

LINEE GUIDA

LINEE GUIDA SULLA SEDAZIONE PALLIATIVA NELL'ADULTO

LINEA GUIDA 2023



SIAARTI
PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 11 maggio 2023**



INDICE

4	Gruppo di lavoro nella linea guida
6	Raccomandazioni e indicazioni di buona pratica clinica
9	Abbreviazioni e acronimi
10	Presentazione della linea guida. Contesto e definizioni
15	Bibliografia
16	Introduzione e obiettivi della linea guida
17	Bibliografia
18	Finanziamenti
18	Pubblicazione e diffusione della Linea Guida
18	Aggiornamento della Linea Guida
19	Applicabilità della Linea Guida
19	Metodologia di sviluppo della Linea Guida
19	Definizione del quesito clinico e degli esiti
20	Revisione della letteratura
21	Dalle prove alle raccomandazioni
22	Revisione esterna del documento
22	Consultazione pubblica
23	Bibliografia
24	Tattamento farmacologico per la sedazione palliativa
24	Razionale
25	Risultati e sintesi degli studi
26	Schema di utilizzo dei farmaci per la sedazione palliativa
40	Raccomandazioni e Indicazioni di buona pratica
42	Bibliografia
45	Allegato 1. PICO e strategie di ricerca
55	Allegato 2. Processo di selezione degli studi
59	Allegato 3. Valutazione del rischio di bias degli studi con gruppo di confronto
60	Allegato 4. Sintesi delle caratteristiche degli studi con gruppo di confronto
64	Allegato 5. Valutazione della qualità negli studi senza gruppo di confronto
65	Allegato 6. Sintesi delle caratteristiche degli studi descrittivi
73	Allegato 7. Evidence to Decision Framework
94	Allegato 8. Tabella GRADE delle evidenze
98	Allegato 9. Analisi economica
111	Allegato 10. Commenti revisori esterni
115	Allegato 11. Consultazione pubblica
117	Allegato 12. Dichiarazioni di interesse

LINEE GUIDA SULLA SEDAZIONE PALLIATIVA NELL'ADULTO

Questo documento rappresenta la versione finale del processo che ha portato allo sviluppo delle raccomandazioni ed indicazioni di buona pratica (Good practice statements) relative al quesito clinico sui trattamenti farmacologici per la sedazione palliativa. Le raccomandazioni hanno completato il processo previsto dalle Società scientifiche proponenti e la revisione esterna indipendente. L'obiettivo è fornire indicazioni che tengano conto delle migliori evidenze disponibili sull'appropriatezza delle cure e dei percorsi clinici per il miglioramento degli esiti e della qualità dell'assistenza.



GRUPPO DI LAVORO DELLA LINEA GUIDA

Società proponenti le Linee guida Sedazione Palliativa (SP) nel paziente adulto

La presente LG è stata promossa dalla SICP (Società Italiana di Cure Palliative) e dalla SIAARTI (Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva) che nella loro attività clinica e scientifica si confrontano frequentemente con la gestione delle fasi avanzate e terminali di malattia e, quindi, con la gestione delle sofferenze refrattarie ai tradizionali trattamenti. La SICP e la SIAARTI hanno coinvolto altre società scientifiche più frequentemente interessate alla tematica attraverso la partecipazione di loro rappresentanti nel Panel di esperti:

AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica),

SIMEU (Società Italiana Medicina d'Emergenza-Urgenza),

SIMG (Società Italiana di Medicina Generale),

FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti-Società Scientifica di Medicina Interna),

ANIARTI (Associazione Nazionale Infermieri di Area Critica)

Il Comitato Tecnico Scientifico ha rilevato la necessità di coinvolgere tra i membri del Panel rappresentanti di altre professionalità, ovvero psicologi oltre che infermieri, in considerazione della peculiarità e rilevanza psico-sociale della tematica, e un rappresentante dei caregiver, sia nella fase di definizione dei quesiti che in quella di valutazione delle raccomandazioni.



Comitato Tecnico Scientifico

Italo Penco, Carlo Peruselli, Flavia Petrini
Franco Marinangeli

Panel di esperti

Chair Luciano Orsi

Co-Chair Oscar Corli

Membri del panel

Sonia Ambroset, Stefania Bastianello,
Augusto Caraceni, Fabio De Iaco,
Alessandro Guerroni, Gaetano Lanzetta,
Paolo Malacarne, Fabrizio Moggia,
Antonella Piga, Massimo Pizzuto, Luigi
Riccioni, Claudio Santini, Marco Vergano,
Furio M. Zucco

Italo Penco, Medico, Direttore Sanitario Unità di Cure Palliative Fondazione Sanità e Ricerca, Roma. Presidente SICP 2016-2020

Carlo Peruselli, Medico anestesista palliativista; Formatore. Presidente SICP 2013-2016

Flavia Petrini, Medico anestesista rianimatore, Professore Ordinario F.R. Università G. d'Annunzio Chieti-Pescara. Presidente SIAARTI 2019-2021

Franco Marinangeli, Medico anestesista rianimatore, Direttore UOC Anestesia, Rianimazione, Terapia del Dolore e Cure Palliative, Responsabile Rete Aziendale Cure Palliative e Terapia del Dolore ASL 01 Abruzzo, Professore ordinario Anestesia e rianimazione Università dell'Aquila. SIAARTI

Luciano Orsi, Medico anestesista palliativista. Direttore Scientifico della Rivista Italiana di Cure Palliative, Formatore. SICP

Oscar Corli, Medico anestesista palliativista, Direttore Unità di ricerca Dolore e Cure Palliative, Laboratorio di Metodologia per la ricerca clinica, Dipartimento di Oncologia, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano. Presidente SICP 1994-1997

Sonia Ambroset, Psicologa, formatrice. SICP

Stefania Bastianello, Caregiver, Direttore Tecnico AISLA, formatrice. Presidente FCP 2018-2022

Augusto Caraceni, Medico neurologo palliativista. Direttore Struttura Complessa di Cure Palliative, Terapia del Dolore e Riabilitazione, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. Professore Associato Università Statale di Milano. SICP

Segreteria Scientifica

Francesca Bordin, Paolo Cotogni

Gruppi di scrittura

Luciano Orsi (SICP), Paolo Malacarne (SIAARTI), Francesca Bordin (SICP), Marco Vergano (SIAARTI), Furio Zucco (SICP), Luigi Riccioni (SIAARTI), Sonia Ambroset (SICP), Paolo Cotogni (SIAARTI), Massimo Pizzuto (SICP), Fabrizio Moggia (ANIARTI)

Revisori esterni

Raffaella Bertè, Marco Cascella, Arturo Cuomo, Claudia Gamondi, Vittorio Andrea Guardamagna, Simone Veronese

Gruppo Metodologico

Laura Amato, Simona Vecchi, Fabio Cruciani, Zuzana Mitrova, Rosella Saulle

Esperto di Analisi Economica

Michele Basile

Fabio De Iaco, Medico Emergenza Urgenza, Direttore PS e Medicina d'urgenza, Presidente Nazionale SIMEU 2021-2023. SIMEU

Alessandro Guerroni, Medico di medicina generale. ATS Insubria. Sesto Calende. SICP/SIMG

Gaetano Lanzetta, Medico oncologo, Direttore Dipartimento di Oncologia e Cure Palliative, Responsabile Oncologia Medica Casa di Cura I.N.I. Grottaferrata. AIOM

Paolo Malacarne, Medico anestesista rianimatore. Direttore della VI U.O. di Anestesia, Rianimazione e P. S.. Ospedale di S. Chiara, Pisa. SIAARTI

Fabrizio Moggia, Infermiere, AUSL Bologna. Presidente ANIARTI 2017-2019

Massimo Pizzuto, Medico infettivologo e palliativista. Dirigente UO Cure Palliative e Terapia del Dolore Ospedale Bassini - ASST Nord Milano. SICP

Luigi Riccioni, Medico anestesista rianimatore. Centro di Rianimazione 4, Az. Osp. San Camillo-Forlanini. Roma. Responsabile Comitato Etico SIAARTI 2019-2021

Marco Vergano, Medico anestesista rianimatore, terapia intensiva. ASL Città di Torino. Coordinatore Gruppo di Studio Bioetica SIAARTI 2019-2021

Claudio Santini, Medico internista, Direttore Uoc Medicina Interna, Ospedale G.B. Grassi, ostia (Roma). Presidente FADOI Lazio 2017-2019.

Furio M. Zucco, Medico anestesista rianimatore, palliativista. Formatore. Presidente Associazione Presenza Amica Onlus. Presidente Associazione Science and Therapy. Presidente SICP 2004-2007

Francesca Bordin, SICP - medico oncologo palliativista, Responsabile Unità di Cure Palliative - Hospice Istituto Neurotraumatologico Italiano, Divisione Grottaferrata

Paolo Cotogni, SIAARTI - medico anestesista rianimatore, palliativista, Responsabile Struttura Semplice "Acute Palliative Care", AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Molinette, Torino. Membro Comitato Etico SIAARTI

Laura Amato, Direttore UOSD Documentazione scientifica del Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario regionale Lazio - ASL Roma 1

Simona Vecchi, Dirigente Dipartimento di Epidemiologia, Servizio Sanitario regionale Lazio - ASL Roma 1

Zuzana Mitrova, Dipartimento di Epidemiologia, S.S.R. Lazio - ASL Roma 1

Rosella Saulle, Dirigente Dipartimento di Epidemiologia, S.S.R. Lazio - ASL Roma 1

Fabio Cruciani, Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R. Lazio-ASL Roma 1

Michele Basile, Ricercatore ALTEMS- UNIVERSITÀ CATTOLICA del Sacro Cuore- Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari

Raffaella Bertè, Medico palliativista, Responsabile Rete cure palliative Azienda Usl di Piacenza. SICP

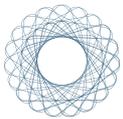
Marco Cascella, Medico anestesista rianimatore, Istituto Nazionale Tumori "Fondazione Pascale". Dirigente Medico SC Anestesia e Rianimazione SIAARTI

Arturo Cuomo, Medico anestesista rianimatore, Istituto Nazionale Tumori "Fondazione Pascale". Direttore del Dipartimento di "Supporto ai Percorsi Oncologici Attività Clinica ed Area Critica". SIAARTI

Claudia Gamondi, Medico palliativista, Responsabile Clinica di cure palliative dell'Istituto oncologico della Svizzera Italiana, Università della Svizzera Italiana. SICP

Vittorio Andrea Guardamagna, Medico anestesista rianimatore, Istituto Europeo di Oncologia IEO. Direttore Divisione Cure Palliative e Terapia del Dolore. SIAARTI

Simone Veronese, Medico palliativista. Responsabile Ricerca clinica Fondazione FARO, Torino. SICP



RACCOMANDAZIONI

1

Raccomandazione

Si suggerisce di scegliere il farmaco ad azione sedativa più indicato per lo specifico setting di impiego tenendo presente la normativa vigente, le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche del sedativo, le vie di somministrazione disponibili, la tipologia di SP e l'esperienza dell'équipe.

Forza della raccomandazione: Condizionata, a favore dell'intervento

Certezza delle prove: molto bassa

2

Raccomandazione per la ricerca

Si raccomanda la conduzione di studi multicentrici, prospettici, che prevedano una definizione omogenea di Sedazione Palliativa e l'uso di strumenti validati per la valutazione dei sintomi refrattari e del livello di sedazione/coscienza e del grado di controllo della sofferenza. Studi futuri dovrebbero prevedere, ove eticamente lecito, un gruppo di controllo con caratteristiche individuali simili al gruppo di malati trattato con SP tranne l'intervento/trattamento in studio (per esempio confronto fra farmaci diversi). Dovrebbero essere inoltre condotti studi su sottogruppi di popolazione (pazienti non oncologici o con patologie multiple, sintomi refrattari rari, sospensione di trattamenti di sostegno vitale).

INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA

3A-1

La via di somministrazione del farmaco o dell'associazione di farmaci ad azione sedativa dovrebbe essere scelta in base alla rapidità con la quale si ritiene necessario raggiungere il livello di sedazione adeguato al controllo della sofferenza ed anche in relazione alle variabili di contesto nel quale essa viene attuata (vedi Box 1).

3A-2

Per ciascun farmaco dovrebbe essere utilizzato un dosaggio iniziale seguendo le indicazioni dei valori desunti dalla letteratura selezionata, tenendo conto che tali valori non sono da considerare come un range minimo-massimo e che i dosaggi devono essere individualizzati (vedi tabelle 1-11 e Box 1)

3A-3

Il medico curante e/o l'équipe, nel caso di prescrizione contemporanea di 2 o più farmaci per la SP, dovrebbe valutare attentamente la possibilità di utilizzare una o più vie di somministrazione (ad es. sottocutanea e/o endovenosa) in relazione soprattutto alla compatibilità chimica dei farmaci utilizzati (ad es. se in un'unica miscela), ai differenti dosaggi da somministrare nel tempo (ad es. in relazione alla loro differente velocità), al maggior comfort per il malato, alla semplicità esecutiva e alle variabili di contesto (vedi Box 1)

3A-4

Il medico curante e/o l'équipe dovrebbe valutare i livelli, rispettivamente, di controllo della sofferenza e di profondità della sedazione, tramite l'esame clinico e l'eventuale utilizzo di scale disponibili o, nel caso ritenuto indicato, attraverso strumentazioni di monitoraggio non invasive.

3A-5

Si ritiene essenziale utilizzare preferenzialmente farmaci dei quali si conoscono in modo approfondito l'efficacia, gli effetti collaterali, la tossicità, le controindicazioni e le possibili associazioni farmacologiche. Si suggerisce di utilizzare il midazolam quale farmaco di prima scelta.

3A-6

È importante proseguire il trattamento con farmaci neurolettici in associazione ai sedativi quando siano utilizzati per il controllo dei sintomi dovuti a delirium o sindromi analoghe.

3A-7

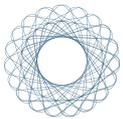
L'oppiaceo non va utilizzato a scopo sedativo; tuttavia durante una SP, al fine di ottenere un adeguato controllo dei sintomi (ad es. dolore, dispnea), è necessario iniziare una terapia con oppiacei, o mantenerla qualora già in atto, eventualmente con modifiche nel dosaggio e nelle vie di somministrazione. Tra gli oppiacei si ritiene importante utilizzare la morfina quale farmaco di prima scelta. Il medico curante può comunque decidere di utilizzare un oppiaceo differente dalla morfina in base a sue specifiche valutazioni del quadro clinico e del setting operativo, in particolare se la SP viene attuata in ambito intensivistico, in Pronto Soccorso-Osservazione Breve Intensiva (OBI) o in caso di interventi in Emergenza/Urgenza extraospedaliera può essere utilizzato quale primo oppiaceo un farmaco differente dalla morfina.

3A-8

Si indica l'utilizzo di farmaci (sedativi e analgesici) ai dosaggi adeguati a ottenere il controllo delle sofferenze (valutato tramite l'esame clinico e l'eventuale uso di scale disponibili), incrementandoli anche oltre i valori medi riportati nella letteratura poiché nella SP non esistono dosaggi massimali non superabili.

3A-9

Nella scelta del dosaggio iniziale per ciascun farmaco si dovrebbero valutare innanzitutto le variabili cliniche del malato (ad es. livello di sofferenza; caratteristiche antropometriche e fisiopatologiche, pregresso utilizzo di farmaci sedativi); il dosaggio va poi progressivamente rimodulato al fine di raggiungere e mantenere un livello di sedazione ritenuto adeguato al controllo della sofferenza (valutato tramite l'esame clinico e l'eventuale uso di scale disponibili). La velocità di incremento del dosaggio dipende da vari fattori quali ad es. la gravità del quadro clinico, la risposta individuale ai farmaci, la via di somministrazione disponibile.



3A-10

Si ritiene essenziale sostituire il farmaco sedativo di prima scelta o aggiungere un secondo farmaco sedativo (ad es. un neurolettico con proprietà sedative) nel caso in cui il primo farmaco sedativo non risulti efficace. In caso di difficile controllo farmacologico della sofferenza (evidenziato dalla persistenza della sofferenza verificata con l'esame clinico e l'eventuale uso delle scale di monitoraggio disponibili) è consigliata, ove possibile, una consulenza palliativa.

3A-11

Nella scelta delle modalità di somministrazione dei farmaci, il medico curante dovrebbe tener conto delle variabili principali (vedi Box 1) e dare le relative indicazioni all'équipe assistenziale, tramite registrazione formale nel diario clinico o in altra documentazione sanitaria.

3A-12

Il medico curante dovrebbe specificare nella cartella clinica o in altra documentazione sanitaria le indicazioni riferibili a prescrizioni anticipate e terapie condizionate, in particolare con riferimento alla somministrazione di dosi integrative di farmaci rispetto al trattamento di base*, oppure all'incremento del dosaggio nei casi in cui il controllo della sofferenza non sia ottimale.

*ad es. le dosi "di salvataggio"/"rescue" – PRN "Pro Re Nata- c.d. "al bisogno"

3A-13

Nel caso in cui il medico curante non fosse presente al letto del malato, la SP dovrebbe essere eseguita sempre sotto indicazione e controllo medico, anche se a distanza (ad esempio tramite contatto telefonico o device audio-video) con successiva validazione sottoscritta dal medico delle indicazioni farmacologiche in cartella clinica o altra documentazione sanitaria.

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

AGREE II: Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe
AISLA: Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica
AIOM: Associazione Italiana di Oncologia Medica
ANIARTI: Associazione Nazionale Infermieri di Area Critica
BPS: Behavioral Pain Scale
CP: Cure Palliative
CAM-ICU: Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit
cDCD: Controlled donation after circulatory death
CNEC: Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle cure
CTS: Comitato Tecnico Scientifico
DAT: Disposizioni Anticipate di Trattamento
D.E.U.: Dipartimento di Emergenza Urgenza
EAPC: European Association for Palliative Care
EtD: Evidence to Decision framework
EV: endovena
FADOI: Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti
FCP: Federazione Cure Palliative
GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
LG: Linee Guida
ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist
IES-R: Impact of Event Scale-Revised
ICG: Inventory of Complicated Grief
IM: intramuscolo
ISS: Istituto Superiore di Sanità
MMG: Medico di Medicina Generale
OBI: Osservazione Breve Intensiva
PCC: Pianificazione Condivisa delle Cure
PDTA: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PICO: Patient Intervention Comparison Outcome (Paziente, Intervento, Confronto, Esito)
PRN: Pro Re Nata
PST: Palliative Sedation Therapy
QC: Quesito Clinico
RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale
RSA/RSD: Residenza sanitaria assistenziale/Residenza sanitaria disabili
SC: sottocute
SD: sintomo difficile
SIAARTI: Società Italiana Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva
SICP: Società Italiana di Cure Palliative
SIMEU: Società Italiana della medicina di emergenza-urgenza
SLA: Sclerosi Laterale Amiotrofica
SIMG: Società Italiana di Medicina Generale
SNLG-ISS: Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità
SP: Sedazione Palliativa
SR: sintomo refrattario
TI: Terapia intensiva

Nota

ÉQUIPE: nel testo, ad eccezione di quando si fa riferimento a LG e ad altri documenti della letteratura internazionale, il termine équipe deve intendersi come comprensivo anche della microéquipe, intesa come insieme dei professionisti presenti nella contingenza operativa in cui viene decisa ed attuata la SP.



PRESENTAZIONE DELLA LINEA GUIDA

Nelle fasi avanzate e terminali di malattia, sia oncologica che cronico-degenerativa, ma anche nelle fasi terminali di patologie acute di vario tipo (politraumatismi, malattie infettive anche epidemiche, ecc.) compaiono sintomi e condizioni cliniche che infliggono gravi sofferenze al malato e che vanno trattate con le cure palliative.

Una parte di questi sintomi e condizioni cliniche diventano però refrattari ai consueti trattamenti (farmacologici e non farmacologici) di tipo palliativo, rendendo necessaria l'attivazione della Sedazione Palliativa (SP) che riduce o abolisce la percezione della sofferenza psico-fisica tramite la riduzione o soppressione della vigilanza (coscienza).

Analogamente, nella sospensione dei trattamenti di sostegno vitale compaiono sofferenze che non possono essere prevenute e trattate se non tramite la SP.

Agendo sulla vigilanza (coscienza) e su malati in condizioni di fragilità psico-fisica per fase avanzata o terminale di malattia, la SP risulta una procedura terapeutica delicata che esige di essere condotta in modo corretto rispettando i requisiti clinico-organizzativi e gli specifici aspetti etico-deontologici e giuridici.

A causa della molteplicità delle definizioni di SP esistenti in letteratura e della variabilità delle prassi cliniche nei vari setting di cura (domiciliari e di ricovero ospedaliero o residenziale territoriale) la valutazione della frequenza con cui viene attuata la SP è difficoltosa e controversa. In letteratura sono citati frequenze variabili (18% in uno studio italiano¹, range compreso tra 2-52% in Canada²; 10-18% dei decessi in Europa, 10% dei decessi negli USA⁴, 7-18% dei decessi in cure palliative⁵) che risentono anche della sensibilità culturale dei curanti e del grado di diffusione delle cure palliative. Poiché la disponibilità di cure palliative in Italia non è ancora in grado di coprire i bisogni di tutti i malati in fase avanzata e terminale di malattia e la sensibilizzazione dei sanitari al controllo delle sofferenze è ancora insufficiente per un deficit di formazione, ne risulta che la SP è una procedura insufficientemente conosciuta e attuata in tutti i setting di cura. Pertanto, occorre che essa sia conosciuta e praticata con maggior frequenza oltre che essere attuata correttamente laddove ancora non lo è appieno.

Di qui l'importanza di disporre di una linea guida nazionale che indirizzi i protocolli attuativi della SP delle équipe curanti in tutti i setting di cura, al fine di rispondere in modo efficace ai bisogni delle persone malate attuando un controllo delle sofferenze refrattarie di fine vita al fine di migliorare la qualità di vita residua e di morte del malato oltre che la qualità dei vissuti dei familiari, di facilitare la loro elaborazione del lutto e di ridurre il distress morale dei professionisti sanitari che si confrontano con le sofferenze delle persone da loro assistite.

CONTESTO E DEFINIZIONI

DEFINIZIONE DI SEDAZIONE PALLIATIVA

La Sedazione Palliativa (SP) è una procedura terapeutica mirata a controllare sofferenze causate da sintomi refrattari che insorgono nella fase avanzata o terminale di malattia o dalla sospensione di trattamenti di sostegno vitale. Secondo l'European Association for Palliative Care (EAPC)⁶ la SP va considerata come un'importante e necessaria terapia da attuare in malati selezionati e affetti da sofferenze refrattarie con le corrette indicazioni e modalità, risultando essere una pratica terapeutica eticamente e clinicamente giustificata. Il framework EAPC elenca fra le indicazioni alla SP anche la sospensione dei trattamenti di sostegno vitale, rimandando a specifiche LG ad hoc. Anche secondo la National Hospice and Palliative Care Organization (NHPCO)⁷ la SP è un importante trattamento incluso nello spettro delle terapie palliative che pertanto rappresenta un'importante opzione terapeutica che i sanitari, i malati e i familiari devono tenere in considerazione. In letteratura sono presenti numerose denominazioni di sedazione farmacologica di tipo palliativo (Sedazione, Sedazione Terminale, Sedazione Controllata, Sedazione Totale, Palliative Sedation Therapy, Sedazione alla fine della vita, Sedazione per il distress intrattabile nella morte imminente, ecc.) e molteplici definizioni di SP^{8,9}. Pur persistendo tale variabilità di definizioni, si registra un diffondersi del termine "Sedazione Palliativa" ed un abbandono del termine "Sedazione terminale" motivato dal fatto che quest'ultima denominazione può risultare come poco chiara, ambigua e generare confusione con le procedure di morte medicalmente assistita da cui la SP differisce radicalmente. Non esistendo un consenso internazionale sulla definizione di SP, varie società scientifiche e istituzioni hanno formulato una molteplicità di definizioni che differiscono in diverso grado fra di loro rendendo l'interpretazione della letteratura di merito non sempre agevole e causando una difformità nell'applicazione clinica di questo trattamento terapeutico.

La revisione sistematica di Abarshi et al., che ha valutato la qualità di 13 LG internazionali e le ha messe a confronto con il Framework EAPC, pur identificando molte variazioni anche terminologiche, ha rilevato come tutte le LG definissero la SP in modo analogo.¹⁰

Tuttavia una più recente revisione sistematica relativa proprio alle definizioni di SP presenti nelle LG ha riportato, con una analisi delle categorie concettuali, delle difficoltà nell'identificazione esatta della definizione all'interno di molte linee guida, ed ha sottolineato come questo possa avere conseguenze sia sul piano della ricerca empirica che su quello dell'argomentare etico: ad esempio, in apparente contraddizione con Abarshj et al., rileva che l'unico contenuto comune a tutte le definizioni è la "riduzione della coscienza" (o similare).¹¹

Ancora recentemente, una revisione sistematica di studi prospettici sulla SP effettuata da Arantzamendi et al, evidenzia un utilizzo di termini diversi riferiti alla procedura di sedazione utilizzata nella pratica clinica, che tuttora ostacola il confronto dei risultati.⁵

Di qui l'importanza di definire con la massima accuratezza possibile una definizione operativa di SP che contenga gli elementi fondamentali e caratterizzanti di tale pratica terapeutica al fine di permetterne una implementazione corretta sul piano clinico, organizzativo ed etico-deontologico oltre che giuridico.

La SP non va considerata una procedura eccezionale o straordinaria poiché è parte integrante della medicina palliativa e praticata con una frequenza significativa (mediamente nel 10-25% dei malati) in vari setting di cura (domiciliari o di ricovero). Di seguito sono riportate diverse definizioni selezionate dalle linee guida.

1. **La Sedazione Palliativa per sintomo refrattario**

- La Palliative Sedation Therapy (PST) è l'uso di specifici sedativi per alleviare sofferenze intollerabili [provocate] da sintomi refrattari attraverso la riduzione della coscienza del paziente⁸
- La SP è l'intenzionale riduzione del livello di coscienza del paziente nelle fasi finali di vita¹².
- La "Therapeutic (or palliative) sedation" nel contesto della medicina palliativa è l'uso monitorato di farmaci con l'intento di indurre uno stato di ridotta o assente coscienza al fine di alleviare il carico di altrimenti intollerabili sofferenze per i malati in fase terminale in un modo che sia eticamente accettabile per il malato, i familiari e i sanitari¹³.

La Sedazione Palliativa è quindi una procedura terapeutica mirata alla riduzione o abolizione intenzionale della vigilanza (coscienza) con mezzi farmacologici, allo scopo di ridurre o abolire secondo la necessità, la percezione della sofferenza provocata da uno o più sintomi refrattari e giudicata intollerabile dalla persona in fase avanzata o terminale di malattia. La somministrazione dei farmaci, in primis i sedativi, deve essere proporzionale all'entità delle sofferenze e monitorata nella sua attuazione⁸.

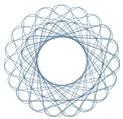
Il concetto di proporzionalità è quindi implicito nella definizione, ed è un aspetto fondamentale poiché l'obiettivo della SP è il sollievo dal sintomo e dalla sofferenza, e non la cessazione della vita.⁵

Il sintomo refrattario

- I sintomi refrattari sono sintomi per i quali tutti i trattamenti possibili hanno fallito o si valuta che non ci sono metodi di palliazione entro un tempo e un rapporto rischio-beneficio che il malato può tollerare^{6,8}.
- Un sintomo è o diventa refrattario allorché nessuna delle convenzionali modalità di trattamento è efficace o adeguata nei tempi e/o se tali modalità di trattamento sono accompagnate da inaccettabili effetti collaterali¹².
- I sintomi refrattari (anche "intrattabili", "insopportabili") sono sintomi fisici o psicologici per i quali tutti i trattamenti possibili hanno fallito o si stabilisce che non vi sono metodiche palliative disponibili entro un tempo ed un rapporto rischio-beneficio che il malato può tollerare⁹.

In sintesi, un sintomo è o diviene refrattario quando non può essere controllato, in modo adeguato e/o in un periodo accettabile e/o con un rapporto oneri-rischi/benefici accettabile per il malato, dagli usuali e appropriati trattamenti o azioni di supporto capaci di assicurare un sollievo dalla sofferenza senza compromettere lo stato di vigilanza (coscienza). Il sintomo diventa quindi refrattario quando il malato o il suo rappresentante legale rifiutano trattamenti o azioni di supporto proposti o quando questi si rivelano inefficaci nel controllo della sofferenza. I trattamenti possono essere sia farmacologici che non farmacologici; le azioni di supporto possono essere di tipo psicologico, sociale, spirituale.

La LG Fraser Health 2011⁹ sottolinea che il **sintomo refrattario** differisce dal **sintomo difficile** che, invece, può ancora rispondere a trattamenti o azioni di supporto convenzionali capaci di assicurare un adeguato sollievo dalla sofferenza in un periodo di tempo accettabile e con rapporto oneri-rischi/benefici accettabile per il malato senza compromettere lo stato di vigilanza (coscienza).



La valutazione della refrattarietà richiede competenze palliative che, ove non disponibili, possono essere acquisite richiedendo una consulenza specialistica palliativa.⁸

La SP per sintomi refrattari viene generalmente effettuata nella fase di morte imminente (imminent death) in cui la morte del malato è prevista in un lasso di tempo di ore o giorni (last hours-last days) che in letteratura viene solitamente riferito agli ultimi 15 giorni di prognosi stimata^{8,9}.

Il suddetto fattore temporale (“morte imminente”) non è pertinente per la SP praticata in occasione della sospensione di trattamenti di sostegno vitale.

Una LG canadese¹³ definisce la SP come una procedura terapeutica di ultima linea (last resort measure or therapy) poiché va utilizzata quando la sofferenza è giudicata intollerabile dal malato a causa della refrattarietà di uno o più sintomi o della sospensione di trattamenti di sostegno vitale.

2. **La Sedazione Palliativa in caso di sospensione di trattamenti di sostegno vitale**

La maggior parte delle considerazioni precedentemente esposte per la SP in caso di sintomi refrattari valgono anche per la SP da attuare nella sospensione dei trattamenti di sostegno vitale.

Pertanto la definizione di SP per sospensione dei trattamenti di sostegno vitale risulta:

La Sedazione palliativa (SP) è una procedura terapeutica mirata alla riduzione o abolizione intenzionale della vigilanza (coscienza) con mezzi farmacologici, allo scopo di ridurre o abolire secondo la necessità, la percezione della sofferenza provocata inevitabilmente dalla sospensione di trattamenti di sostegno vitale e giudicata intollerabile dalla persona malata. Anche in questa indicazione di SP la somministrazione dei farmaci, in primis i sedativi, deve essere proporzionale all'entità delle sofferenze e monitorata nella sua attuazione. In particolare, nella SP per sospensione di trattamenti di sostegno vitale la somministrazione di farmaci deve precedere l'insorgenza di sofferenze causate dalla sospensione dei suddetti trattamenti. La sospensione dei trattamenti di sostegno vitale è un evento comune nei reparti di TI e in altri ambienti di cura ove le funzioni vitali sono vicariate da mezzi tecnologici¹⁴. Tale evento è solitamente pianificato; questo rende possibile un tempestivo avvio della SP durante il processo di limitazione terapeutica mirato a prevenire l'insorgenza delle prevedibili sofferenze che invariabilmente accompagnano la sospensione di questi trattamenti.^{15,16} L'intollerabilità della sofferenza è normalmente decretata/determinata dal malato mentalmente capace. Ne consegue che, in caso di malato mentalmente capace, l'intollerabilità della sofferenza non può essere determinata in primis dai curanti, dal caregiver, dai familiari o dal rappresentante legale.

In caso di malato privo della capacità mentale la valutazione dell'intollerabilità della sofferenza è invece compito dei curanti in collaborazione con il rappresentante legale, il caregiver o le persone care.^{8,13}

Al fine di rendere il più possibile omogenea l'attuazione della SP il Panel fa proprie le seguenti definizioni:

- La Sedazione Palliativa **per sintomi refrattari** è una procedura terapeutica mirata alla riduzione o abolizione intenzionale della vigilanza/coscienza con mezzi farmacologici, allo scopo di ridurre o abolire, secondo la necessità, la percezione di una sofferenza intollerabile dichiarata dal malato o valutata dai curanti e provocata da uno o più sintomi refrattari in fase avanzata o terminale di malattia.
- La Sedazione Palliativa **per sospensione di trattamenti di sostegno vitale** è una procedura terapeutica mirata, secondo la necessità, alla riduzione o abolizione intenzionale della vigilanza/coscienza con mezzi farmacologici, allo scopo di eliminare la percezione della sofferenza provocata dalla sospensione di trattamenti di sostegno vitale.
- Un **sintomo** è definito **refrattario** quando non può essere controllato, in modo adeguato e/o in un periodo di tempo accettabile e/o con un rapporto oneri-rischi/benefici sostenibile per il malato, dagli usuali e appropriati trattamenti o azioni di supporto capaci di assicurare un sollievo dalla sofferenza senza compromettere lo stato di vigilanza/coscienza.

TIPOLOGIE DI SEDAIONE PALLIATIVA

È molto importante chiarire le tipologie di SP perché in letteratura è riportata un'ampia varietà di classificazioni tassonomiche, che rendono difficoltosa l'analisi della letteratura e possono determinare disomogeneità nella applicazione clinica delle varie forme di SP. Tre documenti presentati come "framework" per la stesura di LG riportano varie tipologie di SP; il framework prodotto dall'EAPC⁶ cita la SP profonda continua, la SP temporanea (transient) o di sollievo (respites), SP intermittente, oltre che la SP superficiale (light), di media profondità (mild) e profonda (deep). Nello specifico la SP profonda viene indicata quando la SP di media profondità è inefficace, mentre la SP continua profonda viene indicata come prima forma di sedazione da attuare se la sofferenza è intensa e refrattaria, se la morte è imminente (prevedibile in un arco temporale di ore o giorni) o se scaturisce da un esplicito desiderio del malato o, infine, se in una situazione di emergenza-urgenza (catastrophic event) quale un'emorragia massiva o un'asfissia. Il framework prodotto dalla Canadian Society of Palliative Care Physicians Taskforce¹⁶ focalizzato sulla SP continua raccomanda una titolazione progressiva in base al grado di controllo della sofferenza poiché si sottolinea che l'obiettivo fondamentale della SP è il sollievo dalla sofferenza e non la riduzione o l'abolizione della coscienza. Il framework prodotto da National Hospice and Palliative Care Organization statunitense⁷ mette in particolare evidenza la proporzionalità della somministrazione dei sedativi, prescrivendo che la sedazione sia titolata sul minimo livello di depressione della coscienza necessario per rendere i sintomi tollerabili. Inoltre tale documento differenzia nettamente la generica SP dalla SP di sollievo (respites) specificando che quest'ultima, a differenza della SP continua, prevede una durata limitata con una riduzione programmata della somministrazione di sedativi mirata ad ottenere il risveglio del malato per verificare il carico di sofferenze e decidere se la sedazione va proseguita.

L'autorevole documento del Comitato Nazionale per la Bioetica¹⁷ è centrato sulla SP profonda continua nell'imminenza della morte ma cita le varie modalità della SP distinguendola in: moderata/superficiale e profonda rispetto al grado di depressione della coscienza/vigilanza; temporanea (attuata per un periodo limitato), intermittente (se somministrata in alternanza, in base all'evolversi delle circostanze) e continua (se protratta fino alla morte del paziente). Il documento precisa che le suddette modalità di SP si effettuano in un paziente che si trova nella condizione di malattia inguaribile, in stato avanzato e che il dosaggio farmacologico deve essere adeguato, proporzionato e monitorato.

Di seguito sono riportate diverse tipologie identificate e selezionate dalle linee guida.

La LG CHPCO 2018¹³ **definisce la SP temporanea o di sollievo** (respites) l'uso temporaneo della sedazione quando i sintomi sono reversibili mentre secondo la LG KNMG 2009¹² la SP temporanea è indicata quando è opportuno rivalutare l'indicazione alla sedazione. La somministrazione temporanea di sedativi ha lo scopo di controllare temporaneamente la sofferenza e prevede il risveglio del malato.¹²

Diverse LG definiscono la SP intermittente^{8,9,12,13,18-21}, definita anche "transitoria", breve o notturna. Con questa tipologia di sedazione si intende che il farmaco sedativo sia somministrato in modo intermittente, consentendo alla persona di avere dei periodi in cui non è sedata⁸ o per valutare se il sintomo è permanentemente refrattario¹².

In cinque LG^{9,13,18,21,22} alla tipologia "intermittente" è associato il concetto di "**sedazione di sollievo**". In questo caso, lo scopo della somministrazione del sedativo è di ridurre il disagio della persona e permetterle di recuperare, se possibile, da questa complicazione e/o per verificare se il sintomo rimane. Alcuni autori attribuiscono un ruolo importante alla "sedazione intermittente" che dovrebbe essere la prima tipologia di SP da attuare o sostengono che la SP continua profonda dovrebbe essere attuata in caso di fallimento di quella "intermittente".⁸

La SP continua viene definita come la sospensione della coscienza attuata fino al decesso della persona^{9,12,20,21} ed è pertanto diversa dalla tipologia "intermittente" o "temporanea" perché la SP continua non prevede la sospensione della SP.⁸

La descrizione del livello di profondità della sedazione è affrontata con vari approcci. Un primo approccio è quello di distinguere tre livelli di sedazione:

- Lieve^{8,18,19,21} o superficiale^{12,23}; nel malato si induce una riduzione della vigilanza/coscienza (sonnolenza) ma è risvegliabile.⁸

Una forma di sedazione lieve è la "sedazione **cosciente**" in cui viene fornito un adeguato sollievo della sofferenza mantenendo la capacità del malato di rispondere agli stimoli verbali e una parziale interazione.¹⁸

- Intermedia^{8,21}; nel malato si induce una riduzione della vigilanza/coscienza (dorme) ma può essere risvegliato.⁸
- Profonda^{8,19,20,21} o "coma"³; nel malato si induce un'abolizione della vigilanza/coscienza e non è risvegliabile.⁸

Un secondo approccio fa riferimento al concetto di proporzionalità dei dosaggi di farmaci sedativi rispetto all'intensità della sofferenza. La **SP proporzionale** è quindi definita come quella sedazione in cui si attua una titolazione dei sedativi somministrati in base all'intensità della sofferenza con lo scopo di usare il dosaggio minimo necessario ad ottenere il beneficio terapeutico; talvolta la SP proporzionale è definita anche progressiva.^{12,13,19}



Due LG^{20,23} e un documento aggiuntivo¹⁸, riportano la sedazione "**d'emergenza**", attuata d'urgenza in caso di "eventi catastrofici" acuti, refrattari a trattamenti e causa di morte imminente, quali emorragia massiva (soprattutto se a carico delle vie digestive e respiratorie) e distress respiratorio grave ed ingravescente. Questa tipologia di SP è una sedazione profonda continua fino al decesso, spesso associata ad una rapida induzione.¹²

La dizione "**Sedazione terminale**" non è più considerata appropriata poiché l'aggettivo "terminale" (che di per sé indica un semplice riferimento temporale) può essere male interpretato, attribuendo alla sedazione un ruolo nel causare o accelerare il decesso.⁸

Al fine di rendere il più possibile omogenea l'attuazione di questa procedura terapeutica, il Panel fa proprie le seguenti classificazioni:

- La **SP temporanea o di sollievo (respice)** prevede la somministrazione temporanea di sedativi e va utilizzata quando i sintomi sono potenzialmente reversibili o quando è opportuno rivalutare l'indicazione alla sedazione.
- La **SP intermittente** è una forma di SP temporanea ripetuta nel tempo che consente alla persona di avere dei periodi di tempo in cui non è sedata e di valutare se il sintomo è permanentemente refrattario.
- La **SP continua** prevede la somministrazione continua di sedativi e viene generalmente attuata partendo dal minimo dosaggio efficace e modulandolo in modo proporzionale al livello della sedazione necessario al controllo della sofferenza. La SP continua viene attuata fino al decesso naturale della persona malata.
- La **SP d'emergenza** va attuata negli "eventi catastrofici" acuti, refrattari a trattamenti e causa di morte imminente, quali emorragie massive (soprattutto se a carico delle vie digestive e respiratorie) e distress respiratorio ingravescente, stato di shock irreversibile. Questa tipologia di SP è generalmente una sedazione profonda continua fino al decesso naturale.

BIBLIOGRAFIA

1. Caraceni A, Speranza R, Spoldi E, Ambroset CS, Canestrari S, Marinari M, et al. Palliative Sedation in Terminal Cancer Patients Admitted to Hospice or Home Care Programs: Does the Setting Matter? Results from a National Multicenter Observational Study. *J Pain Symptom Manage* 2018;56(1):33-43.
2. McKinnon M, Azevedo C, Bush SH, Lawlor P, Pereira J. Practice and documentation of palliative sedation: a quality improvement initiative. *Curr Oncol (Toronto, Ont)*. 2014;21(2):100-3.
3. Payne S.A, Hasselaar J. European Palliative Sedation Project. *J Palliat Med*, 2020;154-155. <http://doi.org/10.1089/jpm.2019.0606>
4. Robijn L, Deliens L, Rietjens J, Pype P, Chambaere K. Barriers in the Decision Making About and Performance of Continuous Sedation Until Death in Nursing Homes. *Gerontologist*. 2020 Jul 15;60(5):916-925. doi: 10.1093/geront/gnz165. PMID: 31850500
5. Arantzamendi M, Belar A, Payne S et al. Clinical Aspects of Palliative Sedation in Prospective Studies. A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage* 2021;61:831e844.
6. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med* 2009; 23(7): 581-593
7. National Hospice and Palliative Care Organization (NHPCO) Position Statement and Commentary on the Use of Palliative Sedation in Imminently Dying Terminally Ill Patients. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39(5): 914-923
8. De Graeff A, Mervyn D. Palliative Sedation Therapy in the Last Weeks of Life: A Literature Review and Recommendations for Standards. *J Palliat Med* 2007;10(1):67-85
9. Fraser Health. Hospice Palliative Care Program. Refractory Symptoms and Palliative Sedation Therapy Guideline 2011. Disponibile all'indirizzo https://www.fraserhealth.ca/-/media/Project/FraserHealth/FraserHealth/Health-Professionals/Professionals-Resources/Hospice-palliative-care/Sections-PDFs-for-FH-Aug31/9524-28-FH---Sym_Guide-RefractoryPalliativeSedation.pdf
10. Abarshi E, Rietjens J, Robijn L, Caraceni A, Payne S, Deliens L, Van den Block L, EURO IMPACT. International variations in clinical practice guidelines for palliative sedation: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care* 2017;7:223-229. doi: 10.1136/bmjspcare-2016-001159.
11. Kremling A, Schildmann J. What do you mean by "palliative sedation"? *BMC Palliative Care* 2020;19:147
12. Royal Dutch Medical Association (KNMG). Guideline for Palliative Sedation 2009
13. Champlain Hospice Palliative Care Program (CHPCO). Proportional Use of Sedating Medications to Manage Refractory Symptoms in Adult Palliative Care. Updated May 2018. Disponibile all'indirizzo: https://champlainpalliative.ca/wp-content/uploads/2018/10/PST-Guidelines-Regional-2018_ENG-final.pdf
14. Bodnar J. Terminal Withdrawal of Mechanical Ventilation: A Hospice Perspective for the Intensivist. *J Intensive Care Med* 2019;34:156-164
15. Windisch W et al. German National Guideline for Treating Chronic Respiratory Failure with Invasive and Non-Invasive Ventilation – Revised Edition 2017: Part 2. *Respiration* 2018;96:171–203
16. Dean MM, Cellarius V, Henry B, Oneschuk D, Librach. Canadian Society of Palliative Care Physicians Taskforce SL. Framework for continuous palliative sedation therapy in Canada. *J Palliat Med*. 2012 Aug;15(8):870-9. doi: 10.1089/jpm.2011.0498.
17. Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB). Sedazione palliativa profonda continua nell'imminenza della morte. 29 gennaio 2016 <http://bioetica.governo.it/italiano/documenti/pareri-e-risposte/sedazione-palliativa-profonda-continua-nell-imminenza-della-morte/> (ultimo accesso Novembre 2020).
18. European Society medical oncology (ESMO) clinical practice guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. *Ann Oncol* 2014; 25: Supplement 3): 143–152
19. EZPCP. Edmonton Zone Palliative Care Program Palliative Sedation guideline, Alberta Health Service. 2015
20. Haute Autorité de Santé (HAS). How to implement continuous deep sedation until death? Available at https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/care_pathway_guide_how_to_implement_continuous_deep_sedation_until_death.pdf
21. Société québécoise des médecins de soins palliatifs (SQMSP). Palliative sedation at the end of life, 2016
22. Société française d'accompagnement et de soins palliatifs. (SFAP). Sédation pour détresse en phase terminale et dans des situations spécifiques et complexes: recommandations chez l'adulte et spécificités au domicile et en gériatrie. 2009
23. SICP. Gruppo di Studio su Etica e Cultura al Termine della Vita. Raccomandazioni della SICP Sulla Sedazione Terminale/ Sedazione Palliativa. 2007



INTRODUZIONE E OBIETTIVI DELLA LINEA GUIDA

La SP è comparsa per la prima volta nella letteratura scientifica nei primi anni 90 sotto la denominazione di Sedazione Terminale in un articolo che descriveva tale procedura terapeutica nel setting ospedaliero nella gestione della terminalità per cancro^{1,2}. Con lo sviluppo delle Cure Palliative (CP) la procedura terapeutica si è diffusa con relativo incremento della letteratura e lo sviluppo di Linee Guida (LG) da parte di molte società scientifiche internazionali di CP. In letteratura sono presenti varie denominazioni della procedura anche se è oramai diventato prevalente il termine Sedazione Palliativa, variamente aggettivato a seconda delle tipologie (di sollievo, intermittente, continua, ecc.). In ambito italiano la SICP ha stilato il documento "Raccomandazioni della SICP sulla Sedazione Terminale/Palliativa" nell'ottobre 2007³; la SIAARTI ha trattato la SP in parte del documento "Le cure di fine vita e l'anestesista rianimatore: raccomandazioni SIAARTI per l'approccio alla persona morente. UPDATE 2018"⁴. Il Comitato Nazionale per la Bioetica ha stilato nel 2016 l'importante documento "Sedazione palliativa profonda continua nell'imminenza della morte"⁵.

Due autorevoli documenti, l' "European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care"⁶ e il "National Hospice and Palliative Care Organization (NHPCO) Position Statement and Commentary on the use of Palliative Sedation in imminently dying terminally ill patient"⁷ sono stati utilizzati dal Panel di esperti per la preliminare formulazione dei quesiti clinici, anche se non sono stati successivamente presi in considerazione nella sintesi delle prove di evidenza perché non rispondenti ai criteri metodologici adottati nella stesura delle presenti linee guida.

Nel 2017 la SP è stata inclusa nell'articolo n. 2 della legge n. 219 "Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento"⁸. Il comma 2 di tale articolo recita ".....In presenza di sofferenze refrattarie ai trattamenti sanitari, il medico può ricorrere alla sedazione palliativa profonda continua in associazione con la terapia del dolore, con il consenso del paziente", sancendo il diritto del cittadino al controllo delle sofferenze refrattarie.

OBIETTIVI

Gli **obiettivi** generali della presente LG sono:

- Fornire raccomandazioni sugli aspetti definitivi, tipologici e clinici (farmaci, modalità di somministrazione) della SP
- Favorire una corretta implementazione della SP sotto il profilo clinico, organizzativo, etico-deontologico e giuridico
- Diffondere la conoscenza della SP in tutti i setting di cura ove vengono trattate le fasi avanzate e terminali delle patologie oncologiche e croniche-degenerative nel malato adulto
- Diffondere la conoscenza della SP in tutti i setting di cura ove viene attuata la sospensione dei trattamenti di sostegno vitale

BENEFICI ATTESI

I **benefici attesi** dalla presente LG sono:

- Adeguato trattamento delle sofferenze refrattarie ai tradizionali trattamenti dei sintomi in fase avanzata o terminale di tutte le malattie
- Adeguata prevenzione e trattamento delle sofferenze correlate alla sospensione dei trattamenti, anche di sostegno vitale, per rifiuto del malato o per loro sproporzionalità
- Incremento della copertura dei bisogni dei malati in fase avanzata o terminale di malattia in tutti i setting di cura, ospedalieri e territoriali

Queste linee guida non trattano altre tipologie di sedazione utilizzate o riscontrabili in cure palliative quali:

- sedazione "procedurale" (anche definita "occasionale") necessaria per l'esecuzione di procedure dolorose;
- sedazione come effetto collaterale della somministrazione di farmaci ("consequential sedation");
- sedazione "naturale" ("natural sedation") secondaria alla riduzione del livello di coscienza associata alla naturale progressione della malattia;
- ansiolisi, ipnoinduzione.

POPOLAZIONE TARGET

- Malati adulti, con età ≥ 18 anni, affetti da patologie oncologiche e cronico-degenerative* in fase avanzata e terminale con sofferenze refrattarie ai tradizionali trattamenti;
- Malati adulti, con età ≥ 18 anni, sottoposti alla limitazione dei trattamenti, compresi quelli di sostegno vitale, per rifiuto dei malati o per sproporzione/futilità terapeutica.

**Patologie cronico-degenerative: in linea generale si fa riferimento a patologie del sistema nervoso centrale e periferico, cardiocircolatorie, respiratorie, epatiche, renali, ematiche, metaboliche, autoimmuni e genetiche.*

UTENTI

I destinatari della presente linea-guida sono:

Tutte le professioni sanitarie (in primis medici, infermieri, OSS, psicologi, ecc./fisioterapisti, assistenti sociali) che compongono le équipes che gestiscono malati adulti in fase avanzata e terminale di malattie oncologiche, croniche-degenerative o malati adulti in cui si attua una limitazione terapeutica dei sostegni vitali, per rifiuto del malato o per sproporzione/futilità terapeutica. Pertanto, oltre ai sanitari che operano in Servizi di CP o Hospice, si citano, a titolo di esempio, sanitari che operano nella quasi totalità dei reparti specialistici ospedalieri (PS-DEA; Terapie Intensive e Sub-Intensive, Malattie Infettive, Medicina Interna, Geriatria e Lungodegenze, Pneumologie, Cardiologie, Neurologie, ecc.). A livello territoriale utenti target sono rappresentati dai Medici di Medicina Generale, dai sanitari che operano nell'emergenza urgenza territoriale (112/118), nella Continuità Assistenziale, nelle RSA/RSD e altri tipi di degenza extraospedaliera.

BIBLIOGRAFIA

1. Enck RE. Drug-induced terminal sedation for symptom control. *Am J Hosp Palliat Care*. 1991 Sep-Oct;8(5):3-5. doi: 10.1177/104990919100800501. PMID: 1720639.
2. Ventafridda V, Ripamonti C, De Conno F, Tamburini M, Cassileth BR. Symptom prevalence and control during cancer patients' last days of life. *J Palliat Care* 1990; 6: 7-11
3. SICP. Gruppo di Studio su Etica e Cultura al Termine della Vita. Raccomandazioni della SICP Sulla Sedazione Terminale/Sedazione Palliativa. 2007.
4. Le cure di fine vita e l'anestesista rianimatore: raccomandazioni SIAARTI per l'approccio alla persona morente UPDATE 2018 <https://www.siaarti.it/news/371329>
5. CNB. Comitato Nazionale per la Bioetica. "Sedazione palliativa profonda continua nell'imminenza della morte" 29 gennaio 2016. <http://bioetica.governo.it/italiano/documenti/pareri-e-risposte/sedazione-palliativa-profonda-continua-nell-imminenza-della-morte/>
6. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med* 2009; 23(7): 581-593
7. National Hospice and Palliative Care Organization (NHPCO) Position Statement and Commentary on the Use of Palliative Sedation in Imminently Dying Terminally Ill Patients. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39(5): 914-923
8. LEGGE 22 dicembre 2017, n. 219 Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento. (18G00006) (GU Serie Generale n.12 del 16-01-2018). <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/1/16/18G00006/sg>



FINANZIAMENTI

Le presenti LG sono state sviluppate senza alcun supporto finanziario da parte di enti esterni poiché i costi sono stati esclusivamente sostenuti dalla SICP e dalla SIAARTI.

Conflitti d'interesse

La valutazione degli interessi dei membri dei gruppi di lavoro della presente Linea Guida è stata finalizzata alla determinazione dei casi di conflitto di interesse per il quesito clinico oggetto della presente LG e delle misure da intraprendere per la loro gestione.

Tutti i membri del Panel e i membri del gruppo metodologico hanno compilato il modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse sviluppato dal CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle cure).

Gli interessi rilevati sono stati valutati e discussi dal CTS, che non ne ha ritenuto alcuno potenzialmente in conflitto con lo scopo e l'ambito della presente Linea Guida o in grado di comprometterne la obiettività di giudizio; pertanto, tutti i membri del Panel hanno partecipato a tutte le fasi di elaborazione e costruzione del documento.

Ad ogni riunione è stato richiesto ai membri del Panel e del Gruppo di lavoro, e verbalizzato per iscritto, di dichiarare eventuali nuovi conflitti di interesse.

PUBBLICAZIONE E DIFFUSIONE DELLA LINEA GUIDA

Il grado di diffusione e applicazione delle presenti LG verrà misurato tramite audit interni alle unità operative cliniche e alle Reti Locali di Cure Palliative.

L'applicazione delle raccomandazioni fornita nella presente LG richiede:

- Diffusione di conoscenze e competenza palliative nei sanitari dei normali reparti di degenza ospedalieri e territoriali e dei medici di medicina generale che può essere implementata con una formazione ad hoc (formazione professionale continua, diffusione dell'insegnamento pre-laurea già previsto dalla normativa relativa)
- Diffusione delle consulenze palliative a livello degenziale o del territorio
- Diffusione delle consulenze intensivistiche a livello degenziale
- Incremento della disponibilità territoriale (degenza e domicilio) di midazolam e altri farmaci sedativi

Saranno inoltre adottate modalità multiple di diffusione del documento, attraverso pubblicazioni sul sito SNLG-ISS e sui siti internet di società scientifiche, agenzie sanitarie; pubblicazioni su riviste scientifiche peer-reviewed; presentazione a congressi nazionali e internazionali; inserimento del tema SP nella formazione pre-laurea (crediti formativi in Cure Palliative) e nella formazione post-laurea (Scuola di specializzazione in Medicina e Cure Palliative e Master di Cure Palliative di primo e secondo livello) e effettuazioni di corsi ad hoc nell'ambito della formazione permanente.

AGGIORNAMENTO DELLA LINEA GUIDA

La presente LG verrà aggiornata ogni 5 anni. 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.

APPLICABILITÀ DELLA LINEA GUIDA

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

- **Fattori facilitanti:** presenza di servizi di CP e di Hospice operanti in ospedale e sul territorio anche tramite consulenza specialistica nei reparti di degenza ospedalieri e territoriali; operatività di tali servizi h 24; avvio della Scuola di Specializzazione in Medicina e Cure Palliative, formazione continua dei sanitari sulle CP e sulla SP; presenza di Servizi di Terapia Intensiva negli ospedali e setting di cura degenziali.
- **Fattori ostacolanti:** carenza di formazione nei sanitari, carenza di disponibilità di alcuni farmaci sul territorio (es. midazolam), resistenze culturali di tipo etico-giuridico
- Tenendo conto dei suddetti fattori facilitanti e ostacolanti, l'applicabilità della presente LG è facilitata dai seguenti strumenti:
- Inserimento della SP fra le procedure terapeutico-assistenziali previste nei PDTA aziendali (es. gestione della morte imminente in tutti i malati, gestione dei malati SLA, gestione dello Scompenso cardiaco cronico, gestione della limitazione di trattamenti di sostegno vitale, ecc.)
- Adozione di un protocollo di reparto/servizio sulla SP
- Adozione di un protocollo omogeneo all'interno delle Reti Locali di Cure Palliative
- Formazione ad hoc nell'ambito della formazione universitaria e della formazione professionale continua.

METODOLOGIA DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Queste LG propongono raccomandazioni e indicazioni di buona pratica basate sulle prove disponibili sulla gestione e il trattamento farmacologico per la SP in pazienti in fase avanzata e terminale di malattia. Per lo sviluppo delle raccomandazioni è stato seguito il Manuale Metodologico per la produzione di raccomandazioni cliniche, disponibile sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.snlg-iss.it>) e i criteri della AGREE Reporting Checklist¹ per il reporting della LG.

Nel processo di sviluppo della LG sono stati individuati diversi step:

1. Definizione del quesito clinico (QC) oggetto della presente linea guida e selezione degli esiti critici e importanti da parte del Panel;
2. Revisione sistematica della letteratura;
3. Formulazione delle raccomandazioni e di indicazioni di buona pratica clinica.

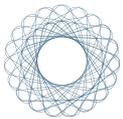
DEFINIZIONE DEL QUESITO CLINICO E DEGLI ESITI

Il tema oggetto della presente LG è stato proposto e sviluppato dal Comitato Tecnico Scientifico e dal Panel di esperti e condiviso con il gruppo metodologico. Il gruppo metodologico ha strutturato una prima bozza del quesito clinico seguendo il framework PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study type). In seguito a discussione è stata elaborata una versione finale del seguente quesito, approvata dal Panel.

“Nei pazienti in fase molto avanzata o terminale di malattia oncologica e cronico-degenerativa, quali sono i trattamenti farmacologici e le modalità di somministrazione in caso di sedazione palliativa?”.

In *Allegato 1* è riportato il dettaglio del quesito clinico.

Per la definizione degli esiti è stato chiesto ai membri del Panel di attribuire un punteggio di importanza ad ogni esito clinico identificato, in una scala numerica che va da 1 a 9. La media dei punteggi ricevuti da ciascun esito ha consentito di individuare esiti critici (punteggio medio 7-9), importanti ma non essenziali (punteggio medio 4-6) e non importanti (punteggio medio 1-3). Solo gli esiti categorizzati come critici e importanti sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e, successivamente, nella formulazione della raccomandazione



REVISIONE DELLA LETTERATURA

1. Ricerca degli studi

La formulazione dei PICO ha permesso di indirizzare anche la ricerca bibliografica. Considerato il tema, sono stati ricercati solo studi osservazionali che hanno confrontato pazienti trattati con sedazione palliativa rispetto a pazienti non trattati con SP, così come definito in *Allegato 1*. È stata inoltre condotta una ricerca sistematica per l'identificazione di studi osservazionali che hanno esplorato i valori e le preferenze dei pazienti e caregiver rispetto alla SP, i temi di accettabilità e fattibilità da parte dei vari stakeholder, l'impatto sull'equità degli interventi farmacologici considerati e sull'uso delle risorse necessarie.

Le ricerche sono state condotte sulle principali banche dati come MEDLINE, Embase, Cochrane Library e CINAHL da gennaio 2005 a gennaio 2023. Per ciascuna banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando sia termini liberi che termini MESH. I dettagli delle strategie di ricerca sono riportati in *Allegato 1*. Per assicurare l'inclusione di tutte le prove disponibili sono stati considerati, come considerazioni aggiuntive, studi suggeriti dal Panel e dal gruppo di scrittura e ritenuti rilevanti.

2. Identificazione, estrazione dei dati e analisi degli studi

Per l'identificazione degli studi e la sintesi dei risultati sono stati compiuti i seguenti passi:

- Identificazione degli studi potenzialmente rilevanti per ogni quesito clinico in base al titolo e abstract e acquisizione dei full text ritenuti rilevanti.
- Analisi dei full text rilevanti e loro valutazione per verificare la rispondenza ai criteri di inclusione e al PICO definito dal Panel.
- Estrazione dei dati sulle caratteristiche degli studi e sui risultati.
- Valutazione critica degli studi selezionati utilizzando specifici strumenti. Per la valutazione della qualità metodologica degli studi osservazionali con gruppo di controllo è stata utilizzata una versione modificata della checklist della Cochrane Collaboration's risk-of-bias tool per gli studi randomizzati.⁴ Nel caso di inclusione di revisioni sistematiche, sono stati presi in considerazione i risultati della valutazione della qualità condotta dagli autori stessi della revisione e riportati narrativamente. Per la valutazione di studi osservazionali senza gruppo di confronto è stata utilizzata una versione modificata della checklist Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOQAS).⁵ La checklist assegna un massimo di 9 stelle per i domini: selezione, comparabilità, valutazione dell'esposizione e degli esiti.

3. Sintesi degli studi

Le caratteristiche degli studi inclusi sono state sintetizzate e riportate in tabelle di sintesi.

Considerata l'eterogeneità in termini di disegno dello studio, interventi e popolazione, non è stato possibile combinare e analizzare i dati attraverso metanalisi.

I risultati degli studi sono stati quindi riportati in modalità narrativa nelle tabelle "Summary of findings- SoF", nelle tabelle GRADE delle evidenze e nel framework Evidence to decision (EtD) utilizzando il programma GRADEpro (<https://gradepro.org/>).

Le tabelle GRADE delle evidenze riportano inoltre i risultati della valutazione globale della qualità delle prove per i seguenti esiti: controllo dei sintomi, tempo di sopravvivenza, livello di Sedazione/Coscienza, qualità della morte; eventi avversi. Utilizzando i criteri GRADE^{6,7} la qualità delle prove viene classificata in 4 livelli, da molto bassa a alta.

- Alta: ulteriori ricerche difficilmente possono cambiare i risultati sulla stima dell'effetto;
- Moderata: ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto;
- Bassa: ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto;
- Molto bassa: la stima dell'effetto è molto incerta.

L'EtD⁸ consente di riportare esplicitamente le prove, qualora disponibili, sugli effetti desiderabili e indesiderabili degli interventi farmacologici, i valori e preferenze dei pazienti e degli stakeholder, l'uso delle risorse, l'accettabilità, la fattibilità e l'impatto sull'equità degli interventi considerati.

DALLE PROVE ALLE RACCOMANDAZIONI

Nel corso dello sviluppo della LG, il gruppo metodologico ha presentato al Panel, attraverso riunioni tenutesi per via telematica:

- I risultati delle ricerche bibliografiche e l'analisi della valutazione della qualità metodologica degli studi.
- Tabelle sinottiche con le caratteristiche e i risultati degli studi, insieme alla bibliografia di riferimento.
- Le tabelle GRADE delle evidenze e l'EtD con i risultati della revisione sistematica sull'accettabilità, fattibilità ed equità dell'uso dei farmaci da parte dei pazienti/familiari/caregivers.
- I metodi e risultati della valutazione economica sulle terapie farmacologiche considerate.

Per ciascun dominio dell'EtD è stato chiesto al Panel di esprimere un giudizio di accordo completo o parziale. In caso di iniziale disaccordo tra i componenti del Panel, si è aperta una discussione fino al raggiungimento del consenso. Per alcuni domini il Panel ha ritenuto opportuno inserire delle considerazioni aggiuntive a supporto del giudizio finale.

Al termine degli incontri il gruppo di scrittura ha condiviso il testo delle raccomandazioni redatto in una prima versione. Attraverso un processo formale per il raggiungimento del consenso, il Panel ha quindi approvato le raccomandazioni esprimendo un giudizio sia sulla forza che sulla direzione della raccomandazione, fornendo, in alcuni casi, giustificazioni ed eventuali note per la loro implementazione e indicazioni per la ricerca. Le raccomandazioni possono essere classificate come forti o condizionate, a favore o contro un determinato trattamento o una specifica pratica clinica. L'attribuzione della forza della raccomandazione si è basata sulla qualità delle prove, sul bilanciamento tra effetti desiderati rispetto agli effetti non desiderati, sulla rilevanza del quesito clinico considerando anche i valori e le preferenze da parte dei diversi stakeholder, l'accettabilità, la fattibilità e l'equità e i costi, anche tenendo conto di una valutazione collegiale delle caratteristiche e condizioni della pratica clinica quotidiana.

Una raccomandazione può essere:

A favore: Gli effetti desiderati superano chiaramente gli effetti indesiderati

Contro: Gli effetti indesiderati superano chiaramente gli effetti desiderati

Con le seguenti implicazioni:

Per i clinici: La maggior parte dei pazienti dovrebbe seguire la raccomandazione

Per i pazienti: La quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte agisce diversamente;

Per i ricercatori: La raccomandazione è supportata da prove affidabili o altri argomenti convincenti; difficilmente ulteriori studi possono cambiare i risultati. In alcune occasioni una raccomandazione forte può essere basata anche su prove con certezza bassa o molto bassa. In questi casi ulteriori studi potrebbero fornire informazioni importanti e modificare la raccomandazione

Una raccomandazione **condizionata** (o debole) (**a favore o contro**) ha le seguenti implicazioni:

Per i clinici: Si devono considerare in modo completo e attento i valori e le preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta;

Per i pazienti: Gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi ma c'è ancora rilevante incertezza;

Una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato ma una buona percentuale agisce diversamente;

Per i ricercatori: La raccomandazione potrebbe essere modificata da studi successivi. Potrebbero essere utili giustificazioni o note per la raccomandazione per includere considerazioni o commenti aggiuntivi per spiegare la scelta della "condizionalità" della raccomandazione.

Nei casi in cui non sono state reperite prove dirette il Panel ha formulato delle "indicazioni di buona pratica" (**good practice statement**) ritenute importanti e necessarie per la pratica clinica ma che non si prestano ad una valutazione formale della qualità delle prove ma formulate attraverso il consenso del Panel di esperti.

Vengono quindi elaborate quando vi è un'elevata certezza che gli effetti desiderabili di un intervento superino gli eventuali effetti indesiderabili.

In accordo con quanto suggerito dal GRADE Working Group⁸, le indicazioni di buona pratica rappresentano quindi raccomandazioni chiare e perseguibili che il Panel ritiene essere necessarie e molto rilevanti per la pratica clinica, che tuttavia non sono appropriate per le valutazioni formali della certezza dell'evidenza o della forza della raccomandazione.⁹



REVISIONE ESTERNA DEL DOCUMENTO

E' stata condotta una revisione esterna della presente LG attraverso la consultazione di sei esperti non coinvolti direttamente durante il processo di sviluppo della LG.

La revisione ha la finalità di verificare la correttezza metodologica e la qualità del reporting delle fasi del processo di produzione della LG. Ad ogni revisore è stato richiesto di assegnare un punteggio da 1 (disaccordo completo) a 9 (concordanza massima) e di fornire eventuali commenti per ciascuna raccomandazione.

Inoltre, è stata richiesta una valutazione sulla qualità complessiva della LG utilizzando lo strumento AGREE II. L'esito della revisione è riportato in *Allegato 10* ed è stato tenuto in considerazione per l'approvazione della presente versione finale della LG.

CONSULTAZIONE PUBBLICA

Al fine di garantire il più ampio coinvolgimento e la partecipazione di tutti i soggetti interessati, la Società Italiana Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva – SIAARTI e la Società Italiana di Cure Palliative – SICP hanno avviato una consultazione pubblica tra tutti gli stakeholder della sanità, con l'obiettivo di focalizzare gli aspetti rilevanti e meritevoli di discussione, per far sì che gli estensori potessero tener conto delle osservazioni e critiche, giustificando o modificandone i contenuti.

L'avvio della consultazione pubblica, con relativo regolamento e link, è stata pubblicata il giorno 29 settembre 2022 sui siti www.siaarti.it e www.sicp.it, notificata a oltre 17.000 stakeholder mentre un invito ad hoc è stato inviato ai presidenti delle maggiori società scientifiche, le cui specialità erano direttamente o indirettamente coinvolte dalle raccomandazioni elaborate. La consultazione pubblica, come indicato dal regolamento pubblicato, si è conclusa il giorno 13 ottobre 2022.

Ogni stakeholder è stato invitato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo su ciascuna raccomandazione, utilizzando una scala likert da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente:

(1) "in completo disaccordo", (2) "in disaccordo", (3) "incerto", (4) "d'accordo", (5) "completamente d'accordo".

Per ogni raccomandazione, lo stakeholder ha valutato i seguenti aspetti:

- Le raccomandazioni sono formulate in modo comprensibile relativamente agli interventi che si raccomanda di utilizzare.
- Le raccomandazioni sono formulate in modo che l'adesione alle stesse sia facile da documentare e da misurare
- La valutazione della forza delle raccomandazioni è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.
- La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.
- Le osservazioni aggiuntive forniscono informazioni utili su come implementare la raccomandazione (se applicabile).
- Inoltre, il questionario prevedeva una domanda aperta, facoltativa, in cui ogni stakeholder poteva aggiungere ulteriori commenti a ciascuno degli statement una domanda aperta finale, obbligatoria, in cui ogni stakeholder era obbligato ad esprimere una valutazione complessiva del documento.

Non sono state ammessi, quindi esclusi dalla consultazione, questionari doppi o pervenuti dopo la deadline stabilita per la fine della consultazione.

Una volta ultimata la fase di consultazione pubblica, gli estensori hanno analizzato e discusso i commenti ricevuti dagli stakeholder, nonché concordato la formulazione finale del documento.

L'esito della revisione è riportato in *Allegato 11*.

BIBLIOGRAFIA

1. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, on behalf of the AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ* 2016;352:i1152. doi: 10.1136/bmj.i1152.
2. Abarshi E, Rietjens J, Robijn L, Caraceni A, Payne S, Deliens L, Van den Block L, EURO IMPACT. International variations in clinical practice guidelines for palliative sedation: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care* 2017;7:223-229. doi: 10.1136/bmjspcare-2016-001159.
3. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers J, Cluzeau F, Feder G et al. On behalf of the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J*. Dec 2010, 182: E839-842;doi:10.1503/cmaj.090449
4. Higgins 2011, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2018. Available from www.cochrane-handbook.org.
5. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponibile all'indirizzo: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
6. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. Disponibile all'indirizzo: <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwngs6pm0f2>
7. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011;64(4):383-394
8. Parmelli E, Amato L, Oxman AD, Alonso-Coello P, Brunetti M, Moberg J, Nonino F, Pregno S, Saitto C, Schünemann HJ, Davoli M; GRADE Working Group. GRADE EVIDENCE TO DECISION (EtD) FRAMEWORK FOR COVERAGE DECISIONS. *Int J Technol Assess Health Care*. 2017 Jan;33(2):176-182. doi: 10.1017/S0266462317000447.
9. Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol*. 2016;80:3-7.
10. Lotfi T, Hajizadeh A, Moja L et al. A taxonomy and framework for identifying and developing actionable statements in guidelines suggests avoiding informal recommendations, *J Clin Epidemiol* 2021; 23:S0895-4356(21)00314-0. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.09.028.



TRATTAMENTO FARMACOLOGICO PER LA SEDAZIONE PALLIATIVA

Quesito clinico

NEI PAZIENTI IN FASE MOLTO AVANZATA O TERMINALE DI MALATTIA ONCOLOGICA E CRONICO-DEGENERATIVA, QUALI SONO I TRATTAMENTI FARMACOLOGICI E LE MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE IN CASO DI SEDAZIONE PALLIATIVA?

RAZIONALE

Nell'ambito delle Cure Palliative e della Medicina in generale il ricorso alla SP avviene per il controllo delle sofferenze causate da sintomi refrattari che insorgono nella fase avanzata o terminale della vita o nella sospensione di trattamenti di sostegno vitale.¹⁻⁵

La comparsa di sintomi refrattari è frequente nei malati nelle fasi avanzate ed evolutive della patologia di base e nella fase finale della sua vita, nel caso di eziopatogenesi sia neoplastica che non neoplastica. Tra i malati non neoplastici sono caratterizzati dalla comparsa di sintomi refrattari soprattutto quelli con patologie dell'apparato respiratorio (ad es. BPCO), di quello cardio-circolatorio (ad es. scompenso cardiaco), della funzione epatica (ad es. cirrosi), di quella renale (ad es. insufficienza renale cronica), dell'omeostasi metabolica (ad es. complicanze diabetiche multiorgano), quelle infettive o post-infettive (COVID, AIDS, ecc.) e della funzione cognitiva (ad es. demenze).^{1,7-10} Di particolare impatto e complessità gestionale sono i sintomi refrattari dei malati affetti da patologie neuro-muscolari (ad es. sclerosi laterale amiotrofica, sclerosi multipla, distrofie muscolari, morbo di Parkinson).

I sintomi refrattari e le condizioni cliniche per le quali viene più frequentemente posta indicazione di SP sono: la dispnea, il delirium, il distress psico-esistenziale, le emorragie intrattabili, la nausea-vomito incoercibili, il dolore, lo stato di male epilettico.^{1,11,20}

La SP per sintomi refrattari viene generalmente avviata nella fase di morte imminente, in cui la morte del malato è prevista in un lasso di tempo di ore o di giorni (last hours-last days) e, sovente, al fine di controllare la sofferenza del malato è necessario continuare il trattamento fino al sopraggiungere della morte.¹² Dalla letteratura risulta che la SP non abbrevia il tempo di vita residua e che la sopravvivenza dei pazienti sedati in fase terminale non differisce da quella dei pazienti non sedati (in media 2,8 giorni).¹³⁻¹⁵

La somministrazione dei farmaci, in primis quelli ad azione sedativa primaria (sedativi), deve essere modulata e monitorata costantemente in relazione al livello (profondità), continuità e durata della sedazione, necessaria per ottenere il controllo dei sintomi e della sofferenza del malato. In base alle prove disponibili, i farmaci più utilizzati per la sedazione palliativa sono il midazolam (49%), l'aloiperidolo (per il delirium refrattario) (26%), la clorpromazina (14%) e in percentuali minori, promazina, fenobarbital, metotrimeprazina, propofol. Varie benzodiazepine, diverse dal midazolam, sono utilizzate nel 22% delle SP¹⁴⁻¹⁶. Diversi studi riportano l'uso degli oppiacei, principalmente morfina, in associazione con i farmaci sedativi per garantire un efficace controllo del dolore e della dispnea.

Le due principali fasi della SP, temporalmente successive, di "induzione" e di "mantenimento", sono caratterizzate sia da aspetti legati specificamente ai farmaci utilizzati sia da aspetti qualitativi legati innanzitutto al setting assistenziale ed alle variabili individuali del malato quali ad es. l'età, le condizioni generali del malato, la terapia in atto e/o pregressa ed altre condizioni specifiche.¹ Infatti, la SP non è attuata solo nei setting "specifici e dedicati alle CP, quali gli Hospice e le Unità di CP Domiciliari, ma anche in quelli "non specifici", quali i Pronto Soccorso-OBI, i Reparti di Degenza Ospedalieri (generalisti, sub intensivi o intensivi), le RSA/RSD e degenze similari oppure, infine, nel caso di interventi dei Servizi di Emergenza/Urgenza territoriale 118/112).

In Italia, i dati disponibili mostrano ampie differenze nelle pratiche di erogazione alla SP per i differenti setting assistenziali (ospedale, hospice, assistenza domiciliare) e per le differenti aree geografiche e culturali.^{1,14,17} Dati derivanti dal Ministero della Salute indicano che, negli anni 2015-2017, la SP è stata attuata nel 21% circa dei pazienti oncologici e 15% dei pazienti non oncologici trattati dai Servizi specialistici di Cure Palliative, con una distribuzione variabile tra le Regioni.¹⁸ Uno studio prospettico multicentrico condotto in Italia¹⁹, circa il 25,1% dei pazienti in hospice erano sedati, il 6% con sedazione continua profonda.

Il confronto tra due hospice riportava invece una differenza nella prevalenza di SP (37,8% vs 25,2%) ma questa differenza si riduceva considerando il diverso case mix. In generale i dati di letteratura mostrano che circa il 25-33% dei pazienti che fanno riferimento alle cure palliative necessitano di qualche forma di SP e che il 25-33% di questi richiede una sedazione continua profonda.²⁰

La SP è considerata un trattamento terapeutico tra i più complessi e delicati, nel quale, oltre ad aspetti clinici, farmacologici, tecnici, sono imprescindibili quelli etici, deontologici e relazionali.

Ciò in quanto si tratta di un intervento di cura attuato nelle fasi avanzate ed irreversibili di malattia e in quelle finali della vita, volto al diretto abbassamento (o "depressione") del livello di coscienza della persona.

Le decisioni che portano all'avvio ed al mantenimento della SP devono sempre tenere presenti criteri di accettazione, di fattibilità e del sistema valoriale attribuito a tale approccio terapeutico della persona prossima alla morte, dei familiari e dell'équipe curante.

RISULTATI E SINTESI DEGLI STUDI

La ricerca sulle principali banche dati biomediche ha identificato, dopo l'eliminazione dei duplicati, 4428 record. Dallo screening di titolo e abstract sono stati selezionati 149 articoli. Al termine del processo di selezione è stata identificata una revisione sistematica di 14 studi osservazionali che hanno confrontato pazienti trattati con sedazione palliativa rispetto a pazienti non trattati (Beller 2015).²¹ E' stato quindi condotto un aggiornamento della revisione a partire dall'ultima data di ricerca della RS inclusa (dal 2014 a gennaio 2023) che ha portato alla selezione di sette nuovi studi che hanno confrontato pazienti sedati verso pazienti non sedati.²²⁻²⁸ Sono stati inoltre considerati 31 studi descrittivi che riportavano informazioni sulla SP e modalità di somministrazione²⁹⁻⁵⁹. Centonove pubblicazioni sono state escluse. In *Allegato 2* è riportato il processo di selezione degli studi e la bibliografia di tutti gli studi selezionati.

Studi con gruppo di confronto

I 21 studi osservazionali che hanno confrontato pazienti sedati verso pazienti non sedati sono serie di casi, con disegno di studio retrospettivo. Solo cinque studi hanno un disegno di studio prospettico. Complessivamente, gli studi hanno arruolato 11810 pazienti, di cui 2745 hanno ricevuto SP. I dettagli delle caratteristiche degli studi e i risultati della valutazione della qualità metodologica sono riportati negli *Allegati 3-4*.

Gli esiti considerati negli studi sono stati il controllo dei sintomi, tempo di sopravvivenza, livello di Sedazione/Coscienza, evento avversi e la qualità della morte.

Non sono stati individuati studi che hanno valutato altri esiti importanti come il raggiungimento degli obiettivi condivisi con il malato, l'assenza di percezione cosciente, i vissuti positivi (benessere) dei familiari e dei sanitari.

Negli studi identificati sono stati presi in considerazione diversi setting. Tra gli studi con gruppo di confronto, tredici studi hanno considerato pazienti ricoverati in ospedale o in unità di cure palliative, quattro studi pazienti degenti in hospice, tre studi sono stati condotti sia in hospice che in altri setting, un solo studio ha coinvolto pazienti al proprio domicilio.

Nel complesso, le terapie farmacologiche utilizzate per la SP sono estremamente eterogenee, sia per i dosaggi che per la via di somministrazione e le modalità di conduzione della sedazione (continua o intermittente). Le Benzodiazepine sono tra i sedativi più utilizzati, in particolare il midazolam, che risulta essere il farmaco di prima scelta in 13 studi (range 34%-98%) e in diversi setting, seguito da diazepam, lorazepam, clonazepam e flunitrazepam. Anche nel setting domiciliare, il midazolam risulta essere il farmaco di prima scelta, in alcuni casi in associazione con i neurolettici (clorpromazina, levomepromazina, promazina).

La via di somministrazione maggiormente utilizzata e riportata negli studi è quella sottocutanea, seguita dalla via endovenosa con bolo unico o infusione continua. Nel setting domiciliare la somministrazione per via sottocutanea è quella più utilizzata (Alonso-Babarro 2010).

Considerata l'eterogeneità degli studi, in termini di popolazione, terapia farmacologica e modalità di somministrazione, non è stato possibile condurre una sintesi quantitativa dei risultati. I risultati degli studi sono quindi riportati in maniera narrativa, nell'EtD e nelle tabelle GRADE delle evidenze (*Allegati 7-8*).

Altri studi descrittivi

Le caratteristiche degli studi descrittivi e i risultati della valutazione della qualità metodologica sono riportate negli *Allegati 5-6*.

Dei 31 studi, tutti senza gruppo di confronto, 21 sono con disegno retrospettivo e 10 prospettici. Tre studi sono multicentrici. Complessivamente, negli studi 5571 malati hanno ricevuto SP.



Anche in questi studi (che hanno riguardato diversi setting assistenziali) il midazolam risulta essere il farmaco di prima scelta (19 studi; 44%) da solo o in combinazione con altri farmaci come aloperidolo, clonidina e lorazepam. Due studi utilizzano prevalentemente il propofol (Fredheim 2020) e un altro anestetico generale come la dexmedetomidina (Hamatani 2019) come farmaco di prima linea. Anche nel setting domiciliare, il midazolam risulta essere il farmaco di prima scelta, in alcuni casi in associazione con i neurolettici (clorpromazina, levomepromazina, promazina). Nel setting ospedaliero gli studi riportano l'utilizzo di fenobarbital, aloperidolo e oppiacei quali farmaci di seconda scelta nella SP. La via di somministrazione maggiormente utilizzata e riportata negli studi è quella sottocutanea, seguita dalla via endovenosa con bolo unico o infusione continua. Nel setting domiciliare la somministrazione per via sottocutanea è quella più utilizzata (Caraceni 2018, Porzio 2010). Altri metodi di somministrazione riportati dagli studi sono Pro Re Nata/ al bisogno (as-needed) oppure ad orari fissi (by the clock) (Caraceni 2018, Parra Palacio 2018).

Sulla base della letteratura esaminata, per ogni farmaco considerato, il Panel ha prodotto i seguenti schemi di utilizzo dei farmaci, distinguendo una fase di "induzione" e una fase di "mantenimento" della SP.

Note generali		
<p>Le seguenti tabelle dei farmaci riportano uno schema di utilizzo suddiviso in una fase di "induzione" e una fase di "mantenimento" della SP. L'induzione della SP può essere realizzata attraverso tre modalità alternative definite come "bolo", "bolo refratto" e "infusione continua". Durante la fase di induzione, per raggiungere il livello di sedazione prefissato, nel caso di scelta della modalità di Infusione Continua è possibile incrementare la dose erogata somministrando dei Boli Refratti.</p> <p>I farmaci sedativi riportati nelle successive tabelle sono quelli più frequentemente citati in letteratura. Riguardo alle benzodiazepine il midazolam viene considerato di prima scelta ma in alcune organizzazioni sanitarie può risultare indisponibile; in alternativa possono essere utilizzati lorazepam o diazepam (descritti nelle seguenti tabelle) ma anche altre benzodiazepine come ad esempio il delorazepam. Altri farmaci ad azione sedativa sono gli antistaminici (e.g., prometazina, idrossizina e clorfenamina) che possono essere associati, ove necessario.</p>		
(a)	Bolo	Somministrazione di un farmaco per via parenterale in un unico atto che può essere della durata di qualche secondo o, comunque, di norma non superiore a qualche decina di secondi, in modo da raggiungere una concentrazione efficace
(b)	Boli refratti (ripetuti)	Somministrazione di boli caratterizzata dalla discontinuità temporale (minuti, ore) fino al controllo della sofferenza; nella modalità ad orari fissi il farmaco in bolo viene somministrato nelle 24 ore ad orari definiti dal medico in base alle caratteristiche farmacologiche dalla risposta clinica del paziente (somministrazione ad orari fissi)
(c)	Bolo rescue	Somministrazione estemporanea di un farmaco ad una dose predefinita per ripristinare il controllo della sofferenza in corso di terapia continua
(d)	Infusione continua	Somministrazione continuativa di farmaco che andrebbe attuata, ove possibile in base al setting e al grado di urgenza, con un sistema di controllo della velocità di infusione (es. flussimetro, sistemi infusionali a flusso controllato)
(e)	Dosaggi	I valori riportati come dosi medie sono da intendersi come dosi comunemente somministrate e riportate in letteratura. Le dosi riportate come "minime-massime" non devono intendersi come valori assoluti o range tra valore «minimo e massimo» ma come «dosi medie-minime e dosi medie-massime» desunte dalla letteratura analizzata
(f)	Dati citati	I valori non sono supportati dalla letteratura analizzata ma desunti dalla pratica clinica
(g)	Inizio azione	Inizio dell'azione farmacologica riportata come dato medio dalla letteratura analizzata
(h)	Intervallo	Intervallo temporale fra due somministrazioni successive

Tabella 1. MIDAZOLAM

MIDAZOLAM ⁽¹⁾					
INDUZIONE					
Bolo ^(a)		Bolo refratto (ripetuto) ^(b)		Infusione Continua ^(d)	
dosi medie ^(e)	inizio azione	dosi medie ^(e)	intervallo	dosi medie ^(e)	dosi medie di incremento ^{(e), 2}
0,5-5 mg EV 0,01-0,1 mg/kg	2-5 minuti EV	0,5-1 mg EV	1 minuto EV	0,2-5 mg/ora SC/EV	0,7 mg/ora
0,5-5 mg SC 0,01-0,1 mg/kg	10-15 minuti SC	2,5-5 mg SC	5-10 minuti SC	0,02-0,1 mg/Kg/ora	
MANTENIMENTO					
Infusione Continua ^(d)		Bolo ripetuto ad orari fissi		Bolo Rescue ^(c)	
dosi medie ^{(e, f), (3)}		dosi medie ^(e)	intervallo	dosi medie ^(e)	inizio azione
0,5-10 mg/ora SC/EV ⁽⁴⁾ 0,03-0,2 mg/kg/ora		5-7,5 mg SC/EV	4 ore	1-5 mg SC/EV (max 10 mg)	1-5 minuti EV 10-15 minuti SC

(1) benzodiazepina a rapido effetto e breve emivita: riguardo al rapporto dose-effetto viene descritta un'ampia variabilità interindividuale e un potenziale rischio di tachifilassi.

(2) le dosi riportate in tabella sono da ritenersi indicative e, come tali, suscettibili di adeguamenti sul singolo paziente in base alla valutazione continua delle condizioni cliniche; l'adeguamento del dosaggio può essere effettuato sia incrementando la velocità di infusione sia effettuando uno o più boli refratti

(3) in caso di inefficacia la letteratura riporta le seguenti possibilità di incrementi di dose: 50-70% della dose in uso oppure 0,5-2,5 mg/ora ogni 20 minuti

(4) in mancanza di efficacia, la letteratura suggerisce di incrementare la dose e/o di introdurre un farmaco sintomatico (es. oppiaceo, neurolettico) oppure di valutare l'integrazione nello schema terapeutico di un secondo farmaco ad azione sedativa oppure la sostituzione del midazolam con un altro sedativo, in particolare se la dose di midazolam in infusione continua è ≥ 20 mg/ora.



Tabella 2. LORAZEPAM

LORAZEPAM ⁽⁵⁾					
INDUZIONE					
Bolo ^(a)		Bolo refratto (ripetuto) ^(b)			
dosi medie ^(e)	inizio azione ⁽⁵⁾	dosi medie ^{(e),(6)}	Intervallo		
0,5-2 mg EV	3-5 minuti EV	1-4 mg SC/EV	5 minuti EV		
0,03 mg/Kg			10 minuti SC		
0,5-4 mg SC	5-10 minuti SC	1-4 mg SC/EV	5 minuti EV		
0,03 mg/Kg			10 minuti SC		
MANTENIMENTO					
Infusione Continua ^(d)		Bolo ripetuto ad orari fissi		Bolo Rescue ^(c)	
dosi medie ^{(e),(7)}		dosi medie ^{(e),(6)}	intervallo	dosi medie ^(e)	inizio azione ⁽⁶⁾
0,15-4 mg/ora SC/EV		1-4 mg SC/EV	4 ore	50-75% dose start ^(f)	3-5 minuti EV 5-10 minuti SC

(5) benzodiazepina con inizio di azione terapeutica più lento e con maggiori difficoltà di titolazione nel breve periodo rispetto al midazolam. La letteratura riporta una buona maneggevolezza nell'utilizzo in boli refratti e una bassa variabilità interindividuale. A differenza del midazolam la letteratura non riporta modalità di induzione con la modalità in «infusione continua». L'equivalenza posologica tra lorazepam e midazolam viene valutata in un rapporto compreso tra 1:1 e 1:2

(6) riguardo alla somministrazione con la modalità del bolo EV, in scheda tecnica è riportata necessità di infondere lentamente (2 mg/minuto)

(7) la modalità in infusione continua (sia nella fase di induzione sia in quella di mantenimento) andrebbe attuata, tenendo conto del setting assistenziale e del livello di urgenza/emergenza nel quale ci si trova ad operare, ove possibile utilizzando sistemi di controllo della velocità di infusione (es. flussimetro, sistemi infusionali a flusso controllato)

Tabella 3. DIAZEPAM

DIAZEPAM⁽⁸⁾				
INDUZIONE				
Bolo^(a)				
dosi medie ^(e)	inizio azione ⁽⁹⁾			
5-10 mg EV (IM)	1-5 minuti EV 20-30 minuti			
0,1-0,2 mg/Kg	IM			
MANTENIMENTO				
Infusione Continua ^{(d), (10)}	Bolo ripetuto ad orari fissi		Bolo Rescue ^(c)	
dosi medie ^(e)	dosi medie ^{(e), (9)}	intervallo	dosi medie ^(e)	inizio azione ⁽⁹⁾
0,02-0,05 mg/Kg/ora EV	2,4-20 mg EV (IM) 0,04-0,35/Kg mg EV	8 ore	50-75% dose start ^(f)	1-5 minuti 20-30 minuti (IM)

(8) benzodiazepina a rapido effetto ma a lunga emivita (in relazione alla sintesi di metaboliti attivi): viene descritta come facilmente titolabile ma con ampia variabilità interindividuale nel rapporto dose-effetto. Risulta stabile in diluizioni di almeno 5 mg/40 ml. Non indicato per via sottocutanea. L'equivalenza posologica tra diazepam e midazolam viene valutata in un rapporto 2,5:1. Sono da evitare set da infusione contenenti PVC

(9) riguardo alla modalità di somministrazione in bolo EV, in scheda tecnica è riportata la necessità di infondere lentamente il farmaco alla dose/tempo di 5 mg/minuto

(10) pur essendo utilizzato nella prassi clinica comune, in letteratura non ne viene descritto l'uso in infusione continua



Tabella 4. PROMAZINA

PROMAZINA ⁽¹¹⁾				
INDUZIONE				
Bolo ^{(a) (12)}		Infusione Continua ^(d)		
dosi medie ^(e)	inizio azione	dosi medie ^(e)	dosi medie di incremento ^(e)	
25 mg EV	5-10 minuti EV			
10-50 mg IM	10-20 minuti IM	3-8 mg/ora EV	2-5 mg/ora	
MANTENIMENTO				
Infusione Continua ^(d)	Bolo ripetuto ad orari fissi		Bolo Rescue ^(c)	
dosi medie ^(e, f)	dosi medie ^(e)	intervallo	dosi medie ^(e)	inizio azione
1-12,5 mg/ora EV	5-25 mg EV/IM	4-8 ore	50% dose di induzione ^(f)	5-10 minuti EV 10-20 minuti IM

(11) neurolettico fenotiazinico che può essere utilizzato in aggiunta ad una benzodiazepina per il controllo dell'agitazione psicomotoria/delirium in corso di SP

(12) riguardo al bolo EV, in scheda tecnica riportata necessità di infondere lentamente (non specificata velocità)

Tabella 5. CLORPROMAZINA

CLORPROMAZINA ⁽¹³⁾				
INDUZIONE				
Bolo ^{(a) (14)}		Infusione Continua ^(d)		
dosi medie ^(e)	inizio azione	dosi medie ^(e)	dosi medie di incremento ^(e)	
25 mg EV	5-10 minuti EV			
10-50 mg IM	10-20 minuti IM	3-8 mg/ora EV	2-5 mg/ora	
MANTENIMENTO				
Infusione Continua ^(d)	Bolo ripetuto ad orari fissi		Bolo Rescue ^(c)	
dosi medie ^(e, f)	dosi medie ^(e)	intervallo	dosi medie ^(e)	inizio azione
1-12,5 mg/ora EV	5-25 mg EV/IM	4-8 ore	50% dose di induzione ^(f)	5-10 minuti EV 10-20 minuti IM

(13) neurolettico fenotiazinico che può essere utilizzato in integrazione ad una benzodiazepina per il controllo dell'agitazione psicomotoria/delirium in corso di SP

(14) riguardo alla somministrazione in bolo EV, in scheda tecnica riportata necessità di infondere «lentamente» (non essendo però specificata con dati numerici la velocità che definisce la «lentezza» rispetto alla velocità «normale»)



Tabella 6. FENOBARBITAL

FENOBARBITAL ⁽¹⁵⁾			
INDUZIONE			
Bolo ^(a)			
dosi medie ^{(e), (16)}	inizio azione		
10-300 mg SC/EV/IM	5 minuti EV		
1-5 mg/Kg	20-60 minuti IM		
MANTENIMENTO			
Infusione Continua ^{(d), (17)}		Bolo Rescue ^(c)	
dosi medie ^(e, f)		dosi medie ^{(e), (16)}	inizio azione
30-120 mg/ora SC/EV		10-300 mg SC/EV/IM	5 minuti EV
0,5-2 mg/Kg/ora SC/EV		1-5 mg/Kg	20-60 minuti SC/IM

(15) barbiturico a lunga emivita: nella fase di induzione la modalità di infusione continua non è indicata a causa del rischio di accumulo. La somministrazione SC non è riportata in scheda tecnica; la somministrazione EV è a rischio di depressione respiratoria.

(16) il bolo può essere incrementato del 10% ove necessario

(17) a causa del pH alcalino somministrare in via separata rispetto alla maggior parte dei farmaci di uso comune nelle cure palliative

Tabella 7. PROPOFOL

PROPOFOL ⁽¹⁸⁾				
INDUZIONE				
Bolo ^{(a), (19)}		Infusione Continua ^(d)		
dosi medie ^(e)	inizio azione	dosi medie ^(e)	dosi medie di incremento ^(e)	
10-50 mg EV	30-120 secondi	0,5-1 mg/Kg/ora	0,5 mg/Kg/ora	
0,25-1 mg/KG EV		EV	5-10 mcg/Kg/minuto ogni 20 minuti	
		10-50 mcg/Kg/min		
MANTENIMENTO				
Infusione Continua ^(d)		Bolo ripetuto ad orari fissi		Bolo Rescue ^{(c), (19)}
dosi medie ^(e)		dosi medie ^(e)	intervallo	dosi medie ^(e)
0,5-2 mg/Kg/ora EV		0,5mg/Kg EV	10 minuti	40-50 mg EV
15-75 mcg/Kg/minuto		5-10 mcg/Kg		

(18) anestetico ad uso endovenoso caratterizzato da un'azione rapida e di breve durata; ha un effetto sedativo sinergico con il midazolam; può richiedere frequenti rimodulazioni posologiche. Concentrazione di utilizzo: 4 mg/ml; viene consigliato di sostituire la soluzione ogni 12 ore.

(19) il bolo va somministrato, di norma, in 30 secondi ed è ripetibile dopo 3 minuti al 50% della dose iniziale



Tabella 8. DEXMEDETOMIDINA

DEXMEDETOMIDINA ⁽²⁰⁾		
INDUZIONE		
	Infusione Continua ^(d)	
	dosi medie ^(e)	dosi medie di incremento ^(e)
	0,15-0,7 mcg/Kg/ora EV	0,5-1 mcg/Kg/ora EV
	1 mcg/Kg in 10 minuti EV	
MANTENIMENTO		
Infusione Continua ^(d)		
dosi medie ^(e)		
0,5-1,4 mcg/Kg/ora EV		
incremento 0,5-1 mcg/Kg/ora EV ogni 30-60 minuti		

(20) sedativo ad uso endovenoso da somministrare con dispositivo infusivo a velocità controllata (è descritta in alcuni case report la somministrazione sottocutanea). Le fiale da 100 mcg/ml sono da diluire alla concentrazione di 4-8 mcg/ml. Non è indicata la somministrazione in bolo a causa dei rischi di bradicardia, ipotensione e aritmie. Pur essendo utilizzato nella prassi clinica di Terapia Intensiva anche nella SP, la scheda tecnica non ne riporta attualmente l'indicazione

Tabella 9. ALOPERIDOLO

ALOPERIDOLO ⁽²¹⁾					
DOSE INIZIALE					
Bolo ^{(a), (22)}			Infusione Continua ^{(d), (21, 22)}		
dosi medie ^(e)	inizio azione ⁽²³⁾		dosi medie ^(e)		
0,5-2 mg (EV)	2-10 minuti (EV)			0,2-4 mg/ora SC (EV)	
2-5 mg SC/IM	10-20 minuti SC				
MANTENIMENTO					
Infusione Continua ^{(d), (21, 22)}		Bolo ripetuto ad orari fissi ^(21, 22)		Bolo Rescue ^{(e), (21, 22)}	
dosi medie ^(e, f)		dosi medie ^(e)	intervallo	dosi medie ^{(e), (22, 23)}	inizio azione
0,25-0,5 mg/ora SC (EV)		0,5-2 mg (EV)	6-12 ore	2 mg SC (EV)	2-10 minuti (EV)
		1-2 mg SC	2-4 ore		10-20 minuti SC

(21) neurolettico butirrofenonico da mantenere/aggiungere a benzodiazepina o altro farmaco sedativo in caso di agitazione psicomotoria/delirium o nausea

(22) nella scheda tecnica è controindicato l'uso endovenoso a causa del rischio di aritmie ventricolari anche se la letteratura analizzata ne riporta l'utilizzo nella SP; la determina AIFA del 22/11/2018 (GU anno 159, Serie Generale n° 281) ne consente l'uso per via sottocutanea; il dosaggio massimo è riferito a case report

(23) il bolo è ripetibile ogni 60 minuti fino ad ottenimento dell'effetto desiderato



Tabella 10. DROPERIDOLO

DROPERIDOLO ⁽²⁴⁾			
INDUZIONE			
Bolo ^(a)			
dosi medie ^(e)	inizio azione		
0,625-5 mg EV	3-10 minuti		
2,5-5 mg IM	EV/IM		
MANTENIMENTO			
Infusione Continua ^(d)		Bolo Rescue ^(c)	
dosi medie ^{(e, f), (25)}		dosi medie ^(e)	inizio azione
2,5-10 mg/24h EV		0,625-5 mg EV/IM	3-10 minuti EV/IM

(24) neurolettico butirrofenonico da mantenere o integrare alla benzodiazepina o ad altro farmaco sedativo in caso di agitazione psicomotoria/delirium o nausea; in scheda tecnica è autorizzato l'uso endovenoso. L'emivita del droperidolo è di 2-3 ore verso le 15-40 ore dell'alooperidolo; inoltre, la dose terapeutica equivalente di droperidolo è circa 2 volte quella dell'alooperidolo

(25) le dosi riguardanti la modalità in infusione endovenosa continua fanno riferimento a citazioni aneddotiche in letteratura

Tabella 11. MORFINA

MORFINA⁽²⁶⁾					
DOSE INIZIALE					
Bolo^(a)		Bolo refratto (ripetuto)^(b)		Infusione Continua^(d)	
dosi medie^(e) <small>(27, 28)</small>	inizio azione	dosi medie^(e) <small>(27, 28)</small>	intervallo	dosi medie^{(e), (29)}	dosi medie di incremento^(e)
5-20 mg SC/EV	1-3 minuti EV	5-10 mg SC/EV	3-5 minuti EV	20-60 mg/24 ore SC/EV	30-50%
0,05-0,3 mg/Kg	5-15 minuti SC		10-15 minuti SC	0,05-0,3 mg/Kg/ora	dose 24 ore
MANTENIMENTO					
Infusione Continua^(d)		Bolo ripetuto ad orari fissi		Bolo Rescue^{(c), (27, 28)}	
dosi medie^{(e), (29)}		dosi medie^{(e), (27, 28)}	intervallo	dosi medie^(e)	inizio azione
20-60 mg/24 ore SC/EV 0,05-0,1 mg/Kg/ora		5-10 mg SC/EV	4-6 ore	5-20 mg SC/EV 0,05-0,3 mg/Kg	1-3 minuti EV 5-15 minuti SC

(26) oppiaceo da mantenere oppure da associare sempre alla benzodiazepina o ad altro farmaco sedativo nella SP. Non esiste una dose tetto predefinita: la dose massima è individualizzata nel singolo paziente in relazione al raggiungimento di un adeguato controllo della sofferenza.

(27) la dose del bolo varia a seconda che il paziente sia opioid- naïve o abbia già in corso una terapia con oppiacei di II o III scalino, secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità; nei pazienti già in trattamento con oppiacei la dose del bolo di morfina deve essere proporzionata alla dose impostata sulle 24 ore (10-20%)

(28) deve essere attuato un monitoraggio dell'efficacia della dose somministrata in bolo (unico o refratto) nel periodo immediatamente successivo alla somministrazione (minuti/ore) in quanto il paziente potrebbe avere bisogno di una o più dosi rescue

(29) la dose varia a seconda che il paziente sia opioid- naïve o abbia già in corso una terapia con oppiacei di II o III scalino; nei pazienti già in trattamento con oppiacei la dose di morfina deve essere proporzionata al suddetto trattamento facendo riferimento alle tabelle di conversione disponibili in letteratura



Tabella 12. FENTANYL

FENTANYL⁽³⁰⁾					
DOSE INIZIALE					
Bolo^(a)		Bolo refratto (ripetuto)^(b)		Infusione Continua^(d)	
dosi medie^(e) <small>(31, 32)</small>	inizio azione	dosi medie^(e) <small>(31, 32)</small>	intervallo	dosi medie^{(e), (33)}	dosi medie di incremento^(e)
25-100 mcg SC/EV	2-5 minuti EV	25-100 mcg SC/EV	3-5 minuti	1-10 mcg/Kg/ora SC/EV	25-100 mcg SC/EV
0,3-1,5 mcg/Kg		0,3-1,5 mcg/Kg			0,3-1,5 mcg/Kg
MANTENIMENTO					
Infusione Continua^(d)		Bolo ripetuto ad orari fissi		Bolo Rescue^{(e), (31, 32)}	
dosi medie^{(e), (33)}		dosi medie^(e) <small>(31, 32)</small>	intervallo	dosi medie^(e)	inizio azione
1-10 mcg/Kg/ora SC/EV		25-100 mcg SC/EV	2 ore	25-100 mcg SC/EV	2-5 minuti EV
		0,3-1,5 mcg/Kg		0,3-1,5 mcg/Kg	

(30) oppiaceo da mantenere oppure da associare sempre alla benzodiazepina o ad altro farmaco sedativo nella SP qualora il setting di intervento e la situazione di emergenza/urgenza lo facciano ritenere preferibile alla morfina. Non esiste una dose tetto predefinita: la dose massima è individualizzata nel singolo paziente in relazione al raggiungimento del livello di Sedazione in grado di controllare il sintomo refrattario

(31) la dose del bolo varia a seconda che il paziente sia opioid- naïve o abbia già in corso una terapia con oppiacei di II o III scalino, secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità; nei pazienti già in trattamento con oppiacei la dose del bolo di fentanyl deve essere proporzionata alla dose impostata sulle 24 ore (di norma tra il 10-20%).

(32) deve essere attuato un monitoraggio dell'efficacia della dose in bolo (unico o refratto) nel periodo immediatamente successivo alla somministrazione (minuti/ore) in quanto il paziente potrebbe avere necessità di una o più dosi rescue in caso di mancata risposta terapeutica..

(33) la dose varia a seconda che il paziente sia opioid- naïve o abbia già in corso una terapia con oppiacei di II o III scalino; nei pazienti già in trattamento con oppiacei la dose di fentanyl va proporzionata al suddetto trattamento facendo riferimento alle tabelle di conversione disponibili in letteratura.

Box 1. Variabili in base alle quali scegliere la via e la modalità di somministrazione del/dei farmaci sedativi**1. Fasi della SP:**

a) Fase di induzione: attuabile con bolo singolo o con boli singoli ripetuti e ravvicinati o anche con infusione continua sottocutanea o endovenosa, con rimodulazione della velocità di infusione e/o con eventuali dosi integrative in bolo;

b) Fase di mantenimento: attuabile con infusione continua per via sottocutanea o endovenosa e rimodulazione della velocità di infusione e/o con eventuali dosi integrative in bolo o anche con dosi in bolo sc o ev ad orari fissi con eventuali dosi integrative in bolo.

2. Tempistica necessaria per ottenere il controllo della sofferenza, importante soprattutto in condizioni di Emergenza/Urgenza

3. Caratteristiche della via di somministrazione: a) presenza o meno di accessi venosi periferici incannulabili; b) presenza di altri accessi venosi (ad es. port-a-cath o PICC, Cateteri Venosi Centrali, Midline); c) presenza di stomie intestinali che permettano la eventuale somministrazione enterale di farmaci sedativi; d) possibilità di utilizzo della via sottocutanea (ad es. non utilizzabile in stati anasarcati)

4. Setting di attività:

a) setting specifico della Rete delle CP: Hospice e/o domicilio;

b) setting non specifico: i. Unità operative ospedaliere e sanitarie extraospedaliere caratterizzate da degenza, in particolare Pronto Soccorso (PS) - Osservazione Breve Intensiva (OBI); Unità Intensive e sub intensive generaliste o specialistiche (ad es. UCC; Stroke Unit; Pneumologiche; Neurochirurgiche); ii. domicilio o simili: in Assistenza Domiciliare Integrata e/o in Continuità Assistenziale e/o presso Case-famiglia/case alloggio iii. Strutture sociosanitarie quali Residenze Sanitarie Assistenziali o Residenze Sanitarie per Disabili. iv. Carceri, v. Emergenza/Urgenza territoriale e Maxiemergenze/crisi umanitarie.

5. Disponibilità dei farmaci per la SP negli specifici Setting di cui al punto 4

6. Livello organizzativo della équipe/microéquipe che assiste il malato in particolare per ciò che riguarda la continuità assistenziale nelle 24 ore, la turnazione del personale medico, infermieristico e sociosanitario e delle possibilità di comunicazione tra malato, famiglia, medico ed équipe sanitaria.

7. Disponibilità di materiale sanitario e delle strumentazioni per effettuare la SP, in particolare per ciò che riguarda la somministrazione continua, quali: a) Infusioni "a caduta" con regolazione manuale o tramite regolatori di flusso (flussimetri); b) Infusori elastomerici; c) Infusori elettromeccanici (pompe siringa di differente tipologia e complessità); d) Infusori elettronici (ad azione peristaltica lineare o circolare).

8. Livello di formazione, esperienza e competenza nell'utilizzo del materiale sanitario e delle strumentazioni di cui al punto precedente da parte del medico e dell'équipe assistenziale.

9. Livello di compliance della famiglia nel collaborare alla attuazione della SP nel setting domiciliare



RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI DI BUONA PRATICA

PREMESSA

Si sottolinea che le Indicazioni di buona pratica e le Raccomandazioni di seguito presentate si basano sulle prove disponibili in letteratura e sull'esperienza professionale pluriennale condivisa tra i componenti del Panel della LG. Esse inoltre hanno tenuto conto dei riferimenti alla normativa italiana attualmente vigente in relazione all'utilizzo ospedaliero ed extraospedaliero della SP e dei professionisti sanitari autorizzati a prescrivere ed utilizzare i farmaci della SP. Poiché le indicazioni degli Enti regolatori (EMA, AIFA) sono caratterizzate da una continua evoluzione sulla base delle prove derivanti dalla ricerca scientifica ci si è attenuti ad indicazioni di ordine generale. In particolare per quanto riguarda il **midazolam** (per ciò che si riferisce all'utilizzo intraospedaliero ed extraospedaliero), il **propofol** e la **dexmedetomidina** (per ciò che riguarda i medici ed i setting abilitati all'utilizzo); cfr Delibera "AIFA FARMACI OFF-LABEL IN CURE PALLIATIVE (CP) PER LA POPOLAZIONE ADULTA. Proposta di immissione nell'elenco dei medicinali istituito con la L. 648/96 di farmaci utilizzati off-label nell'ambito delle Cure Palliative (CP)".

RACCOMANDAZIONI

Raccomandazione 1

Si suggerisce di scegliere il farmaco ad azione sedativa più indicato per lo specifico setting di impiego tenendo presente la normativa vigente, le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche del sedativo, le vie di somministrazione disponibili, la tipologia di SP e l'esperienza dell'équipe.

Forza della raccomandazione:
Condizionata, a favore dell'intervento

Certezza delle prove:
molto bassa

Giustificazione

Il Panel, pur avendo formulato una raccomandazione condizionata a favore, ne sottolinea l'importanza in considerazione i seguenti aspetti:

- le evidenze identificate, tutte con disegno di studio osservazionale e di qualità metodologica bassa, sono concordi sulla scelta e gestione della terapia farmacologica per la SP;
- i risultati di studi sulle dimensioni accettabilità, fattibilità, equità e uso delle risorse (descritti nell'EtD allegato) hanno evidenziato un rapporto rischi/benefici nettamente a favore dell'intervento di sedazione;
- per lo specifico ambito tematico della sedazione palliativa e per lo stato di fragilità della popolazione di interesse la conduzione di studi sperimentali comparativi non è eticamente ipotizzabile.

Raccomandazione per la ricerca

Si raccomanda la conduzione di studi multicentrici, prospettici, che prevedano una definizione omogenea di Sedazione Palliativa e l'uso di strumenti validati per la valutazione dei sintomi refrattari e del livello di sedazione/coscienza e del grado di controllo della sofferenza.

Studi futuri dovrebbero prevedere, ove eticamente lecito, un gruppo di controllo con caratteristiche individuali simili al gruppo di malati trattato con SP tranne l'intervento/trattamento in studio (per esempio confronto fra farmaci diversi). Dovrebbero essere inoltre condotti studi su sottogruppi di popolazione (pazienti non oncologici o con patologie multiple, sintomi refrattari rari, sospensione di trattamenti di sostegno vitale).

INDICAZIONI DI BUONA PRATICA

1. La via di somministrazione del farmaco o dell'associazione di farmaci ad azione sedativa dovrebbe essere scelta in base alla rapidità con la quale si ritiene necessario raggiungere il livello di sedazione adeguato al controllo della sofferenza ed anche in relazione alle variabili di contesto nel quale essa viene attuata (vedi Box 1)

2. Per ciascun farmaco dovrebbe essere utilizzato un dosaggio iniziale seguendo le indicazioni dei valori desunti dalla letteratura selezionata, tenendo conto che tali valori non sono da considerare come un range minimo-massimo e che i dosaggi devono essere individualizzati (vedi tabelle 1-11 e Box 1)

3. Il medico curante e/o l'équipe, nel caso di prescrizione contemporanea di 2 o più farmaci per la SP, dovrebbe valutare attentamente la possibilità di utilizzare una o più vie di somministrazione (ad es. sottocutanea e/o endovenosa) in relazione soprattutto alla compatibilità chimica dei farmaci utilizzati (ad es. se in un'unica miscela), ai differenti dosaggi da somministrare nel tempo (ad es. in relazione alla loro differente velocità), al maggior comfort per il malato, alla semplicità esecutiva e alle variabili di contesto (vedi Box 1)

4. Il medico curante e/o l'équipe dovrebbero valutare i livelli, rispettivamente, di controllo della sofferenza e di profondità della sedazione, tramite l'esame clinico e l'eventuale utilizzo di scale disponibili o, nel caso ritenuto indicato, attraverso strumentazioni di monitoraggio non invasive.

5. Si ritiene essenziale utilizzare preferenzialmente farmaci dei quali si conoscono in modo approfondito l'efficacia, gli effetti collaterali, la tossicità, le controindicazioni e le possibili associazioni farmacologiche. Si suggerisce di utilizzare il midazolam quale farmaco di prima scelta.

6. È importante proseguire il trattamento con farmaci neurolettici in associazione ai sedativi quando siano utilizzati per il controllo dei sintomi dovuti a delirium o sindromi analoghe.

7. L'oppiaceo non va utilizzato a scopo sedativo; tuttavia durante una SP, al fine di ottenere un adeguato controllo dei sintomi (ad es. dolore, dispnea), è necessario iniziare una terapia con oppiacei, o mantenerla qualora già in atto, eventualmente con modifiche nel dosaggio e nelle vie di somministrazione. Tra gli oppiacei si ritiene importante utilizzare la morfina quale farmaco di prima scelta. Il medico curante può comunque decidere di utilizzare un oppiaceo differente dalla morfina in base a sue specifiche valutazioni del quadro clinico e del setting operativo, in particolare se la SP viene attuata in ambito intensivistico, in Pronto Soccorso-Osservazione Breve Intensiva (OBI) o in caso di interventi in Emergenza/Urgenza extra-ospedaliera può essere utilizzato quale primo oppiaceo un farmaco differente dalla morfina.

8. Si indica l'utilizzo di farmaci (sedativi e analgesici) ai dosaggi adeguati a ottenere il controllo delle sofferenze (valutato tramite l'esame clinico e l'eventuale uso di scale disponibili), incrementandoli anche oltre i valori medi riportati nella letteratura poiché nella SP non esistono dosaggi massimali non superabili.

9. Nella scelta del dosaggio iniziale per ciascun farmaco si dovrebbero valutare innanzitutto le variabili cliniche del malato (ad es. livello di sofferenza; caratteristiche antropometriche e fisiopatologiche, pregresso utilizzo di farmaci sedativi); il dosaggio va poi progressivamente rimodulato al fine di raggiungere e mantenere un livello di sedazione ritenuto adeguato al controllo della sofferenza (valutato tramite l'esame clinico e l'eventuale uso di scale disponibili). La velocità di incremento del dosaggio dipende da vari fattori quali ad es. la gravità del quadro clinico, la risposta individuale ai farmaci, la via di somministrazione disponibile.

10. Si ritiene essenziale sostituire il farmaco sedativo di prima scelta o aggiungere un secondo farmaco sedativo (ad es. un neurolettico con proprietà sedative) nel caso in cui il primo farmaco sedativo non risulti efficace. In caso di difficile controllo farmacologico della sofferenza (evidenziato dalla persistenza della sofferenza verificata con l'esame clinico e l'eventuale uso delle scale di monitoraggio disponibili) è consigliata, ove possibile, una consulenza palliativistica.

11. Nella scelta delle modalità di somministrazione dei farmaci, il medico curante dovrebbe tener conto delle variabili principali e dare le relative indicazioni all'équipe assistenziale, tramite registrazione formale nel diario clinico o in altra documentazione sanitaria.

12. Il medico curante dovrebbe specificare nella cartella clinica o in altra documentazione sanitaria le indicazioni riferibili a prescrizioni anticipate e terapie condizionate, in particolare con riferimento alla somministrazione di dosi integrative di farmaci rispetto al trattamento di base*, oppure all'incremento del dosaggio nei casi in cui il controllo della sofferenza non sia ottimale.

*ad es. le dosi "di salvataggio" / "rescue" – PRN "Pro Re Nata- c.d. "al bisogno"

13. Nel caso in cui il medico curante non fosse presente al letto del malato, la SP dovrebbe essere eseguita sempre sotto indicazione e controllo medico, anche se a distanza (ad esempio tramite contatto telefonico o device audio-video) con successiva validazione sottoscritta dal medico delle indicazioni farmacologiche in cartella clinica o altra documentazione sanitaria.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Raccomandazioni della SICP sulla Sedazione Terminale/Sedazione Palliativa. A cura del gruppo di studio su etica e cultura al termine della vita. Ottobre 2007
2. Porta Sales J: Sedation and terminal care. *Eur J Pall Care* 2001; 8: 97-100.
3. Morita T, Tsuneto S, Shima Y. Proposed definitions for terminal sedation. *Lancet* 2001; 358: 335-6.
4. Morita T, Tsuneto S, Shima Y. Definition of sedation for symptom relief: a systematic literature review and a proposal for operational criteria. *J Pain Sympt Manage* 2002; 24: 447-53.
5. Cherny NI, Portenoy RK. Sedation in the treatment of refractory symptoms: guidelines for evaluation and treatment. *J Palliat Care* 1994; 10: 31-8.
6. Saunders C. Vegliate con me. Hospice: un'ispirazione per la cura della vita. Prefazione: Caraceni A, Maltoni M, Zaninetta G. Edizioni Dehoniane, Bologna, 2008.
7. Neudert C, Oliver D, Wasner M et al. The course of the terminal phase in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2001; 248: 612-6.
8. Curtis JR, Wenrich MD, Carline JD et al. Patient's perspectives on physician skill in end of life care differences between patients with COPD, cancer and AIDS. *Chest* 2002; 122: 356-62.
9. Katsura H. End of life care for patients with COPD. *Nippon Rinsho* 2003; 61: 2212-9.
10. Elkington H, White P, Higgs R et al. GPs' views of discussions of prognosis in severe COPD. *Fam Pract* 2001; 18: 440-4.
11. De Graeff, Fraser health. Refractory Symptoms and Palliative Sedation Therapy. Hospice Palliative Care Program. Symptom Guidelines. Approved by: End of Life Care, Quality Performance Council. January 13, 2011. End of Life Care, Practice Advisory Council, May 9, 2011. Disponibile sul sito: https://www.fraserhealth.ca/-/media/Project/FraserHealth/FraserHealth/Health-Professionals/Professionals-Resources/Hospice-palliative-care/Sections-PDFs-for-FH-Aug31/9524-28-FH---Sym_Guide-RefractoryPalliativeSedation.pdf
12. Sykes N, Thorns A. The use of opioids and sedatives at the end of life. *Lancet Oncol* 2003; 4: 312-8.
13. Cameron D, Bridge D, Blitz-Lindeque J. Use of sedation to relieve refractory symptoms in dying patients. *S Afr Med J* 2004; 94: 445-9.
14. Maltoni M. Palliative sedation in end-of-life care and survival: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 20;30(12):1378-83)
15. Linee Guida Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *Terapia Del Dolore In Oncologia*. Edizione Ottobre 2018.
16. The 2008 Erice group. The 2008 Erice Statement toward a more Humanistic Oncology. *J Ambul Care Manage* 2009; 32: 252-258
17. Ministero della Salute. Rapporto al Parlamento sullo stato di attuazione della Legge n. 38 del 15 marzo 2010 "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore". Anni 2015-2017. Disponibile sul sito: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2814_allegato.pdf
18. Caraceni A, Zecca E, Martini C, Gorni G, Campa T, Brunelli C, et al. Palliative sedation at the end of life at a tertiary cancer center. *Supp Care Cancer* 2012;20(6):1299-307.
19. Maltoni M, Miccinesi G, Morino P, Scarpi E, Bulli F, Martini F, et al. Prospective observational Italian study on palliative sedation in two hospice settings: differences in casemixes and clinical care. *Supp Care Cancer* 2012;20(11):2829-36.
20. Garetto F, Cancelli F, Rossi R, Maltoni M. Palliative Sedation for the Terminally Ill Patient. *CNS Drugs* 2018. doi. org/10.1007/s40263-018-0576-7
21. Beller EM, van Driel ML, McGregor L, Truong S, Mitchell G. Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1. Art. No.: CD010206. DOI: 10.1002/14651858. CD010206.pub2.
22. Maeda I, Morita T, Yamaguchi T, Inoue S, Ikenaga M, Matsumoto Y, et al. Effect of continuous deep sedation on survival in patients with advanced cancer (J-Proval): a propensity score-weighted analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):115-22
23. Park SJ, Ahn HK, Ahn HY, Han KT, Hwang IC. Association between continuous deep sedation and survival time in terminally ill cancer patients. *Supp Care Cancer*.2021;29:525-531
24. Prado BL, Gomes DBD, Uson Junior PLS, Taranto P, Franca MS, Eiger D, et al. Continuous palliative sedation for patients with advanced cancer at a tertiary care cancer center. *BMC Palliative Care*. 2018;17(1):13.

25. Schur S, Weixler D, Gabl C, Kreye G, Likar R, Masel EK, et al. Sedation at the end of life - A nation-wide study in palliative care units in Austria. *BMC Pall Care*. 2016;15(1):50.
26. Tin WW, Lo SH, Wong FC. A retrospective review for the use of palliative sedation in a regional hospital in Hong Kong. *Ann Palliat Med*. 2020 Nov;9(6):4502-4513. doi: 10.21037/apm.2019.09.05.
27. Yokomichi N, Yamaguchi T, Maeda I, Mori M, Imai K, Shirado Naito A, Yamaguchi T, Terabayashi T, Hiratsuka Y, Hisanaga T, Morita T. Effect of continuous deep sedation on survival in the last days of life of cancer patients: A multicenter prospective cohort study. *Palliat Med*. 2022 Jan;36(1):189-199. doi: 10.1177/02692163211057754.
28. Gu DR, Cheng DR, Chen DR, Liu DR, Zhang DR. Palliative sedation for terminally ill cancer patients in a tertiary cancer center in Shanghai, China. *Supp Care Cancer*. 2014;22(1 SUPPL. 1):S133-S4.
29. Abdul-Razzak A, Lemieux L, Snyman M, Perez G, Sinnarajah A. Description of Continuous Palliative Sedation Practices in a Large Health Region and Comparison with Clinical Practice Guidelines. *J Palliat Med*. 2019;22(9):1052-64.
30. Azoulay D, Shahal-Gassner R, Yehezkel M, Eliyahu E, Weigert N, Ein-Mor E, et al. Palliative Sedation at the End of Life: Patterns of Use in an Israeli Hospice. *Am J Hosp Palliat*. 2016;33(4):369-73.
31. Benitez-Rosario MA, Castillo-Padros M, Garrido-Bernet B, Ascanio-Leon B. Quality of care in palliative sedation: Audit and compliance monitoring of a clinical protocol. *J Pain Symptom Manage*. 2012;44(4):532-41.
32. Buchhold B, Jülich A, Glöckner F, Neumann T, Schneidewind L, Schmidt CA, Heidel FH, Krüger WH. Comparison of inpatient and outpatient palliative sedation practice - A prospective observational study. *Palliat Support Care*. 2022 Nov 18:1-7. doi: 10.1017/S1478951522001523.
33. Cameron D, Bridge D, Blitz-Lindeque J. Use of sedation to relieve refractory symptoms in dying patients. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 2004;94(6):445-9.
34. Caraceni A, Speranza R, Spoldi E, Ambroset CS, Canestrari S, Marinari M, et al. Palliative Sedation in Terminal Cancer Patients Admitted to Hospice or Home Care Programs: Does the Setting Matter? Results from a National Multicenter Observational Study. *J Pain Symptom Manage*. 2018;56(1):33-43.
35. Diez-Manglano J, Isasi de Isasmendi Perez S, Garcia Fenoll R, Sanchez LA, Giner Galvan V, Duenas C, et al. Palliative Sedation in Patients Hospitalized in Internal Medicine Departments. *J Pain Symptom Manage*. 2019; 52(2):302-9
36. Epker JL, Bakker J, Lingsma HF, Kompanje EJO. An Observational Study on a Protocol for Withdrawal of Life-Sustaining Measures on Two Non-Academic Intensive Care Units in The Netherlands: Few Signs of Distress, No Suffering? *J Pain Symptom Manage* 2015; 50(5):676-84
37. Fainsinger RL, De Moissac D, Mancini I, Oneschuk D. Sedation for delirium and other symptoms in terminally ill patients in Edmonton. *Journal Palliat Care*. 2000;16(2):5-10.
38. Fainsinger RL, Waller A, Bercovici M, Bengston K, Landman W, Hosking M, et al. A multicentre international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patients. *Pall Med*. 2000;14(4):257-65.
39. Fredheim OM, Ingeborg M, Skulberg IM, Magelssen M, Steine S. Clinical and ethical aspects of palliative sedation with propofol—A retrospective quantitative and qualitative study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020;64:1319-1326.
40. Godbout K, Tremblay L, Lacasse Y. A Distress Protocol for Respiratory Emergencies in Terminally Ill Patients With Lung Cancer or Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Hospice & Pall*. 2016;33(9):817-22.
41. Goncalves JF, Alvarenga M, Silva A. The last forty-eight hours of life in a Portuguese palliative care unit: does it differ from elsewhere? *J Palliat Med*. 2003;6(6):895-900.
42. Hamatani Y, Nakai E, Nakamura E, Miyata M, Kawano Y, Takada Y, et al. Survey of palliative sedation at end of life in terminally ill heart failure patients - a single-center experience of 5-year follow-up. *Circulation J*. 2019;83(7):1607-11.
43. Kim YS, Song H-N, Ahn JS, Koh S-J, Ji JH, Hwang IG, et al. Sedation for terminally ill cancer patients: A multicenter retrospective cohort study in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(5):e14278.
44. Lum KL, Sanders HG. A comparison of midazolam and flunitrazepam in end-of-life care. *Progr Palliat Care*. 2011;19(1):1-6.
45. Lundstrom S, Zachrisson U, Furst CJ. When nothing helps: propofol as sedative and antiemetic in palliative cancer care. *Journal of pain and symptom management*. 2005;30(6):570-7.
46. 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 Oct;37(5):767-75. doi: 10.1007/s11096-015-0094-3.



47. Masman AD, van Dijk M, van Rosmalen J, Blusse van Oud-Alblas HJ, Ista E, Baar FPM, et al. Bispectral Index Monitoring in Terminally Ill Patients: A Validation Study. *J Pain Symptom Manage*. 2016;52(2):212-20.
48. Mercadante S, Porzio G, Valle A, Fusco F, Aielli F, Adile C, et al. Palliative sedation in advanced cancer patients followed at home: A retrospective analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2012;43(6):1126-30.
49. Mercadante S, Valle A, Sabba S, Orlando A, Guolo F, Gulmini L, et al. Pattern and characteristics of advanced cancer patients admitted to hospices in Italy. *Supp Care Cancer* 2013;21(4):935-9.
50. Mercadante S, Aielli F, Verna L, Porzio G, Masedu F, Valenti M. Age differences in the last week of life in advanced cancer patients followed at home. *Supportive Care in Cancer*. 2016;24(4):1889-95.
51. Monreal-Carrillo E, Allende-Pérez S, Hui D, García-Salamanca M-F, Bruera E, Verástegui E, et al. Bispectral Index monitoring in cancer patients undergoing palliative sedation: a preliminary report. *Supp Care Cancer*. 2017;25(10):3143-9.
52. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Effects of high dose opioids and sedatives on survival in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2001;21(4):282-9.
53. Morita T, Chinone Y, Ikenaga M, Miyoshi M, Nakaho T, Nishitaten K, et al. Efficacy and safety of palliative sedation therapy: a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. *J Pain Symptom Manage*. 2005;30(4):320-8.
54. Parra Palacio S, Giraldo Hoyos CE, Arias Rodríguez C, Mejía Arrieta D, Vargas Gómez JJ, Krikorian A. Palliative sedation in advanced cancer patients hospitalized in a specialized palliative care unit. *Supp Care Cancer*. 2018;26(9):3173-80
55. Porzio G, Aielli F, Verna L, Micolucci G, Aloisi P, Ficarella C. Efficacy and safety of deep, continuous palliative sedation at home: A retrospective, single-institution study. *Supp Care Cancer*. 2010;18(1):77-81.
56. Rosengarten OS, Lamed Y, Zisling T, Feigin A, Jacobs JM. Palliative sedation at home. *J Palliat Care*. 2009;25(1):5-11
57. Setla J, Pasniciuc SV. Home Palliative Sedation Using Phenobarbital Suppositories: Time to Death, Patient Characteristics, and Administration Protocol. *Am J Hosp Pall care*. 2019;36(10):871-6.
58. 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):363-8.
59. Won YW, Chun HS, Seo M, Kim RB, Kim JH, Kang JH. Clinical Patterns of Continuous and Intermittent Palliative Sedation in Patients With Terminal Cancer: A Descriptive, Observational Study. *J Pain Symptom Manage*. 2019;58(1):65-71

ALLEGATO 1

PICO E STRATEGIE DI RICERCA

Quesito clinico	Nei pazienti in fase molto avanzata o terminale di malattia oncologica e cronico-degenerativa, quali sono i trattamenti farmacologici e le modalità di somministrazione in caso di sedazione palliativa?
Popolazione	Malati adulti, con età ≥ 18 anni, affetti da patologie oncologiche e cronico-degenerative* in fase avanzata e terminale con sofferenze refrattarie ai tradizionali trattamenti; *Patologie cronico-degenerative: in linea generale si fa riferimento a patologie del sistema nervoso centrale e periferico, cardiocircolatorie, respiratorie, epatiche, renali, ematiche, metaboliche, autoimmuni e genetiche.
Intervento	Sedazione palliativa con i seguenti farmaci: midazolam, diazepam, lorazepam, delorazepam, clonazepam, flunitrazepam, fenobarbital, prometazina, clorpromazina, propofol, aloperidolo, morfina cloridrato, fentanyl, remifentanyl, sufentanyl, alfentanyl, dexmedetomidina, clotiapina a qualsiasi dosaggio e con qualsiasi via di somministrazione. Saranno considerate anche combinazioni farmacologiche in qualsiasi dosaggio e titolazione e con qualsiasi modalità di somministrazione
Confronto	nessuna sedazione.
Esiti	Esiti critici <ul style="list-style-type: none"> • Tempi di sopravvivenza • Controllo dei sintomi/sofferenza del malato • Livello di coscienza • Eventi avversi: risveglio, tachifilassi, vomito, agitazione paradossa, discinesie, depressione respiratoria, depressione cardio-circolatoria, abbreviamento della sopravvivenza, accelerazione della morte Esiti importanti <ul style="list-style-type: none"> • qualità di morte, raggiungimento degli obiettivi condivisi con il malato, assenza di percezione cosciente, vissuti positivi (benessere) dei familiari e dei sanitari;
Setting	Qualsiasi tipo di setting (Domicilio, ospedale, hospice, RSA/RSD, degenza territoriale)
Banche dati bibliografiche	Medline, Embase, Cochrane Library, Cinhal
Limiti temporali	Da gennaio 2005 a gennaio 2023
Tipo di studio	Revisioni sistematiche di studi osservazionali che confrontano pazienti trattati con SP rispetto a pz non trattati con SP e riportano esiti quantitativi. In caso di revisioni non disponibili verranno ricercati singoli studi osservazionali. Sono stati esclusi i singoli case studies. Per le dimensioni accettabilità, fattibilità, valori ed equità sono stati ricercati studi osservazionali



STRATEGIA DI RICERCA
BANCA DATI: COCHRANE LIBRARY
DATA DELLA RICERCA: 01/2023

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Hypnotics and Sedatives] explode all trees
#2	(sedative near/2 (drug* or medication*)):ti,ab,kw
#3	(sedation near/2 medicine*):ti,ab,kw
#4	midazolam
#5	delorazepam
#6	clonazepam
#7	flunitrazepam
#8	fenobarbital
#9	lorazepam
#10	promethazine
#11	prometazine or promethazine
#12	clorpromazin*
#13	propofol:ti,ab,kw
#14	haloperidol or aloperidolo
#15	morphine
#16	fentanyl
#17	remifentanyl
#18	sufentanil
#19	alfentanil
#20	dexmedetomidin*
#21	clotiapin*
#22	(drug* near/2 combination*):ti,ab,kw
#23	(dosages or overdose):ti,ab,kw
#24	((toxic or lethal or drug) near/2 dose):ti,ab,kw
#25	(plasma next toxic*):ti,ab,kw
#26	(dose next titration):ti,ab
#27	{OR #1-#26}
#28	MeSH descriptor: [Terminally Ill] explode all trees
#29	(terminal* NEXT ill*):ti,ab,kw
#30	(end near/3 (stage or stages)):ti,ab
#31	(end near/2 life):ti,ab,kw
#32	(terminal next (phase* or stage*)):ti,ab
#33	(life next limit*):ti,ab,kw
#34	((last or final) near/2 (hour* or days* or minute* or stage* or week* or month*)):ti,ab
#35	(dying near/2 (actively or begin* or begun)):ti,ab
#36	(death near/2 (imminent* or impending or throes)):ti,ab
#37	((dying or death) near/2 (patient* or person* or people)):ti,ab
#38	deathbed:ti,ab
#39	(dying or (close near/3 death)):ti,ab
#40	((incurable or advanced) near (ill* or disease*)):ti,ab
#41	"Short-term prognosis"

#42	(prognosis near/3 (hour* or days*)):ti,ab
#43	{OR #28-#42}
#44	((terminal or palliati*) near/2 care):ti,ab,kw
#45	(palliati* next stage*):ti,ab,kw
#46	(end near/3 (stage or stages)):ti,ab
#47	MeSH descriptor: [Terminal Care] explode all trees
#48	MeSH descriptor: [Palliative Care] explode all trees
#49	"palliative sedation"
#50	(terminal near/3 sedation)
#51	continuous near/3 sedation
#52	"deep sedation"
#53	"proportional sedation"
#54	(end near/2 life near/6 sedation)
#55	sedation near/2 palliative
#56	{OR #44-#55}
#57	#27 and #43 and #56

BANCA DATI: OVID MEDLINE(R)

DATA DELLA RICERCA: 01/2023

1	"Hypnotics and Sedatives"/
2	(sedative adj2 (drug* or medication*)).mp.
3	(sedation adj2 medicine*).mp.
4	midazolam/ or midazolam.mp.
5	delorazepam.mp. or delorazepam/
6	clonazepam.mp. or clonazepam/
7	flunitrazepam.mp. or flunitrazepam/
8	fenobarbital.mp. or phenobarbital/
9	lorazepam.mp. or lorazepam/
10	promethazine.mp. or promethazine/
11	(prometazine or promethazine).mp. or promethazine/
12	clorpromazin*.mp. or chlorpromazine/
13	propofol/ or propfol.mp.
14	haloperidol/ or aloperidolo.mp.
15	morphine/ or morphine.mp.
16	fentanyl.mp. or fentanyl/
17	remifentanyl.mp. or remifentani/
18	sufentanyl.mp. or sufentani/
19	alfentanyl.mp. or alfentani/
20	dexmedetomidin*.mp. or dexmedetomidine/
21	clotiapine.mp. or clotiapine/
22	clotiapin*.mp. or clotiapine/
23	(drug* adj2 combination*).tw.
24	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23
25	dosages.tw.
26	overdose.tw.
27	toxic dose.tw.
28	lethal dose.tw.
29	plasma toxic*.tw.
30	drug dose.mp.



31	dose titration.tw.
32	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31
33	24 or 32
34	Terminally ill/
35	terminally ill.ti,kf.
36	terminal illness.ti,kf.
37	(end adj3 (stage or stages)).ti,ab.
38	(end adj2 life).ti,ab.
39	EOLC.ti,ab.
40	(terminal adj (phase* or stage*)).ti,ab.
41	life limit*.ti,ab.
42	((last or final) adj2 (hour* or days* or minute* or stage* or week* or month*)).ti,ab.
43	(dying adj2 (actively or begin* or begun)).ti,ab.
44	(death adj2 (imminent* or impending or near or throes)).ti,ab.
45	((dying or death) adj2 (patient* or person* or people)).ti,ab.
46	deathbed.ti,ab.
47	(dying or (close adj3 death)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]
48	((incurable or advanced) adj6 (ill* or disease*)).mp.
49	Short-term prognosis.mp.
50	(prognosis adj3 (hour* or days*)).tw.
51	34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50
52	((terminal or palliati*) adj1 care).ti,kf. x
53	(palliati* adj1 stage*).ti,ab.
54	(end adj3 (stage or stages)).ti,ab. and palliat*.ti.
55	Terminal care/ or Palliative care/
56	palliative sedation.mp.
57	(terminal adj3 sedation).mp.
58	continuous sedation.mp.
59	continuous deep sedation.mp.
60	deep sedation.mp. or *Deep Sedation/
61	proportional sedation.mp.
62	(end adj2 life adj6 sedation).ti,ab.
63	(end adj2 life adj6 sedation).ti,ab
64	(sedation adj2 palliative).mp.
65	last resort treatment.mp.
66	53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66
67	52 and 67
68	33 and 68

BANCA DATI: EMBASE**DATA DELLA RICERCA: 01/2023**

1	sedative agent/
2	(sedative adj2 (drug* or medication*)).mp.
3	(sedation adj2 medicine*).mp.
4	midazolam/ or midazolam.mp.
5	delorazepam.mp. or delorazepam/
6	clonazepam.mp. or clonazepam/
7	flunitrazepam.mp. or flunitrazepam/

8	fenobarbital.mp. or phenobarbital/
9	lorazepam.mp. or lorazepam/
10	promethazine.mp. or promethazine/
11	(prometazine or promethazine).mp. or promethazine/
12	clorpromazin*.mp. or chlorpromazine/
13	propofol/ or propfol.mp.
14	haloperidol/ or aloperidolo.mp.
15	morphine/ or morphine.mp.
16	fentanyl.mp. or fentanyl/
17	remifentanyl.mp. or remifentanil/
18	sufentanyl.mp. or sufentanil/
19	alfentanyl.mp. or alfentanil/
20	dexmedetomidin*.mp. or dexmedetomidine/
21	clotiapine.mp. or clotiapine/
22	clotiapin*.mp. or clotiapine/
23	(drug* adj2 combination*).tw.
24	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23
25	dosages.tw.
26	overdose.tw.
27	toxic dose.tw.
28	lethal dose.tw.
29	plasma toxic*.tw.
30	drug dose/
31	dose titration.tw.
32	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31
33	Terminally Ill/
34	(end adj3 (stage or stages)).ti,ab.
35	(end adj2 life).ti,ab.
36	EOLC.ti,ab.
37	(terminal adj (phase* or stage*)).ti,ab.
38	life limit*.ti,ab.
39	((last or final) adj2 (hour* or days* or minute* or stage* or week* or month*)).ti,ab.
40	(dying adj2 (actively or begin* or begun)).ti,ab.
41	(death adj2 (imminent* or impending or near or throes)).ti,ab.
42	((dying or death) adj2 (patient* or person* or people)).ti,ab.
43	deathbed.ti,ab.
44	(dying or (close adj3 death)).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]
45	((incurable or advanced) adj6 (ill* or disease*)).mp.
46	Short-term prognosis.mp.
47	(prognosis adj3 (hour* or days*)).tw.
48	(palliat* adj1 stage*).ti,ab.
49	(end adj3 (stage or stages)).ti,ab. and palliat*.ti.
50	Terminal care/ or Palliative care/
51	palliative sedation.mp.
52	(terminal adj3 sedation).mp.
53	continuous sedation.mp.
54	continuous deep sedation.mp.
55	deep sedation.mp. or *Deep Sedation/
56	proportional sedation.mp.
57	(end adj2 life adj6 sedation).ti,ab.
58	(sedation adj2 palliative).mp.



59	last resort treatment.mp.
60	24 or 32
61	33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49
62	50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59
63	60 and 61 and 62

BANCA DATI: CINAHL**DATA DELLA RICERCA: 01/2023**

S58 S31 AND S44 AND S57
S57 S45 OR S46 OR S47 OR S48 OR S49 OR S50 OR S51 OR S52 OR S53 OR S54 OR S55 OR S56
S56 "last resort treatment"
S55 TX "proportional sedation"
S54 TI Deep Sedation
S53 "Deep Sedation"
S52 TX "continuous deep sedation"
S51 TX continuous n2 sedation
S50 TX (terminal n3 sedation)
S49 TX "palliative sedation"
S48 (MH "Palliative Care") OR (MM "Hospice and Palliative Nursing")
S47 (MH "Terminal Care+") OR "Terminal care"
S46 TI (end n3 (stage or stages)) AND TI palliat*
S45 TI ((terminal or palliati*) n2 care)
S44 OR S33 OR S34 OR S35 OR S36 OR S37 OR S38 OR S39 OR S40 OR S41 OR S42 OR S43
S43 TI "Short-term prognosis" or AB "Short-term prognosis"
S42 TI((incurable or advanced) n3 (ill* or disease*)) OR AB((incurable or advanced) n3 (ill* or disease*))
S41 TI (dying or (close n3 death)) OR AB (dying or (close n3 death))
S40 TX deathbed
S39 TX ((dying or death) n2 (patient* or person* or people))
S38 (death N2 (imminent* OR impending OR near OR throes
S37 TX (dying n2 (actively or begin* or begun))
S36 TX ((last or final) n2 (hour* or days* or minute* or stage* or week* or month*) n2 life))
S35 TI (end n2 life)
S34 TI end n3 stage OR TI end n3 stages OR AB end n3 stage OR AB end n3 stages
S33 TI terminally ill OR TI terminal illness
S32 (MH "Terminally Ill Patients+")
S31 S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30
S30 "dose titration"
S29 "drug dose"
S28 TX (plasma N2 toxic*)
S27 "lethal dose"
S26 "toxic dose"
S25 TX overdose
S24 TX dosages
S23 TX(drug* N2 combination*)
S22 clotiapin*
S21 clotiapine
S20 dexmedetomidin*
S19 alfentanil
S18 sufentanil

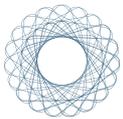
S17 remifentanil
S16 fentanyl
S15 morphine
S14 haloperidol OR aloperidolo
S13 propofol
S12 clorpromazin*
S11 prometazine OR promethazine
S10 promethazine
S9 lorazepam
S8 fenobarbital
S7 flunitrazepam
S6 clonazepam
S5 delorazepam
S4 midazolam
S3 TX(sedation N2 medicine*)
S2 TX(sedative N2 (drug* OR medication*))
S1 (MH "Hypnotics and Sedatives+")

FILTRI DI RICERCA PER ACCETTABILITÀ, FATTIBILITÀ, EQUITÀ

OID MEDLINE(R)

DATA DELLA RICERCA: 01/2023

1. (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp.
2. *Attitude to Health/
3. *Patient Participation/
4. *Patient Preference/
5. (choice or choices).ti.
6. value*.ti.
7. health state values.ti,ab.
8. valuation*.ti.
9. expectation*.ti.
10. attitude*.ti.
11. acceptab*.ti,ab.
12. point of view.ti,ab.
13. user* participation.ti,ab.
14. user* perspective*.ti,ab.
15. patient* perce*.ti,ab.
16. user* perce*.ti,ab.
17. user view*.ti,ab.
18. qualitative research/
19. exp interviews as topic/
20. questionnaires/
21. narration/
22. health care surveys/
23. (qualitative\$ or interview\$ or focus group\$ or questionnaire\$ or narrative\$ or narration\$ or survey\$).tw.
24. "critical interpretive syntheses".tw.
25. (realist adj (review* or syntheses*)).tw.
26. (meta adj (method or triangulation)).tw.
27. (CERQUAL or CONQUAL).tw.
28. ((thematic or framework) adj syntheses*).tw.
29. exp Patients/px



30. exp Family/px
31. Caregivers/px
32. ((patient\$ or parent\$ or famil\$ or relative\$ or carer\$ or caregiver\$ or care-giver\$ or inpatient\$ or in-patient\$ or spous\$ or husband\$ or wife\$ or wive\$ or partner\$ or mother\$ or father\$ or sibling\$ or sister\$ or brother\$) adj6 (experience\$ or belief\$ or stress\$ or emotion\$ or anx\$ or fear\$ or concern\$ or uncertain\$ or unsure or thought\$ or feeling\$ or felt\$ or view\$ or opinion\$ or perception\$ or perspective\$ or attitud\$ or satisfact\$ or know\$ or understand\$ or aware\$)).ti.
33. exp consumer satisfaction/
34. patient* report* outcome*.tw.
35. or/1-34
36. (equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality).tw.
37. (ethnic* or race or racial* or racis*).tw.
38. ((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) adj3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*).tw.
39. (health adj3 (gap* or gradient* or hierarch*).tw.
40. Vulnerable populations/ or socioeconomic factors/ or poverty/ or social class/ or Healthcare Disparities/ or Health Status Disparities/ or Poverty areas/ or Urban population/
41. (SES or SEP or sociodemographic* or socio-demographic* or income or wealth* or poverty or educational level or level of education or educational attainment or well educated or better educated or unemploy* or home owner* or tenure or affluen* or well off or better off or worse off).tw.
42. OR/1-41

EMBASE

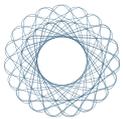
DATA DELLA RICERCA: 01/2023

1. (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp.
2. *attitude to health/
3. *patient participation/
4. *patient preference/
5. (choice or choices).ti.
6. value*.ti.
7. health state values.ti,ab.
8. valuation*.ti.
9. expectation*.ti.
10. attitude*.ti,ab.
11. acceptab*.ti,ab.
12. point of view.ti,ab.
13. user* participation.ti,ab.
14. user* perspective*.ti,ab.
15. patient* perce*.ti,ab.
16. user* perce*.ti,ab.
17. user view*.ti,ab.
18. qualitative research/
19. exp interview/
20. questionnaire/
21. health care survey/
22. (qualitative\$ or interview\$ or focus group\$ or questionnaire\$ or narrative\$ or narration\$ or survey\$).tw.
23. (CERQUAL or CONQUAL).tw.
24. ((thematic or framework) adj synthes*).tw.
25. ((patient\$ or parent\$ or famil\$ or relative\$ or carer\$ or caregiver\$ or care-giver\$ or inpatient\$ or in-patient\$ or spous\$ or husband\$ or wife\$ or wive\$ or partner\$ or mother\$ or father\$ or sibling\$ or sister\$ or brother\$) adj6 (experience\$ or belief\$ or stress\$ or emotion\$ or anx\$ or fear\$ or concern\$ or uncertain\$ or unsure or thought\$ or feeling\$ or felt\$ or view\$ or opinion\$ or perception\$ or perspective\$ or attitud\$ or satisfact\$ or know\$ or understand\$ or aware\$)).ti.

26. exp customer satisfaction/
27. patient* report* outcome*.tw.
28. or/1-27
29. (equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality).tw.
30. (ethnic* or race or racial* or racis*).tw.
31. ((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) adj3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*).tw.
32. (health adj3 (gap* or gradient* or hierarch*).tw.
33. vulnerable population/
34. socioeconomics/
35. poverty/
36. social class/
37. health care disparity/
38. health disparity/
39. poverty/
40. (SES or SEP or sociodemographic* or socio-demographic* or income or wealth* or poverty or educational level or level of education or educational attainment or well educated or better educated or unemploy* or home owner* or tenure or affluen* or well off or better off or worse off).tw.
41. OR/1-40

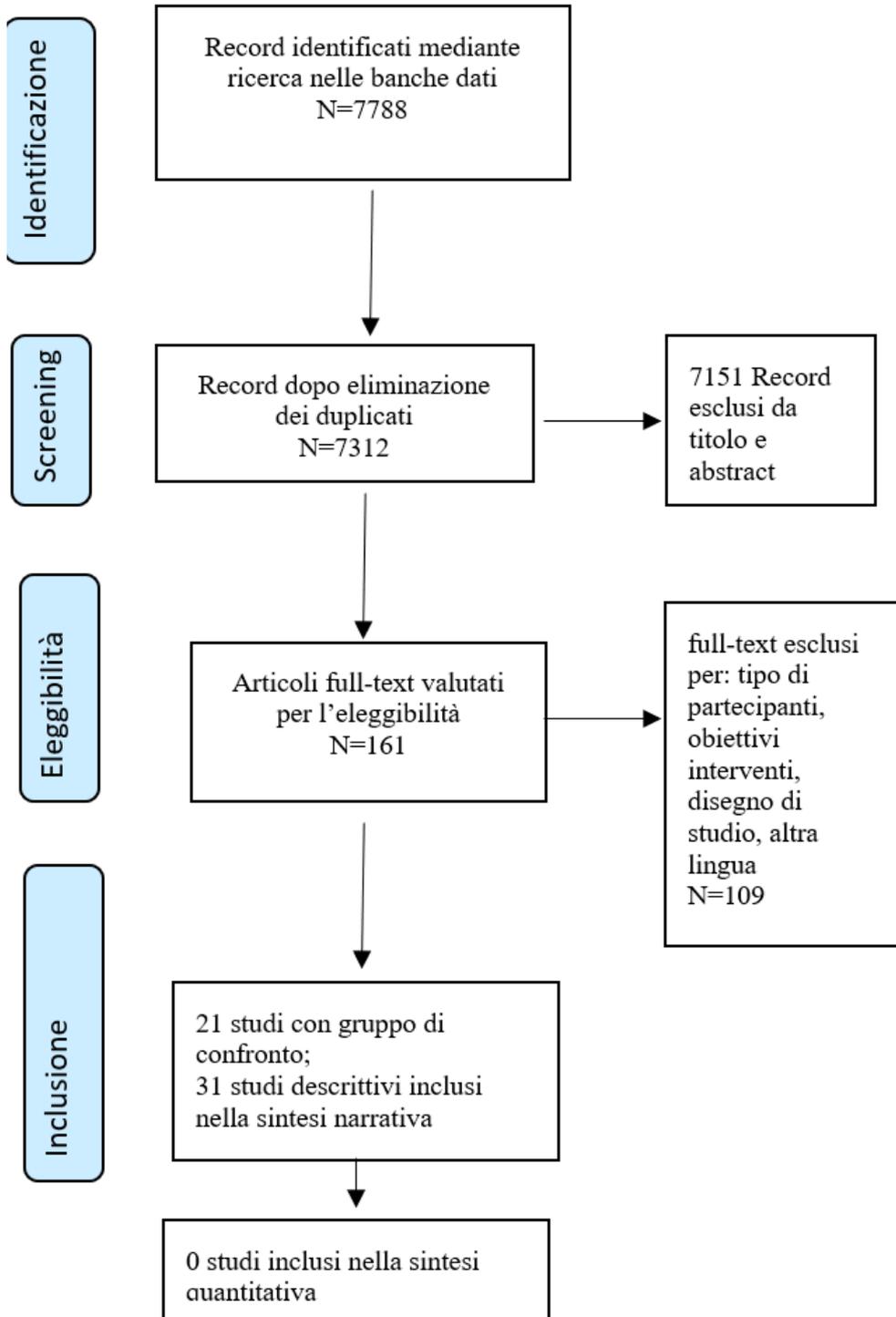
CINAHL**DATA DELLA RICERCA: 01/2023**

1. TX (acceptability OR feasibility OR adherence OR compliance OR satisfaction OR utilization)
2. (MH "Consumer Participation")
3. ((TI choice) OR (TI choices))
4. (TI value*)
5. (TI "health state values" OR AB "health state values")
6. (TI valuation*)
7. (TI expectation* OR AB expectation*)
8. (TI attitude* OR AB attitude*)
9. (TI acceptab* OR AB acceptab*)
10. (TI "point of view" OR AB "point of view")
11. (TI "patient* participation" OR AB "patient* participation")
12. (TI "user* participation" OR AB "user* participation")
13. (TI "user* perspective" OR AB "user* perspective")
14. (TI "patient* perce*" OR AB "patient* perce*")
15. (TI "user* perce*" OR AB "user* perce*")
16. (TI "user view*" OR AB "user view*")
17. (TI "patient* view*" OR AB "patient* view*")
18. (((TI patient OR AB patient) OR (TI health OR AB health) OR (TI utility OR AB utility)) N3 (TI value* OR AB value*))
19. S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18
20. ((TI equit* OR AB equit*) OR (TI inequit* OR AB inequit*) OR (TI inequalit* OR AB inequalit*) OR (TI disparit* OR AB disparit*) OR (TI equality OR AB equality))
21. ((TI ethnic* OR AB ethnic*) OR (TI race OR AB race) OR (TI racial* OR AB racial*) OR (TI racis* OR AB racis*))
22. (((TI social* OR AB social*) OR (TI socio-economic OR AB socio-economic) OR (TI socioeconomic OR AB socioeconomic) OR (TI economic OR AB economic) OR (TI structural OR AB structural) OR (TI material OR AB material)) N3 ((TI advantage* OR AB advantage*) OR (TI disadvantage* OR AB disadvantage*) OR (TI exclude* OR AB exclude*) OR (TI exclusion OR AB exclusion) OR (TI include* OR AB include*) OR (TI inclusion OR AB inclusion) OR (TI status OR AB status) OR (TI position OR AB position) OR (TI gradient* OR AB gradient*) OR (TI hierarch* OR AB hierarch*) OR (TI class* OR AB class*) OR (TI determinant* OR AB determinant*)))



23. ((TI health OR AB health) N3 ((TI gap* OR AB gap*) OR (TI gradient* OR AB gradient*) OR (TI hierarch* OR AB hierarch*)))
24. ((TI SES OR AB SES) OR (TI SEP OR AB SEP) OR (TI sociodemographic* OR AB sociodemographic*) OR (TI socio-demographic* OR AB socio-demographic*) OR (TI income OR AB income) OR (TI wealth* OR AB wealth*) OR (TI poverty OR AB poverty) OR (TI "educational level" OR AB "educational level" OR (TI "level of education" OR AB "level of education" OR (TI "educational attainment" OR AB "educational attainment") OR (TI "well educated" OR AB "well educated") OR (TI "better educated" OR AB "better Educated") OR (TI unemploy* OR AB unemploy*) OR (TI "home owner*" OR AB "home owner*") OR (TI tenure OR AB tenure) OR (TI affluen* OR AB affluen*) OR (TI "well off" OR AB "well off") OR (TI "better off" OR AB "better off") OR (TI "worse off" OR AB "worse off"))))
25. S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24
26. S19 OR S25

ALLEGATO 2 PROCESSO DI SELEZIONE DEGLI STUDI QC1





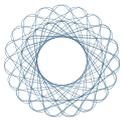
BIBLIOGRAFIA

Studi con gruppo di confronto

1. Alonso-Babarro A, Varela-Cerdeira M, Torres-Vigil I, Rodriguez-Barrientos R, Bruera E. At-home palliative sedation for end-of-life cancer patients. *Palliative medicine*. 2010;24(5):486-92
2. Bulli F, Miccinesi G, Biancalani E, Fallai M, Mannocci M, Paci E, et al. Continuous deep sedation in home palliative care units: case studies in the Florence area in 2000 and in 2003-2004. *Minerva anesthesiologica*. 2007;73(5):291-8.
3. Caraceni A, Zecca E, Martini C, Gorni G, Campa T, Brunelli C, et al. Palliative sedation at the end of life at a tertiary cancer center. *Supportive care in cancer*. 2012;20(6):1299-307.
4. Chiu TY, Hu WY, Lue BH, Cheng SY, Chen CY. Sedation for refractory symptoms of terminal cancer patients in Taiwan. *Journal of pain and symptom management*. 2001;21(6):467-72
5. Fainsinger RL, Landman W, Hoskings M, Bruera E. Sedation for uncontrolled symptoms in a South African hospice. *Journal of Pain and Symptom Management* 1998;16(3):145-52.
6. Gu DR, Cheng DR, Chen DR, Liu DR, Zhang DR. Palliative sedation for terminally ill cancer patients in a tertiary cancer center in Shanghai, China. *Supportive Care in Cancer*. 2014;22(1 SUPPL. 1):S133-S4.
7. Kohara H, Ueoka H, Takeyama H, Murakami T, Morita T. Sedation for terminally ill patients with cancer with uncontrollable physical distress. *Journal of Palliative Medicine*. 2005;8(1):20-5.
8. Maeda I, Morita T, Yamaguchi T, Inoue S, Ikenaga M, Matsumoto Y, et al. Effect of continuous deep sedation on survival in patients with advanced cancer (J-Proval): a propensity score-weighted analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncology*. 2016;17(1):115-22
9. Maltoni M, Pittureri C, Scarpi E, Piccinini L, Martini F, Turci P, Montanari L, Nanni O, Amadori D. Palliative sedation therapy does not hasten death: results from a prospective multicenter study. *Ann Oncol*. 2009 Jul;20(7):1163-9. doi: 10.1093/annonc/mdp048.
10. Maltoni M, Miccinesi G, Morino P, Scarpi E, Bulli F, Martini F, et al. Prospective observational Italian study on palliative sedation in two hospice settings: differences in casemixes and clinical care. *Supportive care in cancer* 2012;20(11):2829-36.
11. Muller-Busch HC, Andres I, Jehser T. Sedation in palliative care - A critical analysis of 7 years experience. *BMC Palliative Care*. 2003;2:1-9.
12. Park SJ, Ahn HK, Ahn HY, Han KT, Hwang IC. Association between continuous deep sedation and survival time in terminally ill cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2021;29:525-531
13. Prado BL, Gomes DBD, Uson Junior PLS, Taranto P, Franca MS, Eiger D, et al. Continuous palliative sedation for patients with advanced cancer at a tertiary care cancer center. *BMC Palliative Care*. 2018;17(1):13.
14. Radha Krishna LK, Poulouse VJ, Goh C. The use of midazolam and haloperidol in cancer patients at the end of life. *Singapore medical journal*. 2012;53(1):62-6.
15. Rietjens JAC, van Zuylen L, van Veluw H, van der Wijk L, van der Heide A, van der Rijt CCD. Palliative Sedation in a Specialized Unit for Acute Palliative Care in a Cancer Hospital: Comparing Patients Dying With and Without Palliative Sedation. *J Pain Symptom Manage* 2008;36(3):228-34
16. Schur S, Weixler D, Gabl C, Kreye G, Likar R, Masel EK, et al. Sedation at the end of life - A nation-wide study in palliative care units in Austria. *BMC Palliative Care*. 2016;15(1):50.
17. Stone P, Phillips C, Spruyt O, Waight C. A comparison of the use of sedatives in a hospital support team and in a hospice. *Palliat Med*. 1997;11(2):140-4.
18. Sykes N, Thorns A. Sedative use in the last week of life and the implications for end-of-life decision making. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(3):341-4
19. Vitetta L, Kenner D, Sali A. Sedation and analgesia-prescribing patterns in terminally ill patients at the end of life. *The American journal of hospice & palliative care*. 2005;22(6):465-73
20. Tin WW, Lo SH, Wong FC. A retrospective review for the use of palliative sedation in a regional hospital in Hong Kong. *Ann Palliat Med*. 2020 Nov;9(6):4502-4513. doi: 10.21037/apm.2019.09.05.
21. Yokomichi N, Yamaguchi T, Maeda I, Mori M, Imai K, Shirado Naito A, Yamaguchi T, Terabayashi T, Hiratsuka Y, Hisanaga T, Morita T. Effect of continuous deep sedation on survival in the last days of life of cancer patients: A multicenter prospective cohort study. *Palliat Med*. 2022 Jan;36(1):189-199. doi: 10.1177/02692163211057754.

Studi descrittivi

1. Abdul-Razzak A, Lemieux L, Snyman M, Perez G, Sinnarajah A. Description of Continuous Palliative Sedation Practices in a Large Health Region and Comparison with Clinical Practice Guidelines. *Journal of Palliative Medicine*. 2019;22(9):1052-64.
2. Azoulay D, Shahal-Gassner R, Yehezkel M, Eliyahu E, Weigert N, Ein-Mor E, et al. Palliative Sedation at the End of Life: Patterns of Use in an Israeli Hospice. *The American journal of hospice & palliative care*. 2016;33(4):369-73.
3. Benitez-Rosario MA, Castillo-Padros M, Garrido-Bernet B, Ascanio-Leon B. Quality of care in palliative sedation: Audit and compliance monitoring of a clinical protocol. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2012;44(4):532-41.
4. Buchhold B, Jülich A, Glöckner F, Neumann T, Schneidewind L, Schmidt CA, Heidel FH, Krüger WH. Comparison of inpatient and outpatient palliative sedation practice - A prospective observational study. *Palliat Support Care*. 2022 Nov 18:1-7. doi: 10.1017/S1478951522001523.
5. Cameron D, Bridge D, Blitz-Lindeque J. Use of sedation to relieve refractory symptoms in dying patients. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 2004;94(6):445-9.
6. Caraceni A, Speranza R, Spoldi E, Ambroset CS, Canestrari S, Marinari M, et al. Palliative Sedation in Terminal Cancer Patients Admitted to Hospice or Home Care Programs: Does the Setting Matter? Results from a National Multicenter Observational Study. *Journal of pain and symptom management*. 2018;56(1):33-43.
7. Diez-Manglano J, Isasi de Isasmendi Perez S, Garcia Fenoll R, Sanchez LA, Giner Galvan V, Duenas C, et al. Palliative Sedation in Patients Hospitalized in Internal Medicine Departments. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2019.
8. Epker JL, Bakker J, Lingsma HF, Kompanje EJO. An Observational Study on a Protocol for Withdrawal of Life-Sustaining Measures on Two Non-Academic Intensive Care Units in The Netherlands: Few Signs of Distress, No Suffering? *J Pain Symptom Manage* Vol. 50 No. 5 November 2015
9. Fainsinger RL, De Moissac D, Mancini I, Oneschuk D. Sedation for delirium and other symptoms in terminally ill patients in Edmonton. *Journal of palliative care*. 2000;16(2):5-10.
10. Fainsinger RL, Waller A, Bercovici M, Bengston K, Landman W, Hosking M, et al. A multicentre international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patients. *Palliative Medicine*. 2000;14(4):257-65.
11. Fredheim OM, Ingeborg M, Skulberg IM, Magelssen M, Steine S. Clinical and ethical aspects of palliative sedation with propofol—A retrospective quantitative and qualitative study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020;64:1319-1326.
12. Godbout K, Tremblay L, Lacasse Y. A Distress Protocol for Respiratory Emergencies in Terminally Ill Patients With Lung Cancer or Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The American journal of hospice & palliative care*. 2016;33(9):817-22.
13. Goncalves JF, Alvarenga M, Silva A. The last forty-eight hours of life in a Portuguese palliative care unit: does it differ from elsewhere? *Journal of palliative medicine*. 2003;6(6):895-900.
14. Hamatani Y, Nakai E, Nakamura E, Miyata M, Kawano Y, Takada Y, et al. Survey of palliative sedation at end of life in terminally ill heart failure patients - a single-center experience of 5-year follow-up. *Circulation Journal*. 2019;83(7):1607-11.
15. Kim YS, Song H-N, Ahn JS, Koh S-J, Ji JH, Hwang IG, et al. Sedation for terminally ill cancer patients: A multicenter retrospective cohort study in South Korea. *Medicine*. 2019;98(5):e14278.
16. Lum KL, Sanders HG. A comparison of midazolam and flunitrazepam in end-of-life care. *Progress in Palliative Care*. 2011;19(1):1-6.
17. Lundstrom S, Zachrisson U, Furst CJ. When nothing helps: propofol as sedative and antiemetic in palliative cancer care. *Journal of pain and symptom management*. 2005;30(6):570-7.
18. 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 Oct;37(5):767-75. doi: 10.1007/s11096-015-0094-3.
19. Masman AD, van Dijk M, van Rosmalen J, Blusse van Oud-Alblas HJ, Ista E, Baar FPM, et al. Bispectral Index Monitoring in Terminally Ill Patients: A Validation Study. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2016;52(2):212-20.
20. Mercadante S, Porzio G, Valle A, Fusco F, Aielli F, Adile C, et al. Palliative sedation in advanced cancer patients followed at home: A retrospective analysis. *J Pain Symptom Manag*. 2012;43(6):1126-30.
21. Mercadante S, Valle A, Sabba S, Orlando A, Guolo F, Gulmini L, et al. Pattern and characteristics of advanced cancer patients admitted to hospices in Italy. *Supportive care in cancer* 2013;21(4):935-9.
22. Mercadante S, Aielli F, Verna L, Porzio G, Masedu F, Valenti M. Age differences in the last week of life in advanced cancer patients followed at home. *Supportive Care in Cancer*. 2016;24(4):1889-95.
23. Monreal-Carrillo E, Allende-Pérez S, Hui D, García-Salamanca M-F, Bruera E, Verástegui E, et al. Bispectral Index monitoring in cancer patients undergoing palliative sedation: a preliminary report. *Supportive Care in Cancer*. 2017;25(10):3143-9.



25. Morita T, Chinone Y, Ikenaga M, Miyoshi M, Nakaho T, Nishitaten K, et al. Efficacy and safety of palliative sedation therapy: a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. *J Pain Symptom Manage.* 2005;30(4):320-8.
26. Parra Palacio S, Giraldo Hoyos CE, Arias Rodríguez C, Mejía Arrieta D, Vargas Gómez JJ, Krikorian A. Palliative sedation in advanced cancer patients hospitalized in a specialized palliative care unit. *Supportive Care in Cancer.* 2018;26(9):3173-80
27. Porzio G, Aielli F, Verna L, Micolucci G, Aloisi P, Ficarella C. Efficacy and safety of deep, continuous palliative sedation at home: A retrospective, single-institution study. *Supportive Care in Cancer.* 2010;18(1):77-81.
28. Rosengarten OS, Lamed Y, Zisling T, Feigin A, Jacobs JM. Palliative sedation at home. *Journal of Palliative Care.* 2009;25(1):5-11
29. Setla J, Pasniciuc SV. Home Palliative Sedation Using Phenobarbital Suppositories: Time to Death, Patient Characteristics, and Administration Protocol. *The American journal of hospice & palliative care.* 2019;36(10):871-6.
30. Stirling LC, Kurowska A, Tookman A. The use of phenobarbitone in the management of agitation and seizures at the end of life. *Journal of pain and symptom management.* 1999;17(5):363-8.
31. Won YW, Chun HS, Seo M, Kim RB, Kim JH, Kang JH. Clinical Patterns of Continuous and Intermittent Palliative Sedation in Patients With Terminal Cancer: A Descriptive, Observational Study. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2019;58(1):65-71

ALLEGATO 3

VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI BIAS DEGLI STUDI CON GRUPPO DI CONFRONTO (COCHRANE TOOL)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Similarity of baseline characteristics	Similarity of outcomes at baseline
Alonso-Babarro 2010	+	+	+	-	-	-	?	?
Bulli 2007	+	+	+	-	-	-	?	?
Caraceni 2012	+	+	+	-	-	-	?	?
Chiu 2001	+	+	+	-	-	-	?	?
Fainsinger 1998	+	+	+	-	-	-	?	?
Gu 2014	+	+	+	-	-	-	?	?
Kohara 2005	+	+	+	-	-	-	?	?
Maeda 2016	+	+	+	-	-	-	?	?
Maltoni 2009	+	+	+	-	-	-	?	?
Maltoni 2012b	+	+	+	-	-	-	?	?
Muller-Busch 2003	+	+	+	-	-	-	?	?
Park 2021	+	+	+	-	-	-	?	?
Prado 2018	+	+	+	-	-	-	?	?
Radha Krishna 2012	+	+	+	-	-	-	?	?
Rietjens 2008	+	+	+	-	-	-	?	?
Schur 2016	+	+	+	-	-	-	?	?
Stone 1997	+	+	+	-	-	-	?	?
Sykes 2003	+	+	+	-	-	-	?	?
Tin 2019	+	+	+	-	-	-	?	?
Vitetta 2005	+	+	+	-	-	-	?	?
Yokomichi 2022	+	+	+	-	-	-	?	?



ALLEGATO 4

SINTESI DELLE CARATTERISTICHE DEGLI STUDI CON GRUPPO DI CONFRONTO

Studi che confrontano gruppi di pazienti sedati verso gruppi di pazienti non sedati					
Studio, paese di origine, disegno di studio	Setting	Caratteristiche della popolazione in studio	Indicazioni per la SP	Farmaci	Tipo di sedazione e durata
Alonso-Babarro 2010 Spagna Studio retrospettivo e cross-sectional di casi consecutivi	Domicilio	Popolazione totale=245 deceduti in casa N° pazienti deceduti in casa e sedati=29	Delirio (62%) Dispnea (14%) Nausea/vomito (7%), seizures (7%), Ansia e disagio esistenziale (7%) Dolore (3%)	Farmaco di scelta: midazolam (93% dei pz) e levomepromazina (7%). Il dosaggio medio nelle ultime 24 ore di vita è stato di 73.88 mg per il midazolam e di 125 mg per la levomepromazina. Somministrazione: via sottocutanea.	Titolazione della dose per un efficace controllo dei sintomi
Bullì 2007 (tutti i periodi) Italia Studio prospettico di casi consecutivi	4 hospice e team di assistenza a domicilio	Totale pz= 1075 N pazienti sedati 136	NR	All'inizio della sedazione il 25% dei pazienti ha ricevuto un trattamento con i soli oppioidi (morfini, fentanil, metadone per via endovenosa). 94% dei pazienti: combinazione di benzodiazepine (midazolam, diazepam), oppioidi, neurolettici	Continua profonda
Carraceni 2012 Italia Studio retrospettivo di casi consecutivi	Ospedale	Totale pz=129 Numero di pazienti sedati 83 Numero di pazienti non sedati=46	Dispnea (37%), Delirio (31%)	N. 129 pazienti deceduti durante il ricovero. Di questi n. 83 avevano l'indicazione alla PS (64%) e di questi n. 69 (83%) hanno ricevuto la PS continua. I farmaci più frequentemente utilizzati per la SP erano il midazolam (46%), l'aloiperidolo (35%), la clorpromazina (32%) e gli oppioidi (10%). Una combinazione di farmaci è stata utilizzata nel 38% dei casi. Somministrazione: via endovenosa (98%) o per infusione sottocutanea continua (2%) per le diverse combinazioni di farmaci.	NR
Chiu 2001 Taiwan Studio prospettico di casi consecutivi	Hospice e unità di cure palliative	Totale pz 251 N° Pazienti sedati= 70	Delirio (57%) Dispnea (23%) Dolore (10%) Insomnia (7,2%)	Il 27,9% (n. 70 pazienti) di n. 251 pazienti deceduti ha ricevuto sedazione. I farmaci usati erano l'aloiperidolo nel 50% dei casi, il midazolam nel 24,3%, la morfina, con dosaggio in rapido aumento, nel 12,9% dei casi. Somministrazione: orale nel 50%, sottocutanea nel 42,9% ed endovenosa nel 7,1%. Il 52,9% dei pazienti era in sedazione intermittente, il 37,1% in sedazione continua. Sette pazienti sono passati da una sedazione intermittente a una SP continua.	Intermittente (63%) continua (37%)
Gainsinger 1998 Sudafrica Studio retrospettivo di casi consecutivi	Hospice	Totali pz 76 N° Pazienti sedati= 23	Delirio (87%), Dispnea (4%)	N. 14 pazienti sono stati sedati con midazolam in infusione sottocutanea continua (con dose media al giorno pari a 29 mg al giorno); n. 7 con benzodiazepine in modo non continuativo e n.2 pazienti con clorpromazina e lorazepam.	Il 30% delle SP erano di tipo intermittente; la dose mediana midazolam di 29 mg/die (15-60 mg/die).
Gu 2015 Cina Studio retrospettivo	Ospedale	Totali pz 244 N° Pazienti sedati=82 51% femmine, età media 62 anni	Delirio agitato (48%), Dispnea (43%), Dolore (15%)	Il 33,6% (n. 82) di n. 244 malati oncologici in fase terminale erano sedati. Farmaco di prima linea: diazepam (n= 59), l'aloiperidolo (n=18) e la clorpromazina (n=9). Il 29,3% ha ricevuto una combinazione di farmaci. Diazepam e aloiperidolo sono stati usati per la SP intermittente. Somministrazione: intramuscolare (80%). La clorpromazina è stata utilizzata per la SP intermittente o in combinazione con altri farmaci per la PS continua. Tutti i pazienti all'avvio della SP erano in sedazione intermittente, il 17,2% (n. 20) è poi passato a	Passaggio dalla sedazione intermittente alla sedazione continua

				SP continua fino a quando non è sopraggiunto il decesso.	
Kohara 2005 Giappone Studio retrospettivo di casi consecutivi	Unità di cure palliative	Totale pz 124 ricoverati nel reparto di cure palliative, sono stati trattati con SP. N° Pazienti sedati =63 (50.3%) Età mediana 64 anni, (range) 64 (35-87) N° Pazienti non sedati 61	Dispnea (63%), Malessere / irrequietezza (40%)	Farmaco di prima scelta: Midazolam, utilizzato nel 98% dei pazienti (la dose giornaliera mediana durante gli ultimi 4 giorni variava da 26,0 a 32,5 mg). Altri farmaci utilizzati erano l'Aloperidolo (84%) (dosi mediane nelle ultime 48 ore pari a 7.5 mg); la scopolamina bromidrato (10%), la clorpromazina (5%), il Flunitrazepam (2%) e la Ketamina cloridrato (2%). Nel 94% dei pazienti sedati è stata utilizzata la Morfina in combinazione con il Midazolam. Somministrazione: via endovenosa con infusione endovenosa continua nel 60% dei casi, infusione sottocutanea nel 35% e con infusione sottocutanea iniziale e successivamente modificata in infusione endovenosa nel 5%.	Il 69% dei pz è stato inizialmente sottoposto a sedazione continua. Il 30% dei pazienti ha ricevuto inizialmente una sedazione intermittente e l'80% di questi è poi passato a quella continua.
Maeda 2016b Giappone Studio di coorte prospettico	Ospedale, unità di cure palliative, domicilio	Totale pz 1857 N° Pazienti sedati =269	NR	Il 15% (n. 269) di 1827 pazienti erano in sedazione continua profonda (SCP). Sedativo di prima linea: midazolam (n=224;84%) (dose iniziale di 0,2-1 mg / h e dose di mantenimento di 5-120 mg /die; norma 20-40 mg / die; modalità non riportata) e in alternativa il fenobarbital (4-30 mg / h per via sottocutanea in infusione continua) e il propofol (dosaggio non riportato)	Continua profonda
Malloni 2009 Italia Studio prospettico di casi appaiati	4 hospice	Totale pz=518 coorte A, Pz sedati =267	Sintomi incontrollati (53%), fase terminale della vita (41%)	Il 51.5% (n. 267) dei 518 pazienti arruolati, riceveva la SP. I farmaci principalmente utilizzati erano i neurolettici (84,2%), le benzodiazepine (54,3%) e oppiacei (25,5%). Nello specifico il lorazepam veniva somministrato al 37.8% (dose media di 4.9 mg/die); la clorpromazina al 37.8% (dose media di 55.8 mg/die); il midazolam somministrato al 7.5% (dose media di 41.7 mg/die); la prometazina al 23.6% (dose media di 49.3 mg/die); l'aloferidolo al 22.8% (dose media 3.6 mg/die); la morfina al 25.5% (dose media di 41.2 mg/die); il diazepam al 9.0% (dose media di 25.5 mg/die); altri farmaci somministrati al 4.1%. Il 23.6% dei pazienti ha ricevuto una SP continua profonda.	Continua (44%), intermittente (56%), profonda (38%), leggera (62%)
Malloni 2012b Italia Studio prospettico di casi consecutivi	2 unità di cure palliative	Totale pz=327 N° Pazienti sedati 72	Delirio (61%), Sofferenza esistenziale (38%)	Midazolam (dose mediana, 60 mg; range, 15-450 mg), era somministrato al 95,8% dei pazienti, il lorazepam per la restante parte. La morfina era l'oppioide più utilizzato (87,5%), mentre l'aloferidolo era il neurolettico di scelta (37,5%). La maggior parte dei pazienti (94,4%) ha ricevuto una SP continua.	Continua (92%), intermittente (6%)
Muller-Busch 2003 Germania Studio retrospettivo di casi consecutivi	Unità di cure palliative	N° Pazienti sedati 80 (14.6%) N° pazienti non sedati=468	Ansia, distress psicologico (40%) Delirio (13.8%) Dolore (38%) Dispnea (23%)	Farmaco di prima linea: midazolam, incremento di 0,5 mg - 8 mg/h intravenosa fino al controllo dei sintomi, quindi riduzione e sedazione intermittente	Titolazione per il controllo dei sintomi, poi intermittente se possibile per controllare i sintomi Il 50% delle SP erano volutamente superficiali (mantenimento della coscienza) e il 40% erano intermittenti.
Park 2021	Unità di	Totale pz 974	Dispnea (10.6%)	Sedazione continua con diazepam a 10	continua



Corea Studio di coorte retrospettivo	cure palliative	Numero di pazienti sedati (CDS group) 311 Età media: 66.7 ± 13.1 anni. Genere: 65.3% maschi. Diagnosi: cancro Numero di pazienti non sedati ma con alta probabilità di ricevere la sedazione 311 (weighted non- CDS group) Numero di pazienti non sedati ma con bassa probabilità di ricevere la sedazione 311 (unweighted non- CDS group)	Delirio (58,2%) Dolore intractabile (28,9%)	mg/giorno, seguita da una dose doppia per tre volte al giorno fino al raggiungimento della sedazione. In caso di sedazione inadeguata al diazepam sono stati associati altri farmaci (e.g., lorazepam, midazolam, aloperidolo).	<i>Durata media della sedazione: 1,86 giorni</i>
Prado 2018 Brasile Studio Retrospettivo	Ospedale	N° pazienti sedati 203 Età media=67.8 anni 55,7% maschi N° pazienti non sedati=171 Età media=76.4	Dispnea (55.1%) Delirio (19.7%) Dolore (14,8%) Altro (5%) Non documentato (5,4%)	Farmaco di prima linea: solo midazolam (107 pz; 52,7%), midazolam + con neurolettici (80 pz; 39,1%), solo neurolettici (16 pz; 7,9%) Dose iniziale: midazolam 0.75 mg/ora (range, 0.6 1.5) Dose iniziale di clorpromazina (mediana): 1.4 mg/ora (1-3) Dose finale di clorpromazina: 2 mg/ora (1-4).	Continua
		anni 50,9% femmine		Oppioidi (morfina): 98% dei pz hanno ricevuto almeno una dose. Dose mediana nelle ultime 24 ore: 48 (24 105) mg in dosi analgesiche equivalenti.	
Radha Krishna 2012 Studio retrospettivo di casi consecutivi	Reparto di oncologia in ospedali di assistenza terziaria	Totale pz=238 N° pazienti sedati 68 N° pazienti non sedati=170	Ansia (24%), dispnea (21%)	<i>48 ore prima del decesso:</i> midazolam: 7.1 mg/24 ore (IC95%;5.3-8.8); mediana: 5 mg; range 1-15 <i>24 ore prima del decesso:</i> midazolam: 7,7 mg/24 ore (IC95% 5.8-9.6); mediana: 5 mg; range 1-24 24 ore prima del decesso, 4 pz hanno avuto un incremento della dose >50% rispetto al giorno precedente. Combinazione di midazolam con oppioidi e altri sedativi Setting: Reparto di oncologia in ospedali di assistenza terziaria	Titolazione per il controllo dei sintomi
Rietjens 2008 Paesi Bassi Studio retrospettivo di casi consecutivi	Unità di cure palliative	Totale pz=157 N° pazienti sedati 68 N° pazienti non sedati=89	Irrequietezza terminale (62%) Dispnea (47%)	Alla maggior parte dei pazienti è stata sommministrata midazolam (75%) in dosi sufficienti per ottenere sedazione.	NR
Schur 2016 Austria Studio Retrospettivo	Unità di cure palliative	Totale pz N° Pazienti sedati =502 (21%) malattie oncologiche: 92%, altre malattie: 8%. N° pazienti non	Delirio (51 %), Sofferenza esistenziale (32 %), Dispnea (30 %)	Farmaco di prima linea: midazolam (79%), seguito da diazepam (14%), propofol (13%), lorazepam (13%), aloperidolo (10%) e altri farmaci. Somministrazione: bolo intravenosa nel 42% dei casi, continua-endovenosa nel 50%, sottocutanea in bolo (20%) o continua (11%). Altri farmaci di supporto: oppioidi (92%), antibiotici (17%), terapia profilattica per	71% sedazione continua, 29% sedazione intermittente

		sedati 1912		trombosi venosa profonda (24%)	
Stone 1997 Regno Unito Studio retrospettivo di casi consecutivi	Ospedale e hospice	Totale pz=115 N° pazienti sedati=30 (26%) N° pazienti non sedati 85	NR	Midazolam come farmaco di prima linea nell'80% dei pz. metotrimezapina e aloperidolo utilizzati nel 33% e 37% dei pz. rispettivamente. singoli o in combinazione Dose media di midazolam 22 mg/die Dose media di metotrimezapina 64 mg/die Dose media di aloperidolo 5 mg/die	NR
Sykes 2003 Regno Unito Studio retrospettivo di casi consecutivi	Hospice	Totale pz= N° pazienti sedati=80 (34%); N° pazienti non sedati=157	NR	Ultimi 7 giorni Dose media di midazolam 51,5 mg/die, mediana 52,5 mg/die. Ultime 24 ore Dose media midazolam 25,7 mg/die, mediana 23,0 mg/die	NR
Tin 2019 Hong Kong Studio Retrospektivo	Ospedale	Totale pz=180 N° Pazienti sedati =81 (45%); N° pazienti non sedati=99	Dispnea (78%), delirio (40,2%).	Farmaco di prima linea midazolam Dose mediana: 10 mg/ore, range 5-15 Oltre al midazolam è stata somministrata una combinazione di farmaci Morfina: 30 mg/24 ore, range 5-405 Fentanyl: 0,5 mg/24 ore, range 0,2-1,4 Ioscina butilbromide: 120 mg/24 ore Aloperidolo (SC): 4 mg/24 ore Somministrazione: endovenosa (98,5%) sottocutanea (1,5%)	Continua
Viretta 2005 Australia Studio retrospettivo di casi consecutivi	Hospice	N° Pazienti sedati =68 (67%); N° pazienti non sedati 34	NR	41% hanno ricevuto aloperidolo, 34% midazolam e 28% clonazepam. La somministrazione è stata per via sottocutanea e sublinguale per il clonazepam In 23 pz la dose media iniziale di midazolam: 13,2 (2,2) mg/die; dose finale: 17,5 (2,6) mg/die 24 ore. In 28 pazienti trattati con aloperidolo, dose media iniziale 5,0 (±0,5 SD) mg/die; dose media finale 6,1 (±0,9 SD) mg/die In 19 pazienti trattati con clonazepam: dose media iniziale 1,3 (±0,3 SD) mg/die; dose finale 1,9 (±0,4 SD) mg/die. Alla maggior parte dei pazienti è stata somministrata morfina (n 9) con (n 15) o senza midazolam (n 17) ad una dose finale di 29,8 (±4,2 DS) dosi equivalenti.	Titolazione per controllo dei sintomi, poi intermittente
Yokomichi 2022 (EASED study) Giappone Studio di coorte prospettico multicentrico	23 Unità di cure palliative	Pz arruolati: 1625 con cancro Età media: 74.0 [66.0, 81.0] anni; 51,4% maschi Pazienti sedati 164 (9,6%) N° pazienti non sedati 1469	delirium o restlessness (72,4%), dispnea (16,8%) fatigue (19,2%) e dolore (17,3%)	Farmaco di prima linea per CDS: midazolam (89,7%), seguito da fenobarbital (9,0%), chlorpromazine (6,4%) e levomepromazine (2,6%). La dose massima di midazolam è stata pari a 26,5 mg/giorno [16,8, 48,0].	Sedazione profonda continua Tempo medio di sopravvivenza nei due gruppi: 81 ore (IC95% CI 77-88).



ALLEGATO 5

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ NEGLI STUDI SENZA GRUPPO DI CONFRONTO (NewCastle-Ottawa Scale modificata)

*Good Studies: 7-9 stelle, Satisfactory Studies: 5-6 stelle, Unsatisfactory Studies: 0 to 4 stelle

Studio	Totale NOS Totale NOS Scala (max 9)
Abdul-Razzak 2019	4
Azoulay 2015	5
Benitez-rosario 2012	5
Buchhold 2022	5
Cameron 2004	5
Caraceni 2018	6
Diez-Manglano 2019	7
Epker 2015	5
Fainsinger 2000 a	4
Fainsinger 2000 b	4
Fredheim 2020	5
Godbout 2016	5
Goncalves 2003	5
Hamatani 2019	6
Kim 2019	6
Lum 2011	5
Lundstrom 2005	4
Masman 2015	5
Masman 2016	5
Mercadante 2016	7
Mercadante 2013	7
Mercadante 2012	7
Monreal-Carrillo 2017	5
Morita 2001	6
Morita 2005a e b	7
Parra-Palacio 2018	6
Porzio 2010	5
Rosengarten 2009	4
Setla 2019	6
Stirling 1999	5
Won 2019	5

ALLEGATO 6

SINTESI DELLE CARATTERISTICHE DEGLI STUDI DESCRITTIVI

Studi descrittivi senza gruppo di confronto					
Studio, Paese di origine, Disegno di studio	Setting	Caratteristiche della popolazione in studio	Indicazioni per la sedazione	Farmaci utilizzati	Tipo di sedazione e durata
Abdul-Razzak 2019 Canada Studio retrospettivo	Hospice/Ospedale/ Intensive palliative care unit (IPCU)	N=14.360 Numero pazienti sedati 602 Hospice 61 (10%) IPCU 136 (23,6%) Ospedale 405 (67%) Età media: 65,8 anni Genere: 50% maschile. Diagnosi: malattia in fase terminale	dispnea, delirium, dolore non controllabile	Farmaco di prima linea: midazolam in infusione continua alla velocità media di 1.4 mg/ora all'inizio e di 5.8 mg./ora al momento del decesso. Hospice 61 (10%) IPCU 136 (23,6%) Ospedale 405 (67%) Nel 48% dei pazienti è stata sommministrata almeno una dose aggiuntiva di midazolam, con una dose totale media di 11,4 mg. Altri sedativi: Methotrimeprazine, Phenobarbital, Neurolettici, Oppioidi	Sedazione palliativa continua
Azoulay 2015 Israele Studio retrospettivo	Hospice/ospedale	N 179 Numero pazienti sedati 38 Età media: 73 anni; Genere: 29% maschi. Diagnosi: cancro	Agitazione: 71%. Dolore: 37%, 34% sedazione palliativa fino a incoscienza proporzionata ai sintomi 32% sedazione intermittente 34% sedazione palliativa	Farmaco di prima linea: midazolam (33/38;87%), aloperidolo (21/38; 55%), morfina (n = 35/38; 92%). Dosaggi titolati in base alla risposta del paziente: midazolam 0→20 mg/giorno; aloperidolo 0→2 mg/giorno; sottocutanea, con pompe calibrate e iniezioni aggiuntive secondo necessità.	sedazione fino ad incoscienza, proporzionata ai sintomi ed intermittente
Benitez Rosario 2012 Spagna Studio retrospettivo	Ospedale	N=204 Numero pazienti sedati 123 Età mediana: 65 anni; Genere: 70.8% maschi Diagnosi principale: Cancro.	Insufficienza respiratoria con dispnea + delirium agitato rarioli: 67.4% Insufficienza respiratoria: 17.88% Delirio agitato: 12.1% Sanguinamento: 2.4%	Farmaco di prima linea: midazolam (95%). Dose mediana di mantenimento pari a 2.2 mg/hour (range 1- 4.2 mg/h) Somministrazione: via endovenosa o sottocutanea Nel 5% dei pz combinazione di midazolam + fenotiazina in caso di una risposta insufficiente midazolam	NR <i>Durata media della sedazione: durata mediana della SP: 2 giorni</i>
Buchhold 2022 Germania Studio prospettico	Hospice, Unità di cure palliative, outpatient (domicilio)	N=1124 Hospice n=108 Unità di cure palliative n 340 Domicilio n=676 Pz sedati Hospice n 2 Unità di cure palliative n 26 Domicilio n=31 Età media dei pz senza SP 71.8 anni (SD = ±12.3 anni, range 22-97) Età media dei pz trattati con SP 68.1 anni (SD ±13 anni, range 37-91)	Agitazione 77,8% Ansia 57,4% Delirio 53,7% Bassa qualità della vita 41,4% Dispnea 40,7% Dolore 40,7%	94,4% ha ricevuto midazolam per la sedazione, o in monoterapia (n 44, 81,5%) o in combinazione con aloperidolo, clonidina, e lorazepam. Tre pz hanno ricevuto una combinazione di 3 farmaci (midazolam e clonidina propofol o levomepromazine. Tre pz hanno ricevuto in monoterapia propofol o levomepromazine	Durata mediana di SP= 2,5 giorni, con un range da 4 ore a 18 giorni. SP è stata condotta meno di 24 ore in 12/54 pz. (22,2%).



		(p = 0.033). Diagnosi: cancro 81.7%			
Cameron 2004 Sud Africa Studio prospettico	Hospice	N=100 Numero pazienti sedati 20 Età media: 68 anni. Genere: 36% maschi Diagnosi: cancro	Delirio: 45% Nausea e vomito: 25%, Convulsioni: 15% Dispnea: 10% Dolore: 5%	Midazolam: 18,5 mg /24 ore (intervallo 7,5 - 40 mg); aloperidolo: 8 mg /24 ore (intervallo 5-10 mg). Somministrazione: sottocutanea (95%) e endovenosa (5%) nel caso di improvvisi e gravi episodi di dispnea refrattaria. Setting: Hospice	NR
Caraceni 2018 Italia Studio prospettico multicentrico	Domicilio e Hospice	N=2894 Numero pazienti sedati 531 Domicilio=161 Hospice= 370 Età media: 70 anni. Genere: 55% maschi Diagnosi: cancro	Delirio: 54% Dispnea: 45%	Il farmaco di prima linea: midazolam (88.1%), a seguire la morfina (20.9%), l'aloperidolo (12.6%) e la clorpromazina (12.1%). Nel 31% dei pazienti è stato utilizzato più di un farmaco sedativo. Maggiore uso di midazolam in hospice rispetto al domicilio (95% vs 75%) Somministrazione del midazolam: via endovenosa nel 51% dei casi e l'infusione continua era la modalità più frequente di somministrazione (85%), con differenze nei diversi setting (74% in domicilio vs 89% in hospice). Tra altri sedativi utilizzati, la prometazina è stata usata quasi esclusivamente in un setting domiciliare (9% in domicilio vs. 1% in hospice; P < 0.001). La morfina è stata utilizzata nel	NS

				20.9% dei casi senza differenze significative tra i due setting Mai utilizzata come farmaco unico.	
Diez-Mangano 2019 Spagna e Argentina Studio retrospettivo, multicentrico	Ospedale	N 1447 Numero pazienti sedati=701	Dispnea: 74,2% Dolore: 30,7% Sofferenza psicologica: 24% Delirio: 23%	Farmaco di prima linea: midazolam (77,0%). Altri farmaci utilizzati erano altre benzodiazepine, il propofol, la levomepromazina e la clorpromazina. In concomitanza venivano frequentemente somministrati la morfina, la butilscolopammina (38,1%) e l'aloperidolo (22,5%). Occasionalmente venivano somministrati: metoclopramide, l'ondansetron, la butilscolopammina, il diazepam, la quetiapina e i corticosteroidi. Nel 25,7% dei pazienti è stata somministrata una dose di induzione, mentre le dosi di supporto erano programmate per il 70% dei pazienti. Setting: Ospedale	NS Durata media della sedazione: 2 giorni mediana (range: 1-3)
Epker 2015 Olanda Studio prospettico	Unità di Terapia Intensiva	N=241 Numero pazienti sedati 217	Sospensione della ventilazione meccanica (VM) e della terapia vasoattiva (TV)	Oppiacei (77% dei pz) Dosaggio medio a T0 11.7 ± 8.38 equivalenti in morfina in mg/ora Dosaggio massimo medio =14.04 ± 8.34 equivalenti in morfina in mg/ora (88% dei pz) Midazolam (46% dei pz) Dosaggio medio a T0 12.2 ± 7.5 mg/ora Dosaggio medio massimo= di	SP e sospensione della ventilazione meccanica e terapia vasoattiva Durata media della sedazione: 20 minuti (mediana)

				13.8 - 19.8 mg/ora (54% dei pz); <i>Propofol</i> (32% dei pz) -dosaggio medio a T0=186.8±96.91 mg/ora Dosaggio medio massimo =213.7 ±113.2 mg/ora (34% dei pz). Somministrazione per via endovenosa.	
Fainsinger 2000 a Israele, Sud Africa, Spagna Studio prospettico	Hospice	N=387 Numero pazienti sedati=97 Diagnosi: cancro	Delirio, dispnea, dolore, nausea e vomito, altro (emorragia, distress esistenziale).	Farmaco di prima linea: midazolam con una dose media di 19,5 (mg/giorno). Altri farmaci utilizzati: clorpromazina, diazepam, aloperidolo, lorazepam, metotrimprazina, morfina, oxazepam, fenobarbital.	NS <i>Durata media della sedazione: 2,45 giorni</i>
Fainsinger 2000 b Canada Studio trasversale	Hospice/Ospedale/ Unità di cure terziarie	N=150 Numero pazienti sedati 10 Diagnosi: cancro	Delirio, dispnea	<i>Ospedale</i> Al 1° giorno midazolam 4 - 6 mg/hour sc lorazepam 2-3 mg/day sc <i>Unità di cure palliative</i> midazolam 1 mg/hour sc <i>Hospice</i> metotrimprazina 18.75 mg/day sc	NS
Fredheim 2020 Norvegia Studio trasversale	Unità di cure palliative	N=14 Numero di pazienti sedati 14	Delirio, dispnea, dolore	Farmaco di prima linea: propofol per azione rapida e per fallimento con benzodiazepine. Somministrazione con bolo intravenoso ad una dose di 10-30 mg/ora di infusione. Dopo questa fase iniziale segue una dose di mantenimento "as needed", con dosaggi tra 10 to 40 mg/ora di	NS

				infusione, a seconda del tasso di infusione. Al decesso la dose di propofol era tra 60 e 340 mg/ora. Venivano inoltre somministrati oppiacei, ketamina, midazolam. Le dosi di oppiacei e/o ketamina sono stati aumentati in tutti i pazienti che hanno ricevuto propofol a causa del dolore.	
Godbout 2016 Canada Studio retrospettivo	Unità di cure palliative	N 200 Numero di pazienti sedati=181 Età media: 73 anni, Genere:37% maschi; Diagnosi: carcinoma polmonare o broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).	per <i>tumore polmone</i> : Distress respiratorio; emottisi; dolore acuto; per <i>COPD</i> : Incoscienza, ansiosità delirio	Uso di un protocollo basato sulla combinazione di benzodiazepine, oppiacei e antagonisti muscarinici. - Il dosaggio medio di oppiacei (morfina) nei pazienti con tumore del polmone era di 9.6 mg e nei pazienti con la BPCO era di 7.0 mg (p <.0001); - Il dosaggio medio con il midazolam nei pazienti con K del polmone era di 5.4 mg e nei pazienti con la BPCO era di 4.6 mg (p=0.0003); - Il dosaggio medio della butilscolamina nei pazienti con il tumore del polmone era di 0.4 mg e nei pazienti con la BPCO era di 0.1 mg (p= 0.32). Secondo il protocollo standard: butilscolamina 0.4 mg, midazolam 5 mg, morfina 10 mg, somministrata per via sottocutanea. Se non è efficace, ripetere il protocollo	SP transitoria e in situazioni di emergenza <i>Durata media della sedazione: NR</i>



Goncalves 2003 Portogallo Studio prospettico	Unità di cure palliative	N 300 Numero di pazienti sedati=29 Diagnosi: cancro	Delirio, emorragia, dispnea, desiderio del paziente, dolore/dispnea, agitazione/dispnea	Farmaco di prima linea: midazolam, anche nella dispnea (nell'89,6% dei casi). L'alopecridolo era il farmaco usato in prima linea nel delirium agitato e la morfina 10 mg e il midazolam 10 mg per via intramuscolare nell'emorragia. Più di recente è stato cambiato il protocollo del midazolam in 15 mg per via intramuscolare.	NR <i>Durata media della sedazione:</i> 20,5 ore (range 5 minuti- 72,5 ore).
Hamatani 2019 Giappone Studio retrospettivo	Ospedale	N=95 Numero di pazienti sedati=37 Età media: 70 anni. Genere: 78 % maschi Diagnosi: scompenso cardiaco in fase terminale	Malessere generale:fatica, dispnea, stress psicologico	Dexmedetomidina: <i>dose iniziale</i> 0.17 ± 0.08 µg/kg/ora; <i>dose massima</i> 0.51 ± 0.34 µg/kg/ore); somministrata al 65.8% dei pazienti; midazolam: <i>dose iniziale</i> 0.29 ± 0.19 µg/kg/ora; <i>dose massima</i> 0.84 ± 0.64 µg/kg/ora); somministrata al 31.6% dei pazienti; Flunitrazepam: somministrato al 2.6% dei pazienti. I farmaci sono stati somministrati per via endovenosa.	Sedazione continua o intermittente <i>Durata media della sedazione:</i> Mediana Dexmedetomidina: 4 giorni (IQR 2-11); Midazolam: 4 giorni (IQR 2-9)
Kim 2019 Corea del Sud Studio retrospettivo	Ospedale	N 8309 Numero di pazienti sedati 1334 Diagnosi: pazienti con cancro in fase terminale	Delirio Dolore intrattabile, dispnea	Lorazepam utilizzato nel 34.8% dei casi, seguito dal midazolam utilizzato nel 28.9% dei casi e diazepam 18.6% dei casi. Dosaggi non riportati.	NR
Lum 2011	Ospedale	N 114 Numero di pazienti	Dispnea intrattabile, ansia	Midazolam: n 57	NR

Nuova Zelanda Studio retrospettivo		sedati 57 match con 57 pz trattati con altro sedativo Età media: 68 anni Genere: Maschi 49% Diagnosi Primaria: Cancro, HIV. Insufficienza renale, Malattie cerebrovascolari	() nausea), inquietezza, agitazione, delirio o angoscia profonda e intrattabile; ipertonia dolorosa; irritazione / convulsioni	<i>Dosaggio iniziale:</i> 10-30 mg/24 ore; <i>Dosaggio massimo:</i> 10-200 mg/24 ore; <i>Dosaggio di mantenimento:</i> 5-20 mg secondo necessità. Flunitrazepam: <i>Dosaggio iniziale:</i> 3-48 mg/24 ore; <i>Dosaggio massimo:</i> 3-120 mg/24 ore; <i>Dosaggio di mantenimento:</i> 0.5-2 mg secondo necessità. Infusione sottocutanea continua di benzodiazepine, con dosi intramuscolari somministrate secondo necessità a inizio sedazione o per titolazione del trattamento	
Lundstrom 2005 Svezia Studio retrospettivo	Hospice/ospedale	N=35 Numero di pazienti trattati 22 Età media: 54 anni; Genere: 88% maschi Diagnosi: cancro	Dolore Ansia/agitazione	Farmaco di prima linea: midazolam (o diazepam) In caso di fallimento delle benzodiazepine si procedeva con la somministrazione di propofol a un dosaggio iniziale compreso tra 0.60 e 2.0 mg/kg/ora Somministrazione con accesso venoso centrale o tramite catetere venoso periferico.	Sedazione intermittente o continua <i>Durata media della sedazione:</i> 3.5 giorni (mediana)
Masman 2015 Olanda Studio retrospettivo	Unità di cure palliative	N 208 Numero di pazienti trattati: 194 Diagnosi: cancro	NS	Farmaci usati nel giorno del decesso: morfina (86,6% dei pz): 60 (30-65) mg midazolam (58,4% dei pz): 60 (20-90) mg alopecridolo (50%): 2 (range 0.5-5) mg	NR

				butilscolopamina (33,7%): 80 (range 40–80) mg fentanil (30,2%): 16.7 (8.3–25) mcg/hr. Morfina, midazolam e aloperidolo sono state somministrate in combinazione in 63 pz (31.2%); morfina e midazolam in 46 pz (22.8%). Somministrazione: orale (21%), sottocutanea (93%) e transdermica (31%). Morfina, midazolam e aloperidolo sono state somministrate per via sottocutanea	
Masman 2016 Olanda Studio retrospettivo	Unità di cure palliative	N=58 Numero di pazienti trattati 13 (57%) sedazione continua. Diagnosi: cancro	NS	Dose mediana giornaliera di midazolam: 30 mg (IQR 15–70); Somministrazione: in boli sottocutanei sei volte al giorno tramite un dispositivo di accesso sottocutaneo e titolato individualmente per il raggiungimento di un livello di sedazione adeguato.	NR
Mercadante 2012 Italia Studio retrospettivo	Domicilio	N=370 Numero di pazienti trattati 49 Età media: 72.3 anni, Genere: 3,5% maschi Diagnosi: cancro	Delirio (53,1%) Dispnea (20,4%) Delirio/dispnea (14,3%) Delirio/dolore (2%)	Farmaco di prima linea: midazolam (98%), con una dose iniziale media di 28.1 mg/die. In combinazione con morfina parenterale (84,7%) ad una dose media di 25.4 mg /die Al momento della morte, il midazolam veniva somministrato nel 98% dei	NR <i>Durata media della sedazione: 86 ore</i>

				pazienti con una dose media pari a 22,3 mg /die, in associazione con morfina parenterale nell'87,8% dei pazienti (dose media di 28.1 mg /die).	
Mercadante 2013 Italia Studio retrospettivo	Ilospice	236 Numero pazienti sedati=59 Diagnosi: cancro	Stato di agitazione e/o dispnea	Farmaco di prima linea: midazolam (87% dei casi); dosaggi non riportati. In associazione con butilscolopamina (9.6 % dei casi). In alternativa o in combinazione con neurolettici (15 % dei casi). Solo un paziente ha ricevuto solo morfina.	NR
Mercadante 2016 Italia Studio retrospettivo	Domicilio	n=412 Numero di pazienti sedati 52 Diagnosi: cancro	Delirio Dispnea Stress psicologico	Midazolam 35–41mg/die. In associazione: clopromazina: 5–62 mg/die o prometazina 4–14 mg/die	NR
Moureal-Carrillo 2017 Messico Studio longitudinale prospettico	Unità di cure palliative	20 pazienti Numero di pazienti sedati=20 Età mediana: 41 anni (29–71); Genere: 40% maschi. Diagnosi: cancro	Delirio Dolore Dispnea	Combinazione di propofol e midazolam. La velocità di infusione endovenosa continua variava da 0,16 a 1,3 mg/kg/h per il propofol e da 0,08 a 0,5 mg/kg/h per il midazolam. Le titolazioni di propofol e midazolam sono state adeguate allo score della Ramsay Sedation Scale (RSS) e del Bispectral Index (BIS).	SP continua <i>Durata media della sedazione: Tempo mediano: 24,5 ore (IQR 6–46)</i>
Morita 2001	Ilospice	N 209 Numero di pazienti	NR	Gli oppiacei sono stati prescritti nell' 82% dei pazienti, con una	NR



Giappone Studio retrospettivo		sedati=172 Diagnosi: cancro		dose mediana di morfina orale pari a 80 mg (equivalente (OME)/48 ore. Oppiacei prescritti: morfina (77%), buprenorfina (20%), e altri (fentanyl, eptazocina). Somministrazione: continua per via sottocutanea nel 52% dei casi, ripetuta o con singola dose sottocutanea e/o intravenosa nel 19%, continua-endovenosa nel 17%, orale nel 6,4% e rettale 5,8% dei casi. Dosaggio mediano (mg/48 ore): oppiacei: 80; aloperidolo: 7.5; midazolam: 23; flunitrazepam 4; idrossizina: 50; clorpromazina:50; levomepromazine: 50; propofol: dose mediana 1000. Il dosaggio delle benzodiazepine è stato calcolato come equivalente di midazolam parenterale (PMH) (mg/48 hrs).	
Morita 2005 A e B Giappone Studio prospettico, multicentrico	Unità di cure palliative	N=102 Numero di pazienti sedati 102 Età media: 63 anni Genere: 61% maschi Diagnosi: cancro	Affaticamento Dispnea, Delirium. Secrezione bronchiale Dolore, Nausea Convulsione/mioclonia, Sofferenza psico-esistenziale (senso di inutilità, paura per future sofferenze, desiderio di sapere il momento della morte, pesare sugli altri,	<i>Dosi medie iniziali (mg/ora):</i> midazolam: 2,4 mg/ora e fenobarbital: 34 mg/ora altro: aloperidolo: 1.1; ketamina: 11; scopolamina idrobromuro: 0,13; flunitrazepam: 0.63; clorpromazina: 8.5; levomepromazina: 1.0. <i>dose massima mg/giorno (mg/ora)</i>	Continua profonda

			dipendenza e ansia di morire, fatiche familiari)	midazolam 51 ± 56 e fenobarbital 742 ± 584 altro: aloperidolo 8,5 ± 7,1; ketamina 246 ± 219; scopolamina idrobromuro 0.98 ± 0,94; flunitrazepam 12 ± 12 ; clorpromazina 62 ± 26); levomepromazina 25 ± 7,1 <i>somministrazione: infusione sottocutanea continua e infusione endovenosa continua.</i>	
Parra-Palacio 2018 Colombia Studio prospettico	Ospedale	n 66 Numero di pazienti sedati=66 66 Età media: 61,1 anni. Genere: 30,3% maschi. Diagnosi: cancro	Dispnea Delirium Dolore	<i>Sedazione intermittente con midazolam:</i> utilizzo programmato ad un intervallo di 4-8 ore; <i>Sedazione continua con midazolam:</i> in infusione continua. <i>La dose media iniziale di midazolam era di 48,4 mg/giorno;</i> <i>La dose media finale era di 100,4 mg/giorno con somministrazione per via sia sottocutanea che endovenosa.</i> Il 91% dei pazienti ha richiesto l'aggiunta di altri farmaci: morfina (nel 75,8% dei pazienti) alla dose di 64 mg/giorno in media (12-240 mg/giorno) all'inizio della SP e di 113 mg/giorno (20-480 mg/giorno) alla fine della SP; il secondo oppiaceo più utilizzato dopo la morfina era	Intermittente e continua <i>Durata media della sedazione: NR</i>

				l'idromorfone (nel 17,6% dei pazienti). Non sono stati utilizzati altri oppiacei.	
Porzio 2010 Italia Studio retrospettivo	Domicilio	N 44 Numero di pazienti sedati=16 Età media: 69,9 anni. Genere: 62,5% maschi Diagnosi: cancro	Delirio Dispnea	All'induzione: midazolam 0.07 mg/kg intravenoso. Al mantenimento (1 step): midazolam 1 mg/h (step 1), 2 mg/ora (step 2), clorpromazina 3 mg/ora e prometazina 3 mg/ora (step 3), midazolam 2 mg/ora, clorpromazina 6 mg/ora, e prometazina 6 mg/ora (step 4) per via sottocutanea. Trattamenti con oppioidi: morfina 3-90 mg, buprenorfina 3.5 mg/h/72ora, fentanyl 25 mg/h/60 ora. Le dosi di oppiacei vengono modificate solo in caso di dolore incontrollato e si passa da una somministrazione di oppiacei transdermici o orali a una somministrazione di morfina per via endovenosa o sottocutanea in dosi analgesiche equivalenti.	Continua profonda Durata media della sedazione: 3.6 giorni (mediana), range 2-7 giorni.
Rosengarten 2009 Israele Studio retrospettivo	Domicilio	N 36 Numero di pazienti sedati=36 Età media: 65 anni. Genere: 47,3% maschi Diagnosi: cancro	Dolore intrattabile Agitazione	Alla maggior parte dei pazienti è stata somministrata solo morfina (n=9) in combinazione con altri farmaci (n=17). Uso di midazolam da solo (n=5) o in combinazione con altri farmaci (n=15). Oltre alla morfina e al midazolam è stato utilizzato	Continua Durata media della sedazione: 3 giorni (mediana); range 4h - 13 giorni. La gestione dei sintomi è stata raggiunta in 28/36 pz. 34 (95%) deceduti in casa

				l'alooperidolo, il fentanyl e la prometazina ai seguenti dosaggi: morfina 0,5-100mg/ora; midazolam 0,5-6 mg/ora, alooperidolo 2-15 mg/giorno, fentanyl 25-700 mg/giorno, prometazina 2mg/ora. Somministrazione: infusione sottocutanea (eccetto per un paziente in infusione endovenosa).	
Sella 2019 Stati Uniti Studio retrospettivo	Hospice/domicilio	N=1675 Numero di pazienti sedati 31/89 Età media: NR. Genere: 58% maschi. Diagnosi: cancro, disturbi cardiaci, neurologici e renali	Delirio Dolore	Supposte di fenobarbital da 30, 60, 100 e 200 mg (questi ultimi corrispondenti a circa 100 mg di equivalente orale).	SP e sedazione da moderata a profonda Durata media della sedazione: 38,8 ore
Stirling 1999 Regno Unito Studio retrospettivo	Ospedale	n 1271 Numero di pazienti sedati 600 Età media: 61,1 anni. Genere: 50% maschi. Diagnosi: cancro	Agitazione Disagio psicologico	La dose mediana iniziale di fenobarbital era di 1200 mg/giorno (range 600-1600 mg/giorno). La dose mediana massima era di 1600 mg/giorno (range 1600-2400 mg/giorno). Somministrazione: infusione continua in un driver di siringa Graseby o mediante iniezione intramuscolare. Alla somministrazione iniziale del fenobarbital: n. 47 pazienti hanno ricevuto anche midazolam con dose mediana di 30 mg/giorno e n.6 hanno	NS Durata media della sedazione: NR



				ricevuto metotrimiprazina con dose mediana di 150mg/giorno. Al momento della morte: la maggior parte dei pazienti (n. 47) ha ricevuto midazolam con dose mediana di 30 mg/giorno e solo un piccolo numero di pazienti (n. 5) ha ricevuto metotrimiprazina con dose mediana di 100 mg/giorno.	
Won 2019 Corea Studio prospettico	IIospice	n. 306 Numero di pazienti sedati=89 Età media: 64,1 anni, Genere: 82% maschi. Diagnosi: cancro	Sintomi gravi e incontrollabili	<i>Dosaggio iniziale:</i> midazolam 1-5 mg (prima linea); fenobarbital, 100- 200 mg (seconda linea); propofol, 0.25-0.5 mg/kg (terza linea). <i>Dosaggio di mantenimento:</i> midazolam, 0.5 a 2 mg/ora; fenobarbital, 25 a 50 mg/ora; propofol, 0.25 a 2 mg/kg/ora Somministrazione: boli endovenosi o per infusione rapida con pompe di infusione.	SP Intermittente ed SP Continua

ALLEGATO 7

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

Domanda: quali sono i trattamenti farmacologici e le modalità di somministrazione nella Sedazione Palliativa?	
Popolazione:	Pazienti adulti (≥18 anni) con patologie oncologiche, cronico-degenerative in fase avanzata e terminale con sofferenze refrattarie ai tradizionali trattamenti
Intervento:	Sedazione palliativa con midazolam, diazepam, lorazepam, delorazepam, clonazepam, flunitrazepam, fenobarbital, prometazina, clorpromazina, propofol, aloperidolo, morfina cloridrato, fentanyl, remifentanyl, sufentanyl, alfentanyl, dexmedetomidina, clotiapina a qualsiasi dosaggio e con qualsiasi via di somministrazione.
esiti:	Esiti critici: Tempi di sopravvivenza, Controllo dei sintomi/sofferenza del malato, Livello di coscienza, Eventi avversi Altri esiti: qualità di morte, raggiungimento degli obiettivi condivisi con il malato, assenza di percezione cosciente, vissuti positivi (benessere) dei familiari e dei sanitari
Setting:	Ospedale, Residenziale socio-sanitario (hospice, RSA/RSD, ecc), Domicilio
Prospettiva:	Popolazione e SSN: <ul style="list-style-type: none"> organizzazione ed erogazione dei servizi per la gestione dei pazienti in sedazione palliativa e dei loro famigliari personale sanitario coinvolto nella gestione dei pazienti in SP operante nei reparti ospedalieri, nelle strutture socio-sanitarie e nell'assistenza domiciliare
conflitto di interesse:	La dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante per il quesito in oggetto

Valutazione

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si	Si veda documento LG Sedazione palliativa	

<input type="radio"/> Non so		
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variato <input type="radio"/> Non so	<p>Controllo dei sintomi <i>Studi con gruppo di confronto</i> Nel confronto tra pazienti trattati con SP vs nessuna sedazione la RS di Beller 2015¹ ha riportato dati sul controllo dei sintomi: Tutti dimostravano che non c'era alcuna differenza tra i gruppi di pazienti trattati con SP rispetto a quelli non trattati con SP. Un nuovo studio² pubblicato successivamente alla RS riportato dati relativi al questo esito. Di seguito si riporta la Summary of findings (SoF).</p>	<p>Il Panel evidenzia che linee guida e documenti di consenso³⁻⁹ raccomandano di utilizzare i farmaci (sedativi e analgesici) ai dosaggi adeguati per ottenere il controllo delle sofferenze, incrementandoli anche oltre i valori medi riportati nella letteratura poiché nella SP non esistono dosaggi massimali non superabili.</p> <p>Tali valori non sono da considerare come un range minimo-massimo e i dosaggi vanno individualizzati</p> <p>La LG SICP 2007¹⁰ raccomanda di utilizzare nella SP preferenzialmente farmaci dei quali il medico e l'équipe/microéquipe curante conoscono in modo approfondito gli aspetti farmacologici relativi all'efficacia, agli effetti collaterali, alla tossicità, alle controindicazioni e alle possibili associazioni farmacologiche.</p>

Summary of findings (SoF)



Sedazione palliativa rispetto a nessuna sedazione palliativa		
Paziente o popolazione: malati terminali Setting: ospedale/hospice/unità di cure palliative/domicilio Intervento: i farmaci per la sedazione palliativa Confronto: nessuna sedazione		
Esito N° dei partecipanti (studi)	Impatto	Qualità delle prove
Controllo dei sintomi (serie di casi retrospettivi e prospettici con confronto tra pazienti sedati e pz non sedati) N° dei partecipanti 1457 (6 studi osservazionali) ¹⁻⁶	<p>Gli studi hanno riportato un controllo migliore dei sintomi nel gruppo dei pz sedati rispetto al gruppo di pazienti non sedati.</p> <p>Uno studio (Muller- Busch 2003) ha riportato, nei malati sedati rispetto ai non sedati, un efficace controllo del dolore durante le ultime 48 ore di vita e un aumento di dispnea, attacchi di panico e delirio ($p < 0.001$).</p> <p>Uno studio (Chiu 2001) ha riportato che, nonostante la SP, il delirium era ancora presente negli ultimi giorni di vita mentre non vi erano differenze tra i gruppi per dispnea e dolore.</p> <p>Fainsinger 1998 riportava che l'adeguatezza nel controllo dei sintomi percepita nei pazienti sedati era peggiore negli ultimi tre giorni prima della morte rispetto ai non sedati.</p> <p>Uno studio (Alonso-Babarro 2010) ha riportato che, in tutti i pazienti, il controllo dei sintomi è stato raggiunto in poche ore.</p> <p>Rietjens 2008 ha misurato la prevalenza di sintomi al momento del ricovero e nei periodi 0-24 ore e 25-48 ore prima del decesso tra pazienti sedati e non sedati. Al momento del ricovero alcuni sintomi (dolore, stipsi, nausea/vomito e ansia) non differivano fra i due gruppi di malati. Al momento di iniziare la sedazione, in entrambi i periodi 0-24 e 25-48 ore, nel gruppo dei sedati la prevalenza di dispnea era maggiore (50% 0-24 ore vs 31% nei non sedati, 69% 25-48 vs 38% nei non sedati). Anche la prevalenza di delirium era significativamente maggiore nel gruppo dei malati sedati (29% nei sedati 0-24 ore vs 13% nei non sedati), ma non a 25-48 ore (31% nei sedati vs 23% nei non sedati).</p> <p>Uno studio (Tin 2019) riporta che, nel gruppo di pz sedati, la percentuale mediana di tempo con un adeguato controllo dei sintomi era pari a 83,5% (range, 0-100%). 43/78 pazienti (55,1%) con sintomi adeguatamente controllati per oltre l'80% del tempo di sedazione, 35/78 pazienti (44,9%) inferiore al 80%. Le caratteristiche di base, tra cui l'età, il sesso, la diagnosi primaria, la sede delle metastasi a distanza e la dose non hanno influenzato statisticamente in modo significativo l'esito della sedazione. Unico fattore significativo che ha influenzato l'esito della sedazione è stata la funzione epatica alterata nei pazienti che avevano un livello di bilirubina totale più elevato avrebbero una maggiore probabilità di avere un adeguato controllo dei sintomi durante il periodo di sedazione con un OR: 1,02 (95% CI, 1,002-1,032, $P=0,02$).</p>	⊕○○○ Molto bassa*

Spiegazioni

a.abbassato di due livelli per alto rischio di selection bias per tutti gli studi. Cinque studi riportano differenze nelle caratteristiche al baseline tra pz sedate e non sedati

Bibliografia

1. Chiu TY, Hu WY, Lue BH, Cheng SY, Chen CY. Sedation for refractory symptoms of terminal cancer patients in Taiwan. Journal of pain and symptom management. 2001;21(6):467-72
2. Alonso-Babarro A, Varela-Cerdeira M, Torres-Vigil I, Rodriguez-Barrientos R, Bruera E. At-home palliative sedation for end-of-life cancer patients. Palliative medicine. 2010;24(5):486-92
3. Fainsinger RL, Landman W, Hoskings M, Bruera E. Sedation for uncontrolled symptoms in a South African hospice. Journal of Pain and Symptom Management 1998;16(3):145-52.
4. Muller-Busch HC, Andres I, Jehser T. Sedation in palliative care - A critical analysis of 7 years experience. BMC Palliative Care. 2003;2:1-9.11.
5. Rietjens JAC, van Zuylen L, van Veluw H, van der Wijk L, van der Heide A, van der Rijt CCD. Palliative Sedation in a Specialized Unit for Acute Palliative Care in a Cancer Hospital: Comparing Patients Dying With and Without Palliative Sedation. J Pain Symptom Manage 2008;36(3):228-34
6. Tin WW, Lo SH, Wong FC. A retrospective review for the use of palliative sedation in a regional hospital in Hong Kong. Ann Palliat Med. 2020 Nov;9(6):4502-4513. doi: 10.21037/apm.2019.09.05.

	<p>Altri dati</p> <p>Studi descrittivi</p> <p>Quattordici studi osservazionali, la maggioranza retrospettivi, hanno considerato questo esito: 9 studi¹¹⁻¹⁹ riferiscono un miglioramento dei sintomi successivo alla somministrazione dei farmaci utilizzati per la SP nella maggioranza dei pazienti. Negli studi il farmaco di prima linea per la SP era il Midazolam, in associazione o meno ad altri principi attivi, principalmente Oppioidi, altre Benzodiazepine o Alopencilolo.</p> <p>Uno studio²⁰ riportava che il 52% dei pazienti in SPI (SP Intermittente) è stato successivamente trattato con SPC (SP Continua) poiché i sintomi si sono intensificati e non erano sotto controllo. Per entrambe le tipologie di SP era utilizzato il midazolam. Nel 91% dei pazienti il midazolam è stato somministrato in associazione con altri farmaci, in particolare oppioidi (morfina o idromorfone), per ottenere un adeguato controllo sintomatologico.</p> <p>Uno studio²¹ considerava pazienti affetti da tumore del polmone o da BPCO (Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva) trattati con una sedazione transitoria per crisi di insufficienza respiratoria negli ultimi giorni di vita. Nei pazienti affetti da tumore, sulla base dell'osservazione da parte delle infermiere dopo 15 minuti, il 46,6% dei casi aveva ottenuto un buon livello di sedazione, per il 6,6% il trattamento della sofferenza era adeguato ma non vi era sedazione, per il 26,6% la sedazione non era sufficiente con necessità di somministrare un'ulteriore sedazione. A 30 e 60 minuti la sedazione era confortevole per tutti i pazienti. Nei pazienti con BPCO, tutti erano in una situazione di comfort tra i 30 e i 60 minuti dall'avvio della SP. I farmaci utilizzati ed i loro dosaggi erano: morfina, midazolam e butilscolamina.</p> <p>Uno studio²² ha riportato che durante la fase di mantenimento con propofol 3/14 pazienti hanno avuto risvegli spontanei e sono stati in grado di comunicare verbalmente e/o tramite cambiamenti di postura</p>	
--	---	--

	<p>Tempo di sopravvivenza</p> <p>Studi con gruppo di confronto</p> <p>Tredici studi inclusi nella RS di Beller 2015¹ hanno valutato il tempo di sopravvivenza dalla presa in carico alla morte: tutti dimostravano che non c'era alcuna differenza tra i gruppi di pazienti trattati con SP rispetto a quelli non trattati con SP.</p> <p>Sette nuovi studi pubblicati successivamente alla RS²⁵⁻³¹ riportavano dati relativi al tempo di sopravvivenza tra pazienti trattati o non trattati con SP.</p> <p>Di seguito si riporta la Summary of findings (SoF).</p>	
--	--	--

Summary of findings (SoF)

Sedazione palliativa rispetto a nessuna sedazione palliativa

Paziente o popolazione: malati terminali
Setting: ospedale/hospice/unità di cure palliative/domicilio
Intervento: i farmaci per la sedazione palliativa
Confronto: nessuna sedazione

Esito N° dei partecipanti (studi)	Impatto	Qualità delle prove
Tempo di sopravvivenza (solo studi prospettici confronto pz sedati vs non sedati) N° dei partecipanti: (5 studi osservazionali) ^{22,4,8}	5 studi riportano risultati diversi nel tempo di sopravvivenza medio/mediano tra pz sedati e non sedati, da quando vengono avviate le cure palliative. Uno studio (Malloni 2009) non osserva una differenza tra gruppi per la sopravvivenza (12 giorni nei sedati vs 9 giorni nei non sedati; P = 0,330; HR = 0,92, 90% CI 0,80-1,06. Lo studio di Maltoni 2012b non osserva una differenza tra gruppi per la sopravvivenza. Uno studio (Meada 2016b) la sopravvivenza media aggiustata è stata pari a 22 giorni (95% CI 21-24) nel gruppo sedato e 26 giorni (24-27) nel gruppo non sedato (differenza mediana -1 giorno [95% CI -6 to 4], HR 1,01 [95% CI 0,87-1,17], log-rank p=0,91). L'analisi stratificata per sesso, età e stato di salute del paziente, non mostra differenze tra gruppi, ad eccezione del setting (p interaction=0,021). Uno studio prospettico di casi consecutivi (Bull 2007) riporta una differenza di sopravvivenza in pz sedati: 51,5 giorni vs 31,1 giorni (p<0,001) per gli anni 2003-2004 mentre lo studio di Chiu 2001 non riporta nessuna differenza significativa nel tempo di sopravvivenza dall'ammissione alla morte tra pazienti sedati e non sedati (28,49 vs. 24,71 giorni; p= 0,430). Yokomichi 2022 riporta, nell'analisi aggiustata, una sopravvivenza mediana pari a 78 ore (95% CI: 57-97) nel gruppo non sedato e 80 ore (95% CI: 70-94) nel gruppo sedato (hazard ratio: 1,063; 95% CI: 0,849-1,331; p = 0,595).	 <p>Molto bassa*</p>



Esito Ini dei partecipanti	Impatto	Qualità delle prove
Tempo di sopravvivenza dalla presa in carico al decesso (tutti gli studi - confronto gruppi di pazienti sedati e pazienti non sedati) (sopravvivenza) N° dei partecipanti: 10 606 (20 studi osservazionali) ²⁰	Gli studi non riportano una differenza significativa tra gruppi nel tempo di sopravvivenza medio tra i non sedati e i sedati da quando sono state avviate le cure palliative. In uno studio retrospettivo (Park 2021) il tempo medio di sopravvivenza è significativamente più lungo nel gruppo sedato rispetto al gruppo non sedato (β: 0.942; Exp(β): 1.41, P = 0.001). Questa differenza rimane anche dopo aver aggiustato per età, sesso, stato ECOG e punteggio al Palliative Prognostic Index (PPI score) (β: 0.202; Exp(β): 1.22; P = 0.013). Lo studio riporta inoltre una maggiore sopravvivenza nelle donne, rispetto agli uomini, in pazienti con alti livelli di azotemia e con disfunzione della funzione renale.	⊕○○○ Molto bassa ^a
Tempo di sopravvivenza (confronto pz sedati e non sedati - combinazione sedativi+neurolettici). N° dei partecipanti: 762 (2 studi osservazionali) ¹⁹	Uno studio multicentrico, prospettico (Maltoni 2009) riporta che il 32.6% dei pz viene trattato con una combinazione di sedativi e neurolettici. Non si osservano differenze nel tempo di sopravvivenza tra pz sedati e non sedati (HR 0.92; 95%CI 0.80-1.06; p = 0.96). Uno studio (Gu 2014) riporta che il 41% dei pz viene trattato con combinazione di sedativi e neurolettici. I pz sedati hanno una maggiore sopravvivenza rispetto ai pz non sedati (27.44 giorni (23.2-31.8) vs 21.56 giorni (18.52-24.58) p = 0.066)	⊕○○○ Molto bassa ^a

Spiegazioni

- Abbassato di un livello per alto rischio di selezione per tutti gli studi. Uno studio presenta un alto rischio di performance bias. Quattro studi presentano alto rischio di bias per differenze nelle caratteristiche al baseline.
- abbassato di due livelli per alto rischio di selection bias in tutti gli studi e rischio di misclassificazione per caratteristiche simili al baseline. Dati mancanti se non presenti nella cartella clinica
- abbassato di un livello per alto rischio di selection bias e rischio di misclassificazione per caratteristiche simili al baseline

Bibliografia

- Maeda I, Morita T, Yamaguchi T, Inoue S, Ikenaga M, Matsumoto Y, et al. Effect of continuous deep sedation on survival in patients with advanced cancer (J-Proval): a propensity score-weighted analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncology*. 2016;17(1):115-22
- Bulli F, Miccinesi G, Biancalani E, Fallai M, Mannocci M, Paci E, et al. Continuous deep sedation in home palliative care units: case studies in the Florence area in 2000 and in 2003-2004. *Minerva anestesologica*. 2007;73(5):291-8.
- Maltoni M, Pittureri C, Scarpi E, Piccinini L, Martini F, Turci P, Montanari L, Nanni O, Amadori D. Palliative sedation therapy does not hasten death: results from a prospective multicenter study. *Ann Oncol*. 2009 Jul;20(7):1163-9. doi: 10.1093/annonc/mdp048.
- Chiu TY, Hu WY, Lue BH, Cheng SY, Chen CY. Sedation for refractory symptoms of terminal cancer patients in Taiwan. *Journal of pain and symptom management*. 2001;21(6):467-72
- Yokomichi N, Yamaguchi T, Maeda I, Mori M, Imai K, Shirado Naito A, Yamaguchi T, Terabayashi T, Hiratsuka Y, Hisanaga T, Morita T. Effect of continuous deep sedation on survival in the last days of life of cancer patients: A multicenter prospective cohort study. *Palliat Med*. 2022 Jan;36(1):189-199. doi: 10.1177/02692163211057754.
- Alonso-Babarro A, Varela-Cerdeira M, Torres-Vigil I, Rodriguez-Barrientos R, Bruera E. At-home palliative sedation for end-of-life cancer patients. *Palliative medicine*. 2010;24(5):486-92
- Fainsinger RL, Landman W, Hoskings M, Bruera E. Sedation for uncontrolled symptoms in a South African hospice. *Journal of Pain and Symptom Management* 1998;16(3):145-52.
- Kohara H, Ueoka H, Takeyama H, Murakami T, Morita T. Sedation for terminally ill patients with cancer with uncontrollable physical distress. *Journal of Palliative Medicine*. 2005;8(1):20-5.
- Maltoni M, Miccinesi G, Morino P, Scarpi E, Bulli F, Martini F, et al. Prospective observational Italian study on palliative sedation in two hospice settings: differences in casemixes and clinical care. *Supportive care in cancer* 2012;20(11):2829-36.
- Muller-Busch HC, Andres I, Jehser T. Sedation in palliative care - A critical analysis of 7 years experience. *BMC Palliative Care*. 2003;2:1-9.11.
- Radha Krishna LK, Poulouse VJ, Goh C. The use of midazolam and haloperidol in cancer patients at the end of life. *Singapore medical journal*. 2012;53(1):62-6.
- Rietjens JAC, van Zuylen L, van Veluw H, van der Wijk L, van der Heide A, van der Rijt CCD. Palliative Sedation in a Specialized Unit for Acute Palliative Care in a Cancer Hospital: Comparing Patients Dying With and Without Palliative Sedation. *J Pain Symptom Manage* 2008;36(3):228-34
- Stone P, Phillips C, Spruyt O, Waight C. A comparison of the use of sedatives in a hospital support team and in a hospice. *Palliat Med*. 1997;11(2):140-4.
- Sykes N, Thorns A. Sedative use in the last week of life and the implications for end-of-life decision making. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(3):341-415.
- Vitetta L, Kenner D, Sali A. Sedation and analgesia-prescribing patterns in terminally ill patients at the end of life. *The American journal of hospice & palliative care*. 2005;22(6):465-73
- R, Masel EK, et al. Sedation at the end of life - A nation-wide study in palliative care units in Austria. *BMC Palliative Care*. 2016;15(1):50.

16. Prado BL, Gomes DBD, Uson Junior PLS, Taranto P, Franca MS, Eiger D, et al. Continuous palliative sedation for patients with advanced cancer at a tertiary care cancer center. BMC Palliative Care. 2018;17(1):13.
17. Schur S, Weixler D, Gabl C, Kreye G, Likar R, Masel EK, et al. Sedation at the end of life - A nation-wide study in palliative care units in Austria. BMC Palliative Care. 2016;15(1):50.
18. Gu DR, Cheng DR, Chen DR, Liu DR, Zhang DR. Palliative sedation for terminally ill cancer patients in a tertiary cancer center in Shanghai, China. Supportive Care in Cancer. 2014;22(1 SUPPL. 1):S133-S4..
19. Park SJ, Ahn HK, Ahn HY, Han KT, Hwang IC. Association between continuous deep sedation and survival time in terminally ill cancer patients. Supportive Care in Cancer.2021;29:525–531
20. Tin WW, Lo SH, Wong FC. A retrospective review for the use of palliative sedation in a regional hospital in Hong Kong. Ann Palliat Med. 2020 Nov;9(6):4502-4513. doi: 10.21037/apm.2019.09.05.

	<p>Altri dati</p> <p>Quattordici studi descrittivi hanno preso in considerazione il tempo di sopravvivenza. Di seguito vengono sintetizzati narrativamente i risultati dei singoli studi:</p> <p>Azoulay 2015¹³: I pazienti che hanno ricevuto dosaggi più alti di midazolam (>20mg/die), somministrato singolarmente o in combinazione sono sopravvissuti più a lungo. Lo stesso si osserva per morfina (>100 mg/die) o aloperidolo (>2 mg/die), somministrati in combinazione con midazolam.</p> <p>Nessuna differenza tra gruppi sulla base di chi, tra pazienti, medici e familiari, ha preso la decisione di iniziare la SP né per tipologia di sedazione.</p> <p>Cameron 2004³¹: i pazienti sono deceduti in media 92 ore (range 6 - 369 ore) dopo l'avvio della SP. I farmaci utilizzati erano midazolam ed aloperidolo.</p> <p>Dicz Mangano 2019³²: Il tempo mediano dalla SP alla morte era di 2 giorni (range: 1-3). I pazienti che hanno ricevuto la SP hanno avuto un tempo di vita più lungo in ospedale rispetto a coloro che sono deceduti senza SP (11,9 vs 9,6 giorni, p = 0.002). Il farmaco più usato era il midazolam, altri farmaci utilizzati erano altre benzodiazepine, il propofol, la levomepromazina e la clorpromazina.</p> <p>Epkerc 2015¹⁵: Il tempo mediano dall'induzione della SP (effettuata nella sospensione di trattamenti vitali) alla morte era di 20 minuti. Il picco pressorio della ventilazione era l'unico predittore significativo di una riduzione del tempo alla morte mentre l'unico predittore significativo di un tempo più lungo alla morte è risultato essere il cambiamento negli equivalenti di oppiacei. I farmaci utilizzati erano oppiacei e midazolam.</p> <p>Fredheim 2020³¹: 9/14 pazienti sono deceduti entro le 24 ore dall'avvio della SP. 4/14 sono deceduti tra 24 e 48 ore dall'inizio della SP, 1/14 deceduto a 5 giorni dall'inizio della SP. La sopravvivenza risulta essere più bassa nei pazienti che hanno ricevuto SP con propofol per indicazione di dispnea rispetto a pazienti trattati con propofol per indicazione di dolore.</p> <p>Goncalves 2003³⁴: Il tempo mediano dall'induzione della SP alla morte era di 9,0 ore (range da 5 minuti a 72,5</p>	
	<p>ore). Il farmaco più usato era il midazolam associato o meno a morfina e/o aloperidolo</p> <p>Godbout 2016²¹: Il tempo tra l'induzione della SP e la morte era di 5 (range 1.5-10) giorni nei pazienti affetti da tumore al polmone e di 2 giorni (range 1-9) nei pazienti affetti da BPCO. In entrambe le patologie venivano utilizzati una combinazione di oppiacei, midazolam e antagonisti muscarinici.</p> <p>I decessi si sono verificati entro 4 ore dalla somministrazione della SP nel 54.5% dei pazienti con tumore al polmone e nel 16% in quelli con BPCO. Nessuna differenza nel tempo di sopravvivenza tra coloro che hanno ricevuto la SP rispetto ai non sedati.</p> <p>Lum 2011¹⁷: il numero mediano di giorni dall'induzione della SP alla morte era di 1,20 nel gruppo trattato con il midazolam vs 2.28 nel gruppo trattato con il flunitrazepam.</p> <p>Mercadante 2012³⁶: La sopravvivenza media nei pazienti trattati con SP era di 38 giorni rispetto ai 35 dei pazienti non sedati. La durata della PS era di 86 ore. Il farmaco più usato era il midazolam.</p> <p>Monreal-Carrillo 2017³⁷: La durata mediana dall'induzione della SP alla morte era di 24,5 ore (IQR 6-46), e la sopravvivenza media era di 19 ore. I farmaci utilizzati erano un'associazione di propofol e midazolam</p> <p>Monta 2001³⁸: Non sono state evidenziate differenze significative nel tempo tra induzione della SP e la morte per i differenti farmaci utilizzati: midazolam, propofol, oppiacei, aloperidolo, clorpromazina, idrossizina, levomepromazina.</p> <p>Setla 2019³⁹: Tempo mediano alla morte pari a 35,5 ore; il farmaco utilizzato era il fenobarbital.</p> <p>Stirling 1999⁴⁰: Il tempo dall'avvio della somministrazione del fenobarbital al decesso era molto variabile tra un paziente e l'altro con un tempo medio di 34,1 ore.</p> <p>Won 2019²²: Nei pazienti in SP intermittente il tempo di sopravvivenza è stato più lungo rispetto ai pazienti in SP continua (6,0 giorni vs 1,0 giorni). Il farmaco utilizzato in prima linea era il midazolam.</p>	



<p>Livello di Sedazione/Coscienza <i>Studi con gruppo di confronto</i> Nel confronto tra pazienti trattati con SP vs nessuna sedazione la RS di Beller 2015¹ ha incluso 3 studi che riportano dati sul livello di sedazione. Nessuno studio nuovo ha considerato questo esito. Di seguito si riporta la Summary of findings (SoF).</p> <p>Summary of findings</p> <hr/> <p>Sedazione palliativa rispetto a nessuna sedazione palliativa</p> <p>Paziente o popolazione: malati terminali Setting: ospedale/hospice/unità di cure palliative/domicilio Intervento: i farmaci per la sedazione palliativa Confronto: nessuna sedazione</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Esito N° di partecipanti (studi)</th> <th>Impatto</th> <th>Qualità delle prove</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p>Livello di sedazione/coscienza (serie di casi retrospettivi e prospettici, confronto pazienti sedati e pazienti non sedati) N° dei partecipanti: 498 (3 studi osservazionali)²⁻³</p> </td> <td> <p>Due studi riportano una diminuzione del livello di coscienza nel tempo dopo l'inizio della SP. Uno studio (Kohara 2005) riporta che i pazienti che ricevevano sedazione erano significativamente più sonnolenti e meno reattivi (livello di coscienza 5) durante i 3 giorni precedenti la morte rispetto ai pazienti non in sedazione. Poco prima della morte la proporzione di pazienti sedati rispetto ai non sedati, con sonnolenza ma reattivi (livello di coscienza 4), era rispettivamente pari a 26% e 64%.</p> </td> <td> <p>⊕○○○ Molto bassa^a</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Spiegazioni</i> a abbassato di un livello per alto rischio di selezione per tutti gli studi. Uno studio presenta un alto rischio di performance bias. Uno studio presenta un alto rischio di bias per differenze nelle caratteristiche al baseline.</p> <p><i>Bibliografia</i> 1 Alonso-Babarro A, Varela-Cerdeira M, Torres-Vigil I, Rodriguez-Bamientos R, Bruera E. At-home palliative sedation for end-of-life cancer patients. Palliative medicine. 2010;24(5):486-92</p>			Esito N° di partecipanti (studi)	Impatto	Qualità delle prove	<p>Livello di sedazione/coscienza (serie di casi retrospettivi e prospettici, confronto pazienti sedati e pazienti non sedati) N° dei partecipanti: 498 (3 studi osservazionali)²⁻³</p>	<p>Due studi riportano una diminuzione del livello di coscienza nel tempo dopo l'inizio della SP. Uno studio (Kohara 2005) riporta che i pazienti che ricevevano sedazione erano significativamente più sonnolenti e meno reattivi (livello di coscienza 5) durante i 3 giorni precedenti la morte rispetto ai pazienti non in sedazione. Poco prima della morte la proporzione di pazienti sedati rispetto ai non sedati, con sonnolenza ma reattivi (livello di coscienza 4), era rispettivamente pari a 26% e 64%.</p>	<p>⊕○○○ Molto bassa^a</p>
Esito N° di partecipanti (studi)	Impatto	Qualità delle prove						
<p>Livello di sedazione/coscienza (serie di casi retrospettivi e prospettici, confronto pazienti sedati e pazienti non sedati) N° dei partecipanti: 498 (3 studi osservazionali)²⁻³</p>	<p>Due studi riportano una diminuzione del livello di coscienza nel tempo dopo l'inizio della SP. Uno studio (Kohara 2005) riporta che i pazienti che ricevevano sedazione erano significativamente più sonnolenti e meno reattivi (livello di coscienza 5) durante i 3 giorni precedenti la morte rispetto ai pazienti non in sedazione. Poco prima della morte la proporzione di pazienti sedati rispetto ai non sedati, con sonnolenza ma reattivi (livello di coscienza 4), era rispettivamente pari a 26% e 64%.</p>	<p>⊕○○○ Molto bassa^a</p>						

<p>2. Kohara H, Ueoka H, Iakoyama H, Murakami I, Morita T. Sedation for terminally ill patients with cancer with uncontrollable physical distress. Journal of Palliative Medicine. 2005;9(1):20-5.</p> <p>3. Caraceni A, Zecca F, Martini C, Comi C, Campa T, Brunelli C, et al. Palliative sedation at the end of life at a tertiary cancer center. Supportive care in cancer 2012;20(5):1299-307</p> <p><i>Altri dati</i> Sedici studi osservazionali hanno considerato questo esito della SP ed in tutti era utilizzato il midazolam in associazione o meno con altri farmaci. Gli studi utilizzavano scale e parametri diversi per valutare il livello di sedazione/coscienza indotto dalla SP. Di seguito una sintesi per singoli studi.</p> <p>Abdul-Razzak 2019¹²: Alla scala Richmond Agitation Sedation Scale o alla scala Riker i pazienti erano sedati nel 83% dei casi.</p> <p>Buchhold 2022⁴³ ha riportato il livello di sedazione raggiunto in pazienti sedati in tre diversi setting: hospice, unità di cure palliative e domicilio. I punteggi ottenuti dalla scala Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) variavano tra 4 e 5 ma non sono state riportate differenze tra i tre gruppi.</p> <p>Caraceni 2018¹⁴: Alla MWSS- modified Wilson Sedation Scale, nell'81% dei casi, nelle otto ore prima della morte, non vi era coscienza (risvegliabilità allo stimolo fisico lieve).</p> <p>Fainsinger 2000¹⁶: sulla base delle osservazioni da parte del medico, il 72,6% dei pazienti risultava essere vigile al giorno 6.</p> <p>Concalves 2003²¹: Sulla base delle osservazioni del medico o dell'infermiere, il 49% dei pazienti prima delle ultime 48 ore di vita presentava un livello di coscienza normale. Di questi, solo il 9% ha mantenuto un buon livello di coscienza fino al momento della morte.</p> <p>Hamatani 2019⁴³: Ad 1 ora dal trattamento di SP, i punteggi ottenuti dalla scala Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) erano significativamente ridotti sia nei pazienti trattati con midazolam che in quelli trattati con dexmedetomidina (p <0.01). Il punteggio rimaneva invariato anche quando la somministrazione dei farmaci raggiungeva i massimi dosaggi.</p>		
---	--	--

	<p>Lum 2011²¹: Sulla base di osservazioni da parte del medico, dopo l'inizio della SP i pazienti trattati con il midazolam sono rimasti coscienti un tempo mediano pari a 0,54 giorni rispetto a 1,42 giorni nei pazienti trattati con flunitrazepam. Nessuna differenza tra i due gruppi nella durata del livello di incoscienza (P=0,13).</p> <p>Lundstrom 2005¹¹: L'86,6% dei pazienti veniva trattato con propofol in seguito al fallimento con benzodiazepine, fino al momento del decesso. Il 40,9% ha mantenuto un livello di sedazione cosciente, grazie ad un'attenta titolazione delle dosi di propofol; nei rimanenti malati l'intensità dei loro sintomi ha richiesto la riduzione della loro coscienza.</p> <p>Masman 2016⁴¹: Dopo trattamento con midazolam, il livello di sedazione, misurato con Bispectral Index Monitor (BIS) (range di valori da 0 – EEG tracciato piatto- a 100 completamente cosciente), si riduceva significativamente (valore medio -1,5, IC 95% da -7,0 a -2,0, p<0,001). Nei pazienti trattati con morfina e aloperidolo non è stata osservata alcuna differenza significativa (valori medi -0,8 (95% CI -6,1 to 4,4); -2,5 (95% CI -7,8 to 2,7 rispettivamente).</p> <p>Monreal-Carrillo 2017³⁷: Significativa diminuzione del livello di coscienza nel tempo dopo l'inizio della SP. Al baseline il 70% dei pazienti erano considerati svegli secondo la Ramsay Sedation Scale (RSS) (score 1 agitazione-score 6 nessuna risposta agli stimoli), a 24 ore questa percentuale è scesa al 22,2%.</p> <p>Morita 2005^{38 19}: sulla base dell'osservazione clinica, il 49% dei pazienti si è risvegliato, per almeno un'ora, dopo uno stato di sedazione profonda, indipendentemente dal farmaco utilizzato (midazolam, fenobarbital, midazolam in associazione con fenobarbital).</p> <p>Parra Palacio 2018²⁷: Si osserva una associazione significativa e inversa tra la dose iniziale di midazolam e le ore totali di SP (p < 0,05) e tra il punteggio alla scala di Ramsay e le dosi iniziali e finali di midazolam (p < 0,01). Viceversa, è stata osservata una correlazione positiva e significativa tra le dosi iniziali e finali di midazolam (p < 0,01) e tra il punteggio finale alla Ramsay e la dose finale di midazolam (p < 0,05).</p> <p>Porzio 2010⁴⁶: In circa un terzo dei pazienti il livello di Sedazione Profonda, Continua e Prolungata, valutato con la Ramsay Scale, non è stato mantenuto con le dosi standard di midazolam (fase di mantenimento 1 mg/ora). In questi casi, le dosi di midazolam sono state raddoppiate ed è stata aggiunta la clorpromazina e la prometazina (midazolam 2 mg/h, clorpromazina 6 mg/h, e prometazina 6 mg/h).</p>	
--	---	--

	<p>Rosengarten 2009²⁰: La sedazione è stata completa e continua per tutti i pazienti, eccetto che per due pazienti che avevano ricevuto una sedazione intermittente durante le ore notturne (valutazione dello staff medico).</p> <p>Won 2019¹⁹: Il midazolam induceva un livello di sedazione moderata (score pari a -3 alla Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) nel 72% dei casi.</p> <p>Qualità della morte</p> <p>- Solo uno studio³⁵ ha preso in considerazione questo esito riferendo che il personale sanitario riportava una morte "serena" per l'86% dei pazienti trattati con SP. Il midazolam era il farmaco più utilizzato in questo studio.</p> <p>Sulla base delle prove identificate con la ricerca bibliografica il panel ha sintetizzato nelle Tabelle 1-14 nel documento LG Sedazione Palliativa, i principali farmaci da utilizzare nella SP. In particolare essi sono stati suddivisi per la Fase di Induzione e per quella successiva di Mantenimento, tenendo conto di tre rispettive attività farmacologiche principali: a) sedativa; b) analgesica centrale (oppiacei); c) ad azione principale neurolettica. Nelle stesse Tabelle sono indicate le vie di somministrazione utilizzate per la SP (sottocutanea, endovenosa, intramuscolare) e le modalità di somministrazione (in bolo unico; in boli ravvicinati refrattari; in infusione continua).</p>	
--	---	--

<p>Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?</p>		
<p>Giudizi</p>	<p>Ricerca delle prove</p>	<p>Considerazioni aggiuntive</p>
<p>○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrelevanti ○ Variano ○ Non so</p>	<p>Studi con gruppo di confronto</p> <p>Solo in uno studio⁴⁵ incluso nella RS di Beller 2015¹ si valutavano gli eventi dei farmaci sedativi non riportando alcun esito grave. Tuttavia, 4 su 70 pazienti sedati (6%) potrebbero aver manifestato sintomi e segni di delirium indotto da farmaci.</p> <p>Nessuno studio pubblicato successivamente alla RS riportava dati relativi agli eventi avversi.</p>	



Sedazione palliativa rispetto a nessuna sedazione palliativa		
<p>Paziente o popolazione: malati terminali Setting: ospedale/hospice/unità di cure palliative/domicilio Intervento: i farmaci per la sedazione palliativa Confronto: nessuna sedazione</p>		
Esito Nr dei partecipanti (stud)	Impatto	Qualità delle prove
Eventi avversi (studio prospettico) Nr dei partecipanti: 251 (1 studio osservazionale) ¹	Chiu 2011 non ha riportato alcun esito grave. Tuttavia, 4 su 70 pazienti sedati (6%) potrebbero aver manifestato sintomi e segni di delirium indotto da farmaci.	⊕⊕○○ Bassa ²
<p>Spiegazioni</p> <p>a. Abbassato di due livelli per alto rischio di selection bias e per perdita di dati al follow up.</p> <p>Bibliografia</p> <p>1 Chiu TY, Hu WY, Lue BH, Cheng SY, Chen CY. Sedation for refractory symptoms of terminal cancer patients in Taiwan. <i>Journal of pain and symptom management.</i> 2001;21(6):467-72.</p>		
<p>Altri dati</p> <p>In 5 studi descrittivi stati valutati gli eventi avversi; in 4 il midazolam era utilizzato come farmaco di prima linea. In uno studio¹⁹ non si sono rilevati eventi fatali; uno studio⁴⁰ una riduzione della saturazione di ossigeno; in uno studio³³ si osservava depressione respiratoria e/o circolatoria nel 20% dei pazienti trattati con SP. In uno studio⁴² i pazienti, in seguito a fallimento con benzodiazepine, venivano trattati con propofol. In 9/22 i sintomi richiedevano dosi tali da rendere il paziente incosciente. Eventuali tentativi di riduzione del tasso di infusione portavano ad agitazione.</p> <p>In Fredheim 2020²⁴ il farmaco di prima linea è il propofol somministrato con bolo intravenoso ad una dose di mantenimento di 10-40 mg/ora. Lo studio riporta un caso di depressione respiratoria transitoria con tasso respiratorio inferiore a 6/min durante la titolazione e successiva normalizzazione senza necessità di intervento. Un paziente ha avuto</p>		

	un'ostruzione delle vie respiratorie durante la fase di titolazione risolto con la sublussazione della mandibola senza bradipnea. Nessun malato ha manifestato depressione cardio-circolatoria durante la titolazione del dosaggio.	
<p>Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?</p>		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Il disegno retrospettivo utilizzato nella maggioranza degli studi, l'uso delle cartelle cliniche come fonti di dati, l'eterogeneità dei pazienti e dei setting considerati negli studi, rendono la qualità delle prove complessivamente molto bassa. Inoltre, il confronto tra studi è reso difficile perché gli studi sono stati condotti in setting e paesi diversi dove la pratica di erogazione della SP può risentire di differenze culturali.</p> <p>Studi con gruppo di confronto</p> <p>La qualità degli studi che hanno confrontato pazienti sedati con pazienti non sedati, è stata valutata con il Cochrane 'Risk of bias' assessment tool. Gli studi sono tutti osservazionali con alto rischio di distorsione per la selezione dei partecipanti e per la mancanza di cecità dei pazienti e del personale, sebbene questo rischio non sembra essere rilevante considerando il quadro clinico dei pazienti. Non sono stati osservati altri rischi di distorsione legati alla cecità di coloro che valutano gli esiti, a dati incompleti per drop out e alla pubblicazione selettiva degli esiti.</p> <p>Il 50% degli studi è risultato ad alto rischio di distorsione per la comparabilità dei gruppi a confronto e a rischio non chiaro per la similarità degli esiti considerati.</p> <p>Studi senza gruppo di confronto</p> <p>La qualità degli studi osservazionali, valutata con la scala NOS, risulta essere bassa, con un punteggio overall medio pari a 4,9. Per gli studi di coorte la qualità è molto bassa (punteggio medio 3,2) mentre gli studi cross-sectional hanno ottenuto un punteggio pari a 5,4. Tra questi, solo il 31% degli studi è stato giudicato di alta qualità. Uno studio caso-controllo risulta essere di moderata qualità.</p> <p>La bassa qualità è dovuta soprattutto alla selezione dei pazienti, alla dimensione campionaria e alla mancanza di</p>	<p>La conduzione di studi epidemiologici risulta essere difficile sia per la peculiarità della popolazione oggetto di studio, sia per la procedura terapeutica nella quale l'aspetto etico è imprescindibile.</p>

	aggiustamento per fattori confondenti.																															
Valori C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?																																
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>La ricerca bibliografica ha identificato 971 citazioni. Sulla base del titolo e abstract non è stato reperito alcuno studio specifico sul valore attribuito agli esiti.)</p> <p>È stata perciò condotta una survey tra i 15 componenti del panel della LG chiedendo loro di esprimere un giudizio sull'importanza degli esiti della sedazione palliativa utilizzando una scala Likert a 5 item: "molto importante", "importante", "né importante né non importante", "per niente importante".</p> <p>I rispondenti alla survey sono stati 11. Gli esiti "qualità della morte" e "controllo della sofferenza" sono stati considerati "molto importanti" per il 100% dei rispondenti, seguito da "raggiungimento degli obiettivi" (91%). I "Vissuti positivi dei sanitari" e "Vissuti positivi dei familiari" sono stati considerati importanti per il 73% dei rispondenti.</p> <p>Tra gli eventi avversi, il 45,5% ritiene l'accelerazione della morte poco importante e il 36% né importante né poco importante mentre la depressione circolatoria è stata considerata poco importante per il 45% dei partecipanti e né importante né poco importante per il 27,2% dei rispondenti.</p> <p>La tabella di seguito riporta le risposte del panel per ciascun esito considerato.</p> <p>Confronto tra le risposte date dal panel sui valori attribuiti agli esiti della SP (n=11)*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Esiti della SP</th> <th>Molto importante</th> <th>Importante</th> <th>Né importante né non importante</th> <th>Poco importante</th> <th>Per niente importante</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Qualità della morte</td> <td>100%</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Controllo sofferenza del malato</td> <td>100%</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Livello/grado di depressione della coscienza</td> <td>36%</td> <td>46%</td> <td>9%</td> <td>9%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Assenza di percezione cosciente</td> <td>55%</td> <td>36%</td> <td>9%</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti della SP	Molto importante	Importante	Né importante né non importante	Poco importante	Per niente importante	Qualità della morte	100%	-	-	-	-	Controllo sofferenza del malato	100%	-	-	-	-	Livello/grado di depressione della coscienza	36%	46%	9%	9%	-	Assenza di percezione cosciente	55%	36%	9%	-	-	
Esiti della SP	Molto importante	Importante	Né importante né non importante	Poco importante	Per niente importante																											
Qualità della morte	100%	-	-	-	-																											
Controllo sofferenza del malato	100%	-	-	-	-																											
Livello/grado di depressione della coscienza	36%	46%	9%	9%	-																											
Assenza di percezione cosciente	55%	36%	9%	-	-																											

	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Raggiungimento degli obiettivi condivisi con il malato</td> <td>91%</td> <td>9%</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Vissuti positivi dei sanitari</td> <td>9%</td> <td>73%</td> <td>18%</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Vissuti positivi (benessere) dei familiari</td> <td>18%</td> <td>73%</td> <td>9%</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Risveglio improvviso o indesiderato</td> <td>45,5%</td> <td>45,5%</td> <td>9%</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Vomito</td> <td>27%</td> <td>55%</td> <td>18%</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Tachifilassi</td> <td>9%</td> <td>18%</td> <td>45,5%</td> <td>27%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Agitazione paradossa</td> <td>27,3%</td> <td>54,5%</td> <td>9%</td> <td>9%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Discinesie</td> <td>9%</td> <td>64%</td> <td>18%</td> <td>9%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Depressione respiratoria</td> <td>18%</td> <td>18%</td> <td>27,2%</td> <td>27,2%</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>Depressione circolatoria</td> <td>-</td> <td>27,2%</td> <td>18%</td> <td>45,5%</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>Accelerazione della morte</td> <td>-</td> <td>9%</td> <td>36,4%</td> <td>45,5%</td> <td>9%</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Un componente del panel ha riportato che le risposte si riferiscono al quesito che riguarda trattamenti per la SP nei pazienti in fase terminale della vita o in sospensione di trattamenti di sostegno vitale. A suo parere non si applicano ad altre tipologie di sedazione, in particolare "proporzionale, temporanea, intermittente"</p>	Raggiungimento degli obiettivi condivisi con il malato	91%	9%	-	-	-	Vissuti positivi dei sanitari	9%	73%	18%	-	-	Vissuti positivi (benessere) dei familiari	18%	73%	9%	-	-	Risveglio improvviso o indesiderato	45,5%	45,5%	9%	-	-	Vomito	27%	55%	18%	-	-	Tachifilassi	9%	18%	45,5%	27%	-	Agitazione paradossa	27,3%	54,5%	9%	9%	-	Discinesie	9%	64%	18%	9%	-	Depressione respiratoria	18%	18%	27,2%	27,2%	9%	Depressione circolatoria	-	27,2%	18%	45,5%	9%	Accelerazione della morte	-	9%	36,4%	45,5%	9%	
Raggiungimento degli obiettivi condivisi con il malato	91%	9%	-	-	-																																																															
Vissuti positivi dei sanitari	9%	73%	18%	-	-																																																															
Vissuti positivi (benessere) dei familiari	18%	73%	9%	-	-																																																															
Risveglio improvviso o indesiderato	45,5%	45,5%	9%	-	-																																																															
Vomito	27%	55%	18%	-	-																																																															
Tachifilassi	9%	18%	45,5%	27%	-																																																															
Agitazione paradossa	27,3%	54,5%	9%	9%	-																																																															
Discinesie	9%	64%	18%	9%	-																																																															
Depressione respiratoria	18%	18%	27,2%	27,2%	9%																																																															
Depressione circolatoria	-	27,2%	18%	45,5%	9%																																																															
Accelerazione della morte	-	9%	36,4%	45,5%	9%																																																															
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?																																																																				
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive																																																																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore 	<p>Pur con le limitate prove disponibili sull'efficacia clinica e sicurezza dei farmaci utilizzati per la SP, il bilancio complessivo è a favore della SP in considerazione del dovere etico-deontologico e giuridico di controllare la sofferenza psico-fisica prodotta dai sintomi refrattari in fase avanzata o terminale di malattia o dalla sospensione di trattamenti di sostegno vitale.</p>																																																																			



dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so		
Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
○ Costi elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ● Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	Si veda Report Valutazione economica	
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive

○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	La più importante criticità nella corretta determinazione dei costi associati all'erogazione di tale terapia consiste nell'elevata variabilità riscontrata in letteratura relativa al metodo di gestione del paziente dal punto di vista del ricorso alle alternative farmacologiche disponibili, all'identificazione dei professionisti coinvolti nel processo di cura nonché alla durata e alla distribuzione dei pazienti tra setting ospedaliero/residenziale e setting domiciliare. Tale variabilità determina un elevato grado di incertezza riguardo i costi associati al trattamento: questo scenario sottolinea una bassa robustezza delle evidenze e rende dunque auspicabile sia la realizzazione di studi più accurati che colmino le lacune riscontrate in letteratura sia la determinazione di linee guida più precise che consentano di applicare il trattamento nelle varie strutture con un grado inferiore di variabilità. Si veda Report di valutazione economica per ulteriori dettagli.	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ● Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Non sono stati identificati studi relativi al contesto internazionale e italiano.	Si pone un problema di equità generale relativo all'accesso alle Cure Palliative legato alla disomogenea distribuzione dei Servizi di Cure Palliative nelle varie regioni e province ed un problema di equità specifica di accesso alla SP qualora i requisiti organizzativi posti per implementare la SP fossero troppo rigidi ed esigenti rispetto alle risorse

	<p>di CDS o di posticiparlo quando vi è una mancanza di supporto. 2) Uso di linee guida. Soprattutto in setting ospedalieri, all'interno di una équipe, l'uso delle linee guida ha un impatto vincolante sulla decisione di iniziare la CDS. Alcuni partecipanti riportano che all'interno del team vengono utilizzate linee guida esistenti o modificate e talvolta la pratica di CDS viene adattata a quanto riportato nelle linee guida. 3) Tempo disponibile e pressione sul luogo di lavoro. Alcuni intervistati riportano che pressioni esterne costringono ad iniziare la CDS con un'alta dose iniziale di sedativi per ridurre la durata totale della CDS.</p> <p>Meesters 2022⁴⁹, ha riportato i risultati di uno studio di coorte retrospettivo mirato a conoscere la pratica della sedazione palliativa continua con sedativi e oppioidi negli ospedali non specializzati in cure palliative in Germania e approfondire i punti di vista e le esperienze di medici e infermieri coinvolti nella somministrazione di SP. Le aree indagate, attraverso interviste strutturate, hanno interessato 4 aspetti della SP: competenze nelle cure palliative a fine vita, indicazioni per la prescrizione di farmaci sedativi, esperienze con diverse forme di sedazione e eventuali necessità di cambiamenti e/o supporti nella gestione dei farmaci per la SP</p> <p>Tredici infermieri e 12 medici, con un numero mediano di esperienza di 12 anni, hanno partecipato allo studio. Tra i principali risultati lo studio ha riportato:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tra i farmaci più utilizzati per la sedazione continua vi erano principalmente morfina e midazolam, ma la scelta del farmaco e il dosaggio dipendeva dai sintomi riportati dai pazienti e dall'esperienza dei medici; - l'infusione continua di oppioidi seguita da sedativi veniva somministrata solo se veramente necessario. Tuttavia, per 153 pazienti su 222 (69%) che hanno ricevuto sia sedativi che oppioidi, queste infusioni continue sono state iniziate contemporaneamente nello stesso giorno (infusione continua in combinazione) e sono continuate fino al giorno del decesso. Gli intervistati hanno affermato di somministrare generalmente dosi bolo "pro re nata" (al bisogno) prima di iniziare un'infusione continua. Secondo quanto riportato nelle cartelle cliniche, 73 pazienti su 153 (48%) del sottogruppo trattato con infusione continua combinata hanno ricevuto una dose al bisogno (bolo) di oppioidi e 54 su 153 (35%) una dose al bisogno (bolo) di sedativi prima o il giorno stesso dell'inizio dell'infusione continua in combinazione; 	
--	--	--

	<p>- molti intervistati riportano che l'avvio di una sedazione continua avviene solo in caso di livelli sostanziali di sofferenza e solo in caso di fallimento nel controllo dei sintomi. I dati mostrano un'associazione tra e le indicazioni riportate in cartella clinica e l'inizio della sedazione continua</p> <p>Lo studio riporta che la sedazione continua nel setting ospedaliero è frequentemente utilizzata, infatti circa il 70% dei pazienti ricevono SP continua negli ultimi giorni di vita. La somministrazione di SP sembrava essere associata non solo ai sintomi riportati dai pazienti ma anche al tipo di indicazioni riportate in cartella clinica. Alcuni medici prescrivono SP continua solo se chiaramente indicata e solo con il supporto di specialisti di cure palliative.</p> <p>Six 2020⁵⁰, lo studio indagava i fattori che influenzavano l'atteggiamento di 20 caregiver professionali (CG) (medici, infermieri, infermieri in formazione, assistente sanitario) e di 15 membri della famiglia riguardo all'uso del monitoraggio con BIS durante la Sedazione Continua fino alla morte (CSD). Risultati. I dati emergenti dalle interviste mostravano che l'atteggiamento nei confronti dell'uso del monitoraggio strumentale durante il CSD era determinato dalla visione della CSD, dal desiderio di tranquillità, dalla valenza emotiva legata all'uso dei monitor e dalla consapevolezza che l'uso esclusivo di misure non oggettive basate sul comportamento potrebbe essere inaffidabile in un contesto di CSD. In generale, tutti i CG e i membri delle famiglie erano interessati all'idea di utilizzare dispositivi di monitoraggio; secondo i caregiver l'accettabilità dipende dal setting. Un piccolo numero di questi esprimevano alcune preoccupazioni sul fatto che la presenza di un sensore sulla fronte del paziente potesse essere forse inaccettabile per alcuni FM.</p> <p>Rodrigues 2018⁵¹, ha condotto una revisione sistematica relativa alla percezione che i medici hanno della SP, usata nel trattamento della Sofferenza psico-Esistenziale (SP-SE), dei fattori che la influenzano, delle condizioni per la sua attuazione e le alternative ad essa. La revisione includeva 17 studi pubblicati tra il 2002 e il 2017 che riportavano dati relativi a: (A) Atteggiamenti generali: gli atteggiamenti positivi variavano notevolmente dal 6,8% al 68%. In merito agli atteggiamenti negativi la percentuale dei medici che mostravano atteggiamenti negativi variava dal 14,3% al 64%. Tra gli argomenti a favore della SP, alcuni medici riportavano che il trattamento farmacologico per i sintomi psicologici avrebbe richiesto 2-4 settimane per avere effetto e il paziente avrebbe dovuto essere in grado di metabolizzare adeguatamente i farmaci. Alcuni medici dichiaravano che non sarebbe etico rifiutare la SP quando richiesta dai pazienti,</p>	
--	--	--

CA



	<p>ritenerla una soluzione preferibile all'eutanasia e al suicidio assistito. I medici contrari alla SP-SF si appellavano alla variabilità nella classificazione dei sintomi e alla complessa interazione tra sofferenza fisica e psico-esistenziale, alla difficoltà di valutare la SE in modo oggettivo, alla refrattarietà delle SE e all'appropriatezza della SP. La SP-SE non sembra, a loro avviso, giustificata quando i sintomi fisici sono sotto controllo, quando il paziente non lo richiede e quando la famiglia sostiene fisicamente ed emotivamente il paziente. In particolare, uno studio riportava che il 36% dei medici riteneva che la SP-SF acceleri la morte, per altri rappresentava l'abbandono del paziente, una sorta di eutanasia. Alcuni medici avevano un atteggiamento sfavorevole nei confronti della SP-SF, perché i parenti e il team di assistenza a volte erano esclusi dal processo decisionale. (B) Aspetti che influenzavano gli atteggiamenti generali dei medici quali: il tipo di sofferenza, la prognosi, l'esperienza ed il loro percorso formativo, il tipo di specializzazione conseguita, la provenienza geografica e i fattori psicologici. (C) Condizioni necessarie per l'attuazione della SP-SF: Prognosi e refrattarietà, associazione tra sofferenza fisica e rifiuto della nutrizione, richiesta dei pazienti, coinvolgimento della famiglia e decisione del team</p> <p>Lokker 2018⁵⁷ ha analizzato le esperienze che inducono ad operare sotto stress, i dilemmi e le situazioni moralmente dolorose riportate da 36 infermieri coinvolti nella pratica della SP. Risultati. Dallo studio emergeva che gli infermieri dovevano essere ben informati sulla SP e in grado di comunicare adeguatamente con i pazienti sofferenti, i familiari in difficoltà e i medici. Gli infermieri riportavano di provare dei vincoli alla propria autonomia professionale, ad esempio nella scelta del momento di avviare la SP, in genere giudicato troppo precoce dai medici. Riportavano spesso di sentirsi sotto pressione psicologica sia prima dell'induzione sia durante il mantenimento la SP in situazioni in cui: a) dovevano rispettare la decisione dei medici pur non essendo convinti che fosse nell'interesse del paziente avviare la SP; b) erano in disaccordo con i familiari sulla tempistica di avvio della SP, soprattutto quando a loro avviso la richiedevano troppo precocemente rispetto alla valutazione infermieristica; c) si trovavano in disaccordo sul fatto che un paziente possa sentirsi a proprio agio mentre viene sedato; d) sentivano il bisogno di fornire al medico opzioni alternative alla SP che sarebbero state a loro avviso in grado di alleviare i sintomi del paziente; e) provavano dolore quando i familiari richiedevano esplicitamente o implicitamente, di accelerare la morte, in quanto il tempo necessario per arrivare</p>	
	<p>all'exitus era maggiore di quanto si aspettassero.</p> <p>Lux 2017⁵³, tramite una survey on-line inviata a 3130 medici dell'American Academy of Hospice and Palliative Medicine (AAHPM), e completata da 381 (12%), hanno valutato quali farmaci fossero utilizzati dai medici di hospice negli Stati Uniti. Risultati. Il 90% dei partecipanti riferiva di avere esperienza nella SP e il 99% indicava che era accettabile usarla quale buona pratica clinica. La maggioranza (88%) degli intervistati dichiarava di aver utilizzato la SP negli ultimi 12 mesi fino ad un massimo di 5 volte, il 4% da 10 a 20 volte e il 2% più di 20 volte. Il 71% riferiva di avere maggiori probabilità di implementare la SP in regime di ricovero e quasi la metà (48%) indicava di non consultare un comitato etico prima di decidere di iniziarla. Il 65% indicava di non avere problemi rispetto alla scelta del farmaco per indurre la SP. Il midazolam era il farmaco di prima linea nel 42%, seguito dal lorazepam (19%), il fenobarbital (12%), la morfina (9%). Secondo il 79% gli oppiacei non avrebbero dovuto essere usati per indurre SP, ma solo per il controllo del dolore. Il 59% dei medici riferiva che i sintomi risultavano controllati entro 6 ore dall'induzione della SP e l'86% entro 12 ore. I medici certificati dall'AAHPM riferivano con maggiore probabilità di aver utilizzato la SP negli ultimi 12 mesi ($P < 0.01$) e di essere a proprio agio con la selezione dei farmaci ($P < 0.0001$) rispetto agli intervistati non certificati.</p> <p>Ziegler 2017⁵⁴, ha condotto una revisione sistematica sull'impatto della SP sul benessere emotivo dei medici e infermieri che attuano questo approccio terapeutico. La revisione includeva 3 studi pubblicati tra il 2002 e il 2007 che riportavano dati relativi ad aree di disagio psicologico, quali esaurimento emotivo, depersonalizzazione e mancanza di realizzazione personale. I dati sono stati raccolti tramite questionari e domande aperte. Risultati. Due studi condotti in Giappone hanno riportato che i medici coinvolti mostravano livelli medi di esaurimento emotivo e bassi livelli di depersonalizzazione, dimostrando di essere emotivamente esausti rispetto a quelli che non avevano mai scelto la SP quale approccio terapeutico. Tra le infermiere, una su dieci ha riferito sensazioni negative riferibili al coinvolgimento nella pratica di SP (12%, $n = 321$), senso di impotenza (11%, $n = 313$) e resistenza a partecipare (11%, $n = 277$). Un carico eccessivo veniva riportato nel 14,2% degli intervistati. Nonostante il basso livello di carico emotivo riferito il</p>	

	<p>Buchhold 2022⁴⁷, studio prospettico che ha indagato il grado di soddisfazione dei membri dello staff medico e delle famiglie dei pazienti rispetto alla SP somministrata in tre setting diversi: hospice, unità di cure palliative e il domicilio del paziente. Il grado di soddisfazione espresso dallo staff, misurato su una scala da 1 (molto bene) a 6 (bassa soddisfazione), è stata pari a 2.3 (SD: 0.7) nelle unità di cure palliative e 2.3 (SD: 0.8) nell'hospice e nel domicilio. Il grado di soddisfazione da parte delle famiglie dei pazienti è stato pari a 2.2 (SD: 0.9) nelle unità di cure palliative e 2.2 (SD: 1.1) negli hospice e domicilio.</p> <p>Six 2020⁴⁸, lo studio indagava i fattori che influenzano l'atteggiamento di 20 caregiver professionali (medici, infermieri, infermieri in formazione, assistente sanitario) e di 15 membri della famiglia riguardo all'uso del monitoraggio strumentale durante la sedazione continua fino alla morte. Risultati. I dati emergenti dalle interviste mostravano che l'atteggiamento nei confronti dell'uso del monitoraggio durante il CSD era determinato dalla visione del CSD, dal desiderio di tranquillità, dalla valenza emotiva legata all'uso dei monitor e dalla consapevolezza che l'uso esclusivo di misure non oggettive basate sul comportamento potrebbe essere inaffidabile in un contesto CSD. In generale, i familiari erano disponibili all'idea di utilizzare dispositivi di monitoraggio, nessuno di loro aveva avuto obiezioni sulla presenza dei sensori sulla fronte del paziente e lo consideravano accettabile.</p> <p>Bruinsma 2016⁴⁹, lo studio valutava se i familiari dei pazienti che erano stati trattati con SP differivano nella loro esperienza della fase di morte e nel loro benessere dopo la morte del paziente rispetto ai familiari di pazienti non trattati con SP. Lo studio includeva 241 partecipanti di cui 151 familiari di pazienti trattati con SP a cui venivano somministrati questionari sulla qualità delle cure dei pz. Risultati. I familiari dei pazienti sedati, nei confronti degli assistenti professionali, dichiaravano più frequentemente che questi avrebbero potuto fare di più per rendere maggiormente sopportabile il periodo antecedente la morte del paziente rispetto a quanto dichiarato dai parenti dei pazienti non sedati (p = 0,013). Il grado di coinvolgimento, misurato con il questionario Views Of Informal Carers – Evaluation of Services (VOICES) con risposte Sì/No, era percepito come sufficiente ma senza una differenza significativa tra i due gruppi (p =</p>	
--	---	--

	<p>0,357). I familiari percepivano come sufficiente per ciò che riguarda la quantità di informazioni sulla situazione del paziente e sull'assistenza che ricevevano durante l'ultima settimana di vita da parte degli operatori professionali, senza nessuna differenza tra gruppi (p = 0,191). I familiari dei pazienti non sedati avevano l'opportunità di salutare il paziente nel 53% dei casi rispetto al 66% dei familiari dei pazienti sedati. I parenti dei pazienti non sedati erano presenti alla morte del paziente nel 56%, rispetto al 60% dei parenti dei pazienti sedati. Nessuna differenza è emersa tra i gruppi in riferimento all'esperienza dei parenti della fase di morte e al livello di benessere dopo la morte del paziente. Il punteggio mediano ottenuto misurando la soddisfazione per la propria vita da parte dei familiari 3 mesi dopo la morte del paziente (questionario Quality of Death and Dying questionnaire, con una scala da 0 a 10 (0 = esperienza terribile, 10 = esperienza quasi perfetta), era pari a 6 per entrambi i gruppi, valutata con una mediana di 6 in entrambi i gruppi; al momento dell'indagine i punteggi mediани erano rispettivamente di 8 per i familiari dei pazienti non sedati e 7 per i pazienti dei familiari sedati.</p> <p>Tursonov 2016⁵⁰, ha condotto un'indagine esplorare le esperienze di 34 familiari trattati con SP sia durante la somministrazione (T1, n = 34) sia da uno a quattro mesi dopo la morte del paziente (T2, n = 26). Ai familiari è stato somministrato un questionario modificato sviluppato da Morita et al. 2004. Risultati. La maggioranza dei parenti (T1: 94%, T2: 70%) era consapevole che del fatto che i loro cari fossero in difficoltà o in grande difficoltà prima che fosse iniziata la SP, ed era soddisfatta o molto soddisfatta della loro cura e dell'uso dei farmaci sedativi. La maggioranza (T1: 82%, T2: 65%) dichiarava che la SP portava ad un adeguato sollievo dalla sofferenza del paziente. Il 56% dei partecipanti non aveva discusso la decisione di avviare la SP con il proprio parente. Nella maggioranza (T1: 68%, T2: 65%), il familiare segnalava che il paziente non aveva ricevuto una spiegazione del trattamento. Quasi tre quarti dei membri della famiglia (T1: n = 24, T2: n = 16) non erano stati informati di questa opzione di trattamento prima che lo stato dei pazienti peggiorasse e avevano ricevuto una spiegazione della SP solo lo stesso giorno in cui era stata presa la decisione di iniziare il trattamento (T1: n = 25, T2: n = 19). Al T1, la maggioranza (76%) riteneva appropriata la tempistica di inizio della sedazione, mentre al T2 questa percentuale scendeva a 62%. Quasi nessun disaccordo era riportato circa l'avvio della SP tra i familiari (T1: 70%, T2:80%), tra il paziente e la sua famiglia (T1: 97%, T2:81%), o</p>	
--	--	--



<p>tra il personale e la famiglia (T1: 82%, T2: 81%).</p> <p>Mercadante 2012²⁶, ha riportato i risultati di studio retrospettivo condotto in Italia relativo a 370 pazienti neoplastici dei quali 49 trattati con SP nel setting domiciliare per delirium e/o dispnea. Lo studio riportava dati relativi alla soddisfazione di medici e i parenti per l'efficacia e scopo del trattamento. Risultati. Il livello di soddisfazione dei principali caregiver dopo la SP era buono nel 97% dei casi e in nessun caso i parenti erano insoddisfatti del trattamento.</p> <p>Rosengarten 2009²⁰, ha condotto uno studio retrospettivo che valutava la SP attuata nel setting domiciliare per alleviare dolore intrattabile o agitazione psico motoria in 36 pazienti neoplastici. La valutazione del livello di soddisfazione rispetto alla SP nei familiari e nel personale medico veniva effettuata utilizzando una scala da 1 a 4: 1 nessun un miglioramento, 2 leggero miglioramento, 3 buon miglioramento e 4 netto miglioramento. Risultati. Netto miglioramento nel controllo dei sintomi in 22 pazienti (61%), buon miglioramento in 6 pazienti (17%), leggero miglioramento in 7 pazienti (19%), e nessun miglioramento in un solo paziente.</p> <p>Morita 2004²⁹, riporta i risultati di una survey multicentrica anonima rivolta alle famiglie di pazienti oncologici deceduti che avevano ricevuto sedazione palliativa (SP) presso alcune Unità di Cure Palliative giapponesi. Dei 764 pazienti deceduti durante il periodo di studio, 310 (41%) avevano ricevuto SP, di cui: SP intermittente nel 7,9%; Sedazione Palliativa Profonda Continua con o senza Sedazione Intermittente, nel 33%. Sono state analizzate 185 risposte (73%) relative all'esperienza dei familiari. Risultati. 1) <i>Livello di soddisfazione per la terapia</i>, il 78% dei familiari hanno espresso un livello di soddisfazione ed erano: completamente soddisfatti (8,1%), molto soddisfatti (17%), soddisfatti (39%), leggermente soddisfatti (14%), non sicuri (16%), leggermente insoddisfatti (2,2%), insoddisfatti (1,6%) e molto insoddisfatti (1,1%). 2) <i>Livello di appropriatezza del momento in cui veniva avviata la SP</i> era giudicato dal 77% delle famiglie: a) appropriato (77%), b) troppo precoce (1,6%), c) forse troppo precoce (7,6%), d) forse troppo tardivo (7%) e) troppo tardivo (2,7%). In merito alla loro esperienza durante la SP. 47 famiglie (25%)</p>	
--	--

<p>esprimevano alti livelli di disagio emotivo per la sedazione, in particolare: molto angosciato (10%), angosciato (15%), leggermente angosciato (35%), non così angosciato (26%), e per nulla angosciato (14%). 3) <i>Preoccupazioni delle famiglie in relazione al trattamento con SP</i>: la metà delle famiglie riferiva di non poter comunicare con il paziente, circa un terzo sentiva come un peso la responsabilità della decisione, ed era preoccupato che i sedativi potessero accorciare la vita del paziente. Più dell'85% delle famiglie non erano d'accordo sul fatto che lo stato di sedazione del paziente non fosse dignitoso.</p> <p><i>Percezione delle famiglie in relazione ai congiunti trattati con SP</i>: il 67% dei pazienti erano molto angosciati prima della sedazione, ed il 14% non così angosciati. Dopo l'avvio della SP, l'11% dei pazienti era ancora spesso o costantemente angosciato. Il 94% delle famiglie riferiva che i medici, dopo l'avvio della SP, visitavano il paziente con la stessa frequenza di prima o più frequentemente e il 95% riferiva che gli infermieri curavano i pazienti con la stessa attenzione di prima o con maggiore attenzione. Il 96% riferiva che i medici o gli infermieri che conoscevano il paziente eseguivano la sedazione in modo corretto.</p> <p>Seymour 2002²⁰. Lo studio indagava le discussioni di 8 focus group che includevano 32 anziani circa l'influenza degli aspetti interpersonali e fisici sulle valutazioni riferite a due aree terapeutiche utilizzate in ambito palliativo: somministrazione di morfina e sedazione terminale o palliativa. Risultati. L'analisi qualitativa relativa a quanto discusso nei focus group ruotava intorno ad alcuni temi chiave: il sollievo dal dolore, conforto e controllo del dolore; il significato dell'utilizzo della morfina; rendere il trapasso più facile possibile; la paura di essere esclusi dal sollievo dal dolore; cos'è l'eutanasia. Secondo i partecipanti più anziani ai focus group, le valutazioni dei rischi e dei benefici connessi a questi interventi terapeutici, fondamentali per alleviare la sofferenza durante il percorso del morire, dipendono da presupposti etici che correlati ad aspetti sociali, al contesto nei quali essi vengono attuati e al desiderio di proteggere, curare e rappresentare l'identità dei membri della famiglia del proprio caro giunto alla fine della sua vita.</p> <p>Chiu 2001³⁷, uno studio prospettico condotto su 70 pazienti in un hospice a Taiwan, ha valutato l'accettabilità e la</p>	
--	--

	soddisfazione della SP nel controllo dei sintomi da parte dello staff medico, dei pazienti e delle loro famiglie. Lo studio riporta che la SP veniva considerata eticamente accettabile da parte dello staff medico nel 95.7% ma solo il 71.4% si riteneva soddisfatto nel controllo dei sintomi. Anche la maggioranza delle famiglie (90%) riteneva necessaria la SP, il 67% considerava soddisfacenti gli esiti della SP, il 20% buoni, il 4% scarsi, e per il 9% i dati non sono stati disponibili. Il 53% dei pazienti in grado di rispondere erano soddisfatti con gli effetti della sedazione.	
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
Giudizi	Ricerca delle prove	Considerazioni aggiuntive
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>La ricerca bibliografica ha identificato, dopo l'eliminazione dei duplicati, 7312 record. Al termine del processo di selezione sono stati inclusi otto studi: 6 relativi alla fattibilità della SP da parte dei medici, del personale di Centri specialistici di Cure Palliative e del personale infermieristico e 2 relativi alla fattibilità da parte dei pazienti, delle famiglie e dei caregiver.</p> <p>Fattibilità da parte dei medici, del personale di Centri specialistici di Cure Palliative e del personale infermieristico</p> <p>Atreya 2022⁶¹, revisione sistematica della letteratura per analizzare il punto di vista dei medici di medicina generale (MMG) sulle modalità di formazione sulle cure di fine vita. La ricerca bibliografica condotta sulle principali banche dati biomediche ha portato all'identificazione di 23 studi, di cui 11 erano ricerche qualitative, 11 survey e uno studio aveva un disegno di studio mixed-method. Gli studi erano prevalentemente condotti in Europa, seguiti da Australia e Canada. I temi affrontati negli studi erano i seguenti: motivazione per una formazione specifica sul fine vita, necessità di bisogni informativi sul fine vita, preferenze per una modalità di formazione, barriere e facilitatori della formazione.</p> <p>Gli studi riportano che gli MMG sono fortemente motivati a migliorare le loro capacità di alleviare le sofferenze dei pazienti considerando anche le caratteristiche demografiche dei pazienti che seguono nella loro pratica quotidiana (pz anziani e con patologie).</p> <p>Per quanto riguarda I bisogni informativi, essi sono soprattutto sull'accesso alle cure palliative, nozioni sulla gestione</p>	

	<p>del dolore e dei sintomi, capacità comunicative, cure compassionevoli, aspetti medico-legali sul fine vita e capacità di lavorare in gruppo. I MMG riportano di aver bisogno di accedere a risorse locali per le cure palliative, linee guida sulla cura out-of-hours, criteri per rivolgersi a servizi specialistici e conoscenze sugli approcci multidisciplinari. Tra le conoscenze da acquisire la gestione del dolore e aspetti psicologici sono percepiti tra i più rilevanti.</p> <p>Six 2020⁵⁹, lo studio indagava i fattori che influenzavano l'atteggiamento di 20 caregiver professionali (medici, infermieri, infermieri in formazione assistente sanitario) e di 15 membri della famiglia riguardo all'uso del monitoraggio strumentale durante la Sedazione Continua fino alla Morte (CSD). In questo contesto erano stati individuati facilitatori e barriere sia per i caregiver e per i familiari. Risultati. Rispetto ai facilitatori per i caregiver i seguenti aspetti erano stati riscontrati: - Setting di cura ad alta tecnologia; - Evitare l'incertezza: valutazioni obiettive danno fiducia e sicurezza ai CG; - La consapevolezza che la cura può essere migliorata; i mezzi di valutazione osservazionali possono non sempre individuare la sofferenza in un contesto di CSD - Utilizzando tecniche di monitoraggio all'avanguardia per fornire la migliore assistenza possibile: aiutare a guidare la titolazione dei farmaci o essere utile per prevenire il carico sui CG.</p> <p>Rispetto alle barriere, per i caregiver erano stati riscontrati i seguenti aspetti: - Setting: le unità di cure palliative e le case di cura tipicamente aderiscono al principio della creazione di un ambiente casalingo, dove la tecnologia medica non trova posto. Valenza emotiva dell'uso dei monitor: Alcuni caregiver trovano difficile accettare che i dispositivi di monitoraggio in un contesto CSD siano necessari.</p> <p>Robijn 2020⁶⁰, lo studio, basato su dieci focus group ai quali hanno partecipato 71 sanitari (16 medici di cure palliative, 42 medici di medicina generale, 13 operatori sanitari) operanti in "Nursing Home" fiamminghe, individuava le barriere relative al processo decisionale di avvio della SP Continua e di sua attuazione fino alla morte dei malati. Risultati. Gli operatori identificavano tre tipi di barriere impattanti su entrambe le fasi:</p> <p>1. Barriere personali: a) Processo decisionale - Mancanza di chiarezza concettuale su cosa sia la SP e a cosa serva; - Incertezze sulle indicazioni nei residenti nelle "Nursing Home"; - Paura tra i medici che la SP possa essere associata</p>	
--	---	--



<p>all'eutanasia. b) Attuazione della SP: - Mancanza di chiarezza, di conoscenza e di esperienza su come la sedazione dovrebbe essere eseguita; - Incertezza sulle dosi e sugli effetti dei farmaci sulla sopravvivenza e sull'accorciamento dell'aspettativa di vita della vita nel gruppo specifico dei residenti in Belgio.</p> <p>2. Barriere relazionali: a) Processo decisionale: - Difficoltà di comunicazione tra i professionisti della sanità, - mancanza di chiarezza su chi debba assumere il ruolo principale e sugli specifici ruoli degli operatori dell'equipe - Carenza nel flusso di informazioni tra professionisti sanitari nei briefing e nel garantire la continuità nell'assistenza una volta avviata la SPC; - Incertezze su come gestire le situazioni di conflitto tra il medico di famiglia e il personale delle "Nursing home"; - Problemi di comunicazione tra gli operatori sanitari e la famiglia - Incertezze su come coinvolgere la famiglia e cosa dire alla famiglia, - Incertezze su come gestire le emozioni familiari e i punti di vista contrastanti tra i membri della famiglia, - Impossibilità a ottenere il consenso alla SPC da parte dei pazienti per i quali essa è indicata. b) Attuazione della SP: - Difficoltà di comunicazione tra i professionisti della sanità, - inadeguatezza di momenti di briefing e di riflessione durante e dopo la conclusione della SPC; - Incertezze su come gestire la diffidenza del team di assistenza (assistenti infermieristica); Difficoltà di comunicazione tra gli operatori sanitari e la famiglia, - Incertezze su come gestire le emozioni e le frustrazioni dei familiari; - Richieste pressanti della famiglia aumentare le dosi dei farmaci sedativi.</p> <p>3. Barriere organizzative a) Processo decisionale: - Minor apertura ad attivare un processo decisionale nelle fasi di fine vita dei malati e sulla SPC all'interno delle Strutture gestite da istituzioni cattoliche; - Mancanza di un protocollo formalizzato e condiviso relativo al processo decisionale; Assenza di un medico di riferimento all'interno delle Nursing home. b) Esecuzione della SP: - Indisponibilità di farmaci e/o di materiale sanitario indispensabili per effettuare la SPC.</p> <p>Lux 2017⁵³, tramite una survey on-line inviata a 3130 clinici dell'American Academy of Hospice and Palliative Medicine (AAHPM), e completata da 381 (12%), per valutare quali farmaci fossero utilizzati dai medici di hospice negli Stati Uniti. Il midazolam era il farmaco di prima linea preferito dal 42% dei rispondenti; di questi, la maggioranza</p>	
---	--

<p>(99%) preferiva, rispettivamente, la somministrazione per via sottocutanea (31%) o quella per via endovenosa (68%) ad un dosaggio che variava tra 0,5 e 10 mg/ora. Gli altri farmaci di prima linea più comunemente utilizzati erano il lorazepam (19%), il fenobarbital (12%), la morfina (9%). I 3 farmaci più comunemente utilizzati in seconda linea erano il lorazepam (20%), il midazolam (per quelli che non lo avevano considerato come farmaco di prima linea; 19%) e il fenobarbital (17%). Il 32% dei rispondenti considerava la morfina come farmaco di prima linea.</p> <p>Anche se il 64% dei medici preferiva associare i farmaci di seconda linea ai farmaci di prima linea, ciò differiva tra i medici rispondenti alla survey in base ai farmaci di prima e seconda linea da lui selezionati. Tra i rispondenti che avevano dichiarato di utilizzare il midazolam come farmaco di prima linea, il 17% dichiarava di preferire i barbiturici (fenobarbital, pentobarbital e tiopental) come classe di farmaci di seconda linea e il 13% gli oppiacei come la terza classe. Il 3% degli intervistati sceglieva un antipsicotico (aloperidolo o clorpromazina) per indurre la SP e il 4% il propofol come agente di prima linea.</p> <p>Mercadante 2017⁶², lo scopo dello studio era quello di valutare gli atteggiamenti rispetto alla SP a domicilio di 150 medici italiani operanti in attività di Cure palliative che avevano preso parte alle decisioni di fine vita. Risultati. Centodiciassette medici (78%) eseguivano la SP ogni volta che ritenevano questo approccio terapeutico necessario e possibile, 10 medici (6,7%) avrebbero voluto farlo, ma preferivano indirizzare i pazienti in ospedale. Ventitré medici (15,3%) non utilizzavano la SP a casa e le ragioni principali sono state per ordine di importanza: a) gestione troppo complessa a casa (34,8%), b) mancanza di organizzazione (nessuna disponibilità di farmaci o altro) (26,1%), c) altre ragioni non precisate (39,3%). Di tutti gli intervistati, 118 (78,7%) ritenevano che la SP a casa fosse comunque lecita e fattibile, 30 (20%) ritenevano che fosse lecita ma clinicamente difficile, e due (1,3%) avrebbero comunque evitato di attivarla. Tra i 23 intervistati che non utilizzavano la SP, 10 (43,5%) la consideravano un approccio terapeutico lecito e possibile anche al domicilio mentre 12 (52,2%) la ritenevano di difficile attuazione a casa del malato. Solo un intervistato (4,3%) preferiva comunque non attuarla.</p>	
--	--

	<p>Hamatani 2019⁴⁵, studio retrospettivo condotto in setting ospedaliero che includeva 95 pazienti affetti da scompenso cardiaco in fase terminale, 37 dei quali in SP a causa di malessere generale/fatigue, dispnea, stress psicologico. I farmaci utilizzati erano dexmedetomidina (DEX) o midazolam (MDZ). Risultati. Lo studio-dimostrava che sia MDZ che DEX non modificavano i parametri vitali cardiocircolatori opportunamente monitorati (PA e FC) sia dopo la loro iniziale somministrazione sia alla dose massima raggiunta, suggerendo l'utilizzo di questi farmaci nel trattamento dei sintomi dei pazienti con scompenso cardiaco terminale.</p> <p>Uno studio (Kim 2019) ha osservato che l'uso della SP variava con la specializzazione medica. I medici di medicina generale prescrivevano la SP più frequentemente (57,6%) rispetto agli ematologi/oncologi (13,9%), altri medici internisti (10,7%) e oncologi chirurgi (9,4%). Anche l'esperienza dei medici risultava essere un fattore rilevante nell'uso della SP, maggiore nei medici con una maggiore esperienza clinica. Veniva infatti indicata nel 22,1% dai medici con esperienza > 5-10 anni e meno frequentemente da coloro che avevano un'esperienza < 5 anni (10,2%).</p>	
	<p>Hamatani 2019⁴⁵, studio retrospettivo condotto in setting ospedaliero che includeva 95 pazienti affetti da scompenso cardiaco in fase terminale, 37 dei quali in SP a causa di malessere generale/fatigue, dispnea, stress psicologico. I farmaci utilizzati erano dexmedetomidina (DEX) o midazolam (MDZ). Risultati. Lo studio-dimostrava che sia MDZ che DEX non modificavano i parametri vitali cardiocircolatori opportunamente monitorati (PA e FC) sia dopo la loro iniziale somministrazione sia alla dose massima raggiunta, suggerendo l'utilizzo di questi farmaci nel trattamento dei sintomi dei pazienti con scompenso cardiaco terminale.</p> <p>Uno studio (Kim 2019) ha osservato che l'uso della SP variava con la specializzazione medica. I medici di medicina generale prescrivevano la SP più frequentemente (57,6%) rispetto agli ematologi/oncologi (13,9%), altri medici internisti (10,7%) e oncologi chirurgi (9,4%). Anche l'esperienza dei medici risultava essere un fattore rilevante nell'uso della SP, maggiore nei medici con una maggiore esperienza clinica. Veniva infatti indicata nel 22,1% dai medici con esperienza > 5-10 anni e meno frequentemente da coloro che avevano un'esperienza < 5 anni (10,2%).</p>	



RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento		A favore dell'intervento	Varia Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati		Grandi risparmi	Varia Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento		A favore dell'intervento	Varia Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità		Migliora l'equità	Varia Non so

ACCELTABILITA'	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITA'	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	●	○

Conclusioni

Raccomandazione

Si suggerisce di scegliere il farmaco ad azione sedativa più indicato per lo specifico setting di impiego tenendo presente la normativa vigente, le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche del sedativo, le vie di somministrazione disponibili, la tipologia di SP e l'esperienza dell'équipe. [Raccomandazione condizionata, qualità delle prove molto bassa]

Giustificazione

Il Panel, pur avendo formulato una raccomandazione condizionata a favore, ne sottolinea l'importanza in considerazione i seguenti aspetti:
 -Le evidenze identificate, tutte con disegno di studio osservazionale e di qualità metodologica bassa, sono concordi sulla scelta e gestione della terapia farmacologica per la SP.
 -Le numerose prove disponibili sulle dimensioni accettabilità, fattibilità, equità e uso delle risorse (descritti nell'EtD allegato) hanno evidenziato un rapporto rischi/benefici nettamente a favore dell'intervento di sedazione.
 -Per lo specifico ambito tematico della sedazione palliativa e per lo stato di fragilità della popolazione di interesse la conduzione di studi sperimentali comparativi non è eticamente ipotizzabile

Considerazioni relative ai sottogruppi

Nessuna considerazione

Bibliografia

1. Beller EM, van Driel ML, McGregor L, Truong S, Mitchell G. Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1. Art. No.: CD010206. DOI: 10.1002/14651858.CD010206.pub2.
2. Tin WWY, Lo SH, Wong FCS. A retrospective review for the use of palliative sedation in a regional hospital in Hong Kong. *Annals of palliative medicine*. 2019
3. SIAARTI. Le cure di fine vita e l'anestesista rianimatore: raccomandazioni SIAARTI per l'approccio alla persona morente 2018
4. Canadian Critical Care Society (Downar J, Delaney JW, Hawryluck L, Kenny L). Guidelines for the withdrawal of life-sustaining measures. *Intensive Care Med*. 2016 Jun;42(6):1003-17. doi: 10.1007/s00134-016-4330-7
5. De Graeff A, Mervyn D. Palliative Sedation Therapy in the Last Weeks of Life: A Literature Review and Recommendations for Standards. *JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE* 2007;10(1)
6. Cherny NI, Radbruch L; Board of the European Association for Palliative Care. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative
7. Hawryluck LA, Harvey W, Lemieux CL et al. Consensus guidelines on analgesia and sedation in dying ICU patient. *BMC Medical Ethics* 2002;3:1-9
8. Cook D, Rocker G. Dying with dignity in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2014 Jun 26;370(26):2506-14. doi: 10.1056/NEJMra1208795.
9. Billings JA. Humane terminal extubation reconsidered: the role for preemptive analgesia and sedation. *Crit Care Med*. 2012 Feb;40(2):625-30. doi: 10.1097/CCM.0b013e318228235d.
10. Lo B, Rubenfeld G. Palliative sedation in dying patients: "we turn to it when everything else hasn't worked". *JAMA*. 2005 Oct 12;294(14):1810-6. doi: 10.1001/jama.294.14.1810.
11. Verkerk M, van Wijlick E, Legemaate J, de Graeff A. A national guideline for palliative sedation in the Netherlands. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Dec;34(6):666-70. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.01.005. Epub 2007 Jul 9.
12. SICP. Raccomandazioni della SICP Sulla Sedazione Terminale/Sedazione Palliativa. 2007
13. Azoulay D, Shahal-Gassner R, Yehezkel M, Eliyahu E, Weigert N, Ein-Mor E, et al. Palliative Sedation at the End of Life: Patterns of Use in an Israeli Hospice. *The American journal of hospice & palliative care*. 2016;33(4):369-73
14. Caraceni A, Speranza R, Spoldi E, Ambroset CS, Canestrari S, Marinari M, et al. Palliative Sedation in Terminal Cancer Patients Admitted to Hospice or Home Care Programs: Does the Setting Matter? Results from a National Multicenter Observational Study. *Journal of pain and symptom management*. 2018;56(1):33-43.
15. Epker JL, Bakker J, Lingsma HF, Kompanje EJO. An Observational Study on a Protocol for Withdrawal of Life-Sustaining Measures on Two Non-Academic Intensive Care Units in The Netherlands: Few Signs of Distress, No Suffering? *Journal of Pain and Symptom Management*. 2015;50(5):676-84.
16. Fainsinger RL, De Moissac D, Mancini I, Oneschuk D. Sedation for delirium and other symptoms in terminally ill patients in Edmonton. *Journal of palliative care*. 2000;16(2):5-10.
17. Lum KL, Sanders HG. A comparison of midazolam and flunitrazepam in end-of-life care. *Progress in Palliative Care*. 2011;19(1):1-6.
18. Morita T, Chinone Y, Ikenaga M, Miyoshi M, Nakaho T, Nishitaten K, et al. Efficacy and safety of palliative sedation therapy: a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. *J Pain Symptom Manage*. 2005;30(4):320-8.
19. Morita T, Chinone Y, Ikenaga M, Miyoshi M, Nakaho T, Nishitaten K, et al. Ethical validity of palliative sedation therapy: a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. *J Pain Symptom Manage*. 2005;30(4):308-19.
20. Rosengarten OS, Lamed Y, Zisling T, Feigin A, Jacobs JM. Palliative sedation at home. *Journal of Palliative Care*. 2009;25(1):5-11
21. Won YW, Chun HS, Seo M, Kim RB, Kim JH, Kang JH. Clinical Patterns of Continuous and Intermittent Palliative Sedation in Patients With Terminal Cancer: A Descriptive, Observational Study. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2019;58(1):65-71.
22. Parra Palacio S, Giraldo Hoyos CE, Arias Rodríguez C, Mejía Arrieta D, Vargas Gómez JJ, Krikorian A. Palliative sedation in advanced cancer patients hospitalized in a specialized palliative care unit. *Supportive Care in Cancer*. 2018;26(9):3173-80
23. Godbout K, Tremblay L, Lacasse Y. A Distress Protocol for Respiratory Emergencies in Terminally Ill Patients With Lung Cancer or Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The American journal of hospice & palliative care*. 2016;33(9):817-22.
24. Fredheim OM, Ingeborg M, Skulberg IM, Magelssen M, Steine S. Clinical and ethical aspects of palliative sedation with propofol—A retrospective quantitative and qualitative study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020;64:1319–1326.
25. Gu DR, Cheng DR, Chen DR, Liu DR, Zhang DR. Palliative sedation for terminally ill cancer patients in a tertiary cancer center in Shanghai, China. *Supportive Care in Cancer*. 2014;22(1 SUPPL. 1):S133-S4.



25. Gu DR, Cheng DR, Chen DR, Liu DR, Zhang DR. Palliative sedation for terminally ill cancer patients in a tertiary cancer center in Shanghai, China. *Supportive Care in Cancer*. 2014;22(1 SUPPL. 1):S133-S4.
26. Maeda I, Morita T, Yamaguchi T, Inoue S, Ikenaga M, Matsumoto Y, et al. Effect of continuous deep sedation on survival in patients with advanced cancer (J-Proval): a propensity score-weighted analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncology*. 2016;17(1):115-22.
27. Prado BL, Gomes DBD, Uson Junior PLS, Taranto P, Franca MS, Eiger D, et al. Continuous palliative sedation for patients with advanced cancer at a tertiary care cancer center. *BMC Palliative Care*. 2018;17(1):13.
28. Schur S, Weixler D, Gabl C, Kreye G, Likar R, Masel EK, et al. Sedation at the end of life - A nation-wide study in palliative care units in Austria. *BMC Palliative Care*. 2016;15(1):50.
29. Tin WWY, Lo SH, Wong FCS. A retrospective review for the use of palliative sedation in a regional hospital in Hong Kong. *Annals of palliative medicine*. 2019
30. Park SJ, Ahn HK, Ahn HY, Han KT, Hwang IC. Association between continuous deep sedation and survival time in terminally ill cancer patients. *Supportive Care in Cancer* (2021) 29:525–531
31. Yokomichi N, Yamaguchi T, Maeda I, Mori M, Imai K, Shirado Naito A, Yamaguchi T, Terabayashi T, Hiratsuka Y, Hisanaga T, Morita T. Effect of continuous deep sedation on survival in the last days of life of cancer patients: A multicenter prospective cohort study. *Palliat Med*. 2022 Jan;36(1):189-199. doi: 10.1177/02692163211057754.
32. Cameron D, Bridge D, Blitz-Lindeque J. Use of sedation to relieve refractory symptoms in dying patients. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 2004;94(6):445-9.
33. Diez-Manglano J, Isasi de Isasmendi Perez S, Garcia Fenoll R, Sanchez LA, Giner Galvan V, Duenas C, et al. Palliative Sedation in Patients Hospitalized in Internal Medicine Departments. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2019.
34. Goncalves JF, Alvarenga M, Silva A. The last forty-eight hours of life in a Portuguese palliative care unit: does it differ from elsewhere? *Journal of palliative medicine*. 2003;6(6):895-900.
35. Lum KL, Sanders HG. A comparison of midazolam and flunitrazepam in end-of-life care. *Progress in Palliative Care*. 2011;19(1):1-6.
36. Mercadante S, Porzio G, Valle A, Fusco F, Aielli F, Adile C, et al. Palliative sedation in advanced cancer patients followed at home: A retrospective analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2012;43(6):1126-30.
37. Monreal-Carrillo E, Allende-Pérez S, Hui D, García-Salamanca M-F, Bruera E, Verástegui E, et al. Bispectral Index monitoring in cancer patients undergoing palliative sedation: a preliminary report. *Supportive Care in Cancer*. 2017;25(10):3143-9.
38. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Effects of high dose opioids and sedatives on survival in terminally ill cancer patients. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2001;21(4):282-9.
39. Setla J, Pasniciuc SV. Home Palliative Sedation Using Phenobarbital Suppositories: Time to Death, Patient Characteristics, and Administration Protocol. *The American journal of hospice & palliative care*. 2019;36(10):871-6.
40. Stirling LC, Kurowska A, Tookman A. The use of phenobarbitone in the management of agitation and seizures at the end of life. *Journal of pain and symptom management*. 1999;17(5):363-8.
41. Abdul-Razzak A, Lemieux L, Snyman M, Perez G, Sinnarajah A. Description of Continuous Palliative Sedation Practices in a Large Health Region and Comparison with Clinical Practice Guidelines. *Journal of Palliative Medicine*. 2019;22(9):1052-64.
42. Buchhold B, Jülich A, Glöckner F, Neumann T, Schneidewind L, Schmidt CA, Heidel FH, Krüger WH. Comparison of inpatient and outpatient palliative sedation practice - A prospective observational study. *Palliat Support Care*. 2022 Nov 18:1-7. doi: 10.1017/S1478951522001523.
43. Hamatani Y, Nakai E, Nakamura E, Miyata M, Kawano Y, Takada Y, et al. Survey of palliative sedation at end of life in terminally ill heart failure patients - a single-center experience of 5-year follow-up. *Circulation Journal*. 2019;83(7):1607-11.
44. Lundstrom S, Zachrisson U, Furst CJ. When nothing helps: propofol as sedative and antiemetic in palliative cancer care. *Journal of pain and symptom management*. 2005;30(6):570-7.
45. Masman AD, van Dijk M, van Rosmalen J, Blusse van Oud-Alblas HJ, Ista E, Baar FPM, et al. Bispectral Index Monitoring in Terminally Ill Patients: A Validation Study. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2016;52(2):212-20.
46. Porzio G, Aielli F, Verna L, Micolucci G, Aloisi P, Ficorella C. Efficacy and safety of deep, continuous palliative sedation at home: A retrospective, single-institution study. *Supportive Care in Cancer*. 2010;18(1):77-81.
47. Chiu TY, Hu WY, Lue BH, Cheng SY, Chen CY. Sedation for refractory symptoms of terminal cancer patients in Taiwan. *Journal of pain and symptom management*. 2001;21(6):467-72
48. Vissers, S., et al. Physicians' Experiences and Perceptions of Environmental Factors Affecting Their Practices of Continuous Deep Sedation until Death: A Secondary Qualitative Analysis of an Interview Study. *Inter J Environ research and public health* 2022;19(9).
49. Meesters S, Grune B, Bausewein C, Schildmann E. Palliative Syringe Driver"? A Mixed-Methods Study in Different Hospital Departments on Continuous Infusions of Sedatives and/or Opioids in End-of-Life Care. *Journal of patient safety* 2022;18(4): e801-e809and symptom management. 2020.

51. Rodrigues P, Crokaert J, Gastmans C. Palliative Sedation for Existential Suffering: A Systematic Review of Argument-Based Ethics Literature. *Journal of pain and symptom management*. 2018;55(6):1577-90.
52. Lokker ME, Swart SJ, Rietjens JAC, van Zuylen L, Perez RSGM, van der Heide A. Palliative sedation and moral distress: A qualitative study of nurses. *Applied nursing research : ANR*. 2018;40:157-61.
53. Lux MR, Protus BM, Kimbrel J, Grauer P. A Survey of Hospice and Palliative Care Physicians Regarding Palliative Sedation Practices. *The American journal of hospice & palliative care*. 2017;34(3):217-22.
54. Ziegler et al. The impact of the inpatient practice of continuous deep sedation until death on healthcare professionals' emotional wellbeing: a systematic review. *BMC Palliative Care* 2017;16:30 DOI 10.1186/s12904-017-0205-0
55. Heino L, Stolt M, Haavisto E. The practices and attitudes of nurses regarding palliative sedation: A scoping review. *Int J Nurs Stud* 2021 May;117:103859. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103859.
56. Anquinet L, Rietjens J, van der Heide A, Bruinsma S, Janssens R, Deliens L, et al. Physicians' experiences and perspectives regarding the use of continuous sedation until death for cancer patients in the context of psychological and existential suffering at the end of life. *Psycho-oncology*. 2014;23(5):539-46.
57. Bruinsma SM, van der Heide A, van der Lee ML, Vergouwe Y, Rietjens JAC. No Negative Impact of Palliative Sedation on Relatives' Experience of the Dying Phase and Their Wellbeing after the Patient's Death: An Observational Study. *PloS one*. 2016;11(2):e0149250
58. Tursunov O, Cherny NI, Ganz FD. Experiences of Family Members of Dying Patients Receiving Palliative Sedation. *Oncology Nursing Forum*. 2016;43(6):E226-E32.
59. Morita T, Ikenaga M, Adachi I, Narabayashi I, Kizawa Y, Honke Y, et al. Family experience with palliative sedation therapy for terminally ill cancer patients. *Journal of pain and symptom management*. 2004;28(6):557-65.
60. Seymour JE, Bellamy G, Gott M, Ahmedzai SH, Clark D. Good deaths, bad deaths: Older people's assessments of the risks and benefits of morphine and terminal sedation in end-of-life care. *Health, Risk and Society*. 2002;4(3):287-303
61. Atreya S, Datta SS, Salins N. Views of general practitioners on end-of-life care learning preferences: a systematic review. *BMC Palliat Care*. 2022 Sep 21;21(1):162. doi: 10.1186/s12904-022-01053-9.
62. Robijn L, Deliens L, Rietjens J, Pype P, Chambaere K. Barriers in the Decision Making About and Performance of Continuous Sedation Until Death in Nursing Homes. *The Gerontologist*. 2020;60(5):916-25
63. Mercadante S, Masedu F, Mercadante A, Marinangeli F, Aielli F. Attitudes of palliative home care physicians towards palliative sedation at home in Italy. *Supportive Care in Cancer*. 2017;25(5):1615-20.
64. Moyano J et al. Palliative sedation in Latin America: survey on practices and attitudes. *Support Care Cancer* (2008) 16:431-435. DOI 10.1007/s00520-007-0361-5



ALLEGATO 8 TABELLA GRADE DELLE EVIDENZE

Domanda: Sedazione palliativa rispetto a nessuna sedazione in malati terminali
Setting: ospedale/hospice/unità di cure palliative/domicilio

Certainty assessment							Impatto	Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

Tempo di sopravvivenza (solo studi prospettici confronto pz sedati vs non sedati)

5 ^{1,2,3,4,5}	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	5 studi riportano risultati diversi nel tempo di sopravvivenza medio/mediano tra pz sedati e non sedati, da quando vengono avviate le cure palliative. Uno studio (Maltoni 2009) non osserva una differenza tra gruppi per la sopravvivenza (12 giorni nei sedati vs 9 giorni nei non sedati; P = 0,330); HR = 0,92, 90% CI 0,80–1,06. Lo studio di Maltoni 2012b non osserva una differenza tra gruppi per la sopravvivenza. Uno studio (Maeda 2016b) la sopravvivenza media aggiustata è stata pari a 22 giorni (95% CI 21–24) nel gruppo sedato e 26 giorni (24–27) nel gruppo non sedato (differenza mediana -1 giorno [95% CI -6 to 4]; HR 1:01 [95% CI 0:87-1:17]; log-rank p=0:91). L'analisi stratificata per sesso, età e stato di salute del paziente, non mostra differenze tra gruppi, ad eccezione del setting (p interaction=0:021). (segue)	⊕○○○ Molto bassa	critico
------------------------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---	---------------------	---------

Certainty assessment							Impatto	Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
							Uno studio prospettico di casi consecutivi (Bulli 2007) riporta una differenza di sopravvivenza in pazienti sedati: 51.5 giorni vs 31.1 giorni (p<0,001) per gli anni 2003-2004 mentre lo studio di Chiu 2001 non riporta nessuna differenza significativa nel tempo di sopravvivenza dall'ammissione alla morte tra pazienti sedati e non sedati (28,49 vs. 24,71 giorni: p= 0,430). Yokomichi 2022 riporta, nell'analisi aggiustata, una sopravvivenza mediana pari a 78 ore (95% CI: 57–97) nel gruppo non sedato e 80 ore (95% CI: 70–94) nel gruppo sedato (hazard ratio: 1.063; 95% CI: 0,849–1.331; p = 0.595).		

Tempo di sopravvivenza dalla presa in carico al decesso (serie di casi retrospettivi e prospettici- confronto gruppi di pazienti sedati e pazienti non sedati)

N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
20 ¹⁻²⁰	studi osservazionali	molto serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	19/20 studi non riportano una differenza tra gruppi nel tempo di sopravvivenza medio tra i non sedati e i sedati da quando sono state avviate le cure palliative. In uno studio retrospettivo (Park 2021) il tempo medio di sopravvivenza è significativamente più lungo nel gruppo sedato rispetto al gruppo non sedato (β , 0.342; Exp(β), 1.41; P < 0.001). Questa differenza rimane anche dopo aver aggiustato per età, sesso, stato ECOG e punteggio al Palliative Prognostic Index (PPI score) (β , 0.202; Exp(β), 1.22; P = 0.013). Lo studio riporta inoltre una maggiore sopravvivenza nelle donne, rispetto agli uomini, in pazienti con alti livelli di azotemia e con disfunzione della funzione renale.	⊕○○○ Molto bassa	critico

Tempo di sopravvivenza (confronto pz sedati e non sedati-combinazione sedativi-neurolettici)

Certainty assessment							Impatto	Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
2	studi osservazionali	serio ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	Uno studio multicentrico, prospettico (Maltoni 2009) riporta che il 32.6% dei pz viene trattato con una combinazione di sedativi e neurolettici. Non si osservano differenze nel tempo di sopravvivenza tra pz sedati e non sedati (HR 0.92;90%CI 0.80-1.06; p = 0.95). Uno studio (Chu 2014) riporta che il 41% dei pz viene trattato con combinazione di sedativi e neurolettici. I pz sedati hanno una maggiore sopravvivenza rispetto ai pz non sedati (27.44 giorni (23.2-31.6) vs 21.56 giorni (18.52 -24.59) p = 0.066)	⊕○○○ Molto bassa	critico

Controllo dei sintomi (serie di casi retrospettivi e prospettici con confronto tra pazienti sedati e pz non sedati)

Certainty assessment							Impatto	Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
6 ^{4,6,7,10,12,23}	studi osservazionali	molto serio ^d	non importante	non importante	non importante	nessuno	Gli studi hanno riportato un controllo migliore dei sintomi nel gruppo dei pz sedati rispetto al gruppo di pazienti non sedati. Uno studio (Muller- Busch 2003) ha riportato, nei malati sedati rispetto ai non sedati, un efficace controllo del dolore durante le ultime 48 ore di vita e un aumento di dispnea, attacchi di panico e delirio (p<0.001). Uno studio (Citiu 2001) ha riportato che, nonostante la SP, il delirium era ancora presente negli ultimi giorni di vita mentre non vi erano differenze tra i gruppi per dispnea e dolore. Fainsinger 1998 riportava che l'adeguatezza nel controllo dei sintomi percepita nei pazienti sedati era peggiore negli ultimi tre giorni prima della morte rispetto ai non sedati. Uno studio (Alonso-Babano 2010) ha riportato che, in tutti i pazienti, il controllo dei sintomi è stato raggiunto in poche ore. Rietjens 2008 ha misurato la prevalenza di sintomi al momento del ricovero e nei periodi 0-24 ore e 25-48 ore prima del decesso fra pazienti sedati e non sedati. Al momento del ricovero alcuni sintomi (dolore, stipsi, nausea/vomito e ansia) non differivano fra i due gruppi di malati. Al momento di iniziare la sedazione, in entrambi i periodi 0-24 e 25-48 ore, nel gruppo dei sedati la prevalenza di dispnea era maggiore (50% 0-24 ore vs 31% nei non sedati, 69% 25-48 vs 38% nei non sedati). Anche la prevalenza di delirium era significativamente maggiore nel gruppo dei malati sedati (29% nei sedati 0-24 ore vs 13% nei non sedati), ma non a 25-48 ore (31% nei sedati vs 23% nei non sedati).	⊕○○○ Molto bassa	

89



Certainty assessment							Impatto	Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
							Uno studio (Tin 2019) riporta che, nel gruppo di pz sedati, la percentuale mediana di tempo con un adeguato controllo dei sintomi era pari a 83,5% (range, 0-100%), 43/78 pazienti (55,1%) con sintomi adeguatamente controllati per oltre l'80% del tempo di sedazione, 35/78 pazienti (44,9%) inferiore all'80%. Le caratteristiche di base, tra cui l'età, il sesso, la diagnosi primaria, la sede delle metastasi a distanza e la dose non hanno influenzato statisticamente in modo significativo l'esito della sedazione. Unico fattore significativo che ha influenzato l'esito della sedazione è stata la funzione epatica alterata nei pazienti che avevano un livello di bilirubina totale più elevato avrebbero una maggiore probabilità di avere un adeguato controllo dei sintomi durante il periodo di sedazione con un OR: 1,02 (95% CI, 1,002-1,032, P=0,02)		

46,22	studi osservazionali	serio ⁵	non importante	non importante	non importante	nessuno	<p>Tre studi riportano una diminuzione del livello di coscienza nel tempo dopo l'inizio della SP.</p> <p>Uno studio (Kobara 2005) riporta che i pazienti che ricevevano sedazione erano significativamente più sonnolenti e meno reattivi (livello di coscienza 5) durante i 3 giorni precedenti la morte rispetto ai pazienti non in sedazione. Poco prima della morte la proporzione di pazienti sedati rispetto a non sedati, con sonnolenza ma reattivi (livello di coscienza 4), era rispettivamente pari a 26% e 64%</p>	⊕○○○	Molto bassa
-------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	------	-------------

Eventi avversi (studio prospettico Chiu 2001)

1 ⁴	studi osservazionali	serio ⁵	non importante	non importante	non importante	forte associazione gradicate dose risposta		⊕○○○	Molto bassa
----------------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--	--	------	-------------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

- Abbassato di un livello per alto rischio di selezione per tutti gli studi. Uno studio presenta un alto rischio di performance bias. Nove studi presentano alto rischio di bias per differenze nelle caratteristiche al baseline.
- abbassato di due livelli per alto rischio di selection bias e rischio di misclassificazione per caratteristiche simili al baseline. Dati mancanti se non presenti nella cartella clinica
- abbassato di un livello per alto rischio di selection bias e rischio di misclassificazione per caratteristiche simili al baseline
- abbassato di due livelli per alto rischio di selection bias per tutti gli studi. Cinque studi riportano differenze nelle caratteristiche al baseline tra pz sedate e non sedati
- abbassato di un livello per alto rischio di selezione per tutti gli studi. Uno studio presenta un alto rischio di performance bias. Uno studio presenta un alto rischio di bias per differenze nelle caratteristiche al baseline
- Abbassato di due livelli per alto rischio di selection bias e per perdita di dati al follow up

Bibliografia

- Maeda, Isseki, Morita, Tatsuya, Yamaguchi, Takuhiro, Inoue, Satoshi, Ikenaga, Masayuki, Matsumoto, Yoshihisa, Sekine, Ryuichi, Yamaguchi, Takashi, Hirohashi, Takeshi, Tajima, Tsukasa, Tatara, Ryohei, Watanabe, Hiroaki, Otani, Hiroyuki, Takigawa, Chizuko, Matsuda, Yoshinobu, Nagaoka, Hiroka, Mori, Masanori, Tei, Yo, Kikuchi, Ayako, Baba, Mika, Kinoshita, Hiroya. Effect of continuous deep sedation on survival in patients with advanced cancer (J-Proval): a propensity score-weighted analysis of a prospective cohort study. The Lancet Oncology; 2016.
- Bulli F, Miccinesi G, Biancalani E, Fallai M, Mannocci M, Paci E, et al. Continuous deep sedation in home palliative care units: case studies in the Florence area in 2000 and in 2003-2004. Minerva anestesologica. 2007;73(5):291-8.
- Maltoni M, Pittureri C, Scarpi E, Piccinini L, Martini F, Turci P, Montanari L, Nanni O, Amadori D. Palliative sedation therapy does not hasten death: results from a prospective multicenter study. Ann Oncol. 2009 Jul;20(7):1163-9. doi: 10.1093/annonc/mdp048.
- Tin WW, Lo SH, Wong FC. A retrospective review for the use of palliative sedation in a regional hospital in Hong Kong. Ann Palliat Med. 2020 Nov;9(6):4502-4513. doi: 10.21037/apm.2019.09.05.

4. Chiu TY, Hu WY, Lue BH, Cheng SY, Chen CY. Sedation for refractory symptoms of terminal cancer patients in Taiwan. *Journal of pain and symptom management*. 2001;21(6):467-72
5. Yokomichi N, Yamaguchi T, Maeda I, Mori M, Imai K, Shirado Naito A, Yamaguchi T, Terabayashi T, Hiratsuka Y, Hisanaga T, Morita T. Effect of continuous deep sedation on survival in the last days of life of cancer patients: A multicenter prospective cohort study. *Palliat Med*. 2022 Jan;36(1):189-199. doi: 10.1177/02692163211057754.
6. Alonso-Babarro A, Varela-Cerdeira M, Torres-Vigil I, Rodriguez-Barrientos R, Bruera E. At-home palliative sedation for end-of-life cancer patients. *Palliative medicine*. 2010;24(5):486-92
7. Fainsinger RL, Landman W, Hoskings M, Bruera E. Sedation for uncontrolled symptoms in a South African hospice. *Journal of Pain and Symptom Management* 1998;16(3):145-52.
8. Kohara H, Ueoka H, Takeyama H, Murakami T, Morita T. Sedation for terminally ill patients with cancer with uncontrollable physical distress. *Journal of Palliative Medicine*. 2005;8(1):20-5.
9. Maltoni M, Miccinesi G, Morino P, Scarpi E, Bulli F, Martini F, et al. Prospective observational Italian study on palliative sedation in two hospice settings: differences in casemixes and clinical care. *Supportive care in cancer* 2012;20(11):2829-36.
10. Muller-Busch HC, Andres I, Jehser T. Sedation in palliative care - A critical analysis of 7 years experience. *BMC Palliative Care*. 2003;2:1-9.11.
11. Radha Krishna LK, Poulouse VJ, Goh C. The use of midazolam and haloperidol in cancer patients at the end of life. *Singapore medical journal*. 2012;53(1):62-6.
12. Rietjens JAC, van Zuylen L, van Veluw H, van der Wijk L, van der Heide A, van der Rijt CCD. Palliative Sedation in a Specialized Unit for Acute Palliative Care in a Cancer Hospital: Comparing Patients Dying With and Without Palliative Sedation. *J Pain Symptom Manage* 2008;36(3):228-34
13. Stone P, Phillips C, Spruyt O, Waight C. A comparison of the use of sedatives in a hospital support team and in a hospice. *Palliat Med*. 1997;11(2):140-4.
14. Sykes N, Thornes A. Sedative use in the last week of life and the implications for end-of-life decision making. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(3):341-415.
15. Vitetta L, Kenner D, Sali A. Sedation and analgesia-prescribing patterns in terminally ill patients at the end of life. *The American journal of hospice & palliative care*. 2005;22(6):465-73
16. Prado BL, Gomes DBD, Uson Junior PLS, Taranto P, Franca MS, Eiger D, et al. Continuous palliative sedation for patients with advanced cancer at a tertiary care cancer center. *BMC Palliative Care*. 2018;17(1):13.
17. Schur S, Weixler D, Gabl C, Kreye G, Likar R, Masel EK, et al. Sedation at the end of life - A nation-wide study in palliative care units in Austria. *BMC Palliative Care*. 2016;15(1):50.
18. Gu DR, Cheng DR, Chen DR, Liu DR, Zhang DR. Palliative sedation for terminally ill cancer patients in a tertiary cancer center in Shanghai, China. *Supportive Care in Cancer*. 2014;22(1 SUPPL. 1):S133-S4..
19. Park SJ, Ahn HK, Ahn HY, Han KT, Hwang IC. Association between continuous deep sedation and survival time in terminally ill cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2021;29:525-531
20. Tin WW, Lo SH, Wong FC. A retrospective review for the use of palliative sedation in a regional hospital in Hong Kong. *Ann Palliat Med*. 2020 Nov;9(6):4502-4513. doi: 10.21037/apm.2019.09.05.



ALLEGATO 9

ANALISI ECONOMICA

Domanda: Sedazione palliativa rispetto a nessuna sedazione in malati terminali

Setting: ospedale/hospice/unità di cure palliative/domicilio

1.1 Survey

Al fine di determinare i parametri utili alla costruzione del processo di erogazione della terapia per la sedazione palliativa dal momento dell'inizio della stessa fino alla sua conclusione, è stato predisposto un questionario che informasse su una serie di driver specifici tra cui:

- ❖ La **durata** totale della **terapia farmacologica**;
- ❖ La **tipologia** di **principi attivi** impiegati per la gestione del paziente:
 - di ciascun principio attivo si è altresì indagata la posologia mediamente utilizzata, distinta per fase di induzione e fase di mantenimento
- ❖ Il numero e le figure professionali coinvolte:
 - di ciascun professionista si è indagato il numero di ore/die destinate all'erogazione della sedazione.
- ❖ I **materiali** utilizzati durante la somministrazione del trattamento (es.: siringhe, agocannule, deflussori, flussimetri, cateteri venosi)
 - di ciascun driver relativo ai materiali si è indagato il tipo e la numerosità di elementi necessario all'erogazione del trattamento
- ❖ La percentuale di pazienti assistiti, sulla base dell'esperienza clinica degli esperti coinvolti nell'indagine, da un familiare/caregiver.

Ciascun parametro sopraelencato è stato differenziato in base al setting di erogazione della terapia, distinguendo per:

- ❖ setting ospedaliero e residenziale;
- ❖ setting domiciliare.

La compilazione del questionario ha visto la partecipazione di sette clinici con comprovata esperienza nella gestione del paziente mediante sedazione palliativa. Al fine di informare l'analisi economica sono stati considerati i valori medi di ciascun parametro determinati mediante la somministrazione del questionario con l'obiettivo di poter generalizzare i risultati ottenuti nella presente analisi e renderli compatibili alla molteplicità di contesti in cui si struttura il Servizio Sanitario Nazionale Italiano (SSN).

Oltre al punto di vista del SSN, l'analisi prende in considerazione anche quello della collettività: tale prospettiva giustifica l'indagine sul supporto dato dai caregiver/familiari all'erogazione del trattamento nei due setting considerati.

1.2 Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'*Activity Based Costing* (ABC). Tale strumento, utile per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi, si compone di tre fasi:

1. *Identificazione delle risorse*, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività. Nella presente analisi questa fase è stata realizzata

mediante definizione e somministrazione di un questionario ad-hoc;

2. *Misurazione dei costi*, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo facendo riferimento a fonti quali: Tariffario DRG, Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica.
3. *Valorizzazione dei risultati*: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi driver di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso [1].

L'analisi economica considera quattro macrocategorie di assorbimento risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- ❖ costi diretti sostenuti dal SSN e relativi all'erogazione della terapia in termini di tipologia e posologia di principi attivi impiegati per la realizzazione del trattamento (Tabelle 9-12).
- ❖ costi diretti sostenuti dal SSN e relativi all'erogazione della terapia in termini di numero e natura dei professionisti coinvolti (Tabelle 13-14);
- ❖ costi diretti sostenuti dal SSN e relativi all'erogazione della terapia in termini di numero e tipologia di materiali utilizzati (Tabella 15);
- ❖ costi indiretti relativi alle perdite di produttività del caregiver per il tempo destinato all'erogazione della terapia (Tabelle 16-17).

I risultati sono, dunque espressi in termini di costo pieno della sedazione palliativa per paziente trattato e per setting di riferimento e totale pesato per la percentuale di pazienti gestiti nel setting ospedaliero/residenziale e domiciliare. Nel presente studio è stata altresì condotta un'analisi univariata al fine di determinare i parametri la cui variazione determina lo scostamento maggiore rispetto ai risultati inizialmente ottenuti.

RISULTATI

2.1 Consumo delle risorse sanitarie

2.1.1 Terapia farmacologica

Dai risultati della survey è emerso che il tempo totale di somministrazione della terapia farmacologica è pari a 60 ore (2,5 giorni) e 54,75 ore (2,28 giorni) per quanto concerne al setting ospedaliero/residenziale e domiciliare, rispettivamente. In particolare, la fase di induzione nel setting ospedaliero ha una durata media pari a 1,60 ore e pari a 1,25 ore nel setting domiciliare (Tabella 1).

Tabella 1 – Durata in ore della terapia farmacologica nel setting ospedaliero/residenziale e domiciliare

Setting	Ospedaliero/residenziale	Domiciliare
Fase iniziale	1,60	1,25
Fase di mantenimento	58,40	53,50
TOTALE	60,00	54,75

La Tabella 2 riporta la posologia totale mediamente impiegata per la fase di induzione per principio attivo e la dose/die utilizzata per la fase di mantenimento della sedazione.

Tabella 2 – Posologia media per fase terapeutica e principio attivo

	Induzione	Mantenimento
	Mg/totale (medio)*	Mg/die (medio)*



Midazolam	8,17	80,42
Clorpromazina	43,75	100,00
Diazepam	13,33	60,00
Delorazepam	4,00	13,00
Fenobarbital	200,00	800,00
Propofol	80,00	1753,33
Lorazepam	3,00	9,00
Prometazina	50,00	150,00
Promazina	25,00	112,50
Aloperidolo	5,00	50,00

(*) indipendentemente dalle modalità e dalle vie di somministrazione

La Tabella 3 riporta il tasso di ricorso alle terapie utilizzate in associazione. In particolare, dalla survey condotta è emerso che i principi attivi ai quali è associata una strategia terapeutica basata sulla somministrazione di un ulteriore principio attivo siano quelle caratterizzate dal ricorso al midazolam e al del lorazepam: il farmaco utilizzato maggiormente in associazione con il midazolam è il propofol con un tasso di ricorso del 30%. Per quanto concerne le terapie utilizzate in associazione con il lorazepam, l'alooperidolo e la clorpromazina risultano associate ad un tasso di ricorso del 30%.

Tabella 3 – Tasso di ricorso a combinazioni terapeutiche

Terapia principale	Terapia in associazione	% utilizzo
Midazolam	Aloperidolo	21,67%
	Propofol	30,00%
	Clorpromazina	15,00%
	Prometazina	3,75%
	Levoprometazina	5,00%
Delorazepam	Aloperidolo	30,00%
	Clorpromazina	30,00%

Infine, per quanto concerne l'utilizzo delle terapie farmacologiche, la survey ha indagato i principi attivi e la relativa posologia media/die utilizzata come terapia di supporto per tutto il periodo di sedazione palliativa. In Tabella 4 sono riportati i principi attivi e la posologia media somministrata per giornata di terapia in sedazione palliativa.

Tabella 4 – Terapia di supporto per principio attivo e posologia media/die

	Mg/die (medio)
Aloperidolo	23,33
Morfina	92,00
Butilscolamina	44,30

2.1.2 Materiali

In merito al consumo dei materiali necessari all'erogazione della sedazione palliativa, è stato indagato il ricorso a ciascuna categoria di strumento utilizzato e il tasso di ricorso in termini di numerosità di ciascun driver per setting ospedaliero/residenziale e domiciliare (Tabella 5).

Tabella 5 – Materiali utilizzati per l'erogazione della terapia per setting assistenziale

MATERIALI	Ospedaliero/residenziale	Domiciliare
	N°/die	
Siringhe	3,67	4,33
Agocannule	0,92	1,17
Deflussori	1,33	2,00
Flussimetri	0,50	0,00
Cateteri venoso (es.: PIC)	0,18	0,18
Infusori elettromeccanici (pompe, siringhe elettromeccaniche)	0,75	0,00
Infusori elastomerici	0,67	1,00
Infusori elettronici (pompe, siringhe elettroniche)	1,67	-
Infusori elettronici peristaltici	0,00	-
Materiale disponibile per infusione (reservoir)	0,50	-

2.1.3 Professionisti sanitari

La survey ha permesso la determinazione delle figure professionali coinvolte nel periodo di erogazione della sedazione palliativa: in particolare le figure che generalmente intervengono nella somministrazione della terapia sono: medico, infermiere, psicologo, operatore socio-sanitario. La Tabella 6 riporta il numero e la tipologia di professionisti per setting assistenziale.

Tabella 6 – Tipologia e numero di figure professionali coinvolte nella sedazione palliativa per setting assistenziale

FIGURA PROFESSIONALE	Ospedaliero/residenziale	Domiciliare
	N° professionisti sanitari	
Medico	1,00	1,00
Infermiere	1,00	1,00
Psicologo	1,00	1,00
Operatore socio-sanitario	1,00	0,00

Inoltre, al fine di poter meglio valorizzare dal punto di vista economico l'apporto da parte di ciascun professionista sanitario all'erogazione del trattamento, è stato indagato il numero di ore mediamente dedicate alla terapia per giornata di degenza e categoria professionale (Tabella 7).

Tabella 7 – N° ore/die per tipologia e numero di figure professionali coinvolte nella sedazione palliativa per setting assistenziale

FIGURA PROFESSIONALE	Ospedaliero/residenziale	Domiciliare
	N° ore/die	
Medico	3,08	4,10
Infermiere	4,17	4,80
Psicologo	0,80	0,58
Operatore socio-sanitario	1,40	0,00



2.1.4 Caregiver

Infine, per permettere la valorizzazione economica delle perdite di produttività e dunque dei costi indiretti nella più ampia prospettiva della società, è stata indagata la percentuale di pazienti mediamente assistiti nel setting ospedaliero/residenziale e domiciliare nonché la percentuale di pazienti in sedazione palliativa assistiti da un caregiver durante il periodo di somministrazione del trattamento. In particolare, dall'analisi emerge che il 33,33% dei pazienti sia gestito nel setting ospedaliero e il restante 66% nel setting domiciliare. Inoltre, dalla survey è emerso che la totalità dei pazienti gestiti in setting domiciliare sia assistito da un caregiver, mentre il 79,86% di coloro che ricevono il trattamento nel setting ospedaliero riceve tale tipo di supporto informale.

Tabella 8 – Percentuale di pazienti con caregiver/familiare e distribuzione per setting assistenziale

	% pazienti con caregiver	Distribuzione pazienti per setting
Ospedaliero/residenziale	79,86%	33,33%
Domiciliare	100,00%	66,67%

2.2 Analisi economica

2.2.1 Terapie farmacologiche

Per la determinazione del costo di acquisizione delle alternative farmacologiche riferimento è stato fatto alla Lista di Trasparenza AIFA per i farmaci ospedalieri (Classe H) e per i farmaci soggetti a prescrizione medica (Classe A) (Liste di trasparenza AIFA.gov) Mediante ricorso a tale documento è stato possibile ricavare il costo al milligrammo delle alternative farmacologiche utilizzate per la sedazione palliative, al fine di pesare tale costo per le posologie mediante individuate mediante la survey (Tabella 9).

Tabella 9 – Costo per milligrammo delle terapie farmacologiche impiegate per la sedazione palliativa [2]

	Costo/mg
Midazolam	€ 0,1336
Aloperidolo	€ 0,0109
Clorpromazina	€ 0,0016
Diazepam	€ 0,0450
Fenobarbital	€ 0,0008
Propofol	€ 0,0148
Morfina	€ 0,0563
Lorazepam	€ 0,1625
Butilscolamina	€ 0,0203
Prometazina	€ 0,0140
Delorazepam	€ 0,3300
Promazina	€ 0,0517

Pesando il costo al milligrammo così individuato per le posologie determinate mediante la somministrazione della survey è stato possibile stimare il costo totale di acquisizione delle alternative farmacologiche utilizzate per la sedazione palliativa. Come è possibile evincere dalla Tabella 10, la strategia associata al costo di acquisizione più alto per quanto concerne il setting assistenziale ospedaliero/residenziale è quella basata sul ricorso al propofol (€65,83), mentre la strategia associata all'assorbimento di risorse più modesto è quella basata sulla somministrazione della clorpromazina (€0,48). Anche considerando i costi relativi all'acquisizione delle terapie utilizzate in associazione, il

costo più elevato è quello caratterizzante il ricorso al propofol, per un costo complessivo pari a €65,83. In generale, considerando tutte le possibili associazioni emerse dalla survey, il costo medio della terapia farmacologia (che include la terapia principale e la terapia utilizzata in associazione) risulta pari a €16,36.

Tabella 10 – Costo di induzione e mantenimento della terapia farmacologica principale ed in associazione impiegate per la sedazione palliativa nel setting assistenziale ospedaliero/residenziale

FARMACO	Induzione		Mantenimento		Terapia in associazione				TOTALE
	Mg/tot	€	Dose totale*	€	FARMACO	%	Dose Totale*	€	
midazolam	8,17	€ 1,09	201,04	€ 26,86	aloperidolo	21,67 %	130,00	€ 0,31	€ 48,30
					propofol	30,00 %	4463,33	€ 19,75	
					clorpromazina	15,00 %	293,75	€ 0,07	
					prometazina	3,75 %	425,00	€ 0,22	
clorpromazina	43,75	€ 0,07	250,00	€ 0,41	N/A	-	-	-	€ 0,48
diazepam	13,33	€ 0,60	150,00	€ 6,75	N/A	-	-	-	€ 7,35
delorazepam	4,00	€ 1,32	32,50	€ 10,73	aloperidolo	30,00 %	125,00	€ 0,41	€ 12,58
					clorpromazina	30,00 %	250,00	€ 0,12	
fenobarbital	200,00	€ 0,16	2000,00	€ 1,60	N/A	-	-	-	€ 1,76
propofol	80,00	€ 1,18	4383,33	€ 64,65	N/A	-	-	-	€ 65,83
lorazepam	3,00	€ 0,49	22,50	€ 3,66	N/A	-	-	-	€ 4,14
prometazina	50,00	€ 0,70	375,00	€ 5,24	N/A	-	-	-	€ 5,94
promazina	25,00	€ 1,29	281,25	€ 14,53	N/A	-	-	-	€ 15,82
aloperidolo	5,00	€ 0,05	125,00	€ 1,36	N/A	-	-	-	€ 1,42
MEDIA TOTALE									€ 16,36

(*) La dose è pesata per le 60 ore (2,5 giorni) di durata della terapia farmacologica nel setting ospedaliero/residenziale

La Tabella 11 riporta invece l'assorbimento di risorse associato all'acquisizione delle alternative farmacologiche nel setting assistenziale domiciliare: la strategia associata al costo di acquisizione più alto per quanto concerne il setting assistenziale ospedaliero/residenziale è quella basata sul ricorso al propofol (€59,00), mentre la strategia associata all'assorbimento di risorse più modesto è quella basata sulla somministrazione della clorpromazina (€0,38). Anche considerando i costi relativi all'acquisizione delle terapie utilizzate in associazione, il costo più elevato è quello caratterizzante il ricorso al propofol, per un costo complessivo pari a €59,00. In generale, considerando tutte le possibili associazioni emerse dalla survey, il costo medio della terapia farmacologia (che include la terapia principale e la terapia utilizzata in associazione) risulta pari a €11,29.



Tabella 11 – Costo di induzione e mantenimento della terapia farmacologica principale ed in associazione impiegate per la sedazione palliativa nel setting assistenziale domiciliare

FARMACO	Induzione		Mantenimento		Terapia in associazione				TOTALE	
	Mg/tot	€	Dose totale*	€	FARMACO	%	Dose Totale*	€		
midazolam	8,17	€ 0,42	183,45	€ 24,51	aloperidolo	21,67%	119,06	€ 0,28	€ 43,54	
					propofol	30,00%	4079,79	€ 18,05		
					clorpromazina	15,00%	271,88	€ 0,07		
					prometazina	3,75%	392,19	€ 0,21		
clorpromazina	43,75	€ 0,00	228,13	€ 0,38	N/A	-	-	-	€ 0,38	
diazepam	13,33	€ 0,00	136,88	€ 6,16	N/A	-	-	-	-	€ 6,16
delorazepam	4,00	€ 0,00	29,66	€ 9,79	aloperidolo	30,00%	114,06	€ 0,37	€ 10,27	
					clorpromazina	30,00%	228,13	€ 0,11		
fenobarbital	200,00	€ 0,00	1825,00	€ 1,46	N/A	-	-	-	-	€ 1,46
propofol	80,00	€ 0,00	3999,79	€ 59,00	N/A	-	-	-	-	€ 59,00
lorazepam	3,00	€ 1,74	20,53	€ 3,34	N/A	-	-	-	-	€ 5,07
prometazina	50,00	€ 0,00	342,19	€ 4,78	N/A	-	-	-	-	€ 4,78
promazina	25,00	€ 0,00	256,64	€ 13,26	N/A	-	-	-	-	€ 13,26
aloperidolo	5,00	€ 0,00	114,06	€ 1,24	N/A	-	-	-	-	€ 1,24
MEDIA TOTALE									€ 11,29	

(*) La dose è pesata per le 54,75 ore (2,28 giorni) di durata della terapia farmacologica nel setting domiciliare

Considerando la percentuale di pazienti gestiti nei due setting assistenziali considerati nell'analisi (33,33% nel setting ospedaliero/residenziale), il costo medio pesato dell'acquisizione delle alternative farmacologiche risulta pari a €12,98. Per quanto concerne il costo di acquisizione delle terapie farmacologiche utilizzate come supporto alle strategie principali per quanto riguarda il setting ospedaliero/residenziale, questo risulta in media pari a €28,61 e a €23,82 per quanto concerne il setting domiciliare (Tabella 12). Il costo medio complessivo della terapia di supporto pesata per il setting assistenziale risulta dunque pari a €25,42.

Tabella 12 – Dose e costo totale della terapia farmacologica di supporto impiegata per la sedazione palliativa nel setting assistenziale ospedaliero/residenziale e domiciliare

FARMACO	Setting ospedaliero/residenziale		Setting domiciliare	
	Dose totale*	Costo	Dose totale°	Costo
aloperidolo	58,33	€ 1,59	53,23	€ 1,32
morfina	230,00	€ 92,00	209,88	€ 76,60
butilscopolamina	110,75	€ 5,62	101,06	€ 4,68
MEDIA per setting		€ 13,20		€ 10,99
MEDIA TOTALE			€ 11,73	

(*) La dose è pesata per le 60 ore (2,5 giorni) di durata della terapia farmacologica nel setting ospedaliero/residenziale;

(°) La dose è pesata per le 54,75 ore (2,28 giorni) di durata della terapia farmacologica nel setting domiciliare

2.2.2 Professionisti sanitari

Per la determinazione dei costi diretti relativi ai professionisti coinvolti nell'erogazione della sedazione palliativa ricorso è stato fatto al report annuale dell'*Agenzia per la Rappresentanza Negoziante nelle Pubbliche Amministrazioni* (ARAN) relativo alle retribuzioni medie pro-capite nella pubblica amministrazione e nel settore privato (aranagenzia.it) Da tale documento è stato possibile ricavare il costo al minuto di ciascuna figura (Tabella 13).

Tabella 13 – Costo per minuto delle figure professionali coinvolte nella sedazione palliativa [3]

	Costo/minuto
Medico	€ 0,58
Infermiere	€ 0,27
Psicologo	€ 0,49
Operatore socio-sanitario	€ 0,23

Pesando il costo al minuto così determinato per il monte ore giornaliero, il numero di figure professionali nonché per il numero di giornate di terapia individuato mediante la somministrazione della survey, è stato possibile determinare l'assorbimento di risorse totale relativo al personale (Tabella 14). Assumendo una durata media dell'assistenza pari a due giorni e mezzo giorni indipendentemente dal setting di riferimento, il costo totale relativo al personale è risultato pari a €544,00 per quanto concerne il setting ospedaliero/residenziale e pari a €592,50 per il setting domiciliare. Considerando la proporzione di pazienti gestiti nei due setting, il costo medio complessivo è risultato pari a €576,33.

Tabella 14 – Numero, ore/die e costo totale per figura professionale coinvolta nella sedazione palliativa per setting assistenziale [3]

PROFESSIONISTA	N°	ORE/die	ORE TOTALI/PERIODO (2,5 gg)	TOTALE
SETTING OSPEDALIERO/RESIDENZIALE				
Medico	1,00	3,08	7,71	€ 267,92
Infermiere	1,00	4,17	10,42	€ 167,53
Psicologo	1,00	0,80	2,00	€ 59,31
Operatore socio-sanitario	1,00	1,40	3,50	€ 49,25
TOTALE				€ 544,00
SETTING DOMICILIARE				
Medico	1,00	4,10	10,25	€ 356,26
Infermiere	1,00	4,80	12,00	€ 193,00
Psicologo	1,00	0,58	1,46	€ 43,24
Operatore socio-sanitario	0,00	0,00	0,00	€ 0,00
TOTALE				€ 592,50
MEDIA TOTALE				€ 576,33

gg: giorni



2.2.3 Materiali

Per la determinazione del costo di acquisizione dei materiali impiegati durante la somministrazione della terapia, riferimento è stato fatto a bandi aziendali relativi a strutture sanitarie del Servizio Sanitario Nazionale che è stato possibile reperire nei database informativi delle relative strutture resi disponibili online. Dal momento che tali costi di acquisizione sono quelli caratterizzati dal maggior livello di incertezza, è stato ritenuto utile, in particolare per tale categoria di driver, ricorrere alla realizzazione di un'analisi di sensibilità univariata basata sull'assunto che il costo di acquisizione di ciascun materiale sia caratterizzato da un livello di incertezza pari al 25%. Il costo complessivo dei materiali così calcolato è risultato pari a €263,99 e €194,36 per il setting ospedaliero/residenziale e domiciliare rispettivamente. Pesando tale assorbimento di risorse per la distribuzione dei pazienti tra i due setting, il costo medio pesato indipendentemente dal setting di gestione è stato stimato pari a €217,57.

Tabella 15 – Costo unitario e totale del materiale utilizzato per l'erogazione della sedazione palliativa per setting assistenziale

MATERIALE	Costo/unità	Ospedaliero/residenziale		Domiciliare	
		N°	TOTALE	N°	TOTALE
Siringhe [4]	€ 0,06	9,17	€ 0,51	9,89	€ 0,55
Agocannule [5]	€ 0,22	2,29	€ 0,50	2,66	€ 0,59
Deflussori [6]	€ 2,85	3,33	€ 9,50	4,56	€ 13,00
Flussimetri [7]	€ 45,72	1,25	€ 57,15	0,00	€ 0,00
Cateteri venoso (es.: PIC) [8]	€ 35,00	0,18	€ 6,42	0,18	€ 6,42
Infusori elettromeccanici (pompe, siringhe elettromeccaniche) [9]	€ 8,80	1,88	€ 16,50	0,00	€ 0,00
Infusori elastomerici [10]	€ 44,00	1,67	€ 73,33	2,28	€ 100,38
Infusori elettronici (pompe, siringhe elettroniche) [11][12]	€ 4,49	4,17	€ 18,72	-	-
Infusori elettronici peristaltici [13]	€ 0,24	0,00	€ 0,00	-	-
Media Infusori			€ 27,14		€ 50,19
Materiale disposable per infusione [14]	€ 0,22	1,25	€ 0,28	-	-
TOTALE per setting			€ 101,50		€ 70,75
MEDIA TOTALE				€ 81,00	

2.2.4 Costi indiretti

L'analisi ha inoltre preso in considerazione la perdita di produttività in cui incorrono i caregiver dei pazienti per supportare l'erogazione della terapia. Per la realizzazione di tale analisi si è assunto che i caregiver dei pazienti avessero un tasso di occupazione pari al 100%.

Tabella 16 – Guadagno orario per classe lavorativa e distribuzione caregiver tra le classi lavorative

CLASSE LAVORATIVA	GUADAGNO ANNUALE [15]	GUADAGNO ORARIO*	% di caregiver di ciascuna classe lavorativa [15]
Dirigenti	€ 101.096,00	€ 48,60	1,30%
Manager (livello intermedio)	€ 54.136,00	€ 26,03	4,40%
Impiegato	€ 30.770,00	€ 14,79	36,00%
Lavoratore/Apprendista	€ 24.780,00	€ 11,91	58,30%

(* È stata considerata una media di 40 ore lavorative settimanali)

Si è altresì assunto che il gruppo di caregiver fosse distribuito, in termini di tipologia di impiego, sulla base dei dati reperiti nel report *Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019* (Job Pricing 2019) in cui è indicata la percentuale di lavoratori afferenti a quattro macroclassi di impiego, a cui corrispondono altrettante macroclassi remunerative (Tabella 16):

- ❖ dirigenti;
- ❖ manager di livello intermedio;
- ❖ impiegati;
- ❖ lavoratori/apprendisti.

Tale distribuzione è stata utilizzata per pesare la perdita di produttività oraria media dei caregiver considerando le macroclassi retributive riportate in Tabella 16. Per la determinazione dei costi indiretti determinati dalla perdita di produttività dei caregiver, è stato necessario assumere un monte ore lavorative perse per giornata di erogazione della terapia pari a cinque e che, indipendentemente dalla categoria di impiego, il numero di ore settimanali lavorative fosse pari a 40. Alla luce di tali considerazioni, la perdita di produttività media del caregiver/famigliare per ciascun paziente in sedazione palliativa gestito nel setting ospedaliero/residenziale è stata stimata pari a €46,74 e pari a €106,82 per quanto concerne il setting domiciliare. La perdita di produttività media, indipendentemente dal setting di riferimento, è stata stimata dunque pari a €86,80 (Tabella 17).

Tabella 17 – Perdita di produttività totale in termini di ore e di assorbimento di risorse per paziente in sedazione palliativa

CAREGIVER	%	TOTALE
Setting assistenziale ospedaliero e residenziale socio-sanitario con caregiver	79,86%	33,33%
Setting assistenziale ospedaliero e residenziale socio-sanitario senza caregiver	20,14%	
Setting residenziale con caregiver	100,00%	66,67%
Setting residenziale senza caregiver	0,00%	
MEDIA TOTALE		100,00%



2.2.4 Assorbimento di risorse totale per paziente

Dall'analisi di tutti i parametri considerati nello studio, nonché del costo unitario di ciascuno di essi, è stato possibile determinare il costo pieno di gestione del paziente mediante sedazione palliativa: tale trattamento risulta associato ad un assorbimento di risorse per ciascun paziente pari in media a €721,81 per il setting ospedaliero/residenziale e a €802,60 per quanto concerne il setting domiciliare per un costo medio complessivo indipendentemente dal setting di riferimento pari a €775,67.

Tabella 18 – Costo totale/paziente della sedazione palliativa

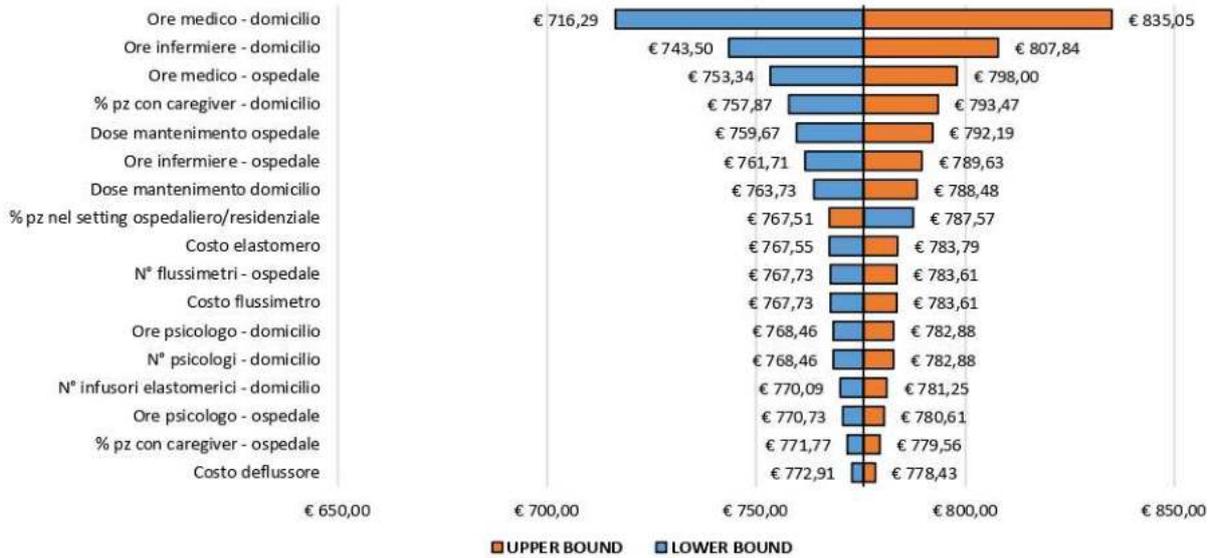
	Setting ospedaliero /residenziale	Setting domiciliare
Distribuzione per setting	33,33%	66,67%
Terapia farmacologica principale	€ 16,36	€ 11,29
Terapia farmacologica di supporto	€ 13,20	€ 10,99
Professionisti sanitari	€ 544,00	€ 592,50
Materiali	€ 101,50	€ 81,00
Costi indiretti	€ 46,74	€ 106,82
TOTALE	€ 721,81	€ 802,60
TOTALE (pesato per setting)	€ 775,67	

2.2.5 Analisi di sensitività univariata

Al fine di ridurre l'incertezza che caratterizza i parametri considerati nell'analisi e dunque i risultati ottenuti in termini di costo medio di erogazione delle alternative psicosociali investigate, è stata condotta un'analisi di sensitività deterministica ad una via che tiene conto dei range di scostamento dei parametri analizzati assumendo un livello di incertezza pari al 25% del valore medio di ciascun parametro considerato nello scenario di riferimento.

Come è possibile osservare in Figura 1, il parametro la cui variazione influenza maggiormente i risultati ottenuti nello scenario base è il numero di ore in cui intervengono i medici a domicilio durante il periodo di erogazione della terapia: un aumento di tale parametro determina, infatti, un aumento del costo medio di gestione fino a €835,05; al contrario, una riduzione nel numero di ore impiegate a domicilio da parte del medico comporta una riduzione del costo medio di gestione del paziente fino a €716,29.

Il numero di ore dedicate dallo psicologo al supporto al paziente nel setting ospedaliero rientra tra i parametri la cui variazione impatta meno significativamente sui risultati ottenuti nello scenario base: un aumento di tale parametro determina un aumento del costo a €780,61, mentre una riduzione in tale parametro implica una più modesta contrazione di risorse assorbite per un costo pari a €770,73.



CONCLUSIONI

La presente analisi ha cercato di determinare, al livello più alto di accuratezza, mediante la realizzazione di una survey somministrata ad un pool di clinici di comprovata esperienza nell’ambito dell’erogazione della sedazione palliativa all’interno del setting assistenziale Italiano e la conduzione di un’analisi economica, i costi associati all’erogazione di tale terapia. Da tale analisi è emerso che l’assorbimento di risorse medio per paziente gestito mediante tale trattamento sia pari a €721,81 e €802,60 rispettivamente per il setting ospedaliero/residenziale e a €775,67 indipendentemente dal setting considerato. Dal punto di vista della perdita di produttività da parte del caregiver, il ricorso alla sedazione palliativa implica un assorbimento di risorse pari a €86,80.

I dati impiegati per la stima dell’assorbimento delle risorse associate all’impiego di tale strategia derivano dalla somministrazione di una survey in cui si sono indagati i farmaci, i professionisti sanitari, i materiali e l’apporto da parte del caregiver/famigliare alla somministrazione della terapia. Al fine di irrobustire ulteriormente i risultati ottenuti, è stata condotta su tali parametri un’analisi di sensitività univariata, per individuare le variabili la cui variazione comporta una significativa variazione dei valori medi stimati, che ha portato all’individuazione del numero di ore dedicate dal medico all’assistenza a domicilio il fattore più impattante sui risultati finali.

È opportuno considerare che la voce di costo associata all’assorbimento di risorse maggiore tra quelle considerate nell’analisi sia quella relativa al personale, che costituisce l’75,37% del costo della terapia erogata nel setting ospedaliero/residenziale e l’73,82% del costo del trattamento erogato nel setting domiciliare. Tale voce di costo è da interpretarsi alla stregua di un “costo-opportunità” ovvero l’opportunità di impiego delle risorse, in questo caso il tempo dei professionisti sanitari, a cui si deve rinunciare dal momento che si sta decidendo di impiegare il personale per la gestione del paziente in sedazione palliativa. Il personale, infatti, dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale è comunque stipendiato a prescindere dalla scelta o meno di erogare la prestazione oggetto di analisi. Il costo “vivo”, considerando anche la prospettiva della società, ovvero i costi indiretti, che si attiva nel momento in cui si decida di erogare effettivamente la prestazione è dato dal costo totale individuato al netto del costo del personale, pari a €177,81 e €210,11 rispettivamente per il setting ospedaliero/residenziale e il setting domiciliare.



BIBLIOGRAFIA

1. Ruggeri, M., Basile, M., Armuzzi, A., & Cicchetti, A. (2016). Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Global & Regional Health Technology Assessment*, 4(1), 0-0;
2. Liste di Trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco – Classe H; disponibile a: <https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h>;
3. Agenzia per la Rappresentanza Negoziante nelle Pubbliche Amministrazioni; Retribuzioni Medie Pro-Capite nella Pubblica Amministrazione e nel Settore Privato – Disponibile a: <https://www.aranagenzia.it/statistiche-e-pubblicazioni/dati-statistici.html>;
4. Concessionaria Servizi Informativi Pubblici (CONSIP); disponibile a: <https://www.consip.it/bandi-di-gara/gare-e-avvisi/gara-aggi-e-siringhe>;
5. Fondazione Istituto G. Giglio di Cefalù; disponibile a: https://www.ospedalegiglio.it/sito/it/fondazione/bandi-e-appalti/download/1173_8c668741a110333e37e3eaff7f3b3e4c.html;
6. Regione Lombardia ASST Bergamo Ovest; disponibile a: <http://www.asst-bgovest.it/docDownload.asp?DocId=24693&extraAuth=>;
7. Ente Ospedaliero Ospedali Galliera Genova; disponibile a: <https://www.galliera.it/bandi/bandi-ed-esiti-di-gara-dlgs-50-2016-1>;
8. Sistema Sanitario Regionale ASL Roma 6; disponibile a: <https://www.aslroma6.it/documents/20143/923294/00+++Capitolato+Tecnico.pdf>;
9. Sistema Sanitario Regionale ASL Roma 3; disponibile a: <http://www.aslromad.it/PDFView.aspx?Comunicazione=2547&Progressive=4>;
10. Regione Autonoma della Sardegna, Azienda Ospedaliera Brotzu; disponibile a: http://www.aobrotzu.it/documenti/9_37_20120628094909.pdf;
11. Azienda Tutela Salute (ATS) Sardegna; disponibile a: https://www.atssardegna.it/documenti/12_418_20201204124007.pdf;
12. Azienda Tutela Salute (ATS) Sardegna; disponibile a: http://www.aslcarbonia.it/documenti/7_49_20180109102028.pdf;
13. Sistema Sanitario Regionale ASL Roma 6; disponibile a: <https://www.aslroma6.it/documents/20143/243285/Avviso+Ordine+Diretto+Mepa+3618048+++Pompa+Peristaltica+Infusionale.pdf>;
14. Fondazione Istituto G. Giglio di Cefalù; disponibile a: https://www.ospedalegiglio.it/sito/it/fondazione/bandi-e-appalti/download/1173_8c668741a110333e37e3eaff7f3b3e4c.html;
15. Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L'analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018 – Disponibile a: <https://www.jobpricing.it/blog/project/salary-outlook-2019-prima-edizione>.

ALLEGATO 10

COMMENTI REVISORI ESTERNI

Nome revisore	Revisione proposta	Opinione degli Estensori / del Panel
S Veronese	a) Formulazione di domande di chiarimento metodologico nel testo e negli allegati 1-5	Risposta diretta dall'ERT; correzione di refuso
S Veronese	b) Riformulazione di una frase contenuta nella raccomandazione per la ricerca per maggiore chiarezza	Revisione accettata con riformulazione del testo: "Revisione su sottogruppi di popolazione (pazienti non oncologici o con patologie multiple, sintomi refrattari rari, sospensione di trattamenti di sostegno vitale"
S Veronese	c) Racc. 1.5 inserire "la scelta del <i>singolo principio attivo</i> in funzione del contesto e dell'esperienza del medico che prescrive"	Revisione non accettata, poiché il concetto è contenuto nell'IBPC 1
R Bertè	a) Modifiche stilistiche ed editoriali	Revisione accettata
R Bertè	b) Specificare meglio le "strumentazioni di monitoraggio non invasive" nella raccomandazione 1.7	Revisione non accettata, in quanto non ci sono studi che indichino strumenti di monitoraggio superiori ad altri, ed è ritenuto opportuno unicamente fornire indicazione di massima
R Bertè	c) Chiarimento di "infusione continua", ritenuto non chiaro per chi non lavora nel campo delle CP	Revisione non accettata, in quanto il termine viene declinato più compiutamente al punto (d) dello schema di utilizzo dei farmaci
R Bertè	d) Chiarimento sullo schema di utilizzo di dexmedetomidina in fase di induzione	Revisione non accettata, in quanto lo schema riportato è già di utilizzo nella pratica clinica.
R Bertè	e) Commento sulla controindicazione all'utilizzo e.v. di aloperidolo	Revisione non accettata, in quanto la nota 22 riporta correttamente la controindicazione alla via e.v. per l'aloferidolo
R Bertè	f) Consiglio di inserire un link o scegliere una precisa tabella di conversione per gli oppiacei	Revisione non accettata, in quanto le tabelle attualmente disponibili sono periodicamente integrate/modificate
R Bertè	g) Box 1. "eventuale somministrazione enterale di farmaci sedativi": la via enterale non è riportata nella tabella dei farmaci	Revisione non accettata, in quanto gli estensori non ritengono utile/necessario approfondire questo aspetto
R Bertè	h) Rielaborazione di una frase contenuta nell'IBPC 7	Revisione accettata, con minima riformulazione della frase: "Nel caso in cui il medico curante non fosse presente al letto del malato, la sp deve essere eseguita sempre sotto indicazione e controllo medico, anche se a distanza"
R Bertè	i) Racc 1.3 Chiarire riferimento ad Antistaminico, che non compare nella tabella dei farmaci utilizzabili	Revisione accettata, eliminato il riferimento
C Gamondi	a) Sinossi (pag 5) - Punto 2. Consiglio di specificare che l'utilizzo degli oppioidi per la sedazione non corrisponde ad una buona pratica e che va evitato.	Revisione accettata, con riformulazione dell'IBPC n. 2 sottoposta a votazione da parte del Panel, e della nota 26 della Tabella 11
C Gamondi	b) Sinossi (pag 5) - Punti 3 e 4 e raccomandazione 1.3: utile specificare sempre che la sofferenza deve essere "refrattaria".	Revisione non accettata, in quanto questo aspetto verrà affrontato estesamente nel Quesito clinico 2. – Indicazioni alla SP
C Gamondi	c) Sinossi (pag 5) - Punto 4: Utile menzionare la rapidità di evoluzione della situazione clinica in merito alla velocità di incremento del dosaggio.	Revisione non accettata, in quanto ritenuto implicito in quanto già scritto.
C Gamondi	d) Sinossi (pag 5) - Punto7: Utile menzionare l'utilità di una formazione specifica in materia di cure palliative generali per il medico che supervisiona una sedazione in ambito palliativo.	Revisione non accettata, in quanto questo aspetto verrà affrontato compiutamente nei successivi Quesiti clinici.
C Gamondi	e) Sinossi (pag 5) - Raccomandazione 1.2: l'utilizzo dei neurolettici nel delirio in cure palliative, soprattutto in ambito non specialistico, può essere problematico. Gli studi in merito alla sopravvivenza ed alla loro efficacia sono piuttosto controversi. Non ritengo che questa raccomandazione abbia basi scientifiche sufficienti da giustificare la forza della raccomandazione	Revisione non accettata, in quanto gli estensori ed il Panel tutto, nella sua votazione, hanno ritenuto la qualità delle evidenze sufficiente per formulare la raccomandazione.
C Gamondi	f) Sinossi (pag 5) - Contesto e definizioni: Pagina 19: utile	Revisione non accettata, in quanto il tema della



		integrare i sintomi "spirituali ed esistenziali" come possibili cause di refrattarietà	sofferenza/distress psico-esistenziale verrà approfondito nel QC 2 e successivi
C Gamondi	g)	Sinossi (pag 5) - Contesto e definizioni: interessante includere una breve riflessione sul contesto culturale italiano, per meglio situare nella società questa procedura.	Revisione non accettata, in quanto la riflessione sul contesto italiano verrà effettuata in Quesiti clinici mirati (aspetti etici e processo decisionale)
C Gamondi	h)	Sinossi (pag 5) - Auspicabile che le linee guida includano un raccomandazione alla formazione in materia di cure palliative, dei medici di base e di specialità d'organo e degli altri professionisti coinvolti più frequentemente con questa tipologia di pazienti al fine di garantire al paziente ed al suo entourage una presa a carico migliore possibile anche in setting non specialistici	Tali elementi sono stati citati sia nella parte introduttiva (Obiettivi della LG) ove viene esplicitato l'obiettivo di diffondere una corretta pratica della SP in tutti i setting di cui in cui ve n'è la necessità sia nella sezione "Aggiornamento, diffusione, implementazione" ove si menzionano i percorsi formativi in CP
C Gamondi	i)	Sinossi (pag 5) - Specificare in un breve paragrafo le ragioni e i termini di responsabilità del medico per uso off label. Utile la proposta di immissione nell' elenco dei medicinali quelli di uso off label in cure palliative (pag 52)	Revisione non accettata, in quanto le indicazioni normative sulla condizione on e off-label possono essere aggiornate nel tempo.
C Gamondi	j)	Sinossi (pag 5) - La tabella 11 e 12 possono essere fuorvianti. Vedi commento punto 2 della sinossi. Inserire in questo contesto le tabelle potrebbe indurre ad utilizzare tali farmaci per la sedazione.	Revisione non accettata: il gruppo di scrittura ritiene opportuno mantenere le tabelle 11 e 12 relative ai farmaci oppiacei con le precisazioni contenute nella IBPC 2 (vedi risposta al Punto 2)
C Gamondi	k)	Sinossi (pag 5) - Un richiamo in merito ai dosaggi ed al loro eventuale adeguamento in caso di gravi insufficienze d'organo può essere menzionato	Revisione non accettata, in quanto il gruppo di scrittura ritiene che introdurre tali specificazioni in dettaglio per ogni farmaco appesantirebbe le LG e ritiene sufficienti le indicazioni generali contenute nel testo
C Gamondi	l)	Sinossi (pag 5) - Richiamo a concetti ed aspetti importanti da menzionare nelle raccomandazioni, come PCC, DAT, consenso, processo decisionale, comunicazione, idratazione/nutrizione, monitoraggio, vissuto dei curanti	Revisione non accettata, in quanto tutti questi aspetti vengono trattati approfonditamente nei Quesiti Clinici successivi
M Cascella	a)	Utile specificare nel testo della raccomandazione 1.3 che il target a cui si fa riferimento è la sedazione profonda continua	Revisione non accettata, in quanto la Raccomandazione 1.3 è valida per tutti i tipi di SP
M Cascella	b)	Utile specificare nella raccomandazione 1.7 le scale RASS e Ramsey come più utilizzate e supportate da letteratura	Revisione non accettata, in quanto non ci sono studi sufficienti ad indicare strumenti di monitoraggio superiori ad altri, ed è ritenuto opportuno unicamente fornire indicazione generale
M Cascella	c)	Interessante far riferimento all'Intelligenza Artificiale (IA) per costruire modelli predittivi nella raccomandazione per la ricerca	Revisione non accettata, in quanto allo stato attuale viene ritenuto prematuro richiamare eventuali ruoli dell'IA nella ricerca in questo settore; il tema viene rimandato a future revisioni/aggiornamenti della LG
A Cuomo	a)	Nella Indicazione di buona pratica clinica n. 3 sarebbe preferibile chiarire nell'IBPC 3 che si possono anche raggiungere dosaggi superiori ai valori medi riportati in letteratura, purché siano raggiunti attraverso incrementi di dosaggio rapportati alla risposta clinica.	Revisione non accettata, in quanto il gruppo di scrittura ritiene che il concetto che "si possono raggiungere dosaggi superiori ai valori medi riportati in letteratura, purché siano raggiunti attraverso incrementi di dosaggio rapportati alla risposta clinica" è espresso nella successiva IBPC n. 4.
A Cuomo	b)	Correzione refusi e numerazione allegato 9: - Raccomandazioni, pag. 51, punto 3 port-a-cath, al posto di porth-a-cath	Revisione accettata
V Guardamagna	a)	Correzione refusi	Revisioni accettate
V Guardamagna	b)	Pag 20: Sottolineare che la consulenza specialistica deve essere richiesta quando il sintomo refrattario è una sofferenza "esistenziale". Utile evidenziare quanto sia importante non etichettare i sintomi difficili come refrattari a causa della mancanza di abilità o conoscenza da parte dell'operatore sanitario	Revisione non accettata, in quanto tali aspetti specifici vengono affrontati compiutamente nel Quesito Clinico 2
V Guardamagna	c)	Pag 20: specificare TI/Terapia Intensiva	Revisione non accettata, in quanto l'acronimo è inserito correttamente nella apposita "Lista acronimi e abbreviazioni"
V Guardamagna	d)	Pag 36: modifiche editoriali con riformulazione di frasi	Revisione accettata
V Guardamagna	f)	Pag 41: Specificare: Sono da evitare set da infusione contenenti PVC (Ad esempio i comuni device elastomerici)	Revisione non accettata, in quanto potrebbero sorgere problemi in caso di future modifiche di produzione dei

			device elastomerici
V Guardamagna	g)	Pag 42: Promazina <i>Considerare l'uso per via sottocutanea</i>	Revisione non accettata, in quanto il gruppo di scrittura sottolinea che la letteratura specifica non pone indicazioni o controindicazioni all'utilizzo s.c., ma riporta il rischio di danni locali.
V Guardamagna	h)	Pag 43: Clorpromazina <i>Considerare l'uso per via sottocutanea</i>	Revisione non accettata, in quanto il gruppo di scrittura preferisce non porre indicazioni all'utilizzo s.c. per il rischio di segnalati gravi effetti locali (Health.qld.gov.au)
V Guardamagna	i)	Pag 44: Fenobarbital <i>"Ad esclusivo uso ospedaliero"</i>	Revisione non accettata, in quanto il farmaco viene dispensato anche al pubblico in farmacia territoriale come farmaco di fascia C
V Guardamagna	j)	Pag 45: Propofol <i>"Ad esclusivo uso ospedaliero"</i>	Revisione non accettata, in quanto ritenuta eccessivamente restrittiva per un eventuale utilizzo territoriale da parte di equipe di E/U – 118.
V Guardamagna	k)	Pag 46: dexmedetomidina <i>"Ad esclusivo uso ospedaliero"</i>	Revisione non accettata, per le medesime considerazioni espresse per propofol, pur riconoscendo la criticità dell'eventuale utilizzo a domicilio.
V Guardamagna	l)	Pag 47 Aloperidolo Si veda Hui D, in Hui D, et al. <i>Neuroleptic strategies for terminal agitation in patients with cancer and delirium at an acute palliative care unit: a single-centre, double-blind, parallel-group, randomised trial. Lancet Oncol. 2020 Jul;21(7):989-998.</i>	Revisione non accettata, in quanto la voce bibliografica proposta non è ritenuta strettamente pertinente alla SP
V Guardamagna	m)	Pag 49: nota 26, riformulazione per meglio specificare che l'oppiaceo non deve essere utilizzato come farmaco singolo a scopo sedativo	Revisione accettata, con modifica della nota 26 della Tabella 11 concordata dal GdS
V Guardamagna	n)	Pag 49 Nota 28 deve essere attuato un monitoraggio dell'efficacia della dose somministrata in bolo (unico o refratto) nel periodo immediatamente successivo alla somministrazione (minuti/ore) in quanto il paziente potrebbe avere bisogno di una o più dosi rescue <i>In caso di mancata risposta terapeutica</i>	Revisione non accettata, in quanto il gruppo di scrittura ritiene l'integrazione suggerita implicita nel concetto di rescue.
V Guardamagna	o)	Pag 50 Fentanyl nota 32: specificare in dettaglio gli intervalli temporali della frequenza di monitoraggio dell'efficacia della dose in bolo: specificare ..." necessità di una o più dosi rescue/una o più dosi rescue <i>in caso di mancata risposta terapeutica</i> "	Revisione accettata in parte, in quanto si ritiene che il monitoraggio debba essere fatto indipendentemente dalla risposta
V Guardamagna	p)	Pag 51 punto 3: integrare con "Cateteri Venosi Centrali, Midline". Integrare con "d) Possibilità di utilizzo della via sottocutanea (ad es. non utilizzabile in stati anasaratici)"	Revisione accettata
V Guardamagna	q)	Pag 52 IBPC n 2: eliminare <i>deve essere "iniziata"</i> , lasciando <i>"mantenuta"</i>	Revisione accettata, con riformulazione dell'IBPC n. 2, sottoposta a votazione da parte del Panel
V Guardamagna	r)	Pag 53 IBPC n 4 Utile integrare la frase: Nella scelta del dosaggio iniziale per ciascun farmaco si devono valutare innanzitutto le variabili cliniche del malato (ad es. livello di sofferenza; caratteristiche antropometriche e fisiopatologiche con <i>"pregresso utilizzo di farmaci sedativi"</i>	Revisione accettata
V Guardamagna	s)	Pag 53 IBPC n 7 In caso di assenza del medico curante al letto del malato, la SP deve essere eseguita sempre sotto controllo medico, anche se a distanza (ad esempio tramite contatto telefonico o device audio-video/ o altre tecnologie di Telemedicina)	Revisione non accettata, in quanto il GdS ritiene preferibile non entrare nel dettaglio di una tale indicazione e mantenere la formulazione votata dal panel
V Guardamagna	t)	Pag 54 Raccomandazione 1.3 : Integrare "Si raccomanda di sostituire il farmaco sedativo <i>di prima scelta</i> o di aggiungere un secondo farmaco sedativo..."	Revisione accettata
V Guardamagna	u)	Pag 56 Raccomandazione 1.7 Enfatizzare l'importanza dell'utilizzo solo di scale validate, evitando la discrezionalità.	Raccomandazione accettata, riformulazione della frase. "Si suggerisce al medico curante e/o all'équipe di valutare i livelli, rispettivamente, di controllo della sofferenza e di profondità della sedazione, mediante l'utilizzo di scale validate o, nel caso ritenuto indicato,



			attraverso strumentazioni di monitoraggio non invasive"
V Guardamagna	v)	Pag 56 Raccomandazione per la ricerca, correzione di refuso	Revisione accettata
E Furlan *	a)	Inserimento voci bibliografiche	Revisione accettata
E Furlan *	b)	Modifiche stilistiche ed editoriali per chiarimenti ed approfondimenti concettuali	Revisione accettata

* Enrico Furlan ha curato la revisione del QC 6 e degli aspetti etici del QC 7

ALLEGATO 12

DICHIARAZIONI DI INTERESSE

Conflitti di interesse

Tutti gli autori della Linea Guida hanno compilato il modulo per la dichiarazione di conflitto di interessi (COI) adattato dal Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'SNLG.

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO (CTS)

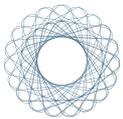
Italo Penco	Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse
Carlo Peruselli	Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse
Flavia Petrini	Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse
Franco Marinangeli	Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse

PANEL DI ESPERTI

Luciano Orsi	Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse
Oscar Corli	Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse
Sonia Ambroset	Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse
Stefania Bastianello	Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse.
Augusto Caraceni	Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse
Fabio De Iaco	Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse
Alessandro Guerroni	Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse
Gaetano Lanzetta	Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse
Paolo Malacarne	Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse
Fabrizio Moggia	Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse
Antonella Piga	Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse
Massimo Pizzuto	Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse
Luigi Riccioni	Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse
Marco Vergano	Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse
Furio M. Zucco	Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Francesca Bordin	Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse
------------------	---



Paolo Cotogni Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse

GRUPPO METODOLOGICO

Laura Amato Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse

Simona Vecchi Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse

Fabio Cruciani Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse

Zuzana Mitrova Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse

Rosella Saulle Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse

Michele Basile Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse

REVISORI ESTERNI

Raffaella Bertè Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse

Marco Cascella Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse

Arturo Cuomo Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse

Claudia Gamondi Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse

Vittorio Andrea Guardamagna Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse

Simone Veronese Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse

Enrico Furlan Non ha dichiarato potenziali conflitti di interesse

Conformità alle Leggi vigenti e LEA

I produttori di questa LG dichiarano che la LG stessa è in linea con le Leggi italiane vigenti, con norme e regolamenti delle Agenzie Regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Dichiarazione di impegno

I produttori di questa LG si impegnano a:

- non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica LG comunicate al CNEC;
- fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati

