



**SIAARTI**

PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER

**LINEE GUIDA**

# LINEE GUIDA SUL BUON USO DEI FARMACI OPIACEI NELLA TERAPIA DEL DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO DELL'ADULTO

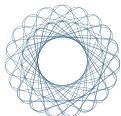
Versione 1 – del 21/11/2024

**Società scientifiche coinvolte**





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida**  
**Roma, 22 novembre 2024**



# INDICE

**04 PANEL DI ESPERT**

**06 TABELLA INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA**

**10 INTRODUZIONE**

**11 METODOLOGIA**

Composizione del panel

Popolazione target della linea guida

Utilizzatore target della linea guida

Interazione del panel e processi decisionali

Revisione sistematica

Revisione esterna

**14 STATEMENT DI BUONA PRATICA CLINICA (GPS)**

1. Nei pazienti adulti affetti da dolore cronico non oncologico (superiore a 3 mesi) che iniziano una terapia con farmaci oppiacei, è più vantaggioso iniziare con formulazioni "short acting" piuttosto che "long acting" sia per ottenere un migliore controllo del dolore sia per ridurre gli effetti collaterali?

2. Nei pazienti adulti affetti da dolore cronico non oncologico in terapia con farmaci oppiacei, è opportuna una valutazione periodica di follow-up correlata alle fasi di titolazione, stabilizzazione del dosaggio e terapia a lungo termine, sia per un ottimale controllo del dolore che per minimizzare gli effetti collaterali critici?

3. Ai fini del miglioramento dell'outcome e quindi di una gestione ottimale del controllo del dolore, nei pazienti affetti da dolore cronico non oncologico in terapia con farmaci oppiacei, la prescrizione di farmaci ad alto dosaggio (sopra i 60mg/die di equivalenti di morfina orale) deve essere impostata da un algologo (pain specialist)?

4. La terapia farmacologica a base di oppiacei aumenta il rischio di addiction nei pazienti adulti affetti da dolore cronico non oncologico?

5. L'applicazione di strategie di controllo mediante "opioid risk tool" limita il rischio di abuso (sovra-utilizzo) nei pazienti con dolore cronico non oncologico in terapia con farmaci oppiacei?

6. Esistono associazioni tra analgesici oppiacei ed altre molecole (i cosiddetti adiuvanti) utilizzate per dolore cronico o polimorfismi genetici che possano determinare effetti avversi potenzialmente letali o gravi (che richiedono assistenza medica e possono causare ospedalizzazione, disabilità)?

7. La terapia di prima linea con PAMORA è più efficace nel trattamento della stipsi rispetto alla terapia tradizionale di prima linea nei pazienti affetti da dolore cronico non oncologico?

8. La vitamina D è efficace nel ridurre l'insorgenza di osteoporosi nei pazienti affetti da dolore cronico non oncologico in terapia a lungo termine (long term) con farmaci oppiacei?

9. Nei pazienti in terapia cronica con oppiacei esistono dei limiti (in mg/die) di posologia di oppiacei che consigliano il ricorso allo specialista algologo ai fini di minimizzare gli effetti collaterali di tali terapie?

10. Quale è l'intervallo di monitoraggio da adottare per il trattamento del dolore con farmaci oppiacei in pazienti che già abusano di sostanze?

11. Eventuali indicazioni da dare ai pazienti/caregivers in terapia con oppiacei per dolore cronico non oncologico possono migliorare l'aderenza terapeutica?

**36      AGGIORNAMENTO, DIFFUSIONE E IMPLEMENTAZIONE**

Applicabilità della linea guida

Impatto economico

**37      CONFLITTI D'INTERESSE**

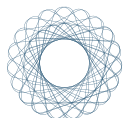
**38      BIBLIOGRAFIA**

**44      ALLEGATO 1 - STRINGHE DI RICERCA E PRISMA FLOW**

**84      ALLEGATO 2- PROCESSO DI SVILUPPO DI UNA DICHIARAZIONE DI BUONA PRATICA**

**85      ALLEGATO 3- VOTAZIONE STATEMENT E RAZIONALI**





## PANEL



### Coordinatori del panel

Franco Marinangeli

Luca Miceli

### Comitato Tecnico Scientifico

Franco Marinangeli

Luca Miceli

Chiara Cadeddu

### Panel di esperti

Francesco Amato

Marco Artico

Rym Bednarova

Cesare Bonezzi

Marco Cascella

Flaminia Coluzzi

Arturo Cuomo

Gabriele Finco

Maria Adele Giamberardino

Pierangelo Lora Aprile

Marcello Giuseppe Maggio

Alberto Magni

Guido Mannaioni

Icro Maremmani

Sebastiano Mercadante

Silvia Natoli

Tiziana Nicoletti

Fausto Salaffi

Piercarlo Sarzi-Puttini

Alessandro Vittori

### Metodologa

Chiara Cadeddu

**Francesco Amato\***, Unità Operativa Complessa Centro Hub Regionale di Terapia del Dolore, Presidio Ospedaliero "Mariano Santo", Cosenza;

**Marco Artico<sup>†</sup>**, Infermiere delle Cure Palliative Domiciliari Azienda ULSS 4 'Veneto Orientale';

**Rym Bednarova\***, SOS Terapia del Dolore Ospedale Latisana ASUFC;

**Cesare Bonezzi\***, IRCCS Pavia, Pavia;

**Chiara Cadeddu<sup>§</sup>**, Erasmus School of Health Policy and Management, Erasmus University Rotterdam (Paesi Bassi);

**Marco Cascella\***, Dipartimento di Medicina. Terapia del Dolore e Cure Palliative. Università degli Studi di Salerno, Salerno;

**Flaminia Coluzzi\***, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, Sapienza Università di Roma;

**Andrea Cortegiani\***, Dipartimento di Discipline di Medicina di Precisione in Area Medica Chirurgica e Critica. Università degli Studi di Palermo. UOC Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva. AOU Policlinico Paolo Giaccone, Palermo;

**Arturo Cuomo\***, Struttura Complessa Anestesia e Rianimazione e Terapia Antalgica, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Napoli;

**Gabriele Finco\*\***, Dipartimento Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari;

**Maria Adele Giamberardino<sup>‡</sup>**, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università G. D'Annunzio di Chieti, Chieti;

**Antonino Giarratano\***, Dipartimento di Discipline di Medicina di Precisione in Area Medica Chirurgica e Critica. Università degli Studi di Palermo. UOC Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva. AOU Policlinico Paolo Giaccone, Palermo;

**Pierangelo Lora Aprile <sup>^</sup>**, ASST GARDA – ATS.;

**Marcello Giuseppe Maggio<sup>§</sup>**, UO Clinica Geriatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma- Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma;

**Alberto Magni<sup>^</sup>**, Medico di Medicina Generale Desenzano del Garda - ASST Garda;

**Guido Mannaioni <sup>¶</sup>**, Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Università degli Studi di Firenze;

**Icro Maremmani<sup>‡</sup>**, Unicamillus, International Medical University in Rome;

**Franco Marinangeli\***, Dipartimento di Medicina Clinica, Salute Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila;

**Sebastiano Mercadante\***, Centro regionale di riferimento di terapia del dolore e cure di supporto/palliative, Dipartimento oncologico La Maddalena, Palermo; SAMOT, cure domiciliari Sicilia; Chair of palliative care, MASSC, Rehabilitation and supportive care, MD Anderson, Houston, Texas;

**Luca Miceli\***, Medicina del Dolore Clinica e sperimentale IRCCS CRO di Aviano, Aviano;

## **Evidence Review Team**

Cosimo Savoia

Salvatore Sardo

Vincenzo Francesco Tripodi

## **Revisori esterni**

Andrea Cortegiani

Antonino Giarratano

Alessia Violini

## **Segreteria tecnico-scientifica**

Cristina Cacciagrano

**Silvia Natoli\***, Dipartimento Di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università di Pavia; IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia;

**Tiziana Nicoletti<sup>o</sup>**, Coordinamento Nazionale Associazioni dei Malati Cronici e rari di Cittadinanzattiva APS;

**Fausto Salaffi<sup>@</sup>**, Centro per la Diagnosi Precoce e la Terapia delle Artriti della Clinica Reumatologica (EAC), Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari dell'Università Politecnica delle Marche e dell'area di "Ricerca Clinica e di Base"

**Piercarlo Sarzi-Puttini<sup>@</sup>**, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; Dipartimento di Reumatologia, IRCCS Galeazzi-Sant'Ambrogio, Milano;

**Alessandro Vittori\***, Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma.

**Salvatore Sardo\***, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari, Cagliari;

**Cosimo Savoia<sup>§</sup>**, Dipartimento di Scienze della vita e sanità pubblica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

**Vincenzo Francesco Tripodi\***, Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva Gaetano Barresi, Università degli Studi di Messina, Messina;

**Alessia Violini\***, Struttura Complessa Cure Palliative e Hospice ASL 1 Liguria

---

\* Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e del dolore; Delegato SIAARTI

+ Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e del dolore; Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

§ Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in geriatria, Delegato SIGG

§ Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione Igiene e Sanità Pubblica

& Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Medicina dello sport. Delegata Società italiana di Medicina interna

^ Laurea in Medicina e Chirurgia; Delegato SIMG

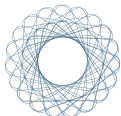
@ Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Reumatologia; Delegato SIR

= Infermiere, Delegato FNOPI

x Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione Psichiatria; Delegato SITD

µ Medico Chirurgo, Specialista in Farmacologia, Dottore di Ricerca in Farmacologia e Tossicologia; Delegato SIF

o Responsabile Coordinamento Nazionale Associazioni dei Malati Cronici e rari di Cittadinanzattiva APS

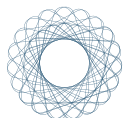


# INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA

PICO	GOOD PRACTICE STATEMENT
<p><b>1. Nei pazienti adulti affetti da dolore cronico non oncologico (superiore a 3 mesi) che iniziano una terapia con farmaci oppiacei, è più vantaggioso iniziare con formulazioni "short acting" piuttosto che "long acting" sia per ottenere un migliore controllo del dolore sia per ridurre gli effetti collaterali?</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Population:</i> pazienti adulti (&gt;18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei;</li><li>• <i>Intervention:</i> inizio della terapia con formulazione "short acting" (a rilascio immediato);</li><li>• <i>Comparator:</i> inizio della terapia con formulazione "long acting" (a rilascio controllato);</li><li>• <i>Outcome:</i> controllo del dolore (riduzione NRS <math>\geq</math> 30%).</li></ul>	<p>1.1 Il panel ritiene che, nei pazienti affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore a 3 mesi) in cui si decide di iniziare una terapia con farmaci oppiacei, una titolazione e con formulazioni "short acting" ai fini di un ottimale controllo del dolore rappresenti una buona pratica clinica. Tuttavia, in considerazione delle esigenze cliniche, è possibile utilizzare formulazioni long-acting o cerotti trans-dermici. In ogni caso, appare sempre opportuno impiegare nella titolazione le formulazioni con il più basso dosaggio disponibile.</p> <p><b><i>Basato su una qualità non valutata delle prove</i></b></p> <p>1.2 Il panel ritiene che, nei pazienti affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore a 3 mesi) in cui si decide di iniziare una terapia con farmaci oppiacei, rappresenti una buona pratica clinica titolare con formulazioni "short acting" ai fini di minimizzare gli effetti collaterali di tali terapie, perché tali formulazioni, in particolare la morfina solfato ed il tramadolo cloridrato (gocce orali), permettono di utilizzare dosi iniziali minimali, individualizzabili sulle necessità del paziente. Tuttavia, in condizioni particolari, il panel ritiene che sia possibile titolare con formulazioni long acting o cerotti trans-dermici. In ogni caso, si ritiene opportuno impiegare sempre nella titolazione le formulazioni con il più basso dosaggio disponibile.</p> <p><b><i>Basato su una qualità non valutata delle prove</i></b></p>
<p><b>2. Nei pazienti adulti affetti da dolore cronico non oncologico in terapia con farmaci oppiacei, è opportuna una valutazione periodica di follow-up correlata alle fasi di titolazione, stabilizzazione del dosaggio e terapia a lungo termine, sia per un ottimale controllo del dolore che per minimizzare gli effetti collaterali critici?</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Population:</i> pazienti adulti (&gt;18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei;</li><li>• <i>Intervention:</i> monitoraggio ambulatoriale mensile del paziente;</li><li>• <i>Comparator:</i> intervallo tra i controlli algologici <math>\geq</math> di 4 settimane;</li><li>• <i>Outcome:</i> eventuale insorgenza di effetti collaterali critici (morte per overdose, addiction e depressione respiratoria).</li></ul>	<p>2.1 Il panel ritiene che, nei pazienti in terapia con farmaci oppiacei per dolore cronico non oncologico, rappresenti una buona pratica clinica prevedere una valutazione periodica di follow up per garantire un controllo ottimale del dolore. In merito alle tempistiche di follow up, si ritiene opportuno suggerire quanto segue:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• nella fase di titolazione dovrebbe essere previsto un monitoraggio ogni otto giorni, anche mediante tele visita;</li><li>• a dosaggio stabilizzato, il monitoraggio può essere calendarizzato in base all'andamento clinico e al recupero dello stato funzionale.</li></ul> <p><b><i>Basato su una qualità non valutata delle prove</i></b></p>

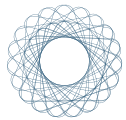
	<p>2.1 Il panel ritiene che, nei pazienti in terapia con farmaci oppiacei per dolore cronico non oncologico, rappresenti buona pratica clinica monitorare periodicamente l'efficacia e gli eventi avversi della terapia. In merito alle tempistiche di follow up, si ritiene opportuno suggerire quanto segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nella fase di titolazione dovrebbe essere previsto un monitoraggio ogni otto giorni, anche mediante tele visita;</li> <li>• a dosaggio stabilizzato, il monitoraggio può essere calendarizzato in base all'andamento clinico e al recupero dello stato funzionale;</li> <li>• per terapie a lungo termine con oppiacei, il monitoraggio degli effetti collaterali deve essere finalizzato anche all'individuazione precoce e alla diagnosi della comparsa di OUD (Opioid Use Disorder) mediante Tool specifico. In assenza di tools validati nella popolazione italiana, si ritiene opportuno l'uso del "Opioid Risk Tool" (ORT), per cui esiste una versione validata in Italiano;</li> <li>• in popolazioni con più di 65 anni, sarebbe opportuno usare cautela nella titolazione, allungandone i tempi e monitorando il paziente almeno una volta al mese per gli effetti collaterali.</li> </ul> <p><b>Basato su una qualità non valutata delle prove</b></p>
<p><b>3. Ai fini del miglioramento dell'outcome e quindi di una gestione ottimale del controllo del dolore, nei pazienti affetti da dolore cronico non oncologico in terapia con farmaci oppiacei, la prescrizione di farmaci ad alto dosaggio (sopra i 60mg/die di equivalenti di morfina orale) deve essere impostata da un algologo (pain specialist)?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Population:</i> pazienti adulti (&gt;18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei;</li> <li>• <i>Intervention:</i> prescrizione di farmaci oppiacei ad alto dosaggio (sopra i 60 mg/die di equivalenti di morfina orale) da parte di medico algologo;</li> <li>• <i>Comparator:</i> assunzione di farmaci ad alto dosaggio (sotto i 60 mg/die di equivalenti di morfina orale) da parte di altra tipologia di medico;</li> <li>• <i>Outcome:</i> controllo del dolore (riduzione NRS <math>\geq</math> 30%).</li> </ul>	<p>3.1 Il panel ritiene che, pur non esistendo un dato certo di letteratura, rappresenti buona pratica clinica un approccio cautelativo nella prescrizione di oppiacei ad alto dosaggio. Occorre infatti un expertise di rilievo nella gestione di pazienti che necessitano di dosaggi alti di oppiacei, così come nella rotazione ed infine nella sospensione. Dosaggi elevati di oppiacei impongono un monitoraggio serrato, volto ad evidenziare la possibile insorgenza di effetti collaterali e/o avverso potenzialmente dannosi.</p> <p><b>Basato su una qualità non valutata delle prove</b></p>
<p><b>4. La terapia farmacologica a base di oppiacei aumenta il rischio di addiction nei pazienti adulti affetti da dolore cronico non oncologico ?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Population:</i> pazienti adulti (&gt;18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore a 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei;</li> <li>• <i>Intervention:</i> assunzione di terapia farmacologica a base di ossicodone;</li> <li>• <i>Comparator:</i> assunzione di terapia farmacologica a base di altri oppiacei;</li> <li>• <i>Outcome:</i> insorgenza di addiction.</li> </ul>	<p>4.1 Il panel ritiene che, pur non essendoci evidenze a supporto di un marcato rischio di addiction nei pazienti in terapia con farmaci oppiacei per dolore cronico non oncologico, non oncologico, rappresenti una buona pratica clinica prevedere un utilizzo consapevole di tali molecole. Il panel invita a considerare tali sostanze come una seconda linea farmacologica, dopo avere concertato con il paziente un accordo terapeutico che miri alla ripresa di una funzione (aspetto riabilitativo) senza limitarsi al solo controllo del sintomo dolore. Inoltre, un monitoraggio periodico di tali pazienti è auspicabile al fine di intercettare precocemente eventuali fenomeni di abuso/ misuso/addiction a fronte del raggiungimento degli obiettivi terapeutici concordati con il paziente.</p> <p><b>Basato su una qualità non valutata delle prove</b></p>





<p><b>5. L'applicazione di strategie di controllo mediante "opioid risk tool" limita il rischio di abuso (sovra-utilizzo) nei pazienti con dolore cronico non oncologico in terapia con farmaci oppiacei?</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Population:</i> pazienti adulti (&gt;18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei;</li><li>• <i>Intervention:</i> adozione di strategie di controllo rischio di abuso mediante "Opioid Risk Tool";</li><li>• <i>Comparator:</i> mancata adozione di strategie di controllo rischio di abuso mediante "Opioid Risk Tool";</li><li>• <i>Outcome:</i> insorgenza di addiction.</li></ul>	<p>5.1 Il panel ritiene che sia buona pratica clinica l'utilizzo dell'Opioid Risk Tool (ORT) nei pazienti adulti con dolore cronico non oncologico, nonostante la mancanza di evidenze di elevata qualità a supporto della sua efficacia nel prevenire l'abuso di oppiacei. In particolare, l'ORT, validato linguisticamente in italiano, rappresenta uno strumento semplice e rapido per identificare precocemente pazienti a rischio di sviluppare comportamenti di misuso, abuso o dipendenza da oppiacei, prima dell'inizio della terapia.</p> <p><b>Basato su una qualità non valutata delle prove</b></p>
<p><b>6. Esistono associazioni tra analgesici oppiacei ed altre molecole (i cosiddetti adiuvanti) o utilizzate per il dolore cronico non oncologico o polimorfismi genetici che possano determinare effetti avversi potenzialmente letali o gravi (che richiedono assistenza medica e possono causare ospedalizzazione, disabilità)?</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Population:</i> pazienti adulti (&gt;18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore a 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei;</li><li>• <i>Intervention:</i> assunzione di oppiacei in associazione con ansiolitici, anticonvulsivanti, antidepressivi, miorilassanti;</li><li>• <i>Comparator:</i> assunzione di oppiacei e mancata associazione con ansiolitici, anticonvulsivanti, antidepressivi, miorilassanti;</li><li>• <i>Outcome:</i> insorgenza di effetti collaterali critici (morte, addiction, depressione respiratoria, ospedalizzazione)</li></ul>	<p>6.1 Anche in assenza di evidenze scientifiche, il panel di esperti ritiene che sia buona pratica clinica l'utilizzo cautelativo di associazioni di oppiacei con altre molecole. Occorre infatti valutare caso per caso i potenziali rischi/benefici tenendo in considerazione l'anamnesi farmacologica dei singoli pazienti ed evitando possibili associazioni pericolose. Tuttavia, gli esperti ritengono che una terapia multimodale sia sempre auspicabile, al fine di evitare l'approccio monofarmacologico con oppiacei ad alte dosi.</p> <p><b>Basato su una qualità non valutata delle prove</b></p>
<p><b>7. La terapia di prima linea con PAMORA è più efficace nel trattamento della stipsi rispetto alla terapia tradizionale di prima linea nei pazienti affetti da dolore cronico non oncologico?</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Population:</i> pazienti adulti (&gt;18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore a 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei;</li><li>• <i>Intervention:</i> assunzione di farmaci della classe Pamora in prima linea;</li><li>• <i>Comparator:</i> assunzione di un farmaco appartenente alla classe dei lassativi;</li><li>• <i>Outcome:</i> risoluzione della stipsi.</li></ul>	<p>7.1 Nonostante le limitate evidenze scientifiche disponibili, gli esperti ritengono rappresenti buona pratica clinica l'utilizzo dei PAMORA come terapia di prima linea per la gestione della stipsi indotta da oppiacei nei pazienti con dolore cronico non oncologico in terapia con oppiacei. Tuttavia, la decisione terapeutica deve seguire le indicazioni riportate nella scheda tecnica e deve essere personalizzata, con un monitoraggio attento e regolare per garantire un trattamento efficace e sicuro.</p> <p><b>Basato su una qualità non valutata delle prove</b></p>
<p><b>8. La vitamina D è efficace nel ridurre l'insorgenza di osteoporosi nei pazienti affetti da dolore cronico non oncologico in terapia a lungo termine (long term) con farmaci oppiacei?</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Population:</i> pazienti adulti (&gt;18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei;</li><li>• <i>Intervention:</i> assunzione di supplemento di vitamina D;</li><li>• <i>Comparator:</i> mancata assunzione di supplemento di vitamina D;</li><li>• <i>Outcome:</i> riduzione insorgenza di osteoporosis.</li></ul>	<p>8.1 Il panel ritiene che sia buona pratica clinica, nonostante l'assenza di evidenze scientifiche solide, monitorare il metabolismo osseo nei pazienti adulti in terapia prolungata con oppiacei, data la potenziale interazione di questi farmaci con il metabolismo dell'osso. Questo include esami ematochimici e indagini strumentali per rilevare eventuali condizioni di osteopenia o osteoporosi. Inoltre, l'integrazione di vitamina D può essere utile in caso di livelli sierici bassi o in presenza di un rischio elevato di osteoporosi. Tale integrazione deve essere accompagnata da un monitoraggio regolare dei livelli plasmatici di vitamina D, e il trattamento dovrebbe essere integrato da un approccio specialistico per minimizzare il rischio di alterazioni ossee.</p> <p><b>Basato su una qualità non valutata delle prove</b></p>

<p><b>9. Nei pazienti in terapia cronica con oppiacei esistono dei limiti (in mg/die) di posologia di oppiacei che consigliano il ricorso allo specialista algologo ai fini di minimizzare gli effetti collaterali di tali terapie?</b></p>	<p>9.1 Il panel ritiene che sia buona pratica clinica che i medici di medicina generale prescrivano farmaci oppiacei, purché sia garantito un monitoraggio regolare dell'aderenza terapeutica, della comparsa di effetti collaterali e del recupero funzionale del paziente. In assenza di un monitoraggio frequente, in caso di effetti collaterali non gestibili o di necessità di deprescrizione, il paziente dovrebbe essere inviato a uno specialista in medicina del dolore.</p> <p>Inoltre, in caso di difficoltà oggettive di gestione, una valutazione internistico-geriatrica sarebbe auspicabile, in particolare per pazienti con complessità clinica, polifarmacoterapia o età biologica avanzata, al fine di ottimizzare la terapia attraverso un approccio personalizzato ("tailored approach").</p> <p><i>Basato su una qualità non valutata delle prove</i></p>
<p><b>10. Quale è l'intervallo di monitoraggio da adottare per il trattamento del dolore con farmaci oppiacei in pazienti che già abusano di sostanze?</b></p>	<p>10.1 Il panel ritiene che sia buona pratica clinica calibrare l'intervallo di monitoraggio del trattamento con oppiacei in pazienti con una storia di abuso di sostanze in base alle loro esigenze cliniche, preferendo controlli ogni 2-3 settimane. In caso di necessità, questi intervalli possono essere ulteriormente ridotti. Si raccomanda una valutazione multidisciplinare che includa esperti in psicologia e psichiatria con competenze specifiche in questo ambito.</p> <p>In assenza di monitoraggio frequente, o in presenza di effetti collaterali non gestibili e difficoltà di deprescrizione, il paziente dovrebbe essere indirizzato a uno specialista in medicina del dolore. Inoltre, in caso di difficoltà oggettive di gestione, in pazienti con complessità clinica, polifarmacoterapia o età biologica avanzata, è auspicabile una valutazione internistico-geriatrica, se non sono presenti competenze specifiche, per garantire un approccio terapeutico personalizzato ("tailored approach").</p> <p><i>Basato su una qualità non valutata delle prove</i></p>
<p><b>11. Eventuali indicazioni da dare ai pazienti/caregivers in terapia con oppiacei per dolore cronico non oncologico possono migliorare l'aderenza terapeutica?</b></p>	<p>11.1 Il panel ritiene che sia buona pratica clinica pianificare accuratamente le terapie con farmaci oppiacei, coinvolgendo il paziente nel processo decisionale, con l'obiettivo di ripristinare la funzione oltre al controllo del sintomo. La pianificazione deve includere raccomandazioni chiare sugli effetti collaterali potenziali e fornire supporto nella fase di deprescrizione degli oppiacei. In assenza di un monitoraggio frequente, in presenza di effetti collaterali non gestibili o di necessità di deprescrizione, il paziente dovrebbe essere indirizzato a uno specialista in medicina del dolore.</p> <p>Inoltre, in caso di difficoltà oggettive di gestione, una valutazione internistico-geriatrica in base alla complessità clinica, alla polifarmacoterapia ed all'età "biologica" del paziente, sarebbe auspicabile al fine di ottimizzare un approccio sartoriale delle terapia ("tailored approach").</p> <p><i>Basato su una qualità non valutata delle prove</i></p>



## INTRODUZIONE

Il dolore cronico, affliggendo milioni di individui, rimane un problema rilevante per la salute a livello mondiale, e presenta sfide sostanziali per i sistemi sanitari. Gli oppiacei rappresentano una delle opzioni farmacologiche per gestire il dolore cronico. Tuttavia, negli ultimi anni, i dubbi riguardo la sicurezza di questi farmaci sono aumentati<sup>[1]</sup> soprattutto nella terapia del dolore cronico non oncologico, mentre la loro importanza nel trattamento del dolore oncologico e nelle cure palliative è ampiamente accettata<sup>[2]</sup>. Gli oppiacei hanno dimostrato efficacia nell'alleviare il dolore cronico da moderato a severo nel breve e medio termine, nel dolore neuropatico, nel dolore correlato al cancro e nel dolore associato a condizioni come l'osteoartrosi e il mal di schiena<sup>[2-5]</sup>. Tuttavia, gli oppiacei non sembrerebbero avere effetti significativi sulla disabilità correlata al dolore o sulla funzionalità<sup>[3,6]</sup>. Inoltre, un recente studio randomizzato controllato in doppio cieco di Jones et al. mette in discussione l'efficacia degli oppiacei per il trattamento del dolore rachideo lombare o cervicale acuto in pronto soccorso, poiché gli autori non hanno riscontrato differenze significative nel ridurre l'intensità del dolore rispetto al placebo<sup>[7]</sup>.

L'uso degli oppiacei è frequentemente accompagnato da una serie di effetti avversi, tra cui sedazione, nausea, compromissione cognitiva, soprattutto durante la fase di induzione della terapia, mentre la stipsi rimane l'effetto più frequentemente riportato e persistente nel tempo<sup>[8]</sup>. Questi effetti sono ritenuti insopportabili dal 6-19% dei pazienti e possono essere causa di scarsa aderenza e interruzione della terapia<sup>[9]</sup>. Inoltre, l'uso degli oppiacei a lungo termine è stato associato a un aumento del rischio di fratture negli anziani<sup>[10]</sup> e a una riduzione della densità ossea<sup>[11]</sup>, sebbene il meccanismo esatto per cui questo avvenga sia ancora poco chiaro. Le indagini precliniche suggeriscono che queste osservazioni nell'ambito clinico possano essere correlate agli effetti degli oppiacei sul sistema endocrino, che portano anche alle note disfunzioni sessuali correlate agli oppiacei, o alla loro attività diretta sulle cellule ossee<sup>[12]</sup>. Sono descritte inoltre alterazioni immunitarie nei pazienti con esposizione agli oppiacei a lungo termine<sup>[13]</sup>. La terapia con oppiacei è anche associata allo sviluppo di tolleranza, situazione in cui sono necessarie dosi crescenti nel tempo per raggiungere lo stesso livello di sollievo dal dolore. Come conseguenza, l'uso prolungato di oppiacei porta a dipendenza fisica, caratterizzata da sintomi di astinenza alla sospensione<sup>[14]</sup>. Tuttavia, l'aspetto più temuto degli oppiacei è il loro potenziale per abuso e dipendenza psichica<sup>[15]</sup>. La cosiddetta crisi degli oppiacei, che ha causato un aumento delle morti correlate agli oppiacei negli Stati Uniti e in Canada, ha portato a rivalutare l'uso di questi farmaci per il dolore cronico non oncologico, e ha favorito un approccio più integrato al trattamento del dolore cronico, che comprende interventi multimodali e sviluppo di linee guida specificamente mirate a ridurre il rischio di abuso e a introdurre buone pratiche cliniche per un utilizzo più sicuro. Tra queste, appare rilevante il suggerimento di limitare la dose giornaliera di farmaci oppiacei, ma anche l'implementazione di strategie di sospensione in caso di comportamento aberrante e dipendenza. Ci sono diversi lavori che sostengono che i paesi europei abbiano atteggiamenti diversi nei confronti della prescrizione e dell'uso degli oppiacei rispetto agli Stati Uniti e al Canada; infatti, c'è ancora una differenza di consumo di oppiacei 3 volte superiore in Nord America rispetto ai paesi dell'Europa occidentale, nonostante negli ultimi anni si sia registrata una riduzione globale del consumo in Canada e negli Stati Uniti, come conseguenza delle azioni in risposta alla "crisi". Al contrario, il consumo di oppiacei ha subito un significativo aumento nella maggior parte dei paesi europei dalla metà degli anni '90 in poi<sup>[16]</sup>, segno di una crescente attenzione nel trattamento del dolore nel vecchio continente. In particolare, in Italia, negli ultimi dieci anni, l'incremento di prescrizioni è avvenuto a seguito dell'emanazione della legge 38/2010. Prima di allora, l'Italia era la nazione europea con il minor consumo pro capite di oppiacei ad uso terapeutico. Ciò nonostante, le Dosi Giornaliere Definite (DDD) in Italia sono ancora al di sotto di quelle di molti paesi dell'Europa occidentale<sup>[16]</sup>.

Alla luce di queste osservazioni, quanto è accaduto in Nord America dovrebbe essere considerato un monito per raccomandare un approccio più strutturato alla terapia con oppiacei e suggerire buone pratiche cliniche per ottimizzare gli effetti analgesici e minimizzare i rischi. Pertanto, SIAARTI ha avviato un tavolo di lavoro multidisciplinare per rivedere le evidenze sull'uso appropriato degli oppiacei al fine di trarre raccomandazioni per limitare i danni potenziali o noti correlati agli oppiacei e standardizzarne l'uso, affrontando specificamente le questioni irrisolte nella pratica clinica.

## METODOLOGIA

Le linee guida di seguito presentate sono state elaborate secondo il sistema GRADE<sup>[17]</sup> (Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations) in osservanza di quanto previsto dal Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica<sup>[18]</sup> pubblicato dal Centro nazionale per l'eccellenza clinica, la qualità e la sicurezza delle cure, al fine di valutare:

- a. se esistono evidenze per rispondere a ogni quesito;
- b. l'efficacia dell'intervento;
- c. la forza dell'efficacia o l'incertezza dell'evidenza a supporto;
- d. l'applicabilità dell'intervento.

La qualità delle prove è espressa come grado di fiducia nella stima dell'effetto in modo tale che dalla medesima fiducia nelle prove derivi la conseguente fiducia che l'applicazione della raccomandazione possa produrre gli effetti attesi sul paziente.

### COMPOSIZIONE DEL PANEL

Il gruppo di lavoro è composto da persone con competenze in anestesia e rianimazione, medicina interna, medicina di base, farmacologia, geriatria, reumatologia, infermieristiche e sanità pubblica.

Gli esperti nominati dalla Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) sono stati selezionati sulla base della comprovata esperienza clinica, professionale e/o scientifica.

Le altre figure professionali sono state coinvolte attraverso le società scientifiche nazionali di riferimento accreditate presso il Ministero della Salute ai sensi della Legge 8 marzo 2017, n. 24, Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie.

Nello specifico, in data 10 luglio 2020 SIAARTI ha inoltrato formale richiesta di partecipazione ai lavori di stesura, chiedendo la nomina di n.2 esperti, ai presidenti delle seguenti società scientifiche e associazioni di pazienti:

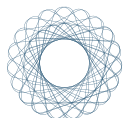
- CittadinanzAttiva
- FNOPI - Federazione Nazionale Ordini Professioni Infermieristiche
- SIF – Società Italiana di Farmacologia
- SIGG - Società Italiana di Geriatria e Gerontologia
- SIMI - Società Italiana di Medicina Interna
- SIMG - Società italiana di Medicina Generale e delle cure primarie
- SIR - Società Italiana di Reumatologia
- SITD - Società Italiana Tossicodipendenze

Tutte le società invitate hanno aderito al progetto, nominando dei delegati con comprovata esperienza clinica, professionale e/o scientifica.

Inoltre, SIAARTI ha individuato delle figure tecnico-scientifiche a supporto del processo e degli esperti. Nello specifico:

- la metodologa, incaricata di seguire e garantire l'iter metodologico del presente documento è stata selezionata sulla base delle specifiche competenze, meglio specificate nel curriculum vitae;
- gli esperti coinvolti nell'Evidence Review Team (ERT) sono stati individuati mediante call pubblica SIAARTI, in occasione della quale è stata effettuata una valutazione dei titoli e delle competenze. Tutti gli esperti del ERT hanno comprovata esperienza come literature search specialist, nella ricerca e valutazione delle evidenze.
- Revisori esterni con comprovata esperienza nella tematica e nell'applicazione della metodologia clinica

Infine, al fine di garantire il corretto svolgimento dell'intera linea guida è stato nominato un Comitato Tecnico- Scientifico composto dai coordinatori del panel, due esperti del panel (con consolidata esperienza nelle revisioni sistematiche della letteratura e della tematica trattata nella presente linea guida), la metodologa e 3 literature search specialist.



## POPOLAZIONE TARGET DELLA LINEA GUIDA

Pazienti adulti (>18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico.  
Esclusa popolazione pediatrica, neonatale e pazienti oncologici.

## UTILIZZATORE TARGET DELLA LINEA GUIDA

Gli utilizzatori target della presente linea guida sono specialisti in terapia del dolore, medici di medicina generale, medicina interna, geriatri, reumatologi e tutti gli specialisti che trattano pazienti con dolore cronico.

## INTERAZIONE DEL PANEL E PROCESSI DECISIONALI

In occasione del primo incontro collegiale del panel, agli esperti è stato presentato l'iter metodologico secondo quanto previsto dal Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG). Il 05 agosto 2020 gli esperti hanno partecipato ad un incontro di scoping workshop coordinato dal Prof. Franco Marinangeli e dal Dott. Luca Miceli, al fine di definire le principali tematiche oggetto della presente linea guida.

Al termine dell'incontro gli esperti hanno espresso, mediante form online anonimo, personale valutazione circa la priorità ("criticità") di ogni item proposto usando una scala 1-9: da 9 (priorità massima) a 1 (poco importante).

Gli item che hanno superato il 75% di agreement nel range interquartile 9-7 (importante) sono stati inseriti nella presente linea guida.

In un secondo momento il panel di esperti è stato suddiviso in sottogruppi multidisciplinari di lavoro, a cui sono stati assegnati degli item. Ogni sottogruppo ha condiviso con i coordinatori le proposte di PICO formulate secondo metodologia GRADE.

I quesiti fondamentali sono stati formulati secondo il modello PICO (Population, Intervention, Comparators, Outcome):

- Population: popolazione di pazienti adulti da sottoporre a chirurgia non cardiaca;
- Intervention: intervento di ottimizzazione emodinamica perioperatoria;
- Comparator: confronto con la gestione terapeutica standard;
- Outcome: gli outcomes importanti e chiave sono quelli più importanti al fine di definire la qualità complessiva delle evidenze e l'equilibrio tra i benefici e i rischi (ad es. mortalità e morbilità).

Tutte le proposte di PICO/clinical questions sono state presentate al panel in seduta collegiale, al termine della quale i panelisti hanno espresso il voto in cieco tramite form online. L'opinione è stata espressa utilizzando una scala Likert ordinale, secondo il metodo UCLA-RAND (punteggio minimo: 1 = completamente in disaccordo; punteggio massimo: 9 = completamente d'accordo). La scala è stata suddivisa in tre sezioni che indicavano rispettivamente: 1-3 disaccordo "non appropriato", 4-6 "incertezza", e 7-9 "appropriatezza". Sono stati effettuati due round di votazione, e solo le PICO che avevano raggiunto il 75% di accordo nell'intervallo interquartile (IQR) 7-9 sono state considerate appropriate.

Successivamente, per ogni PICO è stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura. Dopo lo screening per titoli, abstract e full text (*Allegato 1*), per tutti i quesiti clinici, l'assenza di evidenze robuste ha impedito l'applicazione del metodo GRADE per la formulazione di raccomandazioni. In questi casi, il panel di esperti ha comunque ritenuto fondamentale fornire indicazioni utili ai clinici tramite la formulazione di Good practice statements (GPS), in linea con le linee guida metodologiche proposte dal GRADE Working Group<sup>[19]</sup>.

Alcuni quesiti clinici (9, 10, 11), essendo di natura esplorativa e non valutativa, non avrebbero richiesto una ricerca sistematica della letteratura. Tuttavia, il panel, in accordo con la metodologa, ha ritenuto comunque utile procedere con una ricerca sistematica per garantire agli esperti una visione completa e aggiornata della letteratura di riferimento. Per la natura stessa dei quesiti clinici, la sintesi delle evidenze è stata presentata in forma narrativa.

Il GRADE prevede cinque criteri principali per la formulazione dei GPS: (1) il messaggio deve essere chiaro e attuabile; (2) deve essere necessario per la pratica clinica, evitando decisioni inappropriate da parte dei clinici senza tale indicazione; (3) l'attuazione deve portare benefici netti significativi, anche in assenza di evidenze dirette; (4) raccogliere ulteriori prove rappresenterebbe un uso inappropriato del tempo e delle risorse del panel; (5) il rationale deve essere chiaramente collegato alle evidenze indirette<sup>[19-21]</sup>

Concluse le fasi di revisione e analisi delle evidenze, il panel ha elaborato dei GPS e i relativi rationale, procedendo poi

alla raccolta del consenso mediante il metodo UCLA-RAND. Le indicazioni di buona pratica clinica formulate per questa linea guida rispondono ai criteri indicati, e per ognuna di esse il rationale e il collegamento alle prove indirette sono specificati nei capitoli relativi. In questo modo, il processo ha garantito che le dichiarazioni fossero non solo attuabili, ma anche supportate da una valutazione rigorosa del bilancio tra benefici e rischi.

La tabella decisionale che illustra il processo per ogni singolo quesito è riportata in *Allegato 2*.

Dal 02 all'8 luglio 2024 il panel di esperti ha espresso mediante form online il proprio grado di accordo rispetto agli statement di buona pratica clinica elaborati.

L'opinione è stata espressa usando una scala Likert, ordinale, secondo il metodo UCLA-RAND. Esso consiste in una votazione anonima su piattaforma online nella quale ogni componente del panel, dopo aver valutato singolarmente e collegialmente la letteratura disponibile, è chiamato ad esprimere un giudizio di appropriatezza (appropriato, non appropriato, incerto), tramite un punteggio da 1 a 9, per ogni questione clinica posta, dove i voti compresi nell'intervallo 1-3 indicano inappropriata, tra 4-6 incertezza e 7-9 giudicano appropriato l'intervento in causa.

La scala Likert è stata suddivisa in 3 sezioni: 1-3 implicava rifiuto/disaccordo ("non appropriato"); 4-6 implicava "incertezza"; 7-9 implicava condivisione/supporto ("appropriatezza"). Al primo round di votazione, vi era la possibilità di inserire commenti o annotazioni come testo libero.

I criteri per il consenso utilizzati e stabiliti a priori consistevano:

- 1) almeno il 75% dei rispondenti assegnavano uno score nei punteggi 1-3, 4-6, o 7-9, che significava rifiuto o condivisione dello statement, rispettivamente;
- 2) la mediana del punteggio si trovava all'interno dello stesso range.

Il tipo di consenso è stato determinato dal posizionamento della mediana. Gli esiti delle votazioni e relativi commenti da parte dei panelist, sono riportati nell'*Allegato 2*.

Tutti gli statement di Buona Pratica Clinica (GPS) hanno raggiunto almeno l'85% di accordo del panel nel range IQR 7-9. (*Allegato 3*)

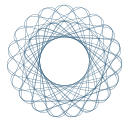
## REVISIONE SISTEMATICA

Maggiori dettagli circa la revisione sistematica e la formulazione delle PICO, data la specificità, sono riportate nell'introduzione dei singoli item. Le search strategy e i prisma flow sono riportati nell'*Allegato 1*. La revisione sistematica della letteratura è stata condotta fino al 30 gennaio 2024.

## REVISIONE ESTERNA

Una versione draft della linea guida è stata inviata a tre revisori esterni per una revisione del contenuto. L'obiettivo della revisione è quello di migliorare la qualità delle linee guida, di raccogliere feedback sulla versione preliminare degli statement di buona pratica clinica. Il CTS ha chiesto ai revisori esterni di indicare, mediante un form, le osservazioni e/o commenti circa la presente bozza di documento. Le osservazioni pervenute dal primo revisore, circa richiesta di maggiore chiarezza su obiettivi della linea guida e sulla formulazione delle indicazioni di buona pratica clinica, sono state tutte recepite dal panel che ha provveduto a integrare/modificare quanto richiesto.

Dal secondo e terzo revisore sono pervenute minor revision, tutte accettate e integrate nel presente manoscritto



# **STATEMENT DI BUONA PRATICA CLINICA**



## 1. NEI PAZIENTI ADULTI AFFETTI DA DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO (SUPERIORE A 3 MESI) CHE INIZIANO UNA TERAPIA CON FARMACI OPPIACEI, È PIÙ VANTAGGIOSO INIZIARE CON FORMULAZIONI “SHORT ACTING” PIUTTOSTO CHE “LONG ACTING” SIA PER OTTENERE UN MIGLIORE CONTROLLO DEL DOLORE SIA PER RIDURRE GLI EFFETTI COLLATERALI?

I quesiti fondamentali sono stati formulati secondo il sistema PICO (Population, Intervention, Comparators, Outcome):

- *Population*: pazienti adulti (>18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei;
- *Intervention*: inizio della terapia con formulazione “short acting” (a rilascio immediato);
- *Comparator*: inizio della terapia con formulazione “long acting” (a rilascio controllato);
- *Outcome*:
  1. Controllo del dolore (riduzione NRS  $\geq$  30%)
  2. Riduzione degli effetti collaterali critici (come overdose, addiction e depressione respiratoria).

Ogni outcome è stato classificato come non importante, importante o chiave. Gli outcomes importanti e chiave sono quelli più importanti al fine di definire la qualità complessiva delle evidenze e l'equilibrio tra i benefici e i rischi (ad es. mortalità e morbilità).

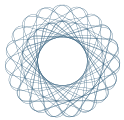
### REVISIONE SISTEMATICA

Le linee guida e le revisioni sistematiche sono state individuate consultando i principali database di ricerca (Pubmed, Embase, Cochrane Library) (*Allegato 1*). Gli autori (CC, CS, VFT, SS) hanno ampliato la strategia di ricerca a studi sistematici aggiornati. La strategia di ricerca è stata aggiornata al 21/12/2023. Gli studi includibili sono: gli studi primari di tipo sperimentale o analitico (trials randomizzati controllati, studi osservazionali analitici), revisioni sistematiche e meta-analisi. Gli studi di tipo primario di tipo analitico e/o sperimentale sono stati presi in considerazione in quanto riportanti i risultati in termini quantitativi (al fine della valutazione degli outcome) e che, grazie al loro disegno di studio, consentono il confronto tra intervento e confronto. Le revisioni sistematiche e le meta-analisi sono stati incluse eventualmente andando ad estrarre gli studi primari inclusi. I relativi studi sono stati analizzati nel testo integrale per valutare qualità e inclusione in base ai quesiti fondamentali. La valutazione del Risk of Bias è stata effettuata mediante lo strumento RoB 2.0 <sup>[22]</sup> per gli RCT e ROBINS-E <sup>[23]</sup> per gli studi osservazionali.

Criteri di inclusione:

- Tipo di pazienti. Sono stati considerati pazienti di età pari o superiore a 18 anni affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei.
- Tipo di intervento. È stata considerata la terapia avente avuto inizio con formulazione “short acting” (a rilascio immediato).
- Tipo di comparatore. È stata considerata la terapia avente avuto inizio con formulazione “long acting” (a rilascio controllato).
- Tipo di outcomes.
  - Sono stati analizzati gli studi che riportavano una misura quantitativa del controllo del dolore (riduzione NRS  $\geq$  30%).
  - Eventuale insorgenza di effetti collaterali critici (morte per overdose, addiction e depressione respiratoria).
- Tipi di studi. Gli studi di tipo primario di tipo analitico e/o sperimentale sono stati presi in considerazione in quanto riportanti i risultati in termini quantitativi (al fine della valutazione degli outcome) e che, grazie al loro disegno di studio, consentono il confronto tra due o più interventi (ad es. inizio della terapia con formulazione “short acting” vs “long acting”). Le revisioni sistematiche e le metanalisi sono stati incluse andando ad estrarre gli studi primari inclusi. Sono stati considerati solo gli studi scritti in lingua inglese, studi primari di tipo osservazionale o interventistico comparativi fino al 30 gennaio 2024.





Criteria di esclusione:

- Studi che coinvolgono popolazioni pediatriche e/o pazienti misti (pediatriche e adulti) o pazienti non affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei.
- Studi che non prevedono terapia a base di oppiacei con iniziale formulazione "short acting" o "long acting".
- Studi che non prevedono il confronto tra terapia a base di oppiacei che ha avuto inizio con formulazione "short acting" (a rilascio immediato) e terapia con formulazione "long acting" (a rilascio controllato).

## **CONTROLLO OTTIMALE DEL DOLORE**

Dalla revisione della letteratura sono emerse 12 evidenze dal database PubMed, 2591 evidenze da una ricerca sul database Embase e 2574 sul database Cochrane Library che sono state sottoposte al vaglio degli esaminatori. In seguito allo screening per titolo ed abstract è stata identificata 106 evidenze, successivamente scartate alla fase di screening per full text (*Allegato 1*). Per tale motivo, la revisione non ha incluso alcuna evidenza scientifica, pertanto, non è stato possibile procedere con una valutazione della certezza delle evidenze mediante metodo GRADE.

Le buone pratiche cliniche e le linee guida più recenti raccomandano che gli oppiacei, in qualsiasi situazione clinica essi siano indicati, siano prescritti alla minima dose efficace<sup>[24,25]</sup>. Tuttavia, non è possibile prevedere a priori la dose analgesica efficace e/o la tollerabilità degli analgesici oppiacei, dal momento che esiste una marcata variabilità interindividuale della risposta farmacologica<sup>[25]</sup>. In ragione di questa variabilità, è suggerita una strategia di titolazione (aumento graduale della dose) al fine di ottenere i massimi benefici al pari di minori effetti collaterali.<sup>[26]</sup> Questa strategia, denominata "start low and go slow", è ampiamente utilizzata sia per il trattamento del dolore cronico oncologico che non oncologico<sup>[2,25]</sup>. Le linee guida europee raccomandano un aumento della dose del 25% ogni 3-8 giorni. Tuttavia, esse non si esprimono sulla formulazione migliore con cui titolare<sup>[25]</sup>. L'utilizzo di formulazioni a lento rilascio (long-acting) è stato associato ad un maggiore rischio di overdose in uno studio retrospettivo condotto negli Stati Uniti. Tale rischio era maggiore durante le prime due settimane di terapia<sup>[27]</sup>. L'utilizzo di formulazioni a lento rilascio è generalmente associato a dosi maggiori di farmaco per ottenere l'analgesia desiderata rispetto alle dosi necessarie se la terapia è iniziata e mantenuta con formulazioni short-acting, mentre non sono state rilevate differenze in termini di efficacia<sup>[28]</sup>. Di contro, il rischio di overdosi non fatali e di eventi avversi cresce in maniera dose dipendente<sup>[29,30]</sup>. Per tale motivo, le linee guida nordamericane raccomandano di iniziare la terapia analgesica con formulazioni a pronto rilascio (short acting)<sup>[24]</sup>. Bisogna infine considerare che ci sono situazioni cliniche in cui è necessario iniziare con formulazioni a lento rilascio, come nel caso delle formulazioni trans-dermiche di buprenorfina o fentanyl in pazienti affetti da insufficienza renale cronica terminale. Inoltre, potrebbero esistere situazioni cliniche in cui iniziare con una formulazione a pronto rilascio potrebbe risultare di difficile applicazione perché, di fatto, necessita di maggiori contatti con i sanitari durante la fase di titolazione<sup>[26]</sup>, o può risultare di difficile comprensione per il paziente.

### **1.1 GOOD PRACTICE STATEMENT**

**Il panel ritiene che, nei pazienti affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore a 3 mesi) in cui si decide di iniziare una terapia con farmaci oppiacei, unaoppiacei, una titolazione e con formulazioni "short acting" ai fini di un ottimale controllo del dolore rappresenti una buona pratica clinica. Tuttavia, in considerazione delle esigenze cliniche, è possibile utilizzare formulazioni long-acting o cerotti trans-dermici. In ogni caso, appare sempre opportuno impiegare nella titolazione le formulazioni con il più basso dosaggio disponibile.**

***Basato su una qualità non valutata delle prove***

## **INSORGENZA DI EFFETTI COLLATERALI CRITICI**

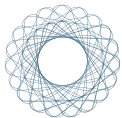
Dalla revisione della letteratura sono emerse 12 evidenze dal database PubMed, 2591 evidenze da una ricerca sul database Embase e 2574 sul database Cochrane Library che sono state sottoposte al vaglio degli esaminatori. In seguito allo screening per titolo ed abstract è stata identificata 28 evidenze, successivamente scartate alla fase di screening per full text (*Allegato 1*). Per tale motivo, la revisione non ha incluso alcuna evidenza scientifica, pertanto, non è stato possibile procedere con una valutazione della certezza delle evidenze mediante metodo GRADE.

Gli analgesici oppiacei sono associati a notevoli effetti avversi, come sonnolenza, stitichezza, nausea, vomito, prurito, sudorazione e cambiamenti di umore. Una revisione sistematica della letteratura ha evidenziato come l'80% dei pazienti riporti almeno un evento avverso; in questa metanalisi, la costipazione era presente nel 41% dei casi, la nausea nel 32% e la sonnolenza nel 29%<sup>[31]</sup>. Questi dati sono coerenti nella successiva letteratura<sup>[32,33]</sup>. Gli autori suggeriscono che gli eventi avversi correlati all'uso degli oppiacei siano causa di scarsa aderenza terapeutica, soprattutto nella fase iniziale<sup>[9, 34]</sup>. Inoltre, gli oppiacei determinano tolleranza e dipendenza, per cui la loro sospensione può causare sintomi di astinenza. Vari studi ed esperienze cliniche suggeriscono che la tolleranza ai diversi effetti collaterali degli oppiacei si sviluppa a velocità diverse. A causa di questo fenomeno, definito "tolleranza selettiva"<sup>[35]</sup>, i pazienti che sviluppano eventi avversi quali nausea e vomito, sedazione, euforia o anche depressione respiratoria, sviluppano rapidamente tolleranza, mentre la stipsi e la miosi non migliorano nel tempo<sup>[36]</sup>. Nella comune pratica clinica, il rapido adattamento agli eventi avversi dovuto alla tolleranza è stato sfruttato nell'ambito della strategia di titolazione. Infatti, un paziente naïve agli oppiacei è più incline agli effetti avversi, a causa della mancanza di tolleranza. Pertanto, la strategia "start low and go slow" permette di ottenere maggiori effetti analgesici e di migliorare l'aderenza perché è stata associata a minori effetti collaterali<sup>[37]</sup>. Inoltre, due vecchi studi suggeriscono che una titolazione più lenta con tramadolo cloridrato (formulazione a short-acting) migliora la tollerabilità con un numero significativamente inferiore di interruzioni della terapia dovute a eventi avversi quali capogiri, vertigini<sup>[38]</sup>, nausea e vomito<sup>[39]</sup>. Per contro, un piccolo studio randomizzato controllato non ha mostrato differenze significative tra la titolazione con morfina orale a rilascio immediato rispetto a quella a rilascio modificato in pazienti oncologici<sup>[40]</sup>. In questo studio, i pazienti trattati con formulazione short-acting non hanno mostrato differenze negli eventi avversi e nella soddisfazione rispetto a quelli trattati con formulazioni long-acting eccetto che una maggiore stanchezza al termine della titolazione nel primo gruppo. Tenuto conto della mancanza di evidenza riguardo alla PICO, nella pratica clinica si dovrebbero considerare alcuni fattori. Da un lato il fatto che se la titolazione avviene con formulazioni long-acting, si raggiunge l'analgesia con una dose maggiore rispetto alla titolazione con formulazioni short-acting<sup>[28]</sup>. Dall'altro si deve considerare che formulazioni short-acting, quali morfina solfato e tramadolo cloridrato (in gocce orali), permettono di iniziare la terapia con dosi minimali, garantendo una titolazione più lenta associata a maggiore tollerabilità. Tuttavia, situazioni cliniche particolari, quali la difficoltà a comprendere lo schema di titolazione o la necessità di utilizzare formulazioni transdermiche di fentanyl e buprenorfina, come ad esempio nell'insufficienza renale in fase dialitica, o nei pazienti disfagici, necessitano di una titolazione con formulazioni long-acting.

### **1.2 GOOD PRACTICE STATEMENT**

**Il panel ritiene che, nei pazienti affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore a 3 mesi) in cui si decide di iniziare una terapia con farmaci oppiacei, rappresenti una buona pratica clinica titolare con formulazioni "short acting" ai fini di minimizzare gli effetti collaterali di tali terapie, perché tali formulazioni, in particolare la morfina solfato ed il tramadolo cloridrato (gocce orali), permettono di utilizzare dosi iniziali minimali, individualizzabili sulle necessità del paziente. Tuttavia, in condizioni particolari, il panel ritiene che sia possibile titolare con formulazioni long acting o cerotti trans-dermici. In ogni caso, si ritiene opportuno impiegare sempre nella titolazione le formulazioni con il più basso dosaggio disponibile.**

***Basato su una qualità non valutata delle prove***



## **2. NEI PAZIENTI ADULTI AFFETTI DA DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO IN TERAPIA CON FARMACI OPIACEI, È OPPORTUNA UNA VALUTAZIONE PERIODICA DI FOLLOW-UP CORRELATA ALLE FASI DI TITOLAZIONE, STABILIZZAZIONE DEL DOSAGGIO E TERAPIA A LUNGO TERMINE, SIA PER UN OTTIMALE CONTROLLO DEL DOLORE CHE PER MINIMIZZARE GLI EFFETTI COLLATERALI CRITICI?**

I quesiti fondamentali sono stati formulati secondo il sistema PICO (Population, Intervention, Comparators, Outcome):

- *Population:* pazienti adulti (>18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei
- *Intervention:*
  - Valutazione periodica con un intervallo di follow-up correlato alle diverse fasi della terapia:
  - Titolazione: monitoraggio ambulatoriale mensile;
  - Stabilizzazione del dosaggio: follow-up ogni 4-8 settimane;
  - Terapia a lungo termine: follow-up ogni 3 mesi.
- *Comparator:* un intervallo tra i controlli algologici superiore ai 3 mesi
- *Outcome:*
  - Riduzione del dolore ( $\geq 30\%$  rispetto al basale) entro il primo follow-up durante la titolazione e stabilizzazione.
  - Riduzione degli effetti collaterali critici (come overdose, addiction e depressione respiratoria) durante l'intera durata della terapia.

Ogni outcome è stato classificato come non importante, importante o chiave. Gli outcomes importanti e chiave sono quelli più importanti al fine di definire la qualità complessiva delle evidenze e l'equilibrio tra i benefici e i rischi (ad es. mortalità e morbilità).

### **REVISIONE SISTEMATICA**

Le linee guida e le revisioni sistematiche sono state individuate consultando i principali database di ricerca (Pubmed, Embase, Cochrane Library) (*Allegato 1*). Gli autori (CC, CS, VFT, SS) hanno ampliato la strategia di ricerca a studi sistematici aggiornati. La strategia di ricerca è stata aggiornata al 21/12/2023. Gli studi includibili sono: gli studi primari di tipo sperimentale o analitico (trials randomizzati controllati, studi osservazionali analitici), revisioni sistematiche e metanalisi. Gli studi di tipo primario di tipo analitico e/o sperimentale sono stati presi in considerazione in quanto riportanti i risultati in termini quantitativi (al fine della valutazione degli outcome) e che, grazie al loro disegno di studio, consentono il confronto tra intervento e confronto. Le revisioni sistematiche e le metanalisi sono stati incluse eventualmente andando ad estrarre gli studi primari inclusi. I relativi studi sono stati analizzati nel testo integrale per valutare qualità e inclusione in base ai quesiti fondamentali. La valutazione del Risk of Bias è stata effettuata mediante lo strumento RoB 2.0<sup>[22]</sup> per gli RCT e ROBINS-E<sup>[23]</sup> per gli studi osservazionali.

Criteri di inclusione:

- Tipo di pazienti. Sono stati considerati pazienti di età pari o superiore a 18 anni affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei.
- Tipo di intervento. È stato considerato un intervallo tra i controlli algologici non oltre i 3 mesi
- Tipo di comparatore. È stato considerato un intervallo tra i controlli algologici superiore ai 3 mesi
- Tipo di outcomes. Misurazione del grado del dolore al primo follow-up in base alla scala NRS rispetto al valore basale in termini di incidenza, di un valore superiore o pari al 30%
- Tipi di studi. Gli studi di tipo primario di tipo analitico e/o sperimentale sono stati presi in considerazione in quanto riportanti i risultati in termini quantitativi (al fine della valutazione degli outcome) e che, grazie al loro disegno di studio, consentono il confronto tra due o più interventi. Le revisioni sistematiche e le metanalisi sono stati incluse andando ad estrarre gli studi primari inclusi. Non sono state imposte restrizioni relative a lingua, data di pubblicazione o stato.

Criteri di esclusione:

- Studi che coinvolgono popolazioni pediatriche e/o pazienti misti (pediatriche e adulti) o pazienti non affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore tre mesi) in terapia con farmaci oppiacei.
- Studi che non prevedono un intervallo tra i controlli algologici non oltre i 3 mesi
- Studi che non prevedono un intervallo tra i controlli algologici non oltre i 3 mesi e un intervallo superiore ai 3 mesi

## **RIDUZIONE DEL DOLORE ENTRO IL PRIMO FOLLOW-UP DURANTE LA TITOLAZIONE E STABILIZZAZIONE**

Dalla revisione della letteratura sono emerse 12 evidenze dal database PubMed, 2591 evidenze da una ricerca sul database Embase e 2574 sul database Cochrane Library che sono state sottoposte al vaglio degli esaminatori. In seguito allo screening per titolo ed abstract è stata identificata 57 evidenze, successivamente scartate alla fase di screening per full text (*Allegato 1*). Per tale motivo, la revisione non ha incluso alcuna evidenza scientifica, pertanto, non è stato possibile procedere con una valutazione della certezza delle evidenze mediante metodo GRADE.

Tutte le Linee Guida sono concordi nella necessità di monitorare periodicamente l'efficacia e gli eventi avversi della terapia con farmaci oppiacei nei pazienti affetti da dolore cronico non oncologico.

In particolare, le caratteristiche che il clinico deve prendere in considerazione nel monitoraggio di tali pazienti, vengono riportate in letteratura come "*The five As: analgesia, activity, adverse effects, affects, aberrant behaviour*".<sup>[41]</sup>

Per quanto riguarda la tempistica del follow up ai fini di un'ottimale controllo del dolore, in letteratura sono riportati dati non univoci; tuttavia, in considerazione della titolazione degli oppiacei secondo la strategia, si ritiene opportuno suggerire che nella fase di titolazione sia da prevedersi un monitoraggio ogni otto giorni, anche mediante tele visita, mentre, a dosaggio stabilizzato, il monitoraggio possa essere calendarizzato in base all'andamento clinico e al recupero dello stato funzionale<sup>[42,43]</sup>.

### **2.1 GOOD PRACTICE STATEMENT**

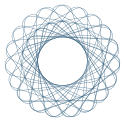
**Il panel ritiene che, nei pazienti in terapia con farmaci oppiacei per dolore cronico non oncologico, rappresenti una buona pratica clinica prevedere una valutazione periodica di follow up per garantire un controllo ottimale del dolore. In merito alle tempistiche di follow up, si ritiene opportuno suggerire quanto segue:**

- **nella fase di titolazione dovrebbe essere previsto un monitoraggio ogni otto giorni, anche mediante tele visita;**
- **a dosaggio stabilizzato, il monitoraggio può essere calendarizzato in base all'andamento clinico e al recupero dello stato funzionale.**

***Basato su una qualità non valutata delle prove***

## **RIDUZIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI CRITICI DURANTE L'INTERA DURATA DELLA TERAPIA**

Dalla revisione della letteratura sono emerse 12 evidenze dal database PubMed, 2591 evidenze da una ricerca sul database Embase e 2574 sul database Cochrane Library che sono state sottoposte al vaglio degli esaminatori. In seguito allo screening per titolo ed abstract è stata identificata 37 evidenze, successivamente scartate alla fase di screening per full text (*Allegato 1*). Per tale motivo, la revisione non ha incluso alcuna evidenza scientifica, pertanto, non è stato possibile procedere con una valutazione della certezza delle evidenze mediante metodo GRADE.



Tutte le Linee Guida sono concordi nella necessità di monitorare periodicamente l'efficacia e gli eventi avversi della terapia con farmaci oppiacei nei pazienti affetti da dolore cronico. In particolare, le caratteristiche che il clinico deve prendere in considerazione nel monitoraggio di tali pazienti, vengono riportate in letteratura come *"The five As: analgesia, activity, adverse effects, aberrant behaviour"*<sup>[41]</sup>.

Per quanto riguarda la tempistica del follow up al fine di minimizzare gli effetti collaterali della terapia con oppiacei, in letteratura non sono riportati dati specifici in relazione alla durata di tale terapia. Si ritiene opportuno suggerire che nella fase di titolazione sia da prevedersi un monitoraggio ogni otto giorni, anche mediante televisita, per la terapia degli effetti collaterali precoci.

Durante la terapia con oppiaceo a dosaggio stabilizzato, il monitoraggio può essere calendarizzato in base all'andamento clinico.

Per terapie a lungo termine con oppiacei, il monitoraggio degli effetti collaterali deve essere finalizzato anche all'individuazione precoce e alla diagnosi della comparsa di OUD (Opioid Use Disorder) mediante tool specifico <sup>[25, 42, 43]</sup>.

Gli studi clinici generalmente escludono la popolazione anziana, tuttavia diverse osservazioni cliniche <sup>[44]</sup> suggeriscono come questa popolazione possa beneficiare degli oppiacei. Infatti, i pazienti over 65 hanno una minore frequenza di abuso ma maggiori rischi legati alle comorbidità e all'interazione farmacologica, perché spesso in politerapia.

## 2.2 GOOD PRACTICE STATEMENT

**Il panel ritiene che, nei pazienti in terapia con farmaci oppiacei per dolore cronico non oncologico, rappresenti buona pratica clinica monitorare periodicamente l'efficacia e gli eventi avversi della terapia. In merito alle tempistiche di follow up, si ritiene opportuno suggerire quanto segue:**

- **nella fase di titolazione dovrebbe essere previsto un monitoraggio ogni otto giorni, anche mediante televisita;**
- **a dosaggio stabilizzato, il monitoraggio può essere calendarizzato in base all'andamento clinico e al recupero dello stato funzionale;**
- **per terapie a lungo termine con oppiacei, il monitoraggio degli effetti collaterali deve essere finalizzato anche all'individuazione precoce e alla diagnosi della comparsa di OUD (Opioid Use Disorder) mediante Tool specifico. In assenza di tools validati nella popolazione italiana, si ritiene opportuno l'uso del "Opioid Risk Tool" (ORT), per cui esiste una versione validata in Italiano;**
- **in popolazioni con più di 65 anni, sarebbe opportuno usare cautela nella titolazione, allungandone i tempi e monitorando il paziente almeno una volta al mese per gli effetti collaterali.**

***Basato su una qualità non valutata delle prove***

### **3. AI FINI DEL MIGLIORAMENTO DELL'OUTCOME E QUINDI DI UNA GESTIONE OTTIMALE DEL CONTROLLO DEL DOLORE, NEI PAZIENTI AFFETTI DA DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO IN TERAPIA CON FARMACI OPIACEI, LA PRESCRIZIONE DI FARMACI AD ALTO DOSAGGIO (SOPRA I 60MG/DIE DI EQUIVALENTI DI MORFINA ORALE) DEVE ESSERE IMPOSTATA DA UN ALGOLOGO (PAIN SPECIALIST)?**

I quesiti fondamentali sono stati formulati secondo il sistema PICO (Population, Intervention, Comparators, Outcome):

- *Population*: pazienti adulti (>18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei;
- *Intervention*: prescrizione di farmaci oppiacei ad alto dosaggio (sopra i 60 mg/die di equivalenti di morfina orale) da parte di medico algologo;
- *Comparator*: assunzione di farmaci ad alto dosaggio (sotto i 60 mg/die di equivalenti di morfina orale) da parte di altra tipologia di medico;
- *Outcome*: controllo del dolore (riduzione NRS  $\geq$  30%).

Ogni outcome è stato classificato come non importante, importante o chiave. Gli outcomes principali chiave sono quelli più importanti al fine di definire la qualità complessiva delle evidenze e l'equilibrio tra i benefici e i rischi (ad es. mortalità e morbilità).

#### **REVISIONE SISTEMATICA**

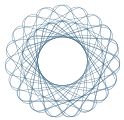
Le linee guida e le revisioni sistematiche sono state individuate consultando i principali database di ricerca (Pubmed, Embase, Cochrane Library) (*Allegato 1*). Gli autori (CC, CS, VFT, SS) hanno ampliato la strategia di ricerca a studi sistematici aggiornati. La strategia di ricerca è stata aggiornata al 21/12/2023. Gli studi includibili sono: gli studi primari di tipo sperimentale o analitico (trials randomizzati controllati, studi osservazionali analitici), revisioni sistematiche e metanalisi. Gli studi di tipo primario di tipo analitico e/o sperimentale sono stati presi in considerazione in quanto riportanti i risultati in termini quantitativi (al fine della valutazione degli outcome) e che, grazie al loro disegno di studio, consentono il confronto tra intervento e confronto. Le revisioni sistematiche e le metanalisi sono stati incluse eventualmente andando ad estrarre gli studi primari inclusi. I relativi studi sono stati analizzati nel testo integrale per valutare qualità e inclusione in base ai quesiti fondamentali. La valutazione del Risk of Bias è stata effettuata mediante lo strumento RoB 2.0 <sup>[22]</sup> per gli RCT e ROBINS-E <sup>[23]</sup> per gli studi osservazionali.

Criteria di inclusione:

- Tipo di pazienti. Sono stati considerati pazienti di età pari o superiore a 18 anni affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei.
- Tipo di intervento. È stata considerata la prescrizione di farmaci oppiacei ad alto dosaggio (sopra i 60 mg/die di equivalenti di morfina orale) da parte di medico algologo
- Tipo di comparatore. È stata considerata la assunzione di farmaci ad alto dosaggio (sotto i 60 mg/die di equivalenti di morfina orale) da parte di altra tipologia di medico
- Tipo di outcomes. Misurazione del grado del dolore mediante la scala NRS, con riduzione NRS  $\geq$  30%
- Tipi di studi. Gli studi di tipo primario di tipo analitico e/o sperimentale sono stati presi in considerazione in quanto riportanti i risultati in termini quantitativi (al fine della valutazione degli outcome) e che, grazie al loro disegno di studio, consentono il confronto tra due o più interventi. Le revisioni sistematiche e le metanalisi sono stati incluse andando ad estrarre gli studi primari inclusi. Non sono state imposte restrizioni relative a lingua, data di pubblicazione o stato.

Criteria di esclusione:

- Studi che coinvolgono popolazioni pediatriche e/o pazienti misti (pediatriche e adulti) o pazienti non affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore tre mesi) in terapia con farmaci oppiacei.
- Studi che non prevedono la prescrizione di farmaci oppiacei ad alto dosaggio (sopra i 60 mg/die di equivalenti di morfina orale) da parte di medico algologo
- Studi che non prevedono il confronto tra la prescrizione di farmaci oppiacei ad alto dosaggio (sopra i 60 mg/die di equivalenti di morfina orale) da parte di medico algologo e quella da parte di altra tipologia di medico.



Dalla revisione della letteratura sono emerse 12 evidenze dal database PubMed, 2591 evidenze da una ricerca sul database Embase e 2574 sul database Cochrane Library che sono state sottoposte al vaglio degli esaminatori. In seguito allo screening per titolo ed abstract è stata identificata 50 evidenze, successivamente scartate alla fase di screening per full text (*Allegato 1*). Per tale motivo, la revisione non ha incluso alcuna evidenza scientifica, pertanto, non è stato possibile procedere con una valutazione della certezza delle evidenze mediante metodo GRADE.

### **3.1 GOOD PRACTICE STATEMENT**

**Il panel ritiene che, pur non esistendo un dato certo di letteratura, rappresenti buona pratica clinica un approccio cautelativo nella prescrizione di oppiacei ad alto dosaggio. Occorre infatti un expertise di rilievo nella gestione di pazienti che necessitino di dosaggi alti di oppiacei, così come nella rotazione ed infine nella sospensione. Dosaggi elevati di oppiacei impongono un monitoraggio serrato, volto ad evidenziare la possibile insorgenza di effetti collaterali e/o avverso potenzialmente dannosi.**

***Basato su una qualità non valutata delle prove***

## 4. LA TERAPIA FARMACOLOGICA A BASE DI OPPIACEI AUMENTA IL RISCHIO DI ADDICTION NEI PAZIENTI ADULTI AFFETTI DA DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO?

I quesiti fondamentali sono stati formulati secondo il sistema PICO (Population, Intervention, Comparators, Outcome):

- Population: pazienti adulti (>18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore a 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei;
- Intervention: assunzione di terapia farmacologica a base di ossicodone;
- Comparator: assunzione di terapia farmacologica a base di altri oppioidi;
- Outcome: insorgenza di addiction.

Ogni outcome è stato classificato come non importante, importante o chiave. Gli outcomes principali e chiave sono quelli più importanti al fine di definire la qualità complessiva delle evidenze e l'equilibrio tra i benefici e i rischi (ad es. mortalità e morbilità).

### REVISIONE SISTEMATICA

Le linee guida e le revisioni sistematiche sono state individuate consultando i principali database di ricerca (Pubmed, Embase, Cochrane Library) (*Allegato 1*). Gli autori (CC, CS, VFT, SS) hanno ampliato la strategia di ricerca a studi sistematici aggiornati. La strategia di ricerca è stata aggiornata al 21/12/2023. Gli studi includibili sono: gli studi primari di tipo sperimentale o analitico (trials randomizzati controllati, studi osservazionali analitici), revisioni sistematiche e metanalisi. Gli studi di tipo primario di tipo analitico e/o sperimentale sono stati presi in considerazione in quanto riportanti i risultati in termini quantitativi (al fine della valutazione degli outcome) e che, grazie al loro disegno di studio, consentono il confronto tra intervento e confronto. Le revisioni sistematiche e le metanalisi sono state incluse eventualmente andando ad estrarre gli studi primari inclusi. I relativi studi sono stati analizzati nel testo integrale per valutare qualità e inclusione in base ai quesiti fondamentali. La valutazione del Risk of Bias è stata effettuata mediante lo strumento RoB 2.0<sup>[22]</sup> per gli RCT e ROBINS-E<sup>[23]</sup> per gli studi osservazionali.

Criteri di inclusione:

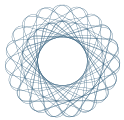
- Tipo di pazienti. Sono stati considerati pazienti di età pari o superiore a 18 anni affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei.
- Tipo di intervento. È stata considerata la assunzione di terapia farmacologica a base di ossicodone
- Tipo di comparatore. È stata considerata la assunzione di terapia farmacologica a base di altri oppiacei.
- Tipo di outcomes. Insorgenza di casi di addiction in termini di incidenza.
- Tipi di studi. Gli studi di tipo primario di tipo analitico e/o sperimentale sono stati presi in considerazione in quanto riportanti i risultati in termini quantitativi (al fine della valutazione degli outcomes) e che, grazie al loro disegno di studio, consentono il confronto tra due o più interventi. Le revisioni sistematiche e le metanalisi sono state incluse andando ad estrarre gli studi primari inclusi. Sono stati considerati solo gli studi scritti in lingua inglese, studi primari di tipo osservazionale o interventistico comparativi fino al 30 gennaio 2024.

Criteri di esclusione:

- Studi che coinvolgono popolazioni pediatriche e/o pazienti misti (pediatriche e adulti) o pazienti non affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore a tre mesi) in terapia con farmaci oppiacei.
- Studi che non prevedono la adozione di strategie di controllo del rischio di abuso mediante "Opioid Risk Tool".
- Studi che non prevedono il confronto tra la assunzione di terapia farmacologica a base di ossicodone e quella a base di altri oppiacei.

Dalla revisione della letteratura sono emerse 12 evidenze dal database PubMed, 2591 evidenze da una ricerca sul database Embase e 2574 sul database Cochrane Library che sono state sottoposte al vaglio degli esaminatori. In seguito allo screening per titolo ed abstract è stata identificata 15 evidenze, successivamente scartate alla fase di screening per full text (*Allegato 1*). Per tale motivo, la revisione non ha incluso alcuna evidenza scientifica, pertanto,





non è stato possibile procedere con una valutazione della certezza delle evidenze mediante metodo GRADE per la presente PICO.

### **4.1 GOOD PRACTICE STATEMENT**

**Il panel ritiene che, pur non essendoci evidenze a supporto di un marcato rischio di addiction nei pazienti in terapia con farmaci oppiacei per dolore cronico non oncologico, rappresenti una buona pratica clinica prevedere un utilizzo consapevole di tali molecole. Il panel invita a considerare tali sostanze come una seconda linea farmacologica, dopo avere concertato con il paziente un accordo terapeutico che miri alla ripresa di una funzione (aspetto riabilitativo) senza limitarsi al solo controllo del sintomo dolore. Inoltre, un monitoraggio periodico di tali pazienti è auspicabile al fine di intercettare precocemente eventuali fenomeni di abuso/ misuso/addiction a fronte del raggiungimento degli obiettivi terapeutici concordati con il paziente.**

***Basato su una qualità non valutata delle prove***

## 5. L'APPLICAZIONE DI STRATEGIE DI CONTROLLO MEDIANTE "OPIOID RISK TOOL" LIMITA IL RISCHIO DI ABUSO (SOVRA-UTILIZZO) NEI PAZIENTI CON DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO IN TERAPIA CON FARMACI OPPIACEI?

I quesiti fondamentali sono stati formulati secondo il sistema PICO (Population, Intervention, Comparators, Outcome):

- *Population*: pazienti adulti (>18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei
- *Intervention*: adozione di strategie di controllo rischio di abuso mediante "Opioid Risk tool"
- *Comparator*: mancata adozione di strategie di controllo rischio di abuso mediante "Opioid Risk tool" *Outcome*: insorgenza di addiction.

Ogni outcome è stato classificato come non importante, importante o chiave. Gli outcomes principali e chiave sono quelli più importanti al fine di definire la qualità complessiva delle evidenze e l'equilibrio tra i benefici e i rischi (ad es. mortalità e morbilità).

### REVISIONE SISTEMATICA

Le linee guida e le revisioni sistematiche sono state individuate consultando i principali database di ricerca (Pubmed, Embase, Cochrane Library) (*Allegato 1*). Gli autori (CC, CS, VFT, SS) hanno ampliato la strategia di ricerca a studi sistematici aggiornati. La strategia di ricerca è stata aggiornata al 21/12/2023. Gli studi includibili sono: gli studi primari di tipo sperimentale o analitico (trials randomizzati controllati, studi osservazionali analitici), revisioni sistematiche e metanalisi. Gli studi di tipo primario di tipo analitico e/o sperimentale sono stati presi in considerazione in quanto riportanti i risultati in termini quantitativi (al fine della valutazione degli outcome) e che, grazie al loro disegno di studio, consentono il confronto tra intervento e confronto. Le revisioni sistematiche e le metanalisi sono stati incluse eventualmente andando ad estrarre gli studi primari inclusi. I relativi studi sono stati analizzati nel testo integrale per valutare qualità e inclusione in base ai quesiti fondamentali. La valutazione del Risk of Bias è stata effettuata mediante lo strumento RoB 2.0 <sup>[22]</sup> per gli RCT e ROBINS-E <sup>[23]</sup> per gli studi osservazionali.

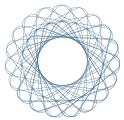
Criteri di inclusione:

- Tipo di pazienti. Sono stati considerati pazienti di età pari o superiore a 18 anni affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore a 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei.
- Tipo di intervento. È stata considerata la adozione di strategie di controllo del rischio di abuso mediante "Opioid Risk Tool".
- Tipo di comparatore. È stata considerata la mancata adozione di strategie di controllo del rischio di abuso mediante "Opioid Risk Tool".
- Tipo di outcomes. Insorgenza di casi di addiction in termini di incidenza.
- Tipi di studi. Gli studi di tipo primario di tipo analitico e/o sperimentale sono stati presi in considerazione in quanto riportanti i risultati in termini quantitativi (al fine della valutazione degli outcomes) e che, grazie al loro disegno di studio, consentono il confronto tra due o più interventi. Le revisioni sistematiche e le metanalisi sono stati incluse andando ad estrarre gli studi primari inclusi. Sono stati considerati solo gli studi scritti in lingua inglese, studi primari di tipo osservazionale o interventistico comparativi fino al 30 gennaio 2024.

Criteri di esclusione:

- Studi che coinvolgono popolazioni pediatriche e/o pazienti misti (pediatriche e adulti) o pazienti non affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore a tre mesi) in terapia con farmaci oppiacei.
- Studi che non prevedono la adozione di strategie di controllo del rischio di abuso mediante "Opioid Risk Tool".
- Studi che non prevedono il confronto tra l'adozione di strategie di controllo del rischio di abuso mediante "Opioid Risk Tool" e la sua mancata adozione.

Dalla revisione della letteratura sono emerse 12 evidenze dal database PubMed, 2591 evidenze da una ricerca sul database Embase e 2574 sul database Cochrane Library che sono state sottoposte al vaglio degli esaminatori. In



seguito allo screening per titolo ed abstract è stata identificata 17 evidenze, successivamente scartate alla fase di screening per full text (*Allegato 1*). Per tale motivo, la revisione non ha incluso alcuna evidenza scientifica, pertanto, non è stato possibile procedere con una valutazione della certezza delle evidenze mediante metodo GRADE per la presente PICO.

## **5.1 GOOD PRACTICE STATEMENT**

**Il panel ritiene che sia buona pratica clinica l'utilizzo dell'Opioid Risk Tool (ORT) nei pazienti adulti con dolore cronico non oncologico, nonostante la mancanza di evidenze di elevata qualità a supporto della sua efficacia nel prevenire l'abuso di oppiacei. In particolare, l'ORT, validato linguisticamente in italiano, rappresenta uno strumento semplice e rapido per identificare precocemente pazienti a rischio di sviluppare comportamenti di misuso, abuso o dipendenza da oppiacei, prima dell'inizio della terapia.**

***Basato su una qualità non valutata delle prove***

## **6. ESISTONO ASSOCIAZIONI TRA ANALGESICI OPIACEI ED ALTRE MOLECOLE (I COSIDDETTI ADIUVANTI) UTILIZZATE PER DOLORE CRONICO O POLIMORFISMI GENETICI CHE POSSANO DETERMINARE EFFETTI AVVERSI POTENZIALMENTE LETALI O GRAVI (CHE RICHIEDONO ASSISTENZA MEDICA E POSSONO CAUSARE OSPEDALIZZAZIONE, DISABILITÀ)?**

I quesiti fondamentali sono stati formulati secondo il sistema PICO (Population, Intervention, Comparators, Outcome):

- *Population*: pazienti adulti (>18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore a 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei;
- *Intervention*: assunzione di oppiacei in associazione con ansiolitici, anticonvulsivanti, antidepressivi, miorilassanti;
- *Comparator*: assunzione di oppiacei e mancata associazione con ansiolitici, anticonvulsivanti, antidepressivi, miorilassanti;
- *Outcome*: insorgenza di effetti collaterali critici (morte, addiction, depressione respiratoria, ospedalizzazione)

Ogni outcome è stato classificato come non importante, importante o chiave. Gli outcomes principali e chiave sono quelli più importanti al fine di definire la qualità complessiva delle evidenze e l'equilibrio tra i benefici e i rischi (ad es. mortalità e morbilità).

### **REVISIONE SISTEMATICA**

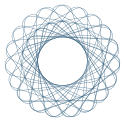
Le linee guida e le revisioni sistematiche sono state individuate consultando i principali database di ricerca (Pubmed, Embase, Cochrane Library) (*Allegato 1*). Gli autori (CC, CS, VFT, SS) hanno ampliato la strategia di ricerca a studi sistematici aggiornati. La strategia di ricerca è stata aggiornata al 21/12/2023. Gli studi includibili sono: gli studi primari di tipo sperimentale o analitico (trials randomizzati controllati, studi osservazionali analitici), revisioni sistematiche e metanalisi. Gli studi di tipo primario di tipo analitico e/o sperimentale sono stati presi in considerazione in quanto riportanti i risultati in termini quantitativi (al fine della valutazione degli outcome) e che, grazie al loro disegno di studio, consentono il confronto tra intervento e confronto. Le revisioni sistematiche e le metanalisi sono state incluse eventualmente andando ad estrarre gli studi primari inclusi. I relativi studi sono stati analizzati nel testo integrale per valutare qualità e inclusione in base ai quesiti fondamentali. La valutazione del Risk of Bias è stata effettuata mediante lo strumento RoB 2.0 <sup>[22]</sup> per gli RCT e ROBINS-E <sup>[23]</sup> per gli studi osservazionali.

Criteri di inclusione:

- Tipo di pazienti. Sono stati considerati pazienti di età pari o superiore a 18 anni affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei.
- Tipo di intervento. È stata considerata la assunzione di oppiacei in associazione con ansiolitici, anticonvulsivanti, antidepressivi, miorilassanti
- Tipo di comparatore. È stata considerata la assunzione di oppiacei e mancata associazione con ansiolitici, anticonvulsivanti, antidepressivi, miorilassanti
- Tipo di outcomes. Insorgenza di effetti collaterali critici (morte, addiction, depressione respiratoria, ospedalizzazione) in termini di misura di incidenza
- Tipi di studi. Gli studi di tipo primario di tipo analitico e/o sperimentale sono stati presi in considerazione in quanto riportanti i risultati in termini quantitativi (al fine della valutazione degli outcome) e che, grazie al loro disegno di studio, consentono il confronto tra due o più interventi. Le revisioni sistematiche e le metanalisi sono stati incluse andando ad estrarre gli studi primari inclusi. Non sono state imposte restrizioni relative a lingua, data di pubblicazione o stato.

Criteri di esclusione:

- Studi che coinvolgono popolazioni pediatriche e/o pazienti misti (pediatrici e adulti) o pazienti non affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore tre mesi) in terapia con farmaci oppiacei.
- Studi che non prevedono la assunzione di oppiacei in associazione con ansiolitici, anticonvulsivanti, antidepressivi, miorilassanti
- Studi che non prevedono il confronto tra terapia a base di oppiacei in associazione con ansiolitici, anticonvulsivanti, antidepressivi, miorilassanti e la sola assunzione delle ultime tipologie di farmaci



Dalla revisione della letteratura sono emerse 12 evidenze dal database PubMed, 2591 evidenze da una ricerca sul database Embase e 2574 sul database Cochrane Library che sono state sottoposte al vaglio degli esaminatori. In seguito allo screening per titolo ed abstract è stata identificata 47 evidenze, successivamente scartate alla fase di screening per full text (*Allegato 1*). Per tale motivo, la revisione non ha incluso alcuna evidenza scientifica, pertanto, non è stato possibile procedere con una valutazione della certezza delle evidenze mediante metodo GRADE per la presente PICO.

### **6.1 GOOD PRACTICE STATEMENT**

**Anche in assenza di evidenze scientifiche, il panel di esperti ritiene che sia buona pratica clinica l'utilizzo cautelativo di associazioni di oppiacei con altre molecole. Occorre infatti valutare caso per caso i potenziali rischi/benefici tenendo in considerazione l'anamnesi farmacologica dei singoli pazienti ed evitando possibili associazioni pericolose. Tuttavia, gli esperti ritengono che una terapia multimodale sia sempre auspicabile, al fine di evitare l'approccio monofarmacologico con oppiacei ad alte dosi.**

***Basato su una qualità non valutata delle prove***

## 7. LA TERAPIA DI PRIMA LINEA CON PAMORA È PIÙ EFFICACE NEL TRATTAMENTO DELLA STIPSI RISPETTO ALLA TERAPIA TRADIZIONALE DI PRIMA LINEA NEI PAZIENTI AFFETTI DA DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO?

I quesiti fondamentali sono stati formulati secondo il sistema PICO (Population, Intervention, Comparators, Outcome):

- *Population*: pazienti adulti (>18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore a 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei;
- *Intervention*: assunzione di farmaci della classe Pamora in prima linea;
- *Comparator*: assunzione di un farmaco appartenente alla classe dei lassativi;
- *Outcome*: risoluzione della stipsi.

Ogni outcome è stato classificato come non importante, importante o chiave. Gli outcomes principali e chiave sono quelli più importanti al fine di definire la qualità complessiva delle evidenze e l'equilibrio tra i benefici e i rischi (ad es. mortalità e morbilità).

### REVISIONE SISTEMATICA

Le linee guida e le revisioni sistematiche sono state individuate consultando i principali database di ricerca (Pubmed, Embase, Cochrane Library) (*Allegato 1*). Gli autori (CC, CS, VFT, SS) hanno ampliato la strategia di ricerca a studi sistematici aggiornati. La strategia di ricerca è stata aggiornata al 21/12/2023. Gli studi includibili sono: gli studi primari di tipo sperimentale o analitico (trials randomizzati controllati, studi osservazionali analitici), revisioni sistematiche e metanalisi. Gli studi di tipo primario di tipo analitico e/o sperimentale sono stati presi in considerazione in quanto riportanti i risultati in termini quantitativi (al fine della valutazione degli outcome) e che, grazie al loro disegno di studio, consentono il confronto tra intervento e confronto. Le revisioni sistematiche e le metanalisi sono state incluse eventualmente andando ad estrarre gli studi primari inclusi. I relativi studi sono stati analizzati nel testo integrale per valutare qualità e inclusione in base ai quesiti fondamentali. La valutazione del Risk of Bias è stata effettuata mediante lo strumento RoB 2.0 <sup>[22]</sup> per gli RCT e ROBINS-E <sup>[23]</sup> per gli studi osservazionali.

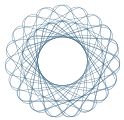
Criteri di inclusione:

- Tipo di pazienti. Sono stati considerati pazienti di età pari o superiore a 18 anni affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore a 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei.
- Tipo di intervento. È stata considerata la terapia in prima linea basata sull'assunzione di farmaci appartenenti alla classe Pamora.
- Tipo di comparatore. È stata considerata la terapia basata su farmaci appartenenti alla classe dei lassativi.
- Tipo di outcomes. Riduzione in termini percentuali degli eventi di stipsi.
- Tipi di studi. Gli studi di tipo primario di tipo analitico e/o sperimentale sono stati presi in considerazione in quanto riportanti i risultati in termini quantitativi (al fine della valutazione degli outcomes) e che, grazie al loro disegno di studio, consentono il confronto tra due o più interventi. Le revisioni sistematiche e le metanalisi sono state incluse andando ad estrarre gli studi primari inclusi. Sono stati considerati solo gli studi scritti in lingua inglese, studi primari di tipo osservazionale o interventistico comparativi fino al 30 gennaio 2024.

Criteri di esclusione:

- Studi che coinvolgono popolazioni pediatriche e/o pazienti misti (pediatrici e adulti) o pazienti non affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore tre mesi) in terapia con farmaci oppiacei.
- Studi che non prevedono una terapia in prima linea basata sull'assunzione di farmaci appartenenti alla classe Pamora.
- Studi che non prevedono il confronto tra terapia a base di supplementazione di vitamina D e terapia basata su farmaci appartenenti alla classe dei lassativi.

Dalla revisione della letteratura sono emerse 12 evidenze dal database PubMed, 2591 evidenze da una ricerca sul database Embase e 2574 sul database Cochrane Library che sono state sottoposte al vaglio degli esaminatori. In seguito allo screening per titolo ed abstract è stata identificata 86 evidenze, successivamente scartate alla fase di screening per full text (*Allegato 1*). Per tale motivo, la revisione non ha incluso alcuna evidenza scientifica, pertanto,



non è stato possibile procedere con una valutazione della certezza delle evidenze mediante metodo GRADE per la presente PICO

#### **7.1 GOOD PRACTICE STATEMENT**

**Nonostante le limitate evidenze scientifiche disponibili, gli esperti ritengono rappresenti buona pratica clinica l'utilizzo dei PAMORA come terapia di prima linea per la gestione della stipsi indotta da oppiacei nei pazienti con dolore cronico non oncologico in terapia con oppiacei. Tuttavia, la decisione terapeutica deve seguire le indicazioni riportate nella scheda tecnica e deve essere personalizzata, con un monitoraggio attento e regolare per garantire un trattamento efficace e sicuro.**

***Basato su una qualità non valutata delle prove***

## 8. LA VITAMINA D È EFFICACE NEL RIDURRE L'INSORGENZA DI OSTEOPOROSI NEI PAZIENTI AFFETTI DA DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO IN TERAPIA A LUNGO TERMINE (LONG TERM) CON FARMACI OPIACEI?

I quesiti fondamentali sono stati formulati secondo il sistema PICO (Population, Intervention, Comparators, Outcome):

- *Population*: pazienti adulti (>18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei;
- *Intervention*: assunzione di supplemento di vitamina D;
- *Comparator*: mancata assunzione di supplemento di vitamina D;
- *Outcome*: riduzione insorgenza di osteoporosis.

Ogni outcome è stato classificato come non importante, importante o chiave. Gli outcomes principali e chiave sono quelli più importanti al fine di definire la qualità complessiva delle evidenze e l'equilibrio tra i benefici e i rischi (ad es. mortalità e morbilità).

### REVISIONE SISTEMATICA

Le linee guida e le revisioni sistematiche sono state individuate consultando i principali database di ricerca (Pubmed, Embase, Cochrane Library) (*Allegato 1*). Gli autori (CC, CS, VFT, SS) hanno ampliato la strategia di ricerca a studi sistematici aggiornati. La strategia di ricerca è stata aggiornata al 21/12/2023. Gli studi includibili sono: gli studi primari di tipo sperimentale o analitico (trials randomizzati controllati, studi osservazionali analitici), revisioni sistematiche e metanalisi. Gli studi di tipo primario di tipo analitico e/o sperimentale sono stati presi in considerazione in quanto riportanti i risultati in termini quantitativi (al fine della valutazione degli outcome) e che, grazie al loro disegno di studio, consentono il confronto tra intervento e confronto. Le revisioni sistematiche e le metanalisi sono stati incluse eventualmente andando ad estrarre gli studi primari inclusi. I relativi studi sono stati analizzati nel testo integrale per valutare qualità e inclusione in base ai quesiti fondamentali. La valutazione del Risk of Bias è stata effettuata mediante lo strumento RoB 2.0 <sup>[22]</sup> per gli RCT e ROBINS-E <sup>[23]</sup> per gli studi osservazionali.

Criteri di inclusione:

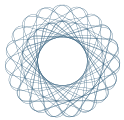
- Tipo di pazienti. Sono stati considerati pazienti di età pari o superiore a 18 anni affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore a 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei.
- Tipo di intervento. È stata considerata la terapia basata su supplementazione di vitamina D.
- Tipo di comparatore. È stata considerata la assenza di terapia basata su supplementazione di vitamina D.
- Tipo di outcomes. Sono stati analizzati gli studi che riportavano una misura quantitativa riguardante la insorgenza dell'osteoporosi.
- Tipi di studi. Gli studi di tipo primario di tipo analitico e/o sperimentale sono stati presi in considerazione in quanto riportanti i risultati in termini quantitativi (al fine della valutazione degli outcome) e che, grazie al loro disegno di studio, consentono il confronto tra due o più interventi. Le revisioni sistematiche e le metanalisi sono stati incluse andando ad estrarre gli studi primari inclusi. Sono stati considerati solo gli studi scritti in lingua inglese, studi primari di tipo osservazionale o interventistico comparativi fino al 30 gennaio 2024.

Criteri di esclusione:

- Studi che coinvolgono popolazioni pediatriche e/o pazienti misti (pediatrici e adulti) o pazienti non affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore a tre mesi) in terapia con farmaci oppiacei.
- Studi che non prevedono terapia a base di supplementazione di vitamina D.
- Studi che non prevedono il confronto tra terapia a base di supplementazione di vitamina D e l'assenza della stessa.

Dalla revisione della letteratura sono emerse 12 evidenze dal database PubMed, 2591 evidenze da una ricerca sul database Embase e 2574 sul database Cochrane Library che sono state sottoposte al vaglio degli esaminatori. In seguito allo screening per titolo ed abstract è stata identificata un'unica evidenza, successivamente scartata alla fase





di screening per full text (*Allegato 1*). Per tale motivo, la revisione non ha incluso alcuna evidenza scientifica, pertanto, non è stato possibile procedere con una valutazione della certezza delle evidenze mediante metodo GRADE per la presente PICO.

## **8.1 GOOD PRACTICE STATEMENT**

**Il panel ritiene che sia buona pratica clinica, nonostante l'assenza di evidenze scientifiche solide, monitorare il metabolismo osseo nei pazienti adulti in terapia prolungata con oppiacei, data la potenziale interazione di questi farmaci con il metabolismo dell'osso. Questo include esami ematochimici e indagini strumentali per rilevare eventuali condizioni di osteopenia o osteoporosi. Inoltre, l'integrazione di vitamina D può essere utile in caso di livelli sierici bassi o in presenza di un rischio elevato di osteoporosi. Tale integrazione deve essere accompagnata da un monitoraggio regolare dei livelli plasmatici di vitamina D, e il trattamento dovrebbe essere integrato da un approccio specialistico per minimizzare il rischio di alterazioni ossee.**

***Basato su una qualità non valutata delle prove***

## 9. NEI PAZIENTI IN TERAPIA CRONICA CON OPIACEI ESISTONO DEI LIMITI (IN MG/DIE) DI POSOLOGIA DI OPIACEI CHE CONSIGLIANO IL RICORSO ALLO SPECIALISTA ALGOLOGO AI FINI DI MINIMIZZARE GLI EFFETTI COLLATERALI DI TALI TERAPIE?

La prescrizione di oppiacei, come noto, è appannaggio di qualsiasi medico abilitato alla professione, non solo dello specialista algologo. I medici convenzionati o dipendenti del SSN sono abilitati alla prescrizione su ricetta rossa o dematerializzata con codice TDL 01, che permette una prescrizione di 1 mese di terapia. La risposta al quesito posto, cioè l'esistenza di un dosaggio di oppiacei oltre il quale è opportuno che un paziente venga seguito dall'algologo, comporta alcune considerazioni.

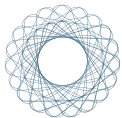
La prima e più importante è che non esistono controindicazioni alla prescrizione e/o prosecuzione di una terapia con oppiacei da parte del MMG da un punto di vista medico-legale <sup>[45]</sup>. Tuttavia, viste le problematiche potenziali legate all'uso di oppiacei, in termini di effetti collaterali/dipendenza, è necessario che la terapia con oppiacei sia continuata per il tempo strettamente necessario, o comunque continuamente adattata alla situazione, ciò che prevede uno stretto monitoraggio del paziente <sup>[25,46]</sup>. Vi deve essere pertanto garanzia del controllo periodico, almeno mensile nella fase di titolazione e almeno trimestrale nelle fasi successive (intervalli da considerarsi in maniera non rigida ma comunque necessari) a prescindere dalle sue condizioni (anche se la terapia è efficace) <sup>[47]</sup>. Laddove vi sia la necessaria competenza e la disponibilità/possibilità di un controllo da parte del MMG nulla osta che sia lui a seguire il paziente. Quando invece il carico di lavoro del MMG sia tale da impedire il necessario controllo periodico e/o vi sia patologia neoplastica/degenerativa in progressione con aggiustamenti continui della terapia, o il MMG ritenga di non avere la necessaria competenza per la gestione della complessità del paziente è opportuno che questi abbia un riferimento nell'ambulatorio di Terapia del dolore del SSN <sup>[33,48,49]</sup>. Inoltre, dal momento che la dose efficace di oppiacei è soggettiva ed età dipendente, si ritiene che non esista un cut-off di dose oltre la quale il paziente deve essere inviato dallo specialista del dolore, ma esistono pazienti complessi e/o fragili che è opportuno inviare allo specialista per iniziare/aggiustare/monitorare la terapia <sup>[50,51]</sup>. Una volta inviato il paziente dallo specialista, questi ha il compito/dovere di seguire il paziente, ma anche quello di condividere le scelte terapeutiche con il MMG, che ha contezza del quadro globale del malato ma anche del suo contesto sociale <sup>[52,53]</sup>.

In questo senso una valutazione multidimensionale ossia cognitivo-comportamentale (deterioramento cognitivo, storia di delirium), nutrizionale e motoria (test di velocità del cammino sui 4 metri, forza muscolare), delle comorbidità e trattamenti farmacologici in atto e socio-relazionale specie nel soggetto over 65 sarebbe utile per stimare rischi/benefici della terapia con oppiacei, il dosaggio più appropriato e personalizzare i tempi di monitoraggio e follow-up.

### 9.1 GOOD PRACTICE STATEMENT

**Il panel ritiene che sia buona pratica clinica che i medici di medicina generale prescrivano farmaci oppiacei, purché sia garantito un monitoraggio regolare dell'aderenza terapeutica, della comparsa di effetti collaterali e del recupero funzionale del paziente. In assenza di un monitoraggio frequente, in caso di effetti collaterali non gestibili o di necessità di deprescrizione, il paziente dovrebbe essere inviato a uno specialista in medicina del dolore. Inoltre, in caso di difficoltà oggettive di gestione, una valutazione internistico-geriatrica sarebbe auspicabile, in particolare per pazienti con complessità clinica, polifarmacoterapia o età biologica avanzata, al fine di ottimizzare la terapia attraverso un approccio personalizzato ("tailored approach").**

***Basato su una qualità non valutata delle prove***



## 10. QUALE È L'INTERVALLO DI MONITORAGGIO DA ADOTTARE PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE CON FARMACI OPIACEI IN PAZIENTI CHE GIÀ ABUSANO DI SOSTANZE?

La gestione del dolore cronico con oppiacei in pazienti con una storia di disturbo da uso di sostanze, o nella fase di remissione, può essere molto complessa<sup>[54]</sup>. Molto spesso, in questa popolazione, la riluttanza a prescrivere oppiacei e la scarsa comprensione della complessa relazione tra dolore e dipendenza, spesso conducono a un trattamento insufficiente del dolore e a scarso miglioramento della funzionalità<sup>[55]</sup>.

La fase di monitoraggio è cruciale perché consente di valutare regolarmente l'efficacia del trattamento e di identificare eventuali segnali di abuso o dipendenza in una fase precoce. Inoltre, una valutazione periodica ad intervalli ravvicinati, con eventuale integrazione di strategie multidisciplinari come il supporto psicologico,<sup>[56]</sup> aiuta a garantire un uso sicuro degli oppiacei e a personalizzare il piano di trattamento in base alle esigenze specifiche del paziente<sup>[57]</sup>. Questo approccio proattivo migliora la gestione complessiva del dolore e contribuisce a ridurre i rischi associati all'uso di farmaci oppiacei<sup>[58]</sup>.

Per quanto riguarda gli intervalli di monitoraggio, è necessario stabilire una frequenza che sia coerente con le esigenze cliniche del paziente e le condizioni del suo stato di salute<sup>[24]</sup>. Nonostante manchino evidenze scientifiche solide in merito, si ritiene che un intervallo di 2-3 settimane possa essere considerato un punto di partenza ragionevole per valutare l'efficacia del trattamento e identificare eventuali effetti collaterali o comportamenti di abuso di sostanze. Si ritiene, inoltre, che un monitoraggio ravvicinato può anche contribuire a rinsaldare una relazione di fiducia tra medico e paziente, facilitando il dialogo sulla gestione del dolore e le problematiche associate all'abuso di sostanze. Questo legame di fiducia può portare a una maggiore adesione al trattamento e a un miglioramento complessivo dei risultati<sup>[59]</sup>. In caso di necessità, gli intervalli di monitoraggio possono essere ulteriormente ridotti per consentire un controllo più stretto e tempestivo della terapia e migliorare così la sicurezza e l'efficacia del trattamento.

Durante il monitoraggio, il medico deve valutare l'aderenza del paziente alla terapia e le eventuali interazioni con altre sostanze, nonché richiedere test tossicologici, come test delle urine, quando appropriato. In alcuni casi, può essere necessario richiedere l'intervento di un esperto di addiction per gestire situazioni complesse o fornire supporto specializzato al paziente<sup>[60]</sup>. Questa valutazione continua, ed integrata con elementi di diagnostica tossicologica, può aiutare a identificare tempestivamente qualsiasi problematica come l'utilizzo di sostanze non prescritte, l'abuso, o la scarsa aderenza al trattamento, e a intervenire prontamente per ottimizzare il percorso terapeutico<sup>[57]</sup>.

### 10.1 GOOD PRACTICE STATEMENT

**Il panel ritiene che sia buona pratica clinica calibrare l'intervallo di monitoraggio del trattamento con oppiacei in pazienti con una storia di abuso di sostanze in base alle loro esigenze cliniche, preferendo controlli ogni 2-3 settimane. In caso di necessità, questi intervalli possono essere ulteriormente ridotti. Si raccomanda una valutazione multidisciplinare che includa esperti in psicologia e psichiatria con competenze specifiche in questo ambito.**

**In assenza di monitoraggio frequente, o in presenza di effetti collaterali non gestibili e difficoltà di deprescrizione, il paziente dovrebbe essere indirizzato a uno specialista in medicina del dolore. Inoltre, in caso di difficoltà oggettive di gestione, in pazienti con complessità clinica, polifarmacoterapia o età biologica avanzata, è auspicabile una valutazione internistico-geriatrica, se non sono presenti competenze specifiche, per garantire un approccio terapeutico personalizzato ("tailored approach").**

*Basato su una qualità non valutata delle prove*

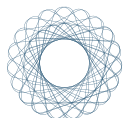
## 11. EVENTUALI RACCOMANDAZIONI DA DARE AI PAZIENTI/CAREGIVERS IN TERAPIA CON OPPIACEI PER DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO POSSONO MIGLIORARE L'ADERENZA TERAPEUTICA?

Prima di iniziare la terapia con oppiacei, i medici dovrebbero discutere i benefici realistici e i rischi noti con i pazienti; dovrebbero stabilire obiettivi di trattamento chiari per il dolore e/o la funzionalità e dovrebbero considerare e discutere come la terapia con oppiacei sarà interrotta se i benefici non supereranno i rischi. È essenziale stabilire obiettivi della terapia con oppiacei relativi al sollievo dal dolore, al miglioramento della funzionalità, al miglioramento della qualità della vita, e un piano per la riduzione graduale e la cessazione degli oppiacei se e quando non si ottiene un miglioramento significativo e realistico dalla terapia con oppiacei<sup>[61]</sup>. Una valutazione completa e multidimensionale<sup>[24, 33, 62, 63]</sup> è fondamentale per mantenere una adeguata aderenza terapeutica da parte del paziente affetto da dolore cronico non oncologico. Una storia clinica dettagliata e un esame fisico devono essere documentati per determinare il tipo, la causa e la natura del dolore, inclusa l'indagine su precedenti investigazioni e interventi per il dolore. Questa anamnesi dovrebbe anche includere pregressi tentativi di trattamento con farmaci e l'intensità del dolore e il deficit funzionale che ne deriva oltre alle condizioni che portano alla diminuzione o aggravamento del dolore<sup>[61, 63, 64, 65]</sup>. Importante anche conoscere le terapie abituali del paziente e i precedenti trattamenti algologici, nonché l'aspetto psicologico del paziente stesso<sup>[66, 67, 68]</sup>, una eventuale storia di abuso o dipendenza da sostanze, oppiacei e non<sup>[69, 70, 71]</sup>, la qualità del sonno<sup>[72]</sup>. Grande importanza riveste anche lo stato funzionale del paziente<sup>[73, 74, 75, 76]</sup>. Gli obiettivi di trattamento dovrebbero includere la riduzione del dolore insieme a miglioramenti nella funzione e nella qualità della vita (QoL), con minimi o nessun effetto collaterale. I rischi e i benefici della terapia con oppiacei vengono stabiliti prima di iniziare la terapia e devono essere valutati a intervalli regolari di tempo. Il piano di trattamento può essere regolarmente rivisto per fornire obiettivi chiari e individualizzati che guidino la scelta delle terapie, sia farmacologiche (inclusi i farmaci diversi dagli oppiacei) sia non farmacologiche. Dovrebbe inoltre specificare obiettivi misurabili che verranno utilizzati per valutare il progresso del trattamento, come il sollievo del dolore e il miglioramento della funzione fisica e psicologica<sup>[77, 78]</sup>. Durante la titolazione del dosaggio della terapia con oppiacei è importante consigliare al paziente di evitare di impegnarsi in attività pericolose, come guidare un veicolo a motore o usare macchinari pesanti fino a quando non viene stabilito un dosaggio stabile e si è certi che la dose di oppiacei non causi sedazione. Allo stesso modo, i pazienti dovrebbero essere avvisati dei rischi notevolmente aumentati di sedazione e depressione respiratoria quando gli oppiacei vengono assunti in combinazione con alcol, benzodiazepine o altri farmaci sedativi. Quando si valuta l'idoneità alla guida in pazienti sottoposti a terapia oppiaceo a lungo termine, bisogna considerare fattori che potrebbero compromettere la cognizione e l'abilità psicomotoria, come una valutazione del dolore costantemente severa, disturbi del sonno e farmaci concomitanti che possano aumentare la sedazione<sup>[79]</sup>. La deprescrizione degli oppiacei è percepita come una pratica complessa e impegnativa e, quindi, le linee guida per la deprescrizione degli oppiacei basate sull'evidenza possono essere una risorsa preziosa per i clinici per supportare il processo decisionale clinico e ridurre l'uso subottimale di oppiacei<sup>[80]</sup>.

### 11.1 GOOD PRACTICE STATEMENT

**Il panel ritiene che sia buona pratica clinica pianificare accuratamente le terapie con farmaci oppiacei, coinvolgendo il paziente nel processo decisionale, con l'obiettivo di ripristinare la funzione oltre al controllo del sintomo. La pianificazione deve includere raccomandazioni chiare sugli effetti collaterali potenziali e fornire supporto nella fase di deprescrizione degli oppiacei. In assenza di un monitoraggio frequente, in presenza di effetti collaterali non gestibili o di necessità di deprescrizione, il paziente dovrebbe essere indirizzato a uno specialista in medicina del dolore. Inoltre, in caso di difficoltà oggettive di gestione, una valutazione internistico-geriatrica in base alla complessità clinica, alla polifarmacoterapia ed all'età "biologica" del paziente, sarebbe auspicabile al fine di ottimizzare un approccio sartoriale della terapia ("tailored approach").**

***Basato su una qualità non valutata delle prove***



# AGGIORNAMENTO, DIFFUSIONE E IMPLEMENTAZIONE

Le presenti linee guida saranno aggiornate nel 2027. In caso di nuove evidenze scientifiche rilevanti e alle prassi applicative esperite nella pratica clinica, sarà presa in considerazione una revisione parziale o completa di queste linee guida. Nell'eventualità sarà effettuata una nuova revisione sistematica delle evidenze presenti in letteratura seguendo la metodologia GRADE.

## APPLICABILITÀ DELLA LINEA GUIDA

I fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione sono così riassumibili:

Fattori facilitanti	Inserimento in PDTA e raccomandazioni in modelli regionali consolidati
	Formazione e implementazione su appropriatezza nella gestione del dolore cronico non da cancro
Fattori ostacolanti	Carenza di formazione nei sanitari
	Resistenze culturali di tipo organizzativo
	Assenza di standardizzazione del servizio a livello nazionale
	Informazione/formazione non basata sull'evidenza scientifica

I principali fattori ostacolanti evidenziati nel corso della stesura della seguente linea guida sono stati la carenza di formazione dei sanitari, le resistenze culturali e di tipo organizzativo e, soprattutto, l'assenza di standardizzazione del servizio a livello nazionale.

Inoltre, il panel segnala come negli ultimi anni si sta diffondendo una sempre maggiore formazione e informazione attraverso social media, nella forma dei social network, che hanno anche portato ad una divulgazione di pratiche mediche e di informazioni non controllate, fuori dal gentlemen's agreement. Questo ha portato, negli anni, a divulgazioni di pratiche cliniche non sicure, non supportate dall'evidenza scientifica e non rispondenti agli standard di sicurezza nazionali ed internazionali <sup>[80]</sup>.

## IMPATTO ECONOMICO

Il panel ritiene che l'appropriata applicazione delle raccomandazioni espresse in questo documento inciderebbe positivamente sulla spesa sanitaria in più modi.

### 1. Riduzione dei costi legati agli abusi e alle dipendenze

- **Prevenzione degli abusi:** Linee guida ben definite aiutano a prevenire l'abuso e la dipendenza da oppiacei, riducendo così i costi legati al trattamento delle dipendenze e delle conseguenze mediche degli abusi.
- **Monitoraggio e gestione:** L'applicazione di protocolli per il monitoraggio dei pazienti riduce il rischio di sovradosaggio e complicazioni, con conseguente diminuzione delle emergenze mediche e dei ricoveri ospedalieri.

### 2. Migliore gestione del dolore

- **Efficienza terapeutica:** Un uso appropriato degli oppiacei, secondo le linee guida, assicura che i pazienti ricevano una gestione efficace del dolore, riducendo la necessità di ulteriori trattamenti o interventi costosi.
- **Aumento della produttività:** La gestione efficace del dolore può migliorare la qualità della vita dei pazienti, consentendo loro di mantenere o riprendere le attività lavorative, riducendo così i costi indiretti legati alla perdita di produttività.

### 3. Ottimizzazione delle risorse sanitarie

- **Uso appropriato delle risorse:** Evitare l'uso eccessivo o inappropriato degli oppiacei significa che le risorse possono essere allocate in modo più efficiente, riducendo i costi complessivi della sanità.
- **Formazione degli operatori sanitari:** La formazione e l'aggiornamento continuo degli operatori sanitari sulle linee guida possono migliorare l'efficacia del trattamento e ridurre gli errori medici, diminuendo i costi associati a complicazioni evitabili.

### 4. Prevenzione delle complicazioni a lungo termine

- **Riduzione delle comorbidità:** Una corretta gestione del dolore può prevenire lo sviluppo di condizioni croniche correlate al dolore mal gestito, come depressione, ansia e problemi cardiaci, che possono aumentare significativamente i costi sanitari a lungo termine.
- **Miglioramento della qualità della vita:** Pazienti con dolore ben gestito hanno meno probabilità di sviluppare complicazioni secondarie che richiedono trattamenti costosi.

### 5. Riduzione delle spese farmaceutiche

- **Approccio multimodale:** L'uso di terapie alternative e complementari agli oppiacei, come parte di un approccio multimodale al trattamento del dolore, può ridurre la dipendenza dai farmaci costosi e abbassare le spese farmaceutiche complessive.

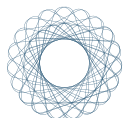
## CONFLITTI D'INTERESSE

Il contenuto delle presenti linee guida non è stato finanziato da alcun ente, né è stato influenzato da alcun ente.

Nessun membro del panel ha dichiarato la presenza di conflitti d'interesse.

I potenziali conflitti di interesse sono stati analizzati e dichiarati da tutti gli autori secondo quanto riportato dal Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la qualità e la sicurezza delle cure nel manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica.

In sintesi, l'applicazione corretta delle linee guida per l'uso degli oppiacei nella gestione del dolore cronico non oncologico può migliorare l'efficacia del trattamento, ridurre gli abusi e le dipendenze, ottimizzare l'uso delle risorse sanitarie e prevenire complicazioni a lungo termine, portando a una significativa riduzione dei costi per la sanità pubblica.



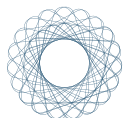
## BIBLIOGRAFIA

1. A. Cragg et al., 'Risk Factors for Misuse of Prescribed Opioids: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Ann Emerg Med*, vol. 74, no. 5, pp. 634–646, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.annemergmed.2019.04.019.
2. M. Fallon et al., 'Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines', *Annals of Oncology*, vol. 29, pp. iv166–iv191, Oct. 2018, doi: 10.1093/annonc/mdy152.
3. E. Nury et al., 'Efficacy and safety of strong opioids for chronic noncancer pain and chronic low back pain: a systematic review and meta-analyses', *Pain*, vol. 163, no. 4, pp. 610–636, Apr. 2022, doi: 10.1097/j.pain.0000000000002423.
4. K. E. Vowles, M. L. McEntee, P. S. Julnes, T. Frohe, J. P. Ney, and D. N. van der Goes, 'Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain', *Pain*, vol. 156, no. 4, pp. 569–576, Apr. 2015, doi: 10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.f1.
5. W. Häuser et al., 'European\* clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – Part 1: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain', *European Journal of Pain*, vol. 25, no. 5, pp. 949–968, May 2021, doi: 10.1002/ejp.1736.
6. P. Welsch, F. Petzke, P. Klose, and W. Häuser, 'Opioids for chronic osteoarthritis pain: An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks double-blind duration', *European Journal of Pain*, vol. 24, no. 4, pp. 685–703, Apr. 2020, doi: 10.1002/ejp.1522.
7. C. M. P. Jones et al., 'Opioid analgesia for acute low back pain and neck pain (the OPAL trial): a randomised placebo-controlled trial', *The Lancet*, vol. 402, no. 10398, pp. 304–312, Jul. 2023, doi: 10.1016/S0140-6736(23)00404-X.
8. J. Liang, C. V. Almario, W. D. Chey, C. S. Higgins, and B. M. R. Spiegel, 'Prevalence and Burden of Illness of Rome IV Chronic Idiopathic Constipation, Opioid-Induced Constipation, and Opioid-Exacerbated Constipation in the United States', *American Journal of Gastroenterology*, vol. 118, no. 11, pp. 2033–2040, Nov. 2023, doi: 10.14309/ajg.0000000000002376.
9. P. J. Wiffen, B. Wee, S. Derry, R. F. Bell, and R. A. Moore, 'Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2020, no. 2, Jul. 2017, doi: 10.1002/14651858.CD012592.pub2.
10. D. Buckeridge et al., 'Risk of Injury Associated with Opioid Use in Older Adults', *J Am Geriatr Soc*, vol. 58, no. 9, pp. 1664–1670, Sep. 2010, doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.03015.x.
11. N. Jain, K. Himed, J. M. Toth, K. C. Briley, F. M. Phillips, and S. N. Khan, 'Opioids delay healing of spinal fusion: a rabbit posterolateral lumbar fusion model', *The Spine Journal*, vol. 18, no. 9, pp. 1659–1668, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.spinee.2018.04.012.
12. J. Chrastil, C. Sampson, K. B. Jones, and T. F. Higgins, 'Postoperative Opioid Administration Inhibits Bone Healing in an Animal Model', *Clin Orthop Relat Res*, vol. 471, no. 12, pp. 4076–4081, Dec. 2013, doi: 10.1007/s11999-013-3232-z.
13. J. J. Bettinger and B. C. Friedman, 'Opioids and Immunosuppression: Clinical Evidence, Mechanisms of Action, and Potential Therapies', *Palliat Med Rep*, vol. 5, no. 1, pp. 70–80, Feb. 2024, doi: 10.1089/pmr.2023.0049.
14. J. C. Ballantyne and J. Mao, 'Opioid Therapy for Chronic Pain', *New England Journal of Medicine*, vol. 349,

no. 20, pp. 1943–1953, Nov. 2003, doi: 10.1056/NEJMra025411.

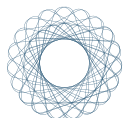
15. N. D. Volkow and A. T. McLellan, 'Opioid Abuse in Chronic Pain — Misconceptions and Mitigation Strategies', *New England Journal of Medicine*, vol. 374, no. 13, pp. 1253–1263, Mar. 2016, doi: 10.1056/NEJMra1507771.
16. C. Ju et al., 'Global, regional, and national trends in opioid analgesic consumption from 2015 to 2019: a longitudinal study', *Lancet Public Health*, vol. 7, no. 4, pp. e335–e346, Apr. 2022, doi: 10.1016/S2468-2667(22)00013-5.
17. Guyatt G H, Oxman A D, Vist G E, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations *BMJ* 2008; 336 :924 doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD
18. Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità, *Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica*, 2023.
19. O. Dewidar et al., 'Which actionable statements qualify as good practice statements In Covid-19 guidelines? A systematic appraisal', *BMJ Evid Based Med*, vol. 27, no. 6, pp. 361–369, Dec. 2022, doi: 10.1136/bmjebm-2021-111866.
20. G. H. Guyatt et al., 'Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group', *J Clin Epidemiol*, vol. 80, pp. 3–7, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.07.006.
21. T. Lotfi et al., 'A taxonomy and framework for identifying and developing actionable statements in guidelines suggests avoiding informal recommendations', *J Clin Epidemiol*, vol. 141, pp. 161–171, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.09.028.
22. J. A. C. Sterne et al., 'RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials', *The BMJ*, vol. 366, 2019, doi: 10.1136/bmj.l4898.
23. L. Bero et al., 'The risk of bias in observational studies of exposures (ROBINS-E) tool: Concerns arising from application to observational studies of exposures', *Syst Rev*, vol. 7, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1186/s13643-018-0915-2.
24. D. Dowell, T. M. Haegerich, and R. Chou, 'CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016', *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 315, no. 15, pp. 1624–1645, Apr. 2016, doi: 10.1001/jama.2016.1464.
25. W. Häuser et al., 'European\* clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – Part 1: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain', *European Journal of Pain (United Kingdom)*, vol. 25, no. 5, pp. 949–968, May 2021, doi: 10.1002/ejp.1736.
26. S. Mercadante, 'Opioid dose titration for cancer pain', *European Journal of Pain*, vol. 28, no. 3, pp. 359–368, Mar. 2024, doi: 10.1002/ejp.2194.
27. M. Miller et al., 'Prescription opioid duration of action and the risk of unintentional overdose among patients receiving opioid therapy', *JAMA Intern Med*, vol. 175, no. 4, pp. 608–615, Apr. 2015, doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8071.
28. Chou R, Hartung D, Turner J, Blazina I, Chan B, Levander X, McDonagh M, Selph S, Fu R, Pappas M. Opioid Treatments for Chronic Pain. Comparative Effectiveness Review No. 229. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00009-I.) AHRQ Publication No. 20-EHC011. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; April 2020. DOI: 10.23970/AHRQEPCCER229. Posted final reports are located on the Effective Health Care Program search page.





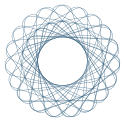
29. S. I. Ranapurwala, R. B. Naumann, A. E. Austin, N. Dasgupta, and S. W. Marshall, 'Methodologic limitations of prescription opioid safety research and recommendations for improving the evidence base', *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, vol. 28, no. 1, pp. 4–12, Jan. 2019, doi: 10.1002/pds.4564.
30. J. W. Busse, J. Douglas, T. S. Chauhan, B. Kobeissi, and J. Blackmer, 'Perceptions and Impact of the 2017 Canadian Guideline for Opioid Therapy and Chronic Noncancer Pain: A Cross-Sectional Study of Canadian Physicians', *Pain Res Manag*, vol. 2020, pp. 1–6, Feb. 2020, doi: 10.1155/2020/8380171.
31. E. Kalso, J. E. Edwards, A. R. Moore, and H. J. McQuay, 'Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety', *Pain*, vol. 112, no. 3, pp. 372–380, Dec. 2004, doi: 10.1016/j.pain.2004.09.019.
32. A. D. Furlan, 'Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects', *Can Med Assoc J*, vol. 174, no. 11, pp. 1589–1594, May 2006, doi: 10.1503/cmaj.051528.
33. L. Manchikanti et al., 'Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines.', *Pain Physician*, vol. 20, no. 2S, pp. S3–S92, Feb. 2017.
34. K. A. Candiotti and M. C. Gitlin, 'Review of the effect of opioid-related side effects on the undertreatment of moderate to severe chronic non-cancer pain: tapentadol, a step toward a solution?', *Curr Med Res Opin*, vol. 26, no. 7, pp. 1677–1684, Jul. 2010, doi: 10.1185/03007995.2010.483941.
35. A. Taub, 'Opioid analgesics in the treatment of chronic intractable pain of non-neoplastic origin', *Pain*, vol. 18, p. S204, 1984, doi: 10.1016/0304-3959(84)90435-4.
36. B. J. Collett, 'Opioid tolerance: the clinical perspective', *Br J Anaesth*, vol. 81, no. 1, pp. 58–68, Jul. 1998, doi: 10.1093/bja/81.1.58.
37. P. Klepstad, S. Kaasa, and P. C. Borchgrevink, 'Starting Step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: Dose titration: A systematic review', *Palliat Med*, vol. 25, no. 5, pp. 424–430, Jul. 2011, doi: 10.1177/0269216310386280.
38. G. E. Ruoff, 'Slowing the Initial Titration Rate of Tramadol Improves Tolerability', *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, vol. 19, no. 1, pp. 88–93, Jan. 1999, doi: 10.1592/phco.19.1.88.30515.
39. D. Petrone, M. Kamin, and W. Olson, 'Slowing the titration rate of tramadol HCl reduces the incidence of discontinuation due to nausea and/or vomiting: A double-blind randomized trial', *J Clin Pharm Ther*, vol. 24, no. 2, pp. 115–123, 1999, doi: 10.1046/j.1365-2710.1999.00203.x.
40. P. Klepstad, S. Kaasa, Å. Jystad, B. Hval, and P. C. Borchgrevink, 'Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial', *Pain*, vol. 101, no. 1, pp. 193–198, Jan. 2003, doi: 10.1016/S0304-3959(02)00328-7.
41. N. P. Katz et al., 'Prescription opioid abuse: challenges and opportunities for payers.', *Am J Manag Care*, vol. 19, no. 4, pp. 295–302, Apr. 2013.
42. N. P. Katz et al., 'Prescription opioid abuse: challenges and opportunities for payers.', *Am J Manag Care*, vol. 19, no. 4, pp. 295–302, Apr. 2013.
43. 'Guidance on the management of pain in older people', *Age Ageing*, vol. 42, no. suppl\_1, pp. i1–i57, Mar. 2013, doi: 10.1093/ageing/afs200.
44. T. S. Anderson, B. X. Wang, J. H. Lindenberg, S. J. Herzig, D. M. Berens, and M. A. Schonberg, 'Older Adult and Primary Care Practitioner Perspectives on Using, Prescribing, and Deprescribing Opioids for Chronic Pain', *JAMA Netw Open*, vol. 7, no. 3, p. e241342, Mar. 2024, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.1342.

45. E. Petrucci et al., 'Litigation in Anesthesia and Intensive Care Units: An Italian Retrospective Study', *Healthcare*, vol. 9, no. 8, p. 1012, Aug. 2021, doi: 10.3390/healthcare9081012.
46. N. Krčevski Škvarč et al., 'European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – Part 2: Special situations\*', *European Journal of Pain (United Kingdom)*, vol. 25, no. 5, pp. 969–985, May 2021, doi: 10.1002/ejp.1744.
47. T. O'Brien et al., 'European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management', *European Journal of Pain (United Kingdom)*, vol. 21, no. 1, pp. 3–19, Jan. 2017, doi: 10.1002/ejp.970.
48. R. White, C. Hayes, A. W. Boyes, S. Chiu, and C. L. Paul, 'General practitioners and management of chronic noncancer pain: A cross-sectional survey of influences on opioid deprescribing', *J Pain Res*, vol. 12, pp. 467–475, 2019, doi: 10.2147/JPR.S168785.
49. S. Reid, C. Day, N. White, C. Harrison, P. Haber, and C. Bayram, 'Opioid prescribing in general practice: an Australian cross-sectional survey', *BMC Primary Care*, vol. 23, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12875-022-01783-y.
50. C. Salvato et al., 'Opioid prescription for terminally ill outpatients in a district of northern Italy: a retrospective survey', *Pharmacol Res*, vol. 48, no. 1, pp. 75–82, Jul. 2003.
51. W. Häuser et al., 'Empfehlungen der aktualisierten Leitlinie LONTS', *Der Schmerz*, vol. 29, no. 1, pp. 109–130, Feb. 2015, doi: 10.1007/s00482-014-1463-x.
52. P. Peretti-Watel et al., 'The prescription of opioid analgesics to terminal cancer patients: impact of physicians' general attitudes and contextual factors.', *Palliat Support Care*, vol. 1, no. 4, pp. 345–52, Dec. 2003.
53. F. Petzke et al., 'Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: second update of the German guidelines', *Pain Rep*, vol. 5, no. 5, p. e840, Sep. 2020, doi: 10.1097/PR9.0000000000000840.
54. K. Eagen, L. Rabson, and R. Kellum, 'Management of Chronic Pain in Patients with Substance Use Disorders', *Primary Care: Clinics in Office Practice*, vol. 49, no. 3, pp. 455–468, Sep. 2022, doi: 10.1016/j.pop.2022.01.008.
55. Y.-P. Chang and P. Compton, 'Management of chronic pain with chronic opioid therapy in patients with substance use disorders', *Addiction Science & Clinical Practice*, vol. 8, no. 1, p. 21, Dec. 2013, doi: 10.1186/1940-0640-8-21.
56. L. Dindo et al., 'Acceptance and Commitment Therapy for Prevention of Chronic Postsurgical Pain and Opioid Use in At-Risk Veterans: A Pilot Randomized Controlled Study', *J Pain*, vol. 19, no. 10, pp. 1211–1221, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.jpain.2018.04.016.
57. B. St. Marie and K. Broglio, 'Managing Pain in the Setting of Opioid Use Disorder', *Pain Management Nursing*, vol. 21, no. 1, pp. 26–34, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.pmn.2019.08.003.
58. A. J. Kennedy, R. M. Arnold, and J. W. Childers, 'Opioids for Chronic Pain in Patients with History of Substance Use Disorders, Part 2: Management and Monitoring #312', *J Palliat Med*, vol. 19, no. 8, pp. 890–891, Aug. 2016, doi: 10.1089/jpm.2016.0077.
59. A. Wachholtz, S. Foster, and M. Cheatle, 'Psychophysiology of pain and opioid use: Implications for managing pain in patients with an opioid use disorder', *Drug Alcohol Depend*, vol. 146, pp. 1–6, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.10.023.
60. S. Savage, K. Kirsh, and S. Passik, 'Challenges in Using Opioids to Treat Pain in Persons With Substance



- Use Disorders', *Addiction Science & Clinical Practice*, vol. 4, no. 2, pp. 4–25, Jun. 2008, doi: 10.1151/ascp08424.
61. L. Manchikanti et al., 'Comprehensive Evidence-Based Guidelines for Facet Joint Interventions in the Management of Chronic Spinal Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines Facet Joint Interventions 2020 Guidelines.', *Pain Physician*, vol. 23, no. 3S, pp. S1–S127, May 2020.
  62. D. Dowell, T. M. Haegerich, and R. Chou, 'CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016', *MMWR. Recommendations and Reports*, vol. 65, no. 1, pp. 1–49, Mar. 2016, doi: 10.15585/mmwr.rr6501e1.
  63. L. Manchikanti et al., 'Epidural Interventions in the Management of Chronic Spinal Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Comprehensive Evidence-Based Guidelines.', *Pain Physician*, vol. 24, no. S1, pp. S27–S208, Jan. 2021.
  64. D. Dowell, K. R. Ragan, C. M. Jones, G. T. Baldwin, and R. Chou, 'CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain — United States, 2022', *MMWR. Recommendations and Reports*, vol. 71, no. 3, pp. 1–95, Nov. 2022, doi: 10.15585/mmwr.rr7103a1.
  65. L. Manchikanti et al., 'Bone Marrow Concentrate (BMC) Therapy in Musculoskeletal Disorders: Evidence-Based Policy Position Statement of American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP).', *Pain Physician*, vol. 23, no. 2, pp. E85–E131, Mar. 2020.
  66. American Psychiatric Association, Ed., American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Text Revision (DSM-5-TR)*, 5th ed. Washington, DC, 2022.
  67. J. J. Rivera, V. Singh, B. Fellows, V. Pampati, K. S. Damron, and C. D. McManus, 'Reliability of psychological evaluation in chronic pain in an interventional pain management setting.', *Pain Physician*, vol. 8, no. 4, pp. 375–83, Oct. 2005.
  68. L. Manchikanti, K. A. Cash, V. Pampati, and B. Fellows, 'Influence of psychological variables on the diagnosis of facet joint involvement in chronic spinal pain.', *Pain Physician*, vol. 11, no. 2, pp. 145–60, 2008.
  69. A. Castillo-Carniglia et al., 'Changes in Opioid and Benzodiazepine Poisoning Deaths After Cannabis Legalization in the US: A County-level Analysis, 2002–2020', *Epidemiology*, vol. 34, no. 4, pp. 467–475, Jul. 2023, doi: 10.1097/EDE.0000000000001609.
  70. L. R. Webster and R. M. Webster, 'PAIN MEDICINE Volume 6 • Number 6 • 2005 Predicting Aberrant Behaviors in Opioid-Treated Patients: Preliminary Validation of the Opioid Risk Tool'.
  71. L. Miceli et al., 'Prescribing opioids to patients with chronic pain: Translation of the Opioid Risk Tool into Italian', Jul. 01, 2020, Edizioni Minerva Medica. doi: 10.23736/S0375-9393.20.14312-8.
  72. Y. Sun et al., 'Prevalence of sleep disturbances in patients with chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis', *Sleep Med Rev*, vol. 57, p. 101467, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.smrv.2021.101467.
  73. P. Côté, J. D. Cassidy, and L. Carroll, 'The Saskatchewan Health and Back Pain Survey', *Spine (Phila Pa 1976)*, vol. 23, no. 15, pp. 1689–1698, Aug. 1998, doi: 10.1097/00007632-199808010-00015.
  74. F. M. Blyth et al., 'Pain, frailty and comorbidity on older men: The CHAMP study', *Pain*, vol. 140, no. 1, pp. 224–230, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.pain.2008.08.011.
  75. C. Leboeuf-Yde, J. Nielsen, K. O. Kyvik, R. Fejer, and J. Hartvigsen, 'Pain in the lumbar, thoracic or cervical regions: do age and gender matter? A population-based study of 34,902 Danish twins 20–71 years of age', *BMC Musculoskelet Disord*, vol. 10, no. 1, p. 39, Dec. 2009, doi: 10.1186/1471-2474-10-39.

76. Côté P, Cassidy JD, Carroll L. The factors associated with neck pain and its related disability in the Saskatchewan population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 May 1;25(9):1109-17. doi: 10.1097/00007632-200005010-00012. PMID: 10788856.
77. S. A. Eidbo et al., 'Declines and regional variation in opioid distribution by U.S. hospitals', *Pain*, vol. 163, no. 6, pp. 1186–1192, Jun. 2022, doi: 10.1097/j.pain.0000000000002473.
78. G. Newsom and K. D. Lawson, 'MEDICAL BOARD OF CALIFORNIA GUIDELINES FOR PRESCRIBING CONTROLLED SUBSTANCES FOR PAIN JULY 2023'.
79. 23. National Opioids Use Guideline Group (NOUGG). Canadian guidelines for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain, Recommendations for Practice, Version 5.6. April 30, 2010. Accessed 8/25/2023. [http://nperesource.casn.ca/wp-content/uploads/2017/01/opioid\\_guideline\\_part\\_b\\_v5\\_6.pdf](http://nperesource.casn.ca/wp-content/uploads/2017/01/opioid_guideline_part_b_v5_6.pdf)
80. A. V Langford et al., 'Challenges of opioid deprescribing and factors to be considered in the development of opioid deprescribing guidelines: a qualitative analysis', *BMJ Qual Saf*, vol. 30, no. 2, pp. 133–140, Feb. 2021, doi: 10.1136/bmjqs-2020-010881.
81. A. Cortegiani et al., 'Dissemination of clinical and scientific practice through social media: a SIAARTI consensus-based document', *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*, vol. 4, no. 1, p. 21, Mar. 2024, doi: 10.1186/s44158-024-00157-3



# ALLEGATO 1 - STRINGHE DI RICERCA E PRISMA FLOW

## 1 - NEI PAZIENTI AFFETTI DA DOLORE CRONICO (DI GRAN LUNGA SUPERIORE A 3 MESI) IN CUI SI DECIDE DI INIZIARE UNA TERAPIA CON FARMACI OPIACEI È MEGLIO INIZIARE CON FORMULAZIONI "SHORT ACTING" AI FINI DI UN OTTIMALE CONTROLLO DEL DOLORE?

P: pazienti adulti (>18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico (di gran lunga superiore 3 mesi) in terapia con farmaci oppiacei

I: inizio della terapia con formulazione "short acting" (a rilascio immediato)

C: inizio della terapia con formulazione "long acting" (a rilascio controllato)

O: controllo del dolore (riduzione NRS  $\geq$  30%)

### PUBMED

("analgesics, opioid"[MeSH Terms] OR "opiate"[Title/Abstract] OR "opioid"[Title/Abstract] OR "opiate alkaloids"[MeSH Terms] OR "Morphine"[Title/Abstract] OR "Oxycodone"[Title/Abstract] OR "Hydrocodone"[Title/Abstract] OR "Hydromorphone"[Title/Abstract] OR "Fentanyl"[Title/Abstract] OR "Codeine"[Title/Abstract] OR "Methadone"[Title/Abstract] OR "Buprenorphine"[Title/Abstract] OR "Tramadol"[Title/Abstract])

AND

("delayed action preparations"[MeSH Terms] OR "extended release"[Title/Abstract] OR "immediate release"[Title/Abstract] OR "long acting"[Title/Abstract] OR "short acting"[Title/Abstract] OR "controlled release"[Title/Abstract])

AND

("chronic pain"[MeSH Terms] OR "chronic pain"[Title/Abstract])

NOT

("Neoplasms"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "infant"[MeSH Terms] OR infant\*[Title/Abstract] OR newborn\*[Title/Abstract] OR neonate\*[Title/Abstract] OR canine\*[Title/Abstract] OR dog[Title/Abstract] OR dogs[Title/Abstract] OR feline[Title/Abstract] OR hamster\*[Title/Abstract] OR lamb[Title/Abstract] OR lambs[Title/Abstract] OR mice[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract] OR murine[Title/Abstract] OR pig[Title/Abstract] OR pigs[Title/Abstract] OR piglet\*[Title/Abstract] OR porcine[Title/Abstract] OR primate\*[Title/Abstract] OR rabbit\*[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR rat[Title/Abstract] OR rodent\*[Title/Abstract] OR sheep\*[Title/Abstract] OR calf[Title/Abstract] OR calves[Title/Abstract] OR veterinar\*)

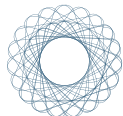
### EMBASE

('chronic noncancer pain'/exp) AND ('opiate'/exp OR 'algopan' OR 'biopton' OR 'cofapon' OR 'dropizol' OR 'laudanon' OR 'laudanum' OR 'laudopan' OR 'nepenthe' OR 'omnopon' OR 'opial' OR 'opiate' OR 'opiate alkaloid' OR 'opiate alkaloids' OR 'opioid' OR 'opium' OR 'opium alkaloid' OR 'opium alkaloids' OR 'opium derivative' OR 'opium poppy' OR 'opium tincture' OR 'opon' OR 'oposal' OR 'pantopon' OR 'pantopone' OR 'papaveretum' OR 'pavon' OR 'tetrapon' OR 'opiate agonist'/exp OR 'morphine'/exp OR '3, 6 dihydroxy n methyl 4, 5 epoxy 7 morphinene' OR 'anpec' OR 'cis morphine' OR 'duomorph' OR 'epimorph' OR 'microcrystalline morphine suspension' OR 'miro' OR 'morfin' OR 'morfine' OR 'morphia' OR 'morphin' OR 'morphine' OR 'morphine alkaloid' OR 'morphine chlorhydrate' OR 'morphine chloride' OR 'morphine hydrochloride' OR 'morphine suspension' OR 'morphinium' OR 'morphium' OR 'opso' OR 'skenan' OR 'trans morphine' OR 'oxycodone'/exp OR '14 hydroxydihydrocodeinone' OR '4, 5 epoxy 14 hydroxy 3 methoxy 17 methyl morphinan 6 one' OR '4a hydroxy 9 methoxy 3 methyl 2, 4, 5, 6, 7a, 13 hexahydro 1h 4, 12 methanobenzofuro [3, 2 e] isoquinolin 7 one' OR 'abtard' OR 'accordeon (drug)' OR 'alivio' OR 'bionine' OR 'bionone' OR 'bolodorm' OR 'broncodal' OR 'bucodal' OR 'cafacodal' OR 'candex' OR 'cardanon' OR 'carenoxal' OR 'carexil' OR 'codenon' OR 'codilek' OR 'codix 5' OR 'codoxy' OR 'col 003' OR 'col003' OR 'contiroxil' OR 'daloxyl' OR 'dancex' OR 'dancex sr' OR 'dihydrohydroxycodeinone' OR 'dihydrohydroxydodeinone' OR 'dihydrone' OR 'dinarkon' OR 'dolanor' OR 'dolocodon' OR 'dyxal' OR 'endone' OR 'eubine' OR 'eucodal' OR 'eucodale' OR 'eucodalum' OR 'eudin' OR 'eukdin' OR 'eukodal' OR 'eumorphal' OR 'eurodamine' OR 'eutagen' OR 'gl 2907' OR 'gl2907' OR 'hydrocodal' OR 'hydroxycodeinoma' OR 'ixyldone' OR 'lenocod' OR 'leveraxo' OR 'longtec' OR 'ludonal' OR 'lynlor'

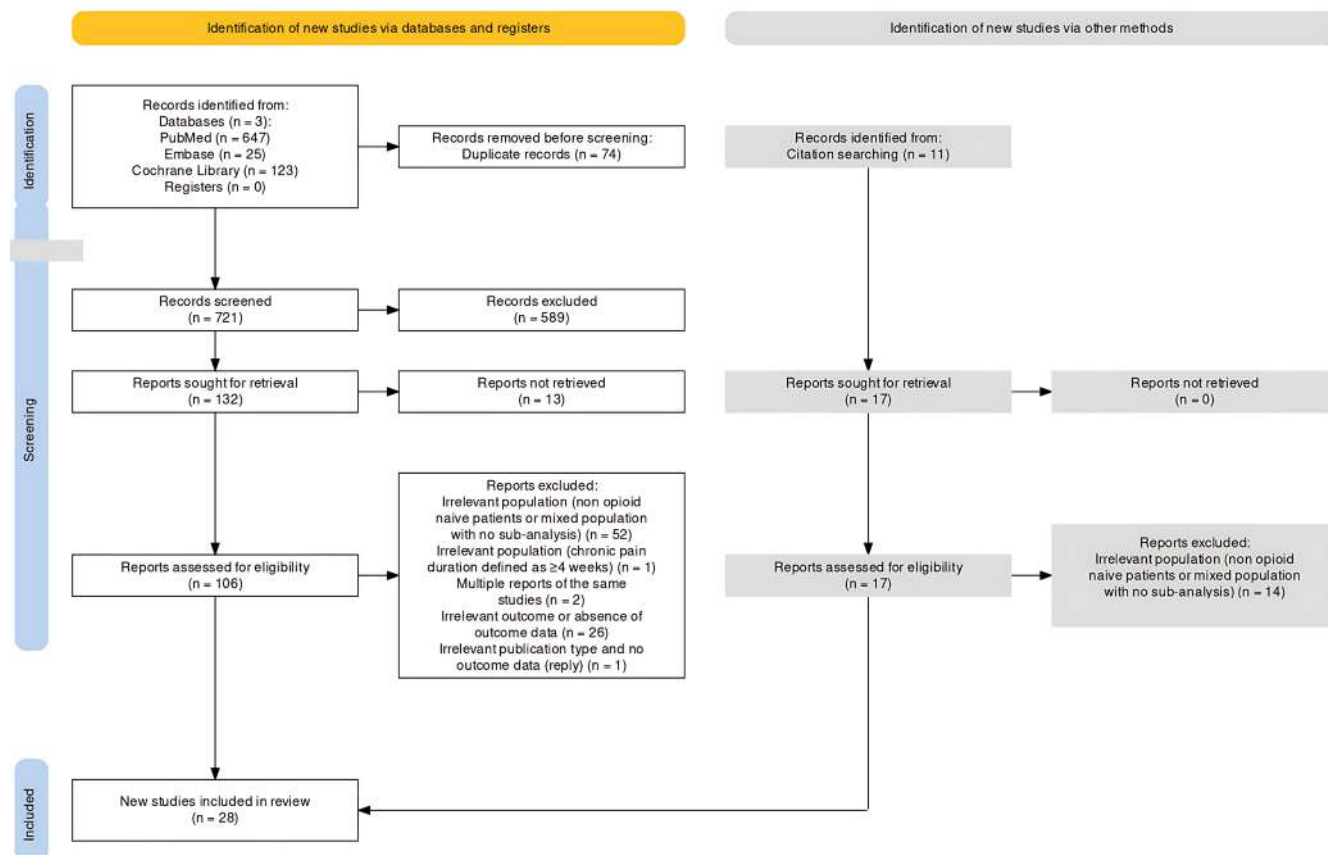
OR 'm-oxy' OR 'medicodal' OR 'mnk 812' OR 'mnk812' OR 'narcobasina' OR 'narcobasine' OR 'narcosin' OR 'nargenol' OR 'narodal' OR 'nsc 19043' OR 'nsc19043' OR 'nucodan' OR 'oksikodon' OR 'olbete' OR 'onexila' OR 'opton' OR 'orionox' OR 'ossicodone' OR 'oxanest' OR 'oxaydo' OR 'oxecta' OR 'oxeltra' OR 'oxicodona' OR 'oxicone' OR 'oxicontin' OR 'oxiconum' OR 'oxidol' OR 'oxidolor' OR 'oxikodon' OR 'oxikodon depot' OR 'oxikon' OR 'oxinorm (oxycodone)' OR 'oxpian' OR 'oxy ir' OR 'oxycan' OR 'oxycod' OR 'oxycodoinonhydrochloride' OR 'oxycodon' OR 'oxycodon hcl' OR 'oxycodon retard' OR 'oxycodone' OR 'oxycodone depot' OR 'oxycodone hcl' OR 'oxycodone hydrochloride' OR 'oxycodonhydrochlorid' OR 'oxycodyl' OR 'oxycone' OR 'oxyconica' OR 'oxyconicur' OR 'oxyconoica' OR 'oxycontin' OR 'oxycontin cr' OR 'oxycontin lp' OR 'oxycontin neo' OR 'oxydol' OR 'oxydolor' OR 'oxydon' OR 'oxydose' OR 'oxyfast' OR 'oxygerolan' OR 'oxygesic' OR 'oxyir' OR 'oxykodon' OR 'oxykon' OR 'oxylor' OR 'oxylor depot' OR 'oxyneo' OR 'oxynorm' OR 'oxynormoro' OR 'oxyora' OR 'oxypro' OR 'oxyratio' OR 'oxytina' OR 'pancodine' OR 'pavinal' OR 'percolone' OR 'pf 00345439' OR 'pf00345439' OR 'pronarcin' OR 'pti 821' OR 'pti821' OR 'reltebon' OR 'reltebon depot' OR 'remoxy' OR 'renocontin' OR 'roxicodone' OR 'roxybond' OR 'roxycodone' OR 'shortec' OR 'sinthiodal' OR 'stupenal' OR 'supeudol' OR 'taioma' OR 'tebodal' OR 'tekodin' OR 'thecodin' OR 'xancodal' OR 'xtampa' OR 'xtampa er' OR 'xtampza' OR 'xtampza er' OR 'zarenoxin' OR 'zomestine' OR 'hydrocodone/exp OR '7, 8 dihydrocodeinone' OR 'bekadid' OR 'dico' OR 'dicodid' OR 'dihydrocodeinone' OR 'dihydrocodone' OR 'hydrocodone' OR 'hydrocodone hydrochloride' OR 'hydrocodone phosphate' OR 'hydrocodonum' OR 'hydromorphone/exp OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methyl 6 morphinanone' OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methylmorphinan 6 one' OR '7, 8 dihydromorphinone hcl' OR 'biomorphyll' OR 'cofalaudid' OR 'dihydromorphinone' OR 'dihydromorphone' OR 'diladid' OR 'dilaudid' OR 'dilaudid hp' OR 'dilaudid-5' OR 'dilaudid-hp' OR 'dimorphone' OR 'dolonovag' OR 'exalgo' OR 'hydal' OR 'hydromorph contin' OR 'hydromorphinone hydrochloride' OR 'hydromorphon' OR 'hydromorphone' OR 'hydromorphone hydrochloride' OR 'hydrostat ir' OR 'hymorphan' OR 'jurnista' OR 'laudaconum' OR 'novolaudon' OR 'opidol' OR 'paliadon retardkaps' OR 'palladon' OR 'palladone' OR 'palladone sr' OR 'palladone xl' OR 'rexaphon' OR 'semcox' OR 'sophidone' OR 'sophidone lp' OR 'fentanyl/exp OR '1 (2 phenylethyl) 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 n propionylanilinopiperidine' OR 'ad 923' OR 'ad923' OR 'ap 48' OR 'ap48' OR 'az 003' OR 'az003' OR 'defent (drug)' OR 'duragesic' OR 'duragesic 100' OR 'duragesic 12' OR 'duragesic 25' OR 'duragesic 37' OR 'duragesic 50' OR 'duragesic 75' OR 'duragesic-100' OR 'duragesic-12' OR 'duragesic-25' OR 'duragesic-37' OR 'duragesic-50' OR 'duragesic-75' OR 'durogesic' OR 'durotep' OR 'en 3294' OR 'en3294' OR 'epufen' OR 'fentalis' OR 'fentamat' OR 'fentamyl' OR 'fentanex' OR 'fentanil' OR 'fentanyl' OR 'fentanyl buccal soluble film' OR 'fentanyl hydrochloride' OR 'fentanyl iontophoretic' OR 'fentanyl-100' OR 'fentanyl-12' OR 'fentanyl-25' OR 'fentanyl-37' OR 'fentanyl-50' OR 'fentanyl-62' OR 'fentanyl-75' OR 'fentanyl-87' OR 'fetanex' OR 'fetnanyl' OR 'jns 020qd' OR 'jns020qd' OR 'leptanal' OR 'matrifen' OR 'mezolar matrix' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidinyl) n phenylpropionamide' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidyl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperid 4 yl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperidin 4 yl) n phenylpropionamide' OR 'n phenethyl 4 (n propionylanilino) piperidine' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) 4 piperidinyl] propanamide' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) piperidin 4 yl] propanamide' OR 'pecfent' OR 'phentanyl' OR 'r 4263' OR 'r4263' OR 'rapinyl' OR 'recuvyra' OR 'subsyst' OR 'tanyl' OR 'tilotrans' OR 'transfenta' OR 'waferynl' OR 'codeine/exp OR 'codein' OR 'codeine' OR 'codeine monohydrate' OR 'codicaps' OR 'codipertussin' OR 'codyl' OR 'methyl morfine' OR 'methyl morphine' OR 'methyilmorfine' OR 'methyilmorphine' OR 'morphine 3 methyl ether' OR 'morphine methyl ether' OR 'morphine monomethyl ether' OR 'pentuss' OR 'trans codeine' OR 'tussicalm' OR 'methadone/exp OR 'tramadol/exp) AND (('sustained drug release/exp OR 'extended drug release' OR 'prolonged drug release' OR 'sustained drug release' OR 'sustained release') OR 'immediate release formulation/exp OR 'immediate release tablet/exp)

## CENTRAL

ID	Search Hits
#1	MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees
#2	("opiod"):ti,ab,kw OR ("opiate"):ti,ab,kw OR ("morphine"):ti,ab,kw OR ("oxycodone"):ti,ab,kw OR ("hydrocodone"):ti,ab,kw
#3	("hydromorphone"):ti,ab,kw OR ("fentanyl"):ti,ab,kw OR ("codeine"):ti,ab,kw OR ("methadone"):ti,ab,kw OR ("buprenorphine"):ti,ab,kw
#4	("tramadol"):ti,ab,kw
#5	MeSH descriptor: [Chronic Pain] explode all trees
#6	("chronic pain"):ti,ab,kw



- #7 MeSH descriptor: [Infant] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Child] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Cancer Pain] explode all trees
- #10 ("extended release"):ti,ab,kw OR ("prolonged release formulation"):ti,ab,kw OR ("immediate release formulation"):ti,ab,kw
- #11 (#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6) AND (#10) NOT (#7 OR #8 OR #9)





## **2 - NEI PAZIENTI AFFETTI DA DOLORE CRONICO (DI GRAN LUNGA SUPERIORE A 3 MESI) IN CUI SI DECIDE DI INIZIARE UNA TERAPIA CON FARMACI OPPIACEI È MEGLIO INIZIARE CON FORMULAZIONI "SHORT ACTING" AI FINI DI MINIMIZZARE GLI EFFETTI COLLATERALI DI TALI TERAPIE?**

P: pazienti adulti (>18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico in terapia con farmaci oppiacei

I: inizio della terapia con formulazione "short acting" (a rilascio immediato)

C: inizio della terapia con formulazione "long acting" (a rilascio prolungato sia cerotto che compressa/capsule)

O: eventuale insorgenza di effetti collaterali critici (Morte per overdose, addiction e depressione respiratoria)

### **PUBMED**

("analgesics, opioid"[MeSH Terms] OR "opiate"[Title/Abstract] OR "opioid"[Title/Abstract] OR "opiate alkaloids"[MeSH Terms] OR "Morphine"[Title/Abstract] OR "Oxycodone"[Title/Abstract] OR "Hydrocodone"[Title/Abstract] OR "Hydromorphone"[Title/Abstract] OR "Fentanyl"[Title/Abstract] OR "Codeine"[Title/Abstract] OR "Methadone"[Title/Abstract] OR "Buprenorphine"[Title/Abstract] OR "Tramadol"[Title/Abstract])

AND

("delayed action preparations"[MeSH Terms] OR "extended release"[Title/Abstract] OR "immediate release"[Title/Abstract] OR "long acting"[Title/Abstract] OR "short acting"[Title/Abstract] OR "controlled release"[Title/Abstract])

AND

("analgesics, opioid/adverse effects"[MeSH Terms] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[MeSH Terms] OR "Respiratory depression"[Title/Abstract] OR "Dependence"[Title/Abstract] OR "Addiction"[Title/Abstract] OR "Withdrawal symptoms"[Title/Abstract] OR "Physical dependence"[Title/Abstract] OR "death"[Title/Abstract] OR "mortality"[Title/Abstract] OR "mortality"[MeSH Terms])

AND

("chronic pain"[MeSH Terms] OR "chronic pain"[Title/Abstract])

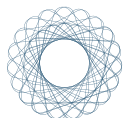
NOT

("Neoplasms"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "infant"[MeSH Terms] OR infant\*[Title/Abstract] OR newborn\*[Title/Abstract] OR neonate\*[Title/Abstract] OR canine\*[Title/Abstract] OR dog[Title/Abstract] OR dogs[Title/Abstract] OR feline[Title/Abstract] OR hamster\*[Title/Abstract] OR lamb[Title/Abstract] OR lambs[Title/Abstract] OR mice[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract] OR murine[Title/Abstract] OR pig[Title/Abstract] OR pigs[Title/Abstract] OR piglet\*[Title/Abstract] OR porcine[Title/Abstract] OR primate\*[Title/Abstract] OR rabbit\*[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR rat[Title/Abstract] OR rodent\*[Title/Abstract] OR sheep\*[Title/Abstract] OR calf[Title/Abstract] OR calves[Title/Abstract] OR veterinar\*)

### **EMBASE**

('chronic noncancer pain'/exp) AND ('opiate'/exp OR 'algopan' OR 'biopon' OR 'cofapon' OR 'dropizol' OR 'laudanon' OR 'laudanum' OR 'laudopan' OR 'nepenthe' OR 'omnopon' OR 'opial' OR 'opiate' OR 'opiate alkaloid' OR 'opiate alkaloids' OR 'opioid' OR 'opium' OR 'opium alkaloid' OR 'opium alkaloids' OR 'opium derivative' OR 'opium poppy' OR 'opium tincture' OR 'opon' OR 'oposal' OR 'pantopon' OR 'pantopone' OR 'papaveretum' OR 'pavon' OR 'tetrapon' OR 'opiate agonist'/exp OR 'morphine'/exp OR '3, 6 dihydroxy n methyl 4, 5 epoxy 7 morphinene' OR 'anpec' OR 'cis morphine' OR 'duromorph' OR 'epimorph' OR 'microcrystalline morphine suspension' OR 'miro' OR 'morfin' OR 'morphine' OR 'morphia' OR 'morphin' OR 'morphine' OR 'morphine alkaloid' OR 'morphine chlorhydrate' OR 'morphine chloride' OR 'morphine hydrochloride' OR 'morphine suspension' OR 'morphinium' OR 'morphium' OR 'opso' OR 'skenan' OR 'trans morphine' OR 'oxycodone'/exp OR '14 hydroxydihydrocodeinone' OR '4, 5 epoxy 14 hydroxy 3 methoxy 17 methyl morphinan 6 one' OR '4a hydroxy 9 methoxy 3 methyl 2, 4, 5, 6, 7a, 13 hexahydro 1h 4, 12 methanobenzofuro [3, 2 e] isoquinolin 7 one' OR 'abtard' OR 'accordeon (drug)' OR 'alivio' OR 'bionine' OR 'bionone' OR 'bolodorm' OR 'broncodal' OR 'bucodal' OR 'cafacodal' OR 'candox' OR 'cardanon' OR 'carenoxal' OR 'carexil' OR 'codenon' OR 'codilek' OR 'codix 5' OR 'codoxy' OR 'col 003' OR 'col003' OR 'contiroxil' OR 'daloxyl' OR 'dancex' OR 'dancex sr' OR 'dihydrohydroxycodone' OR 'dihydrohydroxydodeinone' OR 'dihydrone' OR 'dinarkon' OR 'dolanor' OR 'dolocodon' OR 'dyxal' OR 'endone' OR 'eubine' OR 'eucodal' OR 'eucodale' OR 'eucodalum' OR 'eudin' OR 'eukdin' OR 'eukodal' OR 'eumorphal' OR 'eurodamine' OR 'eutagen' OR 'gl 2907' OR 'gl2907' OR 'hydrocodal' OR 'hydroxycodone' OR 'ixyldone' OR 'lenocod' OR 'leveraxo' OR 'longtec' OR 'ludonal' OR 'lynlor' OR 'm-oxy' OR 'medicodal' OR 'mnk 812' OR 'mnk812' OR 'narcobasina' OR 'narcobasine' OR 'narcosin' OR 'nargenol' OR



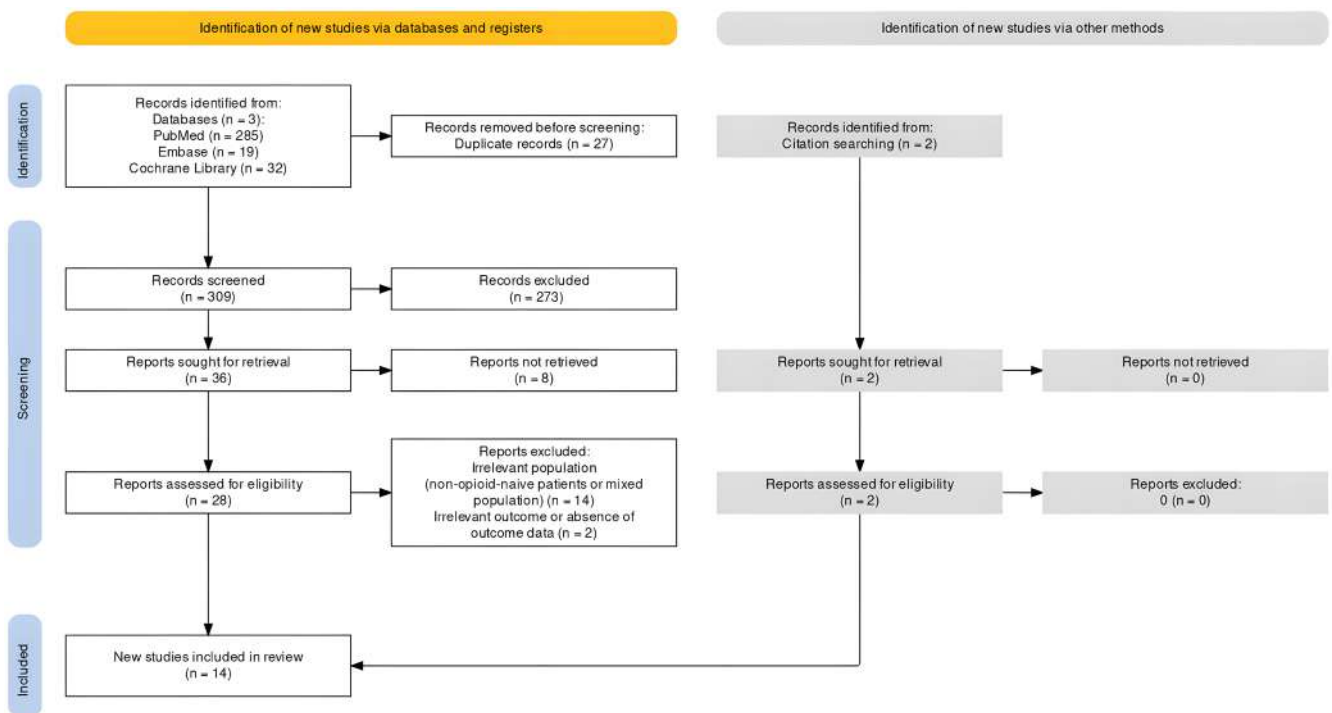


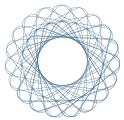
'narodal' OR 'nsc 19043' OR 'nsc19043' OR 'nucodan' OR 'oksikodon' OR 'olbete' OR 'onexila' OR 'opton' OR 'orionox' OR 'ossicodone' OR 'oxanest' OR 'oxaydo' OR 'oxecta' OR 'oxeltra' OR 'oxicodona' OR 'oxicone' OR 'oxicontin' OR 'oxiconum' OR 'oxidol' OR 'oxidolor' OR 'oxikodon' OR 'oxikodon depot' OR 'oxikon' OR 'oxinorm (oxycodone)' OR 'oxpian' OR 'oxy ir' OR 'oxycan' OR 'oxycod' OR 'oxycodone' OR 'oxycodone hcl' OR 'oxycodone retard' OR 'oxycodone' OR 'oxycodone depot' OR 'oxycodone hcl' OR 'oxycodone hydrochloride' OR 'oxycodonhydrochlorid' OR 'oxycodyl' OR 'oxycone' OR 'oxyconica' OR 'oxyconicur' OR 'oxyconoica' OR 'oxycontin' OR 'oxycontin cr' OR 'oxycontin lp' OR 'oxycontin neo' OR 'oxydol' OR 'oxydolor' OR 'oxydon' OR 'oxydose' OR 'oxyfast' OR 'oxygerolan' OR 'oxygesic' OR 'oxyir' OR 'oxykodon' OR 'oxykon' OR 'oxylor' OR 'oxylor depot' OR 'oxyneo' OR 'oxynorm' OR 'oxynormoro' OR 'oxyora' OR 'oxypro' OR 'oxyratio' OR 'oxytina' OR 'pancodine' OR 'pavinal' OR 'percolone' OR 'pf 00345439' OR 'pf00345439' OR 'pronarcin' OR 'pti 821' OR 'pti821' OR 'reltebon' OR 'reltebon depot' OR 'remoxy' OR 'renocontin' OR 'roxicodone' OR 'roxybond' OR 'roxycodone' OR 'shortec' OR 'sinthiodal' OR 'stupenal' OR 'supeudol' OR 'taioma' OR 'tebodal' OR 'tekodin' OR 'thecodin' OR 'xancodal' OR 'xtampa' OR 'xtampa er' OR 'xtampza' OR 'xtampza er' OR 'zarenoxin' OR 'zomestine' OR 'hydrocodone/exp OR '7, 8 dihydrocodeinone' OR 'bekadid' OR 'dico' OR 'dicodid' OR 'dihydrocodeinone' OR 'dihydrocodone' OR 'hydrocodone' OR 'hydrocodone hydrochloride' OR 'hydrocodone phosphate' OR 'hydrocodonum' OR 'hydromorphone/exp OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methyl 6 morphinanone' OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methylmorphinan 6 one' OR '7, 8 dihydromorphinone hcl' OR 'biomorphyll' OR 'cofalaudid' OR 'dihydromorphinone' OR 'dihydromorphone' OR 'diladid' OR 'dilaudid' OR 'dilaudid hp' OR 'dilaudid-5' OR 'dilaudid-hp' OR 'dimorphone' OR 'dolonovag' OR 'exalgo' OR 'hydal' OR 'hydromorph contin' OR 'hydromorphinone hydrochloride' OR 'hydromorphon' OR 'hydromorphone' OR 'hydromorphone hydrochloride' OR 'hydrostat ir' OR 'hymorphan' OR 'jurnista' OR 'laudaconum' OR 'novolaudon' OR 'opidol' OR 'paliadon retardkaps' OR 'palladon' OR 'palladone' OR 'palladone sr' OR 'palladone xl' OR 'rexaphon' OR 'semcox' OR 'sophidone' OR 'sophidone lp' OR 'fentanyl/exp OR '1 (2 phenylethyl) 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 n propionylanilinopiperidine' OR 'ad 923' OR 'ad923' OR 'ap 48' OR 'ap48' OR 'az 003' OR 'az003' OR 'defent (drug)' OR 'duragesic' OR 'duragesic 100' OR 'duragesic 12' OR 'duragesic 25' OR 'duragesic 37' OR 'duragesic 50' OR 'duragesic 75' OR 'duragesic-100' OR 'duragesic-12' OR 'duragesic-25' OR 'duragesic-37' OR 'duragesic-50' OR 'duragesic-75' OR 'durogesic' OR 'durotep' OR 'en 3294' OR 'en3294' OR 'epufen' OR 'fentalis' OR 'fentamat' OR 'fentamyl' OR 'fentanex' OR 'fentanil' OR 'fentanyl' OR 'fentanyl buccal soluble film' OR 'fentanyl hydrochloride' OR 'fentanyl iontophoretic' OR 'fentanyl-100' OR 'fentanyl-12' OR 'fentanyl-25' OR 'fentanyl-37' OR 'fentanyl-50' OR 'fentanyl-62' OR 'fentanyl-75' OR 'fentanyl-87' OR 'fetanex' OR 'fetnanyl' OR 'jns 020qd' OR 'jns020qd' OR 'leptanal' OR 'matrifen' OR 'mezolar matrix' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidinyl) n phenylpropionamide' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidyl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperid 4 yl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperidin 4 yl) n phenylpropionamide' OR 'n phenethyl 4 (n propionylanilino) piperidine' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) 4 piperidinyl] propanamide' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) piperidin 4 yl] propanamide' OR 'pecfent' OR 'phentanyl' OR 'r 4263' OR 'r4263' OR 'rapinyl' OR 'recuvyra' OR 'subsys' OR 'tanyl' OR 'tilotrans' OR 'transfenta' OR 'wafernyl' OR 'codeine/exp OR 'codein' OR 'codeine' OR 'codeine monohydrate' OR 'codicaps' OR 'codipertussin' OR 'codyl' OR 'methyl morfine' OR 'methyl morphine' OR 'methylnorfine' OR 'methylnorphine' OR 'morphine 3 methyl ether' OR 'morphine methyl ether' OR 'morphine monomethyl ether' OR 'pentuss' OR 'trans codeine' OR 'tussicalm' OR 'methadone/exp OR 'tramadol/exp) AND (('sustained drug release/exp OR 'extended drug release' OR 'prolonged drug release' OR 'sustained drug release' OR 'sustained release') OR 'immediate release formulation/exp OR 'immediate release tablet/exp) AND (('adverse event/exp OR 'adverse effect' OR 'adverse effects' OR 'adverse event' OR 'adverse events' OR 'adverse reaction') OR ('respiration depression/exp OR 'depression, respiration' OR 'respiration depression' OR 'respiration inhibition' OR 'respiratory depressant' OR 'respiratory depressant effect' OR 'respiratory depression' OR 'respiratory repression') OR (death/exp OR 'death' OR 'mors') OR (hospitalization/exp OR 'hospital stay' OR 'hospitalization' OR 'short stay hospitalization'))

## CENTRAL

- ID Search Hits
- #1 MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees
- #2 ("opiod"):ti,ab,kw OR ("opiate"):ti,ab,kw OR ("morphine"):ti,ab,kw OR ("oxycodone"):ti,ab,kw OR ("hydrocodone"):ti,ab,kw
- #3 ("hydromorphone"):ti,ab,kw OR ("fentanyl"):ti,ab,kw OR ("codeine"):ti,ab,kw OR ("methadone"):ti,ab,kw OR ("buprenorphine"):ti,ab,kw

- #4 ("tramadol"):ti,ab,kw
- #5 MeSH descriptor: [Chronic Pain] explode all trees
- #6 ("chronic pain"):ti,ab,kw
- #7 MeSH descriptor: [Infant] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Child] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Cancer Pain] explode all trees
- #10 ("extended release"):ti,ab,kw OR ("prolonged release formulation"):ti,ab,kw OR ("immediate release formulation"):ti,ab,kw
- #11 ("respiratory depression"):ti,ab,kw OR (addiction):ti,ab,kw OR ("hospitalization"):ti,ab,kw OR ("mortality"):ti,ab,kw
- #12 MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE]
- #13 (#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6) AND (#10) AND (#11 OR #12) NOT (#7 OR #8 OR #9)





### 3 - NEI PAZIENTI IN TERAPIA CON FARMACI OPIACEI PER DOLORE CRONICO È OPPORTUNA UNA VALUTAZIONE PERIODICA DI FOLLOW UP AI FINI DI UN OTTIMALE CONTROLLO DEL DOLORE?

P: pazienti adulti (>18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico in terapia con farmaci oppiacei

I: un intervallo tra i controlli algologici non oltre i 3 mesi

C: un intervallo tra i controlli algologici superiore ai 3 mesi

O: Riduzione del dolore del 30% rispetto al basale entro il primo follow-up

#### PUBMED

("analgesics, opioid"[MeSH Terms] OR "opiate"[Title/Abstract] OR "opioid"[Title/Abstract] OR "opiate alkaloids"[MeSH Terms] OR "Morphine"[Title/Abstract] OR "Oxycodone"[Title/Abstract] OR "Hydrocodone"[Title/Abstract] OR "Hydromorphone"[Title/Abstract] OR "Fentanyl"[Title/Abstract] OR "Codeine"[Title/Abstract] OR "Methadone"[Title/Abstract] OR "Buprenorphine"[Title/Abstract] OR "Tramadol"[Title/Abstract])

AND

("chronic pain"[MeSH Terms] OR "chronic pain"[Title/Abstract])

AND

("Continuity of Patient Care"[MAJR] OR "Waiting Lists"[MAJR] OR "Health Services Accessibility"[MeSH] OR "Time Factors"[Mesh] OR "Follow-Up Studies"[Mesh] OR "repeat evaluation"[Title/Abstract] OR "follow up"[Title/Abstract] OR "follow up"[Title/Abstract])

NOT

("Neoplasms"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "infant"[MeSH Terms] OR infant\*[Title/Abstract] OR newborn\*[Title/Abstract] OR neonate\*[Title/Abstract] OR canine\*[Title/Abstract] OR dog[Title/Abstract] OR dogs[Title/Abstract] OR feline[Title/Abstract] OR hamster\*[Title/Abstract] OR lamb[Title/Abstract] OR lambs[Title/Abstract] OR mice[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract] OR murine[Title/Abstract] OR pig[Title/Abstract] OR pigs[Title/Abstract] OR piglet\*[Title/Abstract] OR porcine[Title/Abstract] OR primate\*[Title/Abstract] OR rabbit\*[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR rat[Title/Abstract] OR rodent\*[Title/Abstract] OR sheep\*[Title/Abstract] OR calf[Title/Abstract] OR calves[Title/Abstract] OR veterinar\*)

#### EMBASE

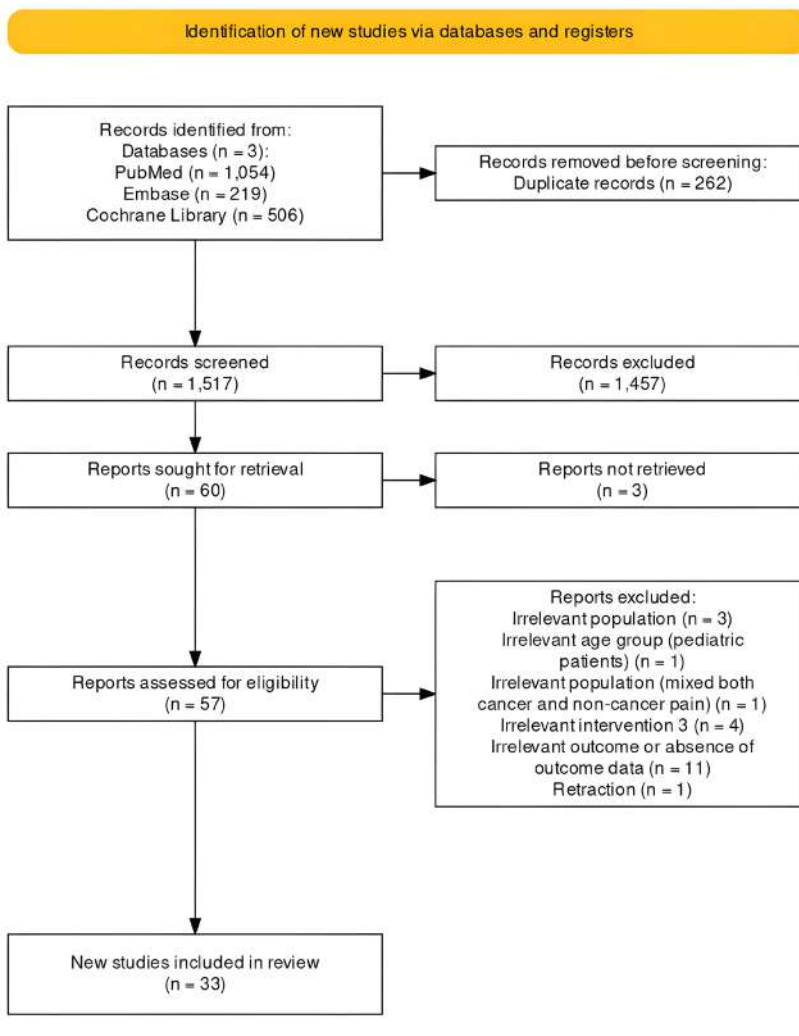
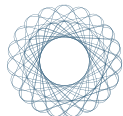
('chronic noncancer pain'/exp) AND ('opiate'/exp OR 'algopan' OR 'biopon' OR 'cofapon' OR 'dropizol' OR 'laudanon' OR 'laudanum' OR 'laudopan' OR 'nepenthe' OR 'omnopon' OR 'opial' OR 'opiate' OR 'opiate alkaloid' OR 'opiate alkaloids' OR 'opioid' OR 'opium' OR 'opium alkaloid' OR 'opium alkaloids' OR 'opium derivative' OR 'opium poppy' OR 'opium tincture' OR 'opon' OR 'oposal' OR 'pantopon' OR 'pantopone' OR 'papaveretum' OR 'pavon' OR 'tetrapon' OR 'opiate agonist'/exp OR 'morphine'/exp OR '3, 6 dihydroxy n methyl 4, 5 epoxy 7 morphinene' OR 'anpec' OR 'cis morphine' OR 'duromorph' OR 'epimorph' OR 'microcrystalline morphine suspension' OR 'miro' OR 'morfin' OR 'morphine' OR 'morphia' OR 'morphin' OR 'morphine' OR 'morphine alkaloid' OR 'morphine chlorhydrate' OR 'morphine chloride' OR 'morphine hydrochloride' OR 'morphine suspension' OR 'morphinium' OR 'morphium' OR 'opso' OR 'skenan' OR 'trans morphine' OR 'oxycodone'/exp OR '14 hydroxydihydrocodeinone' OR '4, 5 epoxy 14 hydroxy 3 methoxy 17 methyl morphinan 6 one' OR '4a hydroxy 9 methoxy 3 methyl 2, 4, 5, 6, 7a, 13 hexahydro 1h 4, 12 methanobenzofuro [3, 2 e] isoquinolin 7 one' OR 'abtard' OR 'accordeon (drug)' OR 'alivio' OR 'bionine' OR 'bionone' OR 'bolodorm' OR 'broncodal' OR 'bucodal' OR 'cafacodal' OR 'candox' OR 'cardanon' OR 'carenoxal' OR 'carexil' OR 'codenon' OR 'codilek' OR 'codix 5' OR 'codoxy' OR 'col 003' OR 'col003' OR 'contiroxil' OR 'daloxyl' OR 'dancex' OR 'dancex sr' OR 'dihydrohydroxycodeinone' OR 'dihydrohydroxydodeinone' OR 'dihydrone' OR 'dinarkon' OR 'dolanor' OR 'dolocodon' OR 'dyxal' OR 'endone' OR 'eubine' OR 'eucodal' OR 'eucodale' OR 'eucodalum' OR 'eudin' OR 'eukdin' OR 'eukodal' OR 'eumorphal' OR 'eurodamine' OR 'eutagen' OR 'gl 2907' OR 'gl2907' OR 'hydrocodal' OR 'hydroxycodoinoma' OR 'ixyldone' OR 'lenocod' OR 'leveraxo' OR 'longtec' OR 'ludonal' OR 'lynlor' OR 'm-oxy' OR 'medicodal' OR 'mnk 812' OR 'mnk812' OR 'narcobasina' OR 'narcobasine' OR 'narcosin' OR 'nargenol' OR 'narodal' OR 'nsc 19043' OR 'nsc19043' OR 'nucodan' OR 'oksikodon' OR 'olbete' OR 'onexila' OR 'opton' OR 'orionox' OR 'ossicodone' OR 'oxanest' OR 'oxaydo' OR 'oxecta' OR 'oxeltra' OR 'oxicodona' OR 'oxicone' OR 'oxicontin' OR 'oxiconum' OR 'oxidol' OR 'oxidolor' OR 'oxikodon' OR 'oxikodon depot' OR 'oxikon' OR 'oxinorm (oxycodone)' OR 'oxpian' OR 'oxy ir' OR 'oxycan' OR 'oxycod' OR 'oxycodoinonhydrochloride' OR 'oxycodon' OR 'oxycodon hcl' OR 'oxycodon retard' OR 'oxycodone' OR 'oxycodone depot' OR 'oxycodone hcl' OR 'oxycodone hydrochloride' OR 'oxycodonhydrochlorid' OR

'oxycodyl' OR 'oxycone' OR 'oxyconica' OR 'oxyconicur' OR 'oxyconoica' OR 'oxycontin' OR 'oxycontin cr' OR 'oxycontin lp' OR 'oxycontin neo' OR 'oxydol' OR 'oxydolor' OR 'oxydon' OR 'oxydose' OR 'oxyfast' OR 'oxygerolan' OR 'oxygesic' OR 'oxyir' OR 'oxykodon' OR 'oxykon' OR 'oxylor' OR 'oxylor depot' OR 'oxyneo' OR 'oxynorm' OR 'oxynormoro' OR 'oxyora' OR 'oxypro' OR 'oxyratio' OR 'oxytina' OR 'pancodine' OR 'pavinal' OR 'percolone' OR 'pf 00345439' OR 'pf00345439' OR 'pronarcin' OR 'pti 821' OR 'pti821' OR 'reltebon' OR 'reltebon depot' OR 'remoxy' OR 'renocontin' OR 'roxicodeone' OR 'roxybond' OR 'roxycodone' OR 'shortec' OR 'sinthiodal' OR 'stupenal' OR 'supeudol' OR 'taioma' OR 'tebodal' OR 'tekodin' OR 'thecodin' OR 'xancodal' OR 'xtampa' OR 'xtampa er' OR 'xtampza' OR 'xtampza er' OR 'zarenoxin' OR 'zomestine' OR 'hydrocodone/exp OR '7, 8 dihydrocodeinone' OR 'bekadid' OR 'dico' OR 'dicodid' OR 'dihydrocodeinone' OR 'dihydrocodone' OR 'hydrocodone' OR 'hydrocodone hydrochloride' OR 'hydrocodone phosphate' OR 'hydrocodonum' OR 'hydromorphone/exp OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methyl 6 morphinanone' OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methylmorphinan 6 one' OR '7, 8 dihydromorphinone hcl' OR 'biomorphyll' OR 'cofalaudid' OR 'dihydromorphinone' OR 'dihydromorphone' OR 'diladid' OR 'dilaudid' OR 'dilaudid hp' OR 'dilaudid-5' OR 'dilaudid-hp' OR 'dimorphone' OR 'dolonovag' OR 'exalgo' OR 'hydal' OR 'hydromorph contin' OR 'hydromorphinone hydrochloride' OR 'hydromorphon' OR 'hydromorphone' OR 'hydromorphone hydrochloride' OR 'hydrostat ir' OR 'hymorphan' OR 'jurnista' OR 'laudaconum' OR 'novolaudon' OR 'opidol' OR 'paliadon retardkaps' OR 'palladon' OR 'palladone' OR 'palladone sr' OR 'palladone xl' OR 'rexaphon' OR 'semcox' OR 'sophidone' OR 'sophidone lp' OR 'fentanyl/exp OR '1 (2 phenylethyl) 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 n propionylanilinopiperidine' OR 'ad 923' OR 'ad923' OR 'ap 48' OR 'ap48' OR 'az 003' OR 'az003' OR 'defent (drug)' OR 'duragesic' OR 'duragesic 100' OR 'duragesic 12' OR 'duragesic 25' OR 'duragesic 37' OR 'duragesic 50' OR 'duragesic 75' OR 'duragesic-100' OR 'duragesic-12' OR 'duragesic-25' OR 'duragesic-37' OR 'duragesic-50' OR 'duragesic-75' OR 'durogesic' OR 'durotep' OR 'en 3294' OR 'en3294' OR 'epufen' OR 'fentalis' OR 'fentamat' OR 'fentamyl' OR 'fentanex' OR 'fentanil' OR 'fentanyl' OR 'fentanyl buccal soluble film' OR 'fentanyl hydrochloride' OR 'fentanyl iontophoretic' OR 'fentanyl-100' OR 'fentanyl-12' OR 'fentanyl-25' OR 'fentanyl-37' OR 'fentanyl-50' OR 'fentanyl-62' OR 'fentanyl-75' OR 'fentanyl-87' OR 'fetanex' OR 'fetnanyl' OR 'jns 020qd' OR 'jns020qd' OR 'leptanal' OR 'matrifen' OR 'mezolar matrix' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidinyl) n phenylpropionamide' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidyl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperid 4 yl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperidin 4 yl) n phenylpropionamide' OR 'n phenethyl 4 (n propionylanilino) piperidine' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) 4 piperidinyl] propanamide' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) piperidin 4 yl] propanamide' OR 'pecfent' OR 'phentanyl' OR 'r 4263' OR 'r4263' OR 'rapinyl' OR 'recuvyra' OR 'subsys' OR 'tanyl' OR 'tilotrans' OR 'transfenta' OR 'wafernyl' OR 'codeine/exp OR 'codein' OR 'codeine' OR 'codeine monohydrate' OR 'codicaps' OR 'codipertussin' OR 'codyl' OR 'methyl morfine' OR 'methyl morphine' OR 'methyilmorfine' OR 'methyilmorphine' OR 'morphine 3 methyl ether' OR 'morphine methyl ether' OR 'morphine monomethyl ether' OR 'pentuss' OR 'trans codeine' OR 'tussicalm' OR 'methadone/exp OR 'tramadol/exp)

AND (('follow up'/exp OR 'follow up' OR 'follow up study' OR 'follow-up studies' OR 'followup' OR 'lost to follow up' OR 'lost to follow-up') OR reevaluation/exp OR ('patient care'/exp OR 'care, continuity of' OR 'continuity of care' OR 'continuity of patient care' OR 'episode of care' OR 'patient care' OR 'patient care management' OR 'patient centered care' OR 'patient helper' OR 'patient management' OR 'patient navigation' OR 'patient-centered care'))

## CENTRAL

ID	Search Hits
#1	MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees
#2	("opiod"):ti,ab,kwOR("opiate"):ti,ab,kwOR("morphine"):ti,ab,kwOR("oxycodone"):ti,ab,kwOR("hydrocodone"):ti,ab,kw
#3	("hydromorphone"):ti,ab,kw OR ("fentanyl"):ti,ab,kw OR ("codeine"):ti,ab,kw OR ("methadone"):ti,ab,kw OR ("buprenorphine"):ti,ab,kw
#4	("tramadol"):ti,ab,kw
#5	MeSH descriptor: [Chronic Pain] explode all trees
#6	("chronic pain"):ti,ab,kw
#7	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees
#8	MeSH descriptor: [Child] explode all trees
#9	MeSH descriptor: [Cancer Pain] explode all trees
#10	("follow-up"):ti,ab,kw OR ("reevaluation"):ti,ab,kw OR (continuity of care):ti,ab,kw OR ("interval time"):ti,ab,kw
#11	(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6) AND (#10) NOT (#7 OR #8 OR #9)



## 4 - NEI PAZIENTI IN TERAPIA CON FARMACI OPPIACEI PER DOLORE CRONICO È OPPORTUNA UNA VALUTAZIONE PERIODICA DI FOLLOW UP AL FINE DI MINIMIZZARE GLI EFFETTI COLLATERALI DI TALI TERAPIE ?

P: pazienti adulti (>18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico in terapia con farmaci oppiacei

I: monitoraggio ambulatoriale mensile del paziente

C: un intervallo tra i controlli algologici ≥ di 4 settimane

O: eventuale insorgenza di effetti collaterali critici (morte per overdose, addiction e depressione respiratoria)

### PUBMED

("analgesics, opioid"[MeSH Terms] OR "opiate"[Title/Abstract] OR "opioid"[Title/Abstract] OR "opiate alkaloids"[MeSH Terms] OR "Morphine"[Title/Abstract] OR "Oxycodone"[Title/Abstract] OR "Hydrocodone"[Title/Abstract] OR "Hydromorphone"[Title/Abstract] OR "Fentanyl"[Title/Abstract] OR "Codeine"[Title/Abstract] OR "Methadone"[Title/Abstract] OR "Buprenorphine"[Title/Abstract] OR "Tramadol"[Title/Abstract])

AND

("chronic pain"[MeSH Terms] OR "chronic pain"[Title/Abstract])

AND

("Continuity of Patient Care"[MAJR] OR "Waiting Lists"[MAJR] OR "Health Services Accessibility"[MeSH] OR "Time Factors"[Mesh] OR "Follow-Up Studies"[Mesh] OR "repeat evaluation"[Title/Abstract] OR "follow up"[Title/Abstract] OR "follow up"[Title/Abstract])

AND

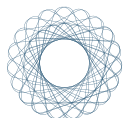
("analgesics, opioid/adverse effects"[MeSH Terms] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[MeSH Terms] OR "Respiratory depression"[Title/Abstract] OR "Dependence"[Title/Abstract] OR "Addiction"[Title/Abstract] OR "Withdrawal symptoms"[Title/Abstract] OR "Physical dependence"[Title/Abstract] OR "death"[Title/Abstract] OR "mortality"[Title/Abstract] OR "mortality"[MeSH Terms])

NOT

("Neoplasms"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "infant"[MeSH Terms] OR infant\*[Title/Abstract] OR newborn\*[Title/Abstract] OR neonate\*[Title/Abstract] OR canine\*[Title/Abstract] OR dog[Title/Abstract] OR dogs[Title/Abstract] OR feline[Title/Abstract] OR hamster\*[Title/Abstract] OR lamb[Title/Abstract] OR lambs[Title/Abstract] OR mice[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract] OR murine[Title/Abstract] OR pig[Title/Abstract] OR pigs[Title/Abstract] OR piglet\*[Title/Abstract] OR porcine[Title/Abstract] OR primate\*[Title/Abstract] OR rabbit\*[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR rat[Title/Abstract] OR rodent\*[Title/Abstract] OR sheep\*[Title/Abstract] OR calf[Title/Abstract] OR calves[Title/Abstract] OR veterinar\*)

### EMBASE

'chronic noncancer pain'/exp AND ('opiate'/exp OR 'algotan' OR 'biopon' OR 'cofapon' OR 'dropizol' OR 'laudanon' OR 'laudanum' OR 'laudopan' OR 'nepenthe' OR 'omnopon' OR 'opial' OR 'opiate' OR 'opiate alkaloid' OR 'opiate alkaloids' OR 'opioid' OR 'opium' OR 'opium alkaloid' OR 'opium alkaloids' OR 'opium derivative' OR 'opium poppy' OR 'opium tincture' OR 'opon' OR 'oposal' OR 'pantopon' OR 'pantopone' OR 'papaveretum' OR 'pavon' OR 'tetrapon' OR 'opiate agonist'/exp OR 'morphine'/exp OR '3, 6 dihydroxy n methyl 4, 5 epoxy 7 morphinene' OR 'anpec' OR 'cis morphine' OR 'duromorph' OR 'epimorph' OR 'microcrystalline morphine suspension' OR 'miro' OR 'morfin' OR 'morphine' OR 'morphia' OR 'morphin' OR 'morphine' OR 'morphine alkaloid' OR 'morphine chlorhydrate' OR 'morphine chloride' OR 'morphine hydrochloride' OR 'morphine suspension' OR 'morphinium' OR 'morphium' OR 'opso' OR 'skenan' OR 'trans morphine' OR 'oxycodone'/exp OR '14 hydroxydihydrocodeinone' OR '4, 5 epoxy 14 hydroxy 3 methoxy 17 methyl morphinan 6 one' OR '4a hydroxy 9 methoxy 3 methyl 2, 4, 5, 6, 7a, 13 hexahydro 1h 4, 12 methanobenzofuro [3, 2 e] isoquinolin 7 one' OR 'abtard' OR 'accordeon (drug)' OR 'alivio' OR 'bionine' OR 'bionone' OR 'bolodorm' OR 'broncodal' OR 'bucodal' OR 'cafacodal' OR 'candox' OR 'cardanon' OR 'carenoxal' OR 'carexil' OR 'codenon' OR 'codilek' OR 'codix 5' OR 'codoxy' OR 'col 003' OR 'col003' OR 'contiroxil' OR 'daloxyl' OR 'dancex' OR 'dancex sr' OR 'dihydrohydroxycodone' OR 'dihydrohydroxydodeinone' OR 'dihydrone' OR 'dinarkon' OR 'dolanor' OR 'dolocodon' OR 'dyxal' OR 'endone' OR 'eubine' OR 'eucodal' OR 'eucodale' OR 'eucodalum' OR 'eudin' OR 'eukdin' OR 'eukodal' OR 'eumorphal' OR 'eurodamine' OR 'eutagen' OR 'gl 2907' OR 'gl2907' OR 'hydrocodal' OR 'hydroxycodone' OR 'ixyldone' OR 'lenocod' OR 'leveraxo' OR 'longtec' OR 'ludonal' OR 'lynlor' OR 'm-oxy' OR 'medicodal' OR 'mnk 812' OR 'mnk812' OR 'narcobasina' OR 'narcobasine' OR 'narcosin' OR 'nargenol' OR 'narodal' OR 'nsc 19043' OR 'nsc19043' OR 'nucodan' OR 'oksikodon' OR 'olbete' OR 'onexila' OR 'opton' OR 'orionox' OR



'ossicodone' OR 'oxanest' OR 'oxaydo' OR 'oxecta' OR 'oxeltra' OR 'oxicodona' OR 'oxicone' OR 'oxicontin' OR 'oxiconum' OR 'oxidol' OR 'oxidolor' OR 'oxikodon' OR 'oxikodon depot' OR 'oxikon' OR 'oxinorm (oxycodone)' OR 'oxpian' OR 'oxyir' OR 'oxycan' OR 'oxycod' OR 'oxycodeinonhydrochloride' OR 'oxycodon' OR 'oxycodon hcl' OR 'oxycodon retard' OR 'oxycodone' OR 'oxycodone depot' OR 'oxycodone hcl' OR 'oxycodone hydrochloride' OR 'oxycodonhydrochlorid' OR 'oxycodyl' OR 'oxycone' OR 'oxyconica' OR 'oxyconicur' OR 'oxyconoica' OR 'oxycontin' OR 'oxycontin cr' OR 'oxycontin lp' OR 'oxycontin neo' OR 'oxydol' OR 'oxydolor' OR 'oxydon' OR 'oxydose' OR 'oxyfast' OR 'oxygerolan' OR 'oxygesic' OR 'oxyir' OR 'oxykodon' OR 'oxykon' OR 'oxylor' OR 'oxylor depot' OR 'oxyneo' OR 'oxynorm' OR 'oxynormoro' OR 'oxyora' OR 'oxypro' OR 'oxyratio' OR 'oxytina' OR 'pancodine' OR 'pavinal' OR 'percolone' OR 'pf 00345439' OR 'pf00345439' OR 'pronarcin' OR 'pti 821' OR 'pti821' OR 'reltebon' OR 'reltebon depot' OR 'remoxy' OR 'renocontin' OR 'roxicodone' OR 'roxybond' OR 'roxycodone' OR 'shortec' OR 'sinthiodal' OR 'stupenal' OR 'supeudol' OR 'taioma' OR 'tebodal' OR 'tekodin' OR 'thecodin' OR 'xancodal' OR 'xtampa' OR 'xtampa er' OR 'xtampza' OR 'xtampza er' OR 'zarenoxin' OR 'zomestine' OR 'hydrocodone'/exp OR '7, 8 dihydrocodeinone' OR 'bekadid' OR 'dico' OR 'dicodid' OR 'dihydrocodeinone' OR 'dihydrocodone' OR 'hydrocodone' OR 'hydrocodone hydrochloride' OR 'hydrocodone phosphate' OR 'hydrocodonum' OR 'hydromorphone'/exp OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methyl 6 morphinanone' OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methylmorphinan 6 one' OR '7, 8 dihydromorphinone hcl' OR 'biomorphyll' OR 'cofalaudid' OR 'dihydromorphinone' OR 'dihydromorphone' OR 'diladid' OR 'dilaudid' OR 'dilaudid hp' OR 'dilaudid-5' OR 'dilaudid-hp' OR 'dimorphone' OR 'dolonovag' OR 'exalgo' OR 'hydal' OR 'hydromorph contin' OR 'hydromorphinone hydrochloride' OR 'hydromorphon' OR 'hydromorphone' OR 'hydromorphone hydrochloride' OR 'hydrostat ir' OR 'hymorphan' OR 'jurnista' OR 'laudaconum' OR 'novolaudon' OR 'opidol' OR 'paliadon retardkaps' OR 'palladon' OR 'palladone' OR 'palladone sr' OR 'palladone xl' OR 'rexaphon' OR 'semcox' OR 'sophidone' OR 'sophidone lp' OR 'fentanyl'/exp OR '1 (2 phenylethyl) 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 n propionylanilinopiperidine' OR 'ad 923' OR 'ad923' OR 'ap 48' OR 'ap48' OR 'az 003' OR 'az003' OR 'defent (drug)' OR 'duragesic' OR 'duragesic 100' OR 'duragesic 12' OR 'duragesic 25' OR 'duragesic 37' OR 'duragesic 50' OR 'duragesic 75' OR 'duragesic-100' OR 'duragesic-12' OR 'duragesic-25' OR 'duragesic-37' OR 'duragesic-50' OR 'duragesic-75' OR 'durogesic' OR 'durotep' OR 'en 3294' OR 'en3294' OR 'epufen' OR 'fentalis' OR 'fentamat' OR 'fentamyl' OR 'fentanex' OR 'fentanil' OR 'fentanyl' OR 'fentanyl buccal soluble film' OR 'fentanyl hydrochloride' OR 'fentanyl iontophoretic' OR 'fentanyl-100' OR 'fentanyl-12' OR 'fentanyl-25' OR 'fentanyl-37' OR 'fentanyl-50' OR 'fentanyl-62' OR 'fentanyl-75' OR 'fentanyl-87' OR 'fetanex' OR 'fetnanyl' OR 'jns 020qd' OR 'jns020qd' OR 'leptanal' OR 'matrifen' OR 'mezolar matrix' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidinyl) n phenylpropionamide' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidyl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperid 4 yl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperidin 4 yl) n phenylpropionamide' OR 'n phenethyl 4 (n propionylanilino) piperidine' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) 4 piperidinyl] propanamide' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) piperidin 4 yl] propanamide' OR 'pecfent' OR 'phentanyl' OR 'r 4263' OR 'r4263' OR 'rapinyl' OR 'recuvyra' OR 'subsys' OR 'tanyl' OR 'tilotrans' OR 'transfenta' OR 'wafernyl' OR 'codeine'/exp OR 'codein' OR 'codeine' OR 'codeine monohydrate' OR 'codicaps' OR 'codipertussin' OR 'codyl' OR 'methyl morfine' OR 'methyl morphine' OR 'methyilmorfine' OR 'methylmorphine' OR 'morphine 3 methyl ether' OR 'morphine methyl ether' OR 'morphine monomethyl ether' OR 'pentuss' OR 'trans codeine' OR 'tussicalm' OR 'methadone'/exp OR 'tramadol'/exp)

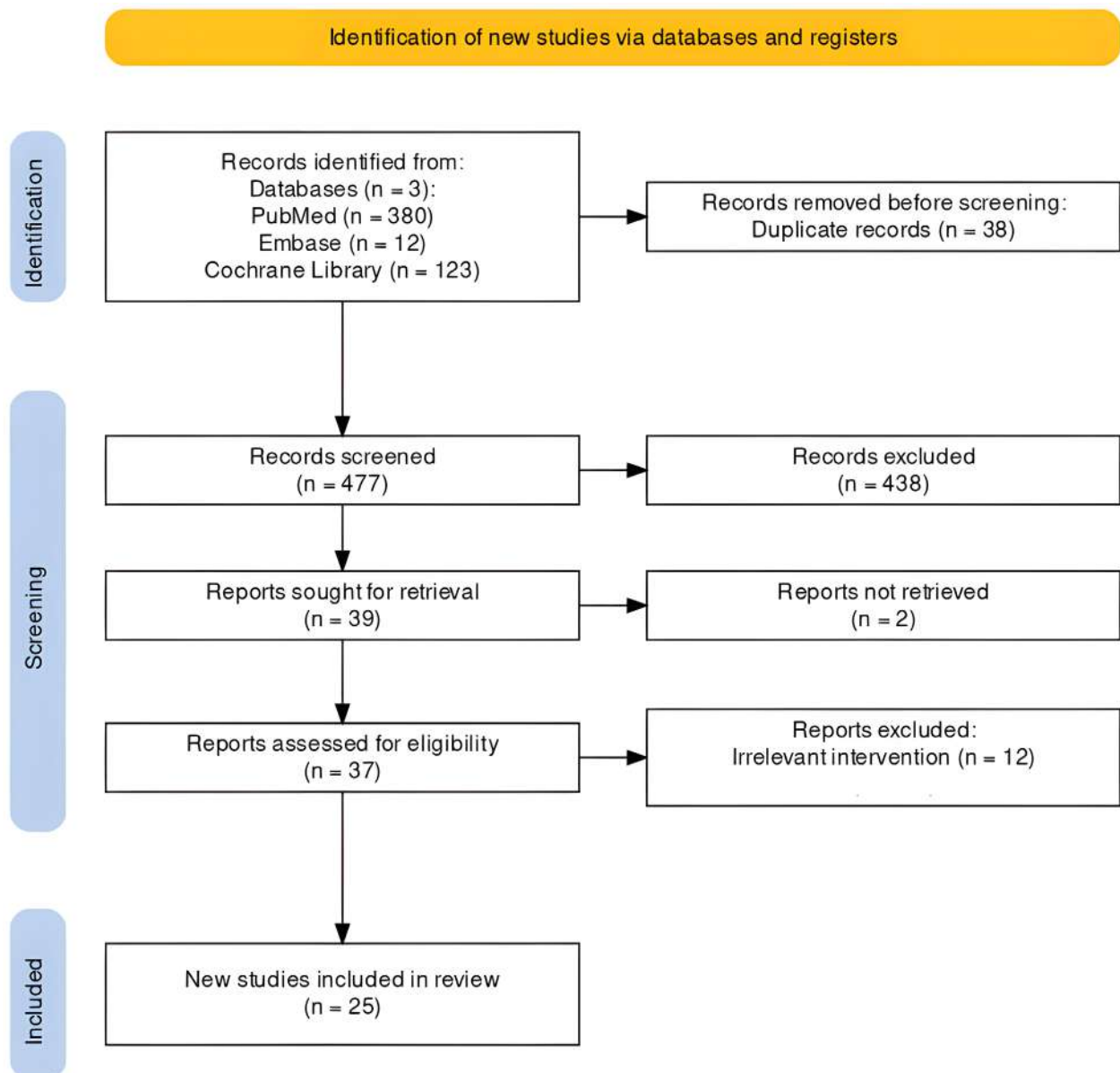
AND (('follow up'/exp OR 'follow up' OR 'follow up study' OR 'follow-up studies' OR 'followup' OR 'lost to follow up' OR 'lost to follow-up') OR reevaluation/exp OR ('patient care'/exp OR 'care, continuity of' OR 'continuity of care' OR 'continuity of patient care' OR 'episode of care' OR 'patient care' OR 'patient care management' OR 'patient centered care' OR 'patient helper' OR 'patient management' OR 'patient navigation' OR 'patient-centered care')) AND (('adverse event'/exp OR 'adverse effect' OR 'adverse effects' OR 'adverse event' OR 'adverse events' OR 'adverse reaction') OR ('respiration depression'/exp OR 'depression, respiration' OR 'respiration depression' OR 'respiration inhibition' OR 'respiratory depressant' OR 'respiratory depressant effect' OR 'respiratory depression' OR 'respiratory repression') OR (death/exp OR 'death' OR 'mors') OR (hospitalization/exp OR 'hospital stay' OR 'hospitalization' OR 'short stay hospitalization'))

## CENTRAL

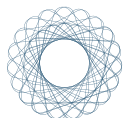
ID	Search Hits
#1	MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees
#2	("opiod"):ti,ab,kw OR ("opiate"):ti,ab,kw OR ("morphine"):ti,ab,kw OR ("oxycodone"):ti,ab,kw OR ("hydrocodone"):ti,ab,kw



- #3 ("hydromorphone"):ti,ab,kw OR ("fentanyl"):ti,ab,kw OR ("codeine"):ti,ab,kw OR ("methadone"):ti,ab,kw OR ("buprenorphine"):ti,ab,kw  
 #4 ("tramadol"):ti,ab,kw  
 #5 MeSH descriptor: [Chronic Pain] explode all trees  
 #6 ("chronic pain"):ti,ab,kw  
 #7 MeSH descriptor: [Infant] explode all trees  
 #8 MeSH descriptor: [Child] explode all trees  
 #9 MeSH descriptor: [Cancer Pain] explode all trees  
 #10 ("follow-up"):ti,ab,kw OR ("reevaluation"):ti,ab,kw OR (continuity of care):ti,ab,kw OR ("interval time"):ti,ab,kw  
 #11 MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE]  
 #12 ("respiratory depression"):ti,ab,kw OR (addiction):ti,ab,kw OR ("hospitalization"):ti,ab,kw OR ("mortality"):ti,ab,kw  
 #13 (#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6) AND (#10) AND (#11 OR #12) NOT (#7 OR #8 OR #9)







## **5 - AI FINI DEL MIGLIORAMENTO DELL'OUTCOME E QUINDI DI UNA GESTIONE OTTIMALE DEL CONTROLLO DEL DOLORE, NEI PAZIENTI AFFETTI DA DOLORE CRONICO IN TERAPIA CON FARMACI OPIACEI, LA PRESCRIZIONE DI FARMACI AD ALTO DOSAGGIO (SOPRA I 60MG/DIE DI EQUIVALENTI DI MORFINA ORALE) DEVE ESSERE IMPOSTATA DA UN ALGOLOGO (PAIN SPECIALIST)?**

P: pazienti adulti (>18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico in terapia con farmaci oppiacei ad alto dosaggio

I: prescrizione di farmaci oppiacei ad alto dosaggio (sopra i 60 mg/die di equivalenti di morfina orale) da parte di medico algologo

C: prescrizione di farmaci a alto dosaggio (sotto i 60 mg/die di equivalenti di morfina orale) da parte di altra tipologia di medico

O: controllo del dolore (riduzione NRS  $\geq$  30%)

### **PUBMED**

("analgesics, opioid"[MeSH Terms] OR "opiate"[Title/Abstract] OR "opioid"[Title/Abstract] OR "opiate alkaloids"[MeSH Terms] OR "Morphine"[Title/Abstract] OR "Oxycodone"[Title/Abstract] OR "Hydrocodone"[Title/Abstract] OR "Hydromorphone"[Title/Abstract] OR "Fentanyl"[Title/Abstract] OR "Codeine"[Title/Abstract] OR "Methadone"[Title/Abstract] OR "Buprenorphine"[Title/Abstract] OR "Tramadol"[Title/Abstract])

AND

("chronic pain"[MeSH Terms] OR "chronic pain"[Title/Abstract])

AND

("Specialization"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh] OR "pain specialist"[Title/Abstract] OR "specialist"[Title/Abstract])

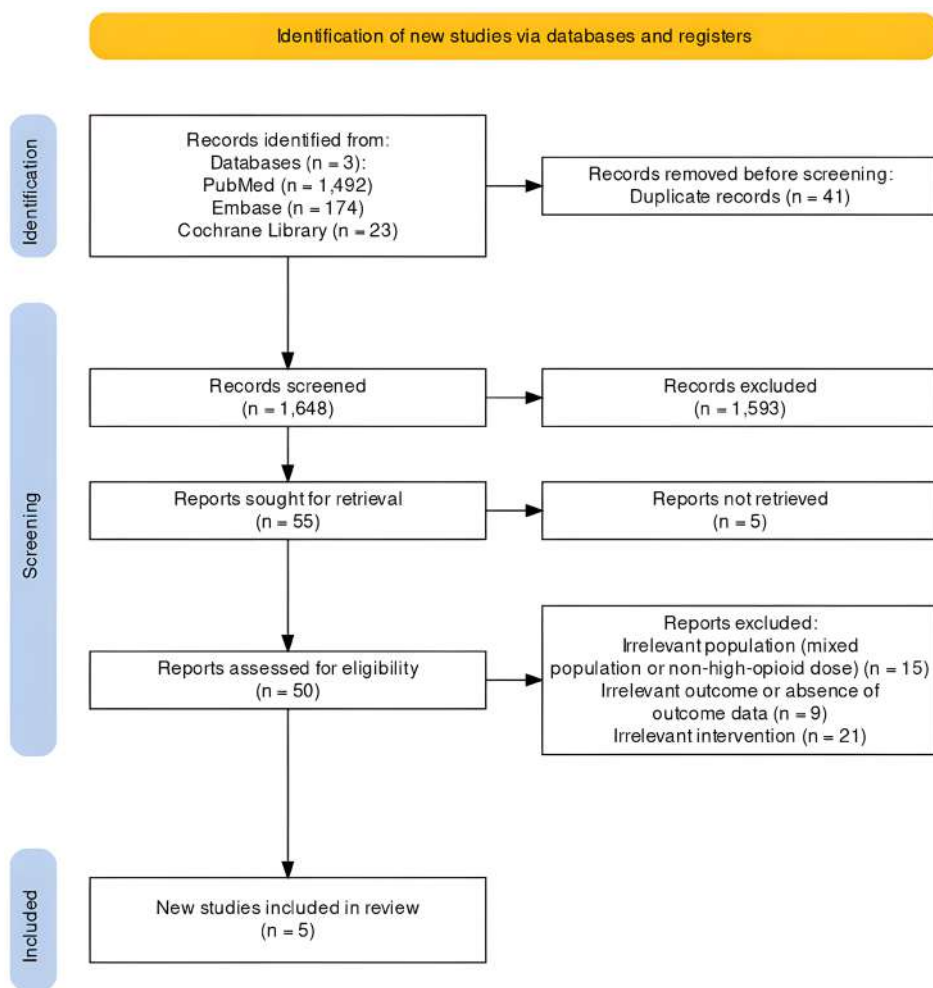
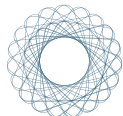
NOT

("Neoplasms"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "infant"[MeSH Terms] OR infant\*[Title/Abstract] OR newborn\*[Title/Abstract] OR neonate\*[Title/Abstract] OR canine\*[Title/Abstract] OR dog[Title/Abstract] OR dogs[Title/Abstract] OR feline[Title/Abstract] OR hamster\*[Title/Abstract] OR lamb[Title/Abstract] OR lambs[Title/Abstract] OR mice[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract] OR murine[Title/Abstract] OR pig[Title/Abstract] OR pigs[Title/Abstract] OR piglet\*[Title/Abstract] OR porcine[Title/Abstract] OR primate\*[Title/Abstract] OR rabbit\*[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR rat[Title/Abstract] OR rodent\*[Title/Abstract] OR sheep\*[Title/Abstract] OR calf[Title/Abstract] OR calves[Title/Abstract] OR veterinar\*)

### **EMBASE**

'chronic noncancer pain'/exp AND ('opiate'/exp OR 'algopan' OR 'biopon' OR 'cofapon' OR 'dropizol' OR 'laudanon' OR 'laudanum' OR 'laudopan' OR 'nepenthe' OR 'omnopon' OR 'opial' OR 'opiate' OR 'opiate alkaloid' OR 'opiate alkaloids' OR 'opioid' OR 'opium' OR 'opium alkaloid' OR 'opium alkaloids' OR 'opium derivative' OR 'opium poppy' OR 'opium tincture' OR 'opon' OR 'oposal' OR 'pantopon' OR 'pantopone' OR 'papaveretum' OR 'pavon' OR 'tetrapon' OR 'opiate agonist'/exp OR 'morphine'/exp OR '3, 6 dihydroxy n methyl 4, 5 epoxy 7 morphinene' OR 'anpec' OR 'cis morphine' OR 'duromorph' OR 'epimorph' OR 'microcrystalline morphine suspension' OR 'miro' OR 'morfin' OR 'morphine' OR 'morphia' OR 'morphin' OR 'morphine' OR 'morphine alkaloid' OR 'morphine chlorhydrate' OR 'morphine chloride' OR 'morphine hydrochloride' OR 'morphine suspension' OR 'morphinium' OR 'morphium' OR 'opso' OR 'skenan' OR 'trans morphine' OR 'oxycodone'/exp OR '14 hydroxydihydrocodeinone' OR '4, 5 epoxy 14 hydroxy 3 methoxy 17 methyl morphinan 6 one' OR '4a hydroxy 9 methoxy 3 methyl 2, 4, 5, 6, 7a, 13 hexahydro 1h 4, 12 methanobenzofuro [3, 2 e] isoquinolin 7 one' OR 'abtard' OR 'accordeon (drug)' OR 'alivio' OR 'bionine' OR 'bionone' OR 'bolodorm' OR 'broncodal' OR 'bucodal' OR 'cafacodal' OR 'candox' OR 'cardanon' OR 'carenoxal' OR 'carexil' OR 'codenon' OR 'codilek' OR 'codix 5' OR 'codoxy' OR 'col 003' OR 'col003' OR 'contiroxil' OR 'daloxyl' OR 'dancex' OR 'dancex sr' OR 'dihydrohydroxycodone' OR 'dihydrohydroxydodeinone' OR 'dihydrone' OR 'dinarkon' OR 'dolanor' OR 'dolocodon' OR 'dylax' OR 'endone' OR 'eubine' OR 'eucodal' OR 'eucodale' OR 'eucodalum' OR 'eudin' OR 'eukdin' OR 'eukodal' OR 'eumorphal' OR 'eurodamine' OR 'eutagen' OR 'gl 2907' OR 'gl2907' OR 'hydrocodal' OR 'hydroxycodone' OR 'ixyldone' OR 'lenocod' OR 'leveraxo' OR 'longtec' OR 'ludonal' OR 'lynlor' OR 'm-oxy' OR 'medicodal' OR 'mnk 812' OR 'mnk812' OR 'narcobasina' OR 'narcobasine' OR 'narcosin' OR 'nargenol' OR 'narodal' OR 'nsc 19043' OR 'nsc19043' OR 'nucodan' OR 'oksikodon' OR 'olbete' OR 'onexila' OR 'opton' OR 'orionox' OR 'ossicodone' OR 'oxanest' OR 'oxaydo' OR 'oxecta' OR 'oxeltra' OR 'oxicodona' OR 'oxicone' OR 'oxicontin' OR 'oxiconum' OR 'oxidol' OR 'oxidolor' OR 'oxikodon' OR 'oxikodon depot' OR 'oxikon' OR 'oxinorm (oxycodone)' OR 'oxpian' OR 'oxy





## 6 - LA TERAPIA FARMACOLOGICA A BASE DI OPPIACEI AUMENTA IL RISCHIO DI ADDICTION NEI PAZIENTI ADULTI AFFETTI DA DOLORE CRONICO?

P: pazienti adulti (>18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico in terapia con farmaci oppiacei

I: Terapia farmacologica a base di ossicodone

C: Terapia farmacologica a base di altri oppiacei

O: incidenza fenomeni di addiction

### PUBMED

("Oxycodone"[Title/Abstract])

AND

("analgesics, opioid"[MeSH Terms] OR "opiate"[Title/Abstract] OR "opioid"[Title/Abstract] OR "opiate alkaloids"[MeSH Terms] OR "Morphine"[Title/Abstract] OR "Hydrocodone"[Title/Abstract] OR "Hydromorphone"[Title/Abstract] OR "Fentanyl"[Title/Abstract] OR "Codeine"[Title/Abstract] OR "Methadone"[Title/Abstract] OR "Buprenorphine"[Title/Abstract] OR "Tramadol"[Title/Abstract])

AND

("Opioid-Related Disorders"[Mesh] OR "addiction"[Title/Abstract])

AND

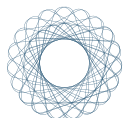
("chronic pain"[MeSH Terms] OR "chronic pain"[Title/Abstract])

NOT

("Neoplasms"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "infant"[MeSH Terms] OR infant\*[Title/Abstract] OR newborn\*[Title/Abstract] OR neonate\*[Title/Abstract] OR canine\*[Title/Abstract] OR dog[Title/Abstract] OR dogs[Title/Abstract] OR feline[Title/Abstract] OR hamster\*[Title/Abstract] OR lamb[Title/Abstract] OR lambs[Title/Abstract] OR mice[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract] OR murine[Title/Abstract] OR pig[Title/Abstract] OR pigs[Title/Abstract] OR piglet\*[Title/Abstract] OR porcine[Title/Abstract] OR primate\*[Title/Abstract] OR rabbit\*[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR rat[Title/Abstract] OR rodent\*[Title/Abstract] OR sheep\*[Title/Abstract] OR calf[Title/Abstract] OR calves[Title/Abstract] OR veterinar\*)

### EMBASE

(oxycodone/exp OR '14 hydroxydihydrocodeinone' OR '4, 5 epoxy 14 hydroxy 3 methoxy 17 methyl morphinan 6 one' OR '4a hydroxy 9 methoxy 3 methyl 2, 4, 5, 6, 7a, 13 hexahydro 1h 4, 12 methanobenzofuro [3, 2 e] isoquinolin 7 one' OR 'abtard' OR 'accordeon (drug)' OR 'alivio' OR 'bionine' OR 'bionone' OR 'bolodorm' OR 'broncodal' OR 'bucodal' OR 'cafacodal' OR 'candox' OR 'cardanon' OR 'carenoxal' OR 'carexil' OR 'codenon' OR 'codilek' OR 'codix 5' OR 'codoxy' OR 'col 003' OR 'col003' OR 'contiroxil' OR 'daloxyl' OR 'dancex' OR 'dancex sr' OR 'dihydrohydroxycodone' OR 'dihydrohydroxydodeinone' OR 'dihydrone' OR 'dinarkon' OR 'dolanor' OR 'dolocodon' OR 'dyxal' OR 'endone' OR 'eubine' OR 'eucodal' OR 'eucodale' OR 'eucodalum' OR 'eudin' OR 'eukdin' OR 'eukodal' OR 'eumorphal' OR 'eurodamine' OR 'eutagen' OR 'gl 2907' OR 'gl2907' OR 'hydrocodal' OR 'hydroxycodone' OR 'ixyldone' OR 'lenocod' OR 'leveraxo' OR 'longtec' OR 'ludonal' OR 'lynlor' OR 'm-oxy' OR 'medicodal' OR 'mnk 812' OR 'mnk812' OR 'narcobasina' OR 'narcobasine' OR 'narcosin' OR 'nargenol' OR 'narodal' OR 'nsc 19043' OR 'nsc19043' OR 'nucodan' OR 'oksikodon' OR 'olbete' OR 'onexila' OR 'opton' OR 'orionox' OR 'ossicodone' OR 'oxanest' OR 'oxaydo' OR 'oxecta' OR 'oxeltra' OR 'oxicodona' OR 'oxicone' OR 'oxicontin' OR 'oxiconum' OR 'oxidol' OR 'oxidolor' OR 'oxikodon' OR 'oxikodon depot' OR 'oxikon' OR 'oxinorm (oxycodone)' OR 'oxpian' OR 'oxy ir' OR 'oxycan' OR 'oxycod' OR 'oxycodone' OR 'oxycodone hydrochloride' OR 'oxycodon' OR 'oxycodon hcl' OR 'oxycodon retard' OR 'oxycodone' OR 'oxycodone depot' OR 'oxycodone hcl' OR 'oxycodone hydrochloride' OR 'oxycodonhydrochlorid' OR 'oxycodyl' OR 'oxycone' OR 'oxyconica' OR 'oxyconicur' OR 'oxyconoica' OR 'oxycontin' OR 'oxycontin cr' OR 'oxycontin lp' OR 'oxycontin neo' OR 'oxydol' OR 'oxydolor' OR 'oxydon' OR 'oxydose' OR 'oxyfast' OR 'oxygerolan' OR 'oxygesic' OR 'oxyir' OR 'oxykodon' OR 'oxykon' OR 'oxylor' OR 'oxylor depot' OR 'oxyneo' OR 'oxynorm' OR 'oxynormoro' OR 'oxyora' OR 'oxypro' OR 'oxyratio' OR 'oxytina' OR 'pancodine' OR 'pavinal' OR 'percolone' OR 'pf 00345439' OR 'pf00345439' OR 'pronarcin' OR 'pti 821' OR 'pti821' OR 'reltebon' OR 'reltebon depot' OR 'remoxy' OR 'renocontin' OR 'roxicodone' OR 'roxybond' OR 'roxycodeine' OR 'shortec' OR 'sinthiodal' OR 'stupenal' OR 'supeudol' OR 'taioma' OR 'tebodal' OR 'tekodin' OR 'thecodin' OR 'xancodal' OR 'xtampa' OR 'xtampa er' OR 'xtampza' OR 'xtampza er' OR 'zarenoxin' OR 'zomestine')



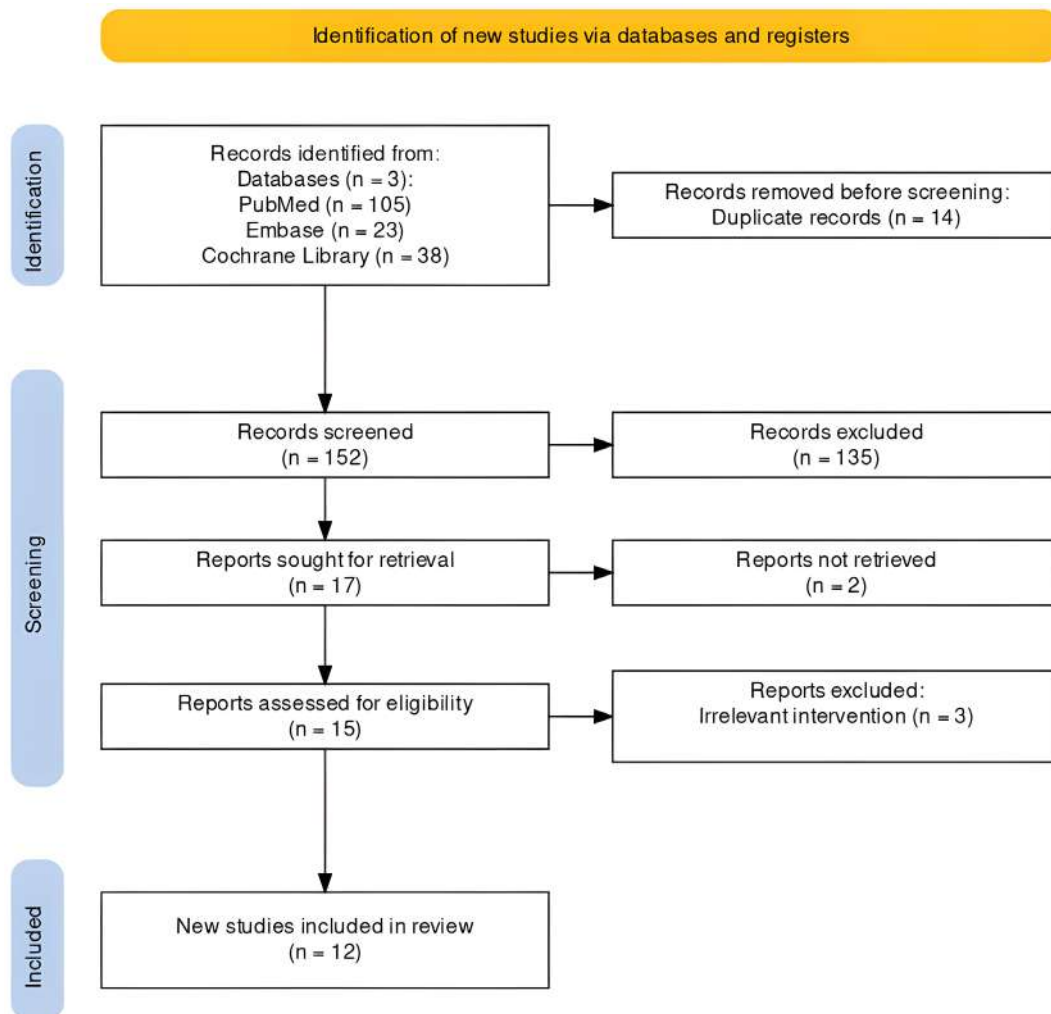
AND

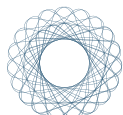
('chronic noncancer pain'/exp AND ('opiate'/exp OR 'algotan' OR 'biopon' OR 'cofapon' OR 'dropizol' OR 'laudanon' OR 'laudanum' OR 'laudopan' OR 'nepenthe' OR 'omnopon' OR 'opial' OR 'opiate' OR 'opiate alkaloid' OR 'opiate alkaloids' OR 'opioid' OR 'opium' OR 'opium alkaloid' OR 'opium alkaloids' OR 'opium derivative' OR 'opium poppy' OR 'opium tincture' OR 'opon' OR 'oposal' OR 'pantopon' OR 'pantopone' OR 'papaveretum' OR 'pavon' OR 'tetrapon' OR 'opiate agonist'/exp OR 'morphine'/exp OR '3, 6 dihydroxy n methyl 4, 5 epoxy 7 morphinene' OR 'anpec' OR 'cis morphine' OR 'duromorph' OR 'epimorph' OR 'microcrystalline morphine suspension' OR 'miro' OR 'morfin' OR 'morphine' OR 'morphia' OR 'morphin' OR 'morphine' OR 'morphine alkaloid' OR 'morphine chlorhydrate' OR 'morphine chloride' OR 'morphine hydrochloride' OR 'morphine suspension' OR 'morphinium' OR 'morphium' OR 'opso' OR 'skenan' OR 'trans morphine' OR 'oxycodone'/exp OR 'hydrocodone'/exp OR '7, 8 dihydrocodeinone' OR 'bekadid' OR 'dico' OR 'dicodid' OR 'dihydrocodeinone' OR 'dihydrocodone' OR 'hydrocodone' OR 'hydrocodone hydrochloride' OR 'hydrocodone phosphate' OR 'hydrocodonum' OR 'hydromorphone'/exp OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methyl 6 morphinanone' OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methylmorphinan 6 one' OR '7, 8 dihydromorphinone hcl' OR 'biomorphyll' OR 'cofalaudid' OR 'dihydromorphinone' OR 'dihydromorphone' OR 'dilaudid' OR 'dilaudid' OR 'dilaudid hp' OR 'dilaudid-5' OR 'dilaudid-hp' OR 'dimorphone' OR 'dolonovag' OR 'exalgo' OR 'hydal' OR 'hydromorph contin' OR 'hydromorphinone hydrochloride' OR 'hydromorphon' OR 'hydromorphone' OR 'hydromorphone hydrochloride' OR 'hydrostat ir' OR 'hymorphan' OR 'jurnista' OR 'laudaconum' OR 'novolaudon' OR 'opidol' OR 'paliadon retardkaps' OR 'palladon' OR 'palladone' OR 'palladone sr' OR 'palladone xl' OR 'rexaphon' OR 'semcox' OR 'sophidone' OR 'sophidone lp' OR 'fentanyl'/exp OR '1 (2 phenylethyl) 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 n propionylanilinopiperidine' OR 'ad 923' OR 'ad923' OR 'ap 48' OR 'ap48' OR 'az 003' OR 'az003' OR 'defent (drug)' OR 'duragesic' OR 'duragesic 100' OR 'duragesic 12' OR 'duragesic 25' OR 'duragesic 37' OR 'duragesic 50' OR 'duragesic 75' OR 'duragesic-100' OR 'duragesic-12' OR 'duragesic-25' OR 'duragesic-37' OR 'duragesic-50' OR 'duragesic-75' OR 'durogesic' OR 'durotep' OR 'en 3294' OR 'en3294' OR 'epufen' OR 'fentalis' OR 'fentamat' OR 'fentamyl' OR 'fentanex' OR 'fentanil' OR 'fentanyl' OR 'fentanyl buccal soluble film' OR 'fentanyl hydrochloride' OR 'fentanyl iontophoretic' OR 'fentanyl-100' OR 'fentanyl-12' OR 'fentanyl-25' OR 'fentanyl-37' OR 'fentanyl-50' OR 'fentanyl-62' OR 'fentanyl-75' OR 'fentanyl-87' OR 'fetanex' OR 'fetnanyl' OR 'jns 020qd' OR 'jns020qd' OR 'leptanal' OR 'matrifen' OR 'mezolar matrix' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidinyl) n phenylpropionamide' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidyl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperid 4 yl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperidin 4 yl) n phenylpropionamide' OR 'n phenethyl 4 (n propionylanilino) piperidine' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) 4 piperidinyl] propanamide' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) piperidin 4 yl] propanamide' OR 'pecfent' OR 'phentanyl' OR 'r 4263' OR 'r4263' OR 'rapinyl' OR 'recuvyra' OR 'subsys' OR 'tanyl' OR 'tilotrans' OR 'transfenta' OR 'wafernlyl' OR 'codeine'/exp OR 'codein' OR 'codeine' OR 'codeine monohydrate' OR 'codicaps' OR 'codipertussin' OR 'codyl' OR 'methyl morfine' OR 'methyl morphine' OR 'methyilmorfine' OR 'methyilmorphine' OR 'morphine 3 methyl ether' OR 'morphine methyl ether' OR 'morphine monomethyl ether' OR 'pentuss' OR 'trans codeine' OR 'tussicalm' OR 'methadone'/exp OR 'tramadol'/exp)) AND ('opioid use disorder'/exp OR (addiction/exp OR 'addiction' OR 'addictive behavior' OR 'addictive behaviour' OR 'addictive dependency' OR 'addictive disorder' OR 'behavior, addictive' OR 'behaviour, addictive' OR 'chemical dependence') OR ('drug dependence'/exp OR 'addict' OR 'addiction, drug' OR 'dependence, drug' OR 'drug addict' OR 'drug addiction' OR 'drug dependence' OR 'drug dependence model' OR 'drug dependency' OR 'drug facilitation' OR 'drug habituation' OR 'drug physical dependence' OR 'physical dependence' OR 'substance addiction' OR 'substance dependence' OR 'substance dependency' OR 'substance use disorder' OR 'substance use disorders' OR 'substance-related disorder' OR 'substance-related disorders' OR 'toxicomania' OR 'toxicomanias' OR 'toxicomanie'))

CENTRAL

- |    |   |
|----|---|
| ID | Search Hits   |
| #1 | ("oxycodone"):ti,ab,kw  |
| #2 | MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees   |
| #3 | ("opioid"):ti,ab,kw   |
| #4 | ("opioid"):ti,ab,kw OR ("opiate"):ti,ab,kw OR ("morphine"):ti,ab,kw OR ("hydrocodone"):ti,ab,kw                                     |
| #5 | ("hydromorphone"):ti,ab,kw OR ("fentanyl"):ti,ab,kw OR ("codeine"):ti,ab,kw OR ("methadone"):ti,ab,kw OR ("buprenorphine"):ti,ab,kw |
| #6 | ("tramadol"):ti,ab,kw   |

- #7 MeSH descriptor: [Chronic Pain] explode all trees
- #8 ("chronic pain"):ti,ab,kw
- #9 MeSH descriptor: [Infant] explode all trees
- #10 MeSH descriptor: [Child] explode all trees
- #11 MeSH descriptor: [Cancer Pain] explode all trees
- #12 MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees
- #13 (addiction):ti,ab,kw
- #14 (#1) AND (#2 OR #3 OR #5 OR #6) AND (#7 OR #8) AND (#12 OR #13) NOT (#9 OR #10 OR #11)





## 7 - L'APPLICAZIONE DI STRATEGIE DI CONTROLLO MEDIANTE "OPIOID RISK TOOL" LIMITANO IL RISCHIO DI ABUSO (SOVRAUTILIZZO) NEI PAZIENTI CON DOLORE CRONICO IN TERAPIA CON FARMACI OPIACEI?

P: pazienti adulti (>18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico in terapia con farmaci oppiacei

I: Strategie di controllo rischio di abuso mediante "Opioid Risk Tool"

C: Non applicazione strategie di controllo/monitoraggio

O: Insorgenza di addiction

("analgesics, opioid"[MeSH Terms] OR "opiate"[Title/Abstract] OR "opioid"[Title/Abstract] OR "opiate alkaloids"[MeSH Terms] OR "Morphine"[Title/Abstract] OR "Oxycodone"[Title/Abstract] OR "Hydrocodone"[Title/Abstract] OR "Hydromorphone"[Title/Abstract] OR "Fentanyl"[Title/Abstract] OR "Codeine"[Title/Abstract] OR "Methadone"[Title/Abstract] OR "Buprenorphine"[Title/Abstract] OR "Tramadol"[Title/Abstract]) AND ("Opioid Risk Tool"[Title/Abstract])

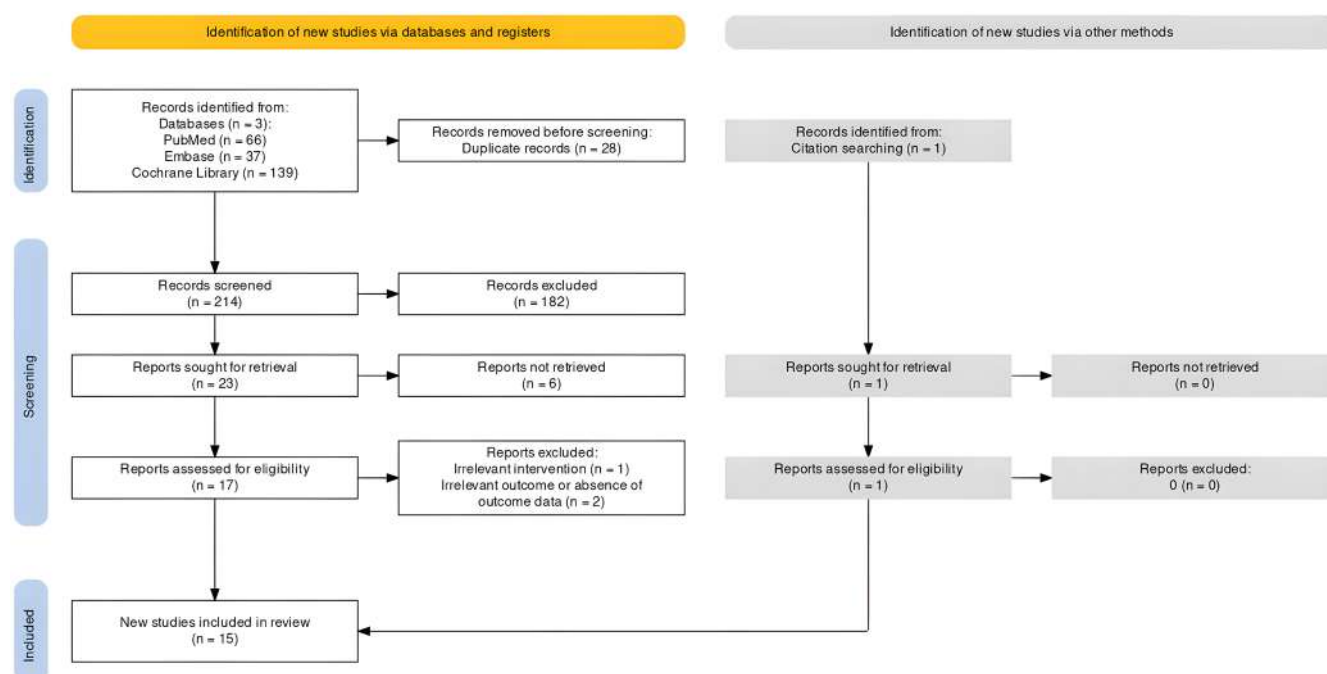
### EMBASE

('Opioid Risk Tool'/exp)

### CENTRAL

ID Search Hits

#1 (Opioid Risk Tool):ti,ab,kw





## **8 - ESISTONO ASSOCIAZIONI TRA ANALGESICI OPIACEI ED ALTRE MOLECOLE (I COSIDDETTI ADIUVANTI) UTILIZZATE PER DOLORE CRONICO CHE POSSANO DETERMINARE EFFETTI AVVERSI POTENZIALMENTE LETALI O GRAVI (CHE RICHIEDONO ASSISTENZA MEDICA E POSSONO CAUSARE OSPEDALIZZAZIONE, DISABILITÀ O POLIMORFISMI GENETICI)?**

P: pazienti adulto (>18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico in terapia con oppiacei

I: prescrizione di Ansiolitici, anticonvulsivanti, antidepressivi, miorilassanti

C: prescrizione di farmaci oppiacei senza contestuale utilizzo di Ansiolitici, anticonvulsivanti, antidepressivi, miorilassanti

O: insorgenza di effetti collaterali critici (morte, addiction, depressione respiratoria, ospedalizzazione)

### **PUBMED**

("analgesics, opioid"[MeSH Terms] OR "opiate"[Title/Abstract] OR "opioid"[Title/Abstract] OR "opiate alkaloids"[MeSH Terms] OR "Morphine"[Title/Abstract] OR "Oxycodone"[Title/Abstract] OR "Hydrocodone"[Title/Abstract] OR "Hydromorphone"[Title/Abstract] OR "Fentanyl"[Title/Abstract] OR "Codeine"[Title/Abstract] OR "Methadone"[Title/Abstract] OR "Buprenorphine"[Title/Abstract] OR "Tramadol"[Title/Abstract])

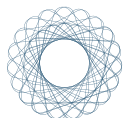
AND

("chronic pain"[MeSH Terms] OR "chronic pain"[Title/Abstract])

AND

("antidepressive agents"[MeSH Terms] OR "central nervous system depressants"[MeSH Terms] OR "anticonvulsants"[MeSH Terms] OR "muscle relaxants, central"[MeSH Terms] OR "Citalopram"[Title/Abstract] OR "Celexa"[Title/Abstract] OR "Cipramil"[Title/Abstract] OR "Escitalopram"[Title/Abstract] OR "Lexapro"[Title/Abstract] OR "Cipralext"[Title/Abstract] OR "Fluoxetine"[Title/Abstract] OR "Prozac"[Title/Abstract] OR "Sarafem"[Title/Abstract] OR "Fluvoxamine"[Title/Abstract] OR "Luvox"[Title/Abstract] OR "Faverin"[Title/Abstract] OR "Paroxetine"[Title/Abstract] OR "Paxil"[Title/Abstract] OR "Seroxat"[Title/Abstract] OR "Sertraline"[Title/Abstract] OR "Zoloft"[Title/Abstract] OR "Lustral"[Title/Abstract] OR "Indalpine"[Title/Abstract] OR "Upstene"[Title/Abstract] OR "Zimelidine"[Title/Abstract] OR "Normud"[Title/Abstract] OR "Zelmid"[Title/Abstract] OR "Desvenlafaxine"[Title/Abstract] OR "Pristiq"[Title/Abstract] OR "Duloxetine"[Title/Abstract] OR "Cymbalta"[Title/Abstract] OR "Levomilnacipran"[Title/Abstract] OR "Fetzima"[Title/Abstract] OR "Milnacipran"[Title/Abstract] OR "Ixel"[Title/Abstract] OR "Savella"[Title/Abstract] OR "Venlafaxine"[Title/Abstract] OR "Effexor"[Title/Abstract] OR "Trevilor"[Title/Abstract] OR "Toludesvenlafaxine"[Title/Abstract] OR "Nefazodone"[Title/Abstract] OR "Serzone"[Title/Abstract] OR "Nefadar"[Title/Abstract] OR "Vilazodone"[Title/Abstract] OR "Viibryd"[Title/Abstract] OR "Vortioxetine"[Title/Abstract] OR "Trintellix"[Title/Abstract] OR "Brintellix"[Title/Abstract] OR "Etoperidone"[Title/Abstract] OR "Reboxetine"[Title/Abstract] OR "Edronax"[Title/Abstract] OR "Teniloxazine"[Title/Abstract] OR "Lucelan"[Title/Abstract] OR "Metatone"[Title/Abstract] OR "Viloxazine"[Title/Abstract] OR "Vivalan"[Title/Abstract] OR "Atomoxetine"[Title/Abstract] OR "Strattera"[Title/Abstract] OR "Bupropion"[Title/Abstract] OR "Wellbutrin"[Title/Abstract] OR "Elontril"[Title/Abstract] OR "Amphetamines"[Title/Abstract] OR "Adderall"[Title/Abstract] OR "Dexedrine"[Title/Abstract] OR "Vyvance"[Title/Abstract] OR "Methylphenidate"[Title/Abstract] OR "Ritalin"[Title/Abstract] OR "Concerta"[Title/Abstract] OR "Modafinil"[Title/Abstract] OR "Provigil"[Title/Abstract] OR "Amineptine"[Title/Abstract] OR "Survector"[Title/Abstract] OR "Nomifensine"[Title/Abstract] OR "Merital"[Title/Abstract] OR "Alival"[Title/Abstract] OR "Amitriptyline"[Title/Abstract] OR "Elavil"[Title/Abstract] OR "Endep"[Title/Abstract] OR "Amitriptylinoxide"[Title/Abstract] OR "Clomipramine"[Title/Abstract] OR "Anafranil"[Title/Abstract] OR "Desipramine"[Title/Abstract] OR "Norpramin"[Title/Abstract] OR "Pertofrane"[Title/Abstract] OR "Dibenzepin"[Title/Abstract] OR "Noveril"[Title/Abstract] OR "Dimetacrine"[Title/Abstract] OR "Istonil"[Title/Abstract] OR "Dosulepin"[Title/Abstract] OR "Carbamazepine"[Title/Abstract] OR "Tegretol"[Title/Abstract] OR "Epitol"[Title/Abstract] OR "Equetro"[Title/Abstract] OR "Oxcarbazepine"[Title/Abstract] OR "Trileptal"[Title/Abstract] OR "Phenytoin"[Title/Abstract] OR "Dilantin"[Title/Abstract] OR "Phenytek"[Title/Abstract] OR "Valproic acid"[Title/Abstract] OR "Depakene"[Title/Abstract] OR "Depakote"[Title/Abstract] OR "Stavzor"[Title/Abstract] OR "Lamotrigine"[Title/Abstract] OR "Lamictal"[Title/Abstract] OR "Gabapentin"[Title/Abstract] OR "Neurontin"[Title/Abstract] OR "Pregabalin"[Title/Abstract] OR "Lyrica"[Title/Abstract] OR "Levetiracetam"[Title/Abstract] OR "Keppra"[Title/Abstract] OR "Topiramate"[Title/Abstract] OR "Topamax"[Title/Abstract] OR "Zonisamide"[Title/Abstract] OR "Zonegran"[Title/Abstract] OR "Clonazepam"[Title/Abstract] OR "Klonopin"[Title/Abstract] OR "Diazepam"[Title/Abstract] OR "Valium"[Title/Abstract])





OR "Lorazepam"[Title/Abstract] OR "Ativan"[Title/Abstract] OR "Clobazam"[Title/Abstract] OR "Onfi"[Title/Abstract] OR "Perampanel"[Title/Abstract] OR "Fycompa"[Title/Abstract] OR "Rufinamide"[Title/Abstract] OR "Banzel"[Title/Abstract] OR "Ezogabine"[Title/Abstract] OR "Potiga"[Title/Abstract] OR "Tiagabine"[Title/Abstract] OR "Gabitril"[Title/Abstract] OR "Vigabatrin"[Title/Abstract] OR "Sabril"[Title/Abstract] OR "Alprazolam"[Title/Abstract] OR "Xanax"[Title/Abstract] OR "Buspirone"[Title/Abstract] OR "Buspar"[Title/Abstract] OR "Chlordiazepoxide"[Title/Abstract] OR "Librium"[Title/Abstract] OR "Hydroxyzine"[Title/Abstract] OR "Atarax"[Title/Abstract] OR "Oxazepam"[Title/Abstract] OR "Serax"[Title/Abstract])

AND

("analgesics, opioid/adverse effects"[MeSH Terms] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[MeSH Terms] OR "Respiratory depression"[Title/Abstract] OR "Dependence"[Title/Abstract] OR "Addiction"[Title/Abstract] OR "Withdrawal symptoms"[Title/Abstract] OR "Physical dependence"[Title/Abstract] OR "death"[Title/Abstract] OR "mortality"[Title/Abstract] OR "mortality"[MeSH Terms])

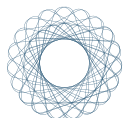
NOT

("Neoplasms"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "infant"[MeSH Terms] OR infant\*[Title/Abstract] OR newborn\*[Title/Abstract] OR neonate\*[Title/Abstract] OR canine\*[Title/Abstract] OR dog[Title/Abstract] OR dogs[Title/Abstract] OR feline[Title/Abstract] OR hamster\*[Title/Abstract] OR lamb[Title/Abstract] OR lambs[Title/Abstract] OR mice[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract] OR murine[Title/Abstract] OR pig[Title/Abstract] OR pigs[Title/Abstract] OR piglet\*[Title/Abstract] OR porcine[Title/Abstract] OR primate\*[Title/Abstract] OR rabbit\*[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR rat[Title/Abstract] OR rodent\*[Title/Abstract] OR sheep\*[Title/Abstract] OR calf[Title/Abstract] OR calves[Title/Abstract] OR veterinar\*)

## EMBASE

'chronic noncancer pain'/exp AND ('opiate'/exp OR 'algotan' OR 'biopon' OR 'cofapon' OR 'dropizol' OR 'laudanon' OR 'laudanum' OR 'laudopan' OR 'nepenthe' OR 'omnopon' OR 'opial' OR 'opiate' OR 'opiate alkaloid' OR 'opiate alkaloids' OR 'opioid' OR 'opium' OR 'opium alkaloid' OR 'opium alkaloids' OR 'opium derivative' OR 'opium poppy' OR 'opium tincture' OR 'opon' OR 'oposal' OR 'pantopon' OR 'pantopone' OR 'papaveretum' OR 'pavon' OR 'tetrapon' OR 'opiate agonist'/exp OR 'morphine'/exp OR '3, 6 dihydroxy n methyl 4, 5 epoxy 7 morphinene' OR 'anpec' OR 'cis morphine' OR 'duromorph' OR 'epimorph' OR 'microcrystalline morphine suspension' OR 'miro' OR 'morfin' OR 'morphine' OR 'morphia' OR 'morphin' OR 'morphine' OR 'morphine alkaloid' OR 'morphine chlorhydrate' OR 'morphine chloride' OR 'morphine hydrochloride' OR 'morphine suspension' OR 'morphinium' OR 'morphium' OR 'opso' OR 'skenan' OR 'trans morphine' OR 'oxycodone'/exp OR '14 hydroxydihydrocodeinone' OR '4, 5 epoxy 14 hydroxy 3 methoxy 17 methyl morphinan 6 one' OR '4a hydroxy 9 methoxy 3 methyl 2, 4, 5, 6, 7a, 13 hexahydro 1h 4, 12 methanobenzofuro [3, 2 e] isoquinolin 7 one' OR 'abtard' OR 'accordeon (drug)' OR 'alivio' OR 'bionine' OR 'bionone' OR 'bolodorm' OR 'broncodal' OR 'bucodal' OR 'cafacodal' OR 'candox' OR 'cardanon' OR 'carenoxal' OR 'carexil' OR 'codenon' OR 'codilek' OR 'codix 5' OR 'codoxy' OR 'col 003' OR 'col003' OR 'contiroxil' OR 'daloxyl' OR 'dancex' OR 'dancexsr' OR 'dihydrohydroxycodone' OR 'dihydrohydroxydodeinone' OR 'dihydrone' OR 'dinarkon' OR 'dolanor' OR 'dolocodon' OR 'dylax' OR 'endone' OR 'eubine' OR 'eucodal' OR 'eucodale' OR 'eucodalum' OR 'eudin' OR 'eukdin' OR 'eukodal' OR 'eumorphal' OR 'eurodamine' OR 'eutagen' OR 'gl 2907' OR 'gl2907' OR 'hydrocodal' OR 'hydroxycodone' OR 'ixyldone' OR 'lenocod' OR 'leveraxo' OR 'longtec' OR 'ludonal' OR 'lynlor' OR 'm-oxy' OR 'medicodal' OR 'mnk 812' OR 'mnk812' OR 'narcobasina' OR 'narcobasine' OR 'narcosin' OR 'nargenol' OR 'narodal' OR 'nsc 19043' OR 'nsc19043' OR 'nucodan' OR 'oksikodon' OR 'olbete' OR 'onexila' OR 'opton' OR 'orionox' OR 'ossicodone' OR 'oxanest' OR 'oxaydo' OR 'oxecta' OR 'oxeltra' OR 'oxicodona' OR 'oxicone' OR 'oxicontin' OR 'oxiconum' OR 'oxidol' OR 'oxidolor' OR 'oxikodon' OR 'oxikodon depot' OR 'oxikon' OR 'oxinorm (oxycodone)' OR 'oxpian' OR 'oxy ir' OR 'oxycan' OR 'oxycod' OR 'oxycodone' OR 'oxycodone hydrochloride' OR 'oxycodon' OR 'oxycodon hcl' OR 'oxycodon retard' OR 'oxycodone' OR 'oxycodone depot' OR 'oxycodone hcl' OR 'oxycodone hydrochloride' OR 'oxycodonhydrochlorid' OR 'oxycodyl' OR 'oxycone' OR 'oxyconica' OR 'oxyconicur' OR 'oxyconoica' OR 'oxycontin' OR 'oxycontin cr' OR 'oxycontin lp' OR 'oxycontin neo' OR 'oxydol' OR 'oxydolor' OR 'oxydon' OR 'oxydose' OR 'oxyfast' OR 'oxygerolan' OR 'oxygesic' OR 'oxyir' OR 'oxykodon' OR 'oxykon' OR 'oxylor' OR 'oxylor depot' OR 'oxyneo' OR 'oxynorm' OR 'oxynormoro' OR 'oxyora' OR 'oxypro' OR 'oxyratio' OR 'oxytina' OR 'pancodine' OR 'pavinal' OR 'percolone' OR 'pf 00345439' OR 'pf00345439' OR 'pronarcin' OR 'pti 821' OR 'pti821' OR 'reltebon' OR 'reltebon depot' OR 'remoxy' OR 'renocontin' OR 'roxicodone' OR 'roxybond' OR 'roxicodone' OR 'shortec' OR 'sinthiodal' OR 'stupenal' OR 'supeudol' OR 'taioma' OR 'tebodal' OR 'tekodin' OR 'thecodin' OR 'xancodal' OR 'xtampa' OR 'xtampa er' OR 'xtampza' OR 'xtampza er' OR 'zarenoxin' OR 'zomestine' OR

'hydrocodone'/exp OR '7,8 dihydrocodeinone' OR 'bekadid' OR 'dico' OR 'dicodid' OR 'dihydrocodeinone' OR 'dihydrocodone' OR 'hydrocodone' OR 'hydrocodone hydrochloride' OR 'hydrocodone phosphate' OR 'hydrocodonum' OR 'hydromorphone'/exp OR '4,5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methyl 6 morphinanone' OR '4,5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methylmorphinan 6 one' OR '7,8 dihydromorphinone hcl' OR 'biomorphyl' OR 'cofalaudid' OR 'dihydromorphinone' OR 'dihydromorphone' OR 'diladid' OR 'dilaudid' OR 'dilaudid hp' OR 'dilaudid-5' OR 'dilaudid-hp' OR 'dimorphone' OR 'dolonovag' OR 'exalgo' OR 'hydal' OR 'hydromorph contin' OR 'hydromorphinone hydrochloride' OR 'hydromorphon' OR 'hydromorphone' OR 'hydromorphone hydrochloride' OR 'hydrostat ir' OR 'hymorphan' OR 'jurnista' OR 'laudaconum' OR 'novolaudon' OR 'opidol' OR 'paliadon retardkaps' OR 'palladon' OR 'palladone' OR 'palladone sr' OR 'palladone xl' OR 'rexaphon' OR 'semcox' OR 'sophidone' OR 'sophidone lp' OR 'fentanyl'/exp OR '1 (2 phenylethyl) 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 n propionylanilinopiperidine' OR 'ad 923' OR 'ad923' OR 'ap 48' OR 'ap48' OR 'az 003' OR 'az003' OR 'defent (drug)' OR 'duragesic' OR 'duragesic 100' OR 'duragesic 12' OR 'duragesic 25' OR 'duragesic 37' OR 'duragesic 50' OR 'duragesic 75' OR 'duragesic-100' OR 'duragesic-12' OR 'duragesic-25' OR 'duragesic-37' OR 'duragesic-50' OR 'duragesic-75' OR 'durogestic' OR 'durotep' OR 'en 3294' OR 'en3294' OR 'epufen' OR 'fentalis' OR 'fentamat' OR 'fentamyl' OR 'fentanex' OR 'fentanil' OR 'fentanyl' OR 'fentanyl buccal soluble film' OR 'fentanyl hydrochloride' OR 'fentanyl iontophoretic' OR 'fentanyl-100' OR 'fentanyl-12' OR 'fentanyl-25' OR 'fentanyl-37' OR 'fentanyl-50' OR 'fentanyl-62' OR 'fentanyl-75' OR 'fentanyl-87' OR 'fetanex' OR 'fetnanyl' OR 'jns 020qd' OR 'jns020qd' OR 'leptanal' OR 'matrifen' OR 'mezolar matrix' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidinyl) n phenylpropionamide' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidyl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperid 4 yl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperidin 4 yl) n phenylpropionamide' OR 'n phenethyl 4 (n propionylanilino) piperidine' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) 4 piperidinyl] propanamide' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) piperidin 4 yl] propanamide' OR 'pecfent' OR 'phentanyl' OR 'r 4263' OR 'r4263' OR 'rapinyl' OR 'recuvyra' OR 'subsyst' OR 'tanyl' OR 'tilotrans' OR 'transfenta' OR 'wafernyl' OR 'codeine'/exp OR 'codein' OR 'codeine' OR 'codeine monohydrate' OR 'codicaps' OR 'codipertussin' OR 'codyl' OR 'methyl morfine' OR 'methyl morphine' OR 'methylnorfine' OR 'methylnorphine' OR 'morphine 3 methyl ether' OR 'morphine methyl ether' OR 'morphine monomethyl ether' OR 'pentuss' OR 'trans codeine' OR 'tussicalm' OR 'methadone'/exp OR 'tramadol'/exp AND (('antidepressant agent'/exp OR 'anti depressant agent' OR 'antidepressant' OR 'antidepressant agent' OR 'antidepressant drug' OR 'antidepressants' OR 'antidepressants, miscellaneous' OR 'antidepressant drug' OR 'antidepressive agent' OR 'antidepressive agents' OR 'antidepressive agents, second generation' OR 'antidepressive agents, second-generation' OR 'antidepressive drug' OR 'neurothymoleptic agent' OR 'psychoenergizer' OR 'thymoleptic' OR 'thymoleptic agent' OR 'thymoleptic drug' OR 'thymolytic agent') OR (duloxetine/exp OR '3 (1 naphthylxy) 3 (2 thienyl) n methylpropylamine' OR '3 (naphth 1 yloxy) 3 (thien 2 yl) n methylpropylamine' OR 'ariclam' OR 'cymbalta' OR 'dlx iso3' OR 'dlxiso3' OR 'drizalma' OR 'drizalma sprinkle' OR 'dulane' OR 'duloxetine' OR 'duloxetine boehringer ingelheim' OR 'duloxetine hydrochloride' OR 'duzela' OR 'ly 248686' OR 'ly248686' OR 'n methyl 3 (1 naphthalenyloxy) 2 thiophenepropanamine' OR 'n methyl 3 (1 naphthalenyloxy) 3 (2 thiophenyl) 1 propanamine' OR 'n methyl 3 (1 naphthylxy) 3 (2 thienyl) propylamine' OR 'n methyl 3 (naphth 1 yloxy) 3 (thien 2 yl) propylamine' OR 'n methyl 3 (naphthalen 1 yloxy) 2 thiophenepropanamine' OR 'n methyl 3 (naphthalen 1 yloxy) 3 (thiophen 2 yl) propan 1 amine' OR 'nodetrip' OR 'xeristar' OR 'yentreve') OR ('tricyclic antidepressant agent'/exp OR 'antidepressant, tricyclic' OR 'antidepressants, tricyclic' OR 'antidepressive agents, tricyclic' OR 'tricyclic antidepressant' OR 'tricyclic antidepressant agent' OR 'tricyclic antidepressants' OR 'tricyclic antidepressive agent') OR (gabapentin/exp OR '1 (aminomethyl) cyclohexaneacetic acid' OR '2 [1 (aminomethyl) cyclohexyl] acetic acid' OR 'ci 945' OR 'ci945' OR 'dineurin' OR 'dm 1796' OR 'dm 5689' OR 'dm1796' OR 'dm5689' OR 'gabalept' OR 'gabaliquid geriasan' OR 'gabapen' OR 'gabapentin' OR 'gabatin' OR 'gantin' OR 'go 3450' OR 'go3450' OR 'goe 3450' OR 'goe3450' OR 'gralise' OR 'kaptin' OR 'keneil' OR 'neurontin' OR 'neurotonin' OR 'nupentin' OR 'sefelsa' OR 'serada') OR (pregabalin/exp OR '3 aminomethyl 5 methylhexanoic acid' OR '3 isobutyl 4 aminobutanoic acid' OR '3 isobutyl 4 aminobutyric acid' OR '3 isobutyl GABA' OR '3 isobutylgaba' OR '4 amino 3 (2 methylpropyl) butanoic acid' OR '4 amino 3 isobutylbutanoic acid' OR '4 amino 3 isobutylbutyric acid' OR 'algerika' OR 'alivax (pregabalin)' OR 'alyse (drug)' OR 'alzain' OR 'andogablin' OR 'aprion (drug)' OR 'averopreg' OR 'axalid' OR 'axual' OR 'balfibro' OR 'bonqat' OR 'brieka' OR 'ci 1008' OR 'ci1008' OR 'clasica (drug)' OR 'convugabalin' OR 'dismedox' OR 'dolica' OR 'dragonor' OR 'ecubalin' OR 'epica' OR 'epiron' OR 'gaba-p' OR 'gabanext' OR 'gabazol' OR 'gabazol cr' OR 'gabica' OR 'gablin' OR 'gablovac' OR 'gabrika' OR 'gavin (pregabalin)' OR 'gialtyn' OR 'glonervya' OR 'helimon' OR 'hexgabalin' OR 'irenyopathic' OR 'kabian (pregabalin)' OR 'kemirica' OR 'kineptia (pregabalin)' OR 'lecaent' OR 'lingabat' OR 'linprel' OR 'lyribastad' OR 'lyric' OR 'lyrica' OR 'lyrica cr' OR 'lyrineur' OR 'lyrolin' OR 'lyzalon' OR 'martesia (drug)' OR 'maxgalin' OR 'maxgalin er' OR 'mystika' OR 'nervalin' OR 'nervalin cr' OR 'neugaba' OR



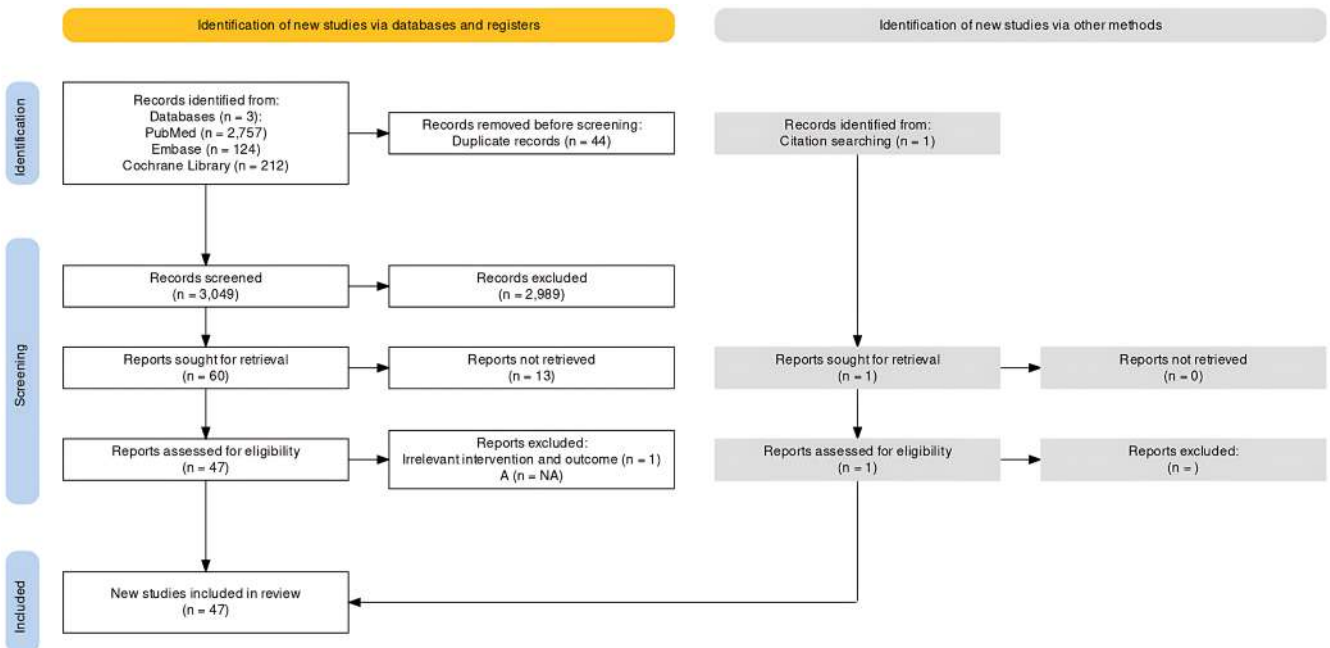
'neugaba er' OR 'neuragabalin' OR 'neurega' OR 'neurica' OR 'neuristan' OR 'neurolin' OR 'neurovan' OR 'neurum' OR 'nuramed' OR 'nurogab' OR 'paden' OR 'pagadin' OR 'pagamax' OR 'painica' OR 'pd 144723' OR 'pd144723' OR 'pergadel' OR 'plenica' OR 'pragiola' OR 'prebanal' OR 'prebel' OR 'prebictal' OR 'prebien' OR 'prefaxil (pregabalin)' OR 'pregabalin' OR 'pregalin' OR 'pregalin sr' OR 'pregalodos' OR 'pregamid' OR 'pregan' OR 'pregastar' OR 'pregatrend' OR 'pregavalex' OR 'pregeb' OR 'pregeb od' OR 'pregobin' OR 'prelin' OR 'priga' OR 'provelyn' OR 'regapen' OR 'symra' OR 'vronogabic' OR 'xablin' OR 'xil' OR 'ynp 1807' OR 'ynp1807') OR ('anticonvulsive agent'/exp OR 'agent, anticonvulsive' OR 'anti convulsant agent' OR 'anti epileptic agent' OR 'anti epileptic drug' OR 'anticonvulsant' OR 'anticonvulsant agent' OR 'anticonvulsant drug' OR 'anticonvulsants' OR 'anticonvulsive agent' OR 'anticonvulsive drug' OR 'anticonvulsivum' OR 'antiepileptic agent' OR 'antiepileptic barbiturate' OR 'antiepileptic drug' OR 'antiepileptiform drug') OR ('central muscle relaxant'/exp OR 'central acting muscle relaxant' OR 'central acting muscle relaxant agent' OR 'central muscle relaxant' OR 'central muscle relaxant agent' OR 'centrally acting muscle relaxant' OR 'centrally acting muscle relaxants' OR 'muscle relaxants, central')) AND (('adverse event'/exp OR 'adverse effect' OR 'adverse effects' OR 'adverse event' OR 'adverse events' OR 'adverse reaction') OR ('respiration depression'/exp OR 'depression, respiration' OR 'respiration depression' OR 'respiration inhibition' OR 'respiratory depressant' OR 'respiratory depressant effect' OR 'respiratory depression' OR 'respiratory repression') OR (death/exp OR 'death' OR 'mors') OR (hospitalization/exp OR 'hospital stay' OR 'hospitalization' OR 'short stay hospitalization'))

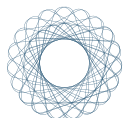
## CENTRAL

ID	Search Hits
#1	MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees
#2	("opiod"):ti,ab,kw OR ("opiate"):ti,ab,kw OR ("morphine"):ti,ab,kw OR ("oxycodone"):ti,ab,kw OR ("hydrocodone"):ti,ab,kw
#3	("hydromorphone"):ti,ab,kw OR ("fentanyl"):ti,ab,kw OR ("codeine"):ti,ab,kw OR ("methadone"):ti,ab,kw OR ("buprenorphine"):ti,ab,kw
#4	("tramadol"):ti,ab,kw
#5	MeSH descriptor: [Chronic Pain] explode all trees
#6	("chronic pain"):ti,ab,kw
#7	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees
#8	MeSH descriptor: [Child] explode all trees
#9	MeSH descriptor: [Cancer Pain] explode all trees
#10	MeSH descriptor: [Antidepressive Agents] explode all trees
#11	MeSH descriptor: [Muscle Relaxants, Central] explode all trees
#12	MeSH descriptor: [Anticonvulsants] explode all trees
#13	Citalopram:ti,ab OR Celexa:ti,ab OR Cipramil:ti,ab OR Escitalopram:ti,ab OR Lexapro:ti,ab OR Cipralexti,abR Fluoxetine:ti,ab OR Prozac:ti,ab OR Sarafem:ti,ab OR Fluvoxamine:ti,ab OR Luvox:ti,ab OR Faverin:ti,ab OR Paroxetine:ti,ab OR Paxil:ti,ab OR Seroxat:ti,ab OR Sertraline:ti,ab OR Zoloft:ti,ab OR Lustral:ti,ab OR Indalpine:ti,ab OR Upstene:ti,ab OR Zimelidine:ti,ab OR Normud:ti,ab OR Zelmid:ti,ab OR Desvenlafaxine:ti,ab OR Pristiq:ti,ab OR Duloxetine:ti,ab OR Cymbalta:ti,ab OR Levomilnacipran:ti,ab OR Fetzima:ti,ab OR Milnacipran:ti,ab OR Ixel:ti,ab OR Savella:ti,ab OR Venlafaxine:ti,ab OR Effexor:ti,ab OR Trevilor:ti,ab OR Toludesvenlafaxine:ti,ab OR Nefazodone:ti,ab OR Serzone:ti,ab OR Nefadar:ti,ab OR Vilazodone:ti,ab OR Viibryd:ti,ab OR Vortioxetine:ti,ab OR Trintellix:ti,ab OR Brintellix:ti,ab OR Etoperidone:ti,ab OR Reboxetine:ti,ab OR Edronax:ti,ab OR Teniloxazine:ti,ab OR Lucelan:ti,ab OR Metatone:ti,ab OR Viloxazine:ti,ab OR Vivalan:ti,ab OR Atomoxetine:ti,ab OR Strattera:ti,ab OR Bupropion:ti,ab OR Wellbutrin:ti,ab OR Elontril:ti,ab OR Amphetamines:ti,ab OR Adderall:ti,ab OR Dexedrine:ti,ab OR Vyvanse:ti,ab OR Methylphenidate:ti,ab OR Ritalin:ti,ab OR Concerta:ti,ab OR Modafinil:ti,ab OR Provigil:ti,ab OR Amineptine:ti,ab OR Survector:ti,ab OR Nomifensine:ti,ab OR Merital:ti,ab OR Alival:ti,ab OR Amitriptyline:ti,ab OR Elavil:ti,ab OR Endep:ti,ab OR Amitriptylinoxide:ti,ab OR Clomipramine:ti,ab OR Anafranil:ti,ab OR Desipramine:ti,ab OR Norpramin:ti,ab OR Pertofrane:ti,ab OR Dibenzepin:ti,ab OR Noveril:ti,ab OR Dimetacrine:ti,ab OR Istonil:ti,ab OR Dosulepin:ti,ab OR Carbamazepine:ti,ab OR Tegretol:ti,ab OR Eptol:ti,ab OR Equetro:ti,ab OR Oxcarbazepine:ti,ab OR Trileptal:ti,ab OR Phenytoin:ti,ab OR Dilantin:ti,ab OR Phenytek:ti,ab OR "Valproic acid":ti,ab OR Depakene:ti,ab OR Depakote:ti,ab OR Stavzor:ti,ab OR Lamotrigine:ti,ab OR Lamictal:ti,ab OR Gabapentin:ti,ab OR Neurontin:ti,ab OR Pregabalin:ti,ab OR Lyrica:ti,ab

OR Levetiracetam:ti,ab OR Keppra:ti,ab OR Topiramate:ti,ab OR Topamax:ti,ab OR Zonisamide:ti,ab OR Zonegran:ti,ab OR Clonazepam:ti,ab OR Klonopin:ti,ab OR Diazepam:ti,ab OR Valium:ti,ab OR Lorazepam:ti,ab OR Ativan:ti,ab OR Clobazam:ti,ab OR Onfi:ti,ab OR Perampanel:ti,ab OR Fycompa:ti,ab OR Rufinamide:ti,ab OR Banzel:ti,ab OR Ezogabine:ti,ab OR Potiga:ti,ab OR Tiagabine:ti,ab OR Gabitril:ti,ab OR Vigabatrin:ti,ab OR Sabril:ti,ab OR Alprazolam:ti,ab OR Xanax:ti,ab OR Buspirone:ti,ab OR Buspar:ti,ab OR Chlordiazepoxide:ti,ab OR Librium:ti,ab OR Hydroxyzine:ti,ab OR Atarax:ti,ab OR Oxazepam:ti,ab OR Serax:ti,ab

#14 (#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6) AND (#10 OR #11 OR #12 OR #13) NOT (#7 OR #8 OR #9)





## 9 - LA TERAPIA DI PRIMA LINEA CON PAMORA È PIÙ EFFICACE NEL TRATTAMENTO DELLA STIPSI RISPETTO ALLA TERAPIA TRADIZIONALE DI PRIMA LINEA NEI PAZIENTI AFFETTI DA DOLORE CRONICO NON DA CANCRO?

P: pazienti adulti (>18 anni) affetti da dolore cronico non oncologico in terapia cronica con farmaci oppiacei, affetti da stipsi

I: Pamora di prima linea

C: Lassativi (tutti)

O: risoluzione della stipsi

("analgesics, opioid"[MeSH Terms] OR "opiate"[Title/Abstract] OR "opioid"[Title/Abstract] OR "opiate alkaloids"[MeSH Terms] OR "Morphine"[Title/Abstract] OR "Oxycodone"[Title/Abstract] OR "Hydrocodone"[Title/Abstract] OR "Hydromorphone"[Title/Abstract] OR "Fentanyl"[Title/Abstract] OR "Codeine"[Title/Abstract] OR "Methadone"[Title/Abstract] OR "Buprenorphine"[Title/Abstract] OR "Tramadol"[Title/Abstract])

AND

("chronic pain"[MeSH Terms] OR "chronic pain"[Title/Abstract])

AND

("laxatives"[MeSH Terms] OR "laxative"[Title/Abstract] OR "Bowel cleansing preparations"[Title/Abstract] OR "Magnesium sulfate"[Title/Abstract] OR "Lactulose"[Title/Abstract] OR "Senna"[Title/Abstract] OR "Bisacodyl"[Title/Abstract] OR "Polyethylene glycol-3350"[Title/Abstract] OR "Sodium biphosphate"[Title/Abstract] OR "Docusate"[Title/Abstract] OR "Psyllium"[Title/Abstract] OR "Polycarbophil"[Title/Abstract] OR "macrogol"[Title/Abstract] OR "Naloxegol" [Title/Abstract] OR "Naldemedine" [Title/Abstract] OR "Methylnaltrexone" [Title/Abstract] OR "Alvimopan" [Title/Abstract] OR "Opioid-Induced Constipation/drug therapy"[MAJR])

NOT

("Neoplasms"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "infant"[MeSH Terms] OR infant\*[Title/Abstract] OR newborn\*[Title/Abstract] OR neonate\*[Title/Abstract] OR canine\*[Title/Abstract] OR dog[Title/Abstract] OR dogs[Title/Abstract] OR feline[Title/Abstract] OR hamster\*[Title/Abstract] OR lamb[Title/Abstract] OR lambs[Title/Abstract] OR mice[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract] OR murine[Title/Abstract] OR pig[Title/Abstract] OR pigs[Title/Abstract] OR piglet\*[Title/Abstract] OR porcine[Title/Abstract] OR primate\*[Title/Abstract] OR rabbit\*[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR rat[Title/Abstract] OR rodent\*[Title/Abstract] OR sheep\*[Title/Abstract] OR calf[Title/Abstract] OR calves[Title/Abstract] OR veterinar\*)

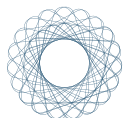
### EMBASE

'chronic noncancer pain'/exp AND ('opiate'/exp OR 'algotan' OR 'biopon' OR 'cofapon' OR 'dropizol' OR 'laudanon' OR 'laudanum' OR 'laudopan' OR 'nepenthe' OR 'omnopon' OR 'opial' OR 'opiate' OR 'opiate alkaloid' OR 'opiate alkaloids' OR 'opioid' OR 'opium' OR 'opium alkaloid' OR 'opium alkaloids' OR 'opium derivative' OR 'opium poppy' OR 'opium tincture' OR 'opon' OR 'oposal' OR 'pantopon' OR 'pantopone' OR 'papaveretum' OR 'pavon' OR 'tetrapon' OR 'opiate agonist'/exp OR 'morphine'/exp OR '3, 6 dihydroxy n methyl 4, 5 epoxy 7 morphinene' OR 'anpec' OR 'cis morphine' OR 'duromorph' OR 'epimorph' OR 'microcrystalline morphine suspension' OR 'miro' OR 'morfin' OR 'morphine' OR 'morphia' OR 'morphin' OR 'morphine' OR 'morphine alkaloid' OR 'morphine chlorhydrate' OR 'morphine chloride' OR 'morphine hydrochloride' OR 'morphine suspension' OR 'morphinium' OR 'morphium' OR 'opso' OR 'skenan' OR 'trans morphine' OR 'oxycodone'/exp OR '14 hydroxydihydrocodeinone' OR '4, 5 epoxy 14 hydroxy 3 methoxy 17 methyl morphinan 6 one' OR '4a hydroxy 9 methoxy 3 methyl 2, 4, 5, 6, 7a, 13 hexahydro 1h 4, 12 methanobenzofuro [3, 2 e] isoquinolin 7 one' OR 'abtard' OR 'accordeon (drug)' OR 'alivio' OR 'bionine' OR 'bionone' OR 'bolodorm' OR 'broncodal' OR 'bucodal' OR 'cafacodal' OR 'candox' OR 'cardanon' OR 'carenoxal' OR 'carexil' OR 'codenon' OR 'codilek' OR 'codix 5' OR 'codoxy' OR 'col 003' OR 'col003' OR 'contiroxil' OR 'daloxyl' OR 'dancex' OR 'dancex sr' OR 'dihydrohydroxycodone' OR 'dihydrohydroxydodeinone' OR 'dihydrone' OR 'dinarkon' OR 'dolanor' OR 'dolocodon' OR 'dyxal' OR 'endone' OR 'eubine' OR 'eucodal' OR 'eucodale' OR 'eucodalum' OR 'eudin' OR 'eukdin' OR 'eukodal' OR 'eumorphal' OR 'eurodamine' OR 'eutagen' OR 'gl 2907' OR 'gl2907' OR 'hydrocodal' OR 'hydroxycodone' OR 'ixyldone' OR 'lenocod' OR 'leveraxo' OR 'longtec' OR 'ludonal' OR 'lynlor' OR 'm-oxy' OR 'medicodal' OR 'mnk 812' OR 'mnk812' OR 'narcobasina' OR 'narcobasine' OR 'narcosin' OR 'nargenol' OR 'narodal' OR 'nsc 19043' OR 'nsc19043' OR 'nucodan' OR 'oksikodon' OR 'olbete' OR 'onexila' OR 'opton' OR 'orionox' OR 'ossicodone' OR 'oxanest' OR 'oxaydo' OR 'oxecta' OR 'oxeltra' OR 'oxicodona' OR 'oxicone' OR 'oxicontin' OR 'oxiconum'

OR 'oxidol' OR 'oxidolor' OR 'oxikodon' OR 'oxikodon depot' OR 'oxikon' OR 'oxinorm (oxycodone)' OR 'oxpian' OR 'oxy ir' OR 'oxycan' OR 'oxycod' OR 'oxycodone' OR 'oxycodone hcl' OR 'oxycodon' OR 'oxycodon hcl' OR 'oxycodon retard' OR 'oxycodone' OR 'oxycodone depot' OR 'oxycodone hcl' OR 'oxycodone hydrochloride' OR 'oxycodonhydrochlorid' OR 'oxycodyl' OR 'oxycone' OR 'oxyconica' OR 'oxyconicur' OR 'oxyconoica' OR 'oxycontin' OR 'oxycontin cr' OR 'oxycontin lp' OR 'oxycontin neo' OR 'oxydol' OR 'oxydolor' OR 'oxydon' OR 'oxydose' OR 'oxyfast' OR 'oxygerolan' OR 'oxygesic' OR 'oxyir' OR 'oxykodon' OR 'oxykon' OR 'oxylor' OR 'oxylor depot' OR 'oxyneo' OR 'oxynorm' OR 'oxynormoro' OR 'oxyora' OR 'oxypro' OR 'oxyratio' OR 'oxytina' OR 'pancodine' OR 'pavinal' OR 'percolone' OR 'pf 00345439' OR 'pf00345439' OR 'pronarcin' OR 'pti 821' OR 'pti821' OR 'reltebon' OR 'reltebon depot' OR 'remoxy' OR 'renocontin' OR 'roxycodone' OR 'roxybond' OR 'roxycodone' OR 'shortec' OR 'sinthiodal' OR 'stupenal' OR 'supeudol' OR 'taioma' OR 'tebodal' OR 'tekodin' OR 'thecodin' OR 'xancodal' OR 'xtampa' OR 'xtampa er' OR 'xtampza' OR 'xtampza er' OR 'zarenoxin' OR 'zomestine' OR 'hydrocodone/exp OR '7, 8 dihydrocodeinone' OR 'bekadid' OR 'dico' OR 'dicodid' OR 'dihydrocodeinone' OR 'dihydrocodone' OR 'hydrocodone' OR 'hydrocodone hydrochloride' OR 'hydrocodone phosphate' OR 'hydrocodonum' OR 'hydromorphone/exp OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methyl 6 morphinanone' OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methylmorphinan 6 one' OR '7, 8 dihydromorphinone hcl' OR 'biomorphyl' OR 'cofalaudid' OR 'dihydromorphinone' OR 'dihydromorphone' OR 'diladid' OR 'dilaudid' OR 'dilaudid hp' OR 'dilaudid-5' OR 'dilaudid-hp' OR 'dimorphone' OR 'dolonovag' OR 'exalgo' OR 'hydal' OR 'hydromorph contin' OR 'hydromorphinone hydrochloride' OR 'hydromorphon' OR 'hydromorphone' OR 'hydromorphone hydrochloride' OR 'hydrostat ir' OR 'hymorphan' OR 'jurnista' OR 'laudaconum' OR 'novolaudon' OR 'opidol' OR 'paliadon retardkaps' OR 'palladon' OR 'palladone' OR 'palladone sr' OR 'palladone xl' OR 'rexaphon' OR 'semcox' OR 'sophidone' OR 'sophidone lp' OR 'fentanyl/exp OR '1 (2 phenylethyl) 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 n propionylanilinopiperidine' OR 'ad 923' OR 'ad923' OR 'ap 48' OR 'ap48' OR 'az 003' OR 'az003' OR 'defent (drug)' OR 'duragesic' OR 'duragesic 100' OR 'duragesic 12' OR 'duragesic 25' OR 'duragesic 37' OR 'duragesic 50' OR 'duragesic 75' OR 'duragesic-100' OR 'duragesic-12' OR 'duragesic-25' OR 'duragesic-37' OR 'duragesic-50' OR 'duragesic-75' OR 'durogestic' OR 'durotep' OR 'en 3294' OR 'en3294' OR 'epufen' OR 'fentalis' OR 'fentamat' OR 'fentamyl' OR 'fentanex' OR 'fentanil' OR 'fentanyl' OR 'fentanyl buccal soluble film' OR 'fentanyl hydrochloride' OR 'fentanyl iontophoretic' OR 'fentanyl-100' OR 'fentanyl-12' OR 'fentanyl-25' OR 'fentanyl-37' OR 'fentanyl-50' OR 'fentanyl-62' OR 'fentanyl-75' OR 'fentanyl-87' OR 'fetanex' OR 'fetnanyl' OR 'jns 020qd' OR 'jns020qd' OR 'leptanal' OR 'matrifen' OR 'mezolar matrix' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidinyl) n phenylpropionamide' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidyl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperid 4 yl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperidin 4 yl) n phenylpropionamide' OR 'n phenethyl 4 (n propionylanilino) piperidine' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) 4 piperidinyl] propanamide' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) piperidin 4 yl] propanamide' OR 'pecfent' OR 'phentanyl' OR 'r 4263' OR 'r4263' OR 'rapinyl' OR 'recuvyra' OR 'subsys' OR 'tanyl' OR 'tilotrans' OR 'transfenta' OR 'wafernyl' OR 'codeine/exp OR 'codein' OR 'codeine' OR 'codeine monohydrate' OR 'codicaps' OR 'codipertussin' OR 'codyl' OR 'methyl morfine' OR 'methyl morphine' OR 'methylmorphine' OR 'methylmorphine' OR 'morphine 3 methyl ether' OR 'morphine methyl ether' OR 'morphine monomethyl ether' OR 'pentuss' OR 'trans codeine' OR 'tussicalm' OR 'methadone/exp OR 'tramadol/exp) AND

((laxative/exp OR 'bowel evacuant' OR 'bowel evacuants' OR 'bulk forming laxative' OR 'bulk forming laxatives' OR 'cathartic agent' OR 'cathartics' OR 'laxantia' OR 'laxation' OR 'laxative' OR 'laxative agent' OR 'laxatives' OR 'purgative' OR 'stimulant laxative') OR Senna/exp OR 'docusate sodium'/exp OR bisacodyl/exp OR (lactulose/exp OR '2 [4, 5 dihydroxy 2, 5 bis (hydroxymethyl) oxolan 3 yl] oxy 6 (hydroxymethyl) oxane 3, 4, 5 triol' OR '4 beta dextro galactosido (1, 4) dextro fructose' OR '4 o beta d galactopyranosyl d fructose' OR '4 o beta dextro galactopyranosyl beta dextro fructofuranose' OR '4 o beta galactopyranosylfructose' OR 'acilac' OR 'actilax' OR 'alpha-lactulose' OR 'avilac' OR 'bifinorma' OR 'bifinorma granulat' OR 'bifiteral' OR 'cephulac' OR 'cholac' OR 'chronulac' OR 'colsanac' OR 'constilac' OR 'constulose' OR 'danilax' OR 'dhactulose' OR 'dia colon' OR 'dia-colon' OR 'duphalac' OR 'duphulac' OR 'enulose' OR 'epalfen' OR 'evalose' OR 'farlac' OR 'gatarin' OR 'generlac' OR 'genlac' OR 'genocolan' OR 'hepalac' OR 'heptalac' OR 'kristalose' OR 'lacson' OR 'lactecon' OR 'lactocur' OR 'lactul' OR 'lactulax' OR 'lactulen' OR 'lactulose' OR 'lactumed' OR 'lactus' OR 'lactuverlan' OR 'laevilac' OR 'laevolac' OR 'laxaron' OR 'laxette' OR 'laxilose' OR 'laximed' OR 'legendal' OR 'levolac' OR 'lipebin' OR 'livo luk' OR 'martulose' OR 'moderan' OR 'monilac' OR 'normase' OR 'normolax' OR 'portalac' OR 'pralax' OR 'regulact' OR 'sirolax' OR 'sirulax' OR 'tenuilax' OR 'tulotract' OR 'verelait') OR (macrogol/exp OR 'atpeg 300' OR 'atpeg 600' OR 'carbowax' OR 'carbowax sentry' OR 'colopeg' OR 'ethylene oxide polymer' OR 'lanogen' OR 'macrogol' OR 'magrogol (s)' OR 'nycoline' OR 'oligoethylene glycol' OR 'oligoethyleneglycol' OR 'poly (ethylene glycol)' OR 'poly (ethylene oxide)' OR 'poly (ethylene) oxide' OR 'poly ethylene oxide' OR 'polyethylene glycol' OR 'polyethylene glycol polymer' OR 'polyethylene

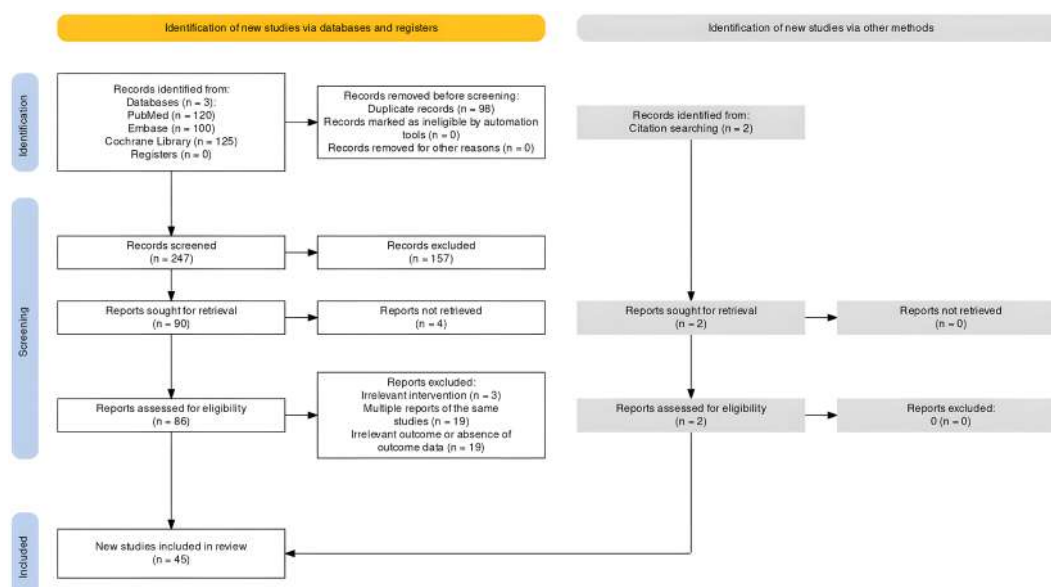




oxide' OR 'polyethylene oxide 100' OR 'polyethylene oxide hydrogel' OR 'polyethyleneglycol' OR 'polyethyleneoxide' OR 'polyethylenoxide' OR 'polyethylene oxide' OR 'polyglycol' OR 'polyglycol alcohol' OR 'polyoxyethylene' OR 'polyoxyethylene ether' OR 'polyoxyethylene glycol' OR 'solbase' OR 'vigilon') OR PAMORA OR nalmedine OR '17 methylnaltrexone'/exp OR (alvimopan/exp OR '2 [ [2 benzyl 3 [4 (3 hydroxyphenyl) 3, 4 dimethyl 1 piperidiny] propanoyl] amino] acetic acid' OR '2 [ [2 benzyl 3 [4 (3 hydroxyphenyl) 3, 4 dimethylpiperidin 1 yl] propanoyl] amino] acetic acid' OR '2 [2 benzyl 3 [4 (3 hydroxyphenyl) 3, 4 dimethyl 1 piperidiny] propanamido] acetic acid' OR '2 [2 benzyl 3 [4 (3 hydroxyphenyl) 3, 4 dimethylpiperidin 1 yl] propanamido] acetic acid' OR '[ [2 [ [4 (3 hydroxyphenyl) 3, 4 dimethyl 1 piperidiny] methyl] 1 oxo 3 phenylpropyl] amino] acetic acid' OR '[ [2 [ [4 (3 hydroxyphenyl) 3, 4 dimethylpiperidin 1 yl] methyl] 1 oxo 3 phenylpropyl] amino] acetic acid' OR '[2 benzyl 3 [4 (3 hydroxyphenyl) 3, 4 dimethyl 1 piperidiny] propanoyl] glycine' OR '[2 benzyl 3 [4 (3 hydroxyphenyl) 3, 4 dimethylpiperidin 1 yl] propanoyl] glycine' OR 'adl 8 2698' OR 'adl 82698' OR 'adl8 2698' OR 'adl82698' OR 'alvimopan' OR 'alvimopan hydrate' OR 'entereg' OR 'entrareg' OR 'ly 246736' OR 'ly246736' OR 'n [2 [ [4 (3 hydroxyphenyl) 3, 4 dimethyl 1 piperidiny] methyl] 1 oxo 3 phenylpropyl] glycine' OR 'n [2 [ [4 (3 hydroxyphenyl) 3, 4 dimethylpiperidin 1 yl] methyl] 1 oxo 3 phenylpropyl] glycine'))

CENTRAL

- ID Search Hits
#1 MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees
#2 ("opiod"):ti,ab,kw OR ("opiate"):ti,ab,kw OR ("morphine"):ti,ab,kw OR ("oxycodone"):ti,ab,kw OR ("hydrocodone"):ti,ab,kw
#3 ("hydromorphone"):ti,ab,kw OR ("fentanyl"):ti,ab,kw OR ("codeine"):ti,ab,kw OR ("methadone"):ti,ab,kw OR ("buprenorphine"):ti,ab,kw
#4 ("tramadol"):ti,ab,kw
#5 MeSH descriptor: [Chronic Pain] explode all trees
#6 ("chronic pain"):ti,ab,kw
#7 MeSH descriptor: [Infant] explode all trees
#8 MeSH descriptor: [Child] explode all trees
#9 MeSH descriptor: [Cancer Pain] explode all trees
#10 MeSH descriptor: [Opioid-Induced Constipation] explode all trees
#11 "laxative":ti,ab OR "Bowel cleansing preparations":ti,ab OR "Magnesium sulfate":ti,ab OR Lactulose:ti,ab OR Senna:ti,ab OR Bisacodyl:ti,ab OR "Polyethylene glycol-3350":ti,ab OR "Sodium biphosphate":ti,ab OR Docusate:ti,ab OR Psyllium:ti,ab OR Polycarbophil:ti,ab OR macrogol:ti,ab OR Naloxegol:ti,ab OR Naldemedine:ti,ab OR Methylnaltrexone:ti,ab OR Alvimopan:ti,ab
#12 (#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6) AND (#10 OR #11) NOT (#7 OR #8 OR #9)



## 10 - LA VITAMINA D È EFFICACE NEL RIDURRE L'INSORGENZA DI OSTEOPOROSI NEI PAZIENTI AFFETTI DA DOLORE CRONICO IN TERAPIA A LUNGO TERMINE (LONG TERM) CON FARMACI OPIACEI?

P: pazienti adulti affetti da dolore cronico non oncologico in terapia cronica con farmaci oppiacei

I: assunzione vitamina D

C: nessuna assunzione di Vitamina D

O: riduzione insorgenza osteoporosi

("analgesics, opioid"[MeSH Terms] OR "opiate"[Title/Abstract] OR "opioid"[Title/Abstract] OR "opiate alkaloids"[MeSH Terms] OR "Morphine"[Title/Abstract] OR "Oxycodone"[Title/Abstract] OR "Hydrocodone"[Title/Abstract] OR "Hydromorphone"[Title/Abstract] OR "Fentanyl"[Title/Abstract] OR "Codeine"[Title/Abstract] OR "Methadone"[Title/Abstract] OR "Buprenorphine"[Title/Abstract] OR "Tramadol"[Title/Abstract])

AND

("chronic pain"[MeSH Terms] OR "chronic pain"[Title/Abstract])

AND

("calcitriol"[MeSH Terms] OR "calcitriol"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[Title/Abstract] OR "Ergocalciferol"[Title/Abstract] OR "Calcitriol"[Title/Abstract] OR "Cholecalciferol"[Title/Abstract] OR "Doxercalciferol"[Title/Abstract] OR "Paricalcitol"[Title/Abstract] OR "Maxacalcitol"[Title/Abstract] OR "Eldecalcitol"[Title/Abstract] OR "Alfacalcidol"[Title/Abstract] OR "Falecalcitriol"[Title/Abstract] OR "Calcifediol"[Title/Abstract] OR "Dihydrotachysterol"[Title/Abstract] OR "Tacalcitol"[Title/Abstract] OR "Calcipotriol"[Title/Abstract] OR "Calcipotriene"[Title/Abstract] OR "Calcitrene"[Title/Abstract] OR "Calcijex"[Title/Abstract] OR "Hectorol"[Title/Abstract] OR "Zemlar"[Title/Abstract] OR "Vitamin D2"[Title/Abstract] OR "Vitamin D3"[Title/Abstract])

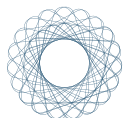
NOT

("Neoplasms"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "infant"[MeSH Terms] OR infant\*[Title/Abstract] OR newborn\*[Title/Abstract] OR neonate\*[Title/Abstract] OR canine\*[Title/Abstract] OR dog[Title/Abstract] OR dogs[Title/Abstract] OR feline[Title/Abstract] OR hamster\*[Title/Abstract] OR lamb[Title/Abstract] OR lambs[Title/Abstract] OR mice[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract] OR murine[Title/Abstract] OR pig[Title/Abstract] OR pigs[Title/Abstract] OR piglet\*[Title/Abstract] OR porcine[Title/Abstract] OR primate\*[Title/Abstract] OR rabbit\*[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR rat[Title/Abstract] OR rodent\*[Title/Abstract] OR sheep\*[Title/Abstract] OR calf[Title/Abstract] OR calves[Title/Abstract] OR veterinar\*)

### EMBASE

('opiate'/exp OR 'algopan' OR 'biopon' OR 'cofapon' OR 'dropizol' OR 'laudanon' OR 'laudanum' OR 'laudopan' OR 'nepenthe' OR 'omnopon' OR 'opial' OR 'opiate' OR 'opiate alkaloid' OR 'opiate alkaloids' OR 'opioid' OR 'opium' OR 'opium alkaloid' OR 'opium alkaloids' OR 'opium derivative' OR 'opium poppy' OR 'opium tincture' OR 'opon' OR 'oposal' OR 'pantopon' OR 'pantopone' OR 'papaveretum' OR 'pavon' OR 'tetrapon' OR 'opiate agonist'/exp OR 'morphine'/exp OR '3, 6 dihydroxy n methyl 4, 5 epoxy 7 morphinene' OR 'anpec' OR 'cis morphine' OR 'duromorph' OR 'epimorph' OR 'microcrystalline morphine suspension' OR 'miro' OR 'morfin' OR 'morfine' OR 'morphia' OR 'morphin' OR 'morphine' OR 'morphine alkaloid' OR 'morphine chlorhydrate' OR 'morphine chloride' OR 'morphine hydrochloride' OR 'morphine suspension' OR 'morphinium' OR 'morphium' OR 'opso' OR 'skenan' OR 'trans morphine' OR 'oxycodone'/exp OR '14 hydroxydihydrocodeinone' OR '4, 5 epoxy 14 hydroxy 3 methoxy 17 methyl morphinan 6 one' OR '4a hydroxy 9 methoxy 3 methyl 2, 4, 5, 6, 7a, 13 hexahydro 1h 4, 12 methanobenzofuro [3, 2 e] isoquinolin 7 one' OR 'abtard' OR 'accordeon (drug)' OR 'alivio' OR 'bionine' OR 'bionone' OR 'bolodorm' OR 'bruncodal' OR 'bucodal' OR 'cafacodal' OR 'candox' OR 'cardanon' OR 'carenoxal' OR 'carexil' OR 'codenon' OR 'codilek' OR 'codix 5' OR 'codoxy' OR 'col 003' OR 'col003' OR 'contiroxil' OR 'daloxyl' OR 'dancex' OR 'dancex sr' OR 'dihydrohydroxycodone' OR 'dihydrohydroxydodeinone' OR 'dihydrone' OR 'dinarkon' OR 'dolanor' OR 'dolocodon' OR 'dyxal' OR 'endone' OR 'eubine' OR 'eucodal' OR 'eucodale' OR 'eucodalum' OR 'eudin' OR 'eukdin' OR 'eukodal' OR 'eumorphal' OR 'euodamine' OR 'eutagen' OR 'gl 2907' OR 'gl2907' OR 'hydrocodal' OR 'hydroxycodone' OR 'ixyldone' OR 'lenocod' OR 'leveraxo' OR 'longtec' OR 'ludonal' OR 'lynlor' OR 'm-oxy' OR 'medicodal' OR 'mnk 812' OR 'mnk812' OR 'narcobasina' OR 'narcobasine' OR 'narcosin' OR 'nargenol' OR 'narodal' OR 'nsc 19043' OR 'nsc19043' OR 'nucodan' OR 'oksikodon' OR 'olbete' OR 'onexila' OR 'opton' OR 'orionox' OR 'ossicodone' OR 'oxanest' OR 'oxaydo' OR 'oxecta' OR 'oxeltra' OR 'oxicodona' OR 'oxicone' OR 'oxicontin' OR 'oxiconum'





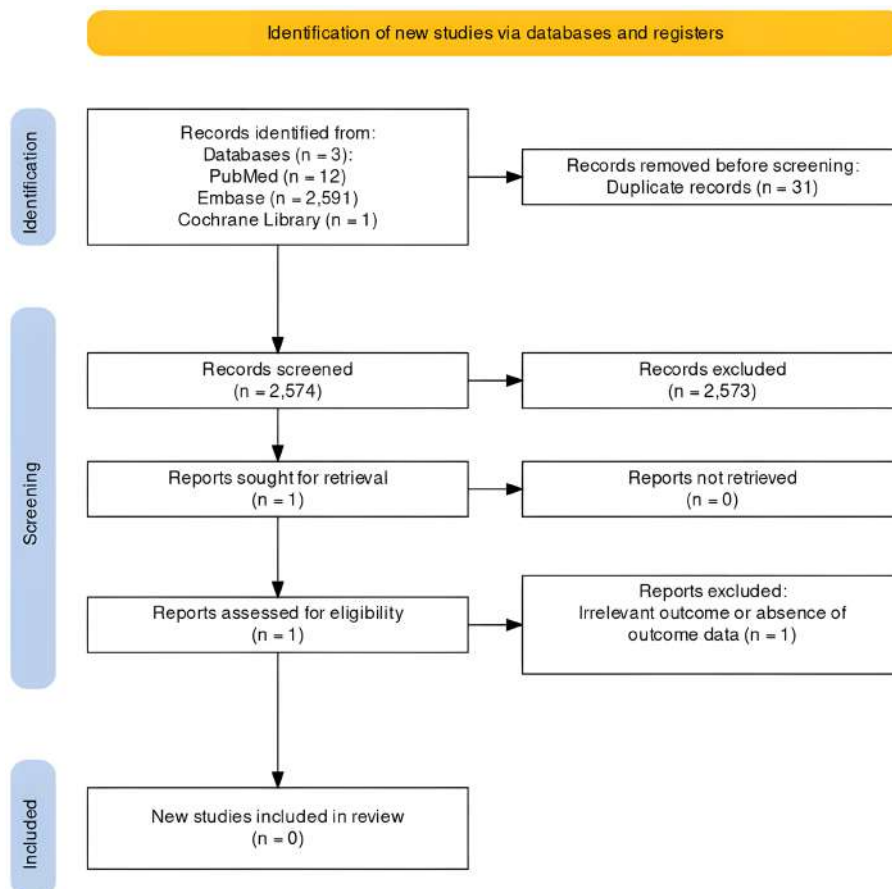
OR 'oxidol' OR 'oxidolor' OR 'oxikodon' OR 'oxikodon depot' OR 'oxikon' OR 'oxinorm (oxycodone)' OR 'oxpian' OR 'oxyir' OR 'oxycan' OR 'oxycod' OR 'oxycodone' OR 'oxycodone hcl' OR 'oxycodone retard' OR 'oxycodone' OR 'oxycodone depot' OR 'oxycodone hcl' OR 'oxycodone hydrochloride' OR 'oxycodonhydrochlorid' OR 'oxycodyl' OR 'oxycone' OR 'oxyconica' OR 'oxyconicur' OR 'oxyconoica' OR 'oxycontin' OR 'oxycontin cr' OR 'oxycontin lp' OR 'oxycontin neo' OR 'oxydol' OR 'oxydolor' OR 'oxydon' OR 'oxydose' OR 'oxyfast' OR 'oxygerolan' OR 'oxygesic' OR 'oxyir' OR 'oxykodon' OR 'oxykon' OR 'oxylor' OR 'oxylor depot' OR 'oxyneo' OR 'oxynorm' OR 'oxynormoro' OR 'oxyora' OR 'oxypro' OR 'oxyratio' OR 'oxytina' OR 'pancodine' OR 'pavinal' OR 'percolone' OR 'pf 00345439' OR 'pf00345439' OR 'pronarcin' OR 'pti 821' OR 'pti821' OR 'reltebon' OR 'reltebon depot' OR 'remoxy' OR 'renocontin' OR 'roxycodone' OR 'roxybond' OR 'roxycodone' OR 'shortec' OR 'sinthiodal' OR 'stupenal' OR 'supeudol' OR 'taioma' OR 'tebodal' OR 'tekodin' OR 'thecodin' OR 'xancodal' OR 'xtampa' OR 'xtampa er' OR 'xtampza' OR 'xtampza er' OR 'zarenoxin' OR 'zomestine' OR 'hydrocodone/exp OR '7, 8 dihydrocodeinone' OR 'bekadid' OR 'dico' OR 'dicodid' OR 'dihydrocodeinone' OR 'dihydrocodone' OR 'hydrocodone' OR 'hydrocodone hydrochloride' OR 'hydrocodone phosphate' OR 'hydrocodonum' OR 'hydromorphone/exp OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methyl 6 morphinanone' OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methylmorphinan 6 one' OR '7, 8 dihydromorphinone hcl' OR 'biomorphyll' OR 'cofalaudid' OR 'dihydromorphinone' OR 'dihydromorphone' OR 'diladid' OR 'dilaudid' OR 'dilaudid hp' OR 'dilaudid-5' OR 'dilaudid-hp' OR 'dimorphone' OR 'dolonovag' OR 'exalgo' OR 'hydal' OR 'hydromorph contin' OR 'hydromorphinone hydrochloride' OR 'hydromorphon' OR 'hydromorphone' OR 'hydromorphone hydrochloride' OR 'hydrostat ir' OR 'hymorphan' OR 'jurnista' OR 'laudaconum' OR 'novolaudon' OR 'opidol' OR 'paliadon retardkaps' OR 'palladon' OR 'palladone' OR 'palladone sr' OR 'palladone xl' OR 'rexaphon' OR 'semcox' OR 'sophidone' OR 'sophidone lp' OR 'fentanyl/exp OR '1 (2 phenylethyl) 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 n propionylanilinopiperidine' OR 'ad 923' OR 'ad923' OR 'ap 48' OR 'ap48' OR 'az 003' OR 'az003' OR 'defent (drug)' OR 'duragesic' OR 'duragesic 100' OR 'duragesic 12' OR 'duragesic 25' OR 'duragesic 37' OR 'duragesic 50' OR 'duragesic 75' OR 'duragesic-100' OR 'duragesic-12' OR 'duragesic-25' OR 'duragesic-37' OR 'duragesic-50' OR 'duragesic-75' OR 'durogestic' OR 'durotep' OR 'en 3294' OR 'en3294' OR 'epufen' OR 'fentalis' OR 'fentamat' OR 'fentamyl' OR 'fentanex' OR 'fentanil' OR 'fentanyl' OR 'fentanyl buccal soluble film' OR 'fentanyl hydrochloride' OR 'fentanyl iontophoretic' OR 'fentanyl-100' OR 'fentanyl-12' OR 'fentanyl-25' OR 'fentanyl-37' OR 'fentanyl-50' OR 'fentanyl-62' OR 'fentanyl-75' OR 'fentanyl-87' OR 'fetanex' OR 'fetnanyl' OR 'jns 020qd' OR 'jns020qd' OR 'leptanal' OR 'matrifen' OR 'mezolar matrix' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidinyl) n phenylpropionamide' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidyl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperid 4 yl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperidin 4 yl) n phenylpropionamide' OR 'n phenethyl 4 (n propionylanilino) piperidine' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) 4 piperidinyl] propanamide' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) piperidin 4 yl] propanamide' OR 'pecfent' OR 'phentanyl' OR 'r 4263' OR 'r4263' OR 'rapinyl' OR 'recuvyra' OR 'subsys' OR 'tanyl' OR 'tilotrans' OR 'transfenta' OR 'wafernyl' OR 'codeine/exp OR 'codein' OR 'codeine' OR 'codeine monohydrate' OR 'codicaps' OR 'codipertussin' OR 'codyl' OR 'methyl morfine' OR 'methyl morphine' OR 'methylmorfine' OR 'methylmorphine' OR 'morphine 3 methyl ether' OR 'morphine methyl ether' OR 'morphine monomethyl ether' OR 'pentuss' OR 'trans codeine' OR 'tussicalm' OR 'methadone/exp OR 'tramadol/exp)

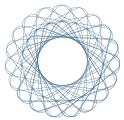
AND

('vitamin D/exp OR 'vitamin D') OR ('colecalfiferol derivative/exp OR 'cholecalfiferol derivative' OR 'colecalfiferol derivative' OR 'vitamin D3 derivative') OR (calcitriol/exp OR '1 alpha 25 dihydroxyvitamin d 3' OR '1, 25 dihydrocholecalfiferol' OR '1, 25 dihydroxycholecalfiferol' OR '1, 25 dihydroxyvitamin d 3' OR '1, 25 dihydroxycalfiferol' OR '1, 25 dihydroxycholecalfiferol' OR '1, 25 dihydroxycolecalfiferol' OR '1, 25 dihydroxyvitamin d' OR '1, 25 dihydroxyvitamin d 3' OR '1, 25 dihydroxyvitamin d3' OR '1-alfa, 25-dihydroxycholecalfiferol' OR '1alpha 25 dihydroxycolecalfiferol' OR '1alpha, 25 dihydroxycholecalfiferol' OR '1alpha, 25 dihydroxycolecalfiferol' OR '1alpha, 25 dihydroxyvitamin d 3' OR '1alpha, 25 dihydroxyvitamin d3' OR '5 [2 [1 (5 hydroxy 1, 5 dimethylhexyl) 7a methyl 2, 3, 3a, 5, 6, 7 hexahydro 1h inden 4 ylidene] ethylidene] 4 methylenecyclohexane 1, 3 diol' OR '5 [2 [1 [6 hydroxy 6 methylheptan 2 yl] 7a methyl 2, 3, 3a, 5, 6, 7 hexahydro 1h inden 4 ylidene] ethylidene] 4 methylidenecyclohexane 1, 3 diol' OR '9, 10 secocholesta 5, 7, 10 (19) triene 1alpha, 3beta, 25 triol' OR 'bocatriol' OR 'bonky' OR 'cabone' OR 'calcijex' OR 'calcitriol' OR 'caraben sc' OR 'cholecalfiferol, 1alpha, 25 dihydroxy' OR 'cicarol' OR 'citrihexal' OR 'colecalfiferol 1, 25 diol' OR 'colecalfiferol, 1alpha, 25 dihydroxy' OR 'decostril' OR 'difix' OR 'dn 101' OR 'dn101' OR 'ecatrol' OR 'ecatrol f' OR 'hitrol' OR 'kolkatriol' OR 'kosteol' OR 'lemytriol' OR 'meditrol' OR 'osteotriol' OR 'poscal' OR 'renatriol' OR 'rexamat' OR 'ro 21 5535' OR 'ro 215535' OR 'ro215535' OR 'rocaltrol' OR 'roical' OR 'rolsical' OR 'silkis' OR 'sitriol' OR 'soltriol' OR 'tariol' OR 'tirocal' OR 'topitriol' OR 'trioalcit' OR 'vectical' OR 'vitamin D3, 1, 25 dihydroxy'))

## CENTRAL

- ID Search Hits
- #1 MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees
- #2 ("opiod"):ti,ab,kw OR ("opiate"):ti,ab,kw OR ("morphine"):ti,ab,kw OR ("oxycodone"):ti,ab,kw OR ("hydrocodone"):ti,ab,kw
- #3 ("hydromorphone"):ti,ab,kw OR ("fentanyl"):ti,ab,kw OR ("codeine"):ti,ab,kw OR ("methadone"):ti,ab,kw OR ("buprenorphine"):ti,ab,kw
- #4 ("tramadol"):ti,ab,kw
- #5 MeSH descriptor: [Chronic Pain] explode all trees
- #6 ("chronic pain"):ti,ab,kw
- #7 MeSH descriptor: [Infant] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Child] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Cancer Pain] explode all trees
- #10 [mh calcitriol] OR [mh calcitriol] OR "vitamin d":ti,ab OR Ergocalciferol:ti,ab OR Calcitriol:ti,ab OR Cholecalciferol:ti,ab OR Doxercalciferol:ti,ab OR Paricalcitol:ti,ab OR Maxacalcitol:ti,ab OR Eldecacitol:ti,ab OR Alfalcaldidol:ti,ab OR Falecalcitriol:ti,ab OR Calcifediol:ti,ab OR Dihyrotachysterol:ti,ab OR Tacalcitol:ti,ab OR Calcipotriol:ti,ab OR Calcipotriene:ti,ab OR Calcitrene:ti,ab OR Calcijex:ti,ab OR Hectorol:ti,ab OR Zemplar:ti,ab OR "Vitamin D2":ti,ab OR "Vitamin D3":ti,ab
- #11 MeSH descriptor: [Osteoporosis] explode all trees
- #12 ("osteoporosis"):ti,ab,kw OR ("osteopenia"):ti,ab,kw
- #13 (#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6) AND (#10) AND (#11 OR #12) NOT (#7 OR #8 OR #9)





## 11 - NEI PAZIENTI IN TERAPIA CRONICA CON OPPIACEI ESISTONO DEI LIMITI (IN MG/DIE) DI POSOLOGIA DI OPPIACEI CHE CONSIGLIANO IL RICORSO ALLO SPECIALISTA ALGOLOGO AI FINI DI MINIMIZZARE GLI EFFETTI COLLATERALI DI TALI TERAPIE?

### PUBMED

("analgesics, opioid"[MeSH Terms] OR "opiate"[Title/Abstract] OR "opioid"[Title/Abstract] OR "opiate alkaloids"[MeSH Terms] OR "Morphine"[Title/Abstract] OR "Oxycodone"[Title/Abstract] OR "Hydrocodone"[Title/Abstract] OR "Hydromorphone"[Title/Abstract] OR "Fentanyl"[Title/Abstract] OR "Codeine"[Title/Abstract] OR "Methadone"[Title/Abstract] OR "Buprenorphine"[Title/Abstract] OR "Tramadol"[Title/Abstract])

AND

("chronic pain"[MeSH Terms] OR "chronic pain"[Title/Abstract])

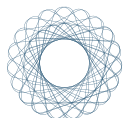
AND

("dose"[Title/Abstract] OR "dosage"[Title/Abstract] OR "morphine equivalent"[Title/Abstract])

### EMBASE

('chronic intractable pain'/exp OR 'chronic intractable pain' OR 'chronic pain'/exp OR 'chronic pain' OR 'chronic persistent pain'/exp OR 'chronic persistent pain' OR 'pain, chronic'/exp OR 'pain, chronic') AND ('algopan'/exp OR 'algopan' OR 'biopon'/exp OR 'biopon' OR 'cofapon'/exp OR 'cofapon' OR 'dropizol'/exp OR 'dropizol' OR 'laudanon'/exp OR 'laudanon' OR 'laudanum'/exp OR 'laudanum' OR 'laudopan'/exp OR 'laudopan' OR 'nepenthe'/exp OR 'nepenthe' OR 'omnopon'/exp OR 'omnopon' OR 'opial'/exp OR 'opial' OR 'opiate'/exp OR 'opiate' OR 'opiate alkaloid'/exp OR 'opiate alkaloid' OR 'opiate alkaloids'/exp OR 'opiate alkaloids' OR 'opioid'/exp OR 'opioid' OR 'opium'/exp OR 'opium' OR 'opium alkaloid'/exp OR 'opium alkaloid' OR 'opium alkaloids'/exp OR 'opium alkaloids' OR 'opium derivative'/exp OR 'opium derivative' OR 'opium poppy'/exp OR 'opium poppy' OR 'opium tincture'/exp OR 'opium tincture' OR 'opon'/exp OR 'opon' OR 'oposal'/exp OR 'oposal' OR 'pantopon'/exp OR 'pantopon' OR 'pantopone'/exp OR 'pantopone' OR 'papaveretum'/exp OR 'papaveretum' OR 'pavon'/exp OR 'pavon' OR 'tetrapon'/exp OR 'tetrapon' OR 'opiate agonist'/exp OR 'opiate agonist' OR '3, 6 dihydroxy n methyl 4, 5 epoxy 7 morphinene'/exp OR '3, 6 dihydroxy n methyl 4, 5 epoxy 7 morphinene' OR 'anpec'/exp OR 'anpec' OR 'cis morphine'/exp OR 'cis morphine' OR 'duromorph'/exp OR 'duromorph' OR 'epimorph'/exp OR 'epimorph' OR 'microcrystalline morphine suspension'/exp OR 'microcrystalline morphine suspension' OR 'miro'/exp OR 'miro' OR 'morfin'/exp OR 'morfin' OR 'morfine'/exp OR 'morfine' OR 'morphia'/exp OR 'morphia' OR 'morphin'/exp OR 'morphin' OR 'morphine'/exp OR 'morphine' OR 'morphine alkaloid'/exp OR 'morphine alkaloid' OR 'morphine chlorhydrate'/exp OR 'morphine chlorhydrate' OR 'morphine chloride'/exp OR 'morphine chloride' OR 'morphine hydrochloride'/exp OR 'morphine hydrochloride' OR 'morphine suspension'/exp OR 'morphine suspension' OR 'morphinium'/exp OR 'morphinium' OR 'morphium'/exp OR 'morphium' OR 'opso'/exp OR 'opso' OR 'skenan'/exp OR 'skenan' OR 'trans morphine'/exp OR 'trans morphine' OR '14 hydroxydihydrocodeinone'/exp OR '14 hydroxydihydrocodeinone' OR '4, 5 epoxy 14 hydroxy 3 methoxy 17 methyl morphinan 6 one'/exp OR '4, 5 epoxy 14 hydroxy 3 methoxy 17 methyl morphinan 6 one' OR '4a hydroxy 9 methoxy 3 methyl 2, 4, 5, 6, 7a, 13 hexahydro 1h 4, 12 methanobenzofuro [3, 2 e] isoquinolin 7 one'/exp OR '4a hydroxy 9 methoxy 3 methyl 2, 4, 5, 6, 7a, 13 hexahydro 1h 4, 12 methanobenzofuro [3, 2 e] isoquinolin 7 one' OR 'abtard'/exp OR 'abtard' OR 'accordeon (drug)'/exp OR 'accordeon (drug)' OR 'alivio'/exp OR 'alivio' OR 'bionine'/exp OR 'bionine' OR 'bionone'/exp OR 'bionone' OR 'bolodorm'/exp OR 'bolodorm' OR 'broncodal'/exp OR 'broncodal' OR 'bucodal'/exp OR 'bucodal' OR 'cafacodal'/exp OR 'cafacodal' OR 'candox'/exp OR 'candox' OR 'cardanon'/exp OR 'cardanon' OR 'carenoxal'/exp OR 'carenoxal' OR 'carexil'/exp OR 'carexil' OR 'codenon'/exp OR 'codenon' OR 'codilek'/exp OR 'codilek' OR 'codix 5'/exp OR 'codix 5' OR 'codoxy'/exp OR 'codoxy' OR 'col 003'/exp OR 'col 003' OR 'col003'/exp OR 'col003' OR 'contiroxil'/exp OR 'contiroxil' OR 'daloxyl'/exp OR 'daloxyl' OR 'dancex'/exp OR 'dancex' OR 'dancex sr'/exp OR 'dancex sr' OR 'dihydrohydroxycodoneinone'/exp OR 'dihydrohydroxycodoneinone' OR 'dihydrohydroxydodeinone'/exp OR 'dihydrohydroxydodeinone' OR 'dihydrone'/exp OR 'dihydrone' OR 'dinarkon'/exp OR 'dinarkon' OR 'dolonor'/exp OR 'dolonor' OR 'dolocodon'/exp OR 'dolocodon' OR 'dylaxl'/exp OR 'dylaxl' OR 'endone'/exp OR 'endone' OR 'eubine'/exp OR 'eubine' OR 'eucodal'/exp OR 'eucodal' OR 'eucodale'/exp OR 'eucodale' OR 'eucodalum'/exp OR 'eucodalum' OR 'eudin'/exp OR 'eudin' OR 'eukdin'/exp OR 'eukdin' OR 'eukodal'/exp OR 'eukodal' OR 'eumorphal'/exp OR 'eumorphal' OR 'eurodamine'/exp OR 'eurodamine' OR 'eutagen'/exp OR 'eutagen' OR 'gl 2907'/exp OR 'gl 2907' OR 'gl2907'/exp OR 'gl2907' OR 'hydrocodal'/exp OR 'hydrocodal' OR 'hydroxycodoneinoma'/exp OR 'hydroxycodoneinoma' OR 'ixyldone'/exp OR 'ixyldone' OR 'lenocod'/exp OR 'lenocod' OR 'leveraxo'/exp OR 'leveraxo' OR 'longtec'/exp OR 'longtec' OR 'ludonal'/exp OR 'ludonal' OR 'lynlor'/exp OR 'lynlor' OR 'm-oxy'/exp OR 'm-oxy' OR 'medicodal'/

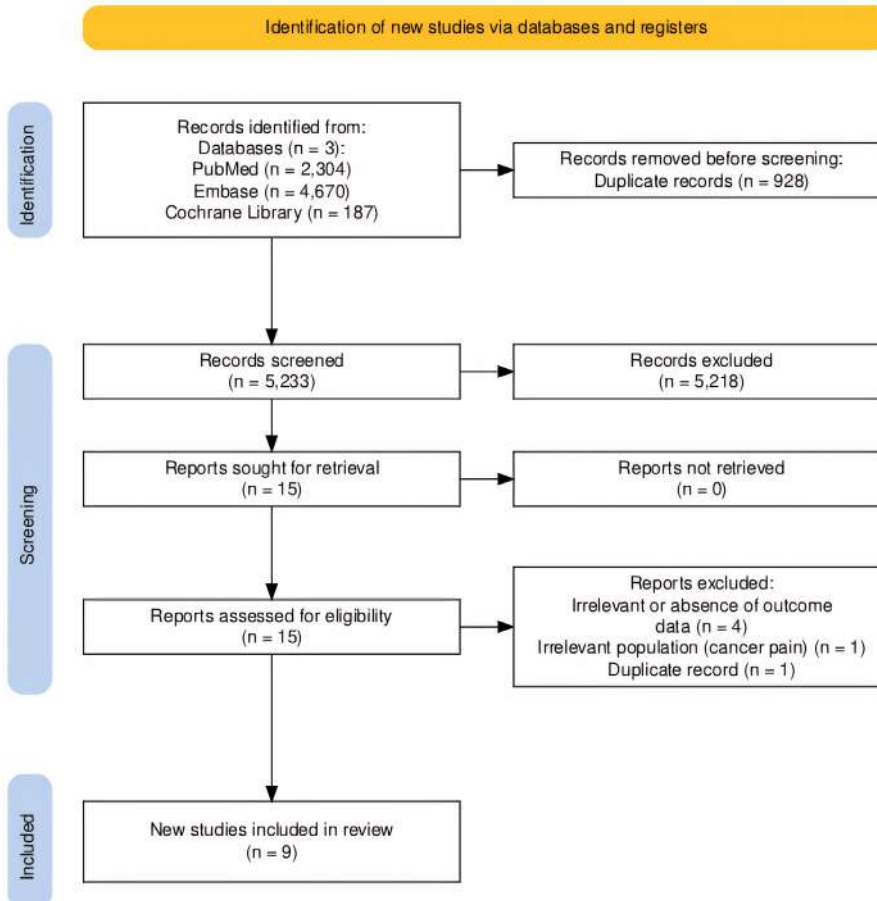
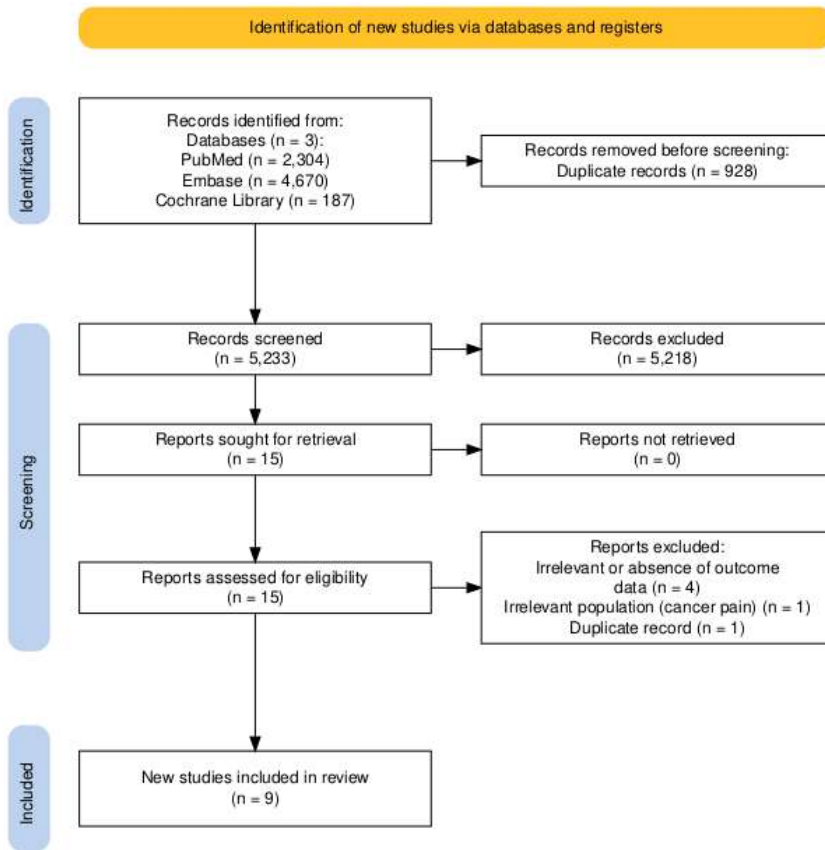
exp OR 'medicodal' OR 'mnk 812'/exp OR 'mnk 812' OR 'mnk812'/exp OR 'mnk812' OR 'narcobasina'/exp OR 'narcobasina' OR 'narcobasine'/exp OR 'narcobasine' OR 'narcosin'/exp OR 'narcosin' OR 'nargenol'/exp OR 'nargenol' OR 'narodal'/exp OR 'narodal' OR 'nsc 19043'/exp OR 'nsc 19043' OR 'nsc19043'/exp OR 'nsc19043' OR 'nucodan'/exp OR 'nucodan' OR 'oksikodon'/exp OR 'oksikodon' OR 'olbete'/exp OR 'olbete' OR 'onexila'/exp OR 'onexila' OR 'opton'/exp OR 'opton' OR 'orionox'/exp OR 'orionox' OR 'ossicodone'/exp OR 'ossicodone' OR 'oxanest'/exp OR 'oxanest' OR 'oxaydo'/exp OR 'oxaydo' OR 'oxecta'/exp OR 'oxecta' OR 'oxeltra'/exp OR 'oxeltra' OR 'oxicodona'/exp OR 'oxicodona' OR 'oxicone'/exp OR 'oxicone' OR 'oxicontin'/exp OR 'oxicontin' OR 'oxiconum'/exp OR 'oxiconum' OR 'oxidol'/exp OR 'oxidol' OR 'oxidolor'/exp OR 'oxidolor' OR 'oxikodon'/exp OR 'oxikodon' OR 'oxikodon depot'/exp OR 'oxikodon depot' OR 'oxikon'/exp OR 'oxikon' OR 'oxinorm (oxycodone)'/exp OR 'oxinorm (oxycodone)' OR 'oxpian'/exp OR 'oxpian' OR 'oxy ir'/exp OR 'oxy ir' OR 'oxycan'/exp OR 'oxycan' OR 'oxycod'/exp OR 'oxycod' OR 'oxycodoinonhydrochloride'/exp OR 'oxycodoinonhydrochloride' OR 'oxycodon'/exp OR 'oxycodon' OR 'oxycodon hcl'/exp OR 'oxycodon hcl' OR 'oxycodon retard'/exp OR 'oxycodon retard' OR 'oxycodone'/exp OR 'oxycodone' OR 'oxycodone depot'/exp OR 'oxycodone depot' OR 'oxycodone hcl'/exp OR 'oxycodone hcl' OR 'oxycodone hydrochloride'/exp OR 'oxycodone hydrochloride' OR 'oxycodonhydrochlorid'/exp OR 'oxycodonhydrochlorid' OR 'oxycodyl'/exp OR 'oxycodyl' OR 'oxycone'/exp OR 'oxycone' OR 'oxyconica'/exp OR 'oxyconica' OR 'oxyconicur'/exp OR 'oxyconicur' OR 'oxyconoica'/exp OR 'oxyconoica' OR 'oxycontin'/exp OR 'oxycontin' OR 'oxycontin cr'/exp OR 'oxycontin cr' OR 'oxycontin lp'/exp OR 'oxycontin lp' OR 'oxycontin neo'/exp OR 'oxycontin neo' OR 'oxydol'/exp OR 'oxydol' OR 'oxydolor'/exp OR 'oxydolor' OR 'oxydon'/exp OR 'oxydon' OR 'oxydose'/exp OR 'oxydose' OR 'oxyfast'/exp OR 'oxyfast' OR 'oxygerolan'/exp OR 'oxygerolan' OR 'oxygesic'/exp OR 'oxygesic' OR 'oxyir'/exp OR 'oxyir' OR 'oxykodon'/exp OR 'oxykodon' OR 'oxykon'/exp OR 'oxykon' OR 'oxylor'/exp OR 'oxylor' OR 'oxylor depot'/exp OR 'oxylor depot' OR 'oxyneo'/exp OR 'oxyneo' OR 'oxynorm'/exp OR 'oxynorm' OR 'oxynormoro'/exp OR 'oxynormoro' OR 'oxyora'/exp OR 'oxyora' OR 'oxypro'/exp OR 'oxypro' OR 'oxyratio'/exp OR 'oxyratio' OR 'oxytina'/exp OR 'oxytina' OR 'pancodine'/exp OR 'pancodine' OR 'pavinal'/exp OR 'pavinal' OR 'percolone'/exp OR 'percolone' OR 'pf 00345439'/exp OR 'pf 00345439' OR 'pf00345439'/exp OR 'pf00345439' OR 'pronarcin'/exp OR 'pronarcin' OR 'pti 821'/exp OR 'pti 821' OR 'pti821'/exp OR 'pti821' OR 'reltebon'/exp OR 'reltebon' OR 'reltebon depot'/exp OR 'reltebon depot' OR 'remoxy'/exp OR 'remoxy' OR 'renocontin'/exp OR 'renocontin' OR 'roxycodone'/exp OR 'roxycodone' OR 'roxybond'/exp OR 'roxybond' OR 'roxycodone'/exp OR 'roxycodone' OR 'shortec'/exp OR 'shortec' OR 'sinthiodal'/exp OR 'sinthiodal' OR 'stupenal'/exp OR 'stupenal' OR 'supeudol'/exp OR 'supeudol' OR 'taioma'/exp OR 'taioma' OR 'tebodal'/exp OR 'tebodal' OR 'tekodin'/exp OR 'tekodin' OR 'thecodin'/exp OR 'thecodin' OR 'xancodal'/exp OR 'xancodal' OR 'xtampa'/exp OR 'xtampa' OR 'xtampa er'/exp OR 'xtampa er' OR 'xtampza'/exp OR 'xtampza' OR 'xtampza er'/exp OR 'xtampza er' OR 'zarenoxin'/exp OR 'zarenoxin' OR 'zomestine'/exp OR 'zomestine' OR '7, 8 dihydrocodeinone'/exp OR '7, 8 dihydrocodeinone' OR 'bekadid'/exp OR 'bekadid' OR 'dico'/exp OR 'dico' OR 'dicodid'/exp OR 'dicodid' OR 'dihydrocodeinone'/exp OR 'dihydrocodeinone' OR 'dihydrocodone'/exp OR 'dihydrocodone' OR 'hydrocodone'/exp OR 'hydrocodone' OR 'hydrocodone hydrochloride'/exp OR 'hydrocodone hydrochloride' OR 'hydrocodone phosphate'/exp OR 'hydrocodone phosphate' OR 'hydrocodonum'/exp OR 'hydrocodonum' OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methyl 6 morphinanone'/exp OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methyl 6 morphinanone' OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methylmorphinan 6 one'/exp OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methylmorphinan 6 one' OR '7, 8 dihydromorphinone hcl'/exp OR '7, 8 dihydromorphinone hcl' OR 'biomorphyl'/exp OR 'biomorphyl' OR 'cofalaudid'/exp OR 'cofalaudid' OR 'dihydromorphinone'/exp OR 'dihydromorphinone' OR 'dihydromorphone'/exp OR 'dihydromorphone' OR 'diladid'/exp OR 'diladid' OR 'dilaudid'/exp OR 'dilaudid' OR 'dilaudid hp'/exp OR 'dilaudid hp' OR 'dilaudid-5'/exp OR 'dilaudid-5' OR 'dilaudid-hp'/exp OR 'dilaudid-hp' OR 'dimorphone'/exp OR 'dimorphone' OR 'dolonovag'/exp OR 'dolonovag' OR 'exalgo'/exp OR 'exalgo' OR 'hydal'/exp OR 'hydal' OR 'hydromorph contin'/exp OR 'hydromorph contin' OR 'hydromorphinone hydrochloride'/exp OR 'hydromorphinone hydrochloride' OR 'hydromorphon'/exp OR 'hydromorphon' OR 'hydromorphone'/exp OR 'hydromorphone' OR 'hydromorphone hydrochloride'/exp OR 'hydromorphone hydrochloride' OR 'hydrostat ir'/exp OR 'hydrostat ir' OR 'hymorphan'/exp OR 'hymorphan' OR 'jurnista'/exp OR 'jurnista' OR 'laudaconum'/exp OR 'laudaconum' OR 'novolaudon'/exp OR 'novolaudon' OR 'opidol'/exp OR 'opidol' OR 'paliadon retardkaps'/exp OR 'paliadon retardkaps' OR 'palladon'/exp OR 'palladon' OR 'palladone'/exp OR 'palladone' OR 'palladone sr'/exp OR 'palladone sr' OR 'palladone xl'/exp OR 'palladone xl' OR 'rexaphon'/exp OR 'rexaphon' OR 'semcox'/exp OR 'semcox' OR 'sophidone'/exp OR 'sophidone' OR 'sophidone lp'/exp OR 'sophidone lp' OR '1 (2 phenylethyl) 4 (n phenylpropionamido) piperidine'/exp OR '1 (2 phenylethyl) 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 (n phenylpropionamido) piperidine'/exp OR '1 phenethyl 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 n propionylanilinopiperidine'/exp OR '1 phenethyl 4 n propionylanilinopiperidine' OR 'ad 923'/exp OR 'ad 923' OR 'ad923'/exp OR 'ad923' OR 'ap 48'/exp OR 'ap 48' OR 'ap48'/exp OR 'ap48' OR 'az 003'/exp OR 'az 003' OR 'az003'/exp OR 'az003' OR 'defent (drug)'/exp OR 'defent (drug)' OR 'duragesic'/exp OR 'duragesic' OR 'duragesic 100'/exp OR 'duragesic 100' OR



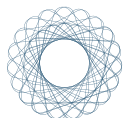
'duragesic 12'/exp OR 'duragesic 12' OR 'duragesic 25'/exp OR 'duragesic 25' OR 'duragesic 37'/exp OR 'duragesic 37' OR 'duragesic 50'/exp OR 'duragesic 50' OR 'duragesic 75'/exp OR 'duragesic 75' OR 'duragesic-100'/exp OR 'duragesic-100' OR 'duragesic-12'/exp OR 'duragesic-12' OR 'duragesic-25'/exp OR 'duragesic-25' OR 'duragesic-37'/exp OR 'duragesic-37' OR 'duragesic-50'/exp OR 'duragesic-50' OR 'duragesic-75'/exp OR 'duragesic-75' OR 'durogestic'/exp OR 'durogestic' OR 'durotep'/exp OR 'durotep' OR 'en 3294'/exp OR 'en 3294' OR 'en3294'/exp OR 'en3294' OR 'epufen'/exp OR 'epufen' OR 'fentalis'/exp OR 'fentalis' OR 'fentamat'/exp OR 'fentamat' OR 'fentamyl'/exp OR 'fentamyl' OR 'fentanex'/exp OR 'fentanex' OR 'fentanil'/exp OR 'fentanil' OR 'fentanyl'/exp OR 'fentanyl' OR 'fentanyl buccal soluble film'/exp OR 'fentanyl buccal soluble film' OR 'fentanyl hydrochloride'/exp OR 'fentanyl hydrochloride' OR 'fentanyl iontophoretic'/exp OR 'fentanyl iontophoretic' OR 'fentanyl-100'/exp OR 'fentanyl-100' OR 'fentanyl-12'/exp OR 'fentanyl-12' OR 'fentanyl-25'/exp OR 'fentanyl-25' OR 'fentanyl-37'/exp OR 'fentanyl-37' OR 'fentanyl-50'/exp OR 'fentanyl-50' OR 'fentanyl-62'/exp OR 'fentanyl-62' OR 'fentanyl-75'/exp OR 'fentanyl-75' OR 'fentanyl-87'/exp OR 'fentanyl-87' OR 'fetanex'/exp OR 'fetanex' OR 'fetnanyl'/exp OR 'fetnanyl' OR 'jns 020qd'/exp OR 'jns 020qd' OR 'jns020qd'/exp OR 'jns020qd' OR 'leptanal'/exp OR 'leptanal' OR 'matrifen'/exp OR 'matrifen' OR 'mezolar matrix'/exp OR 'mezolar matrix' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidiny) n phenylpropionamide'/exp OR 'n (1 phenethyl 4 piperidiny) n phenylpropionamide' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidyl) propionanilide'/exp OR 'n (1 phenethyl 4 piperidyl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperid 4 yl) propionanilide'/exp OR 'n (1 phenethylpiperid 4 yl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperidin 4 yl) n phenylpropionamide'/exp OR 'n (1 phenethylpiperidin 4 yl) n phenylpropionamide' OR 'n phenethyl 4 (n propionylanilino) piperidine'/exp OR 'n phenethyl 4 (n propionylanilino) piperidine' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) 4 piperidiny] propanamide'/exp OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) 4 piperidiny] propanamide' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) piperidin 4 yl] propanamide'/exp OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) piperidin 4 yl] propanamide' OR 'pecfent'/exp OR 'pecfent' OR 'phentanyl'/exp OR 'phentanyl' OR 'r 4263'/exp OR 'r 4263' OR 'r4263'/exp OR 'r4263' OR 'rapinyl'/exp OR 'rapinyl' OR 'recuvyra'/exp OR 'recuvyra' OR 'subsys'/exp OR 'subsys' OR 'tanyl'/exp OR 'tanyl' OR 'tilotrans'/exp OR 'tilotrans' OR 'transfenta'/exp OR 'transfenta' OR 'wafernyl'/exp OR 'wafernyl' OR 'codein'/exp OR 'codein' OR 'codeine'/exp OR 'codeine' OR 'codeine monohydrate'/exp OR 'codeine monohydrate' OR 'codicaps'/exp OR 'codicaps' OR 'codipertussin'/exp OR 'codipertussin' OR 'codyl'/exp OR 'codyl' OR 'methyl morfine'/exp OR 'methyl morfine' OR 'methyl morphine'/exp OR 'methyl morphine' OR 'methyilmorfine'/exp OR 'methyilmorfine' OR 'methyilmorphine'/exp OR 'methyilmorphine' OR 'morphine 3 methyl ether'/exp OR 'morphine 3 methyl ether' OR 'morphine methyl ether'/exp OR 'morphine methyl ether' OR 'morphine monomethyl ether'/exp OR 'morphine monomethyl ether' OR 'pentuss'/exp OR 'pentuss' OR 'trans codeine'/exp OR 'trans codeine' OR 'tussicalm'/exp OR 'tussicalm' OR 'methadone'/exp OR 'methadone' OR 'tramadol'/exp OR 'tramadol') AND ('narcotic analgesic agent'/exp OR 'narcotic analgesic agent' OR 'opiate':ti,ab,kw OR 'opioid':ti,ab,kw OR 'opiate'/exp OR 'opiate' OR 'morphine':ti,ab,kw OR 'oxycodone':ti,ab,kw OR 'hydrocodone':ti,ab,kw OR 'hydromorphone':ti,ab,kw OR 'fentanyl':ti,ab,kw OR 'codeine':ti,ab,kw OR 'methadone':ti,ab,kw OR 'buprenorphine':ti,ab,kw OR 'tramadol':ti,ab,kw) AND ('chronic pain'/exp OR 'chronic pain' OR 'chronic pain':ti,ab,kw) AND ('dose':ti,ab,kw OR 'dosage':ti,ab,kw OR 'morphine equivalent':ti,ab,kw)

**CENTRAL**

- ID Search Hits
- #1 MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees
- #2 ("opiod"):ti,ab,kw OR ("opiate"):ti,ab,kw OR ("morphine"):ti,ab,kw OR ("oxycodone"):ti,ab,kw OR ("hydrocodone"):ti,ab,kw
- #3 ("hydromorphone"):ti,ab,kw OR ("fentanyl"):ti,ab,kw OR ("codeine"):ti,ab,kw OR ("methadone"):ti,ab,kw OR ("buprenorphine"):ti,ab,kw
- #4 ("tramadol"):ti,ab,kw
- #5 MeSH descriptor: [Chronic Pain] explode all trees
- #6 ("chronic pain"):ti,ab,kw
- #7 MeSH descriptor: [Infant] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Child] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Cancer Pain] explode all trees
- #10 dose:ti,ab OR dosage:ti,ab OR "morphine equivalent":ti,ab
- #11 [mh "Continuity of Patient Care"] OR [mh "Waiting Lists"] OR [mh "Health Services Accessibility"] OR [mh "Time Factors"] OR [mh "Follow-Up Studies"] OR "repeat evaluation":ti,ab OR "follow up":ti,ab OR "follow up":ti,ab
- #12 (#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6) AND (#10) AND (#11) NOT (#7 OR #8 OR #9)







## 12 - QUALE È L'INTERVALLO DI MONITORAGGIO DA ADOTTARE PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE CON FARMACI OPIACEI IN PAZIENTI CHE GIÀ ABUSANO DI SOSTANZE?

("analgesics, opioid"[MeSH Terms] OR "opiate"[Title/Abstract] OR "opioid"[Title/Abstract] OR "opiate alkaloids"[MeSH Terms] OR "Morphine"[Title/Abstract] OR "Oxycodone"[Title/Abstract] OR "Hydrocodone"[Title/Abstract] OR "Hydromorphone"[Title/Abstract] OR "Fentanyl"[Title/Abstract] OR "Codeine"[Title/Abstract] OR "Methadone"[Title/Abstract] OR "Buprenorphine"[Title/Abstract] OR "Tramadol"[Title/Abstract])

AND

("Opioid-Related Disorders"[Mesh] OR Substance-Related Disorders[MeSH Terms] OR "addiction"[Title/Abstract] OR "alcoholism"[Title/Abstract] OR "alcohol use disorder"[Title/Abstract] OR "alcohol abuse"[Title/Abstract] OR "drug abuse"[Title/Abstract])

AND

("chronic pain"[MeSH Terms] OR "chronic pain"[Title/Abstract])

AND

("Continuity of Patient Care"[MAJR] OR "Waiting Lists"[MAJR] OR "Health Services Accessibility"[MeSH] OR "Time Factors"[Mesh] OR "Follow-Up Studies"[Mesh] OR "repeat evaluation"[Title/Abstract] OR "follow up"[Title/Abstract] OR "follow up"[Title/Abstract])

### EMBASE

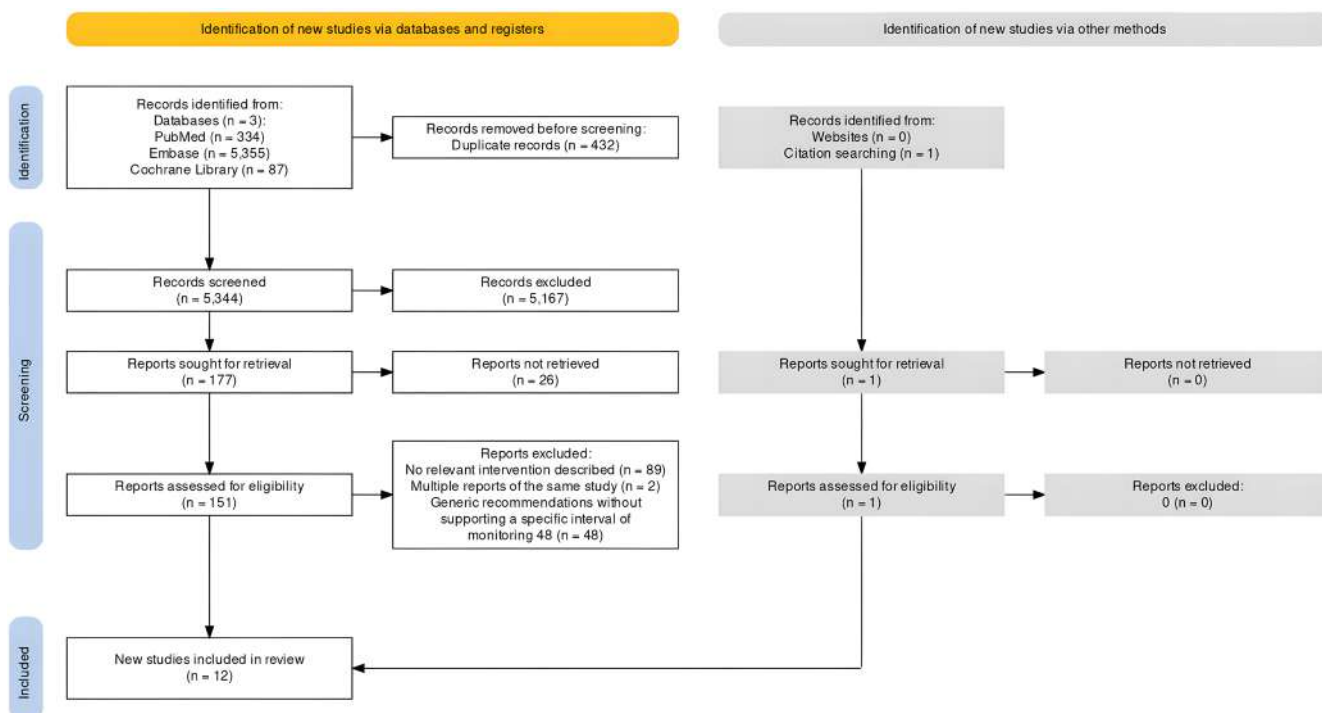
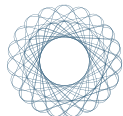
('chronic pain'/exp OR 'chronic intractable pain' OR 'chronic pain' OR 'chronic persistent pain' OR 'pain, chronic') AND ('opiate'/exp OR 'algopan' OR 'biopon' OR 'cofapon' OR 'dropizol' OR 'laudanon' OR 'laudanum' OR 'laudopan' OR 'nepenthe' OR 'omnopon' OR 'opial' OR 'opiate' OR 'opiate alkaloid' OR 'opiate alkaloids' OR 'opioid' OR 'opium' OR 'opium alkaloid' OR 'opium alkaloids' OR 'opium derivative' OR 'opium poppy' OR 'opium tincture' OR 'opon' OR 'oposal' OR 'pantopon' OR 'pantopone' OR 'papaveretum' OR 'pavon' OR 'tetrapon' OR 'opiate agonist'/exp OR 'morphine'/exp OR '3, 6 dihydroxy n methyl 4, 5 epoxy 7 morphinene' OR 'anpec' OR 'cis morphine' OR 'duromorph' OR 'epimorph' OR 'microcrystalline morphine suspension' OR 'miro' OR 'morfin' OR 'morphine' OR 'morphia' OR 'morphin' OR 'morphine' OR 'morphine alkaloid' OR 'morphine chlorhydrate' OR 'morphine chloride' OR 'morphine hydrochloride' OR 'morphine suspension' OR 'morphinium' OR 'morphium' OR 'opso' OR 'skenan' OR 'trans morphine' OR 'oxycodone'/exp OR '14 hydroxydihydrocodeinone' OR '4, 5 epoxy 14 hydroxy 3 methoxy 17 methyl morphinan 6 one' OR '4a hydroxy 9 methoxy 3 methyl 2, 4, 5, 6, 7a, 13 hexahydro 1h 4, 12 methanobenzofuro [3, 2 e] isoquinolin 7 one' OR 'abtard' OR 'accordeon (drug)' OR 'alivio' OR 'bionine' OR 'bionone' OR 'bolodorm' OR 'bruncodal' OR 'bucodal' OR 'cafacodal' OR 'candox' OR 'cardanon' OR 'carenoxal' OR 'carexil' OR 'codenon' OR 'codilek' OR 'codix 5' OR 'codoxy' OR 'col 003' OR 'col003' OR 'contiroxil' OR 'daloxyl' OR 'dancex' OR 'dancex sr' OR 'dihydrohydroxycodone' OR 'dihydrohydroxydodeinone' OR 'dihydrone' OR 'dinarkon' OR 'dolanor' OR 'dolocodon' OR 'dyxal' OR 'endone' OR 'eubine' OR 'eucodal' OR 'eucodale' OR 'eucodalum' OR 'eudin' OR 'eukdin' OR 'eukodal' OR 'eumorphal' OR 'eurodamine' OR 'eutagen' OR 'gl 2907' OR 'gl2907' OR 'hydrocodal' OR 'hydroxycodone' OR 'ixyldone' OR 'lenocod' OR 'leveraxo' OR 'longtec' OR 'ludonal' OR 'lynlor' OR 'm-oxy' OR 'medicodal' OR 'mnk 812' OR 'mnk812' OR 'narcobasina' OR 'narcobasine' OR 'narcosin' OR 'nargenol' OR 'narodal' OR 'nsc 19043' OR 'nsc19043' OR 'nucodan' OR 'oksikodon' OR 'olbete' OR 'onexila' OR 'opton' OR 'orionox' OR 'ossicodone' OR 'oxanest' OR 'oxaydo' OR 'oxecta' OR 'oxeltra' OR 'oxicodona' OR 'oxicone' OR 'oxicontin' OR 'oxiconum' OR 'oxidol' OR 'oxidolor' OR 'oxikodon' OR 'oxikodon depot' OR 'oxikon' OR 'oxinorm (oxycodone)' OR 'oxpian' OR 'oxy ir' OR 'oxycan' OR 'oxycod' OR 'oxycodonehydrochloride' OR 'oxycodon' OR 'oxycodon hcl' OR 'oxycodon retard' OR 'oxycodone' OR 'oxycodone depot' OR 'oxycodone hcl' OR 'oxycodone hydrochloride' OR 'oxycodonhydrochlorid' OR 'oxycodyl' OR 'oxycone' OR 'oxyconica' OR 'oxyconicur' OR 'oxyconoica' OR 'oxycontin' OR 'oxycontin cr' OR 'oxycontin lp' OR 'oxycontin neo' OR 'oxydol' OR 'oxydolor' OR 'oxydon' OR 'oxydose' OR 'oxyfast' OR 'oxygerolan' OR 'oxygesic' OR 'oxyir' OR 'oxykodon' OR 'oxykon' OR 'oxylor' OR 'oxylor depot' OR 'oxyneo' OR 'oxynorm' OR 'oxynormoro' OR 'oxyora' OR 'oxypro' OR 'oxyratio' OR 'oxytina' OR 'pancodine' OR 'pavinal' OR 'percolone' OR 'pf 00345439' OR 'pf00345439' OR 'pronarcin' OR 'pti 821' OR 'pti821' OR 'reltebon' OR 'reltebon depot' OR 'remoxy' OR 'renocontin' OR 'roxycodone' OR 'roxybond' OR 'roxycodone' OR 'shortec' OR 'sinthiodal' OR 'stupenal' OR 'supeudol' OR 'taioma' OR 'tebodal' OR 'tekodin' OR 'thecodin' OR 'xancodal' OR 'xtampa' OR 'xtampa er' OR 'xtampza' OR 'xtampza er' OR 'zarenoxin' OR 'zomestine' OR 'hydrocodone'/exp OR '7, 8 dihydrocodeinone' OR 'bekadid' OR 'dico' OR 'dicodid' OR 'dihydrocodeinone' OR 'dihydrocodone' OR 'hydrocodone' OR 'hydrocodone hydrochloride' OR 'hydrocodone phosphate' OR 'hydrocodonum')

OR 'hydromorphone'/exp OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methyl 6 morphinanone' OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methylmorphinan 6 one' OR '7, 8 dihydromorphinone hcl' OR 'biomorphyll' OR 'cofalaudid' OR 'dihydromorphinone' OR 'dihydromorphone' OR 'diladid' OR 'dilaudid' OR 'dilaudid hp' OR 'dilaudid-5' OR 'dilaudid-hp' OR 'dimorphone' OR 'dolonovag' OR 'exalgo' OR 'hydal' OR 'hydromorph contin' OR 'hydromorphinone hydrochloride' OR 'hydromorphon' OR 'hydromorphone' OR 'hydromorphone hydrochloride' OR 'hydrostat ir' OR 'hymorphan' OR 'jurnista' OR 'laudaconum' OR 'novolaudon' OR 'opidol' OR 'paliadon retardkaps' OR 'palladon' OR 'palladone' OR 'palladone sr' OR 'palladone xl' OR 'rexaphon' OR 'semcox' OR 'sophidone' OR 'sophidone lp' OR 'fentanyl'/exp OR '1 (2 phenylethyl) 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 n propionylanilinopiperidine' OR 'ad 923' OR 'ad923' OR 'ap 48' OR 'ap48' OR 'az 003' OR 'az003' OR 'defent (drug)' OR 'duragesic' OR 'duragesic 100' OR 'duragesic 12' OR 'duragesic 25' OR 'duragesic 37' OR 'duragesic 50' OR 'duragesic 75' OR 'duragesic-100' OR 'duragesic-12' OR 'duragesic-25' OR 'duragesic-37' OR 'duragesic-50' OR 'duragesic-75' OR 'durogesic' OR 'durotep' OR 'en 3294' OR 'en3294' OR 'epufen' OR 'fentalis' OR 'fentamat' OR 'fentamyl' OR 'fentanex' OR 'fentanil' OR 'fentanyl' OR 'fentanyl buccal soluble film' OR 'fentanyl hydrochloride' OR 'fentanyl iontophoretic' OR 'fentanyl-100' OR 'fentanyl-12' OR 'fentanyl-25' OR 'fentanyl-37' OR 'fentanyl-50' OR 'fentanyl-62' OR 'fentanyl-75' OR 'fentanyl-87' OR 'fetanex' OR 'fetnanyl' OR 'jns 020qd' OR 'jns020qd' OR 'leptanal' OR 'matrifen' OR 'mezolar matrix' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidinyl) n phenylpropionamide' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidyl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperid 4 yl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperidin 4 yl) n phenylpropionamide' OR 'n phenethyl 4 (n propionylanilino) piperidine' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) 4 piperidinyl] propanamide' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) piperidin 4 yl] propanamide' OR 'pecfent' OR 'phentanyl' OR 'r 4263' OR 'r4263' OR 'rapinyl' OR 'recuvyra' OR 'subsys' OR 'tanyl' OR 'tilotrans' OR 'transfenta' OR 'wafernyl' OR 'codeine'/exp OR 'codein' OR 'codeine' OR 'codeine monohydrate' OR 'codicaps' OR 'codipertussin' OR 'codyl' OR 'methyl morfine' OR 'methyl morphine' OR 'methyilmorfine' OR 'methyilmorphine' OR 'morphine 3 methyl ether' OR 'morphine methyl ether' OR 'morphine monomethyl ether' OR 'pentuss' OR 'trans codeine' OR 'tussicalm' OR 'methadone'/exp OR 'tramadol'/exp) AND ('drug dependence'/exp OR 'addict' OR 'addiction, drug' OR 'dependence, drug' OR 'drug addict' OR 'drug addiction' OR 'drug dependence' OR 'drug dependence model' OR 'drug dependency' OR 'drug facilitation' OR 'drug habituation' OR 'drug physical dependence' OR 'physical dependence' OR 'substance addiction' OR 'substance dependence' OR 'substance dependency' OR 'substance use disorder' OR 'substance use disorders' OR 'substance-related disorder' OR 'substance-related disorders' OR 'toxicomania' OR 'toxicomanias' OR 'toxicomanie')

## CENTRAL

ID	Search Hits
#1	MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees
#2	("opiod"):ti,ab,kw OR ("opiate"):ti,ab,kw OR ("morphine"):ti,ab,kw OR ("oxycodone"):ti,ab,kw OR ("hydrocodone"):ti,ab,kw
#3	("hydromorphone"):ti,ab,kw OR ("fentanyl"):ti,ab,kw OR ("codeine"):ti,ab,kw OR ("methadone"):ti,ab,kw OR ("buprenorphine"):ti,ab,kw
#4	("tramadol"):ti,ab,kw
#5	MeSH descriptor: [Chronic Pain] explode all trees
#6	("chronic pain"):ti,ab,kw
#7	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees
#8	MeSH descriptor: [Child] explode all trees
#9	MeSH descriptor: [Cancer Pain] explode all trees
#10	[mh "Opioid-Related Disorders"] OR [mh "Substance-Related Disorders"] OR addiction:ti,ab OR alcoholism:ti,ab OR "alcohol use disorder":ti,ab OR "alcohol abuse":ti,ab OR "drug abuse":ti,ab
#11	[mh "Continuity of Patient Care"] OR [mh "Waiting Lists"] OR [mh "Health Services Accessibility"] OR [mh "Time Factors"] OR [mh "Follow-Up Studies"] OR "repeat evaluation":ti,ab OR "follow up":ti,ab OR "follow up":ti,ab
#12	(#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6) AND (#10) AND (#11) NOT (#7 OR #8 OR #9)





## 13 - EVENTUALI RACCOMANDAZIONI DA DARE AI PAZIENTI/CAREGIVERS IN TERAPIA CON OPPIACEI PER DOLORE CRONICO POSSONO MIGLIORARE L'ADERENZA TERAPEUTICA?

("analgesics, opioid"[MeSH Terms] OR "opiate"[Title/Abstract] OR "opioid"[Title/Abstract] OR "opiate alkaloids"[MeSH Terms] OR "Morphine"[Title/Abstract] OR "Oxycodone"[Title/Abstract] OR "Hydrocodone"[Title/Abstract] OR "Hydromorphone"[Title/Abstract] OR "Fentanyl"[Title/Abstract] OR "Codeine"[Title/Abstract] OR "Methadone"[Title/Abstract] OR "Buprenorphine"[Title/Abstract] OR "Tramadol"[Title/Abstract])

AND

("Opioid-Related Disorders"[Mesh] OR "addiction"[Title/Abstract])

AND

("chronic pain"[MeSH Terms] OR "chronic pain"[Title/Abstract])

AND

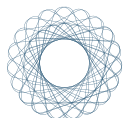
("Medication Adherence/psychology"[MAJR] OR "adherence"[Title/Abstract] OR "Drug Monitoring"[MeSH])

NOT

("Neoplasms"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "infant"[MeSH Terms] OR infant\*[Title/Abstract] OR newborn\*[Title/Abstract] OR neonate\*[Title/Abstract] OR canine\*[Title/Abstract] OR dog[Title/Abstract] OR dogs[Title/Abstract] OR feline[Title/Abstract] OR hamster\*[Title/Abstract] OR lamb[Title/Abstract] OR lambs[Title/Abstract] OR mice[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract] OR mouse[Title/Abstract] OR murine[Title/Abstract] OR pig[Title/Abstract] OR pigs[Title/Abstract] OR piglet\*[Title/Abstract] OR porcine[Title/Abstract] OR primate\*[Title/Abstract] OR rabbit\*[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR rat[Title/Abstract] OR rodent\*[Title/Abstract] OR sheep\*[Title/Abstract] OR calf[Title/Abstract] OR calves[Title/Abstract] OR veterinar\*)

### EMBASE

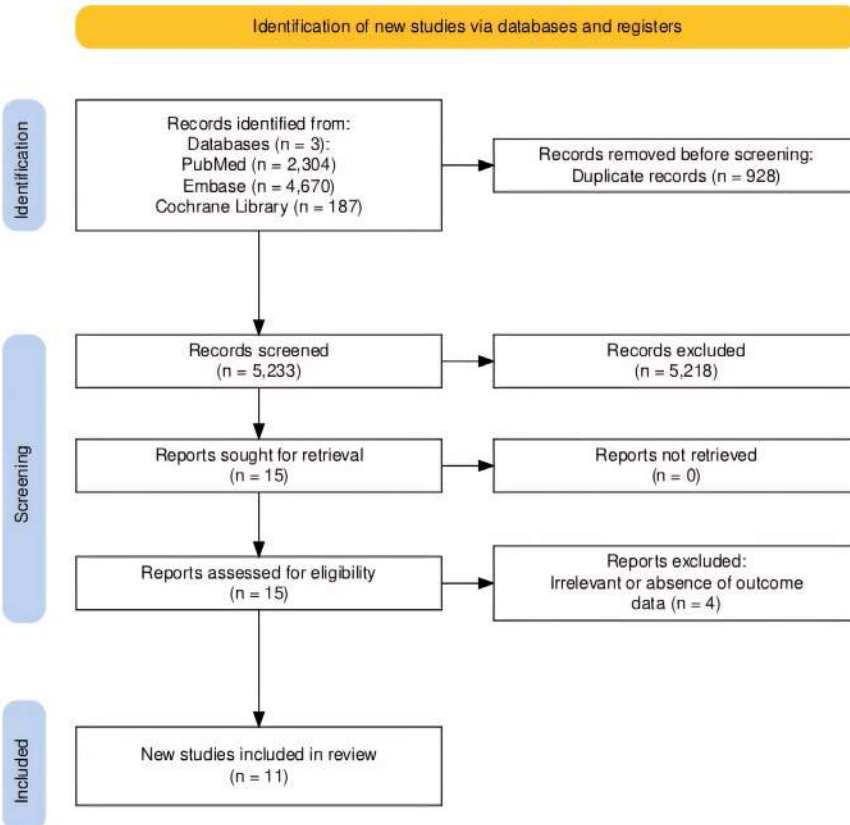
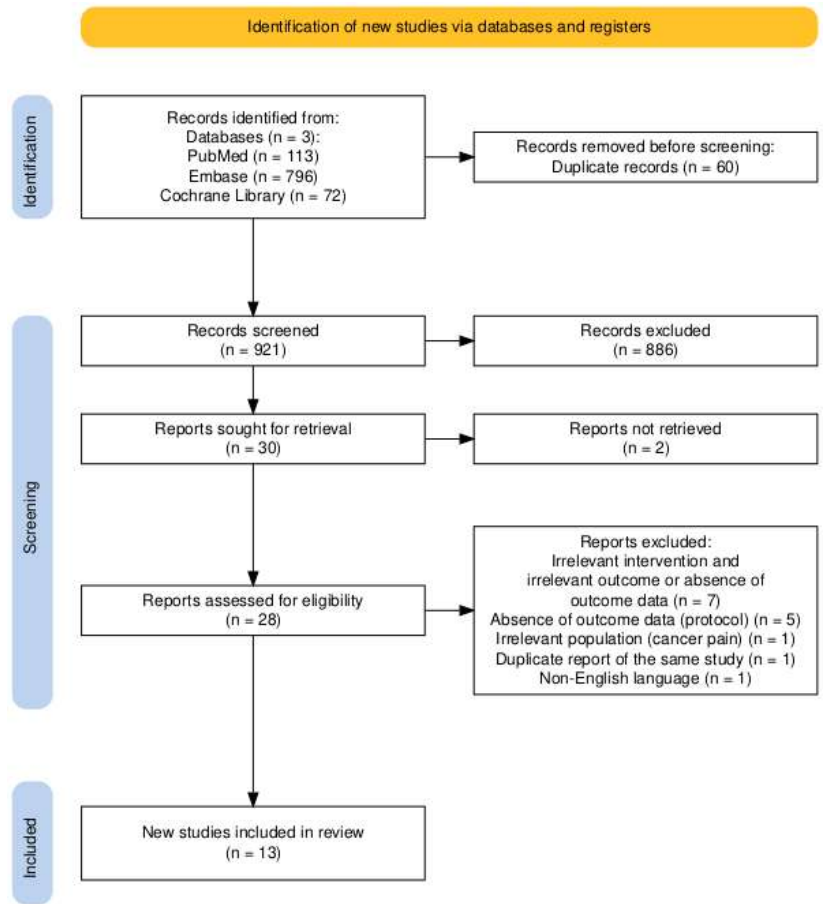
('chronic pain'/exp OR 'chronic intractable pain' OR 'chronic pain' OR 'chronic persistent pain' OR 'pain, chronic') AND ('opiate'/exp OR 'algopan' OR 'biopon' OR 'cofapon' OR 'dropizol' OR 'laudanon' OR 'laudanum' OR 'laudopan' OR 'nepenthe' OR 'omnopon' OR 'opial' OR 'opiate' OR 'opiate alkaloid' OR 'opiate alkaloids' OR 'opioid' OR 'opium' OR 'opium alkaloid' OR 'opium alkaloids' OR 'opium derivative' OR 'opium poppy' OR 'opium tincture' OR 'opon' OR 'oposal' OR 'pantopon' OR 'pantopone' OR 'papaveretum' OR 'pavon' OR 'tetrapon' OR 'opiate agonist'/exp OR 'morphine'/exp OR '3, 6 dihydroxy n methyl 4, 5 epoxy 7 morphinene' OR 'anpec' OR 'cis morphine' OR 'duromorph' OR 'epimorph' OR 'microcrystalline morphine suspension' OR 'miro' OR 'morfin' OR 'morphine' OR 'morphia' OR 'morphin' OR 'morphine' OR 'morphine alkaloid' OR 'morphine chlorhydrate' OR 'morphine chloride' OR 'morphine hydrochloride' OR 'morphine suspension' OR 'morphinium' OR 'morphium' OR 'opso' OR 'skenan' OR 'trans morphine' OR 'oxycodone'/exp OR '14 hydroxydihydrocodeinone' OR '4, 5 epoxy 14 hydroxy 3 methoxy 17 methyl morphinan 6 one' OR '4a hydroxy 9 methoxy 3 methyl 2, 4, 5, 6, 7a, 13 hexahydro 1h 4, 12 methanobenzofuro [3, 2 e] isoquinolin 7 one' OR 'abtard' OR 'accordeon (drug)' OR 'alivio' OR 'bionine' OR 'bionone' OR 'bolodorm' OR 'bruncodal' OR 'bucodal' OR 'cafacodal' OR 'candox' OR 'cardanon' OR 'carenoxal' OR 'carexil' OR 'codenon' OR 'codilek' OR 'codix 5' OR 'codoxy' OR 'col 003' OR 'col003' OR 'contiroxil' OR 'daloxy' OR 'dancex' OR 'dancex sr' OR 'dihydrohydroxycodone' OR 'dihydrohydroxydodeinone' OR 'dihydrone' OR 'dinarkon' OR 'dolanor' OR 'dolocodon' OR 'dyxal' OR 'endone' OR 'eubine' OR 'eucodal' OR 'eucodale' OR 'eucodalum' OR 'eudin' OR 'eukdin' OR 'eukodal' OR 'eumorphal' OR 'euodamine' OR 'eutagen' OR 'gl 2907' OR 'gl2907' OR 'hydrocodal' OR 'hydroxycodone' OR 'ixyldone' OR 'lenocod' OR 'leveraxo' OR 'longtec' OR 'ludonal' OR 'lynlor' OR 'm-oxy' OR 'medicodal' OR 'mnk 812' OR 'mnk812' OR 'narcobasina' OR 'narcobasine' OR 'narcosin' OR 'nargenol' OR 'narodal' OR 'nsc 19043' OR 'nsc19043' OR 'nucodan' OR 'oksikodon' OR 'olbete' OR 'onexila' OR 'opton' OR 'orionox' OR 'ossicodone' OR 'oxanest' OR 'oxaydo' OR 'oxecta' OR 'oxeltra' OR 'oxicodona' OR 'oxicone' OR 'oxicontin' OR 'oxiconum' OR 'oxidol' OR 'oxidolor' OR 'oxikodon' OR 'oxikodon depot' OR 'oxikon' OR 'oxinorm (oxycodone)' OR 'oxpian' OR 'oxy ir' OR 'oxycan' OR 'oxycod' OR 'oxycodonehydrochloride' OR 'oxycodon' OR 'oxycodon hcl' OR 'oxycodon retard' OR 'oxycodone' OR 'oxycodone depot' OR 'oxycodone hcl' OR 'oxycodone hydrochloride' OR 'oxycodonhydrochlorid' OR 'oxycodyl' OR 'oxycone' OR 'oxyconica' OR 'oxyconicur' OR 'oxyconoica' OR 'oxycontin' OR 'oxycontin cr' OR 'oxycontin lp' OR 'oxycontin neo' OR 'oxydol' OR 'oxydolor' OR 'oxydon' OR 'oxydose' OR 'oxyfast' OR 'oxygerolan' OR 'oxygesic' OR 'oxyir' OR 'oxykodon' OR 'oxykon' OR 'oxylor' OR 'oxylor depot' OR 'oxyneo' OR 'oxynorm' OR 'oxynormoro' OR 'oxyora' OR 'oxypro' OR 'oxyratio' OR 'oxytina' OR 'pancodine' OR 'pavinal' OR 'percolone' OR 'pf 00345439' OR 'pf00345439')

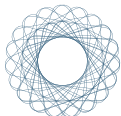


OR 'pronarcin' OR 'pti 821' OR 'pti821' OR 'reltebon' OR 'reltebon depot' OR 'remoxy' OR 'renocontin' OR 'roxicodone' OR 'roxybond' OR 'roxycodone' OR 'shortec' OR 'sinthiodal' OR 'stupenal' OR 'supeudol' OR 'taioma' OR 'tebodal' OR 'tekodin' OR 'thecodin' OR 'xancodal' OR 'xtampa' OR 'xtampa er' OR 'xtampza' OR 'xtampza er' OR 'zarenoxin' OR 'zomestine' OR 'hydrocodone'/exp OR '7, 8 dihydrocodeinone' OR 'bekadid' OR 'dico' OR 'dicodid' OR 'dihydrocodeinone' OR 'dihydrocodone' OR 'hydrocodone' OR 'hydrocodone hydrochloride' OR 'hydrocodone phosphate' OR 'hydrocodonum' OR 'hydromorphone'/exp OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methyl 6 morphinanone' OR '4, 5 alpha epoxy 3 hydroxy 17 methylmorphinan 6 one' OR '7, 8 dihydromorphinone hcl' OR 'biomorphy' OR 'cofalaudid' OR 'dihydromorphinone' OR 'dihydromorphone' OR 'diladid' OR 'dilaudid' OR 'dilaudid hp' OR 'dilaudid-5' OR 'dilaudid-hp' OR 'dimorphone' OR 'dolonovag' OR 'exalgo' OR 'hydal' OR 'hydromorph contin' OR 'hydromorphinone hydrochloride' OR 'hydromorphon' OR 'hydromorphone' OR 'hydromorphone hydrochloride' OR 'hydrostat ir' OR 'hymorphan' OR 'jurnista' OR 'laudaconum' OR 'novolaudon' OR 'opidol' OR 'paliadon retardkaps' OR 'palladon' OR 'palladone' OR 'palladone sr' OR 'palladone xl' OR 'rexaphon' OR 'semcox' OR 'sophidone' OR 'sophidone lp' OR 'fentanyl'/exp OR '1 (2 phenylethyl) 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 (n phenylpropionamido) piperidine' OR '1 phenethyl 4 n propionylanilinopiperidine' OR 'ad 923' OR 'ad923' OR 'ap 48' OR 'ap48' OR 'az 003' OR 'az003' OR 'defent (drug)' OR 'duragesic' OR 'duragesic 100' OR 'duragesic 12' OR 'duragesic 25' OR 'duragesic 37' OR 'duragesic 50' OR 'duragesic 75' OR 'duragesic-100' OR 'duragesic-12' OR 'duragesic-25' OR 'duragesic-37' OR 'duragesic-50' OR 'duragesic-75' OR 'durogasic' OR 'durotep' OR 'en 3294' OR 'en3294' OR 'epufen' OR 'fentalis' OR 'fentamat' OR 'fentamyl' OR 'fentanex' OR 'fentanil' OR 'fentanyl' OR 'fentanyl buccal soluble film' OR 'fentanyl hydrochloride' OR 'fentanyl iontophoretic' OR 'fentanyl-100' OR 'fentanyl-12' OR 'fentanyl-25' OR 'fentanyl-37' OR 'fentanyl-50' OR 'fentanyl-62' OR 'fentanyl-75' OR 'fentanyl-87' OR 'fetanex' OR 'fetnanyl' OR 'jns 020qd' OR 'jns020qd' OR 'leptanal' OR 'matrifen' OR 'mezolar matrix' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidinyl) n phenylpropionamide' OR 'n (1 phenethyl 4 piperidyl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperid 4 yl) propionanilide' OR 'n (1 phenethylpiperidin 4 yl) n phenylpropionamide' OR 'n phenethyl 4 (n propionylanilino) piperidine' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) 4 piperidinyl] propanamide' OR 'n phenyl n [1 (2 phenylethyl) piperidin 4 yl] propanamide' OR 'pecfent' OR 'phentanyl' OR 'r 4263' OR 'r4263' OR 'rapinyl' OR 'recuvyra' OR 'subsys' OR 'tanyl' OR 'tilotrans' OR 'transfenta' OR 'wafernyl' OR 'codeine'/exp OR 'codein' OR 'codeine' OR 'codeine monohydrate' OR 'codicaps' OR 'codipertussin' OR 'codyl' OR 'methyl morfina' OR 'methyl morphine' OR 'methyilmorfina' OR 'methyilmorphine' OR 'morphine 3 methyl ether' OR 'morphine methyl ether' OR 'morphine monomethyl ether' OR 'pentuss' OR 'trans codeine' OR 'tussicalm' OR 'methadone'/exp OR 'tramadol'/exp) AND ('patient compliance'/exp OR 'adherence to therapy' OR 'adherence to treatment' OR 'compliance to therapy' OR 'compliance to treatment' OR 'patient adherence' OR 'patient compliance' OR 'patients` adherence' OR 'therapy adherence' OR 'therapy compliance' OR 'treatment adherence' OR 'treatment adherence and compliance' OR 'treatment compliance')

## CENTRAL

- | ID  | Search Hits   |
|-----|---|
| #1  | MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees   |
| #2  | ("opiod"):ti,ab,kw OR ("opiate"):ti,ab,kw OR ("morphine"):ti,ab,kw OR ("oxycodone"):ti,ab,kw OR ("hydrocodone"):ti,ab,kw            |
| #3  | ("hydromorphone"):ti,ab,kw OR ("fentanyl"):ti,ab,kw OR ("codeine"):ti,ab,kw OR ("methadone"):ti,ab,kw OR ("buprenorphine"):ti,ab,kw |
| #4  | ("tramadol"):ti,ab,kw   |
| #5  | MeSH descriptor: [Chronic Pain] explode all trees   |
| #6  | ("chronic pain"):ti,ab,kw   |
| #7  | MeSH descriptor: [Infant] explode all trees   |
| #8  | MeSH descriptor: [Child] explode all trees  |
| #9  | MeSH descriptor: [Cancer Pain] explode all trees  |
| #10 | MeSH descriptor: [Medication Adherence] explode all trees   |
| #11 | (adherence):ti,ab,kw  |
| #12 | (#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND (#5 OR #6) AND (#10 OR #11 ) NOT (#7 OR #8 OR #9)  |



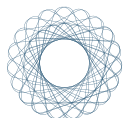


## ALLEGATO 2- PROCESSO DI SVILUPPO DI UNA DICHIARAZIONE DI BUONA PRATICA

	Informazioni di supporto	Verifica
<b>Indicazione di buona pratica clinica (GPS)</b>		
La dichiarazione segue un processo di prioritizzazione PICO?		<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Se hai risposto No → Spiega perché la domanda PICO non è stata prioritizzata ma è affrontata → evita di sviluppare qualsiasi tipo di dichiarazione che funzioni come una risposta indipendente alla domanda PICO.		
Le componenti Popolazione e Intervento sono chiare?		<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Se hai risposto No → Verifica se stai sviluppando una considerazione per l'implementazione (fai riferimento al diagramma di flusso in Lofti et al.).		
Elementi da completare	Informazioni di supporto	Verifica
Tutti i seguenti criteri devono essere soddisfatti per considerare la dichiarazione una GPS (Good Practice Statement).		
1) Il messaggio è davvero necessario rispetto alla pratica sanitaria attuale.		Questo criterio è stato affrontato: <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
2) Implementare la GPS porta a una grande conseguenza positiva netta (cioè soddisfa diversi criteri di evidenza per la decisione (EtD) dopo aver considerato tutti i risultati rilevanti e le potenziali conseguenze a valle ** verifica i criteri considerati nello sviluppo della GPS.		Questo criterio è stato affrontato: <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
	Criteri di Evidenza-per-Decisione (EtD):	
	- Importanza del problema	
	- Certezza negli effetti	
	- Variabilità e certezza nell'importanza degli esiti	
	- Magnitudine dei requisiti di risorse	
	- Costo-efficacia	
	- Equità	
	- Accettabilità	
	- Fattibilità	
- Costo-efficacia		
3) Raccogliere e riassumere le prove è un cattivo utilizzo del tempo limitato, energia o risorse del panel di linee guida.		Questo criterio è stato affrontato: <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
4) C'è una chiara ed esplicita giustificazione ben documentata che collega l'evidenza indiretta.		Questo criterio è stato affrontato: <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
5) Chiara e attuabile (questo criterio dovrebbe applicarsi a qualsiasi dichiarazione sviluppata. Ad esempio, tutte le raccomandazioni formali sono chiare e attuabili).		Questo criterio è stato affrontato: <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
<b>Giudizio finale</b>		
Hai risposto Sì a tutti i punti precedenti?		<input type="checkbox"/> Sì Sviluppo come GPS è appropriato <input type="checkbox"/> No Sviluppo come GPS non è appropriato → Rivedi la domanda PICO e l'importanza di affrontarla.

## ALLEGATO 3- VOTAZIONE STATEMENT E RAZIONALI

	PICO 1. Nei pazienti affetti da dolore cronico (di gran lunga superiore a 3 mesi) IQR 7-9 in cui si decide di iniziare una terapia con farmaci oppiacei è meglio iniziare con formulazioni "short acting" ai fini di un ottimale controllo del dolore?RACCOMANDAZIONE -Nei pazienti affetti da dolore cronico (di gran lunga superiore a 3 mesi) IQR 7-9 in cui si decide di iniziare una terapia con farmaci oppiacei gli esperti suggeriscono di iniziare con formulazioni "short acting" ai fini di un ottimale controllo del dolore. Tuttavia, in considerazione delle esigenze cliniche, è possibile utilizzare formulazioni long-acting.Raccomandazione condizionata a favore. Qualità delle evidenze: n/a	PICO 2. Nei pazienti affetti da dolore cronico (di gran lunga superiore a 3 mesi) IQR 7-9 in cui si decide di iniziare una terapia con farmaci oppiacei è meglio iniziare con formulazioni "short acting" ai fini di minimizzare gli effetti collaterali di tali terapie?RACCOMANDAZIONE -Nei pazienti affetti da dolore cronico (di gran lunga superiore a 3 mesi) IQR 7-9 in cui si decide di iniziare una terapia con farmaci oppiacei è meglio iniziare con formulazioni "short acting" ai fini di minimizzare gli effetti collaterali di tali terapie, perché tali formulazioni, in particolare la morfina solfato ed il tramadolo cloridrato (gocce orali) IQR 7-9, permettono di utilizzare dosi iniziali minimali, individualizzabili sulle necessità del paziente. Tuttavia, in condizioni particolari, è possibile titolare con formulazioni long acting.Raccomandazione condizionata a favore: Qualità delle evidenze: n/a.
1#	2	2
2#	2	2
3#	7	6
4#	8	7
5#	9	7
6#	9	9
7#	9	9
8#	9	9
9#	9	9
10#	9	9
11#	9	9
12#	9	9
13#	9	9
14#	9	9
15#	9	9
16#	9	9
17#	9	9
18#	9	9
19#	9	9
20#	9	9
21#	9	9
22#	9	9
23#	9	9
AGREEMENT	(21/23) IQR 7-9	(20/23) IQR 7-9
PERCENTUALE AGREEMENT	91,30%	86,90%
MINIMO	2	2
QUARTILE 1	9	9
MEDIANA	9	<b>9</b>
QUARTILE 3	9	9
MASSIMO	9	9

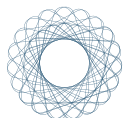


	<p>PICO 3. Nei pazienti in terapia con farmaci oppiacei per dolore cronico è opportuna una valutazione periodica di follow up ai fini di un ottimale controllo del dolore?RACCOMANDAZIONE -Nei pazienti in terapia con farmaci oppiacei per dolore cronico è opportuna una valutazione periodica di follow up per garantire un controllo ottimale del dolore. In merito alle tempistiche di follow up, si ritiene opportuno suggerire quanto segue:-nella fase di titolazione dovrebbe essere previsto un monitoraggio ogni otto giorni, anche mediante tele visita;-a dosaggio stabilizzato, il monitoraggio può essere calendarizzato in base all'andamento clinico e al recupero dello stato funzionaleRaccomandazione condizionata a favore: Qualità dell'evidenza: n/a</p>	<p>PICO 4. Nei pazienti in terapia con farmaci oppiacei per dolore cronico è opportuna una valutazione periodica di follow up al fine di minimizzare gli effetti collaterali di tali terapie?RACCOMANDAZIONE -Nei pazienti in terapia con farmaci oppiacei per dolore cronico è necessario di monitorare periodicamente l'efficacia e gli eventi avversi della terapia. In merito alle tempistiche di follow up, si ritiene opportuno suggerire quanto segue:-nella fase di titolazione dovrebbe essere previsto un monitoraggio ogni otto giorni, anche mediante tele visita;-a dosaggio stabilizzato, il monitoraggio può essere calendarizzato in base all'andamento clinico e al recupero dello stato funzionale;-per terapie a lungo termine con oppiacei, il monitoraggio degli effetti collaterali deve essere finalizzato anche all'individuazione precoce e alla diagnosi della comparsa di OUD (Opioid Use Disorder) IQR 7-9 mediante Tool specifico.Raccomandazione condizionata a favore. Qualità dell'evidenza: n/a</p>
1#	5	7
2#	7	7
3#	8	9
4#	9	9
5#	9	9
6#	9	9
7#	9	9
8#	9	9
9#	9	9
10#	9	9
11#	9	9
12#	9	9
13#	9	9
14#	9	9
15#	9	9
16#	9	9
17#	9	9
18#	9	9
19#	9	9
20#	9	9
21#	9	9
22#	9	9
23#	9	9
AGREEMENT	(21/23) IQR 7-9	(23/23) IQR 7-9
PERCENTUALE AGREEMENT	91,30%	100%
MINIMO	5	7
QUARTILE 1	9	9
MEDIANA	9	<b>9</b>
QUARTILE 3	9	9
MASSIMO	9	9

## FARMACI OPIACEI NELLA TERAPIA DEL DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO

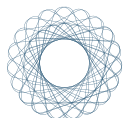
	<p>PICO 5. Ai fini del miglioramento dell'outcome e quindi di una gestione ottimale del controllo del dolore, nei pazienti affetti da dolore cronico in terapia con farmaci oppiacei, la prescrizione di farmaci ad alto dosaggio (sopra i 60mg/die di equivalenti di morfina orale) IQR 7-9 deve essere impostata da un algologo (pain specialist) IQR 7-9?RACCOMANDAZIONE -Pur non esistendo un dato certo di letteratura gli esperti sono concordi nel raccomandare cautela nella prescrizione di oppiacei ad alto dosaggio. Occorre infatti un expertise di rilievo nella gestione di pazienti che necessitano di dosaggi alti di oppioidi, così come nella rotazione ed infine nella sospensione. Dosaggi elevati di oppioidi impongono un monitoraggio serrato, volto ad evidenziare la possibile insorgenza di effetti collaterali e/o avverso potenzialmente dannosi.Raccomandazione condizionata a favore. Qualità dell'evidenza: n/a</p>	<p>PICO 6. La terapia farmacologica a base di oppiacei aumenta il rischio di addiction nei pazienti adulti affetti da dolore cronico?RACCOMANDAZIONE -Per quanto non ci siano evidenze di grado elevato a supporto di un marcato rischio di addiction nei pazienti in terapia con farmaci oppiacei per dolore cronico non oncologico il gruppo di lavoro suggerisce un utilizzo consapevole di tali molecole; si consiglia di considerare tali sostanze come una seconda linea farmacologica, dopo avere concertato con il paziente un accordo terapeutico che miri alla ripresa di una funzione (aspetto riabilitativo) IQR 7-9 senza limitarsi al solo controllo del sintomo dolore. Si consiglia inoltre un monitoraggio periodico di tali pazienti, al fine di intercettare precocemente eventuali fenomeni di abuso/misuso/addiction a fronte del raggiungimento degli obiettivi terapeutici concordati con il paziente.Raccomandazione condizionata a favore. Qualità dell'evidenza: n/a</p>
1#	7	5
2#	7	8
3#	8	8
4#	8	8
5#	8	9
6#	9	9
7#	9	9
8#	9	9
9#	9	9
10#	9	9
11#	9	9
12#	9	9
13#	9	9
14#	9	9
15#	9	9
16#	9	9
17#	9	9
18#	9	9
19#	9	9
20#	9	9
21#	9	9
22#	9	9
23#	9	9
AGREEMENT	(23/23) IQR 7-9	(22/23) IQR 7-9
PERCENTUALE AGREEMENT	100%	95,65%
MINIMO	7	5
QUARTILE 1	9	9
MEDIANA	9	<b>9</b>
QUARTILE 3	9	9
MASSIMO	9	9





	<p>PICO 7. L'applicazione di strategie di controllo mediante "Opioid Risk Tool" limita il rischio di abuso (sovra-utilizzo) IQR 7-9 nei pazienti con dolore cronico in terapia con farmaci oppiacei?RACCOMANDAZIONE -Pur non essendoci evidenze di grado elevato a supporto dell'efficacia di strategie di "Opioid Risk Tool" nel limitare l'abuso di farmaci oppiacei nei pazienti adulti affetti da dolore cronico non oncologico.Il gruppo di lavoro ne suggerisce l'utilizzo. In particolare, l'ORT ("Opioid Risk Tool") IQR 7-9, di cui è disponibile la cross validazione linguistica in italiano, può rappresentare un semplice e rapido strumento per intercettare precocemente (prima dell'inizio della terapia con farmaci oppiacei) IQR 7-9 pazienti che possano presentare, durante il trattamento, fenomeni di misuso/abuso/addiction. Raccomandazione condizionata a favore. Qualità dell'evidenza: n/a</p>	<p>PICO 8. Esistono associazioni tra analgesici oppiacei ed altre molecole (i cosiddetti adiuvanti) IQR 7-9 utilizzate per dolore cronico che possano determinare effetti avversi potenzialmente letali o gravi (che richiedono assistenza medica e possono causare ospedalizzazione, disabilità o polimorfismi genetici) IQR 7-9?RACCOMANDAZIONE -Anche in assenza di evidenze scientifiche certe, il parere degli esperti raccomanda cautela nell'utilizzo di associazioni di oppioidi con altre molecole. Occorre infatti valutare caso per caso i potenziali rischi/benefici, tenendo in considerazione l'anamnesi farmacologica dei singoli pazienti, evitando possibili associazioni pericolose. Raccomandazione condizionata a favore. Qualità dell'evidenza: n/a</p>
1#	6	2
2#	6	5
3#	7	5
4#	8	7
5#	8	8
6#	8	8
7#	8	8
8#	9	9
9#	9	9
10#	9	9
11#	9	9
12#	9	9
13#	9	9
14#	9	9
15#	9	9
16#	9	9
17#	9	9
18#	9	9
19#	9	9
20#	9	9
21#	9	9
22#	9	9
23#	9	9
<b>AGREEMENT</b>	(21/23) IQR 7-9	(20/23) IQR 7-9
<b>PERCENTUALE AGREEMENT</b>	91,30%	86,90%
<b>MINIMO</b>	6	2
<b>QUARTILE 1</b>	8	8
<b>MEDIANA</b>	9	<b>9</b>
<b>QUARTILE 3</b>	9	9
<b>MASSIMO</b>	9	9

	<p>PICO 9. La terapia di prima linea con Pamora è più efficace nel trattamento della stipsi rispetto alla terapia tradizionale di prima linea nei pazienti affetti da dolore cronico non da cancro?RACCOMANDAZIONE -Nonostante le limitate evidenze scientifiche disponibili, il parere degli esperti supporta l'uso dei PAMORA come terapia di prima linea per la gestione della stipsi nei pazienti con dolore cronico non oncologico in terapia con oppiacei. Tuttavia, la decisione terapeutica deve essere personalizzata, con un monitoraggio attento e regolare per garantire un trattamento efficace e sicuro.Raccomandazione condizionata a favore. Qualità dell'evidenza: n/a</p>	<p>PICO 10. La vitamina D è efficace nel ridurre l'insorgenza di osteoporosi nei pazienti affetti da dolore cronico in terapia a lungo termine (long term) IQR 7-9 con farmaci oppiaceiRACCOMANDAZIONE -Pur in assenza di evidenze scientifiche definitive, il parere degli esperti raccomanda l'integrazione di vitamina D per ridurre il rischio di osteoporosi nei pazienti adulti con dolore cronico non oncologico sottoposti a terapia oppiacea a lungo termine. La vitamina D dovrebbe essere integrata quando i livelli sierici sono bassi o quando il paziente presenta un rischio elevato di osteoporosi, con un monitoraggio regolare per garantire un trattamento sicuro ed efficace. Raccomandazione condizionata a favore. Qualità dell'evidenza: n/a</p>
1#	6	3
2#	7	5
3#	8	6
4#	9	7
5#	9	9
6#	9	9
7#	9	9
8#	9	9
9#	9	9
10#	9	9
11#	9	9
12#	9	9
13#	9	9
14#	9	9
15#	9	9
16#	9	9
17#	9	9
18#	9	9
19#	9	9
20#	9	9
21#	9	9
22#	9	9
23#	9	9
AGREEMENT	(22/23) IQR 7-9	(20/23) IQR 7-9
PERCENTUALE AGREEMENT	95,65%	86,90%
MINIMO	6	3
QUARTILE 1	9	9
MEDIANA	9	9
QUARTILE 3	9	9
MASSIMO	9	9



	11. Nei pazienti in terapia cronica con oppiacei esistono dei limiti (in mg/die) IQR 7-9 di posologia di oppiacei che consigliano il ricorso allo specialista algologo ai fini di minimizzare gli effetti collaterali di tali terapie? Statement 11.1 - I medici di medicina generale possono prescrivere oppioidi, tuttavia il monitoraggio dell'aderenza terapeutica, la possibile insorgenza di effetti collaterali, ed il recupero funzionale richiede controlli frequenti.	12. Quale è l'intervallo di monitoraggio da adottare per il trattamento del dolore con farmaci oppiacei in pazienti che già abusano di sostanze? Statement 12.1 - Il panel di esperti ritiene che l'intervallo di monitoraggio per il trattamento del dolore con farmaci oppiacei in pazienti che già abusano di sostanze sia calibrato sulle esigenze cliniche e preferibilmente di almeno 2-3 settimane. In caso di necessità, gli intervalli possono essere ulteriormente ridotti. È preferibile una valutazione multidisciplinare che includa psicologi/psichiatri esperti della tematica.
1#	5	7
2#	6	7
3#	8	7
4#	8	9
5#	9	9
6#	9	9
7#	9	9
8#	9	9
9#	9	9
10#	9	9
11#	9	9
12#	9	9
13#	9	9
14#	9	9
15#	9	9
16#	9	9
17#	9	9
18#	9	9
19#	9	9
20#	9	9
21#	9	9
22#	9	9
23#	9	9
<b>AGREEMENT</b>	(21/23) IQR 7-9	(23/23) IQR 7-9
<b>PERCENTUALE AGREEMENT</b>	91,30%	100%
<b>MINIMO</b>	5	7
<b>QUARTILE 1</b>	9	9
<b>MEDIANA</b>	9	<b>9</b>
<b>QUARTILE 3</b>	9	9
<b>MASSIMO</b>	9	9

	13. Eventuali raccomandazioni da dare ai pazienti/ caregivers in terapia con oppiacei per dolore cronico possono migliorare l'aderenza terapeutica? 13.1 L'aderenza terapeutica alle terapie con farmaci oppiacei necessita di una accurata pianificazione delle cure assieme al paziente, che valuti il ripristino di una funzione piuttosto che il solo controllo di un sintomo, raccomandazioni e informazioni sui possibili effetti collaterali dei farmaci e un supporto anche nella fase di deprescrizione oppiacei.
1#	7
2#	8
3#	8
4#	9
5#	9
6#	9
7#	9
8#	9
9#	9
10#	9
11#	9
12#	9
13#	9
14#	9
15#	9
16#	9
17#	9
18#	9
19#	9
20#	9
21#	9
22#	9
23#	9
AGREEMENT	(23/23) IQR 7-9
PERCENTUALE AGREEMENT	100%
MINIMO	7
QUARTILE 1	9
MEDIANA	9
QUARTILE 3	9
MASSIMO	9



**SIAARTI**

Via del Viminale 43 - 00184- Roma  
ricerca@siaarti.it | 06-4452816



**SIAARTI**  
PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER