

L'impiego di fentanil in formulazione transdermica in Medicina Generale

Alberto Magni¹, Francesco Lapi², Ettore Marconi³

¹ Area Dolore e Cure Palliative SIMG; ² Direttore della Ricerca Health Search, SIMG; ³ Consulente scientifico in Health Search, SIMG

Introduzione

Il fentanil è un analgesico oppioide di origine sintetica appartenente ai derivati della piperidina, circa 100 volte più potente della morfina. L'effetto analgesico è determinato in gran parte dall'azione agonista sul recettore μ per gli oppiacei¹. Il fentanil viene impiegato in numerosi contesti clinici per il trattamento del dolore sia acuto che cronico, di origine sia neoplastica che non-neoplastica, oltre a essere utilizzato in campo anestesiológico pre-intervento². Nello specifico, viene frequentemente utilizzato nell'indurre analgesia nei pazienti con dolore caratterizzato da un ampio range di intensità non responsivo a paracetamolo in combinazione con oppioidi deboli (paracetamolo-codeina o paracetamolo-tramadol o paracetamolo-oxicodone)³.

Grazie alle caratteristiche farmacocinetiche di elevata liposolubilità fentanil è somministrato per via transdermica (TTS) attraverso specifici sistemi di rilascio. Questa formulazione viene utilizzata nel trattamento del dolore cronico nei pazienti che necessitano di un'analgesia continuativa, possedendo inoltre anche il vantaggio di poter essere utilizzata in tutti i pazienti che non tollerano (eventi avversi ad altri oppioidi) o non possono assumere (ad es. per difficoltà nella deglutizione) le formulazioni per via orale e con i quali è impossibile l'uso di altre vie di somministrazione (parenterale o sottocute) e/o si è in presenza di controindicazioni (ad es. ridotta funzionalità renale)³⁻⁶. Tutto ciò ha fatto sì che il fentanil TTS diventasse la formulazione più utilizzata tra tutte quelle disponibili per tale molecola⁷.

Attualmente l'utilizzo di fentanil TTS nel dolore cronico non da cancro si riscontra in circa il 15% dei soggetti, dei quali la metà composta da pazienti settantenni o ultra settantenni⁸.

L'aumento delle prescrizioni di fentanil, associato alla potenza analgesica della molecola, ha messo in luce i rischi in termini di sicurezza derivanti da un uso inappropriato di tale medicinale, soprattutto nei pazienti particolarmente fragili o naïve al trattamento^{5,9} (pazienti non precedentemente esposti a un medicinale oppioide). Quest'ultima categoria di pazienti risulta infatti la categoria di soggetti trattati con l'insorgenza maggiore di eventi avversi, spesso anche gravi¹⁰. In tal senso, numerose linee guida specificano l'importanza di una valutazione della tolleranza agli oppioidi prima di iniziare una terapia con fentanil¹¹. Nonostante ciò, come emerge da uno studio canadese, nel 75% dei casi il passaggio al fentanil TTS era considerato non sicuro e inappropriato¹². Percentuali di inappropriata simile si riscontrano in numerosi altri studi^{9,13,14}.

A oggi sono pochi gli studi che mettono in luce il pattern di utilizzo del fentanil TTS, soprattutto nella popolazione generale italiana.

L'obiettivo del presente articolo è illustrare i risultati di un'analisi che valuta il pattern di utilizzo di fentanil transdermico nella popolazione generale e all'interno degli utilizzatori di oppioidi, tramite l'utilizzo del database *Health Search* (HSD) della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie.

Obiettivi dell'analisi

- Calcolare i trend di prevalenza e incidenza d'uso di fentanil transdermico negli ultimi 10 anni.
- Valutare sia la prevalenza che l'incidenza d'uso in Medicina Generale relativamente ai pazienti in trattamento con oppiacei per la stessa indicazione clinica.

Definizione della coorte

Allo scopo di rispondere agli obiettivi precedentemente elencati, sono state identificate due coorti di pazienti selezionati all'interno del database HSD.

La Coorte A era costituita da tutti i pazienti di età superiore o uguale a 18 anni, in vita e registrati nelle liste dei MMG all'inizio del periodo in studio (dal 1° gennaio 2007 fino al 31 dicembre 2017).

A partire dalla Coorte A, è stata costituita un'ulteriore coorte (Coorte B) formata dai pazienti con almeno una prescrizione di oppioidi (ATC: N02A*) nel periodo in studio (dal 1° gennaio 2007 fino al 31 dicembre 2017). Per entrambe le Coorti sono stati esclusi tutti i pazienti con meno di un anno di storia clinica registrata prima dell'inizio dello studio.

Definizione degli esiti

Attraverso l'impiego del codice ATC (N02AB03) identificativo del principio attivo, sono state manualmente identificate le codifiche per la formulazione TTS. Ogni indicazione d'uso è stata quindi identifica-

ta e raggruppata su basi cliniche al fine di comprendere il comportamento prescrittivo dei medici in relazione a questa specifica terapia.

Esiti Coorte A

Il calcolo del trend di prevalenza e incidenza d'uso di fentanil TTS per ogni anno del periodo di studio (2007-2017) è stato effettuato rispetto a tutta la popolazione in carico alla Medicina Generale di età maggiore o uguale ai 18 anni.

Esiti Coorte B

Allo scopo di calcolare la prevalenza e l'incidenza d'uso annuale di fentanil TTS rispetto ai pazienti con almeno una prescrizione di oppioidi per le stesse indicazioni d'uso all'interno del periodo di studio (2007-2017), sono state inizialmente caratterizzate e quantificate le indicazioni d'uso di ogni prescrizione di fentanil TTS registrata tra il 2007-2017, definite sulla base della codifica diagnostica (codici ICD-9-CM).

Analisi dei dati

Allo scopo di calcolare il trend di prevalenza d'uso di fentanil TTS nel periodo di studio (2007-2017), per ogni anno dello studio il numero di pazienti con almeno una prescrizione di fentanil TTS nell'anno, sia esso un nuovo utilizzatore o meno, è stato diviso: 1) per il numero di pazienti in carico alla Medicina Generale nel medesimo anno e attivi al 31 dicembre del medesimo anno (Coorte A); 2) per il numero di pazienti con almeno una prescrizione di farmaci oppioidi prescritti per la medesima indicazione (stesso codice ICD-9-CM) del fentanil TTS nel medesimo anno e attivi al 31 dicembre del medesimo anno (Coorte B).

Allo stesso modo, per calcolare il trend di incidenza d'uso di fentanil TTS tra il 2007 e il 2017, il numero di nuovi utilizzatori di fentanil TTS (prima prescrizione nell'anno e privi di prescrizioni per lo stesso farmaco nell'anno precedente) per ogni anno di osservazione, è stato diviso: 1) per il numero di pazienti in carico alla Medicina Generale nel medesimo anno e attivi all'inizio dell'anno (Coorte A); 2) per il numero di pazienti con almeno una prescrizione di farmaci oppioidi prescritti per la medesima indicazione (stesso codice ICD-9-CM) del

fentanil TTS nel medesimo anno e attivi all'inizio dell'anno (Coorte B).

Ogni analisi è stata quindi stratificata per sesso (per tutti gli anni) e anche per sesso e fasce d'età decennali in riferimento all'ultimo anno in analisi.

Risultati

I risultati descritti in questo articolo riportano la valutazione sui trend di prevalenza e incidenza d'uso di fentanil TTS calcolati rispetto a tutta la popolazione in carico alla Medicina Generale relativamente al periodo di studio compreso tra il 2007 e il 2017. La Figura 1 riporta un incremento nel numero di pazienti trattati almeno una volta con

fentanil TTS. In particolare, si osserva una prevalenza dello 0,015% nel 2007 con un incremento progressivo nel corso dei 10 anni di studio, fino a raggiungere il 2017 con una prevalenza d'uso nettamente più elevata (0,52%).

Stratificando l'analisi per genere si osserva come, per tutti gli anni di studio, i pazienti di sesso femminile ricevano con frequenza maggiore le prescrizioni di fentanil TTS con, a partire dal 2010, percentuali circa doppie rispetto ai soggetti di sesso maschile. Le stime di prevalenza d'uso mostrano inoltre un incremento progressivo all'aumentare dell'età per ogni anno dello studio, con percentuali maggiori a partire dai 65 anni e un massimo (considerando l'anno 2017) pari

FIGURA 1.

Prevalenza d'uso (%) di fentanil TTS per genere - anni 2007-2017.

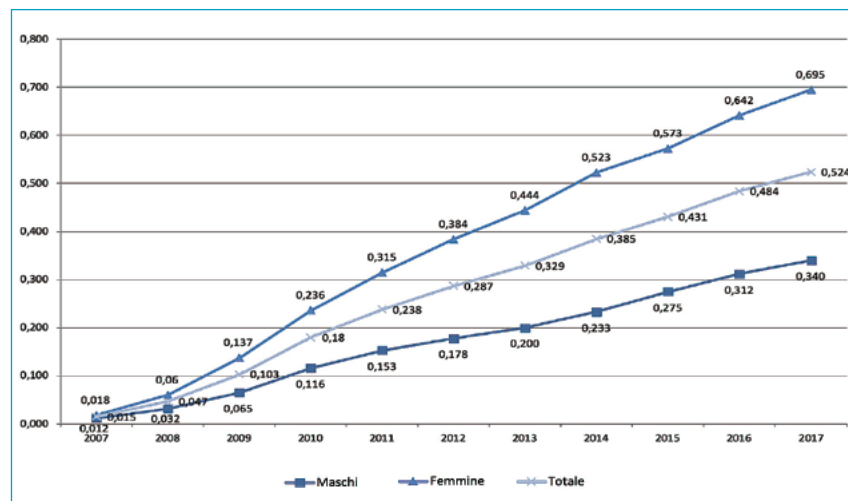


TABELLA I.

Prevalenza d'uso di fentanil TTS per genere e classi d'età anno 2017.

	Classe d'età	Maschi		Femmine		Totale	
		N	%	N	%	N	%
Anno 2017	15-24	6	0,012	4	0,009	10	0,011
	25-34	10	0,015	12	0,018	22	0,017
	35-44	71	0,089	43	0,053	114	0,071
	45-54	133	0,143	203	0,208	336	0,176
	55-64	266	0,333	401	0,481	667	0,409
	65-74	427	0,654	666	0,949	1.093	0,807
	75-84	483	1,119	1.281	2,25	1764	1,762
	≥ 85	274	1,844	1.061	3,612	1.335	3,018
Totale		1.670	0,34	3.671	0,695	5.341	0,524

al 3,02% nei pazienti con età superiore o uguale a 85 anni (Tab. I).

Per quanto riguarda l'analisi sul trend di incidenza d'uso di fentanil TTS si osserva un incremento importante nel numero di nuovi utilizzatori a partire dal 2007 (0,02%) fino al 2011 (0,14%; Fig. 2). Invece, considerando le stime a partire dal 2012, si osservano dei valori di incidenza d'uso costanti nel corso dei restanti anni, con un valore al 2017 dello 0,14%. Come per l'analisi sulla prevalenza d'uso, i pazienti di sesso femminile risultano maggiormente trattati con fentanil TTS rispetto a quelli di sesso maschile, con un valore al 2017 pari a 0,15%. In linea con i risultati precedenti, l'utilizzo incidente di fentanil TTS aumenta con l'età. In particolare, i valori più elevati si riscontravano a partire dai 65 anni di età, con un picco nei pazienti ultra ottantacinquenni (0,67%).

In Tabella II sono riportati i numeri assoluti e le proporzioni relative delle prescrizioni di fentanil TTS e altri oppiacei in base alle specifiche indicazioni d'uso riportate dai MMG nell'anno 2017. A seguito della classificazione condotta su basi cliniche, la maggior parte delle prescrizioni di fentanil TTS, il 16,8% di tutti gli oppiacei prescritti per la medesima indicazione viene prescritto per il dolore neoplastico, seguito, come numero di prescrizioni, dalla lombalgia e dal dolore osteomioarticolare, che costituiscono rispettivamente il 3,6 e il 4,7%. Il dolore post-traumatico e il neuropatico coprono anch'essi dei valori proporzionali piuttosto elevati (rispettivamente 9 e 7,4%). All'interno della categoria "altro" sono state inserite tutte quelle indicazioni la cui componente algica non è classicamente intesa come predominante (ad es. cistite, ulcere cutanee) o comunque viene riportata come condizione eziologicamente non specifica (ad es. dolore toracico, addominale) o si riferisce a patologie rare (ad es. SLA).

Nelle Figure 3 e 4 sono riportati i trend annuali di utilizzo di fentanil TTS, in termini di tassi di prevalenza, rispetto all'intera classe degli oppiacei in riferimento rispettivamente al dolore correlato a patologia neoplastica e all'osteoartrite. L'andamento dell'impiego di fentanil TTS nel dolore neoplastico è quello maggiormente consistente come illustrato in Figura 3 anche con valori di crescita proporzionali più elevati passando dal 3% (2007) al 18,3% (2017).

FIGURA 2.

Incidenza d'uso (%) di fentanil TTS per genere - anni 2007-2017.

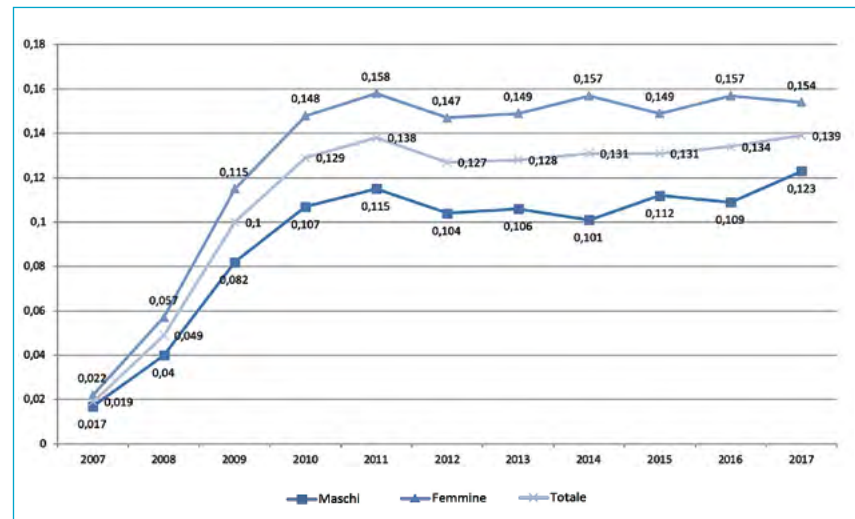


TABELLA II.

Indicazioni per le prescrizioni di fentanil TTS e altri oppiacei.

Indicazione al trattamento	Prescrizioni fentanil TTS	Prescrizioni complessive di oppiacei	% relativa di fentanil TTS sugli oppiacei
Dolore neoplastico	2.547	15.175	16,78
Lombalgia	2.279	63.770	3,57
Dolore osteomioarticolare	1.546	32.960	4,69
Artrosi	1.417	31.574	4,49
Dolore post-traumatico	846	9.379	9,02
Dolore neuropatico	382	5.185	7,37
Fibromialgia	83	1.944	4,27
Altro	1.311	14.280	9,18

È l'unica indicazione a mostrare valori più elevati nel sesso maschile rispetto al sesso femminile. Difatti, tutte le altre indicazioni presentano valori nettamente superiori nel sesso femminile rispetto al sesso maschile. Come illustrato in Figura 4 l'impiego di fentanil TTS nell'artrosi presenta un andamento decrescente, in particolare tra il 2011 e il 2017 (3,2 vs 2,4%).

Discussione e conclusioni

Come dimostrato dall'analisi la prevalenza dell'utilizzo di fentanil TTS nel periodo considerato è in progressivo aumento; per quanto riguarda l'analisi sul trend di inci-

denza si osserva un incremento nel numero di nuovi utilizzatori a partire dal 2007 fino al 2011 mentre si osserva dal 2012 un tasso di incidenza d'uso costante nel corso dei restanti anni. I pazienti di sesso femminile risultano maggiormente trattati con fentanil TTS rispetto a quelli di sesso maschile. Lo studio mostra inoltre come l'impiego del farmaco sia più frequente nella popolazione con età superiore a 65 anni.

In Italia le formulazioni transdermiche di fentanil hanno come indicazioni in scheda tecnica il trattamento del dolore cronico severo che richiede somministrazione continua a lungo termine di oppioidi. La scelta del dosaggio iniziale del farmaco deve

essere personalizzata in base alle condizioni cliniche del paziente e deve basarsi sull'uso corrente di oppioidi da parte del paziente attraverso il processo che viene definito di titolazione del farmaco; in particolare è raccomandato l'utilizzo di fentanil TTS in pazienti che hanno sviluppato tolleranza agli oppiacei individuando il dosaggio attraverso l'impiego delle tabelle di equianalgesia, mentre nei pazienti naïve agli oppiacei la via di somministrazione transdermica come prima opzione è sconsigliata. Qualora l'unica opzione di trattamento sia la formulazione fentanil TTS viene raccomandato l'impiego del dosaggio più basso disponibile, ossia di 12 mcg/h. I cerotti disponibili sono progettati per rilasciare circa 12, 25, 50, 75, 100 mcg/ora di fentanil nella circolazione sistemica e devono essere sostituiti ogni 72 ore.

Il processo di titolazione di un farmaco oppiaceo in un paziente naïve prevede come primo passaggio quello di ricercare la giusta dose giornaliera di oppiaceo; il processo di titolazione può essere iniziato con farmaci a pronto rilascio o a lento rilascio somministrati a dosi fisse più una dose di salvataggio da somministrare al paziente se ha dolore e che corrisponde a un sesto della dose giornaliera del farmaco scelto. Nei primi giorni di trattamento è possibile pertanto calcolare la dose totale giornaliera assunta dal paziente (dosi fisse giornaliere più dosi salvataggio assunte se dolore superiore a 6 della *Numeric Rating Scale*, NRS) per raggiungere il controllo del dolore. Solo una volta individuata la dose giornaliera di oppiacei si può scegliere la via di somministrazione transdermica in base alle condizioni cliniche del paziente e alle preferenze dello stesso.

Uno dei possibili processi di titolazione di farmaci oppiacei del terzo gradino è quello di iniziare con morfina solfato a rilascio prolungato 10 mg una compressa al mattino e una alla sera a dosi fisse e comunicare al paziente che può assumere 5 mg di morfina a pronto rilascio in gocce (5 mg corrispondono a 4 gocce) se il dolore è superiore a 6 alla NRS. Rivalutando il paziente dopo quarantotto ore e istruendo il paziente ed eventualmente il caregiver alla compilazione di un diario del dolore dove vengono riportati i valori di NRS della giornata e l'eventuale utilizzo delle dosi salvataggio è

FIGURA 3.

Prevalenza d'uso (%) di fentanil TTS negli anni 2007 2017 - dolore correlato a patologia neoplastica.

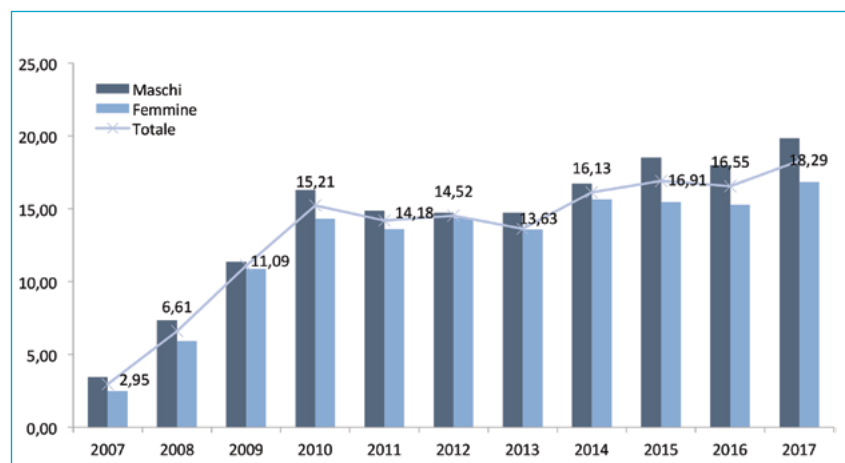
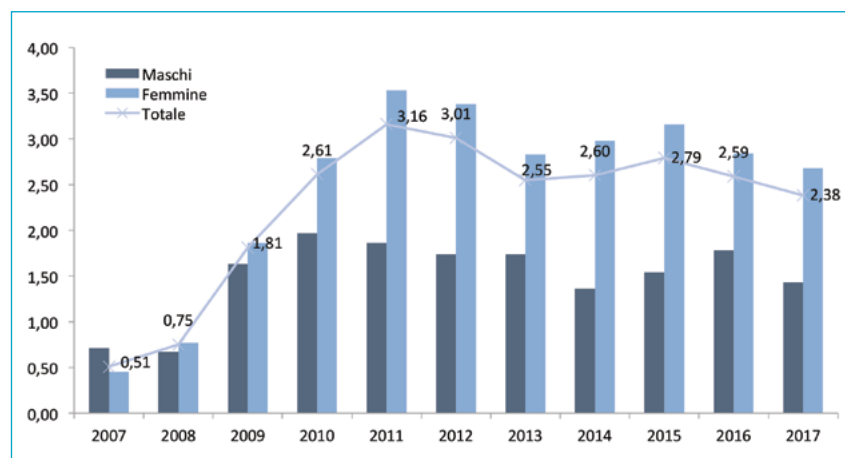


FIGURA 4.

Prevalenza d'uso (%) di fentanil TTS negli anni 2007 2017 - dolore correlato a osteoartrite.



possibile calcolare il fabbisogno giornaliero di oppiaceo. Al termine di tale processo e raggiunto il controllo del dolore qualora si voglia utilizzare come via di somministrazione la formulazione transdermica di fentanil, è possibile convertire il dosaggio giornaliero di morfina in fentanil TTS (bisogna considerare che 12 mcg/ora di fentanil TTS corrispondono a circa 30 mg di morfina solfato orale somministrati nelle 24 ore).

Pertanto, al fine di calcolare la dose iniziale appropriata di fentanil TTS in pazienti che stanno assumendo analgesici oppioidi, il processo per identificare la dose corrispondente prevede i passaggi riportati di seguito:

1. calcolare la dose delle 24 ore (mg/die) dell'oppioide attualmente utilizzato;
2. convertire questa quantità nella dose equianalgesica di morfina orale delle

24 ore utilizzando le tabelle di equianalgesia;

3. ricavare la dose di fentanil TTS corrispondente alla dose equianalgesica calcolata di morfina per le 24 ore.

Nei pazienti in terapia stabile e ben tollerata con oppioidi si può far riferimento alla corrispondenza riportata in Tabella III.

Diverso è invece il processo di rotazione del farmaco oppiaceo che prevede la sostituzione di un farmaco oppioide durante il trattamento antalgico per lo sviluppo di tolleranza, un'analgesia inadeguata nonostante l'incremento del dosaggio o la comparsa di effetti collaterali non controllabili con l'oppioide in uso. Vengono illustrate in Tabella IV le dosi per pazienti adulti che necessitano di *rotazione dell'oppioide o che sono clinicamente meno stabili*.

Il paziente in trattamento con fentanil TTS deve essere rivalutato nel tempo monitorando l'efficacia della terapia, misurando le diverse dimensioni del dolore (punteggio NRS, tollerabilità e impatto a svolgere le attività quotidiane) oltre all'eventuale comparsa di effetti collaterali.

L'impiego di fentanil TTS nel dolore neoplastico è quello maggiormente consistente come illustrato in Tabella II ed è l'unica indicazione a mostrare valori più elevati nel sesso maschile rispetto al sesso femminile; come è stato sottolineato nel paragrafo precedente, nel processo di titolazione del farmaco anche le preferenze del paziente sono da considerarsi per la scelta della modalità di somministrare il farmaco. La somministrazione transdermica del farmaco presenta alcuni vantaggi che vengono riportati di seguito:

- può fornire un'alternativa non invasiva ai pazienti che non vogliono e non possono

assumere farmaci per via orale e/o parenterale;

- il rilascio controllato del farmaco consente di avere profili farmacocinetici del farmaco più uniformi e regolari con meno picchi plasmatici;
- può migliorare la compliance del paziente riducendo la frequenza di somministrazione;
- viene evitato il primo passaggio epatico, migliorando così la biodisponibilità del farmaco.

I possibili svantaggi di una terapia con oppiacei transdermici sono in particolare relativi all'utilizzo del dispositivo stesso e pertanto l'adesione del cerotto può variare con la tipologia di cerotto e le condizioni della pelle (comparsa di febbre, edemi diffusi, anasarca) e dell'ambiente esterno, oltre alla possibilità che si sviluppino nel paziente irritazioni e ipersensibilità locali in seguito all'applicazione del dispositivo. È importante ricordare come il massimo effetto analgesico di fentanil TTS non venga raggiunto prima di 24 ore dall'applicazione del cerotto, in quanto la concentrazione plasmatica di fentanil aumenta gradualmente nelle 24 ore successive alla prima applicazione del cerotto stesso; nel passaggio dalla terapia orale alla formulazione patch è pertanto raccomandato ridurre gradualmente fino a sospendere la terapia analgesica precedente sino a quando viene raggiunta l'efficacia analgesica con fentanil TTS.

Come Società Scientifica promuoviamo la scelta appropriata della terapia coerente con il tipo di dolore, che può essere tipizzato nel paziente in:

- *dolore nocicettivo infiammatorio*, caratterizzato da abbassamento della soglia del nocicettore e conseguente rilevazione di allodinia primaria;
- *dolore nocicettivo meccanico strutturale a soglia normale*, in cui l'alterazione strutturale del tessuto danneggiato espone il nocicettore a uno stimolo sovra soglia in assenza di allodinia primaria (come nel caso dell'osteoartrosi non in fase infiammatoria in cui il nocicettore osseo è esposto a uno stimolo sovra soglia per l'alterazione strutturale della cartilagine articolare);
- *dolore neuropatico*, caratterizzato da lesione della fibra nocicettiva e rilevazione di deficit del sistema somato sensoriale;

- *mixed pain*, in cui lo stimolo algico è di tipo infiammatorio a carico di una fibra nervosa che non presenta ancora lesione del sistema somato sensoriale. È il caso ad esempio delle radicolopatie in cui sono presenti sintomi positivi (ad es. parestesie, disestesie) in un territorio compatibile con l'irradiazione di un nervo, ma non sono ancora presenti segni rilevabili di deficit del sistema somato sensoriale.

Nel caso specifico del dolore meccanico strutturale correlato ad artrosi viene promosso l'utilizzo di paracetamolo o oppiacei deboli (anche in combinazione) a pronto rilascio per il controllo del dolore in prima battuta; dal punto di vista patogenetico il dolore è infatti caratterizzato dalla stimolazione dei recettori subcondrali esposti a uno stimolo meccanico poiché non più protetti dalla cartilagine articolare (tessuto privo di terminazioni dei nocicettori). Tale dolore pertanto non è caratterizzato da flogosi tissutale e conseguente sensibilizzazione del nocicettore, ma da un'alterata meccanica articolare che determina l'esposizione dei nocicettori allo stimolo algico. Possono tuttavia presentarsi nel paziente episodi di riacutizzazione correlati a flogosi tissutale (*flares*) che determinano un peggioramento della sintomatologia caratterizzata da dolore a riposo e peggioramento del dolore al carico articolare; in questi casi al dolore nocicettivo meccanico strutturale si associa il dolore nocicettivo di tipo infiammatorio che determina una sensibilizzazione del recettore periferico con diminuzione della soglia. In un progetto di Audit condotto nel setting della Medicina Generale la prevalenza di dolore meccanico strutturale nei pazienti in cui è stato tipizzato il dolore è risultata del 33,48%¹⁶; nel progetto è emerso come le caratteristiche del dolore e la tipizzazione dello stesso siano di fondamentale importanza per l'impostazione di una corretta terapia del dolore correlato ad osteoartrosi. L'analisi dimostra che per quanto riguarda i pazienti affetti da artrosi in cui viene utilizzato un farmaco oppiaceo nel 4,5% dei casi è scelta come opzione terapeutica il fentanil transdermico; relativamente a questo dato bisogna considerare che tale scelta dovrebbe basarsi sui criteri di personalizzazione della terapia e considerare che l'utilizzo di fentanil TTS è indica-

TABELLA III.

Tabella di conversione morfina orale nelle 24 ore (mg/die)/fentanil TTS (mcg/h) in pazienti adulti in terapia stabile e ben tollerata con oppioidi.

Dose orale di morfina nelle 24 ore (mg/die)	Fentanil TTS (mcg/h)
≤ 44	12
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100

TABELLA IV.

Tabella di conversione morfina orale nelle 24 ore (mg/die)/fentanil TTS (mcg/h) in pazienti adulti che necessitano di rotazione dell'oppioide o che sono clinicamente meno stabili.

Dose orale di morfina nelle 24 ore (mg/die)	Fentanil TTS (mcg/h)
< 90	12
90-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100

to nel trattamento del dolore cronico severo (NRS > 6), che la dose appropriata iniziale deve basarsi sull'uso corrente di oppioidi da parte del paziente e che questo utilizzo è raccomandato in pazienti che hanno dimostrato tolleranza agli oppioidi. Come abbiamo visto, la formulazione patch presenta dei vantaggi anche relativamente alla facilità di somministrazione in particolare nella popolazione pluripatologica e con concomitante utilizzo di farmaci orali in cui la riduzione delle prese giornaliere può aumentare l'aderenza complessiva della terapia assunta dal paziente.

L'impiego di oppiacei forti nella terapia della lombalgia cronica non specifica è dibattuto nelle diverse linee guida disponibili e in alcune linee guida viene raccomandato di non prescrivere oppiacei per questo trattamento (raccomandazioni basate su evidenze di qualità da moderata a molto bassa da trial randomizzati controllati)¹⁷. Come sottolineato in precedenza, a una diagnosi eziologica dovrebbero corrispondere una diagnosi sul tipo di dolore e una scelta terapeutica coerente con lo stesso; utilizzando come criterio guida per la scelta terapeutica il tipo di dolore del paziente affetto da lombalgia cronica, l'impiego di oppiacei forti può essere considerato come possibile opzione terapeutica a seconda di criteri specifici. Come riportato in recenti articoli in letteratura è pertanto necessaria una implementazione delle linee guida al fine di migliorare il percorso e il conseguente trattamento dei pazienti affetti da lombalgia cronica¹⁸.

Bisogna invece considerare come nel dolore neuropatico vengano ritenuti farmaci di prima linea per il trattamento dello stesso gli antidepressivi triciclici (in particolare l'amitriptilina), gli inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (duloxetina) e i ligandi alfa-2-delta dei canali di calcio (gabapentin e pregabalin)¹⁹. Il percorso del paziente affetto da dolore neuropatico e l'eventuale utilizzo di oppiacei forti per il suo trattamento devono essere condivisi con il

centro di terapia del dolore di riferimento attraverso una gestione multidisciplinare e integrata.

L'analisi e le considerazioni di questo documento mostrano come la formulazione transdermica di fentanil rappresenti un'importante possibilità terapeutica nel controllo del dolore nel setting della Medicina Generale sia nel dolore correlato a patologia neoplastica che nel dolore osteomioarticolare. L'impiego di tale farmaco deve tenere in considerazione le caratteristiche del paziente, il tipo di dolore, la sua intensità e la dose appropriata iniziale deve basarsi sull'uso corrente di oppioidi da parte del paziente.

Conflitto di interessi

Alberto Magni ha ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento con Angelini, Abiogen, AlfaSigma, Grunenthal, Ibsa, Pfizer, Zambon.

Francesco Lapi ha ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento con IBSA, Bayer, AlfaSigma e Angelini.

Ettore Marconi ha ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento con IBSA, Bayer, AlfaSigma e Angelini.

Bibliografia

- 1 Suzuki J, El-Haddad S. *A review: fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls*. Drug Alcohol Depend 2017;171:107-16.
- 2 Schug SA, Ting S. *Fentanyl formulations in the management of pain: an update*. Drugs 2017;77:747-63.
- 3 *Il dolore cronico in Medicina Generale*. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1257_allegato.pdf.
- 4 AIOM. *Linee guida terapia del dolore in oncologia*. www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018_LG_AIOM_Dolore.pdf (2016).
- 5 European Medicines Agency, EMA. *Riassunto delle caratteristiche del prodotto fentanil transdermico*. www.ema.europa.eu/en/documents/referral/durogesic-article-30-referral-annex-iii_it.pdf.
- 6 Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, et al. *Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part*

1: general population. Can Fam Physician 2011;57:1257-66, e407-18.

- 7 *Comments on the reported statistics on narcotic drugs*. www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2017/7_Part_2_comments_E.pdf.
- 8 Gisev N, Larance B, Cama E, et al. *A nationwide study of the extent and factors associated with fentanyl use in Australia*. Res Soc Adm Pharm 2018;14:303-8.
- 9 Garbe E, Jobski K, Schmid U. *Utilisation of transdermal fentanyl in Germany from 2004 to 2006*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012;21:191-8.
- 10 Tournibize J, Gibaja V, Muszczak A, et al. *Are physicians safely prescribing opioids for chronic noncancer pain? A systematic review of current evidence*. Pain Pract 2016;16:370-83.
- 11 Currow DC, Phillips J, Clark K. *Using opioids in general practice for chronic non-cancer pain: an overview of current evidence*. Med J Aust 2016;204:305-9.
- 12 Friesen KJ, Woelk C, Bugden S. *Safety of fentanyl initiation according to past opioid exposure among patients newly prescribed fentanyl patches*. CMAJ 2016;188:648-53.
- 13 Breekveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJA, Herings RMC. *Utilisation pattern of fentanyl transdermal system in The Netherlands*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2005;14:129-34.
- 14 Pimentel CB, Gurwitz JH, Tjia J, et al. *New initiation of long-acting opioids in long-stay nursing home residents*. J Am Geriatr Soc 2016; 64:1772-8.
- 15 Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, et al. *Assessing medication adherence: options to consider*. Int J Clin Pharm 2014;36:55-69.
- 16 Magni A, Ventriglia G, Lora Aprile P. *Progetto TESEO*. SIMG 2014;(5):8-13.
- 17 Cartabellotta A, Salvioli S. *Linee guida per la valutazione e il trattamento di lombalgia e sciatalgia*. Evidence 2017;9(4).
- 18 Schreijenberg M, Koes BW, Lin CC. *Guideline recommendations on the pharmacological management of non-specific low back pain in primary care - is there a need to change?* Expert Rev Clin Pharmacol 2019;12:145-57. doi: 10.1080/17512433.2019.1565992.
- 19 Cruccu G, Truini A. *A review of neuropathic pain: from guidelines to clinical practice*. Pain Ther 2017;6(Suppl 1):S35-42.