

LINEE GUIDA SULLA SEDAZIONE PALLIATIVA NELL'ADULTO

Questo documento rappresenta la versione finale delle raccomandazioni ed indicazioni di buona pratica clinica (Good practice statements) relative al Quesito Clinico (QC) 1, che hanno completato il processo previsto dalle Società scientifiche proponenti e la revisione esterna indipendente.

Il documento finale della Linea Guida sarà pubblicato quando il processo di elaborazione di tutte le raccomandazioni ed indicazioni di buona pratica clinica relative alla totalità dei quesiti clinici sarà ultimato.

INDICE

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

SINOSI DELLE RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI DI BUONA PRATICA

PRESENTAZIONE

INTRODUZIONE GENERALE

- Obiettivi della Linea Guida
- Popolazione target
- Utenti
- Bibliografia

GRUPPO DI SVILUPPO DELLE LINEE GUIDA

CONTESTO E DEFINIZIONI

METODOLOGIA

QUESITO CLINICO 1. Quali sono i trattamenti farmacologici e le modalità attuative della Sedazione Palliativa?

INTRODUZIONE

SINTESI ED INTERPRETAZIONE DEGLI STUDI

RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA

BIBLIOGRAFIA

ALLEGATI

Allegato 1. PICO e Strategie di ricerca

Allegato 2. Processo di selezione degli studi

Allegato 3. Valutazione della qualità metodologica degli studi

Allegato 4. Sintesi delle caratteristiche degli studi

Allegato 5. Risultati degli studi sul tempo di sopravvivenza tra gruppi sedati e non sedati

Allegato 6. Tabella di evidenza GRADE

Allegato 7. EtD Framework

Allegato 8. Report di valutazione economica

Allegato 9. Revisione esterna

Bozza per consultazione pubblica

LISTA 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 prove

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.

Bozza per consultazione pubblica

SINOSSI DELLE RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA

Indicazioni di buona pratica clinica

1. Si ritiene imprescindibile utilizzare preferenzialmente farmaci dei quali si conoscono in modo approfondito l'efficacia, gli effetti collaterali, la tossicità, le controindicazioni e le possibili associazioni farmacologiche.

2. 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; 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.

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

4. 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, 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. 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.

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

6. Il medico curante deve 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"

7. 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 (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.

RACCOMANDAZIONI

Raccomandazione 1.1

Testo della raccomandazione: Si raccomanda di scegliere il farmaco ad azione sedativa più indicato per lo specifico setting di impiego, tenendo presente la normativa vigente e le buone prassi. Ove possibile, utilizzare il midazolam quale farmaco di prima scelta.

Forza della raccomandazione: Forte a favore

Certezza delle prove: molto bassa

Raccomandazione 1.2

Testo della raccomandazione: Si raccomanda di proseguire il trattamento con farmaci neurolettici in associazione ai sedativi quando siano utilizzati per il controllo dei sintomi dovuti a delirium o sindromi analoghe.

Forza della raccomandazione: Forte a favore

Qualità degli studi: sufficiente

Raccomandazione 1.3

Testo della raccomandazione: Si raccomanda di sostituire il farmaco sedativo di prima scelta o di 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 è consigliata, ove possibile, una consulenza palliativistica.

Forza della raccomandazione: Forte a favore

Qualità degli studi: sufficiente

Raccomandazione 1.4

Testo della raccomandazione: Si raccomanda di utilizzare per ciascun farmaco un dosaggio iniziale seguendo le indicazioni dei valori medi 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

Forza della raccomandazione: Forte a favore

Qualità degli studi: sufficiente

Raccomandazione 1.5

Testo della raccomandazione: Si raccomanda di scegliere la via di somministrazione del farmaco o dell'associazione di farmaci ad azione sedativa 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

Forza della raccomandazione: Forte a favore

Qualità degli studi: sufficiente

Raccomandazione 1.6

Testo della raccomandazione: Si raccomanda al medico curante e/o all'équipe, nel caso di prescrizione contemporanea di 2 o più farmaci per la SP, di 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

Forza della raccomandazione: Forte a favore

Qualità degli studi: sufficiente

Giustificazione alle raccomandazioni 1.1.-1.6

Le evidenze identificate, pur di qualità eterogenea, sono tutte concordi tra di loro sulla scelta e gestione della terapia farmacologica per la SP. Il Panel, con consenso all'unanimità, ritiene che, anche sulla base

degli altri elementi di valutazione considerati nell'EtD (accettabilità, fattibilità, equità e uso delle risorse), il rapporto rischi/benefici sia nettamente a favore dell'intervento di sedazione. Il questo modo il Panel ritiene fondamentale formulare una raccomandazione forte affinché tutti i professionisti seguano il comportamento clinico indicato, per continuare a garantire una buona qualità di vita residua e di morte del malato.

Raccomandazione 1.7

Testo della raccomandazione: Si raccomanda 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.

Nota alla raccomandazione: alla valutazione iniziale, pre-sedativa, dovrebbe seguire un monitoraggio nel tempo, variabile in relazione al setting (ma comunque garantito nelle 24 ore), alla situazione clinica del malato e al livello di SP desiderato. La seconda rilevazione dovrebbe essere registrata al termine della fase d'induzione, per confermare l'avvenuto controllo della sofferenza ed il raggiungimento del livello di sedazione adeguato a ottenerlo. La frequenza delle rilevazioni durante la fase di mantenimento deve essere definita dal medico curante e dipende, oltre che dal setting terapeutico, anche dalla stabilità o meno del livello di sedazione e dalla valutazione clinica del raggiungimento o meno del controllo della sofferenza

Forza della raccomandazione: Condizionata

Qualità degli studi: buona

Giustificazione: Le evidenze reperite in letteratura sono concordi nell'indicare come opportuno il monitoraggio dei livelli di controllo della sofferenza e di profondità della sedazione al fine di realizzare la migliore protezione del malato da livelli inadeguati di sedazione e analgesia. Non vi sono invece evidenze concordi sull'affidabilità delle scale di osservazione né sull'efficacia dei monitoraggi strumentali nel realizzare tali obiettivi clinici.

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.

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).

Bozza per consultazione pubblica

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 Europa³, 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.

INTRODUZIONE GENERALE

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^{6,7}. 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 2007⁸; 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”⁹. Il Comitato Nazionale per la Bioetica ha stilato nel 2016 l’importante documento “Sedazione palliativa profonda continua nell’imminenza della morte”¹⁰.

Due autorevoli documenti, l’European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care”¹¹ 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”¹² 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”¹³. 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 della Linea Guida

Gli obiettivi generali della presente LG sono:

- Fornire raccomandazioni sugli aspetti definitori, tipologici, clinici (indicazioni, farmaci, modalità attuative, altri aspetti particolari), comunicativo-relazionali, etico-deontologici e giuridici, organizzativi (processo decisionale) 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 croniche (oncologiche e non oncologiche) e delle patologie acute (infettive, traumatiche, ecc.) nel malato adulto

- Diffondere la conoscenza della SP in tutti i setting di cura ove viene attuata la sospensione dei trattamenti di sostegno vitale

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 affetti da patologie cronic-degenerative (oncologiche e non oncologiche) e delle patologie acute (infettive, traumatiche, ecc.) in fase avanzata e terminale con sofferenze refrattarie ai tradizionali trattamenti;
- Malati adulti affetti da patologie acute (infettive, traumatiche, ecc.) pervenute in fase avanzata e terminale con sofferenze refrattarie ai tradizionali trattamenti;
- Malati adulti sottoposti alla limitazione dei trattamenti, compresi quelli di sostegno vitale, per rifiuto dei malati o per sproporzione/futilità terapeutica.

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 croniche (oncologiche e non) o malattie acute (infettive, traumatiche, ecc.) 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, Geriatrie 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. 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.
2. McKinnon M, Azevedo C, Bush SH, Lawlor P, Pereira J. Practice and documentation of palliative sedation: a quality improvement initiative. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2014;21(2):100-3.
3. Payne S.A, Hasselaar J. European Palliative Sedation Project. *Journal of Palliative Medicine*, 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. 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.
7. 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
8. SICP. Gruppo di Studio su Etica e Cultura al Termine della Vita. Raccomandazioni della SICP Sulla Sedazione Terminale/Sedazione Palliativa. 2007.
9. 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>
10. 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/>
11. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliative Medicine* 2009; 23(7): 581-593
12. National Hospice and Palliative Care Organization (NHPCO) Position Statement and Commentary on the Use of Palliative Sedation in Imminently Dying Terminally Ill Patients. *Journal of Pain and Symptom Management* 2010; 39(5): 914-923
13. 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>

GRUPPO DI LAVORO DELLA LINEA GUIDA

Società proponenti le Linee guida SP

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.

La composizione del Gruppo di lavoro è riportata di seguito:

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO (CTS)

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

PANEL DI ESPERTI

Chair

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

Co-Chair

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, Milano. Presidente SICP 1994-1997

Membri del panel

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

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

Antonella Piga Medico legale, ricercatore Università degli Studi di Milano

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, bioeticista. Centro di Rianimazione 4, Az. Osp. San Camillo-Forlanini. Roma. Responsabile Comitato Etico SIAARTI 2019-2021

Claudio Santini Medico internista, Ospedale G. Vannini, Roma. Presidente FADOI Lazio 2017-2019.

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

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

Segreteria scientifica

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

GRUPPO METODOLOGICO

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

Fabio Cruciani Dipartimento di Epidemiologia, S.S.R. 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

Esperto di Analisi Economica

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

REVISORI ESTERNI

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

Enrico Furlan* Bioeticista. Presidente del Comitato etico per la pratica clinica dell’Azienda ULSS 17, Segretario scientifico del Comitato Regionale per la Bioetica del Veneto

*Il Prof. Furlan ha collaborato in qualità di revisore per il Quesito Clinico 6. “Aspetti etici”

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)

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

Bozza per consultazione pubblica

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)¹ 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 NHPCO² 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^{3,4}. 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.⁵

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 simile).⁶

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.⁷

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 paziente³
- La SP è l'intenzionale riduzione del livello di coscienza del paziente nelle fasi finali di vita⁸.
- 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 sanitari⁹.

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 attuazione³.

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.⁷

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^{1,3}.
- 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 collaterali⁸.
- 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 tollerare⁴.

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 2011⁴ 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.³

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^{3,4}.

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

Una LG canadese⁹ 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 tecnologici¹⁰. 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.^{12,13} 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.^{3,9}

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 SEDAZIONE 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'EAPC¹ cita la SP profonda continua, la SP temporanea (transient) o di sollievo (respite), 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 Taskforce¹³ focalizzato sulla SP continua raccomandandone 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 statunitense² 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 (respite) 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 Bioetica¹⁴ 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 2018⁹ **definisce la SP temporanea o di sollievo** (respite) l'uso temporaneo della sedazione quando i sintomi sono reversibili mentre secondo la LG KNMG 2009⁸ 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.⁸

Diverse LG definiscono la SP intermittente^{3,4,8,9,15-18}, 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 sedata³ o per valutare se il sintomo è permanentemente refrattario⁸.

In cinque LG^{4,9,15,18,19} 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".³

La SP continua viene definita come la sospensione della coscienza attuata fino al decesso della persona^{4,8,17,18} ed è pertanto diversa dalla tipologia "intermittente" o "temporanea" perché la SP continua non prevede la sospensione della SP.³

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^{3,15,16,18}, o superficiale^{9,20}; nel malato si induce una riduzione della vigilanza/coscienza (sonnolenza) ma è risvegliabile³.

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 interazione¹⁵.

- Intermedia^{3,18}; nel malato si induce una riduzione della vigilanza/coscienza (dorme) ma può essere risvegliato.³

- Profonda^{16,17,18} o “coma”³; nel malato si induce un’abolizione della vigilanza/coscienza e non è risvegliabile.³

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.^{8,9,16}

Due LG^{17,20} e un documento aggiuntivo¹⁵, 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.⁸

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.³

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. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. Palliative Medicine 2009; 23(7): 581-593

2. National Hospice and Palliative Care Organization (NHPCO) Position Statement and Commentary on the Use of Palliative Sedation in Imminently Dying Terminally Ill Patients. *Journal of Pain and Symptom Management* 2010; 39(5): 914-923
3. De Graeff A, Mervyn D. Palliative Sedation Therapy in the Last Weeks of Life: A Literature Review and Recommendations for Standards. *J Palliative Medicine* 2007;10(1):67-85
4. 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
5. 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.
6. Kremling A, Schildmann J. What do you mean by “palliative sedation”? *BMC Palliative Care* 2020;19:147
7. 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.
8. Royal Dutch Medical Association (KNMG). Guideline for Palliative Sedation 2009
9. 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
10. Bodnar J. Terminal Withdrawal of Mechanical Ventilation: A Hospice Perspective for the Intensivist. *J Intensive Care Med* 2019;34:156-164
11. Downar J, Delaney JW, Hawryluck L, Kenny L. Canadian Critical Care Society. Guidelines for the withdrawal of life-sustaining measures. *Intensive Care Med* 2016;42:1003-17. doi: 10.1007/s00134-016-4330-7
12. 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
13. 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.
14. 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).

15. 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. *Annals of Oncology* 2014; 25: Supplement 3): 143–152
16. EZPCP. Edmonton Zone Palliative Care Program Palliative Sedation guideline, Alberta Health Service. 2015
17. 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
18. Société québécoise des médecins de soins palliatifs (SQMSP). Palliative sedation at the end of life, 2016
19. 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
20. SICP. Gruppo di Studio su Etica e Cultura al Termine della Vita. Raccomandazioni della SICP Sulla Sedazione Terminale/Sedazione Palliativa. 2007
21. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008

METODOLOGIA DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Queste LG propongono raccomandazioni e indicazioni di buona pratica clinica basate sulle prove disponibili sulla gestione e il trattamento farmacologico per la SP in pazienti in fase avanzata e terminale di malattia. Il tema, particolarmente complesso e delicato, è stato affrontato considerando diversi aspetti, non solo clinici ma anche etici ed organizzativi, basandosi anche su LG internazionali e documenti di consenso già pubblicati in altri Paesi. Per la produzione della linea guida sono stati seguiti i criteri della AGREE Reporting Checklist.¹

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

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

Definizione dei quesiti clinici

I QC considerati in questa LG sono stati proposti e sviluppati dal Comitato Tecnico scientifico e dal Panel di esperti e condivisi con il gruppo metodologico.

La formulazione del QC1 relativo alle terapie farmacologiche è stata fatta secondo il modello PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study type) mentre per gli altri quesiti, difficilmente traducibili in PICO, è stata definita la popolazione in studio, il tema e il disegno di studio.

Sono stati identificati e condivisi dal Panel i seguenti quesiti:

QC 1. Quali sono i farmaci da usare nella SP, le modalità attuative e gli esiti attesi della SP?

QC 2: Quali sono le indicazioni cliniche alla SP per pazienti in fase terminale di malattia oncologica e cronico-degenerativa?

QC 3: Quali sono le indicazioni cliniche alla SP per pazienti con trattamenti futili, trattamenti potenzialmente inappropriati, trattamenti non clinicamente appropriati, sproporzionati, per pazienti che rifiutano o revocano il consenso alla attuazione del trattamento di sostegno delle funzioni vitali

QC 4: Aspetti particolari della SP

QC 5: Aspetti comunicativi e relazionali

QC 6: Aspetti etici

QC 7: Processo decisionale

QC 8: SP in situazioni di emergenza, maxi-emergenza e catastrofe

In Allegato 1 è riportato il dettaglio dei PICO per ogni quesito clinico. Durante il successivo percorso di predisposizione e revisione della LG, il Panel ha ritenuto opportuno dare la precedenza all'elaborazione del QC1 mentre gli altri quesiti verranno elaborati successivamente fino al completamento della Linea Guida.

Per il QC1, 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 importanti ed essenziali (punteggio medio 7-9), importanti ma non essenziali

(punteggio medio 4-6) e non importanti (punteggio medio 1-3). Solo gli esiti categorizzati come importanti sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e, successivamente, nella formulazione della raccomandazione.

Per gli altri quesiti, relativi alle indicazioni e alla gestione della SP nel malato adulto, è stato richiesto al Panel se fosse possibile e/o opportuno adottare raccomandazioni esistenti provenienti da altre linee guida secondo quanto definito nel Manuale Metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica sviluppato del CNEC, ovvero produrre una LG ex novo. Una ricerca bibliografica preliminare ha portato all'identificazione di numerose linee guida e documenti di consenso pubblicate da diverse organizzazioni e società scientifiche nazionali e internazionali sul tema della SP o della gestione con SP di pazienti in fase terminale di malattia. Il Panel ha inoltre considerato che la letteratura sulla SP è spesso scarsa per la difficoltà di condurre studi in questo ambito per motivi sia etici che pratici; gli studi inoltre presentano limiti metodologici dovuti alla difficoltà di arruolare campioni numerosi e omogenei e di offrire interventi standardizzati.² Per tali motivi il Panel, considerata la vastità degli argomenti trattati, sulla base di requisiti di attendibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo delle LG, ha deciso di considerare linee guida privilegiando quelle con più alta qualità metodologica, integrandole con nuove prove potenzialmente utili a formulare raccomandazioni o indicazioni di buona pratica consistenti per la pratica clinica. In quest'ottica le LG sono state preventivamente valutate tramite la checklist AGREE II.

Revisione della letteratura

1. Ricerca degli studi

La formulazione dei PICO ha permesso di indirizzare anche la ricerca bibliografica. Per il QC1 sono stati ricercati studi osservazionali sull'efficacia e sicurezza dei trattamenti farmacologici per la SP in pazienti adulti. E' stata inoltre condotta una ricerca bibliografica sui valori e preferenze dei pazienti e degli stakeholder, sull'accettabilità, la fattibilità e l'impatto sull'equità degli interventi farmacologici considerati e sull'uso delle risorse necessarie.

Per i quesiti clinici QC 2-8 sono state ricercate revisioni sistematiche di studi osservazionali, singoli studi osservazionali, linee guida e documenti di consenso sulla gestione del malato adulto, in fase terminale di malattia oncologica e non oncologica.

Considerato il tema, sono stati considerati ulteriori documenti indicati dai componenti del Panel e dal gruppo di scrittura e ritenuti rilevanti. Sono stati esclusi documenti come position paper e linee guida focalizzate solo su bambini.

Le ricerche sono state condotte sulle principali banche dati come MEDLINE, Embase, Cochrane Library, CINHALL e Epistemonikos da gennaio 2005 a gennaio 2021. Per ciascuna banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando sia termini liberi che termini MESH. Il dettaglio delle strategie di ricerca viene riportato in dettaglio per ogni quesito clinico.

E' stata inoltre condotta una ricerca sui seguenti siti web di organizzazioni internazionali produttrici di linee guida: Australian Clinical Practice Guidelines (clinicalguidelines.gov.au), Brazilian Ministry of Health (saude.gov.br), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (cadth.ca), Canadian Medical Association (cma.ca), Chilean Ministry of Health (bibliotecaminsal.cl/guias-clinicasauge/), Guidelines International Network (g-i-n.net), Institute for Clinical Systems Improvement (icsi.org), National Guideline Clearinghouse (guidelines.gov), Portal GuíaSalud (guiasalud.es), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (sign.ac.uk), and the National Institute for Health and Care Excellence (nice.org.uk/).

Per ogni quesito il processo di selezione degli studi viene riportato in diagrammi di flusso.

Per assicurare l'inclusione di tutte le prove disponibili, è stato condotto un rapido aggiornamento della ricerca bibliografica a febbraio 2022 e sono stati considerati eventuali nuovi studi suggeriti dal Panel.

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 ai PICO definiti dal Panel.
- Estrazione dei dati sulle caratteristiche degli studi e sui risultati e produzione di tabelle di sintesi degli studi.
- Valutazione critica degli studi selezionati utilizzando specifici strumenti. In particolare, la qualità delle LG selezionate è stata valutata da due autori utilizzando la checklist AGREE-II³ che include 23 dimensioni organizzate in sei domini separati: I. Obiettivi; II. Coinvolgimento degli Stakeholder; III rigore metodologico; IV chiarezza espositiva; V Applicabilità; VI Indipendenza editoriale. Per tutti gli item di AGREE II è stato assegnato un punteggio utilizzando una scala a 7 punti: da 1 (disaccordo totale) a 7 (accordo totale). Nel caso di item non applicabili, è stato deciso di assegnare un punteggio pari a 1, così come suggerito nelle istruzioni per AGREE II. Per ciascuna delle 6 dimensioni di AGREE II è stato calcolato un punteggio di qualità e utilizzati per selezionare LG di elevata qualità da adattare, supportare o implementare.

Sono state classificate LG di elevata qualità quelle con punteggio >60% in 5 o più domini, di qualità moderata quelle con punteggio >60% per 3 o 4 domini, bassa qualità quando ≤ 2 domini ottengono un punteggio >60%.

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 Per gli studi osservazionali senza gruppo di confronto è stata utilizzata la checklist NewCastle Ottawa scale⁵, adattata per gli studi cross sectional. 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.

Considerati i temi in oggetto, degli otto quesiti clinici identificati, solo il QC1 è stato affrontato con metodologia GRADE e i restanti senza metodologia GRADE. Per questi quesiti, sulla base dei risultati della valutazione della qualità metodologica e della coerenza dei risultati, è stato formulato un giudizio globale di qualità “buona”, “sufficiente ” o “scarsa” qualità.

Le caratteristiche generali degli studi sono state riportate in tabelle sinottiche. I risultati degli studi sono stati riportati . Per il QC1, relativo all’efficacia e sicurezza degli interventi farmacologici, considerata l’eterogeneità in termini di disegno dello studio e popolazione, non è stato possibile combinare e analizzare i dati attraverso metanalisi. I risultati degli studi che hanno confrontato pazienti sedati e pazienti non sedati sono stati sintetizzati in modalità narrativa nelle tabelle di evidenza GRADE per i seguenti esiti: controllo dei sintomi, tempo di sopravvivenza, livello di Sedazione/Coscienza, qualità della morte; evento avversi. I risultati degli studi con altri disegni di studio sono stati riportati in maniera narrativa.

Solo per il QC1 è stato elaborato l’Evidence to Decision (EtD), uno strumento decisionale utile per la formulazione di raccomandazioni cliniche. L’EtD 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.

Per i quesiti QC 2-8 i risultati degli studi sono stati riportati in forma narrativa all’interno della LG nella sezione “Sintesi ed interpretazione degli studi” di ciascun quesito. Per questi quesiti non è stato possibile elaborare le tabelle GRADE né l’EtD.

Dalle prove alle raccomandazioni

Nel corso dello sviluppo della LG, il gruppo metodologico ha presentato al Panel, nel corso di 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 per ogni quesito clinico e la bibliografia di riferimento.
- l’Evidence to Decision (EtD) per il QC1, con i risultati della revisione sistematica sull’accettabilità, fattibilità ed equità dell’uso dei farmaci da parte dei pazienti/familiari/caregivers. Per ciascun dominio 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.
- I metodi e risultati della valutazione economica sulle terapie farmacologiche considerate.

Per ciascun quesito, al termine delle riunioni, è stato condiviso il testo delle raccomandazioni redatto in una prima versione dal gruppo di scrittura. 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 per il QC1 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. Per gli altri quesiti clinici, le raccomandazioni e l'indicazione della relativa forza sono state formulate attraverso il consenso informale tra i membri del Panel sulla base della qualità metodologica degli studi, considerando sempre il bilanciamento tra effetti desiderati rispetto agli effetti non desiderati.

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 espresso delle "indicazioni di buona pratica" (**good practice statement**) elaborate dal gruppo di scrittura sulla base di raccomandazioni contenute in linee guida, sulla valutazione dell'impatto positivo sugli esiti clinici identificati come importanti dal Panel e sull'impatto sulla pratica clinica corrente.

Il processo per enunciare “good practice statements” ha richiesto che i membri del Panel rispondessero alle seguenti domande:

1. La raccolta e la sintesi delle prove comporta un dispendio del tempo e dell’energia da parte del panel?
2. Il messaggio è rilevante e davvero necessario nell’attuale pratica clinica?
3. Dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e gli altri possibili effetti, l’implementazione della Indicazione di buona pratica clinica comporterà dei benefici netti?
4. Esiste un rationale chiaro, esplicito e ben documentato che colleghi le prove indirette?
5. L’“indicazione” o *statement* è chiaro e attuabile?

In accordo con quanto suggerito dal GRADE Working Group⁷, 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.⁸

Come leggere le raccomandazioni

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle prove a supporto e dalla forza delle raccomandazioni.

Per “qualità delle prove” si intende:

- con Metodologia GRADE: Certezza delle prove (alta, moderata, bassa, molto bassa)
- senza Metodologia GRADE: Qualità degli studi (buona, sufficiente, scarsa)

In alcuni casi le raccomandazioni includono delle giustificazioni ed eventuali note per la loro implementazione e raccomandazioni per la ricerca.

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. Per il solo QC 6 relativo agli aspetti etici è stato consultato un revisore esterno esperto in bioetica. L’esito della consultazione è riportato in Allegato 9 ed è stato tenuto in considerazione per l’approvazione della presente versione finale della LG.

Aggiornamento, diffusione, implementazione

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.

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

Applicabilità

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 omogenei all'interno delle Reti Locali di Cure Palliative

- Formazione ad hoc nell'ambito della formazione universitaria e della formazione professionale continua.

Conflitti d'interesse

Tutti gli Autori della Linea Guida 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 prove), adattato dal Manuale metodologico per la produzione di Linee Guida di pratica clinica del SNLG. 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 Gruppo di lavoro hanno partecipato a tutte le fasi di elaborazione e costruzione del documento.

La versione estesa delle dichiarazioni dei singoli membri è consultabile sul sito delle Società scientifiche SICP e SIAARTI. ... [link da inserire](#)

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, Deliëns 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.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwngs6pm0f2>

7. 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.
8. 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.

Bozza per consultazione pubblica

Quesito clinico 1. Quali sono i trattamenti farmacologici per la SP e quali le modalità attuative?

INTRODUZIONE

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, sia nel caso la eziopatogenesi sia neoplastica oppure non neoplastica. Tra i malati non neoplastici sono caratterizzati dalla comparsa di sintomi refrattari soprattutto quelli con patologie dell'apparato respiratorio (ad es. le BPCO), di quello cardio-circolatorio (ad es. lo scompenso cardiaco), della funzione epatica (ad es. cirrosi), di quella renale (ad es. Insufficienza renale cronica), dell'omeostasi metabolica (ad es. le complicanze diabetiche multiorgano), quelle infettive o post-infettive (COVID, AIDS, ecc.) e della funzione cognitiva (ad es. le demenze.^{1,7-10} Di particolare impatto e complessità gestionale sono i sintomi refrattari dei malati affetti da patologie neuro-muscolari (quali la sclerosi laterale amiotrofica, la sclerosi multipla, le distrofie muscolari, il morbo di Parkinson).

I sintomi refrattari e le condizioni cliniche per i quali viene più frequentemente posta indicazione di SP con maggior frequenza 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.

SINTESI ED INTERPRETAZIONE 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 sono state identificate due revisioni sistematiche di studi osservazionali (Beller 2015, Dieudonné Rahm 2021) e 40 studi primari osservazionali (si veda Bibliografia nell’EtD in Allegato 7). Novantasei articoli sono stati esclusi.

Complessivamente, gli studi hanno arruolato 9063 pazienti che hanno ricevuto la SP.

La qualità metodologica degli studi e le caratteristiche degli studi inclusi sono riportate in Allegato 3 e 4.

Gli studi sono stati condotti in diversi setting, la maggioranza in ospedale e reparti di cure palliative. Sedici studi hanno considerato pazienti ricoverati in hospice e 6 in domicilio.

Negli studi inclusi 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 43 studi (81%) e in diversi setting, seguito da diazepam, il lorazepam, il clonazepam e il flunitrazepam. Anche nel setting domiciliare, il midazolam risulta essere il farmaco di prima scelta. Molti studi riportano l’associazione tra le Benzodiazepine con i Neurolettici (clorpromazina,

levomepromazina, promazina). Nel setting ospedaliero gli studi riportano l'utilizzo di propofol, il fenobarbital e l'aloiperidolo 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). 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).

Considerata l'eterogeneità degli studi, in termini di popolazione, terapia farmacologica ed esiti, non è stato possibile condurre una sintesi quantitativa dei risultati. I risultati degli studi sono quindi descritti, in maniera narrativa, nelle tabelle GRADE e nell'EtD (Allegato 6 e 7).

Le modalità attuative della SP in termini di setting, figure coinvolte, modalità di avvio della SP, utilizzo di monitoraggio clinico e/o strumentale e altre pratiche assistenziali sono descritte nell'EtD (Allegato 7).

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.

SCHEMA DI UTILIZZO DEI FARMACI SEDAZIONE PALLIATIVA

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 antistamici (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 non devono intendersi come valori assoluti o range tra valore «minimo e massimo» ma come «dosi medie minime e 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	
0,05 mg/Kg			10 minuti SC	
0,5-4 mg SC	5-10 minuti SC	1-4 mg SC/EV	5 minuti EV	
0,05 mg/Kg			10 minuti SC	
MANTENIMENTO				
Infusione Continua ^(d)		Bolo ripetuto ad orari fissi		Bolo Rescue ^(e)
dosi medie ^{(e), (7)}		dosi medie ^{(e), (6)}	intervallo	dosi medie ^(e)
0,15-4 mg/ora SC/EV		1-4 mg SC/EV	4 ore	50-75% dose start ^(f)
				inizio azione ⁽⁶⁾
				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			
0,1-0,2 mg/Kg	20-30 minuti 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⁾
2-5 mg/Kg/ora	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 10-50 mg IM	5-10 minuti EV 10-20 minuti IM	3-8 mg/ora EV	2-5 mg/ora	
MANTENIMENTO				
Infusione Continua ^(d)	Bolo ripetuto ad orari fissi		Bolo Rescue ^(e)	
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 10-50 mg IM	5-10 minuti EV 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 EV	0,5 mg/Kg/ora	
0,25-1 mg/KG EV		10-50 mcg/Kg/min	5-10 mcg/Kg/minuto ogni 20 minuti	
MANTENIMENTO				
Infusione Continua ^(d)	Bolo ripetuto ad orari fissi		Bolo Rescue ^{(c), (19)}	
dosi medie ^(e)	dosi medie ^(e)	intervallo	dosi medie ^(e)	inizio azione
0,5-2 mg/Kg/ora EV	0,5mg/Kg/ora EV	10 minuti	40-50 mg EV	30-120 secondi
15-75 mcg/Kg/minuto	5-10 mcg/Kg/minuto			

(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)	0,2-5 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 ^{(c), (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'aloiperidolo; inoltre, la dose terapeutica equivalente di droperidolo è circa 2 volte quella dell'aloiperidolo

(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), (27, 28)}	inizio azione	dosi medie ^{(e), (27, 28)}	intervallo	dosi medie ^{(e), (29)}	dosi medie di incremento ^(e)
5-20 mg SC/EV 0,05-0,3 mg/Kg	1-3 minuti EV 5-15 minuti SC	5-10 mg SC/EV	3-5 minuti EV 10-15 minuti SC	20-60 mg/24 ore SC/EV 0,05-0,3 mg/Kg/ora	30-50% dose 24 ore
MANTENIMENTO					
Infusione Continua ^(d)		Bolo ripetuto ad orari fissi		Bolo Rescue ^{(e), (27, 28)}	
dosi medie ^{(e), (29)}		dosi medie ^{(e), (27, 28)}	intervallo	dosi medie ^(e)	inizio azione
20-60 mg/24 ore SC/EV 0,05-0,3 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), (31), (32)}	inizio azione	dosi medie ^{(e), (31), (32)}	intervallo	dosi medie ^{(e), (33)}	dosi medie di incremento ^(e)
25-100 mcg SC/EV 0,3-1,5 mcg/Kg	2-5 minuti EV	25-100 mcg SC/EV 0,3-1,5 mcg/Kg	3-5 minuti EV	1-10 mcg/Kg/ora SC/EV	25-100 mcg SC/EV 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), (31), (32)}	intervallo	dosi medie ^(e)	inizio azione
1-10 mcg/Kg/ora SC/EV		25-100 mcg SC/EV 0,3-1,5 mcg/Kg	2 ore	25-100 mcg SC/EV 0,3-1,5 mcg/Kg	2-5 minuti EV

- (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 anasarcatoci)

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/i medico/i, del personale infermieristico e del personale 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 elettro meccanici (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'èquipe assistenziale.

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

RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA

Premessa

Si sottolinea che le Indicazioni di buona pratica clinica 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 (si veda ad es. la Raccomandazione 4). 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)".

Le Raccomandazioni formulate vanno strettamente integrate a quelle riportate per il QC7.

Indicazioni di buona pratica clinica	
<p>1. Si ritiene imprescindibile utilizzare preferenzialmente farmaci dei quali si conoscono in modo approfondito l'efficacia, gli effetti collaterali, la tossicità, le controindicazioni e le possibili associazioni farmacologiche.</p>	<p>Accordo del panel: 100%</p>
<p>2. 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; 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.</p> <p>Nota: Nella SP l'azione sedativa viene ricercata e ottenuta mediante l'utilizzo dei farmaci ad azione primaria sul livello di coscienza (farmaci sedativi). Nella SP gli oppiacei devono essere utilizzati per la primaria azione</p>	<p>Accordo del panel 92%</p>

<p>analgesica, anti-dispnea, anti-tosse e non per il loro secondario effetto sedativo. Gli oppiacei nei pazienti naïve devono essere somministrati a basso dosaggio iniziale.</p>	
<p>3. Si indica l'utilizzo di farmaci (sedativi e analgesici) ai dosaggi adeguati a 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>Accordo del panel: 100%</p>
<p>4. 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, 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. 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.</p>	<p>Accordo del panel: 100%</p>
<p>5. Nella scelta delle modalità di somministrazione dei farmaci, il medico curante deve tener conto delle variabili principali* e dare le relative indicazioni all'équipe assistenziale, tramite registrazione formale nel diario clinico o in altra documentazione sanitaria.</p> <p>*vedi Box 1</p>	<p>Accordo del panel: 100%</p>
<p>6. Il medico curante deve 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.</p> <p>*ad es. le dosi "di salvataggio"/"rescue" – PRN "Pro Re Nata- c.d. "al bisogno"</p>	<p>Accordo del panel: 100%</p>
<p>7. 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 (ad esempio tramite contatto telefonico o device audio-video) con successiva validazione sottoscritta dal medico delle</p>	<p>Accordo del panel: 100%</p>

indicazioni farmacologiche in cartella clinica o altra documentazione sanitaria.	
--	--

Raccomandazione 1.1

Testo della raccomandazione: Si raccomanda di scegliere il farmaco ad azione sedativa più indicato per lo specifico setting di impiego, tenendo presente la normativa vigente e le buone prassi. Ove possibile, utilizzare il midazolam quale farmaco di prima scelta.

Forza della raccomandazione: Forte a favore	Certezza delle prove: molto bassa
--	--

Raccomandazione 1.2

Testo della raccomandazione: Si raccomanda di proseguire il trattamento con farmaci neurolettici in associazione ai sedativi quando siano utilizzati per il controllo dei sintomi dovuti a delirium o sindromi analoghe.

Forza della raccomandazione: Forte a favore	Qualità degli studi: sufficiente
--	---

Raccomandazione 1.3

Testo della raccomandazione: Si raccomanda di sostituire il farmaco sedativo di prima scelta o di 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 è consigliata, ove possibile, una consulenza palliativistica.

Forza della raccomandazione: Forte a favore	Qualità degli studi: sufficiente
--	---

Raccomandazione 1.4

Testo della raccomandazione: Si raccomanda di utilizzare per ciascun farmaco un dosaggio iniziale seguendo le indicazioni dei valori medi 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

Forza della raccomandazione: Forte a favore

Qualità degli studi: sufficiente

Raccomandazione 1.5

Testo della raccomandazione: Si raccomanda di scegliere la via di somministrazione del farmaco o dell'associazione di farmaci ad azione sedativa 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

Forza della raccomandazione: Forte a favore

Qualità degli studi: sufficiente

Raccomandazione 1.6

Testo della raccomandazione: Si raccomanda al medico curante e/o all'équipe, nel caso di prescrizione contemporanea di 2 o più farmaci per la SP, di 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

Forza della raccomandazione: Forte a favore

Qualità degli studi: sufficiente

Giustificazione alle raccomandazioni 1.1.-1.6

Le evidenze identificate, pur di qualità eterogenea, sono tutte concordi tra di loro sulla scelta e gestione della terapia farmacologica per la SP. Il Panel, con consenso all'unanimità, ritiene che, anche sulla base degli altri elementi di valutazione considerati nell'EtD (accettabilità, fattibilità, equità e uso delle risorse), il rapporto rischi/benefici sia nettamente a favore dell'intervento di sedazione. In questo modo il Panel ritiene fondamentale formulare una raccomandazione forte affinché tutti i professionisti seguano il comportamento clinico indicato, per continuare a garantire una buona qualità di vita residua e di morte del malato.

Raccomandazione 1.7

Testo della raccomandazione: Si raccomanda 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.

Nota alla raccomandazione: alla valutazione iniziale, pre-sedativa, dovrebbe seguire un monitoraggio nel tempo, variabile in relazione al setting (ma comunque garantito nelle 24 ore), alla situazione clinica del malato e al livello di SP desiderato. La seconda rilevazione dovrebbe essere registrata al termine della fase d'induzione, per confermare l'avvenuto controllo della sofferenza ed il raggiungimento del livello di sedazione adeguato a ottenerlo. La frequenza delle rilevazioni durante la fase di mantenimento deve essere definita dal medico curante e dipende, oltre che dal setting terapeutico, anche dalla stabilità o meno del livello di sedazione e dalla valutazione clinica del raggiungimento o meno del controllo della sofferenza

Forza della raccomandazione: Condizionata

Qualità degli studi: buona

Giustificazione: Le evidenze reperite in letteratura sono concordi nell'indicare come opportuno il monitoraggio dei livelli di controllo della sofferenza e di profondità della sedazione al fine di realizzare la migliore protezione del malato da livelli inadeguati di sedazione e analgesia. Non vi sono invece evidenze concordi sull'affidabilità delle scale di osservazione né sull'efficacia dei monitoraggi strumentali nel realizzare tali obiettivi clinici.

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.

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

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: <http://www.cspcp.ca/wp-content/uploads/2017/11/RefractorySymptomsandPalliativeSedationTherapy-Fraser-Health.pdf>.
12. Sykes N, Thorns A. The use of opioids and sedatives at the end of life. *Lancet Oncology* 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. *Supportive care in 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. *Supportive care in 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

Bozza per consultazione pubblica

LINEA GUIDA SICP SIAARTI

ALLEGATI

Allegato 1. PICO e strategie di ricerca

Quesito clinico n.1	Quali sono i farmaci da usare nella SP e le modalità attuative e gli esiti attesi della SP?
Popolazione	Malati adulti in fase terminale di malattia oncologica e non oncologica
Intervento	<ul style="list-style-type: none">• 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. <p>Saranno considerate anche combinazioni farmacologiche in qualsiasi dosaggio e titolazione e con qualsiasi modalità di somministrazione</p>
Confronto	standard care, nessuna sedazione
Esiti	<p>Esiti di efficacia e sicurezza:</p> <ul style="list-style-type: none">• Controllo della sofferenza del malato, qualità di morte, raggiungimento degli obiettivi condivisi con il malato, livello della coscienza, assenza di percezione cosciente, vissuti positivi (benessere) dei familiari e dei sanitari;• Eventi avversi: risveglio, tachifilassi, vomito, agitazione paradossa, discinesie, depressione respiratoria, depressione cardio-circolatoria, abbreviamento della sopravvivenza, accelerazione della morte <p>Altri esiti</p> <ul style="list-style-type: none">• Chi decide di avviare la SP• La prescrizione anticipata e la somministrazione condizionata (“al bisogno”)• Chi somministra i farmaci• Monitoraggio clinico: controllo della sofferenza e della profondità della sedazione• Sospensione del monitoraggio dei parametri vitali, eventi avversi• Cure assistenziali: cura del cavo orale, cure oculari, igiene, cura dei siti infusivi, cure delle stomie, prevenzione e cura delle lesioni da decubito, prevenzione della ritenzione urinaria, prevenzione e trattamento del rantolo
Setting	Qualsiasi tipo di setting
Banche dati bibliografiche	Medline, Embase, Cochrane Library, siti web di organizzazioni internazionali
Limiti temporali	Nessun limite temporale. Ultimo aggiornamento: febbraio 2022
Tipo di studio	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati e/o studi osservazionali che riportano esiti quantitativi. In caso di revisioni non disponibili verranno ricercati singoli studi randomizzati e non randomizzati

Quesito clinico n.2	Quali sono le indicazioni per la SP?
Popolazione	Malati adulti in fase avanzata o terminale di malattia oncologica e non oncologica
Intervento	Sedazione palliativa
Temi	<p>Segni e Sintomi Refrattari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dispnea • Delirium-agitazione psicomotoria • Emorragia • Nausea-vomito, occlusione intestinale, singhiozzo, diarrea incoercibile, ascite • Dolore • Stato di male epilettico • Prurito • Sintomi e segni cardio-circolatori nella terminalità estrema: tachicardia grave, ipotensione grave e stato di shock • Sindrome mediastinica • Sofferenza psico-esistenziale
Setting	Qualsiasi tipo di setting
Banche dati bibliografiche	Medline, Embase, Cochrane Library, siti web di organizzazioni internazionali
Limiti temporali	Dal 2005 a gennaio 2021, con aggiornamento a febbraio 2022
Tipo di studio	Revisioni sistematiche di studi osservazionali, singoli studi osservazionali. In caso di revisioni o studi non disponibili verranno cercate Linee guida e documenti di consenso

Quesito clinico n.3	Quali sono le indicazioni cliniche alla SP in caso di sproporzionalità del trattamento o rifiuto o revoca di consenso del malato alla attuazione del trattamento sostegno delle funzioni vitali?
Popolazione	Malati adulti in fase terminale nei quali viene attuata una limitazione (non inizio “withholding” o sospensione “withdrawing”) dei trattamenti di sostegno vitale
Intervento	Sedazione palliativa
Temi	<ul style="list-style-type: none"> • Inutilità, sproporzionalità del trattamento • Sospensione dei mezzi di supporto vitale
Esiti	eventi avversi (segni/sintomi di sofferenza, vissuto dei familiari e dell’equipe curante)
Qualità delle prove	Le LG saranno valutate con la checklist AGREE-II
Setting	Qualsiasi tipo di setting
Banche dati bibliografiche	Medline, Embase, Cochrane Library, siti web di organizzazioni internazionali

Limiti temporali	Dal 2005 a gennaio 2021, con aggiornamento a febbraio 2022
Tipo di studio	Linee guida, documenti di consenso, revisioni sistematiche di studi osservazionali, singoli studi osservazionali

Quesito clinico n.4	Aspetti particolari della SP
Popolazione	Malati adulti in fase avanzata o terminale di malattia oncologica e non oncologica
Intervento	Sedazione palliativa
Temi	Rimodulazione terapeutica dei farmaci, nutrizione e idratazione artificiale, ossigenoterapia, ventilazione artificiale invasiva e non invasiva, dialisi e dell'assistenza <ul style="list-style-type: none"> • Documentazione dell'attuazione della procedura terapeutica sedativa • Documentazione della comunicazione avvenuta
Banche dati bibliografiche	Medline, Embase, Cochrane Library, siti web di organizzazioni internazionali
Limiti temporali	Dal 2005 a gennaio 2021, con aggiornamento a febbraio 2022
Tipo di studio	Linee guida, documenti di consenso, revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati e studi osservazionali

Quesito clinico n.5	Aspetti comunicativi e relazionali
Popolazione	Malati adulti in fase avanzata o terminale di malattia oncologica e non oncologica
Intervento	Sedazione palliativa
Temi	<ul style="list-style-type: none"> • Anticipazione/tempestività nella comunicazione della possibilità di dover ricorrere alla SP • Contenuti della comunicazione • Quali figure: malato, caregiver, familiari, fiduciario amministratore di sostegno, Medico di Medicina Generale, équipe di cura • Esplorazione di fraintendimenti, timori, ambiguità, opposizioni, vissuti • Supporto emotivo al caregiver, ai familiari / amici e all'èquipe
Setting	Qualsiasi tipo di setting
Banche dati bibliografiche	Medline, Embase, Cochrane Library, siti web di organizzazioni internazionali
Limiti temporali	Dal 2005 a gennaio 2021, con aggiornamento a febbraio 2022
Tipo di studio	Linee guida, documenti di consenso, revisioni sistematiche di studi osservazionali, singoli studi osservazionali

Quesito clinico n.6	Aspetti etici
Popolazione	Malati adulti in fase avanzata o terminale di malattia oncologica e non oncologica

Intervento	Sedazione palliativa
Temi	<ul style="list-style-type: none"> • Eticità della SP rispetto ai principi etici • Valutazione della capacità mentale • Differenza fra SP e eutanasia o suicidio medicalmente assistito • Non accelerazione della morte • Valutazione dell'intenzione • Utilità del principio del doppio effetto • Rispetto della proporzionalità dei trattamenti • Aspetti medico legali: errori
Setting	Qualsiasi tipo di setting
Banche dati bibliografiche	Medline, Embase, Cochrane Library, siti web di organizzazioni internazionali
Limiti temporali	Dal 2005 a gennaio 2021, con aggiornamento a febbraio 2022
Tipo di studio	Linee guida, documenti di consenso, revisioni sistematiche di studi osservazionali, singoli studi osservazionali

Quesito clinico n.7	Processo decisionale
Popolazione	Malati adulti in fase avanzata o terminale di malattia oncologica e non oncologica
Intervento	Sedazione palliativa
Temi	<ul style="list-style-type: none"> • Chi decide (malato, fiduciario, Amministratore di sostegno, tutore, curatore) • Come si prende la decisione: consenso informato • Pianificazione Condivisa delle Cure, DAT, giudizio sostitutivo, miglior interesse del malato • Consulenza specialistica palliativa • Condivisione della decisione e gestione di un eventuale un conflitto di opinioni • Come documentare la decisione
Setting	Qualsiasi tipo di setting
Banche dati bibliografiche	Medline, Embase, Cochrane Library, siti web di organizzazioni internazionali
Limiti temporali	Dal 2005 a gennaio 2021, con aggiornamento a febbraio 2022
Tipo di studio	Linee guida, documenti di consenso, revisioni sistematiche di studi osservazionali, singoli studi osservazionali

Quesito clinico n.8	Sedazione palliativa in situazioni di emergenza, maxi-emergenza e catastrofe
Popolazione	Malati adulti in fase terminale per quadro clinico acuto giudicato irreversibile e tale da configurare una condizione di morte imminente ossia malati non candidabili ad approccio intensivo o sub-intensivo, malati che non rispondono ad approccio intensivo massimale, malati per i quali non sono disponibili risorse per attuare un approccio intensivo o sub-intensivo.

Intervento	Sedazione Palliativa (SP)
Temi	SP in situazione di emergenza-urgenza/crisi umanitaria in contesto ospedaliero ed extra-ospedaliero.
Banche dati bibliografiche	Medline, Embase, Cochrane Library, siti web di organizzazioni internazionali
Limiti temporali	Da gennaio 2020 a giugno 2021, aggiornamento a febbraio 2022
Tipo di studio	Linee guida, documenti di consenso, revisioni sistematiche di studi osservazionali, singoli studi osservazionali

Bozza per consultazione pubblica

Strategia di ricerca QC1

Banca dati: Cochrane Library

Data della ricerca: 02/2022

ID	Search Hits
#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" 14
#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: 02/2022

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: 02/2022

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 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/
31	dose titration.tw.
32	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31
33	Terminally III/
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	(palliati* 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

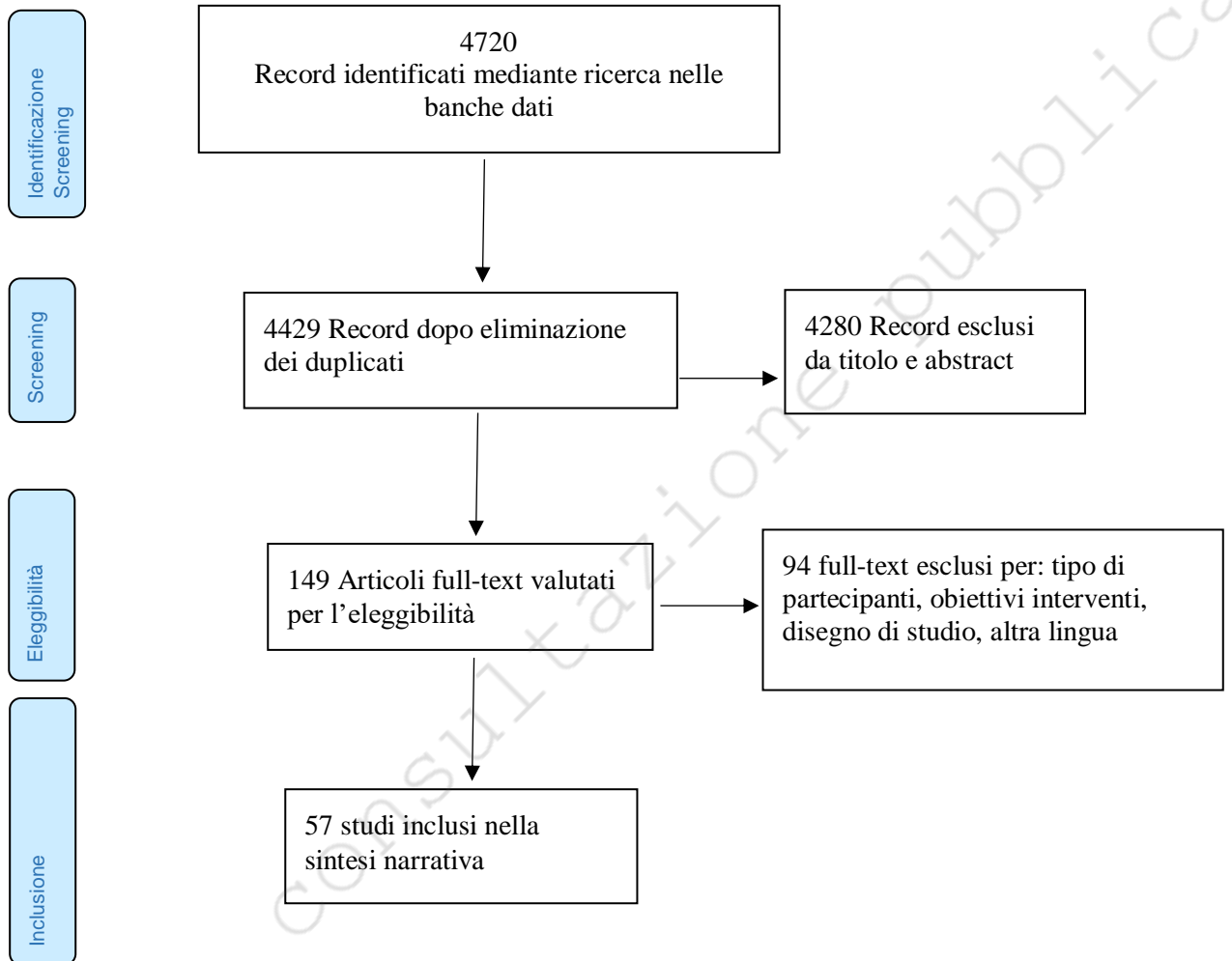
Data della ricerca: 02/2022

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+")

Bozza per consultazione pubblica

Allegato 2. Processo di selezione degli studi QC1



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	-	-	-	+	+	+	?	?
Maeda2016	-	-	-	+	+	+	-	?
Maltoni 2009	-	-	-	+	+	+	-	?
Maltoni 2012b	-	-	-	+	+	+	?	?
Muller-Busch 2003	-	-	-	-	+	+	-	?
Prado 2018	-	-	-	+	+	+	-	?
Radha Krishna 2012	-	-	-	+	+	+	?	?
Rietjens 2008	-	-	-	+	+	+	-	?
Schur 2016	-	-	-	+	+	+	-	?
Stone 1997	-	-	-	+	+	+	?	?
Sykes 2003	-	-	-	+	+	+	?	?
Tin 2019	-	-	-	+	+	+	+	?
Vitetta 2005	-	-	-	+	+	+	?	?

Valutazione della qualità negli studi senza gruppo di confronto (NewCastle-Ottawa Scale modificata)

Studio	Totale NOS Scala (max 9)
Cross sectional	
1. Abdul-Razzak 2019	4
2. Azoulay 2015	5
3. Benitez-rosario	5
4. Cameron 2004	5
5. Caraceni 2018	6
6. Diez-Manglano 2019	7
7. Epker 2015	5
8. Fainsinger 2000 a	4
9. Fainsinger 2000 b	4
10. Fredheim 2020	5
11. Godbout 2016	5
12. Goncalves 2003	5
13. Hamatani 2019	6
14. Kim 2019	6
15. Lum 2011	5
16. Lundstrom 2005	4
17. Masman 2015	5
18. Masman 2016	5
19. Mercadante 2016	7
20. Mercadante 2013	7
21. Mercadante 2012	7
22. McKinnon 2014	4
23. Monreal-Carrillo 2017	5
24. Morita 2001	6
25. Morita 2005a e b	7
26. Parra-Palacio 2018	6
27. Porzio 2010	5
28. Rosengarten 2009	4
29. Setla 2019	6
30. Stirling 1999	5
31. Won 2019	5
Coorte	
Park 2020	9
Caso controllo	
Kolb 2018	6

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

Allegato 4. Sintesi delle caratteristiche degli studi

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 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. Setting domicilio	Titolazione della dose per un efficace controllo dei sintomi
Bulli 2007 (tutti i periodi) Italia Studio prospettico di casi consecutivi	4 hospice e team di assistenza a domicilio	N pazienti sedati=136 Numero di pazienti non sedati=939	NR	All'inizio della sedazione il 25% dei pazienti ha ricevuto un trattamento con i soli oppiacei (morfina, fentanil, metadone per via endovenosa). 94% dei pazienti: combinazione di benzodiazepine (midazolam, diazepam), oppiacei, neurolettici	Continua profonda
Caraceni 2012 Italia Studio retrospettivo di casi consecutivi	Ospedale	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 PS erano il midazolam (46%), l'aloiperidolo (35%), la clorpromazina (32%) e gli oppiacei. Una combinazione di farmaci è stata utilizzata nel 38% dei casi. Somministrazione: via endovenosa (98%) o	NR

				per infusione sottocutanea continua (2%) per le diverse combinazioni di farmaci.	
Chiu 2001 Taiwan Studio prospettico di casi consecutivi	Hospice e unità di cure palliative	N° Pazienti sedati= 70 N° Pazienti non sedati=206	Delirio (57%) Dispnea (23%) Dolore (10%) Insonnia (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. Setting: Ospedale, Unità di cure palliative in centro oncologico.	Intermittente (63%) continua (37%)
Fainsinger 1998 Sudafrica Studio retrospettivo di casi consecutivi	Hospice	N° Pazienti sedati= 23 N° Pazienti non sedati=53	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.	Continua (61%) intermittente (30%)
Gu 2015 Cina Studio retrospettivo	Ospedale	N° Pazienti sedati=82 51% femmine, età media 62 anni N° Pazienti non sedati=162	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=48) 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	Passaggio dalla sedazione intermittente alla sedazione continua

				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 SP continua fino a quando non è sopraggiunto il decesso.	
Kohara 2005 Giappone Studio retrospettivo di casi consecutivi	Unità di cure palliative	N° Pazienti sedati =63 N° Pazienti non sedati=61	Dispnea (63%), Malessere / irrequietezza (40%)	Midazolam (98%), aloperidolo (84%)	Il 50,3% (n. 63) di n. 124 pazienti ricoverati nel reparto di cure palliative, sono stati trattati con SP. 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. Nel 69% dei pz sono stati inizialmente sottoposti a sedazione continua. Il 30% dei pazienti ha ricevuto inizialmente una sedazione intermittente e l'80% di questi è poi passato a quella continua.

					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%.
Kolb 2018 Studio caso-controllo retrospettivo	Setting: Hospice/ospedali	N° pazienti sedati=200 Età media 72 anni 53% femmine Diagnosi: cancro (95,5%)	NR	Farmaco di prima linea: midazolam utilizzato nell'81,5% dei casi. Dosaggio medio 20,86 mg/die Nel 99,5% dei casi in associazione con morfina ad un dosaggio pari a 166,9 mg/die	NR
Maeda 2016b Giappone Studio di coorte prospettico	Ospedale, unità di cure palliative, domicilio	N° Pazienti sedati =269 N° Pazienti non sedati =1558	NR	IL 15% (n. 269) di 1827 pazienti erano in sedazione continua profonda (SCP). Il sedativo più frequentemente utilizzato era il midazolam (dose iniziale di 0,2–1 mg / h e dose di mantenimento di 5–120 mg /die; norma 20–40 mg / die) e in alternativa il fenobarbital (4-30 mg / h per via sottocutanea in infusione continua) e il propofol (dosaggio non riportato)	Continua profonda

<p>Maltoni 2009 Italia</p> <p>Studio prospettico di casi appaiati</p>	<p>4 hospice</p>	<p>2 coorti: coorte A= Pz sedati =267 coorte B=pz non sedati =251</p>	<p>Sintomi incontrollati (53%), fase terminale della vita (41%)</p>	<p>Il 51.5% (n. 267) dei 518 pazienti arruolati, riceveva la SP. I farmaci principalmente utilizzati erano i neurolettici, somministrati all'84,2% dei pazienti, le benzodiazepine al 54,3% e gli oppiacei al 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'aloiperidolo 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. Setting: hospice</p>	<p>Continua (44%), intermittente (56%), profonda (38%), leggera (62%)</p>
<p>Maltoni 2012b Italia</p> <p>Studio prospettico di casi consecutivi</p>	<p>2 unità di cure palliative</p>	<p>N=327 N° Pazienti sedati =72 N° Pazienti non sedati =255</p>	<p>Delirio (61%), Sofferenza esistenziale (38%)</p>	<p>Il 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'oppiaceo più utilizzato (87,5%), mentre l'aloiperidolo era il neurolettico di scelta (37,5%). La maggior parte dei pazienti (94,4%) ha ricevuto una SP continua.</p>	<p>Continua (92%), intermittente (6%)</p>

<p>Muller-Busch 2003 Germania</p> <p>Studio retrospettivo di casi consecutivi</p>	<p>Unità di cure palliative</p>	<p>N° Pazienti sedati= 80 N° pazienti non sedati=468</p>	<p>Ansia, distress psicologico (40%) Delirio (13,8%) Dolore (38%) Dispnea (23%)</p>	<p>midazolam: Incremento di 0,5 mg – 8 mg/h iv fino al controllo dei sintomi, quindi riduzione e sedazione intermittente</p>	<p>Titolazione per il controllo dei sintomi, poi intermittente se possibile per controllare i sintomi</p>
<p>Park 2020 Corea</p> <p>Studio di coorte retrospettivo</p>	<p>Unità di cure palliative</p>	<p>n=974</p> <p>Numero di pazienti sedati (gruppo CDS =311 Età media: 66.7 ± 13.1 anni. Genere: 65.3% maschi. Diagnosi: cancro</p> <p>Numero di pazienti non sedati ma con alta probabilità di ricevere la sedazione= 311 (weighted non- CDS group)</p> <p>Numero di pazienti non sedati ma con bassa probabilità di ricevere la sedazione= 311 (unweighted non- CDS group)</p>	<p>Dispnea (10.6%) Delirio (58,2%) Dolore intrattabile (28,9%)</p>	<p>Sedazione continua con diazepam a 10 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).</p>	<p>continua</p> <p><i>Durata media della sedazione: 1,86 giorni</i></p>

Prado 2018 Brasile Studio Retrospektivo	Ospedale	N° pazienti sedati=203 Età media=67.8 anni 55,7% maschi N° pazienti non sedati=171 Età media=76.4 anni 50,9% femmine	Dispnea (55.1%) Delirio (19.7%)	Farmaco di prima linea: midazolam (52,7%), combinato con neurolettici (39,4%). I neurolettici utilizzati in 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 midazolam: 1.5 mg/ora (0.9–3.0). Dose finale di clorpromazine: 2 mg/ora (1–4). Oppioidi (morfina): 98% dei pz hanno ricevuto almeno una dose. Dose mediana nelle ultime 24 ore: 48 (24–105) mg in dosi analgesiche equivalenti.	Continua
--	----------	---	------------------------------------	---	----------

Radha Krishna 2012 Studio retrospektivo di casi consecutivi	Reparto di oncologia in ospedali di assistenza terziaria	N° pazienti sedati =68 N° pazienti non sedati=170	Ansia (24%), dispnea (21%)	48 ore prima del decesso: midazolam: 7,1 mg/24 ore (IC95%;5.3-8.8); mediana: 5 mg; range 1-15 24 ore prima del decesso: midazolam: 7,7 mg/24 ore (IC95% 5.8-9.6); mediana: 5 mg; range 1-24 A 24 ore prima del decesso, 4 pz hanno avuto un incremento della dose >50% rispetto al giorno precedente. Combinazione di midazolam con oppiacei 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	N° pazienti sedati =68 N° pazienti non sedati=89	Irrequietezza terminale (62%) Dispnea (47%)	Alla maggior parte dei pazienti è stata somministrata midazolam (75%) in dosi sufficienti per ottenere sedazione.	NR
Schur 2016 Austria Studio Retrospettivo	Unità di cure palliative	N° Pazienti sedati =502 (21%) malattie oncologiche: 92%, altre malattie: 8%. N° pazienti non sedati =1912	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: oppiacei (92%), antibiotici (17%), terapia profilattica per trombosi venosa profonda (24%)	71% sedazione continua, 29% sedazione intermittente

Stone 1997 Regno Unito Studio retrospettivo di casi consecutivi	Ospedale e hospice	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	N° pazienti sedati=80 (34%); N° pazienti non sedati=157	NR	Ultimi 7 giorni Dose media di midazolam 54,5 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 Retrospettivo	Ospedale	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 5-45 Oltre al midazolam è stata somministrata una combinazione di farmaci Morfina: 30 mg/24 ore, range 5-405 Fentanyl: 0,3 mg/24 ore, range 0,2- 1,4 Ioscina butilbromide: 120 mg/24 ore Aloperidolo (SC): 4 mg/24 ore Somministrazione: endovenosa (95%) sottocutanea (1.5%)	Continua
Vitetta 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 (\pm 0,5 SD) mg/die; dose media finale 6,1 (\pm 0,9 SD) mg/die In 19 pazienti trattati con clonazepam: dose media iniziale 1,3 (\pm 0,3 SD) mg/die; dose finale 1,9 (\pm 0,4 SD) mg/die . Alla maggior parte dei	Titolazione per controllo dei sintomi, poi intermittente

pazienti è stata somministrata morfina (n=9) con (n=15) o senza midazolam (n=17) ad una dose finale di 29,8 ($\pm 4,2$ DS) dosi equivalenti.

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	N=14.360 Numero pazienti sedati =602 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. Nel 48% dei pazienti è stata somministrata almeno una dose aggiuntiva di midazolam, con una dose totale media di 11,4 mg.	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	Dosaggi titolati in base alla risposta del paziente: midazolam 0→20 mg/giorno; aloperidolo 0→2 mg/giorno; morfina 0→100 mg/giorno Somministrazione: via 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	Insufficienza respiratoria con dispnea + delirium agitato+ rantoli: 67.4% Insufficienza respiratoria: 17.88%	Farmaco di prima linea: midazolam (95%), Dose mediana di mantenimento pari a 2.2 mg/hour (range 1- 4.2 mg/h) Somministrazione: via	NR <i>Durata media della sedazione: durata mediana della SP: 2 giorni</i>

		Diagnosi principale: Cancro.	Delirio agitato: 12.1% Sanguinamento: 2.4%	endovenosa o sottocutanea Nel 5% dei pz combinazione di midazolam+ fenotiazina in caso di una risposta insufficiente midazolam	
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	NS

				<p>esclusivamente in un setting domiciliare (9% in domicilio vs. 1% in hospice; P < 0.001). La morfina è stata utilizzata nel 20.9% dei casi senza differenze significative tra i due setting Mai utilizzata come farmaco unico.</p>	
<p>Díez-Manglano 2019 Spagna e Argentina Studio retrospettivo multicentrico</p>	<p>Ospedale</p>	<p>N=1447 Numero pazienti sedati=701</p>	<p>Dispnea: 74,2% Dolore: 30,7% Sofferenza psicologica: 24% Delirio: 23%</p>	<p>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 butilscopolamina (38,1%) e l'aloiperidolo (22,5%). Occasionalmente venivano somministrati: metoclopramide, l'ondansetron, la butilscopolamina, 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</p>	<p>NS <i>Durata media della sedazione: 2 giorni mediana (range: 1-3)</i></p>
<p>Epker 2015 Olanda Studio prospettico</p>	<p>Unità di Terapia Intensiva</p>	<p>N=241 Numero pazienti sedati=217</p>	<p>Sospensione della ventilazione meccanica (VM) e della terapia vasoattiva (TV)</p>	<p><i>Oppiacei</i> Dosaggio medio a T0=11.7 ± 8.38 equivalenti in morfina in mg/ora (77% dei pz) Dosaggio massimo medio =14.04 ± 8.34 equivalenti in morfina in mg/ora (88% dei pz)</p>	<p>SP e sospensione della ventilazione meccanica e terapia vasoattiva <i>Durata media della sedazione: 20 minuti (mediana)</i></p>

				<p><i>Midazolam</i> Dosaggio medio a T0 =12.2±7.5 mg/ora (46% dei pz) Dosaggio medio massimo= di 13.8 ±9.8 mg/ora (54% dei pz);</p> <p><i>Propofol</i> -Il dosaggio medio a T0=186.8±96.91 mg/ora (32% dei pz) Dosaggio medio massimo =213.7 ±113.2 mg/ora (34% dei pz).</p> <p>Somministrazione per via endovenosa.</p>	
<p>Fainsinger 2000 a Israele, Sud Africa, Spagna</p> <p>Studio prospettico</p>	Hospice	<p>N=387 Numero pazienti sedati=97 Diagnosi: cancro</p>	Delirio, dispnea, dolore, nausea e vomito, altro (emorragia, distress esistenziale).	<p>Farmaco di prima linea: midazolam con una dose media di 19,5 (mg/giorno). Altri farmaci utilizzati: clorpromazina, diazepam, aloperidolo, lorazepam, metotrimeprazina, morfina, oxazepam, fenobarbital.</p>	<p>NS</p> <p><i>Durata media della sedazione: 2,45 giorni</i></p>
<p>Fainsinger 2000 b Canada</p> <p>Studio trasversale</p>	Hospice/Ospedale/ Unità di cure terziarie	<p>N=150 Numero pazienti sedati=10</p> <p>Diagnosi: cancro</p>	Delirio, dispnea	<p><i>Ospedale</i> Al 4° giorno midazolam 4 - 6 mg/hour sc lorazepam 2-3 mg/day sc</p> <p><i>Unità di cure palliative</i> midazolam 1 mg/hour sc</p> <p><i>Hospice</i> metotrimeprazina 18.75 mg/day sc</p>	NS
<p>Fredheim 2020</p> <p>Studio trasversale</p>	Unità di cure palliative	<p>N=14 Numero di pazienti sedati=14</p>	Delirio, dispnea, dolore	<p>Farmaco di prima linea: propofol per azione rapida e per fallimento con benzodiazepine. Somministrazione con bolo</p>	NS

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

				butilscolamina 0.4 mg, midazolam 5 mg, morfina 10 mg, somministrata per via sottocutanea. Se non è efficace, ripetere il protocollo dopo 15 minuti.	
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'aloperidolo 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: 20,5 ore (range 5 minuti- 72,5 ore).</i>
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: Mediana Dexmedetomidina: 4 giorni (IQR 2-11); Midazolam: 4 giorni (IQR 2-9)</i>
Kim 2019 Corea del Sud	Ospedale	N=8309 Numero di pazienti	Delirio Dolore intrattabile, dispnea	Lorazepam utilizzato nel 34.8% dei casi, seguito dal midazolam utilizzato nel 28.9% dei casi e	NR

Studio retrospettivo		sedati=1334 Diagnosi: pazienti con cancro in fase terminale		diazepam 18.6% dei casi. Dosaggi non riportati.	
Lum 2011 Nuova Zelanda Studio retrospettivo	Ospedale	N=114 Numero di pazienti sedati= 57 Età media: 68 anni Genere: Maschi 49% Diagnosi Primaria: Cancro, HIV, Insufficienza renale, Malattie cerebrovascolari	Dispnea intrattabile, ansia (± nausea), irrequietezza, agitazione, delirio o angoscia profonda e intrattabile; ipertonia dolorosa; irritazione / convulsioni	Midazolam: <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	NR
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	NR

				<p>(20–90) mg aloperidolo (50%): 2 (range 0.5–5) mg butilscolamina (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 transdermico (31%). Morfina, midazolam e aloperidolo sono state somministrate per via sottocutanea</p>	
<p>Masman 2016 Olanda Studio retrospettivo</p>	<p>Unità di cure palliative</p>	<p>N=58 Numero di pazienti trattati=13 (57%) sedazione continua. Diagnosi: cancro</p>	<p>NS</p>	<p>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.</p>	<p>NR</p>
<p>McKinnon 2014 Canada Studio retrospettivo</p>	<p>Unità di cure palliative</p>	<p>N=456 Numero di pazienti trattati=93 (20,4%)</p>	<p>Delirio, dolore, dispnea</p>	<p>Dose iniziale con midazolam 21,4 mg/die nel 43% dei casi; 13% dei pazienti trattati con metotrimeprazina alla dose media giornaliera pari a 89.6 ± 59.6 mg;</p>	<p>NR</p>

				3% dei pazienti trattati con fenobarbital	
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 Dispnea Delirio/dispnea	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 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).	NR <i>Durata media della sedazione: 86 ore</i>
Mercadante 2013 Italia Studio retrospettivo	Hospice	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 butilscolamina (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: clorpromazina: 5–62 mg/die o prometazina 4–14 mg/die	NR
Monreal-Carrillo 2017 Messico	Unità di cure palliative	20 pazienti Numero di pazienti sedati=20	Delirio Dolore Dispnea	Combinazione di propofol e midazolam. La velocità di infusione	SP continua <i>Durata media della</i>

Studio longitudinale prospettico		Età mediana: 41 anni (29-71); Genere: 40% maschi. Diagnosi: cancro		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).	<i>sedazione</i> : Tempo mediano: 24,5 ore (IQR 6-46)
Morita 2001 Giappone Studio retrospettivo	Hospice	N=209 Numero di pazienti sedati=172 Diagnosi: cancro	NR	Gli oppiacei sono stati prescritti nell' 82% dei pazienti, con una 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 <i>Il dosaggio delle benzodiazepine è stato calcolato come equivalente di midazolam parenterale (PME) (mg/48 hrs).</i>	NR

<p>Morita 2005 A e B</p> <p>Giappone</p> <p>Studio prospettico, multicentrico</p>	<p>Unità di cure palliative</p>	<p>N=102</p> <p>Numero di pazienti sedati=102</p> <p>Età media: 63 anni</p> <p>Genere: 61% maschi</p> <p>Diagnosi: cancro</p>	<p>Affaticamento</p> <p>Dispnea, Delirium, Secrezione bronchiale</p> <p>Dolore, Nausea</p> <p>Convulsione/mioclonia, Sofferenza psico-esistenziale (senso di inutilità, paure per future sofferenze, desiderio di sapere il momento della morte, pesare sugli altri, dipendenza e ansia di morire, fatiche familiari)</p>	<p><i>Dosi medie iniziali (mg/ora):</i></p> <p>midazolam: 2,4 mg/ora e fenobarbital: 34 mg/ora</p> <p>altro: aloperidolo: 1,1; ketamina: 11; scopolamina idrobromuro: 0,13; flunitrazepam: 0,63; clorpromazina: 8,5; levomepromazina: 1,0.</p> <p><i>dose massima mg/giorno (mg/ora)</i></p> <p>midazolam 51 ± 56 e fenobarbital 742 ± 584</p> <p>altro: aloperidolo 8,5 ± 7,4 ; ketamina 246 ± 219; scopolamina idrobromuro 0,98 ± 0,94 ; flunitrazepam 12 ± 12 ; clorpromazina 62 ± 26); levomepromazina 25 ± 7,1</p> <p><i>somministrazione: infusione sottocutanea continua e infusione endovenosa continua.</i></p>	<p>Continua profonda</p>
<p>Parra-Palacio 2018</p> <p>Colombia</p> <p>Studio prospettico</p>	<p>Ospedale</p>	<p>n=66</p> <p>Numero di pazienti sedati=66</p> <p>66</p> <p>Età media: 61,1 anni.</p> <p>Genere: 30,3% maschi.</p> <p>Diagnosi: cancro</p>	<p>Dispnea</p> <p>Delirium</p> <p>Dolore</p>	<p><i>Sedazione intermittente con midazolam:</i> utilizzo programmato ad un intervallo di 4-8 ore;</p> <p><i>Sedazione continua con midazolam:</i> in infusione continua.</p> <p><i>La dose media iniziale di midazolam era di 48,4 mg/giorno;</i></p> <p><i>La dose media finale era di 100,4 mg/giorno con</i></p>	<p>Intermittente e continua</p> <p><i>Durata media della sedazione: NR</i></p>

				<p>somministrazione per via sia sottocutanea che endovenosa. 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 l'idromorfone (nel 17,6% dei pazienti). Non sono stati utilizzati altri oppiacei.</p>	
<p>Porzio 2010 Italia Studio retrospettivo</p>	<p>Domicilio</p>	<p>N=44 Numero di pazienti sedati=16 Età media: 69,9 anni. Genere: 62,5% maschi Diagnosi: cancro</p>	<p>Delirio Dispnea</p>	<p><i>All'induzione:</i> midazolam 0.07 mg/kg intravenoso. <i>Al mantenimento (4 step):</i> 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 35 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</p>	<p>Continua profonda <i>Durata media della sedazione:</i> 3.6 giorni (mediana), range 2-7 giorni.</p>

				morfina per via endovenosa o sottocutanea in dosi analgesiche equivalenti.	
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 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).	Continua <i>Durata media della sedazione: 3 giorni (mediana); range 4h - 13 giorni.</i>
Setla 2019 USA 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 <i>Durata media della sedazione: 38,8 ore</i>
Stirling 1999 Regno Unito Studio retrospettivo	Ospedale	n=1271 Numero di pazienti sedati=600 Età media: 61,1 anni.	Agitazione Disagio psicologico	<i>La dose mediana iniziale di fenobarbital era di 1200 mg/giorno (range 600-1600 mg/giorno). La dose mediana</i>	NS <i>Durata media della sedazione: NR</i>

		<p>Genere: 50% maschi. Diagnosi: cancro</p>		<p><i>massima</i> 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 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.</p>	
<p>Won 2019 Corea Studio prospettico</p>	Hospice	<p>n=306 Numero di pazienti sedati=89 Età media: 64,1 anni, Genere: 82% maschi. Diagnosi: cancro</p>	Sintomi gravi e incontrollabili	<p><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.</p>	<p>SP Intermittente ed SP Continua</p>

Allegato 5. Risultati degli studi sul tempo di sopravvivenza tra gruppi sedati e non sedati

Studio	misura utilizzata	Tempo di sopravvivenza nel gruppo di sedati (IC95%)	Tempo di sopravvivenza nel gruppo di non- sedati (IC95%)	Confronto
Alonso-Babarro 2010	Media (DS)	64 giorni (60)	63 giorni (88)	p = 0,963, t-test
Bulli 2007 (coorte 1)	Mediana	23 giorni	23 giorni	NS, test non riportato
Bulli 2007 (coorte 2)	Mediana	24 giorni	17 giorni	Test non riportato
Chiu 2001	Media	28,5 giorni	24,7 giorni	p = 0,43, t-test
Fainsinger 1998	Media (DS)	9 giorni (5)	6 giorni (7)	p = 0,09, t-test
Kohara 2005	Media (DS)	28,9 giorni (25.8)	39,5 giorni (43,7)	p = 0,10, t-test
Maltoni 2009	Mediana, HR	12 giorni	9 giorni	HR 0,92 (90%CI 0,80- 1,06) p = 0.95
Maltoni 2012b	Media	11 giorni (9,11)	9 giorni (7 ; 11)	p = 0.51
Muller-Busch 2003	Media (DS)	21,5 giorni (20,3)	21,1 giorni (23,6)	NS (t-test)
Radha Krishna 2012	Mediana	8 giorni (approx.)*	8 giorni (approx.)*	p = 0.78
Rietjens 2008	Mediana	8 giorni	7 giorni	p = 0,12
Stone 1997	Media	18,6 giorni	19,1 giorni	p > 0.2
Sykes 2003	Media (IC 95%)	14,3 giorni (ultime 48 ore di vita in sedazione) (11,2-17,4) 36,6 giorni (ultimi 7 giorni di vita in sedazione) (31,5-41,7)	14,2 giorni (12,7-15,7)	p = 0,23, t-test p < 0,001, t-test
Vitetta 2005	Media (DS)	36,5 giorni (66)	17 giorni (43)	p = 0,12, t-test
Studi inclusi nell'aggiornamento				
Gu 2015	Media (IC 95%)	27,44 giorni (23,2-31,6)	21,56 giorni (18,52 -24,59)	p=0,066
Maeda 2016b	Media (IC 95%), HR	27 giorni (22- 30)	26 giorni (24-27)	HR 0,92(0,81–1,05); log-rank p=0,20
Prado 2018	Media	33,6 giorni	16 giorni	p < 0,001

Schur 2016	Mediana tempo tra il ricovero e la morte	10 (5-19) giorni	9 (4-22) giorni	p=0,491
Tin 2019	Mediana	11 (1-108) giorni	9 (1-126) giorni	p=0,76
Park 2020	Media	14.0 giorni	15.5 giorni	P = 0,125

Allegato 6.

TABELLA DI EVIDENZA GRADE. QC1.Farmaci per la Sedazione Palliativa e modalità attuative

Setting: Qualsiasi setting

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certeza delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	i farmaci per la sedazione e palliativa	nessuna sedazione	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Tempo di sopravvivenza (confronto pz sedati vs pz non sedati- Maeda 2016 studio prospettico di coorte)

1 ¹	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	La sopravvivenza media aggiustata è stata pari a 22 (95% CI 21–24) e 26 giorni (24–27), nel gruppo sedato rispetto al 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).	⊕⊕○○ Bassa	critico
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	---	---------------	---------

Tempo di sopravvivenza (Park 2020- studio retrospettivo di coorte, confronto pz sedati vs non sedati)

1 ²	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	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).	⊕⊕○○ Bassa	critico
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	---------------	---------

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

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certeza delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	i farmaci per la sedazione e palliativa	nessuna sedazione	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
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. Maltoni 2012b non osserva una differenza tra gruppi per la sopravvivenza. Uno studio (Maeda 2005) non mostra differenze nella sopravvivenza HR 0,92; 95% CI 0,81–1,05). Le curve di sopravvivenza dei pazienti sedati e di quelli non sedati erano quasi identiche prima e dopo l'analisi con il propensity score, ad eccezione del setting di cura ospedale. Uno studio prospettico di casi consecutivi (Bulli 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 un 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).	⊕○○○ Molto bassa	critico			

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

19 ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19}	studi osservazionali	molto serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	18 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.	⊕○○○ Molto bassa	critico
---	----------------------	--------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	---------------------	---------

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certeza delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	i farmaci per la sedazione e palliativa	nessuna sedazione	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

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

6 ^{5,6,7,10,12,20}	studi osservazionali	molto serio ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	<p>Tre 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>	⊕○○○ Molto bassa	critico
-----------------------------	----------------------	--------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---	---------------------	---------

Livello di sedazione/coscienza (serie di casi retrospettivi e prospettici. confronto pazienti sedati e pazienti non sedati)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certeza delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	i farmaci per la sedazione e palliativa	nessuna sedazione	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
4 ^{6,8,21}	studi osservazionali	serio ^d	non importante	non importante	non importante	nessuno	Tre 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 a non sedati, con sonnolenza ma reattivi (livello di coscienza 4), era rispettivamente pari a 26% e 64%				⊕○○○ Molto bassa	critico

Eventi avversi (studio retrospettivo)

1 ²²	studi osservazionali	serio ^e	non importante	non importante	non importante	forte associazione gradiente dose risposta	Nell'analisi aggiustata solo per alti dosaggi di midazolam si osserva un alto rischio di rantolo (OR 3.81 CI 1.405-10.336). Anche per la morfina, un dosaggio di 20-99 mg è associato ad un aumento di rischio di rantolo (OR 2.72 CI 1.20-6.17). Il rischio rimane alto nel caso di dosaggi di 100 mg+				⊕⊕⊕○ Moderata	critico
-----------------	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--	--	--	--	--	------------------	---------

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

Spiegazioni

a. Abbassato di un livello per alto rischio di selezione per tutti gli studi. Uno studio presenta un alto rischio di performance bias. Tre studi presentano alto rischio di bias per differenze nelle caratteristiche al baseline. Uno studio è ad alto rischio per differenze negli esiti al baseline

- b. 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
- c. abbassato di due livelli per alto rischio di selection bias per tutti gli studi. alto rischio di misclassificazione per due studi.
- d. 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
- e. abbassato di un livello poiché lo studio viene definito come caso controllo ma non viene riportata la modalità di selezione dei controlli.

Bibliografia

1. Maeda Isseki, Morita Tatsuya, Yamaguchi Takuhiro, Inoue Satoshi, Ikenaga Masayuki, Matsumoto Yoshihisa 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. *The Lancet Oncology*; 2016.
2. Park So-Jung, Ahn, Hee Kyung, Ahn, Hong Yup, Han Kyu-Tae, Hwang In Cheol. Association between continuous deep sedation and survival time in terminally ill cancer patients. *Supportive care in cancer* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05516-8>
3. Bulli F, Miccinesi G, Biancalani E, Fallai M, Mannocci M, Paci E, Piazza M, Tempestini C, Morino P. Continuous deep sedation in home palliative care units: case studies in the Florence area in 2000 and in 2003-2004. *Minerva Anestesiologica* 2007.
4. 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. *Annals of Oncology* 2009.
5. Chiu, T. Y., Hu, W. Y., Lue, B. H., Cheng, S. Y., Chen, C. Y. Sedation for refractory symptoms of terminal cancer patients in Taiwan. *Journal of Pain and Symptom Management* 2001.
6. Alonso-Babarro, Alberto, Varela-Cerdeira, Maria, Torres-Vigil, Isabel, Rodriguez-Barrientos, Ricardo, Bruera, Eduardo. At-home palliative sedation for end-of-life cancer patients. *Palliative Medicine* 2010.
7. Fainsinger, R. L., Landman, W., Hoskings, M., Bruera, E. Sedation for uncontrolled symptoms in a South African hospice. *Journal of Pain and Symptom Management*; 1998.
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.
9. Maltoni, Marco, Miccinesi, Guido, Morino, Piero, Scarpi, Emanuela, Bulli, Francesco, Martini, Francesca, Canzani, Filippo, Dall'Agata, Monia, Paci, Eugenio, Amadori, Dino. Prospective observational Italian study on palliative sedation in two hospice settings: differences in casemixes and clinical care. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2012.
10. Muller-Busch HC, Andres, I, Jehser T. Sedation in palliative care - A critical analysis of 7 years experience. *BMC Palliative Care*; 2003.
11. Radha Krishna, L. K., Poulouse, V. J., Goh, C. The use of midazolam and haloperidol in cancer patients at the end of life. *Singapore Medical Journal*; 2012.
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. *Journal of Pain and Symptom Management* 2008.

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. *Palliative Medicine*; 1997.
14. 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.
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.
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. Schildmann E, Pornbacher S, Kalies H, Bausewein C. 'Palliative sedation'? A retrospective cohort study on the use and labelling of continuously administered sedatives on a palliative care unit. *Palliative Medicine* 2018.
18. 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.
19. Gu DR, Cheng 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.
20. 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.
21. Caraceni A, Zecca E, Martini C, Gorni G, Campa T, Brunelli C, De Conno F. Palliative sedation at the end of life at a tertiary cancer center. *Supportive care in cancer* 2012.
22. Kolb H, Snowden A, Stevens E, Atherton I. A retrospective medical records review of risk factors for the development of respiratory tract secretions (death rattle) in the dying patient. *Journal of advanced nursing* 2018.

LINEA GUIDA SICP SIAARTI

Allegato 7. Evidence to Decision Framework. QC1. Farmaci per la Sedazione Palliativa e modalità attuative

Trattamenti farmacologici, modalità attuative ed esiti nella Sedazione Palliativa	
POPOLAZIONE:	Pazienti adulti in fase avanzata o terminale di malattia oncologica e non oncologica
INTERVENTO:	Trattamenti farmacologici per la Sedazione Palliativa (SP)
ESITI:	Controllo della sofferenza del malato, qualità della vita, qualità della morte, raggiungimento degli obiettivi condivisi con il malato, livello della coscienza, assenza di percezione cosciente, vissuti positivi (benessere) dei familiari e dei sanitari, eventi avversi.
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

VALUTAZIONE

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

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varia ○ Non so 		
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>Controllo dei sintomi</p> <p><i>Studi con gruppo di confronto</i></p> <p>Nel confronto tra pazienti trattati con SP vs nessuna sedazione la RS di Beller 2015¹ ha riportato dati sul controllo dei sintomi. In particolare, uno studio² ha riportato che, nonostante la SP, il delirium era ancora presente negli ultimi giorni di vita e non vi erano differenze tra i gruppi per dispnea e dolore. Fainsinger 1998³ 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 studio⁴ 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 delirium (p<0.001).</p> <p>Uno studio⁵ ha riportato che, in tutti i pazienti, il controllo dei sintomi è stato raggiunto in poche ore. Ulteriori dettagli sugli studi sono riportati in "Considerazioni Aggiuntive", Nota 1.</p>	<p><i>Nota 1. Studi con gruppo di confronto</i></p> <p>In Chiu 2001 il 52% delle SP erano di tipo intermittente; il 50% dei malati erano sedati con aloperidolo e il 13% con incrementi di morfina; il 50% delle SP avvenivano somministrando i farmaci per os.</p> <p>In Fainsinger 1998: il 30% delle SP erano di tipo intermittente; la dose mediana midazolam di 29 mg/die (15-60 mg/die).</p> <p>In Muller-Busch 2003 il 50% delle SP erano volutamente superficiali (mantenimento della coscienza) e il 40% erano intermittenti</p>

Studi descrittivi

Quattordici studi hanno considerato questo esito: 9 studi⁶⁻¹⁴ 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 Oppiacei, altre Benzodiazepine o Aloperidolo.

Uno studio¹⁵ 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 oppiacei (morfina o idromorfone), per ottenere un adeguato controllo sintomatologico.

Uno studio¹⁶ considerava pazienti affetti da tumore del polmone o da BPCO (Bronco Pneumopatia Cronico 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.

Uno studio¹⁷ 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.

Tempo di sopravvivenza

Studi con gruppo di confronto

Tredici studi inclusi nella RS di Beller 2015 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.

Sei nuovi studi pubblicati successivamente alla RS¹⁸⁻²³ riportavano dati relativi al “tempo di sopravvivenza” tra pazienti trattati o non trattati con SP.

Gu 2014¹⁸, ha studiato 244 pazienti di cui 82 sedati; i farmaci utilizzati erano diazepam (72%), aloperidolo (58%), morfina (15%), clorpromazina (9%). Non si osservano differenze tra i gruppi per il tempo medio di sopravvivenza (27.44 giorni nei pazienti sedati e 21.56 giorni nei non sedati; $p = 0.066$). La sopravvivenza totale era invece maggiore nei pazienti sedati rispetto ai non sedati ($p = 0.002$).

Maeda 2015¹⁹, uno studio multicentrico, ha analizzato 1827 pazienti di cui 269 sedati, in diversi setting, ospedale, unità di cure palliative e domicilio; i farmaci utilizzati erano: 1) midazolam (84%) con dose di induzione di 0.2–1 mg/ora e di mantenimento ampiamente variabile all'interno di un range di 5–120 mg/24 ore (di norma 20–40 mg/day), 2) fenobarbital (9%), e 3) propofol (6%). L'analisi relativa alle curve di sopravvivenza dei due gruppi non mostrava differenze; il dato veniva confermato anche dopo l'aggiustamento con il propensity-score ad eccezione del setting di cura che mostrava una sopravvivenza maggiore nei pazienti non sedati ospedalizzati (Hazard Ratio 1,22 (IC95% 0,99-1,49)).

Prado 2018²⁰, ha studiato 374 pazienti di cui 203 sedati; i farmaci utilizzati erano midazolam (52,7%); midazolam+ neurolettici (39,4%); solo neurolettici (7,9%). La dose iniziale mediana di midazolam era 0,75 mg/ora e la dose finale era 1,5 mg/ora. Il gruppo che riceveva i neurolettici rispetto a quello trattato con midazolam aveva un tempo più breve di sopravvivenza tra l'inizio della SP e la morte (8,66 verso 27,9 ore; $p=0,11$).

Altri due studi²¹⁻²² non hanno evidenziato differenze tra i 2 gruppi di pazienti trattati o non trattati con SP per ciò che riguarda i tempi di sopravvivenza.

Park 2020²³ riporta i risultati di uno studio di coorte retrospettivo condotto in un'unità di cure

palliative per pazienti terminali con cancro. L'analisi di sopravvivenza mostra che i pazienti che ricevevano SP avevano una sopravvivenza maggiore rispetto a chi non aveva ricevuto SP. 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.

Studi descrittivi

Quattordici studi hanno preso in considerazione questo esito, presentando i risultati in modo da rendere difficile una sintesi cumulativa anche se solo descrittiva. Di seguito vengono quindi sintetizzati i risultati dei singoli studi:

Azoulay 2015²⁴: 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. 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.

Cameron 2004²⁵: i pazienti sono deceduti in media 92 ore (range 6 - 369 ore) dopo l'avvio della SP. I farmaci utilizzati erano midazolam ed aloperidolo.

Díez-Manglano 2019²⁶: 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.

Epker 2015²⁷: 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.

Fredheim 2020¹⁷: 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.

Goncalves 2003²⁸: Il tempo mediano dall'induzione della SP alla morte era di 9,0 ore (range da 5 minuti a 72,5 ore). Il farmaco più usato era il midazolam associato o meno a morfina e/o aloperidolo

Godbout 2016¹⁶: 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.

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.

Lum 2011²⁹: 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.

Mercadante 2012³⁰: 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.

Monreal-Carrillo 2017³¹: 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

Morita 2001³²: 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.

Setla 2019³³: Tempo mediano alla morte pari a 35,5 ore; il farmaco utilizzato era il fenobarbital.

Stirling 1999³⁴: 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.

Won 2019¹⁴: 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.

Livello di Sedazione/Coscienza

Studi con gruppo di confronto

Nel confronto tra pazienti trattati con SP vs nessuna sedazione la RS di Beller 2015 ha incluso 4 studi che riportano dati sul livello di sedazione.

Uno studio³⁵ 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 di quelli non in sedazione. La proporzione di pazienti sedati rispetto a non sedati, con sonnolenza ma reattivi (livello di coscienza 4) poco prima della morte era rispettivamente il 26% e il 64%.

Altri tre studi^{5,36-38} riportano che la sedazione è stata raggiunta con successo.

Studi descrittivi

Quindici studi 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.

Abdul-Razzak 2019³⁸: Alla scala Richmond Agitation Sedation Scale o alla scala Riker i pazienti erano sedati nel 83% dei casi.

Caraceni 2018⁷: 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).

Fainsinger 2000³⁹: sulla base delle osservazioni da parte del medico, il 72,6% dei pazienti risultava

essere vigile al giorno 6.

Goncalves 2003²⁸: 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.

Hamatani 2019⁴⁰: 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.

Lum 2011¹⁰: 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 ($P=0.13$).

Lundstrom 2005⁴¹: 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.

Masman 2016⁴²: 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 -4,5, 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).

Monreal-Carrillo 2017³¹: 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%.

Morita 2005¹¹⁻¹²: 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).

Parra Palacio 2018¹⁵: 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 ($p < 0,05$).

Porzio 2010⁴³: 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).

Rosengarten 2009¹³: 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).

Won 2019¹⁴: Il midazolam induceva un livello di sedazione moderata (score pari a -3 alla Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) nel 72% dei casi.

Qualità della morte

- Solo uno studio²⁸ 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>Sulla base delle prove identificate con la ricerca bibliografica e tenendo conto delle informazioni disponibili da altri documenti (si veda nota 2 e 3 nelle “Considerazioni Aggiuntive”) 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 refratti; in infusione continua).</p> <p>Si veda Tabella di evidenza GRADE in Allegato 6</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p> <p><i>Nota 2.</i> Tre LG⁴⁴⁻⁴⁷ e 5 documenti suggeriti dal panel⁴⁸⁻⁵² 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><i>Nota 3.</i> La LG SICP 2007⁵³ raccomanda di utilizzare nella SP preferenzialmente farmaci dei quali il medico e l'èquipe/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>
	<p>MODALITA' ATTUATIVE PER LA SEDAZIONE PALLIATIVA</p> <p>Setting</p> <p>Negli studi identificati sono stati presi in considerazione diversi setting. Ventisei studi hanno considerato pazienti ricoverati in ospedale o in unità di cure palliative, 10 studi pazienti degenti in hospice, 5 assistiti al proprio domicilio^{5,13,27,30,43}. Sei studi sono stati condotti sia in hospice che in</p>	<p><i>Nota 4.</i> Una recente LG⁵⁸ nel suo ultimo aggiornamento, ha reso il consenso della famiglia da obbligatoria a desiderabile. Esplicita anche la necessità di chiedere il consenso al paziente mentalmente capace (competent).</p>

	<p>ospedale^{2,6,38,39,41,54}. Tre studi hanno considerato pazienti assistiti sia in hospice che al proprio domicilio^{7,33,55}</p> <p>Uno studio di coorte, multicentrico, che ha confrontato un gruppo di pazienti sedati e non sedati ha riportato che i pazienti sedati ammessi in ospedali di cure palliative hanno avuto un maggior numero di sintomi e una sopravvivenza minore rispetto a pazienti sedati in altri setting.¹⁹</p> <p>Figure coinvolte</p> <p>Venti studi riportano informazioni relative a questa tematica. Anche in questo caso i risultati mostrano una notevole variabilità circa le figure coinvolte nella decisione di intraprendere la SP.</p> <p>Dieci studi^{7,13,17,19,26,27,30,38,40,43} riportano che la decisione di intraprendere la SP è stata presa all'interno di un team multidisciplinare in una percentuale compresa tra il 56% ed il 100%.</p> <p>Nove studi^{11,12, 15,24,26,27,31,56,57} riportano che le figure coinvolte nella decisione di intraprendere la SP sono state medici di medicina generale o da specialisti (oncologi, ematologi, medici di terapia intensiva, internisti) in una percentuale di pazienti variabile nei vari studi tra il 13% e il 100%. Uno studio¹⁶, riporta che il medico palliativista aveva prescritto la SP nel 72.3% dei pazienti con affetti da Cancro del polmone e nel 25.9% dei pazienti con BPCO.</p> <p>Uno studio⁵⁶ 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>Cinque studi^{6,7,11,12,37} riportano che la decisione di intraprendere la SP è stata avviata dalla richiesta del paziente in una percentuale compresa fra il 5,4 ed il 50% nei vari studi</p> <p>Quattro studi^{6,7,11,12,30} riportano che la decisione di intraprendere la SP è stata presa dalla famiglia in</p>	<p><i>Nota 5.</i> Quattro LG^{47,59-61} riportano che la SP dovrebbe essere sempre avviata da un medico insieme ad un infermiere/a. Preferibilmente, il medico con specifica esperienza nella SP (senior), dovrebbe supervisionare tutta la procedura di SP.</p> <p>Una volta iniziata, la SP può essere condotta dall'infermiere o da caregiver opportunamente formati, seguendo eventuali protocolli</p> <p><i>Nota 6.</i> Una LG⁶² riporta informazioni sul monitoraggio clinico del pz trattato con SP: controllo del grado di sedazione voluto (misurato con Richmond Agitation-Sedation Scale-RASS), controllo dei segni di sofferenza (valutato con The Nociception Coma Scale, adapted by Vinay et al., 2012), ed eventi avversi quali l'insorgere di un "russare forte", di pause respiratorie, mioclono o miosi pupillare.</p> <p>Il monitoraggio della pressione arteriosa, temperatura e saturazione di ossigeno non contribuisce direttamente al comfort del paziente e dovrebbe essere sospeso.</p> <p><i>Nota 7.</i> Una LG⁴⁷ riporta che il monitoraggio dovrebbe iniziare</p>
--	--	--

	<p>una percentuale compresa fra il 4% e il 26% nei vari studi.</p> <p>Ulteriori informazioni sono disponibili da Linee Guida (vedi Considerazioni aggiuntive Nota 4).</p> <p>Modalità di avvio della SP</p> <p>Uno studio³³ riporta che la SP è stata avviata da personale infermieristico e continuata con il supporto dei familiari in pazienti curati nel setting domiciliare.</p> <p>Ulteriori informazioni sono disponibili da Linee Guida (vedi Considerazioni aggiuntive Nota 5).</p> <p>Monitoraggio strumentale</p> <p>Una revisione sistematica⁶⁵ ha valutato l'utilizzo di strumenti per il monitoraggio del livello di coscienza dei pazienti che ricevono la SP. La RS ha incluso 5 studi osservazionali, condotti in Europa, che riportano serie di casi e report di singoli casi (n=67), di qualità da media a buona. I risultati mostrano che l'utilizzo di monitoraggi strumentali non sembra avere un'ampia applicabilità nella SP e un impatto sugli esiti clinici dei pazienti sedati.</p> <p>Ulteriori informazioni sono disponibili da Linee Guida (vedi Considerazioni aggiuntive Nota 6).</p> <p>Pratiche assistenziali</p> <p>Quattro studi^{8,19,66,67} riportano dati su questo aspetto. Uno studio valutava la prevenzione e cura delle lesioni da decubito e gli altri tre la prevenzione ed il trattamento del rantolo.</p> <p>Ulteriori informazioni sono disponibili da Linee Guida (vedi Considerazioni aggiuntive Note 7, 8, 9).</p>	<p>appena indotta la SP e ogni 15 minuti sino al raggiungimento di un adeguato controllo dei sintomi e poi almeno 3 volte al giorno.</p> <p><i>Nota 8.</i> Una Linea Guida⁶³ raccomanda la verifica regolare sul paziente affinché non sviluppi problemi di ritenzione urinaria e stipsi intestinale.</p> <p>Raccomanda inoltre la verifica di un confortevole posizionamento posturale del paziente.</p> <p><i>Nota 9.</i> Due LG^{47,64} raccomandano la cura del cavo orale, degli occhi e dell'igiene personale e delle lesioni da decubito.</p>
Effetti indesiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati	Studi con gruppo di confronto	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	<p>Solo in uno studio incluso nella RS² 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> <p>Studi senza gruppo di confronto</p> <p>In 5 studi si valutavano gli eventi avversi; in 4 il midazolam era utilizzato come farmaco di prima linea. In uno studio¹⁴ non si sono rilevati eventi fatali; uno studio⁴⁰ una riduzione della saturazione di ossigeno; in uno studio¹¹ si osservava depressione respiratoria e/o circolatoria nel 20% dei pazienti trattati con SP. In uno studio⁴¹ 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 2020¹⁷ 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 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>	
<p>Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	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 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>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</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 aggiustamento per fattori confondenti.</p>	imprescindibile.
Valori		
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente 	<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</p>	

<p>importante incertezza o variabilità</p> <p>o Probabilmente nessuna incertezza o variabilità</p> <p>o Nessuna incertezza o variabilità importante</p>	<p>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" data-bbox="394 804 1610 1409"> <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> <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> </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%	-	-	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%	-	
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%	-	-																																																																					
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%

*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

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<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>	

Risorse necessarie		
Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> 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 dei locali Servizi di Cure Palliative o alle normative vigenti localmente

Accettabilità
 L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca bibliografica ha identificato, dopo l'eliminazione dei duplicati, 4428 record. Dallo screening di titolo e abstract sono stati selezionati 20 articoli. Al termine del processo di selezione 13 articoli sono stati inclusi: 7 consideravano temi relativi all'accettabilità dei clinici, del personale di centri di cure palliative e del personale infermieristico⁶⁸⁻⁷⁴ e 8 relativi all'accettabilità dei pazienti, delle famiglie e dei caregiver^{2, 13,68,75-78}</p> <p>Accettabilità dei clinici, del personale di centri di cure palliative e del personale infermieristico.</p> <p>Six 2020⁶⁸, 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 2018⁶⁹, 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</p>	

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, ritenendola una soluzione preferibile all'eutanasia e al suicidio assistito. I medici contrari alla SP-SE 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-SE acceleri la morte, per altri rappresentava l'abbandono del paziente, una sorta di eutanasia. Alcuni medici avevano un atteggiamento sfavorevole nei confronti della SP-SE, 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-SE: Prognosi e refrattarietà, associazione tra sofferenza fisica e rifiuto della nutrizione, richiesta dei pazienti, coinvolgimento della famiglia e decisione del team

Lokker 2018⁷⁰ 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 dovessero 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 famigliari 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; d) provavano dolore quando i famigliari richiedevano esplicitamente o implicitamente, di accelerare la morte, in quanto il tempo necessario per arrivare all'exitus era maggiore di quanto si aspettassero.

Lux 2017⁷¹, 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.

Ziegler 2017⁷², 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 26% ha dichiarato di voler lasciare l'occupazione attuale in conseguenza alla necessità di effettuazione della SP.

Heino 2021⁷⁹, ha condotto una scoping review sulla pratica e sulle attitudini da parte del personale infermieristico coinvolto nella SP. Sono stati identificati 17 studi cross sectional, condotti in maggioranza in Belgio, Paesi Bassi e Regno Unito. I risultati mostrano che il personale infermieristico ha un ruolo attivo nella somministrazione della pratica di SP, nel monitoraggio degli effetti della sedazione, in molti casi nel processo decisionale relativo alla medicazione e nei dosaggi. Gli studi mostrano inoltre un'estrema eterogeneità, tra paesi e setting di cura, sul coinvolgimento degli infermieri nel processo decisionale sull'inizio della sedazione. Eterogeneità dovuta a fattori culturali, legali e organizzativi, oltre ai valori individuali delle figure coinvolte.

Anquinet 2014⁷³, ha effettuato una survey rivolta a 35 medici operanti in ospedali e Centri di cure specialistiche di Cure Palliative in Belgio, Olanda e Regno Unito utilizzando un'intervista faccia a faccia riguardante le loro considerazioni sull'uso della sedazione in 39 pazienti con cancro che presentavano sofferenza psicologica preesistente alla comparsa della patologia oncologica o durante il suo decorso oppure sintomi psicologici caratteristici della malattia. Risultati. Prima di ricorrere alla Sedazione, i

medici riferivano di aver considerato una serie di interventi farmacologici e psicologici risultati inefficaci o inappropriati per alleviare la sofferenza. Per la maggior parte dei medici, le condizioni indispensabili per l'uso dei sedativi in questo contesto erano costituite dalla presenza di sintomi refrattari, da una breve aspettativa di vita e una richiesta esplicita di sedativi da parte del paziente. **Mercadante 2012**⁷⁴, ha condotto uno studio retrospettivo condotto in Italia relativo a 370 pazienti neoplastici dei quali 49 trattati con SP nel setting domiciliare per il controllo di delirium e dispnea. Lo studio riportava dati relativi alla soddisfazione di medici e i parenti per quanto riguardava l'efficacia e scopo del trattamento. Risultati. Il livello di soddisfazione dei medici dopo la SP era buono nel 94% dei medici e nel 98% dei familiari. Nessun familiare risultava insoddisfatto e solo in un caso il medico ha ritenuto la PS insoddisfacente.

Accettabilità dei pazienti, delle famiglie e dei caregiver

Six 2020⁶⁸, 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.

Bruinsma 2016⁷⁵, 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 SI/No, era percepito come sufficiente ma senza una differenza significativa tra i due gruppi ($p = 0,357$). 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 mediani erano rispettivamente di 8 per i familiari dei pazienti non sedati e 7 per i pazienti dei familiari sedati.

Tursonov 2016⁷⁶, 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 somministravano 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 famigliari (T1: 70%, T2:80%), tra il paziente e la sua famiglia (T1: 97%, T2:81%), o tra il personale e la famiglia (T1: 82%, T2: 81%).

Mercadante 2012⁷⁴, 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.

Rosengarten 2009¹³, 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.

Morita 2004⁷⁷, 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 famigliari. Risultati. 1) *Livello di soddisfazione per la terapia*, 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) *Livello di appropriatezza del momento in cui veniva avviata la SP* 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%) 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) *Preoccupazioni delle famiglie in relazione al trattamento con SP*: 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.

Percezione delle famiglie in relazione ai congiunti trattati con SP: 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.

Seymour 2002⁷⁸, 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.

Chiu 2001², uno studio prospettico condotto su 70 pazienti in un hospice a Taiwan, ha valutato l'accettabilità e la 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 DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>La ricerca bibliografica ha identificato, dopo l'eliminazione dei duplicati, 4428 record. Dallo screening di titolo e degli abstract sono stati selezionati 20 articoli. Al termine del processo di selezione sono stati inclusi 6 studi: 5 relativi alla fattibilità della SP da parte dei medici, del personale di Centri specialistici di Cure Palliative e del personale infermieristico^{68,71,80-82} e 2 relativi alla fattibilità da parte dei pazienti, delle famiglie e dei caregiver^{40,68}.</p> <p><i>Fattibilità da parte dei medici, del personale di Centri specialistici di Cure Palliative e del personale infermieristico</i></p> <p>Six 2020⁶⁸, 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>	

Robijn 2019⁸⁰, 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:

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 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.

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.

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.

Lux 2017⁷¹, 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 (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.

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.

Mercadante 2017⁸¹, 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. Ventitrè 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.

Moyano 2008⁸², lo scopo di questa survey era di determinare le pratiche e gli atteggiamenti di 89 medici palliativisti, residenti in America Latina, nei confronti della SP. Tra i risultati rilevanti la survey mostrava che i rispondenti identificavano alcune barriere che limitavano l'utilizzo della SP quali: a) le opinioni dei parenti e di altri professionisti sanitari (per circa il 27%), b) questioni tecniche (per circa il 30%), c) conflitti morali (per circa il 16%), d) questioni legali (per meno del 5%), e) restrizioni istituzionali (per circa l'11%).

Fattibilità dei pazienti, delle famiglie e dei caregiver

Six 2020⁶⁸, lo studio indagava quali fattori influenzavano l'atteggiamento dei caregiver professionali (medici, infermieri, infermieri in formazione, assistente sanitario) e dei membri della famiglia) riguardo all'uso del monitoraggio strumentale durante la SPC condotta fino alla morte. L'indagine ha permesso di individuare gli elementi facilitatori e barriere sia per i caregiver che per i familiari.

Risultati. 1) Per i familiari i punti che facilitavano l'impiego dei sistemi di monitoraggio erano: a)

Evitare l'incertezza: le tecniche di monitoraggio costituivano un valore aggiunto per essere più sicuri che il loro parente fosse a suo agio e privo di dolore; b) Avere la percezione che fosse fatto tutto il possibile e l'attivazione di un processo decisionale condiviso aiutava a chiarire i vantaggi dell'utilizzo di dispositivi di monitoraggio; c) Vi era la percezione del dispositivo di monitoraggio quale strumento utile per assicurarsi che il loro parente non venisse sottovalutato clinicamente e che la SP non fosse usata per accelerare la morte.

2) Per i familiari i punti critici che ostacolano l'impiego dei sistemi di monitoraggio erano: a) Mancanza di comunicazione: si dovrebbe prestare particolare attenzione ad informare i familiari in anticipo sul dispositivo e sulla tecnologia adottata prima di aver accesso al proprio parente sul quale era già stato avviato il monitoraggio strumentale; b) Valenza emotiva: nel caso di utilizzo di un sistema strumentale di monitoraggio della SP occorre fare attenzione nell'evitare che l'osservazione del monitor e dei suoi indici parametrici diventino il punto focale dell'attenzione per i familiari.

Hamatani 2019⁴⁰, 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.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		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

	GIUDIZI						
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
ACCETTABILITA'	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 veda documento LG Sedazione Palliativa

Giustificazione

Si veda documento LG Sedazione Palliativa

Considerazioni relative ai sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

Priorità della ricerca

Si raccomanda la conduzione di studi multicentrici, prospettici, longitudinali che prevedano una definizione omogenea di sedazione palliativa, l'uso di strumenti validati per la valutazione dei sintomi refrattari e del livello di sedazione/coscienza.

Studi futuri dovrebbero prevedere un gruppo di controllo con caratteristiche individuali simili al gruppo di pazienti trattato con SP tranne l'intervento/trattamento in studio. Dovrebbero essere inoltre condotti studi su sottogruppi di popolazione (pazienti non oncologici).

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. 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.
3. Fainsinger RL, Landman W, Hoskings M, Bruera E. Sedation for uncontrolled symptoms in a South African hospice. *J Pain Symptom Manage*. 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.
5. 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
6. 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
7. 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.
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? *Journal of Pain and Symptom Management*. 2015;50(5):676-84.
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. Lum KL, Sanders HG. A comparison of midazolam and flunitrazepam in end-of-life care. *Progress in Palliative Care*. 2011;19(1):1-6.
11. 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.
12. 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.
13. Rosengarten OS, Lamed Y, Zisling T, Feigin A, Jacobs JM. Palliative sedation at home. *Journal of Palliative Care*. 2009;25(1):5-11
14. 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.
15. 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
16. 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.
17. 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.
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. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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
23. 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
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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
28. 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.
29. Lum KL & Sanders HG. A comparison of midazolam and flunitrazepam in end-of-life care, *Progress in Palliative Care*, 2011, 19:1, 1-6
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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 : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012;20(6):1299-307.
37. 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.

38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. SIAARTI. Le cure di fine vita e l'anestesista rianimatore: raccomandazioni SIAARTI per l'approccio alla persona morente 2018
45. 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
46. 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)
47. 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 care. *Palliat Med*. 2009 Oct;23(7):581-93. doi: 10.1177/0269216309107024. PMID: 19858355.
48. 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 www.collinsassoc.ca/jcb.htm
49. Cook D, Rucker G. Dying with dignity in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2014 Jun 26;370(26):2506-14. doi: 10.1056/NEJMra1208795.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. SICP. Raccomandazioni della SICP Sulla Sedazione Terminale/Sedazione Palliativa. 2007
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2008;36(3):228-

58. Imai K et al. The Principles of Revised Clinical Guidelines about Palliative Sedation Therapy of the Japanese Society for Palliative Medicine. *J Palliat Med* 2020 Apr 13. doi: 10.1089/jpm.2019.0626.
59. Haute Autorite de Sante. How to implement continuous deep sedation until death? 2018
60. German guideline programme in oncology: Palliative care for patients with incurable cancers 2015
61. Royal Dutch Medical Association (KNMG). Guideline for Palliative Sedation 2009
62. 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
63. Champlain Hospice Palliative Care Program (CHPCO). Proportional Use of Sedating Medications to Manage Refractory Symptoms in Adult Palliative Care. Updated May 2018.
64. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008.
65. Dieudonné Rahm, Morawska G1, Pautex S, Elia N. Monitoring nociception and awareness during palliative sedation: A systematic review. *Palliative Medicine* 2021;35(8) 1407–1420
66. 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.
67. Kolb H, Snowden A, Stevens E, Atherton I. A retrospective medical records review of risk factors for the development of respiratory tract secretions (death rattle) in the dying patient. *Journal of advanced nursing*. 2018;74(7):1639-48
68. Six S, Van Overmeire R, Bilsen J, Laureys S, Poelaert J, Theuns P, et al. Attitudes of Professional Caregivers and Family Members Regarding the Use of Monitoring Devices to Improve Assessments of Pain and Discomfort During Continuous Sedation Until Death. *Journal of pain and symptom management*. 2020.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Tursunov O, Cherny NI, Ganz FD. Experiences of Family Members of Dying Patients Receiving Palliative Sedation. *Oncology Nursing Forum*. 2016;43(6):E226-E32.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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

ANALISI ECONOMICA

1. METODI

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 farmacologia 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 Mg/totale (medio)*	Mantenimento 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'aloferidolo 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 disposable 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 palliativa, 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
Butilscolopolamina	€ 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	
					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	
					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	
					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	
					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
Butilscolamina	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 Negoziale 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 disponibile 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%	€ 46,74
Setting assistenziale ospedaliero e residenziale socio-sanitario senza caregiver	20,14%		
Setting residenziale con caregiver	100,00%	66,67%	€ 106,82
Setting residenziale senza caregiver	0,00%		
MEDIA TOTALE		100,00%	€ 86,80

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
------------------------------------	-----------------

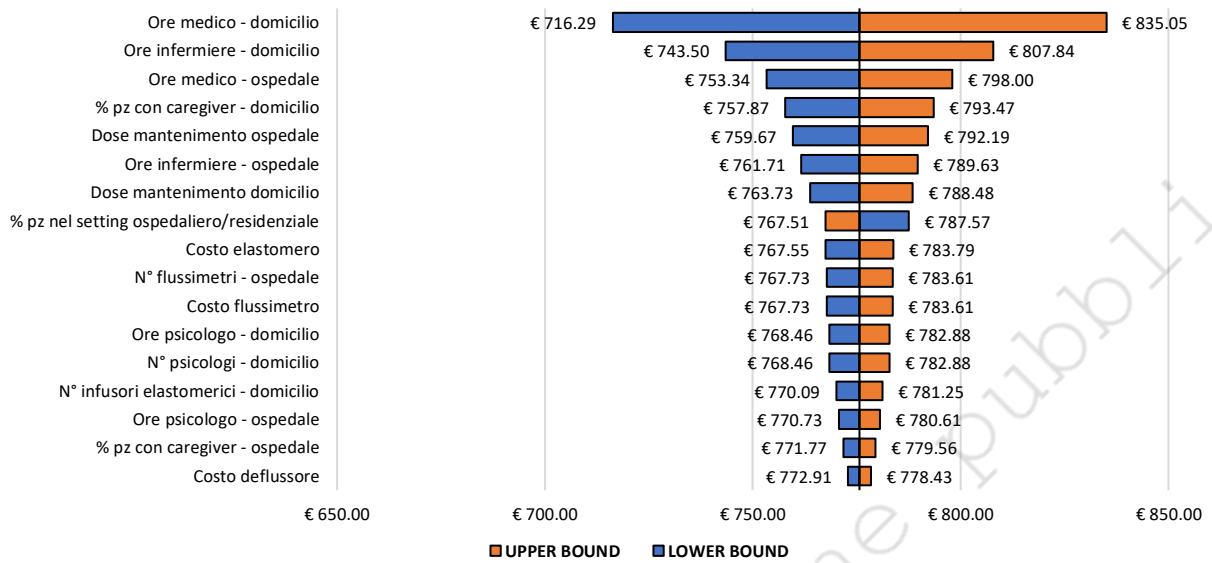
2.2.5 Analisi di sensitività univariata

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.

Figura 1 – Analisi deterministica univariata (One-Way Analysis - OWA)



Bozza per consultazione Pubblica

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 Negoziabile 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-ghi-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-bgvest.it/docDownload.asp?DocId=24693&extraAuth=>;
7. Ente Ospedaliero Ospedali Galliera Genova; disponibile a: <https://www.galliera.it/bandi/bandi-ed-esiti-di-gara-d-lgs-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?Communication=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+Infusione.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>.

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, poichè 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 dexmetedomidina 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'aloperidolo
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 integrare i sintomi "spirituali ed esistenziali" come possibili cause di refrattarietà	Revisione non accettata, in quanto il tema della 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 una 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 delle 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 (<i>Ad esempio i comuni device elastomerici</i>)	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	Revisione non accettata, in quanto il gruppo di

		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>	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 anasarcati)"	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 di prima scelta 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

Accordo con le raccomandazioni: punteggio da 1 (disaccordo completo) a 9 (concordanza massima)

Revisore	Raccomandazione							
	R 1.1	R 1.2	R 1.3	R 1.4	R 1.5	R 1.6	R 1.7	RRicerca
Simone Veronese	9	9	9	9	8	9	9	9/9/6
Raffaella Bertè	9	9	9	9	9	9	9	
Marco Cascella	9	9	9	9	9	9	9	9
Vittorio Guardamagna	9	9	8	9	9	9	9	9

La dott.ssa Claudia Gamondi ha effettuato valutazione del testo con Agree Reporting checklist.

2 revisori hanno espresso il loro accordo anche con le IBPC:

Revisore	Indicazione di Buona Pratica Clinica						
	IBPC 1.1	IBPC 1.2	IBPC 1.3	IBPC 1.4	IBPC 1.5	IBPC 1.6	IBPC 1.7
Raffaella Bertè	9	9	9	9	9	9	8
Vittorio Guardamagna	9	7	9	8	9	9	8