

Utilizzo di farmaci per via sottocutanea nel paziente terminale. Una breve revisione

The utilization of subcutaneous medication in the end of life. A summary review

■ **MARIANNA BOSA¹, MARIA BENETTON², ANNUSCA FRANZOI³**

¹ Infermiere, Fondazione OIC ONLUS, Residenza Simonetti, Oderzo

² Infermiere, Azienda ULSS2 Marca Trevigiana, Servizio Anestesia e Rianimazione, Treviso

³ Infermiere, Azienda ULSS2 Marca Trevigiana, Servizio Cure Domiciliari e Palliative, Distretto di Asolo



RIASSUNTO

La somministrazione di farmaci per via sottocutanea è una pratica molto comune nelle cure palliative per il controllo dei sintomi nel fine vita. La letteratura offre studi per lo più di tipo osservazionale dai quali emerge un ampio spettro di farmaci somministrabili per via sottocutanea nei pazienti terminali. Nella pratica clinica si somministrano per via sottocutanea molti farmaci con beneficio nel trattamento dei sintomi del fine vita ma le evidenze scientifiche sono scarse; le raccomandazioni derivano soprattutto da *case report* e valutazioni derivate dall'opinione degli esperti.

Parole chiave: Paziente terminale, fine vita, farmaci per via sottocutanea.



ABSTRACT

Subcutaneous drug administration is a very common practice in palliative care for the control of symptoms at the end of life. The literature offers mostly observational studies showing a broad spectrum of drugs that can be administered subcutaneously in terminal patients. In clinical practice many drugs are administered subcutaneously with benefit in the treatment of end-of-life symptoms but scientific evidence is poor; the recommendations derive mainly from case reports and evaluations derived from expert opinions.

Key words: Terminal patient, end of life, subcutaneous drug.

ARTICOLO ORIGINALE

RICEVUTO: 11/06/2019

ACCETTATO: 15/06/2020

Corrispondenza per richieste:

Marianna Bosa

marianna.bosa@gmail.com

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse.

INTRODUZIONE

La definizione più recente di "Cure Palliative" è stata pubblicata nel 2018 e sviluppata dopo un grande progetto che ha coinvolto più di 400 membri provenienti da 88 paesi dell'International Association for Hospice & Palliative Care (IAHPC), un'associazione che mantiene stretti legami e relazioni ufficiali con l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS)^[1]. Attualmente, "le cure palliative" sono definite come "cure olistiche attive, offerte a persone di tutte

le età che soffrono di intense sofferenze legate alla loro salute, risultanti da malattie gravi, in particolare a coloro che sono alla fine della vita. L'obiettivo delle cure palliative è, quindi, migliorare la qualità della vita dei pazienti, delle loro famiglie e dei loro caregiver^[1,2]".

Nel prendersi cura dei pazienti terminali, occorre permettergli di trascorrere il fine vita alleviandone la sintomatologia con la minor invasività, riducendo ogni possibile stress ma trattando i sintomi refrattari in modo ottima-

le^[2].

Il paziente terminale spesso non è più in grado di assumere la terapia per via orale. La via intramuscolare e quella endovenosa sono meno utilizzate in ambiente domiciliare per la difficile gestione da parte del caregiver. L'iniezione sottocutanea (s.c.) è stata riscoperta principalmente nelle cure palliative e domiciliari proprio per la facile ed efficace gestione anche da parte dei caregiver, necessitando di un addestramento minimo^[3].

L'infusione s.c. viene utilizzata non solo per l'idratazione (ipodermoclisi) ma anche per la somministrazione farmacologica per il controllo dei sintomi refrattari come dolore, nausea, vomito, stati d'ansia, angoscia di morte, agitazione e irrequietezza^[4].

Masman et al.^[5], in un centro di palliazione olandese, hanno confrontato e documentato il cambiamento delle vie di somministrazione e dei farmaci utilizzati nel giorno di ammissione rispetto all'ultimo giorno di vita; i dati hanno evidenziato un cambiamento radicale sia della modalità di somministrazione (via orale nell'89% all'ingresso e via s.c. nel 94% al decesso).

MATERIALI E METODI

È stata effettuata una breve revisione della letteratura con l'obiettivo principale di valutare l'efficacia di alcuni farmaci somministrati s.c. e sull'evidenza scientifica a sostegno di questa pratica. Sono state consultate le banche dati CINAHL Complete, Cochrane Library e Pubmed, nel periodo Gennaio-Mar-

zo 2019 utilizzando le stringhe di ricerca "End of life AND subcutaneous drug" e "Subcutaneous drug AND diluent". (Figura 1)

RISULTATI

Abbiamo analizzato sinteticamente i risultati per i principali farmaci utilizzati nella gestione delle cure palliative.

MORFINA

La revisione bibliografica di Justad^[6] focalizza l'appropriatezza della somministrazione s.c. per il controllo del dolore con oppioidi *in primis* la Morfina. Nello studio trasversale di Herndon et al.^[7], il 73% degli Hospice afferma di utilizzare routinariamente l'infusione s.c., dato confermato anche dallo studio di Masman et al.^[5] effettuato in un centro di cure palliative.

Le linee guida del National Health Service (NHS) Lanarkshire^[8] indicano la Morfina come l'oppioide di prima scelta nel controllo del dolore e della dispnea nella terminalità.

La revisione sistematica di Anderson e

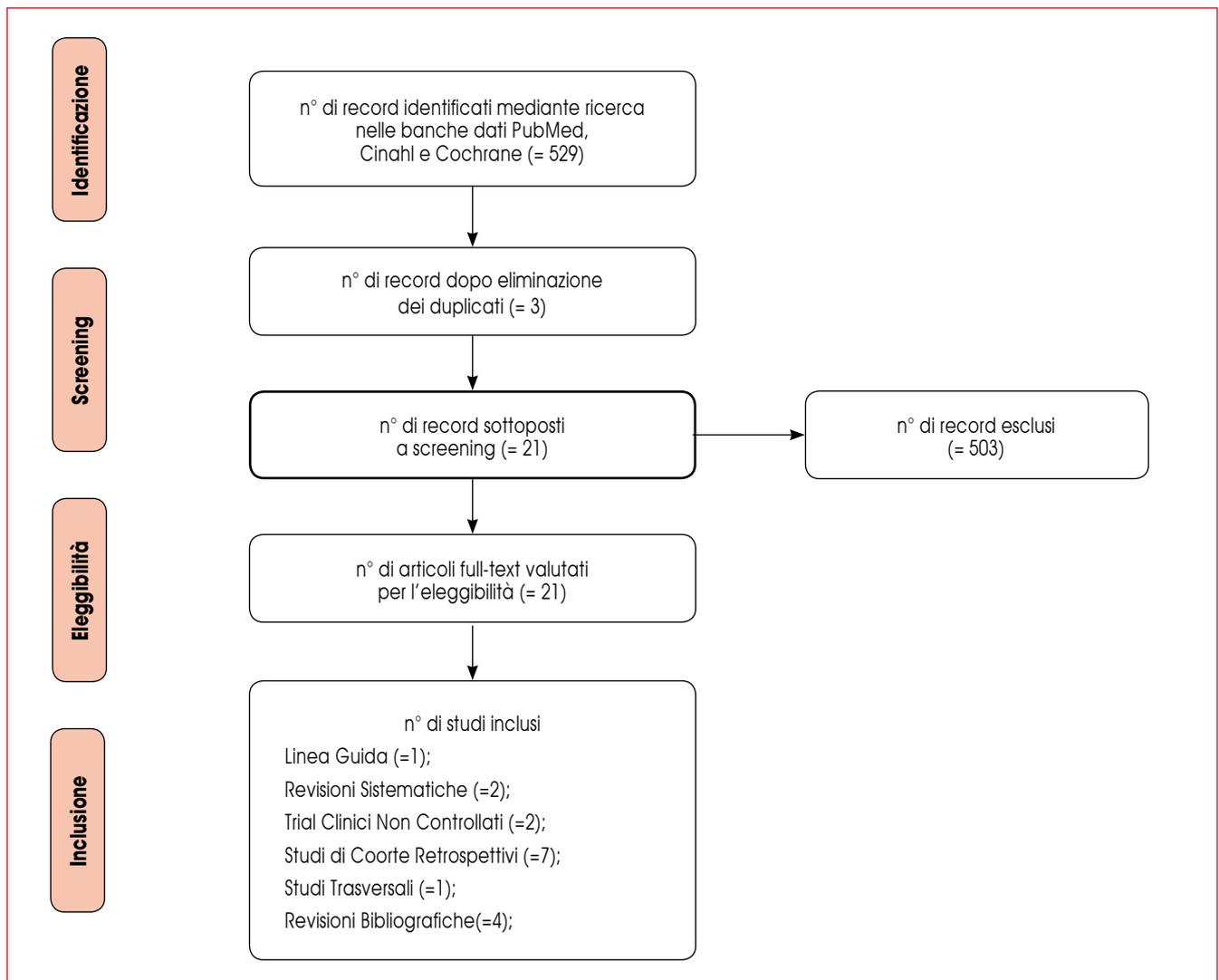
Shreve^[9] conferma, ma apre anche una finestra sul concetto della farmacocinetica. Dagli studi analizzati sembra che durante un'infusione continua la concentrazione plasmatica vari molto da un individuo ad un altro, ma ciò non si riflette sull'analgesia né comporta effetti avversi.

IDROMORFONE

Oppioide derivato dalla Morfina ma con un potere analgesico da 5 a 8 volte superiore, quindi permette di raggiungere il massimo effetto somministrando volumi minori. Sotto il profilo farmacocinetico è molto simile alla Morfina e viene assorbito rapidamente; è tra gli oppiacei più liposolubili per cui agisce più velocemente della Morfina grazie ad un assorbimento più rapido nel sistema nervoso centrale^[9].

Bratz et al.^[10] si sono soffermati sulle reazioni e complicanze della somministrazione s.c.; su 120 pazienti, l'equipe infermieristica ha notato reazioni quali rossore (0,3%), ematoma (0,1%), bruciore (5,9%) e dolore (0,7%).

Figura 1. Risultati con PRISMA FlowDiagram



METADONE

Ha dimostrato una maggiore incidenza di irritazione cutanea^[6]. Dopo la somministrazione s.c., il picco di concentrazione a livello cerebrale si ottiene dopo 1-2 ore con una buona intensità e durata dell'analgesia: essendo più liposolubile rispetto alla Morfina, viene assorbito e agisce più rapidamente. Il Metadone tende ad accumularsi, mantenendo basse concentrazioni plasmatiche che probabilmente contribuiscono ad innescare, seppur in forma lieve, una sindrome da astinenza^[9].

FENTANYL

È un oppioide circa 100 volte più potente della Morfina; è altamente lipofilo per cui attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e agisce più rapidamente della Morfina somministrata s.c.; ha anche un effetto meno costipante^[9].

La **Morfina** somministrata sottocute è indicata come il trattamento di prima scelta per il controllo del dolore e della dispnea nella terminalità.

L'efficacia è provata dai dati e dai risultati dei ricercatori.

L'**Idromorfone** ha un potere analgesico da 5 a 8 volte superiore.

Col **Metadone** maggior incidenza di irritazione cutanea e sindrome da astinenza, seppur lieve.

Il **Fentanyl** agisce più rapidamente della Morfina ed ha un effetto meno costipante.

MIDAZOLAM

È stato studiato il suo uso controllo dell'agitazione e degli stati di irrequietezza tipici nel fine vita. Nello studio di Bottomley et al.^[11] su 23 pazienti con cancro in fase avanzata, allettati e non in grado di assumere farmaci per via orale, 22 hanno raggiunto un buon controllo e sollievo dai sintomi; Bratz et al.^[10], su un campione di 120 pazienti, lo classifica come uno dei farmaci più utilizzati per il controllo di agitazione e irrequietezza. Nonostante alcune lievi reazioni locali verificatesi più spesso in terza o quarta giornata dal posizionamento dell'ago, gli autori riconoscono l'infusione s.c. in generale, e di Midazolam nello specifico, come un metodo ampiamente attuabile, sicuro, efficace e poco disagiata per il paziente.

Masman et al.^[5] documentano il cambiamento nell'uso del Midazolam: pazienti trattati pari all'11% all'ingresso, 58% al decesso.

Nelle linee guida del NHS^[6] il Midazolam è l'unico farmaco che compare nella categoria dei sedativi. È indicato, in base alla dose, come ansiolitico, miorilassante, anticonvulsivante o sedativo di prima scelta.

ALOPERIDOLO

Nelle linee guida del NHS^[6] l'Aloperidolo viene raccomandato per via s.c. per trattare la nausea, in particolare quella indotta da oppioidi. A dosaggi oltre i 30 mg è indicato per il delirium. Anche Masman et al.^[5] lo indica come prima scelta per il trattamento del delirium.

Nello studio di Bratz et al.^[10] viene citato tra i farmaci più frequentemente somministrati nel controllo della nausea e del vomito. Gli autori analizzano anche le complicanze e le reazioni: nel campione totale di 120 pazienti, il 4,2% ha accusato bruciore sul sito di inserzione dell'ago, lo 0,5% dolore, il 95,3% non ha riportato alcun problema, mancano dati per l'1,3% dei pazienti. Dall'accertamento svolto dallo staff infermieristico, è stato rilevato rossore nello 0,4%, nessuna reazione nel resto del campione. Con questi risultati, i ricercatori affermano la validità, affidabilità ed efficacia di questo metodo di somministrazione anche se sarebbero utili ulteriori studi.

Il **Midazolam** è indicato per il controllo dell'agitazione e degli stati di irrequietezza nella terminalità.

L'**Aloperidolo** viene raccomandato per trattare la nausea e, ad alti dosaggi, per il delirium.

LEVETIRACETAM

Le convulsioni e le crisi epilettiche sono frequenti in fase terminale soprattutto in pazienti con tumori cerebrali. Per il controllo di questi sintomi ci si basa più spesso sull'opinione degli esperti che su criteri standardizzati. Il Levetiracetam è un farmaco anticonvulsivante di nuova generazione la cui efficacia per via endovenosa e orale è dimostrata. Non vi sono evidenze riguardanti l'infusione del farmaco per via s.c.^[12].

Wells et al.^[12] riportano il caso di un uomo di 82 anni con cancro, metastasi cerebrali e manifestava convulsioni. Dopo che la via endovenosa ed enterale erano divenute impraticabili e non più tollerate dal paziente, era stata iniziata un'infusione continua di Levetiracetam s.c. Le convulsioni sono state controllate e l'infusione non ha creato disagio o reazioni avverse.

Il secondo case report^[13] riguarda una donna di 99 anni con epilessia di difficile controllo secondaria a demenza vascolare, in cui il Levetiracetam s.c. ha permesso il controllo delle crisi convulsive in modo ottimale.

FENOBARBITAL

È un barbiturico utilizzato come anticonvulsivante.

Nello studio di Stirling et al.^[14] sono state analizzate le cartelle cliniche dei 748 pazienti

deceduti in un Hospice in un triennio. Di questi, 60 avevano ricevuto Fenobarbital durante l'ultima settimana di vita. Le indicazioni erano: stati di agitazione fisica, distress psicologico, agitazione sia fisica che psichica, crisi epilettiche. Il farmaco è stato somministrato per via s.c. in infusione continua in 49 pazienti, nei restanti 11 per via intramuscolare. Nei pazienti trattati per stati di agitazione fisica, psichica e crisi epilettiche (57 pazienti) è stata riscontrata l'efficacia della prescrizione; non sono stati documentati gli effetti del farmaco nei pazienti in cui l'indicazione era il distress psicologico (3 pazienti).

Secondo gli autori, il Fenobarbital è efficace ed affidabile per il controllo delle crisi epilettiche e stati di agitazione ma mancano studi che esaminino la farmacocinetica per via s.c. e che ne comparino l'efficacia con quella di altri sedativi.

Hosgood et al.^[15] hanno valutato la tollerabilità e le possibili reazioni avverse allo scopo di fare chiarezza nel conflitto di opinioni tra l'ente governativo americano *Food and Drug Administration* del Dipartimento della salute, e l'*American Hospital Formulary Service*. Il primo ne approva la somministrazione s.c. nel fine vita, il secondo invece consiglia cautela a causa delle reazioni cutanee che può provocare. Sono state analizzate le cartelle mediche di 69 pazienti ai quali è stato somministrato Fenobarbital per via s.c. Per la valutazione delle reazioni cutanee è stata utilizzata una scala validata (*Adult Toxicity Table* adattata dal *National Institute of Allergy and Infectious Disease*) con grado da 1 (lieve) a 4 (grave). Dell'intero campione solo 2 pazienti hanno sviluppato una reazione di grado 1 sul sito di inserzione, risoltesi senza alcun trattamento.

Sulla base dei risultati ottenuti gli autori affermano la tollerabilità del Fenobarbital per via s.c. e lo ritengono un'opzione terapeutica valida per il controllo dei sintomi refrattari nel fine vita.

Nakayama et al.^[16] hanno indagato la correlazione tra la reazione cutanea di indurimento del sito di iniezione e la diminuzione della biodisponibilità del farmaco. Dei 18 pazienti-campione, 6 hanno sviluppato un indurimento del sito di iniezione. Sottoponendo il campione al monitoraggio della concentrazione plasmatica del farmaco, il gruppo con indurimento ha riportato una riduzione nel rapporto concentrazione/dose rispetto all'altro gruppo; questo si traduce in una diminuzione media del 40% della biodisponibilità del farmaco.

Non vi sono evidenze riguardanti l'infusione s.c. per il **Levetiracetam**; solo case report sull'efficacia per il controllo delle crisi convulsive.

Il **Fenobarbital** è efficace ed affidabile per il controllo delle crisi epilettiche e stati di agitazione ma l'evidenza scientifica è scarsa.

Mancano studi che esaminino la farmacocinetica per via s.c.

PARECOXIB

Il Parecoxib è un antinfiammatorio non steroideo (FANS) inibitore della ciclo-ossigenasi 2 (COX-2). I farmaci che inibiscono selettivamente la COX-2 comportano minori effetti gastrointestinali avversi rispetto ad altri FANS. È usato in medicina palliativa e somministrato per via s.c. anche se con scarse evidenze sulla sua efficacia e sicurezza.

Lo studio di Armstrong et al.^[17], svolto in un Hospice inglese, ha interessato 80 pazienti ai quali è stato somministrato il Parecoxib almeno una volta; in 62 casi è stato infuso per almeno 7 giorni.

Il 40% dei pazienti ha manifestato almeno un effetto avverso, tra cui reazioni locali sul sito di infusione (15), riduzione della funzionalità renale (11), dispepsia (8), ematemesi (2), melena (2), perforazione gastrointestinale (1), rash (1), prurito (1). Il dolore è stato registrato il primo e l'ultimo giorno di somministrazione; in media l'intensità del dolore è diminuita progressivamente dalla prima giornata all'ultima giornata di somministrazione. Nonostante sia rimasta invariata la quantità di oppioidi per il controllo basale, c'è stata una diminuzione significativa della somministrazione al bisogno. Secondo gli autori, visto gli effetti avversi registrati, è importante considerare i fattori di rischio di ciascun paziente, ma serve esser consapevoli che i rischi potenziali passano in secondo piano rispetto al buon controllo sintomatico.

SCOPOLAMINA

La Scopolamina Bromidrato è un antagonista non-competitivo dei recettori muscarinici dell'acetilcolina. In Italia il farmaco è stato revocato nella formulazione iniettabile. L'AIFA lo indicava per il trattamento della nausea e del vomito^[18].

Il case report di Pérez et al.^[19] riporta l'uso per via s.c. per controllare i forti tremori in un paziente oncologico terminale con malattia di Parkinson non più in grado di assumere la terapia per via orale; i tremori sono diminuiti ed è stato raggiunto un buon controllo sintomatico. Secondo gli autori, si dimostrano i potenziali benefici della Scopolamina in pazienti terminali affetti da morbo di Parkinson senza alternative terapeutiche; non ci sono tuttavia ulteriori studi similari.

FARMACI OFF LABEL

Le linee guida del NHS^[8] indica i farmaci

per le cure palliative somministrati per via s.c. off-label.

Tra gli **oppioidi** indicati per il dolore e la dispnea: Diamorfina, preferita quando c'è necessità di alte dosi di oppioidi; Afentanil, oppioide di terza scelta ma di prima scelta per l'insufficienza renale cronica avanzata.

Tra gli **antiemetici**: Ciclizina, indicato per nausea e vomito da occlusione intestinale o da patologia cerebrale; Metoclopramide, indicato per nausea e vomito da stasi gastrica o da oppioidi; Levomepromazina, indicata per nausea, delirium/agitazione terminali.

Tra gli **anticolinergici** indicati per le secrezioni sia intestinali che bronchiali: Scopolamina-N-butilbromuro; Glicopirronio bromuro; Scopolamina bromidrato.

Desametasone: indicato per occlusione intestinale, aumento della pressione intracranica, nausea e vomito intrattabili.

Ketamina: indicata per dolore complesso, da somministrare con supervisione di uno specialista.

Ketorolac: indicato per dolore osseo o da infiammazione, da somministrare con supervisione di uno specialista.

Octreotide: indicato per vomito da ostruzione intestinale.

COMBINAZIONI DI FARMACI

La maggior parte degli studi che hanno analizzato l'efficacia, la stabilità e la compatibilità tra più farmaci per somministrazioni s.c., prevedono la miscela di un oppioide con farmaci che agiscono su altri sintomi tipici del fine vita.

Lo studio di Negro et al.^[20] ha valutato la compatibilità e la stabilità di soluzioni contenenti Morfina, Aloperidolo e Scopolamina-N-Butilbromuro. Sono state testate 12 soluzioni in concentrazioni diverse, esaminando le dosi più frequentemente utilizzate in cure palliative: 20, 60 e 120 mg/die per la Morfina, 5 e 7,5 mg/die per l'Aloperidolo, 60 e 80 mg/die per la Scopolamina-N-Butilbromuro.

Le soluzioni sono state analizzate a 1, 5, 7 e 15 giorni dalla preparazione cercando variazioni nel pH o reazioni come la cristallizzazione, comparsa di colorazioni o torbidità, precipitazione, perdita di volume e produzione di gas. Dopo 15 giorni, la percentuale di Morfina era presente approssimativamente al 100% (perdita massima 1%), l'Aloperidolo al 95% (perdita massima 6%), la Scopolamina-N-Butilbromuro al 92,5% (perdita massima 7%). Non si sono verificate modificazioni significative del pH o segni di incompatibilità.

Le soluzioni sono state poi testate, per valutarne l'efficacia, in 21 pazienti per via s.c. in infusione continua, per un periodo da 1 a 5 giorni. La Morfina ha presentato completo controllo del dolore e/o dispnea fino all'ultimo giorno di vita in 19 pazienti, l'Aloperidolo ha controllato efficacemente il vomito e il deli-

rium in 20, la Scopolamina-N-Butilbromuro ha ridotto efficacemente le secrezioni intestinali ed il dolore colico nei pazienti con occlusione intestinale. L'infusione è stata ben tollerata; solo in 2 casi si è manifestato un lieve indurimento locale.

Un altro studio di Negro et al.^[21] ha analizzato la compatibilità e stabilità di soluzioni contenenti Tramadolo e Desametasone. Sono state esaminate 12 soluzioni contenenti i due farmaci in diverse concentrazioni (Tramadolo: 100-200-400 mg/die; Desametasone: 4-16-20-40 mg/die) a 1, 3 e 5 giorni. Non si sono verificate modificazioni significative e le combinazioni sono state somistrate per via s.c. a 6 pazienti con dolore da moderato a severo e vomito frequente. Il controllo del dolore è stato completo in 4 pazienti, moderato in 1, nessuno controllo in 1. 3 pazienti hanno sviluppato agitazione e irrequietezza, 3 ematoma locale risolto cambiando sito di infusione.

Il paziente che presentava frequenti episodi di vomito ha ridotto la frequenza.

Una ricerca^[22] è stata condotta per individuare le combinazioni di farmaci più utilizzate per via s.c. per le quali mancano però analisi su compatibilità e stabilità. Sono state identificate 278 combinazioni. I quattro farmaci prescritti con più frequenza sono Morfina, Midazolam, Ossicodone e Levomepromazina. Le combinazioni possono essere tra due, tre o quattro farmaci.

Dati sulla compatibilità e stabilità sono disponibili per circa un terzo delle 40 combinazioni più somistrate; mancano totalmente per le 5 combinazioni individuate dallo studio Delphi.

Esaminando il tempo di infusione, generalmente nella pratica clinica le preparazioni per via s.c. tendono ad essere limitate a 24 ore. Diverse combinazioni dei principali farmaci utilizzati, stabili per 24 ore, sono riportate nella linea guida del NHS⁴. Protrarre il tempo di infusione da 24 a 48 ore potrebbe però portare beneficio al paziente, dando maggiore indipendenza, autonomia e riducendo il numero di interventi, ed anche ai servizi di cura, ottimizzando le risorse.

L'obiettivo della revisione sistematica di Baker et al.^[23] era di cercare evidenze scientifiche sulla stabilità di soluzioni farmacologiche oltre le 24 ore. Sono stati inclusi 32 studi sperimentali riportanti compatibilità e stabilità di 32 combinazioni di farmaci. Quelli più frequentemente inclusi negli studi erano Aloperidolo, Morfina, Midazolam e Desametasone. La maggior parte delle combinazioni sono state valutate chimicamente compatibili.

Il rischio clinicamente più rilevante è quello osservato con la degradazione del Midazolam: oltre le 24 ore, il Midazolam ha riportato problemi potenziali riguardo la stabilità, dovuti all'equilibrio pH-dipendente della sua

struttura chimica. Nonostante ciò, la riduzione della concentrazione nelle 48 ore in preparazioni mantenute a temperatura ambiente non è clinicamente significativa.

Tutti gli autori ritengono che le evidenze scientifiche dimostranti la stabilità fisica, chimica e microbiologica delle soluzioni per più di 24 ore siano ancora insufficienti.

I DILUENTI

In letteratura sono molto scarse le informazioni sulla scelta del diluente adatto alle somministrazioni s.c.

L'indicazione per la diluizione con soluzione fisiologica/sodio cloruro 0,9% (NaCl 0,9%) è implicita nello studio sull'uso del Parecoxib^[17]. Il farmaco, somministrato ad 80 pazienti, in 78 era diluito con NaCl 0,9%, in 2 casi è stato diluito con acqua distillata. Questi ultimi hanno manifestato irritazione locale.

Nelle linee guida del NHS^[9] sono indicati i diluenti di scelta per alcuni farmaci: è preferito l'uso di NaCl 0,9% per il Desametasone, la Levomepromazina, l'Octreotide. Per la Ketamina ed il Ketorolac è indicata sia NaCl 0,9% che la soluzione glucosata 5%; la Ciclizina al contrario è incompatibile con NaCl 0,9% per cui dev'essere diluita con acqua distillata.

Per il resto dei farmaci, la linea guida indica in modo generale l'acqua distillata come il diluente di scelta. La stessa indicazione viene fornita per l'infusione di una soluzione contenente due o più farmaci, a meno che non siano disponibili dati sulla stabilità e compatibilità con un altro diluente.

Secondo Thomas et al.^[24] molto spesso la scelta del diluente è basata sull'esperienza clinica e sul pragmatismo piuttosto che sulle evidenze. L'acqua distillata rende le soluzioni ipotoniche, il che può portare a reazioni di irritazione. Tenendo conto dell'incompatibilità con alcuni farmaci (come la Ciclizina e, in alte concentrazioni, l'Aloperidolo e il Desametasone), gli autori concludono che è ragionevole utilizzare NaCl 0,9% come diluente di prima scelta.

Anche la revisione bibliografica di Flowers et al.^[25] conferma che la scelta del diluente non venga fatta su base scientifica e che quelli più comunemente usati sono NaCl 0,9% e l'acqua distillata. Nei casi in cui viene espressa la preferenza, si tratta solitamente dell'acqua distillata, eccetto per Ketorolac, Ondasetron, Granisetron, Ketamina, Octreotide e Levomepromazina per i quali si preferisce NaCl 0,9%. Solitamente non vengono esplicitate ulteriori informazioni sui diluenti neppure sui foglietti illustrativi dei farmaci.

In letteratura persiste una serie di contraddizioni riguardanti la scelta del diluente ma nel complesso quello più utilizzato sembra essere l'acqua distillata, se non esplicitamente controindicata.

Un ultimo contributo arriva dalla revisio-

ne bibliografica di McLeod et al.^[26]. Gli autori propongono una serie di principi da seguire, quali attenersi alla prescrizione se si indica il diluente da utilizzare, consultare il foglietto illustrativo o contattare la casa farmaceutica se non sono disponibili informazioni, assicurarsi che il farmaco sia indicato per le somministrazioni s.c., avvalersi di altre risorse (specialisti, servizi di cure palliative specializzati) se la casa farmaceutica non fornisce le informazioni necessarie, controllare che nella preparazione non ci siano segni macroscopici di incompatibilità, monitorare l'efficacia della somministrazione e monitorare il sito di infusione per rilevare segni di infiammazione.

Gli autori hanno cercato in questo modo di fornire una serie di indicazioni per standardizzare ed ottimizzare la prassi, ma riconoscono i limiti nella costruzione di una guida pratica valida e rigorosa a causa della scarsità di evidenze scientifiche attualmente disponibili.

Per il **diluente** da utilizzare, c'è scarsità di evidenze scientifiche.

La scelta è basata sull'esperienza clinica e sul pragmatismo se non ci sono chiare indicazioni da parte del produttore.

L'acqua bidistillata, benché la più utilizzata, rende le soluzioni ipotoniche e può portare a reazioni irritative.

CONCLUSIONI

Gli studi esaminati si dividono in due picchi dal punto di vista temporale, uno intorno ai primi anni del Duemila ed un altro circa quindici anni più tardi. Questa fluttuazione nelle pubblicazioni riflette probabilmente il decrescente utilizzo ed interesse per la somministrazione sottocutanea che oggi viene nuovamente utilizzata soprattutto in ambito domiciliare ed in cure palliative.

La maggior parte dei farmaci analizzati non è indicata per la somministrazione s.c., alcuni sono addirittura off-label.

Resta irrisolto il quesito su quale sia il diluente più adatto.

Negli studi analizzati la farmacocinetica è un fattore trascurato perché non ci sono sufficienti informazioni; è un'area aperta per la ricerca.

La somministrazione s.c. risulta una tecnica priva di rischi, salvo reazioni cutanee lievi e ben risolvibili che non inficiano la somministrazione. I farmaci somministrati s.c. danno buoni risultati nella pratica clinica e questo è, comunque, un elemento di valore per il benessere del paziente nel fine vita.

Benché le evidenze scientifiche siano scarse e ci si basi più sull'opinione degli esperti, si possono infondere per via s.c. molti far-

maci, anche in combinazione tra loro, che alleviano i sintomi della terminalità.

Gli studi esaminati presentano metodologia di limitato valore scientifico e basati su campioni ristretti. Sono auspicabili nuovi studi che forniscano migliori e più ampie evidenze nonché raccomandazioni per la pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

- INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR HOSPICE PALLIATIVE CARE. *Global Consensus-based palliative care definition*. Houston, TX: The International Association for Hospice and Palliative Care; 2018 [online]. Available from: <https://hospicecare.com/what-we-do/projects/consensus-based-definition-of-palliative-care/definition/> [ultimo accesso 10/05/2020]
- JUSTINO ET, KASPER M, SANTOS KDS, QUAGLIO RC, FORTUNA CM. Palliative care in primary health care: scoping review. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2020;28:e3324. Published 2020 Jul 1. doi:10.1590/1518-8345.3858.3324
- VAN MARUM RJ, DE VOGEL EM, ZYLICZ Z. *Continue subcutane infusie in de palliatieve zorg, een ondergewaardeerde methode* [Continuous subcutaneous infusion in palliative care, an undervalued method]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2002;146(47):2221-2224.
- VAN HEEST FB, MEYBOOM-DE JONG B, OTTER R. *Consultatieve palliatieve zorg bij misselijkheid en braken in de thuissituatie* [Consultative palliative care for nausea and vomiting in the home setting] [published correction appears in *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2003 Dec 27;147(52):2612] [published correction appears in *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2003 Oct 4;147(40):1992]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2003;147(27):1297-1300.
- MASMAN AD, VAN DIJK M, TIBBOEL D, BAAR FP, MATHÔT RA. Medication use during end-of-life care in a palliative care centre. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(5):767-775. doi:10.1007/s11096-015-0094-3
- JUSTAD M. Continuous subcutaneous infusion: an efficacious, cost-effective analgesia alternative at the end of life. *Home Healthc Nurse*. 2009;27(3):140-149. doi:10.1097/01.NHH.0000347677.15617.ff
- HERNDON CM, FIKE DS. Continuous subcutaneous infusion practices of United States hospices. *J Pain Symptom Manage*. 2001;22(6):1027-1034. doi:10.1016/s0885-3924(01)00365-7
- Guidelines for the Use of Subcutaneous Medication in Palliative Care*. NHS Lanarkshire. Dec 2009, Review Dec 2011.
- ANDERSON SL, SHREVE ST. Continuous subcutaneous infusion of opiates at end-of-life. *Ann Pharmacother*. 2004;38(6):1015-

1023. doi:10.1345/aph.1D395
10. BARIZ L, KLEIN C, SEIFERT A, HERGET I, OSTGATHE C, STIEL S. Subcutaneous administration of drugs in palliative care: results of a systematic observational study. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(4):540-547. doi:10.1016/j.jpainsymman.2013.10.018
 11. BOTTOMLEY DM, HANKS GW. Subcutaneous midazolam infusion in palliative care. *J Pain Symptom Manage.* 1990;5(4):259-261. doi:10.1016/0885-3924(90)90020-k
 12. WELLS GH, MASON LD, FOREMAN E, CHAMBERS J. Continuous subcutaneous levetiracetam in the management of seizures at the end of life: a case report. *Age Ageing.* 2016;45(2):321-322. doi:10.1093/ageing/afv195
 13. FURTADO I, GONÇALVES F, GONÇALVES J, NEVES J. Continuous subcutaneous levetiracetam in end-of-life care. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2017222340. Published 2018 Jan 18. doi:10.1136/bcr-2017-222340
 14. STIRLING LC, KUROWSKA A, TOOKMAN A. The use of phenobarbitone in the management of agitation and seizures at the end of life. *J Pain Symptom Manage.* 1999;17(5):363-368. doi:10.1016/s0885-3924(99)00006-8
 15. HOSGOOD JR, KIMBREL JM, McCRATE PROTUS B, GRAUER PA. Evaluation of Subcutaneous Phenobarbital Administration in Hospice Patients. *Am J Hosp Palliat Care.* 2016;33(3):209-213. doi:10.1177/1049909114555157
 16. NAKAYAMA H, ECHIZEN H, OGAWA R, AKABANE A, KATO T, ORII T. Induration at Injection or Infusion Site May Reduce Bioavailability of Parenteral Phenobarbital Administration. *Ther Drug Monit.* 2017;39(3):297-302. doi:10.1097/FTD.0000000000000391
 17. ARMSTRONG P, WILKINSON P, McCORRY NK. Use of parecoxib by continuous subcutaneous infusion for cancer pain in a hospice population. *BMJ Support Palliat Care.* 2018;8(1):25-29. doi:10.1136/bmjspcare-2017-001348
 18. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO. Banca dati farmaci Agenzia Italiana del Farmaco. Banca dati farmaci. Disponibile: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/banca-dati-farmaci/> (ultimo accesso 16/10/2019)
 19. PÉREZ LM, FARRIOLS C, PUENTE V, PLANAS J, RUIZ I. The use of subcutaneous scopolamine as a palliative treatment in Parkinson's disease. *Palliat Med.* 2011;25(1):92-93. doi:10.1177/0269216310381662
 20. NEGRO S, REYES R, AZUARA ML, SÁNCHEZ Y, BARCIA E. Morphine, haloperidol and hyoscine N-butyl bromide combined in s.c. infusion solutions: compatibility and stability. *Evaluation in terminal oncology patients.* *Int J Pharm.* 2006 Jan 13;307(2):278-84
 21. NEGRO S, MARTÍN A, AZUARA L, SÁNCHEZ Y, BARCIA E. Compatibility and stability of tramadol and dexamethasone in solution and its use in terminally ill patients. *J Palliat Med.* 2010 Mar;13(3):273-7.
 22. DICKMAN A, BICKERSTAFF M, JACKSON R, SCHNEIDER J, MASON S, ELLERSHAW J. Identification of drug combinations administered by continuous subcutaneous infusion that require analysis for compatibility and stability. *BMC Palliat Care.* 2017;16(1):22. Published 2017 Mar 23. doi:10.1186/s12904-017-0195-y
 23. BAKER J, DICKMAN A, MASON S, ELLERSHAW J. The current evidence base for the feasibility of 48-hour continuous subcutaneous infusions (CSCIs): A systematically-structured review. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194236. Published 2018 Mar 14. doi:10.1371/journal.pone.0194236
 24. THOMAS T, BARCLAY S. Continuous subcutaneous infusion in palliative care: a review of current practice. *Int J Palliat Nurs.* 2015;21(2):60-64. doi:10.12968/ijpn.2015.21.2.60
 25. FLOWERS C, McLEOD F. Diluent choice for subcutaneous infusion: a survey of the literature and Australian practice. *Int J Palliat Nurs.* 2005;11(2):54-60. doi:10.12968/ijpn.2005.11.2.17670
 26. McLEOD F, FLOWERS C. A practical guide for nurses in diluent selection for subcutaneous infusion using a syringe driver [published correction appears in *Int J Palliat Nurs.* 2007 Feb;13(2):55]. *Int J Palliat Nurs.* 2006;12(12):558-565.