63M; 49F	Case series	Oro/transmucosale: 28 Endovenosa: 12 Transdermica: 62 Orale + transdermica: 6 Inalatoria: 1 Transdermica + Endovenosa: 2 Sconosciuta: 1	<i>Overdose</i> causata da fentanil: 54 Tossicità causata da più sostanze: 31 Naturale: 11 Tossicità causata da fentanil + etanolo: 5 Accidentale: 5	54 decessi attribuiti solo all'intossicazione da fentanil con una concentrazione plasmatica media di 25 µg/L (range: 3,0–383 µg/L).
Denton et al., 2008	USA	n = 350 295M;55F Età: 17-68 Caucasici: 142 Sub-Saharani: 258	Case series	Endovenosa	<i>Overdose</i> causata da fentanil: 175 Tossicità causata da più sostanze: 77 Non nota: 98	Concentrazione plasmatica media di fentanil nei deceduti: 22,8 µg/L. La maggior parte dei decessi causata da: fentanil, fentanil + etanolo (50%), fentanil+cocaina (22%)
Woodall et al., 2008	USA	n=7 4M;3F età: 20-51	Case reports	Transdermica Oro/transmucosale	<i>Overdose</i> causata da fentanil: 2 Tossicità causata da fentanil e etanolo:3 Tossicità causata da più sostanze:1	Range di concentrazione plasmatica di fentanil: 7-97 µg/L
Jumbelic, 2010	USA	n = 8 5M; 3F Età: 16-49	Case reports	Transdermica	<i>Overdose</i> da fentanil	Concentrazione plasmatica di fentanil tra 10 e 28 µg/L con una media di 18,3 µg/L.

D. Lee et al., 2016	USA	n = 72 51M; 21F Età: 19-78 Caucasici: 67 Sub-Saharaniani: 4 Ispanici: 1	Case series	Non riportato	<i>Overdose</i> causata da fentanil: 40 Tossicità causata da più sostanze: 22 Naturale: 10	Concentrazione di fentanil varia tra 2,5 e 68 µg/L. L'85% dei soggetti abusava anche di altre sostanze in particolare eroina
Krinsky et al., 2011	Messico	n = 96 46M;50F Età: 18-89 Caucasici: 82 Ispanici: 8 Americani :5 Sub-Saharaniani: 1	Case series	Transdermica: 58 Orale: 4 Endovenosa: 5 Non nota: 30	<i>Overdose</i> causata da fentanil: 27 Tossicità causata da più sostanze: 59 <i>Overdose</i> causata da altre sostanze:10	Nei decessi per <i>overdose</i> la concentrazione media di fentanil nei soggetti di sesso femminile era di 27,1 µg/L e nei soggetti di sesso maschile 16,2 µg/L.
Sinicina et al., 2017	Germania (2004-2014)	n=242 M 82%	Case series	Via transdermica e endovenosa	<i>Overdose</i> da fentanil o uso concomitante con altre sostanze	Concentrazione media plasmatica in femore: 16,9 µg/L. 3 casi con concentrazione di fentanil a livello del cuore: 15,0;16,0;18,7 µg/L. Molti decessi per uso di fentanil in concomitanza con etanolo, diazepam, pregabalin
Geile et al., 2019	Germania	n = 11 5M; 6F Età: 17–95	Case series	Transdermica: 11	Tossicità causata da più sostanze: 5 <i>Overdose</i> da fentanil:1 Naturale: 5	Sono stati applicati da 1 a 3 cerotti con un dosaggio tra i 25 e i 300 µg/h. In 9 casi la concentrazione media di fentanil rilevata è pari a 11,9 µg/L. Il norfentanil è stato quantificato in 5 casi con concentrazione media di 234,5 µg/L.

4. TRATTAMENTO E PREVENZIONE

4.1 TRATTAMENTO

Il numero crescente di decessi causati da *overdose* da fentanil ha richiamato l'attenzione sull'utilizzo di un antidoto capace di contrastare gli effetti degli oppioidi sul sistema respiratorio e sul sistema nervoso centrale (Katzung, 2018). Uno dei più importanti farmaci usati nel trattamento della tossicità da fentanil è il naloxone e vengono utilizzati anche naltrexone e nalmefene che sono farmaci con una struttura derivata dalla morfina che legandosi in modo competitivo ai recettori μ degli oppioidi mostrano poca attività intrinseca ma antagonizzano gli effetti degli oppioidi e in particolare, normalizzano la respirazione, la dimensione della pupilla, l'attività intestinale, la percezione del dolore e il livello di coscienza (Fig. 14) (Katzung, 2018). Il naloxone quando è somministrato in presenza di oppioidi quindi di sostanze capaci di attivare i recettori μ e di causare depressione respiratoria, risulta efficace nel contrastare tale effetto (Goodman et al., 2018). La buprenorfina, agonista parziale MOR antagonizza la depressione respiratoria prodotta da fentanil con la stessa efficacia del naloxone quindi anche questa sostanza può essere utilizzata nei casi di *overdose*, ma è maggiormente utilizzata per la gestione della dipendenza da oppioidi a lungo termine (Hwang et al., 2018a; Katzung, 2018).

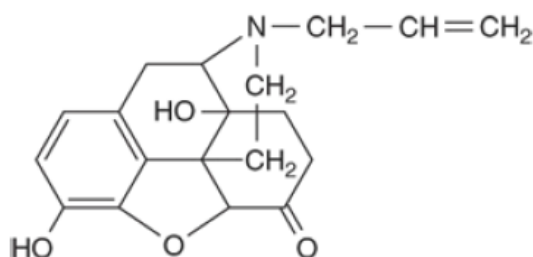


Fig. 14 Struttura del naloxone (modificata da Katzung, 2018).

Nel trattamento di una *overdose* da oppioidi, oltre alla somministrazione di un farmaco con attività antagonista degli oppioidi, si predispose un supporto respiratorio polmonare e si procede alla rimozione dalla superficie cutanea di eventuali cerotti transdermici. Ciò permette di rimuovere il farmaco non ancora assorbito mentre la quota già accumulatasi nello strato corneo sarà rilasciata lentamente nel tempo (Katzung, 2018; Nelson & Schwaner, 2009).

Un'iniezione di naloxone per via endovenosa inverte lo stato di incoscienza dovuto a sovradosaggio di oppioidi (Katzung, 2018). La durata d'azione del naloxone e degli altri antagonisti degli oppioidi è più breve di quella di molti oppioidi quindi i pazienti a seguito di prematura interruzione della somministrazione di naloxone possono incorrere in rinarcotizzazione cioè ritornano in uno stato di incoscienza che in alcuni casi ha provocato dei decessi. Per evitare episodi di rinarcotizzazione, spesso si somministra il naloxone ripetutamente o per infusione tenendo conto della sua breve emivita di circa 1 ora (Goodman et al., 2018). Il naloxone viene utilizzato principalmente per i casi di *overdose* da oppioidi e solitamente si somministra una dose iniziale di 0,1-0,4 mg per via endovenosa capace di risolvere la depressione respiratoria e gli effetti sedativi. Tuttavia, nei casi di *overdose* da fentanil illecito sono state necessarie dosi multiple di naloxone di 0,8 mg per dose per risolvere la depressione respiratoria (Goodman et al., 2018; Katzung, 2018). Poiché la durata d'azione del naloxone è breve, per evitare che ricompaiano gli effetti degli oppioidi è necessario proseguire con una terapia di mantenimento che consiste nella somministrazione per via endovenosa di 0,4-0,8 mg di naloxone (Goodman et al., 2018). Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a causa del rischio di rinarcotizzazione è consigliato monitorare il paziente fino a 4 ore dopo la rianimazione (World Health Organization, 2014).

Nei casi di depressione respiratoria in pazienti neonati si inizia a somministrare una dose di 5-10 µg/kg di naloxone per via endovenosa, intramuscolare o sottocutanea e poi in base alla risposta farmacologica ottenuta si può considerare la somministrazione di un'ulteriore dose di 25 µg/kg. Negli adulti la depressione respiratoria causata da abuso di derivati del fentanil può richiedere anche dosi di naloxone 10 volte superiori rispetto a quelle utilizzate in intossicazioni causate da altri oppioidi. Se tuttavia la somministrazione di una dose di 15 mg di naloxone non è in grado di contrastare la depressione respiratoria, è improbabile che la causa dell'episodio si stia *overdose* da oppioidi (Boyer, 2012; Katzung, 2018).

A seguito della somministrazione per via intramuscolare o endovenosa di naloxone si assiste al ripristino della frequenza respiratoria, tuttavia il rilascio di catecolamine di rimbalzo può causare ipertensione, tachicardia e aritmie ventricolari, talvolta edema polmonare e in soggetti dipendenti da oppioidi piccole dosi sottocutanee di naloxone (0,5 mg) fanno precipitare una sindrome di astinenza da moderata a grave in relazione alla dose di antagonista somministrato e al tipo di dipendenza (Goodman et al., 2018).

Il naloxone è efficace nel contrastare la depressione respiratoria indotta da fentanil ma è necessaria una somministrazione tempestiva rispetto a casi di depressione respiratoria da eroina o altri oppioidi; ciò implica lo sviluppo di formulazioni di semplice utilizzo come lo spray intranasale e l'autoiniettore per somministrazione per via sottocutanea che dovrebbero essere rapidamente disponibili e facilmente utilizzabili anche da personale non medico (Frank & Pollack, 2017).

Nel contesto domestico, è possibile utilizzare il naloxone in autosomministrazione e somministrare ogni 2-3 minuti 0,4 mg di naloxone in attesa dell'arrivo dei soccorsi, infatti, nei casi di *overdose* da fentanil un intervento immediato sulla depressione respiratoria è fondamentale. Il naloxone per autosomministrazione è stato approvato dal FDA nel 2014 come sistema tascabile per l'utilizzo sia da parte di persone presenti sul luogo dell'*overdose*, sia da parte dei soggetti che per attività lavorativa si trovano a contatto con sostanze oppioidi nel luogo del decesso. Inoltre essi sono tenuti ad utilizzare dispositivi di protezione individuale perché alcune sostanze sono altamente potenti, come il carfentanil e potenzialmente tossiche o mortali se inalate o assorbite per via transcutanea o attraverso mucose (Dolinak, 2017; Goodman et al., 2018). Per somministrare il naloxone per via sottocutanea si posiziona l'iniettore sulla superficie della cute del paziente e si attiva l'apposito apparato, poi si contatta il pronto soccorso per assistenza in emergenza (Lemke et al., 2017).

Le formulazioni disponibili per somministrare il naloxone sono:

- 1) per via intramuscolare, 0,4 mg
- 2) autoiniettore per via sottocutanea o intramuscolare 0,4 mg (approvato nel 2017 con una dose di 2 mg)
- 3) per via intranasale attraverso spray nasale con spruzzo in una o entrambe le narici disponibile a un dosaggio di 4 mg su 0,1 ml, (approvato nel 2017 con dosaggio 2 mg e nel 2021 dalla FDA con dosaggio 8 mg) o attraverso un nebulizzatore collegato a siringa (1 mg per narice) (Fairbairn et al., 2017; FDA, 2021b).

Negli USA, la maggior parte dei programmi comunitari di prevenzione di *overdose* utilizza il naloxone o per via intramuscolare o come spray nasale e prevede un *training* per tecniche di rianimazione che comprendono massaggio cardiaco e uso del defibrillatore (Fairbairn et al., 2017).

L'OMS per affrontare il crescente peso globale delle morti conseguenti ad uso di oppioidi ha raccomandato di rendere disponibile il kit di naloxone ai soggetti che per occupazione professionale possono trovarsi di fronte a casi di *overdose* da fentanil come il personale delle forze dell'ordine e personale sanitario e a familiari di persone che fanno abitualmente uso di oppioidi che quindi hanno una maggiore probabilità di andare incontro ad *overdose* (World Health Organization, 2014); purtroppo però ad oggi sono pochi i dipartimenti di emergenza che seguono questa indicazione anche se in base a indagini effettuate tramite questionari, due terzi dei pazienti a rischio sarebbero disposti ad utilizzare il kit di naloxone e ricevere adeguata formazione. Il kit consiste in 2 fiale di naloxone da 0,4 mg, dispositivi per somministrazione iniettabile o intranasale, istruzioni per l'utilizzo, mentre la formazione della durata di qualche minuto prevede di aiutare a riconoscere una *overdose* e come agire in altri casi (Kestler et al., 2017).

4.2 MISURE ATTE A RIDURRE IL DANNO SOCIALE

Parte dei casi di *overdose* causati da fentanil si sono verificati per la presenza nel mercato illecito di compresse contraffatte di farmaci come Oxycontin (ossicodone), Xanax contenente alprazolam (3-4 mg per compressa), Norco (idrocodone e paracetamolo) che contenevano fentanil, diversamente da quanto indicato nella loro composizione. Analogamente, nel mercato illecito è presente eroina tagliata con fentanil a causa della rilevante differenza del costo del fentanil rispetto al costo dell'eroina stessa (circa 1/20) (Frank & Pollack, 2017; Green & Gilbert, 2016). Per ridurre i danni sociali a seguito di uso di fentanil è possibile agire in modo da diminuire il consumo delle droghe illecite e quindi ridurre le conseguenze dannose associate al consumo di fentanil attraverso un controllo capillare delle forze dell'ordine per la presenza di fentanil in tradizionali forme e sostanze illecite. Lo scopo non è quello di sopprimere le vendite di sostanze illecite ma di incanalare il mercato in direzioni meno dannose attraverso la prevenzione dell'ingresso nel mercato clandestino del fentanil imponendo pene più severe a produttori, distributori e venditori e sensibilizzando la società sui danni causati dal fentanil (Frank & Pollack, 2017; Kuczyńska et al., 2018). L'OMS inoltre afferma che per ridurre i decessi causati da *overdose* da oppioidi vanno prese in considerazione le prescrizioni inappropriate, la vendita inappropriata, l'aumento del tasso di trattamento della dipendenza da oppioidi (World Health Organization, 2014).

4.3 VACCINI E ANTICORPI MONOCLONALI

Il naloxone rimane ad oggi il farmaco di scelta per trattare la tossicità da oppioidi e risulta più efficace quando viene somministrato entro tempi brevi dall'instaurarsi dello stato di incoscienza. Ciò tuttavia accade con difficoltà perché spesso i soggetti che fanno uso di sostanze di abuso e sono esposti al fentanil tendono a nascondere l'utilizzo delle sostanze e si isolano, limitando così la possibilità di ricevere tempestivamente il necessario trattamento farmacologico (Barrientos et al., 2020; Dolinak, 2017). Pertanto, ci sono stati dei tentativi di trovare alternative al naloxone intervenendo nella profilassi, per esempio, con lo sviluppo di un vaccino, capace di indurre lo sviluppo di anticorpi contro il fentanil. L'efficacia di tale vaccino nasce dal fatto che il fentanil viene sequestrato a livello plasmatico dagli anticorpi in grado di riconoscerlo e quindi ne viene impedito il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica e l'accesso al sistema nervoso centrale riducendo l'entità degli effetti avversi causati dall'oppioide. Gli oppioidi però date le loro piccole dimensioni, non sono immunogenici quindi necessitano di una proteina *carrier* che esponga la molecola di oppioide al sistema immunitario e ne causi l'attivazione e la formazione di anticorpi. La sperimentazione del vaccino è ancora in fase preclinica e una delle formulazioni proposte prevede l'antigene contenente come linker e aptene il composto N-phenyl-N-(1-(4-(3-(tritylthio)propanamido)phenethyl)piperidin-4-yl)propionamide (para-AmFenHap) coniugato a una proteina *carrier* tossoide tetanico (TT) ovvero ad una tossina batterica priva di potere tossico ma capace di indurre la produzione di anticorpi specifici da parte dei globuli bianchi (Fig. 15). È stato poi aggiunto un adiuvante liposomiale con monofosforil lipide A e 43% di colesterolo (ALF43). Il vaccino è stato testato nei topi ed ha mostrato una buona efficacia, poichè si è sviluppato un buon titolo anticorpale ed alta affinità contro il fentanil e analoghi fentanili come carfentanil, cis-3-metil fentanil, ciclopropilfentanil, para-fluorofentanil e furanil fentanil; inoltre, non è stata osservata reattività incrociata con naloxone, naltrexone, metadone, buprenorfina, utilizzabili in casi necessari anche in soggetti già vaccinati (Barrientos et al., 2020).

Poiché il vaccino protegge contro gli effetti tossici del fentanil, esso potrà essere somministrato ai consumatori di droghe ricreative e alle figure professionali a rischio di esposizione accidentale al fentanil. Infatti, l'immunizzazione in vivo causa lo spostamento della curva dose-risposta antinocicettiva del fentanil a dosi più elevate (Fig. 15). E' stato quindi evidenziato il potenziale preventivo del vaccino considerata la

praticità, l'efficacia e il possibile concomitante utilizzo degli antagonisti degli oppioidi (Barrientos et al., 2020; Raleigh et al., 2019).

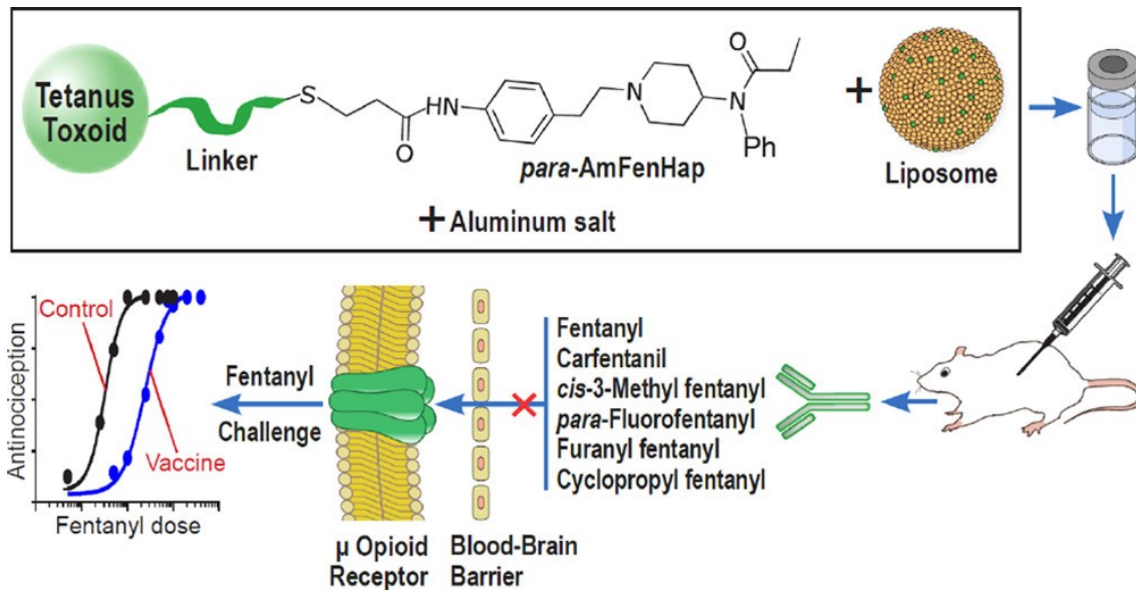


Fig. 15 Formulazione vaccino contro il fentanil e analoghi (modificato da Barrientos et al., 2020).

A seguito dell'aumento di casi di overdose da eroina contaminata con fentanil, è stato progettato anche un altro vaccino contenente una miscela di antigeni eroina e fentanil per tentare un approccio immunoterapico all'uso in combinazione delle due sostanze. Il vaccino è stato somministrato a topi ed ha dimostrato efficacia anche con altri sei analoghi del fentanil. Dopo la somministrazione, il vaccino senza interagire con i recettori μ bersaglio degli oppioidi, ha permesso lo sviluppo di anticorpi che hanno provocato la ritenzione di fentanil ed eroina a livello plasmatico e una ridotta distribuzione al cervello. Infatti, nei topi a seguito di somministrazione in bolo per via endovenosa di eroina e fentanil (10% w/w), non si sono sviluppati effetti collaterali. Il vaccino bloccando l'accesso degli oppioidi al sistema nervoso centrale inibisce la stimolazione dei recettori μ necessaria per raggiungere la soglia critica della depressione respiratoria. Diversamente dal naloxone che è di fatto il farmaco d'elezione per il trattamento delle overdosi da oppioidi, il vaccino fornisce una terapia preventiva rivolta ai consumatori di oppioidi in particolare a quelli con rischio di ricadute (Hwang et al., 2018a). Il vaccino misto è stato formulato con la presenza di proteina *carrier* efficace come il tossoide tetanico (Hwang et al., 2018b).

Nello studio eseguito da Blake e colleghi (2021) è stata valutata l'efficacia del vaccino misto formulato con un altro adiuvante a base di inulina (Advax), in primati non umani (scimmie *cynomolgus*) e confrontato con il vaccino contenente come adiuvante l'alluminio. Sostituendo nella formulazione originale del vaccino al tossoide tetanico e al coadiuvante di allume, il vettore CRM (*Corynebacterium diphtheriae*, tossoide difterico) e l'adiuvante inulina, si è ottenuta una nuova formulazione del vaccino che ha mostrato risultati eccellenti nel mitigare gli effetti tossici sviluppati a seguito di assunzione di eroina e fentanil. Inoltre, poiché il vaccino a seguito di processo di liofilizzazione può essere conservato a lungo (circa 1 anno a temperatura ambiente) risulta maneggevole oltre che efficace come mezzo per ridurre gli effetti tossici da fentanil e da fentanil e eroina (Blake et al., 2021).

Un approccio promettente nel trattamento degli effetti avversi causati da oppioidi è dato dagli anticorpi monoclonali. Questa terapia è ancora agli stadi iniziali di sviluppo e potrebbe essere utile sia per il trattamento di tossicodipendenza che dell'*overdose*. L'anticorpo monoclonale è diretto contro farmaci oppioidi come morfina, eroina, fentanil, ossicodone e idrocodone ma non naloxone e naltrexone e, a livello plasmatico sarebbe in grado secondo gli autori di diminuire quindi la concentrazione dei farmaci oppioidi come sostanza libera riducendone la tossicità e gli effetti fisiologici (Zhang et al., 2021).

CONCLUSIONI

Valutando le informazioni presenti nella letteratura scientifica l'incremento dei casi di *overdose* da fentanil negli Stati Uniti e in Europa nel secondo decennio degli anni 2000 è principalmente dovuto alla potenza del fentanil (circa 100 volte superiore alla morfina) e dal basso costo di produzione rispetto ad altri oppioidi. La tossicità causata da fentanil rientra nel quadro sintomatologico associato all'uso degli oppioidi e si presenta con dei sintomi come nausea, vomito, stipsi, prurito, sonnolenza o letargia, sedazione, ipotensione, capogiri, e nei casi più gravi con depressione respiratoria, coma, arresto cardiaco. Analogamente agli altri oppioidi, il fentanil può sviluppare effetti avversi anche a carico del sistema endocrino interferendo con il rilascio di alcuni ormoni e a carico del sistema immunitario riducendo l'attività citotossica delle cellule *natural killer*. La tossicità a carico del sistema respiratorio è molto comune e si manifesta con depressione respiratoria che in assenza di soccorso immediato può essere letale. L'analisi di casi clinici di ricoveri o di decessi a seguito di assunzione consapevole o inconsapevole ha dimostrato che il rischio di sviluppare depressione respiratoria a seguito di assunzione di fentanil:

- 1) aumenta significativamente con l'obesità;
- 2) aumenta con il concomitante utilizzo di sostanze deprimenti il sistema nervoso centrale (benzodiazepine, barbiturici ed etanolo) o stimolanti (sertralina);
- 3) aumenta con concomitante assunzione di farmaci ad attività inibitrice dell'isoforma 3A4 e 3A5 del citocromo P450 che riducono l'inattivazione del fentanil a norfentanil aumentandone la concentrazione plasmatica con conseguente incremento o prolungamento degli effetti avversi;
- 4) aumenta a seguito dell'incremento di temperatura nell'ambiente e a livello cutaneo poiché causa vasodilatazione e un aumento della solubilità del fentanil contenuto nel cerotto transdermico incrementando il rischio di sviluppare effetti avversi.

A seguito di depressione respiratoria indotta da fentanil è importante intervenire rapidamente con naloxone e se necessario ossigeno inoltre è in fase di sperimentazione sia il vaccino che permette lo sviluppo di anticorpi capaci di riconoscere il fentanil sia quello capace di riconoscere eroina e fentanil impedendo a queste sostanze di accedere a livello del sistema nervoso centrale riducendo l'entità degli effetti avversi nei consumatori di tale sostanza.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio la professoressa Colucci per la disponibilità, per i suggerimenti nelle ricerche e nella stesura dell'elaborato e per la gentilezza avuta nei miei confronti durante il periodo di preparazione della tesi.

Ringrazio i miei famigliari in particolare la nonna per avermi sempre sostenuto e incoraggiato durante gli studi universitari.

Grazie ai miei amici e amiche in particolare a Giorgia, Giulia B., Giulia C, Linda, Valentina ed Angela per aver condiviso con me gioie, sacrifici e successi di questo percorso di studi.

FONTI BIBLIOGRAFICHE E SITOGRAFICHE

- Abdulahim, D., & Bowden-jones, O. (2018). *The misuse of synthetic opioids: harms and clinical management of fentanyl, fentanyl analogues and other novel synthetic opioids*. <http://neptune-clinical-guidance.co.uk/resources/>
- Ahonen, J., Olkkola, K. T., Salmenperä, M., Hynynen, M., & Neuvonen, P. J. (1996). Effect of diltiazem on midazolam and alfentanil disposition in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*, *85*(6), 1246–1252. <https://doi.org/10.1097/00000542-199612000-00004>
- AIFA. (2020). *Fentanyl*. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>
- AIFA. (2021). *Effentora*. <https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco>
- Al-Hasani, R., & Bruchas, M. R. (2011). Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology*, *115*(6), 1363–1381. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318238bba6>
- Alkhatib, A. A., Peterson, K. A., & Tuteja, A. K. (2010). Serotonin syndrome as a complication of fentanyl sedation during esophagogastroduodenoscopy. *Digestive Diseases and Sciences*, *55*(1), 215–216. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0711-x>
- Armario, A. (2010). Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by addictive drugs: Different pathways, common outcome. *Trends in Pharmacological Sciences*, *31*(7), 318–325. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2010.04.005>
- Ashburn, M. A., Ogden, L. L., Zhang, J., Love, G., & Basta, S. V. (2003). The pharmacokinetics of transdermal fentanyl delivered with and without controlled heat. *Journal of Pain*, *4*(6), 291–297. [https://doi.org/10.1016/S1526-5900\(03\)00618-7](https://doi.org/10.1016/S1526-5900(03)00618-7)
- Bailey, P. L., Pace, N. L., Ashburn, M. A., Moll, J. W. B., East, K. A., & Stanley, T. H. (1990). Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology*, *73*(5), 826–830. <https://doi.org/10.1097/00000542-199011000-00005>
- Bakovic, M., Nestic, M., & Mayer, D. (2015). Death by band-aid_ fatal misuse of transdermal fentanyl patch. *International Journal of Legal Medicine*, *129*(6), 1247–1252. <https://doi.org/10.1007/s00414-015-1209-z>
- Baldo, B. A., & Rose, M. A. (2020). The anaesthetist, opioid analgesic drugs, and serotonin toxicity: a mechanistic and clinical review. *British Journal of Anaesthesia*, *124*(1), 44–62. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.08.010>
- Barrientos, R. C., Bow, E. W., Whalen, C., Torres, O. B., Sulima, A., Beck, Z., Jacobson, A. E., Rice, K. C., & Matyas, G. R. (2020). Novel Vaccine That Blunts Fentanyl Effects and Sequesters Ultrapotent Fentanyl Analogues. *Molecular Pharmaceutics*, *17*(9), 3447–3460. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00497>
- Beilin, B., Shavit, Y., Hart, J., Mordashov, B., Cohn, S., Notti, I., & Bessler, H. (1996). Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesthesia and Analgesia*, *82*(3), 492–497. <https://doi.org/10.1097/00000539-199603000-00011>
- Beilin, Y., Bodian, C. A., Weiser, J., Hossain, S., Arnold, I., Feierman, D. E., Martin, G., & Holzman, I. (2005). Effect of labor epidural analgesia with and without fentanyl on infant breast-feeding: A prospective, randomized, double-blind study. *Anesthesiology*, *103*(6), 1211–1217. <https://doi.org/10.1097/00000542-200512000-00016>
- Benítez-Rosario, M. A., Rosa-González, I., González-Dávila, E., & Sanz, E. (2019). Fentanyl

- treatment for end-of-life dyspnoea relief in advanced cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 27(1), 157–164. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4309-8>
- Berliner, M. N., Giesecke, T., & Bornhövd, K. D. (2007). Impact of transdermal fentanyl on quality of life in rheumatoid arthritis. *Clinical Journal of Pain*, 23(6), 530–534. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318074c9b1>
- Bista, S. R., Haywood, A., Hardy, J., Lobb, M., Tapuni, A., & Norris, R. (2015). Protein binding of fentanyl and its metabolite nor-fentanyl in human plasma, albumin and α -1 acid glycoprotein. *Xenobiotica*, 45(3), 207–212. <https://doi.org/10.3109/00498254.2014.971093>
- Blake, S., Bremer, P. T., Zhou, B., Petrovsky, N., Smith, L. C., Hwang, C. S., & Janda, K. D. (2021). Developing Translational Vaccines against Heroin and Fentanyl through Investigation of Adjuvants and Stability. *Molecular Pharmaceutics*, 18(1), 228–235. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00837>
- Boyer, E. W. (2012). Management of Opioid Analgesic Overdose. *New England Journal of Medicine*, 367(2), 146–155. <https://doi.org/10.1056/nejmra1202561>
- Burns, G., Derienz, R. T., Baker, D. D., Casavant, M., & Spiller, H. A. (2016). Could chest wall rigidity be a factor in rapid death from illicit fentanyl abuse? *Clinical Toxicology*, 54(5), 420–423. <https://doi.org/10.3109/15563650.2016.1157722>
- Casati, S., Minoli, M., Angeli, I., Ravelli, A., Crudele, G. D. L., & Orioli, M. (2019). An ocfentanil-related death case: UHPLC–MS/MS analysis of the drug. *Drug Testing and Analysis*, 11(1), 173–177. <https://doi.org/10.1002/dta.2473>
- CDC. (2016). *Reported Law Enforcement Encounters Testing Positive for Fentanyl Increase Across US*. 2015–2016. <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/fentanyl-le-reports.html>
- Cheema, E., McGuinness, K., Abdul Hadi, M., Paudyal, V., Elnaem, M. H., Alhifany, A. A., Elrggal, M. E., & Hamid, A. Al. (2020). Causes, nature and toxicology of fentanyl-associated deaths: A systematic review of deaths reported in peer-reviewed literature. *Journal of Pain Research*, 13, 3281–3294. <https://doi.org/10.2147/JPR.S280462>
- Chwieduk, C. M., & McKeage, K. (2010). Fentanyl sublingual: In breakthrough pain in opioid-tolerant adults with cancer. *Drugs*, 70(17), 2281–2288. <https://doi.org/10.2165/11200910-000000000-00000>
- Cole, J., Shepherd, M., & Young, P. (2009). Intranasal fentanyl in 1-3-year-olds: A prospective study of the effectiveness of intranasal fentanyl as acute analgesia. *EMA - Emergency Medicine Australasia*, 21(5), 395–400. <https://doi.org/10.1111/j.1742-6723.2009.01216.x>
- Comer, S. D., & Cahill, C. M. (2019). Fentanyl: Receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 106, 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.005>
- Çoruh, B., Tonelli, M. R., & Park, D. R. (2013). Fentanyl-induced chest wall rigidity. *Chest*, 143(4), 1145–1146. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2131>
- Cravero, J. P. et al. (2013). Pharmacologic agents for pediatric procedural sedation outside of the operating room. *UpToDate*, 1–32. <https://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-agents-for-pediatric-procedural-sedation-outside-of-the-operating-room>
- Cronnelly, B., & Pegrum, H. (2012). Fentanyl - Clarithromycin interaction. *BMJ Case Reports*, 2012. <https://doi.org/10.1136/bcr.02.2012.5936>
- Dale, O., Hjortkjær, R., & Kharasch, E. D. (2002). Nasal administration of opioids for pain management in adults. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 46(7), 759–770. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2002.460702.x>

- DEA. (2018). *DEA National Drug Threat Assessment 2018 Report*. https://www.dea.gov/sites/default/files/2018-11/DIR-032-18_2018_NDTA_final_low_resolution.pdf
- DEA. (2020a). *Fentanyl Flow to the United States*. January, 1–4. <https://www.dea.gov/documents/2020/2020-03/2020-03-06/fentanyl-flow-united-states>
- DEA. (2020b). *International law enforcement operation targeting opioid traffickers on the Darknet results in over 170 arrests worldwide and the seizure of weapons, drugs and over \$6.5 million*. <https://www.dea.gov/press-releases/2020/09/22/international-law-enforcement-operation-targeting-opioid-traffickers>
- Denton, J. S., Donoghue, E. R., McReynolds, J., & Kalelkar, M. B. (2008). An epidemic of illicit fentanyl deaths in Cook County, Illinois: September 2005 through April 2007. *Journal of Forensic Sciences*, 53(2), 452–454. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2008.00669.x>
- Dolinak, D. (2017). Opioid Toxicity. *Academic Forensic Pathology*, 7(1), 19–35. <https://doi.org/10.23907/2017.003>
- Donner, B., Zenz, M., Strumpf, M., & Raber, M. (1998). Long-term treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *Journal of Pain and Symptom Management*, 15(3), 168–175. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(97\)00361-8](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(97)00361-8)
- Durfee, S., Messina, J., & Khankari, R. (2006). Fentanyl effervescent buccal tablets: Enhanced buccal absorption. *American Journal of Drug Delivery*, 4(1), 1–5. <https://doi.org/10.2165/00137696-200604010-00001>
- Duru, U. B., Pawar, G., Barash, J. A., Miller, L. E., Thiruselvam, I. K., & Haut, M. W. (2018). An Unusual Amnestic Syndrome Associated With Combined Fentanyl and Cocaine Use. *Annals of Internal Medicine*, 168(10), 747. <https://doi.org/10.7326/L17-0575>
- Elsner, F., Zeppetella, G., Porta-Sales, J., & Tagarro, I. (2011). Newer generation fentanyl transmucosal products for breakthrough pain in opioid-tolerant cancer patients. *Clinical Drug Investigation*, 31(9), 605–618. <https://doi.org/10.2165/11592910-000000000-00000>
- EMCDDA. (2012). *Fentanyl in Europe EMCDDA trendspotter study*. https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/748/TD3112230ENN_Fentanyl_400350.pdf
- EMCDDA. (2018). *Fentanils and synthetic cannabinoids: driving greater complexity into the drug situation*. <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8870/2018-2489-td0118414enn.pdf>
- EMCDDA. (2019). *Relazione europea sulla droga 2019: tendenze e sviluppi*. www.emcdda.europa.eu
- EMCDDA. (2020a). *New psychoactive substances: global markets, glocal threats and the COVID-19 pandemic. An update from the EU Early Warning System*. https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communication/new-psychoactive-substances-global-markets-glocal-threats-and-covid-19-pandemic_en
- EMCDDA. (2020b, December 4). *European Drug Report 2020: trends and developments*. http://www.politicheantidroga.gov.it/media/2950/edr_2020-trends-and-development-49embargo.pdf
- European pharmacopoeia, 10.5. (2021). *Fentanyl*. <https://pheur.edqm.eu/app/10-5/content/10-5/1210E.htm?highlight=on&terms=fentanyl>
- Fairbairn, N., Coffin, P. O., & Walley, A. Y. (2017). Naloxone for heroin, prescription opioid, and illicitly made fentanyl overdoses: Challenges and innovations responding to a dynamic

- epidemic. *International Journal of Drug Policy*, 46, 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.06.005>
- FDA. (2021a). *Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs-Fentanyl*. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
- FDA. (2021b). *FDA Approves Higher Dosage of Naloxone Nasal Spray to Treat Opioid Overdose*. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-higher-dosage-naloxone-nasal-spray-treat-opioid-overdose>
- Ferrara, S. D., Snenghi, R., & Tedeschi, L. (1994). Fatality due to fentanyl-cocaine intoxication resulting in a fall. *International Journal of Legal Medicine*, 106(5), 271–273. <https://doi.org/10.1007/BF01225419>
- Frank, R. G., & Pollack, H. A. (2017). Addressing the Fentanyl Threat to Public Health. *New England Journal of Medicine*, 376(7), 605–607. <https://doi.org/10.1056/nejmp1615145>
- Frölich, M., Giannotti, A., & Modell, J. H. (2001). Opioid Overdose in a Patient Using a Fentanyl Patch During Treatment with a Warming Blanket. *Anesthesia & Analgesia*, 93(3), 647–648. <https://doi.org/10.1097/00000539-200109000-00023>
- Geile, J., Maas, A., Kraemer, M., Doberentz, E., & Madea, B. (2019). Fatal misuse of transdermal fentanyl patches. *Forensic Science International*, 302, 109858. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2019.06.016>
- Giorgetti, A., Centola, C., & Giorgetti, R. (2017). Fentanyl novel derivative-related deaths. *Human Psychopharmacology*, 32(3). <https://doi.org/10.1002/hup.2605>
- Gizzo, S., Di Gangi, S., Saccardi, C., Patrelli, T. S., Paccagnella, G., Sansone, L., Barbara, F., D'Antona, D., & Nardelli, G. B. (2012). Epidural analgesia during labor: Impact on delivery outcome, neonatal well-being, and early breastfeeding. *Breastfeeding Medicine*, 7(4), 262–268. <https://doi.org/10.1089/bfm.2011.0099>
- Goma, H. M., Reem, N. S., & Amr, M. E.-E. (2008). Study of the newborn feeding behaviors and fentanyl concentration in colostrum after an analgesic dose of epidural and intravenous fentanyl in cesarean section. *Saudi Medical Journal*, 29(5), 678–682. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18454213/>
- Goodman, L. S., Knollmann, B. C., Brunton, L. L., & Hilal-Dandan, R. (2018). Opioids, Analgesia, and Pain Management. In *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* (13th ed.). McGraw Hill Education.
- Green, T. C., & Gilbert, M. (2016). Counterfeit medications and fentanyl. *JAMA Internal Medicine*, 176(10), 1555–1557. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.4310>
- Gudin, J. A., Mogali, S., Jones, J. D., & Comer, S. D. (2013). Risks, management, and monitoring of combination opioid, benzodiazepines, and/or alcohol use. *Postgraduate Medicine*, 125(4), 115–130. <https://doi.org/10.3810/pgm.2013.07.2684>
- Henthorn, T. K., Liu, Y., Mahapatro, M., & Ng, K. Y. (1999). Active transport of fentanyl by the blood-brain barrier. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 289(2), 1084–1089.
- Herrero-Beaumont, G., Bjerneboe, O., & Richarz, U. (2004). Transdermal fentanyl for the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 24(6), 325–332. <https://doi.org/10.1007/s00296-004-0520-7>
- Horton, R., & Barber, C. (2009). Opioid-Induced Respiratory Depression Resulting from Transdermal Fentanyl-Clarithromycin Drug Interaction in a Patient with Advanced COPD. *Journal of Pain and Symptom Management*, 37(6).

<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.02.230>

- Hostynek, J. J., & Maibach, H. I. (2010). Fentanyl transdermal patches: overview of cutaneous adverse effects in humans. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 29(4), 241–246. <https://doi.org/10.3109/15569527.2010.492487>
- Hug, C. C., & Murphy, M. R. (1981). Tissue redistribution of fentanyl and termination of its effects in rats. *Anesthesiology*, 55(4), 369–375. <https://doi.org/10.1097/00000542-198110000-00006>
- Hull, M. J., Juhascik, M., Mazur, F., Flomenbaum, M. A., & Behonick, G. S. (2007). Fatalities associated with fentanyl and co-administered cocaine or opiates. *Journal of Forensic Sciences*, 52(6), 1383–1388. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2007.00564.x>
- Hwang, C. S., Smith, L. C., Natori, Y., Ellis, B., Zhou, B., & Janda, K. D. (2018a). Efficacious Vaccine against Heroin Contaminated with Fentanyl. *ACS Chemical Neuroscience*, 9(6), 1269–1275. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.8b00079>
- Hwang, C. S., Smith, L. C., Natori, Y., Ellis, B., Zhou, B., & Janda, K. D. (2018b). Improved Admixture Vaccine of Fentanyl and Heroin Hapten Immunoconjugates: Antinociceptive Evaluation of Fentanyl-Contaminated Heroin. *ACS Omega*, 3(9), 11537–11543. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b01478>
- Jorge, R. (2017). *Fentanils in Europe: perspective from the EU EWS*. [https://www.emcdda.europa.eu/system/files/attachments/6243/New_synthetic_opioids_in_EU - Rita Jorge%2C EMCDDA.pdf](https://www.emcdda.europa.eu/system/files/attachments/6243/New_synthetic_opioids_in_EU_-_Rita_Jorge%2C_EMCCDDA.pdf)
- Jumbelic, M. I. (2010). Deaths with transdermal fentanyl patches. *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 31(1), 18–21. <https://doi.org/10.1097/PAF.0b013e31818738b8>
- Kalso, E., Simpson, K. H., Slappendel, R., Dejonckheere, J., & Richarz, U. (2007). Predicting long-term response to strong opioids in patients with low back pain: Findings from a randomized, controlled trial of transdermal fentanyl and morphine. *BMC Medicine*, 5, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-5-39>
- Karamchandani, K., Dalal, R., Patel, J., Modgil, P., & Quintili, A. (2021). Challenges in Sedation Management in Critically Ill Patients with COVID-19: a Brief Review. *Current Anesthesiology Reports*. <https://doi.org/10.1007/s40140-021-00440-x>
- Katzung, B. G. (2018). Opioid Agonists & Antagonists. In *Basic and clinical pharmacology* (14th ed.). McGraw-Hill.
- Kenney, S. R., Anderson, B. J., Conti, M. T., Bailey, G. L., & Stein, M. D. (2018). Expected and actual fentanyl exposure among persons seeking opioid withdrawal management. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 86, 65–69. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2018.01.005>
- Kerr, D., Taylor, D., & Evans, B. (2015). Patient-controlled intranasal fentanyl analgesia: A pilot study to assess practicality and tolerability during childbirth. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 24(2), 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2014.11.006>
- Kesimci, E., Engin, A. B., Kanbak, O., & Karahalil, B. (2012). Association between ABCB1 gene polymorphisms and fentanyl's adverse effects in Turkish patients undergoing spinal anesthesia. *Gene*, 493(2), 273–277. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2011.11.040>
- Kestler, A., Buxton, J., Meckling, G., Giesler, A., Lee, M., Fuller, K., Quian, H., Marks, D., & Scheuermeyer, F. (2017). Factors Associated With Participation in an Emergency Department–Based Take-Home Naloxone Program for At-Risk Opioid Users. *Annals of Emergency Medicine*, 69(3), 340–346. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.07.027>
- Kharasch, E. D., Whittington, D., & Hoffer, C. (2004). Influence of hepatic and intestinal

- cytochrome P4503A activity on the acute disposition and effects of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology*, *101*(3), 729–737. <https://doi.org/10.1097/00000542-200409000-00022>
- Klausner, J. M., Caspi, J., Lelcuk, S., Khazam, A., Marin, G., Hechtman, H. B., & Rozin, R. R. (1988). Delayed Muscular Rigidity and Respiratory Depression Following Fentanyl Anesthesia. *Archives of Surgery*, *123*(1), 66–67. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1988.01400250076013>
- Klockgether-Radke, A., & Hildebrandt, J. (1997). Opioid intoxication. *Anaesthetist*, *46*(5), 428–429. <https://doi.org/10.1007/s001010050420>
- Kriikku, P., Ojanperä, I., & Lunetta, P. (2020). Death in Sauna Associated With a Transdermal Fentanyl Patch. *American Journal of Forensic Medicine & Pathology*, *41*(4), 313–314. <https://doi.org/10.1097/PAF.0000000000000565>
- Krinsky, C. S., Lathrop, S. L., Crossey, M., Baker, G., & Zumwalt, R. (2011). A toxicology-based review of fentanyl-related deaths in New Mexico (1986-2007). *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, *32*(4), 347–351. <https://doi.org/10.1097/PAF.0b013e31822ad269>
- Kromer, W. (1988). Endogenous and exogenous opioids in the control of gastrointestinal motility and secretion. *Pharmacological Reviews*, *40*(2), 121–162.
- Kucuk, H. O., Kucuk, U., Kolcu, Z., Balta, S., & Demirkol, S. (2016). Misuse of fentanyl transdermal patch mixed with acute coronary syndrome. *Human and Experimental Toxicology*, *35*(1), 51–52. <https://doi.org/10.1177/0960327115577516>
- Kuczyńska, K., Grzonkowski, P., Kacprzak, L., & Zawilska, J. B. (2018). Abuse of fentanyl: An emerging problem to face. *Forensic Science International*, *289*, 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.05.042>
- Kumar, M., & Paes, B. (2003). Epidural opioid analgesia and neonatal respiratory depression. *Journal of Perinatology*, *23*(5), 425–427. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210905>
- Labroo, R. B., Paine, M. F., Thummel, K. E., & Kharasch, E. D. (1997). Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: Implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions. *Drug Metabolism and Disposition*, *25*(9), 1072–1080.
- Lalley, P. M. (2006). Opiate slowing of feline respiratory rhythm and effects on putative medullary phase-regulating neurons. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *290*(5), R1387–R1396. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00530.2005>
- Lamothe, S. M., Song, W. J., Guo, J., Li, W., Yang, T., Baranchuk, A., Graham, C. H., & Zhang, S. (2017). Hypoxia reduces mature hERG channels through calpain up-regulation. *FASEB Journal*, *31*(11), 5068–5077. <https://doi.org/10.1096/fj.201700255R>
- Langford, R., McKenna, F., Ratcliffe, S., Vojtassák, J., & Richarz, U. (2006). Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: A randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*, *54*(6), 1829–1837. <https://doi.org/10.1002/art.21884>
- Lee, A. I., McCarthy, R. J., Toledo, P., Jones, M. J., White, N., & Wong, C. A. (2017). Epidural Labor Analgesia - Fentanyl Dose and Breastfeeding Success: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesiology*, *127*(4), 614–624. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001793>
- Lee, D., Chronister, C. W., Broussard, W. A., Utley-Bobak, S. R., Schultz, D. L., Vega, R. S., & Goldberger, B. A. (2016). Illicit fentanyl-related fatalities in Florida: Toxicological findings.

- Journal of Analytical Toxicology*, 40(8), 588–594. <https://doi.org/10.1093/jat/bkw087>
- Lemke, T. L., Zagotto, G., Chilin, A., & Amoroso, R. (2017). Analgesici e antagonisti oppioidi. In *Foye's principi di chimica farmaceutica: l'essenziale*. Piccin.
- Leuschen, M. P., Wolf, L. J., & Rayburn, W. F. (1990). Fentanyl excretion in breast milk. *Clinical Pharmacy*, 9(5), 336–337. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2350936/>
- Levin, T. T., Bakr, M. H., & Nikolova, T. (2010). Case report: Delirium due to a diltiazem-fentanyl CYP3A4 drug interaction. *General Hospital Psychiatry*, 32(6), 648.e9-648.e10. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2010.08.003>
- Lötsch, J., Walter, C., Parnham, M. J., Oertel, B. G., & Geisslinger, G. (2013). Pharmacokinetics of non-intravenous formulations of fentanyl. *Clinical Pharmacokinetics*, 52(1), 23–36. <https://doi.org/10.1007/s40262-012-0016-7>
- Macey, T. A., Lowe, J. D., & Chavkin, C. (2006). Mu opioid receptor activation of ERK1/2 is GRK3 and arrestin dependent in striatal neurons. *Journal of Biological Chemistry*, 281(45), 34515–34524. <https://doi.org/10.1074/jbc.M604278200>
- Macmadu, A., Carroll, J. J., Hadland, S. E., Green, T. C., Marshall, B. D. L., Hospital, T. M., Hospital, T. M., & Street, R. (2018). Prevalence and correlates of fentanyl-contaminated heroin exposure among young adults who use prescription opioids non-medically. *Addictive Behaviors*, 68, 35–38. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.01.014>.Prevalence
- Martin, T. L., Woodall, K. L., & McLellan, B. A. (2006). Fentanyl-related deaths in Ontario, Canada: Toxicological findings and circumstances of death in 112 cases (2002-2004). *Journal of Analytical Toxicology*, 30(8), 603–610. <https://doi.org/10.1093/jat/30.8.603>
- Martucci, C., Panerai, A. E., & Sacerdote, P. (2004). Chronic fentanyl or buprenorphine infusion in the mouse: Similar analgesic profile but different effects on immune responses. *Pain*, 110(1–2), 385–392. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.04.020>
- Marzolini, C., Paus, E., Buclin, T., & Kim, R. B. (2004). Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 75(1), 13–33. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2003.09.012>
- Mattingly, J. E., D'Alessio, J., & Ramanathan, J. (2003). Effects of obstetric analgesics and anesthetics on the neonate: A review. *Pediatric Drugs*, 5(9), 615–627. <https://doi.org/10.2165/00148581-200305090-00004>
- Medicamenta. (1994). *Fentanyl*. <http://servizi.medicamenta.com/index.php?op=scheda&t=pa&l=F&s=2203&codscheda=2304>
- Moore, P. W., Palmer, R. B., & Donovan, J. W. (2015). Fatal Fentanyl Patch Misuse in a Hospitalized Patient with a Postmortem Increase in Fentanyl Blood Concentration. *Journal of Forensic Sciences*, 60(1), 243–246. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.12559>
- Mordarski, S. (2014). Pain management in the elderly: Transdermal fentanyl for the treatment of pain caused by osteoarthritis of the knee and hip. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/262961>
- Mounteney, J., Giraudon, I., Denissov, G., & Griffiths, P. (2015). Fentanyls: Are we missing the signs? Highly potent and on the rise in Europe. *International Journal of Drug Policy*, 26(7), 626–631. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2015.04.003>
- Mystakidou, K., Katsouda, E., Parpa, E., Vlahos, L., & Tsiatas, M. L. (2006). Oral transmucosal fentanyl citrate: Overview of pharmacological and clinical characteristics. *Drug Delivery*, 13(4), 269–276. <https://doi.org/10.1080/10717540500394661>

- Nalamachu, S. (2013). An Evaluation of Total Disintegration Time for Three Different Doses of Sublingual Fentanyl Tablets in Patients with Breakthrough Pain. *Pain and Therapy*, 2(2), 121–128. <https://doi.org/10.1007/s40122-013-0019-6>
- National Library of Medicine. (2021). *Drugs and Lactation Database (LactMed) - Fentanyl*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501222/>
- NCIS FACT SHEET. (2021). *Opioid-related deaths in Australia* (Issue march).
- Nelson, L., & Schwaner, R. (2009). Transdermal fentanyl: Pharmacology and toxicology. *Journal of Medical Toxicology*, 5(4), 230–241. <https://doi.org/10.1007/BF03178274>
- NIDA. (2021). *Overdose Death Rates*. National Institutes of Health. <https://www.drugabuse.gov/drug-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>
- Ohtori, S., Inoue, G., Orita, S., Eguchi, Y., Ochiai, N., Kishida, S., Takaso, M., Aoki, Y., Kuniyoshi, K., Nakamura, J., Ishikawa, T., Arai, G., Miyagi, M., Kamoda, H., Suzuki, M., Toyone, T., & Takahashi, K. (2012). Transdermal fentanyl for chronic low back pain. *Yonsei Medical Journal*, 53(4), 788–793. <https://doi.org/10.3349/ymj.2012.53.4.788>
- Olkkola, K. T., Palkama, V. J., & Neuvonen, P. J. (1999). Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. *Anesthesiology*, 91(3), 681–685. <https://doi.org/10.1097/0000542-199909000-00020>
- Oltmanns, K. M., Fehm, H. L., & Peters, A. (2005). Chronic fentanyl application induces adrenocortical insufficiency. *Journal of Internal Medicine*, 257(5), 478–480. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01483.x>
- ONS. (2018). *Deaths related to drug poisoning in England and Wales: 2017 registrations*. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/deathsrelatedtodrugpoisoninginenglandandwales/2017registrations>
- ONS. (2020). *Deaths related to drug poisoning in England and Wales - Office for National Statistics*. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/deathsrelatedtodrugpoisoninginenglandandwales/2019registrations>
- Park, H. J., Shinn, H. K., Ryu, S. H., Lee, H. S., Park, C. S., & Kang, J. H. (2007). Genetic polymorphisms in the ABCB1 gene and the effects of fentanyl in Koreans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 81(4), 539–546. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100046>
- Pergolizzi, J., Böger, R. H., Budd, K., Dahan, A., Erdine, S., Hans, G., Kress, H. G., Langford, R., Likar, R., Raffa, R. B., & Sacerdote, P. (2008). Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: Consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used world health organization step III opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Met. *Pain Practice*, 8(4), 287–313. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x>
- Pichini, S., Solimini, R., Berretta, P., Pacifici, R., & Busardò, F. P. (2018). Acute intoxications and fatalities from illicit fentanyl and analogues: An update. *Therapeutic Drug Monitoring*, 40(1), 38–51. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000465>
- Portenoy, R. K., & Mehta, Z. (2016). Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia. *UpToDate*, 1–40. <https://www.uptodate.com/contents/cancer-pain-management-with-opioids-optimizing-analgesia#H17>
- Portenoy, R. K., Messina, J., Xie, F., & Peppin, J. (2007). Fentanyl buccal tablet (FBT) for relief of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic low back pain: A randomized, placebo-controlled study. *Current Medical Research and Opinion*, 23(1), 223–233. <https://doi.org/10.1185/030079906X162818>

- Presidenza del Consiglio dei Ministri - Dipartimento per le Politiche Antidroga. (2020). *Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia anno 2020 (dati 2019)*. <http://www.politicheantidroga.gov.it/media/2984/relazione-annuale-al-parlamento-2020-dati-2019.pdf>
- Quintana, P., Ventura, M., Grifell, M., Palma, A., Galindo, L., Fornis, I., Gil, C., Carbón, X., Caudevilla, F., Farré, M., & Torrens, M. (2017). The hidden web and the fentanyl problem: Detection of ocfentanil as an adulterant in heroin. *International Journal of Drug Policy*, *40*, 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2016.10.006>
- Raleigh, M. D., Baruffaldi, F., Peterson, S. J., Le Naour, M., Harmon, T. M., Vigliaturo, J. R., Pentel, P. R., & Pravetoni, M. (2019). A fentanyl vaccine alters fentanyl distribution and protects against fentanyl-induced effects in mice and rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *368*(2), 282–291. <https://doi.org/10.1124/jpet.118.253674>
- Rang, S. T., Field, J., & Irving, C. (2008). Serotonin toxicity caused by an interaction between fentanyl and paroxetine. *Canadian Journal of Anesthesia*, *55*(8), 521–525. <https://doi.org/10.1007/BF03016672>
- Reich, M., & Lefebvre-Kuntz, D. (2010). Antidépresseurs sérotoninergiques et antalgiques opiacés: une association parfois « douloureuse » ! propos d'un cas clinique. *Encephale*, *36 Suppl 2*. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2009.03.010>
- Rickli, A., Liakoni, E., Hoener, M. C., & Liechti, M. E. (2018). Opioid-induced inhibition of the human 5-HT and noradrenaline transporters in vitro: link to clinical reports of serotonin syndrome. *British Journal of Pharmacology*, *175*(3), 532–543. <https://doi.org/10.1111/bph.14105>
- Rodda, L. N., Pilgrim, J. L., Rago, M. Di, Crump, K., Gerostamoulos, D., & Drummer, O. H. (2017). A cluster of fentanyl-laced heroin deaths in 2015 in Melbourne, Australia. *Journal of Analytical Toxicology*, *41*(4), 318–324. <https://doi.org/10.1093/jat/bkx013>
- Rose, P. G., Macfee, M. S., & Boswell, M. (1993). Fentanyl Transdermal System Overdose Secondary to Cutaneous Hyperthermia. *Anesthesia & Analgesia*, *77*(2), 390–391. https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Citation/1993/08000/Fentanyl_Transdermal_System_Overdose_Secondary_to.2.9.aspx
- Rosenquist, R. (2020). *Use of opioids in the management of chronic non-cancer pain - UpToDate*. <https://www.uptodate.com/contents/use-of-opioids-in-the-management-of-chronic-non-cancer-pain>
- Rowbotham, D. J., Wyld, R., Peacock, J. E., Duthie, D. J. R., & Nimmo, W. S. (1989). Transdermal fentanyl for the relief of pain after upper abdominal surgery. *British Journal of Anaesthesia*, *63*(1), 56–59. <https://doi.org/10.1093/bja/63.1.56>
- Ruzycki, S., Yarema, M., Dunham, M., Sadrzadeh, H., & Tremblay, A. (2016). Intranasal Fentanyl Intoxication Leading to Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Journal of Medical Toxicology*, *12*(2), 185–188. <https://doi.org/10.1007/s13181-015-0509-5>
- Sadurní, M., Beltrán De Heredia, S., Dürsteler, C., Pérez-Ramos, A., Langohr, K., Escolano, F., & Puig, M. M. (2013). Epidural vs. intravenous fentanyl during colorectal surgery using a double-blind, double-dummy design. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, *57*(9), 1103–1110. <https://doi.org/10.1111/aas.12118>
- Saiz-Rodríguez, M., Ochoa, D., Herrador, C., Belmonte, C., Román, M., Alday, E., Koller, D., Zubiaur, P., Mejía, G., Hernández-Martínez, M., & Abad-Santos, F. (2019). Polymorphisms associated with fentanyl pharmacokinetics, pharmacodynamics and adverse effects. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, *124*(3), 321–329.

<https://doi.org/10.1111/bcpt.13141>

- Sanguinetti, M. C., & Tristani-Firouzi, M. (2006). hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature*, *440*(7083), 463–469. <https://doi.org/10.1038/nature04710>
- Santiago, T. V., & Edelman, N. H. (1985). Opioids and breathing. *Journal of Applied Physiology*, *59*(6), 1675–1685. <https://doi.org/10.1152/jappl.1985.59.6.1675>
- Saunders, M., Adelgais, K., & Nelson, D. (2010). Use of intranasal fentanyl for the relief of pediatric orthopedic trauma pain. *Academic Emergency Medicine*, *17*(11), 1155–1161. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2010.00905.x>
- Schauer, C. K. M. W., Shand, J. A. D., & Reynolds, T. M. (2015). The Fentanyl Patch Boil-Up - A Novel Method of Opioid Abuse. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, *117*(5), 358–359. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12412>
- Schug, S. A., & Ting, S. (2017). Fentanyl Formulations in the Management of Pain: An Update. *Drugs*, *77*(7), 747–763. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0727-z>
- Shang, Y., & Filizola, M. (2015). Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. *European Journal of Pharmacology*, *763*(Pt B), 206–213. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.012>
- Shavit, Y., Ben-Eliyahu, S., Zeidel, A., & Beilin, B. (2004). Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats: Dose and timing study. *NeuroImmunoModulation*, *11*(4), 255–260. <https://doi.org/10.1159/000078444>
- Sherwood, L. (2012). Il Sistema Nervos Periferico: la Divisione Afferente e i Sensi Speciali. In *Fondamenti di fisiologia umana* (4. ed). Piccin.
- Simpson, D. M., Messina, J., Xie, F., & Hale, M. (2007). Fentanyl buccal tablet for the relief of breakthrough pain in opioid-tolerant adult patients with chronic neuropathic pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Therapeutics*, *29*(4), 588–601. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.04.007>
- Sinicina, I., Sachs, H., & Keil, W. (2017). Post-mortem review of fentanyl-related overdose deaths among identified drug users in Southern Bavaria, Germany, 2005–2014. *Drug and Alcohol Dependence*, *180*, 286–291. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.08.021>
- Stanley, T. H. (1992). The History and Development of the Fentanyl Series. *Journal of Pain and Symptom Management*, *7*(3), 3–7.
- Stanley, T. H. (2005). Fentanyl. *Journal of Pain and Symptom Management*, *29*(5 SUPPL.), 67–71. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.01.009>
- Stanley, T. H. (2014). The fentanyl story. *Journal of Pain*, *15*(12), 1215–1226. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.08.010>
- Stanley, T. H., Egan, T. D., & Van Aken, H. (2008). A tribute to Dr. Paul A. J. Janssen: entrepreneur extraordinaire, innovative scientist, and significant contributor to anesthesiology. *Anesthesia and Analgesia*, *106*(2). <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181605add>
- Steer, P. L., Biddle, C. J., Marley, W. S., Lantz, R. K., & Sulik, P. L. (1992). Concentration of fentanyl in colostrum after an analgesic dose. *Canadian Journal of Anaesthesia*, *39*(3), 231–235. <https://doi.org/10.1007/BF03008782>
- Suzuki, J., & El-Haddad, S. (2017). A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls. *Drug and Alcohol Dependence*, *171*, 107–116. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.11.033>
- Teske, J., Weller, J. P., Larsch, K., Tröger, H. D., & Karst, M. (2007). Fatal outcome in a child

- after ingestion of a transdermal fentanyl patch. *International Journal of Legal Medicine*, 121(2), 147–151. <https://doi.org/10.1007/s00414-006-0137-3>
- Tognaccini, C. (2019). *Fentanyl e i suoi fratelli, quando i farmaci hanno un lato oscuro*. <https://www.aboutpharma.com/blog/2019/10/04/fentanyl-e-i-suoi-fratelli-quando-i-farmaci-hanno-un-lato-oscuro/?comingfrom=aboutpharma>
- Torrvalva, R., Eshleman, A. J., Swanson, T. L., Schmachtenberg, J. L., Schutzer, W. E., Bloom, S. H., Wolfrum, K. M., Reed, J. F., & Janowsky, A. (2020). Fentanyl but not morphine interacts with nonopioid recombinant human neurotransmitter receptors and transporters. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 374(3), 376–391. <https://doi.org/10.1124/jpet.120.265561>
- Tschirhart, J. N., Li, W., Guo, J., & Zhang, S. (2019). Blockade of the human ether a-go-go-related gene (hERG) potassium channel by fentanyl. *Molecular Pharmacology*, 95(4), 386–397. <https://doi.org/10.1124/mol.118.114751>
- van den Driest, J. J., Schiphof, D., De Wilde, M., Bindels, P. J. E., Van Der Lei, J., & Bierma-Zeinstra, S. M. A. (2020). Opioid prescriptions in patients with osteoarthritis: A population-based cohort study. *Rheumatology*, 59(9), 2462–2470. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez646>
- van Ewijk, C. E., Jacobs, G. E., & Girbes, A. R. J. (2016). Unsuspected serotonin toxicity in the ICU. *Annals of Intensive Care*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0186-9>
- Vaughn, R. L., & Bennett, C. R. (1981). Fentanyl chest wall rigidity syndrome; A case report. *Anesthesia Progress*, 28(2), 50–51.
- Volpe, D. A., Tobin, G. A. M. M., Mellon, R. D., Katki, A. G., Parker, R. J., Colatsky, T., Kropp, T. J., & Verbois, S. L. (2011). Uniform assessment and ranking of opioid Mu receptor binding constants for selected opioid drugs. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 59(3), 385–390. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.12.007>
- White, J. M., & Irvine, R. J. (1999). Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction*, 94(7), 961–972. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.1999.9479612.x>
- Woodall, K. L., Martin, T. L., & McLellan, B. A. (2008). Oral abuse of fentanyl patches (Duragesic®): Seven case reports. *Journal of Forensic Sciences*, 53(1), 222–225. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2007.00597.x>
- World Health Organization. (2014). *Community management of opioid overdose*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548816>
- Yoshida, T., Homma, S., Shibasaki, S., Shimokuni, T., Sakihama, H., Takahashi, N., Kawamura, H., & Taketomi, A. (2017). Postoperative analgesia using fentanyl plus celecoxib versus epidural anesthesia after laparoscopic colon resection. *Surgery Today*, 47(2), 174–181. <https://doi.org/10.1007/s00595-016-1356-y>
- Zhang, C. H., Kim, K., Jin, Z., Zheng, F., & Zhan, C. G. (2021). Systematic Structure-Based Virtual Screening Approach to Antibody Selection and Design of a Humanized Antibody against Multiple Addictive Opioids without Affecting Treatment Agents Naloxone and Naltrexone. *ACS Chemical Neuroscience*, 12(1), 184–194. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00670>
- Ziesenitz, V. C., König, S. K., Mahlke, N. S., Skopp, G., Haefeli, W. E., & Mikus, G. (2015). Pharmacokinetic interaction of intravenous fentanyl with ketoconazole. *Journal of Clinical Pharmacology*, 55(6), 708–717. <https://doi.org/10.1002/jcph.469>