



Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst 25:e februari 2016. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade medicinska frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturoversikt, varför resultaten av litteratursökningen kan vara ofullständiga. Kvaliteten på ingående studier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli och har inte granskats av SBU:s nämnd.

Subkutana infusioner

När patienter har svårt att dricka eller svälja mediciner kan man, förutom intravenösa infusioner, även ge infusioner subkutant (i underhuden).

Fråga:

Vilka studier finns om subkutana infusioner till äldre eller andra i livets slutskede?

Sammanfattning:

Upplysningstjänsten har identifierat en systematisk översikt och två randomiserade kontrollerade studier (RCT) om rehydrering med subkutana infusioner. Översikten inkluderar dock vuxna generellt, vilket gör det svårt att dra slutsatser om behandling av äldre.

Upplysningstjänsten har också identifierat två översikter om läkemedelsbehandling via kontinuerliga subkutana infusioner.

Sammantaget har de identifierade studierna väldigt olika fokus, vilket gör att det inte går att dra generella slutsatser om subkutana infusioner till äldre eller andra i livets slutskede.

SBU har inte tagit ställning i sakfrågan eftersom de enskilda studiernas kvalitet inte bedömts och resultaten inte vägts samman. Här redovisas därför endast de enskilda författarnas slutsatser.



Bakgrund

Det är vanligt att patienter blir uttorkade i livets slutskede. Likaså kan behandling orsaka illamående som gör att det blir svårt för patienten att få i sig vätska. Vätska kan ges via intravenös infusion, men även subkutana infusioner används ibland, till exempel då patienten inte har vener som går att sticka i. Subkutana infusioner kan också användas för att ge kontinuerlig smärtlindring när patienten inte längre kan svälja tabletter.

Det finns flera tänkbara begränsningar i vad man kan ge som subkutan infusion. Lösningar som inte har en balanserad salthalt (isotona) kan vara mindre lämpliga. Vissa läkemedel kan vara vävnadsretande, eller riskerar att bli det när patienten har nedsatt blodcirkulation.

Det finns också viktiga etiska frågeställningar när det gäller exempelvis rehydrering av personer i livets slutskede. Dessa aspekter tas inte upp vidare i svaret.

Avgränsningar

Vi har gjort sökningar (se avsnittet ”Litteratursökning”) i databaserna PubMed, Cochrane Library och CINAHL. Vi har exkluderat retrospektiva studier och studier utan kontrollgrupp. Vi har exkluderat studier med friska försökspersoner och studier på barn.

Resultat från sökningen

Upplýsingstjänstens litteratursökning har totalt genererat 1 041 träffar. Vi har läst alla sammanfattningar. Av dessa har 119 artiklar bedömts kunna vara relevanta och lästs i fulltext. Sju artiklar ingår i svaret. De artiklar som inte ingår i svaret har exkluderats på grund av att de inte var relevanta för frågeställningen. Observera att vi varken har bedömt kvaliteten på översikterna eller de ingående studierna. Det är sannolikt att flera av studierna kan ha lägre kvalitet än vad SBU inkluderar i sina ordinarie utvärderingar.



Systematisk översikt – rehydrering

Upplysningstjänsten har identifierat en systematisk översikt om rehydrering med subkutan infusion hos äldre [1]. Översikten publicerades 1997 och författarna inkluderar studier med alla typer av studiedesign, även enstaka fallrapporter. De artiklar som inkluderats delas upp beroende på vilken typ av lösning som getts: lösningar med salter, lösningar utan salter eller lösningar med hög salthalt (hypertona). Man rapporterar att av de totalt 668 patienter som ingår i studierna drabbades 23 av biverkningar. Endast vuxna patienter studerades.

Tabell 1. Systematiska översikter

Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
Rochon och medförfattare 1997 [1]		
Lösningar med elektrolyter RCT: 2 Fallstudier: 2	Lösningar med elektrolyter 42 patienter	Typ av vätska Infusionshastighet
Lösningar utan elektrolyter Fallserier: 4 Fallstudier: 1	Lösningar utan elektrolyter 1 016 patienter 7 155 infusioner	Komplikationer
Hypertona lösningar Fallstudier: 2	Hypertona lösningar 2 patienter	
Okända lösningar Fallstudier: 3	Okända lösningar 3 patienter	
Författarens slutsatser: "Our comprehensive review of the evidence suggests that hypodermoclysis can be used effectively for the treatment of dehydration. When smaller volumes of electrolyte-containing solutions are used, adverse effects appear to be relatively minor. Concerns about the safety of hypodermoclysis are likely due in large part to reports from early studies in which electrolyte-free or hypertonic solutions were used. While hyaluronidase likely facilitates the absorption of subcutaneous fluid, improving the speed of delivery may not be necessary when fluids are being given to correct dehydration. Providing fluids subcutaneously has important clinical implications, particularly for older people residing in long-term care settings. To promote use of this potentially valuable technique, well-designed studies are required to compare the efficacy and adverse effects of hypodermoclysis of intravenous therapy using slow infusions of electrolyte-containing solutions."		

Primärstudier – rehydrering

I en RCT från 2003 jämför Slesak och medförfattare rehydrering subkutan och intravenöst hos dehydrerade geriatriska patienter [2]. Studien ägde rum på en geriatrisk avdelning på ett sjukhus. I 17 fall flyttades patienter från den intravenösa gruppen till den subkutana, och i 13 fall från den subkutana till den intravenösa. Man delar därför upp patienterna i fyra grupper inför den statistiska analysen: de som endast fått subkutana infusioner, de som endast fått intravenösa infusioner, de som först fått subkutana och sedan intravenösa infusioner, och de som först fått



intravenösa och sedan subkutana infusioner. Samma lösningar gavs till patienter i båda grupperna. Hyaluronidas gavs inte som standard, utan endast när det var problem med vätskeupptaget.

Cerchietti och medförfattare publicerade år 2000 en RCT med dehydrerade patienter i ett slutstadium av cancer [3]. Patienterna fick antingen subkutan infusion av vätska eller inte, i övrigt fick de vård som vanligt.

Tabell 2. Randomiserade kontrollerade studier

Population	Intervention och kontroll	Utfallsmått
Slesak och medförfattare 2003 [2]		
Patienter äldre än 60 år med mild eller måttlig dehydrering. N=96	Intervention Subkutan infusion Kontroll Intravenös infusion Lösningar Sterofundin HEG 5 (elektrolyter och glukos) Sterofundin (isoton elektrolytlösning) Sterofundin BG5 (elektrolyter, glukos och kalium) 500 ml på 2–6 timmar Tid Så länge som ansågs kliniskt nödvändigt	Patientens obehag Vårdpersonalens bedömning av hur infusionen fungerade rent praktiskt
Författarens slutsatser: "In conclusion, this study demonstrated that rehydration by hypodermoclysis is, in general, accepted by geriatric patients equally well as IV therapy, with similar feasibility. Additionally, in confused patients and in those in whom IV punctures are difficult to achieve, it represents an alternatively effective method of infusion. Both techniques are comparably safe and effective."		
Cerchietti och medförfattare 2000 [3]		
Patienter i ett slutstadium av cancer med ett eller flera av följande symtom: Törst Kroniskt illamående Delirium Diagnostiserad dehydrering Oförmåga att dricka mer än 50 ml/dag	Intervention 1000 ml 5% dextros i vatten plus 140 mEq/l natriumklorid per dag Infusionshastighet 42ml/timme Kontroll Ingen vätska Tid 48 timmar	Primära Törst Kroniskt illamående Delirium Sekundära Ångest Humör Komplikationer



Population	Intervention och kontroll	Utfallsmått
Författarens slutsatser: "Current data suggest that decisions concerning rehydration of patients with terminal-stage cancer should be based on the patient's comfort rather than on providing optimal hydration. Rehydration in some cases would lead to unnecessary intrusion and could distract the doctors and nurses from the more human aspects of care."		

Systematiska översikter – läkemedel

I en översikt från 2008 undersöker Pickard och medförfattare lokala reaktioner där man infuserat läkemedel subkutan [4]. Författarna gör ingen kvalitetsgranskning av de inkluderade artiklarna. Författarna påpekar att terminologin på området är inkonsekvent.

Fonzo-Christe och medförfattare publicerade år 2005 en översikt om subkutan administrering av 34 utvalda läkemedel till äldre [5]. De rapporterar även att de identifierat studier om dehydrering men diskuterar inte detta ytterligare. Författarna gör en bedömning av evidensnivå för de studier som inkluderas.

Tabell 3. Systematiska översikter

Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
Pickard och medförfattare 2008 [4]		
Olika studietyper N=22	Patienter som fått läkemedel via subkutan infusion N=931	Komplikationer
Författarens slutsatser: "The current literature on syringe driver site reactions is inconsistent with regard to their incidence, identification, causes and management." "Reported problems include irritant drugs, drug combinations, diluents, external factors such as light and temperature, and the choice of needles, catheters and cannulas."		
Fonzo-Christe och medförfattare 2005 [5]		
Olika studietyper N=43	Äldre. Beskrivs inte ytterligare	Vilka läkemedel som använts i vilka doser
Författarens slutsatser: "This survey showed that there is an important gap between current practice and official information as well as evidence-based data of the literature. Indeed, subcutaneous drug administration and rehydration is performed daily in our geriatric department but only a few drugs are licensed for subcutaneous route in Switzerland, France, Germany and United Kingdom. Consequent upon the lack of well-designed studies on drugs widely used by subcutaneous route in the elderly, physicians carry responsibility for the prescription." "Prospective data are necessary for those drugs which are frequently used by subcutaneous route in geriatric setting with no evidence in the literature. Pharmaceutical companies should be urged to license products for subcutaneous route if data is available or to perform studies in this indication when practice indicates that drugs are used off-label by this route."		



Primärstudier – läkemedel

Watanabe och medförfattare publicerade 2008 en RCT där man jämför kontinuerlig subkutan infusion av opioider med sukbutana injektioner [6]. Patienterna behövde smärtstillande på grund av cancerrelaterad smärta. Studien är dubbelblindad och har en överkorsningsdesign som gör att patienterna agerar som sina egna kontroller.

Klepstad och medförfattare undersöker i sin studie om serumkoncentrationerna av morfin och dess metaboliter skiljer sig vid oral eller kontinuerlig subkutan infusion [7]. Inga patienter behövde exkluderas på grund av opioid-orsakade biverkningar.

Tabell 4. Randomiserade kontrollerade studier

Population	Intervention och kontroll	Utfallsmått
Watanabe och medförfattare 2008 [6]		
Patienter i palliativ vård som lider av cancerrelaterad smärta n=12	Opioider via kontinuerlig subkutan infusion Opioider via intermittent subkutan injektion	Primärt Smärtintensitet mätt med VAS och kategorisk skala
Författarens slutsatser: "The results of our randomized double-blinded placebo-controlled crossover study suggest that there is no significant difference in analgesic and adverse effects between CSCI and ISCI for opioid administration in patients with stable cancer pain. Our findings cannot be interpreted as conclusive evidence of an absence of differences, given the small number of patients. However, the cross-over design of our trial allows for greater sensitivity to detect small differences in pain intensity and side effects compared to studies with a parallel design, and there was no obvious advantage to using the more expensive modality. Our study supports the pursuit of larger clinical trials comparing ISCI of opioid using the Edmonton Injector or prefilled syringes with more expensive techniques such as portable infusion pumps or transdermal technology, particularly for patients at home."		
Klepstad och medförfattare 2004 [7]		
Patienter med cancer vid en palliativ vårdenhet N=29	Morfin oralt N=19 Morfin kontinuerligt via subkutan infusion N=10	Serumkoncentration av morfin
Författarens slutsatser: "Morphine, M6G and M3G serum concentrations vary considerably in samples obtained on consecutive days. Such variability is present during stable morphine doses and stable clinical symptoms. The day-to-day variability was lower in patients receiving continuous sc morphine infusions compared with patients receiving oral morphine. These findings indicate that results from blood samples taken in order to assess a patient's pharmacological morphine status should be interpreted with the understanding of that variability is partly caused by day-to-day variation."		



Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Jessica Dagerhamn, Anna Edemo och Jan Liliemark vid SBU.

Litteratursökning

PubMed via NLM 19 October 2015		
Subcutaneous infusions in palliative care		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	"Palliative Care"[Mesh]	42 505
2.	palliative[Title/Abstract]	44 917
3.	1 OR 2	65 655
Intervention:		
4.	"Infusions, Subcutaneous"[Mesh]	715
5.	(infusion*[Title/Abstract]) AND subcutaneous[Title/Abstract]	7 073
6.	4 OR 5	7 434
Final	3 AND 6	171

PubMed via NLM 23 November 2015		
Subcutaneous infusions in palliative care		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	"Palliative Care"[Mesh]	42 735
2.	palliative[Title/Abstract]	45 265
3.	1 OR 2	66 073
Intervention:		
4.	((Hypodermoclysis[Title/Abstract]) OR ((infusion*[Title/Abstract]) AND interstitial[Title/Abstract])) OR "Hypodermoclysis"[Mesh]	2 190
Final	3 AND 4	82

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[TIAB] = Title or abstract

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cohrane Library via Wiley 19 October 2015		
Subcutaneous infusions in palliative care		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	MeSH descriptor: [Palliative Care] explode all trees	1 455
2.	palliative:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3 223
3.	1 OR 2	3 223
Intervention:		
4.	MeSH descriptor: [Infusions, Subcutaneous] explode all trees	91
5.	infusion*:ti,ab,kw and subcutaneous:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 723
6.	4 OR 5	1 726
Final	3 AND 6	DARE/1 CENTRAL/11 EED/1

Cohrane Library via Wiley 23 November 2015		
Subcutaneous infusions in palliative care		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	Hypodermoclysis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18
2.	"syringe driver":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12



Cochrane Library via Wiley 23 November 2015		
Subcutaneous infusions in palliative care		
Final	1 OR 2	CDRS/1 DARE/1 CENTRAL/28

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

Ti,ab,kw = Title, abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

CINAHL via ebsco.com 19 October 2015		
Subcutaneous infusions in palliative care		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	((MH "Palliative Care") OR (MH "Hospice and Palliative Nursing")) OR TX palliative	60 045
Intervention:		
2.	MH "Infusions, Subcutaneous+”	511
3.	TX infusion* AND TX subcutaneous	4 025
4.	2 OR 3	4 042
Final	1 AND 4	586

CINAHL via ebsco.com 23 November 2015		
Subcutaneous infusions in palliative care		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	((MH "Palliative Care") OR (MH "Hospice and Palliative Nursing")) OR TX palliative	60 473
Intervention:		
2.	(MH "Hypodermoclysis") OR TX Hypodermoclysis OR TX "Interstitial infusion" OR TX "syringe driver" OR TX "syringe drivers"	650
Final	1 AND 2	416

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

MH = Term from the “Cinahl Headings” thesaurus

TX = All Text. Performs a keyword search of all the database's searchable fields

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase



Referenser

1. Rochon PA, Gill SS, Litner J, Fischbach M, Goodison AJ, Gordon M. A systematic review of the evidence for hypodermoclysis to treat dehydration in older people (Structured abstract). In: *Journals of Gerontology Series A - Biological Sciences and Medical Sciences*; 1997. p M169-m176.
2. Slesak G, Schnürle JW, Kinzel E, Jakob J, Dietz PK. Comparison of subcutaneous and intravenous rehydration in geriatric patients: a randomized trial. In: *Journal of the American Geriatrics Society*; 2003. p 155-60.
3. Cerchietti L, Navigante A, Sauri A, Palazzo F. Hypodermoclysis for control of dehydration in terminal-stage cancer. *Int J Palliat Nurs* 2000;6:370-4.
4. Pickard J, Mitchell K, Roberts D. Syringe driver site reactions: a review of the literature. *European Journal of Palliative Care* 2008;15:125-31 7p.
5. Fonzo-Christe C, Vukasovic C, Wasilewski-Rasca AF, Bonnabry P. Subcutaneous administration of drugs in the elderly: survey of practice and systematic literature review. *Palliat Med* 2005;19:208-19.
6. Watanabe S, Pereira J, Tarumi Y, Hanson J, Bruera E. A randomized double-blind crossover comparison of continuous and intermittent subcutaneous administration of opioid for cancer pain. *J Palliat Med* 2008;11:570-4.
7. Klepstad P, Hilton P, Moen J, Kaasa S, Borchgrevink PC, Zahlens K, et al. Day-to-day variations during clinical drug monitoring of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide serum concentrations in cancer patients. A prospective observational study. *BMC Clin Pharmacol* 2004;4:7.