

Spett. AIFA  
Agenzia Italiana del Farmaco

OGGETTO: Prescrivibilità e uso del protossido di azoto (Determina AIFA n. 1133 del 2 dicembre 2013)

Con la presente i sottoscritti, Presidenti Nazionali della SIMEU (Società Italiana di Medicina di Emergenza Urgenza), della SIMEUP (Società Italiana di Medicina di Emergenza Urgenza Pediatrica), dell'AcEMC (Academy of Emergency Medicine and Care), del SIS 118 (Società Italiana Sistema 118), e dell'IRC (Italian Resuscitation Council), avendo preso atto della determina AIFA di cui in oggetto, che limita la prescrivibilità del protossido di azoto agli specialisti in Anestesia-Rianimazione e Odontoiatria e ai laureati in Odontoiatria, inoltrano le seguenti osservazioni:

- l'uso del protossido di azoto è diffuso in Italia e in molti paesi del mondo per il rapporto ottimale costo/efficacia/rischio nell'ottenimento di una analgesedazione lieve o moderata;
- gli eventi avversi maggiori associati all'uso del protossido di azoto miscelato al 50% con ossigeno sono molto rari e comunque gestibili in modo ottimale nei contesti di emergenza e urgenza territoriale e ospedaliera che vedono impegnati medici adeguatamente formati;
- la prescrizione, come anche la responsabilità dell'impiego, è in carico nei diversi paesi non solo ai medici, senza limitazioni di specialità nella maggioranza dei casi, ma anche al personale infermieristico e in alcuni contesti particolari anche a personale laico;
- la letteratura scientifica supporta in modo inequivocabile le prassi descritte;
- la limitazione della prescrivibilità del protossido di azoto in Italia ai soli specialisti in Anestesia-Rianimazione e in Odontoiatria e ai laureati in Odontoiatria priverebbe milioni di pazienti adulti e pediatrici di una preziosa modalità per la sedazione procedurale.

I sottoscritti allegano una relazione tecnica sull'argomento, redatta dal Dott. Fabio De Iaco, esperto riconosciuto in ambito nazionale e internazionale sul tema e responsabile della formazione SAU (Sedazione e Analgesia in Urgenza) per la SIMEU, e chiedono una tempestiva revisione delle indicazioni sulla prescrivibilità del protossido di azoto, da estendere almeno anche ai medici di emergenza territoriale 118 e ai medici e ai pediatri di Pronto Soccorso.

In attesa di un rapido riscontro, considerato l'interesse prioritario dei pazienti, si porgono distinti saluti.


Torino, 20 giugno 2014



Gian Alfonso Cibinel  
Presidente Nazionale SIMEU



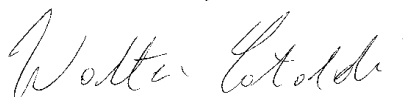
Antonio Urbino  
Presidente Nazionale SIMEUP



Massimo Pesenti Compagnoni  
Presidente Nazionale AcEMC



Francesco Bermano  
Presidente Nazionale SIS 118



Walter Cataldi  
Presidente Nazionale IRC

# IMPIEGO DEL PROTOSSIDO DI AZOTO IN EMERGENZA E URGENZA

## RELAZIONE TECNICA

a cura del Dott. Fabio De Iaco

La storia del protossido d'azoto come gas anestetico risale a più di duecento anni fa e la letteratura al riguardo è ricca. Gli eventi avversi in anestesia con protossido d'azoto sono sempre stati correlati a percentuali di somministrazione di gas assolutamente elevate (superiori al 70%).

L'ingresso nella pratica clinica di preparazioni di protossido d'azoto premiscelate al 50% con ossigeno (Miscela Equimolare di Ossigeno e Protossido d'Azoto, da qui definita MEOPA) ha decisamente cambiato la prospettiva del suo impiego, determinando una radicale variazione delle indicazioni (non più impiego in anestesia generale, ma in analgosedazione o sedazione procedurale), delle modalità di somministrazione (non più riservata a Specialisti in Anestesia e Rianimazione) e degli ambienti in cui è possibile utilizzare il farmaco (non più limitati a Sala Operatoria o ambulatori specificamente attrezzati).

La particolare formulazione della MEOPA di fatto esclude la possibilità di una somministrazione in eccesso di protossido d'azoto, tale da determinare un'ipossia sia durante la somministrazione sia al termine della stessa (ipossia da diffusione). È inoltre dimostrato che un livello di sedazione definibile come "profondo" non è ottenibile attraverso la somministrazione di quote di protossido pari a quelle somministrabili con le bombole premiscelate.

Su queste basi la MEOPA è divenuta a livello internazionale un presidio di competenza di ambiti specialistici esterni all'Anestesiologia: in particolare il suo impiego si è esteso agli ambulatori di Odontoiatria, alle strutture di Pediatria, di Chirurgia Ambulatoriale, di Medicina Palliativa, di Medicina d'Emergenza Urgenza (intesa sia come Pronto Soccorso sia come Emergenza Territoriale).

La storia dell'applicazione della MEOPA in ambito extra-anestesiologico nasce in Francia. Nel marzo 1998 la Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé deliberò una licenza nazionale provvisoria per l'impiego della MEOPA, estendendone la disponibilità a personale sanitario non medico (infermieri) all'uopo adeguatamente formati. Il registro delle procedure effettuate con tale licenza provvisoria (proveniente da 46 centri, limitatamente ai pazienti di età inferiore a 19 anni) ha rilevato l'ampio spettro di indicazioni alla sedoanalgesia con MEOPA, con un totale di 7511 procedure distinte come segue:

2095	Procedure di Pronto Soccorso (sutura di ferite, riduzione di fratture, posizionamento di apparecchi gessati, drenaggio di ascessi)
1559	Punture lombari
1315	Medicazioni dolorose (in particolare ustioni)
976	Prelievi di midollo osseo
471	Broncoscopie con apparecchio flessibile
275	Gastroscopie
264	Punture venose
556	Altre procedure (biopsie renali o epatiche, cateterismi vescicali, posizionamenti di sondino nasogastrico)

Eventi avversi maggiori (intesi come desaturazione, ostruzione delle vie aeree, apnea, bradicardia, sedazione profonda, persistenza della sedazione per più di 5 minuti dal termine

della somministrazione) sono stati registrati in 25 casi (0,33%), nessuno dei quali con sequele permanenti. Gli infermieri venivano abilitati all'impiego della MEOPA dopo due sessioni formative, una teorica (farmacologia e strumentazione) ed una pratica (1).

Dall'esperienza descritta è emerso l'ampio spettro di indicazioni alla sedoanalgesia con MEOPA e l'ottimale profilo di sicurezza, anche nelle mani di personale non medico.

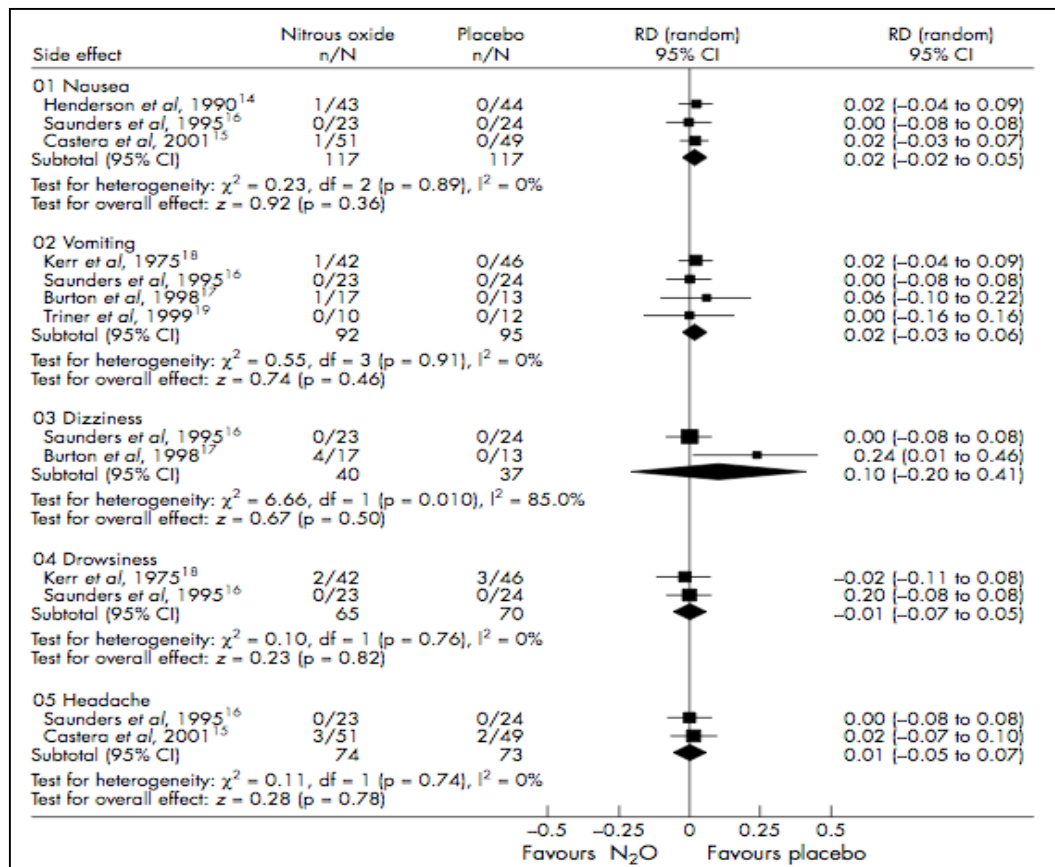
Di seguito vengono riassunti i risultati delle principali esperienze riportate in letteratura (compresa quella sopra citata):

Autori	Paese	N. pazienti	Ratio N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub>	% eventi avversi maggiori
Onody et al (2)	Francia	35828	50:50	0,08
Annaquin et al (3)	Francia	1019	50:50	0
Zier & Liu (4)	USA	7802	fino a 70:30	0,14
Babl et al (5)	Australia	762	fino a 70:30	0,3
Gall et al (1)	Francia	7511	50:50	0,33
Hennequin et al (6)	Francia	1205	50:50	0

È da sottolineare che non esistono attualmente segnalazioni di decessi conseguenti a eventi avversi da somministrazione di MEOPA.

Come riportato da vari Autori, la prevalenza globale di eventi avversi di significato clinico correlati a somministrazione di MEOPA è pari a 1/1000, includendo gli eventi non direttamente conseguenti alla somministrazione ma correlati ad altri fattori di rischio quali la qualità della sorveglianza e del monitoraggio, la concomitante somministrazione di altri farmaci depressori del sistema nervoso centrale, le condizioni mediche di base dei pazienti (7).

Una review condotta sugli studi pubblicati sull'impiego ambulatoriale della MEOPA su pazienti adulti riporta la totale assenza di eventi avversi quali ipotensione o desaturazione e solo una bassa percentuale di eventi minori quali nausea, vomito, vertigine, cefalea:



La stessa review giunge a concludere che il profilo di sicurezza della MEOPA è tale da suggerire che *“tale agente potrebbe essere usato con sicurezza da personale laico adeguatamente formato nel setting pre-ospedaliero”* (8).

Nel 2009 le raccomandazioni di buona pratica clinica rispetto al trattamento del dolore acuto e cronico nel bambino pubblicate dalla Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé hanno concluso, tra l'altro:

- La MEOPA è il prodotto di riferimento per le procedure dolorose nel bambino (grado A)
- Le principali indicazioni per la MEOPA sono:
  - o Procedure che comportano soluzioni di continuo della cute, punture venose, punture lombari, mielogrammi, iniezioni intra-articolari, cateterismo vescicale, cure dentarie, medicazioni di ustioni (grado A)
  - o Posizionamento di sonde gastriche, endoscopie bronchiali e digestive, biopsie renali, epatiche, muscolari (grado B)
- La somministrazione dovrebbe essere condotta in locali adeguati, da personale medico o paramedico adeguatamente formato (9).

Dalle conclusioni sopra riportate emerge evidente il ruolo cardinale che la MEOPA è in grado di giocare nell'ambito delle procedure tipiche dei Dipartimenti d'Emergenza, sia sul paziente pediatrico sia sul paziente adulto.

Quanto sino ad ora riportato è il risultato dell'analisi della letteratura internazionale sulla MEOPA, con particolare riferimento al suo profilo di sicurezza ed alla tipologia del personale autorizzato alla somministrazione. Non è un caso che la massima parte degli studi provengano da Paesi nei quali l'emergenza extra-ospedaliera è spesso gestita da personale non medico (Francia, Stati Uniti, Australia). Appare evidente che, indipendentemente dall'eccellente profilo di sicurezza, eventuali obiezioni riguardanti la gestione dell'ipotetico evento avverso maggiore non hanno ragione d'essere in un contesto quale quello della Medicina d'Emergenza Urgenza, in cui l'efficace gestione delle vie aeree costituisce competenza fondamentale.

La MEOPA, solo recentemente disponibile per i Dipartimenti d'Emergenza italiani, ha già ampiamente dimostrato un ruolo di “facilitazione” nella gestione di procedure dolorose quali, ad esempio, suture di ferite, medicazioni di ustioni, esecuzione di procedure ortopediche “minori”, diminuendo sensibilmente l'impiego di farmaci analgesici e sedativi nonché i tempi di gestione di tali procedure.

Nel contesto organizzativo del Dipartimento d'Emergenza il suo impiego è in fase di espansione, corrispondendo ad esigenze cliniche di adeguate analgesia e sedazione nonché ad esigenze organizzative correlate a rapidità, sicurezza e numero di operatori necessari alla gestione del paziente con dolore acuto e/o da procedura.

## Bibliografia

- 1) Gall O, Annequin D, Benoit G, et al. Adverse events of premixed nitrous oxide and oxygen for procedural sedation in children. *Lancet* 2001, 358, 1514.
- 2) Onody P, Gil P, Hennequin M. Safety of inhalation of a 50% nitrous oxide/oxygen premix: a prospective survey of 35828 administrations. *Drug Saf* 2006, 29, 633.
- 3) Annaquin D, Carbajal R, Chauvin P et al. Fixed 50% nitrous oxide oxygen mixture for painful procedures: a French survey. *Pediatrics* 2000, 105, E47.
- 4) Zier JL, Liu M. Safety of high-concentration nitrous oxide by nasal mask for pediatric procedural sedation: experience with 7802 cases. *Pediatr Emerg Care* 2011, 27, 1107.
- 5) Babl FE, Oakley E, Seaman C et al. High-concentrations nitrous oxide for procedural sedation in children: adverse events and depth of sedation. *Pediatrics* 2008, 121, e528.
- 6) Hennequin M, Maniere MC, Albecker-Grappe S et al. A prospective multicentric trial for effectiveness and tolerance of N2O/O2 premix used as a sedative drug. *J Clin Psychopharmacol* 2004, 24, 552.
- 7) Collado V, Nicolas E, Faulks D et al. A review of the safety of 50% nitrous oxide/oxygen in conscious sedation. *Expert Opin Drug Saf* 2007, 6, 559.
- 8) Faddy SC, Garlick SR. A systematic review of the safety of analgesia with 50% nitrous oxide: can lay responders use analgesic gases in the prehospital setting? *Emerg Med J* 2005, 22, 901.
- 9) Recommandations de bonne pratique: Prise en charge medicamenteuse de la douleur aigue et chronique chez l'enfant (Partie 1: Prise en charge de la douleur en milieu hospitalier et situations particulieres en ville. Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Juillet 2009. Pag. 54-55.