



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Infermieristica

**LE VIE DI SOMMINISTRAZIONE DEI
FARMACI IN EMERGENZA: EFFICIENZA
ED EFFICACIA A CONFRONTO**

Relatore:
Dott.ssa Tiziana Benedetti

Tesi di Laurea di:
Giacomo Zaghini

Correlatore:
Dott. Andrea Auriemma

A.A. 2019/2020

INDICE

1	INTRODUZIONE	pag. 2
	1.1 Le vie di somministrazione a confronto	pag. 5
	1.2 La via endovenosa	pag. 6
	1.3 La via intraossea	pag. 7
	1.4 La via intranasale	pag. 13
2	OBIETTIVO	pag. 16
3	MATERIALI E METODI	pag. 17
4	RISULTATI	pag.18
	4.1 Arresto cardiaco	pag. 22
	4.2 Shock ipovolemico nel trauma maggiore.....	pag. 23
	4.3 Overdose da oppiacei	pag. 24
	4.4 Conoscenza e applicazione delle procedure	pag. 25
5	DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	pag.30
	BIBLIOGRAFIA.....	pag. 33

1 - INTRODUZIONE

La somministrazione di farmaci è un fattore chiave nella guarigione e la tempestività e la qualità della risposta alle situazioni di emergenza sanitaria, intesa come condizione in cui è a rischio la sopravvivenza di una persona e sono necessari interventi immediati, entro pochi minuti, per sostenerne o ripristinarne i parametri vitali (se occorrono invece interventi tempestivi, ma entro alcune ore, si tratta di urgenza),¹ ne condizionano fortemente il risultato, sia come perdita di vita umane, sia come durata dell'ospedalizzazione ed esiti invalidanti. Questo significa che un ridotto intervallo tra il momento dell'insorgenza clinica e l'inizio della terapia porta ad un notevole risparmio di morti evitabili e di esiti invalidanti. Per questi motivi è fondamentale conoscere le diverse modalità e possibilità per iniziare la terapia farmacologica il più rapidamente possibile.²

Per alcune situazioni cliniche specifiche, il tempo per arrivare a una diagnosi e al trattamento finale è stato quantificato con esattezza:

-il "door to balloon" è un programma stilato dall'American Heart Association per ottimizzare il processo di diagnosi e trattamento degli STEMI (ST-segment elevation MI: infarto del miocardio con sopraslivellamento del segmento ST): l'obiettivo è riattivare la perfusione cardiaca entro 90 minuti dall'inizio dei sintomi; questi 90 minuti sono divisi in 3 parti da 30 minuti ognuna: la prima parte per arrivare sul posto e diagnosticare lo STEMI, la seconda per fare giungere l'assistito in emodinamica e la terza per l'esecuzione delle procedure di disostruzione dell'arteria coronarica colpita;³

- per quanto riguarda il trauma si parla di Golden Hour, o Ora Aura, con cui si intende il periodo critico di 60 minuti dall'avvenimento in cui il tasso di mortalità e disabilità aumenta considerevolmente, a meno che non venga praticato il trattamento risolutivo;

¹ Maurizio Chiaranda, Urgenze ed Emergenze, Istituzioni, pag. 3 Piccin, 2016

² Phillipe Abreu, Nicholas Namias, Iwan Collaço, Antonio Marttos, Flavio Saavedra Tomasich, Adonis Nasr, The Trauma Golden Hour: A Practical Guide, 2019

³ Penn Medicine, What is Door-to-Balloon Time?, 2017

- in caso di arresto cardiaco si parla di “Catena della Sopravvivenza”, cioè una sequenza di 5 fasi da attuarsi al fine di iniziare il trattamento sul posto il prima possibile per aumentare le possibilità di sopravvivenza; le prime 3 fasi possono essere svolte da chiunque abbia conoscenze di base delle tecniche salvavita, mentre le ultime due sono esclusiva dei professionisti del soccorso.⁴

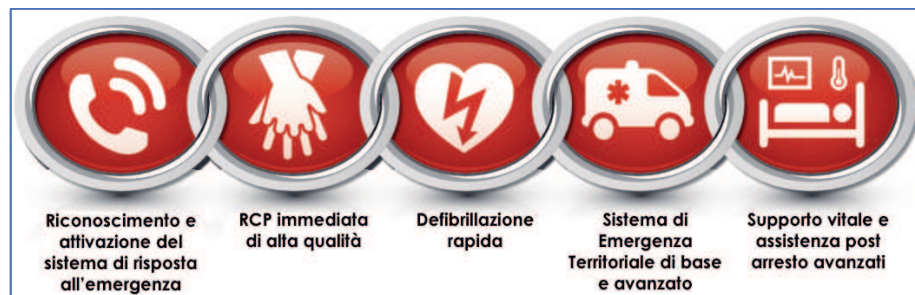


Figura 1: La catena della sopravvivenza e relazione tempo/sopravvivenza, 2015 American Heart Association; Italian Resuscitation Council

⁴ 2015 American Heart Association

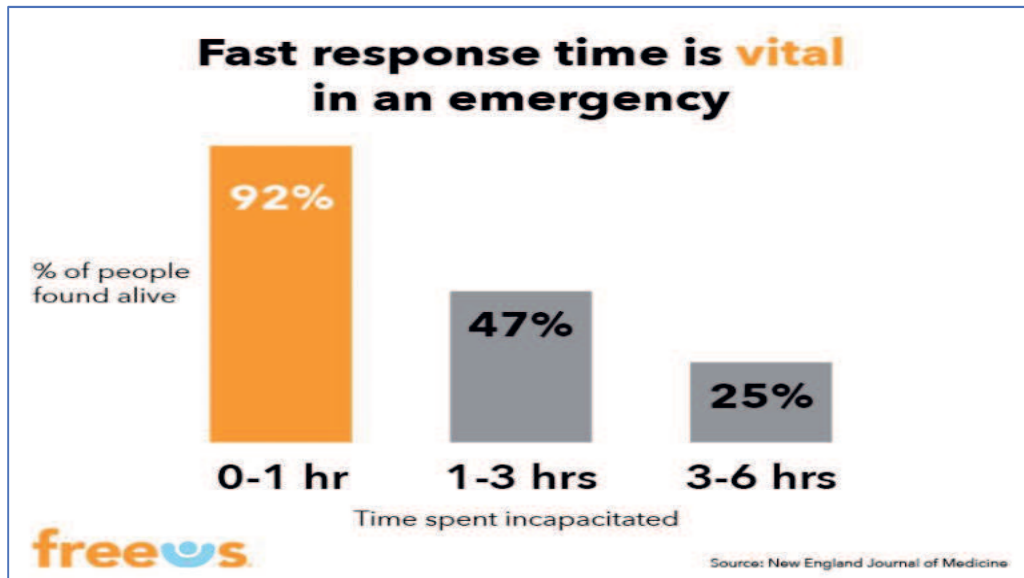


Figura 2: Correlazione tra sopravvivenza e tempestività dell'intervento, New England Journal of Medicine

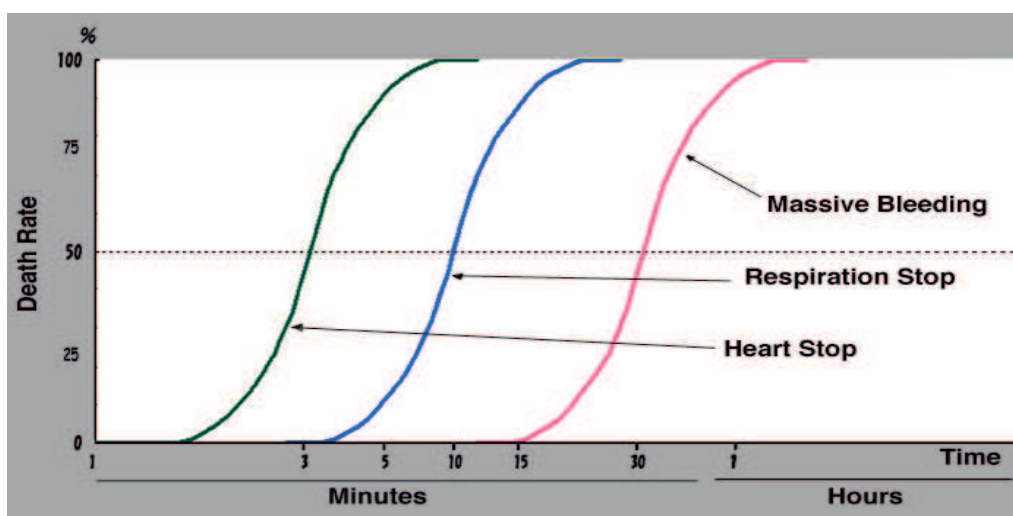


Figura 3: Golden Hour, tempo-dipendenza nel trauma maggiore, [https://en.wikipedia.org/wiki/Golden_hour_\(medicine\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Golden_hour_(medicine))

1.1 – Le vie di somministrazione a confronto

La precocità con cui si inizia la terapia farmacologica è cruciale nell'emergenza, quindi è fondamentale per l'Infermiere conoscere tutte le possibili modalità di somministrazione e riconoscere il presidio più adatto ad ogni situazione clinica.

Le vie di somministrazione che rispondono ai requisiti di una situazione di emergenza sono quelle che permettono un più rapido tempo di azione.

Come si evince dalla tabella 1, a rispondere in modo ottimale a questi requisiti sono la via endovenosa, la via intranasale e la via intraossea.

VIA DI SOMMINISTRAZIONE	VANTAGGI	SVANTAGGI	TEMPO DI AZIONE
ORALE	Sicura, semplice ed economica	Limitata ad alcuni farmaci, il cibo può condizionare l'assorbimento e necessita del paziente cosciente e collaborante	20-60 minuti
INTRAVENOSA O INTRAOSSEA	Effetto immediato, ideale per grandi quantità di liquidi, funzionale anche per farmaci irritanti e mix complessi	Necessita di tecniche di antisepsi, possibili infezioni e alcuni farmaci vanno somministrati lentamente	30-60 secondi
SOTTOCUTANEA	Ideale per farmaci a lento rilascio (insulina)	Può causare dolore, necrosi e non è adatta a grandi quantità di liquidi	15-30 minuti
INTRAMUSCOLO	Ideale in volumi moderati, preferibile alla via endovenosa per le autosomministrazioni	Dolore, condiziona alcuni esami di laboratorio (creatinina), può causare emorragie intramuscolari	10-20 minuti
TRANSDERMICA	Priva di dolore, ideale per farmaci lipofili e farmaci che vengono eliminati velocemente dal corpo	Può causare allergie e irritazioni, limitato a farmaci lipofili, tempo di azione lento e utilizzabile solo per farmaci in piccole dosi giornaliere	variabile
RETTALE	Bypassa la distruzione dell'acido gastrico, ideale se il farmaco causa vomito o in caso di vomito in atto o coma	La mucosa rettale potrebbe irritarsi, tecnica poco accettata	5-30 minuti
INALAZIONE	Assorbimento rapido, ottimale se il target sono le vie respiratorie, pochi effetti collaterali	Causa più dipendenza rispetto alle altre vie (cervello più colpito), difficoltà a regolare la dose e all'utilizzo dell'inalatore	2-3 minuti
SUBLINGUALE	Bypassa la distruzione dell'acido gastrico, il pH della saliva mantiene la stabilità del farmaco, veloce assorbimento	Limitato ad alcuni farmaci e solo in piccole dosi, una parte del farmaco potrebbe essere persa se inghiottita e necessita di coscienza e collaborazione	3-5 minuti
INTRANASALE	Semplice, assorbimento rapido, sicuro, privo di dolore, ideale per somministrazione di antidoti, antagonisti degli oppioidi e sedativi	Limitato volume di farmaco somministrabile, possibili danni all'epitelio nasale, variabilità nella quantità di farmaco assorbita simile alla via orale	2-5 minuti

Tabella 1 Tempo di azione, vantaggi e svantaggi delle vie di somministrazione⁵

⁵ Jennifer Le, PharmD, MAS, BCPS-ID, FIDSA, FCCP, FCSHP, Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of California San Diego, Drug administration, 2020

1.2 – La via endovenosa

La somministrazione in via endovenosa consiste nell'immettere il farmaco direttamente nel circolo ematico; l'infusione può essere in bolo, in continuo o in intermittenza; "la velocità di infusione delle soluzioni somministrate per via endovenosa dipende da diversi fattori tra cui:

- l'osmolarità: le soluzioni ipertoniche vanno infuse lentamente per il loro effetto di richiamo di liquidi nello spazio intravascolare;
- i principi attivi: (per esempio chemioterapici, antibiotici, amine, eparina) o elettroliti (come il potassio) contenuti nella soluzione che necessitano di un controllo attento della velocità con pompa d'infusione;
- le condizioni dell'assistito: le persone anziane, cardiopatiche e nefropatiche rischiano il sovraccarico per cui la velocità di infusione deve essere ridotta e controllata scrupolosamente;
- il calibro dell'accesso venoso;
- le condizioni del sito;
- il volume complessivo di soluzione da infondere.”⁶

La via endovenosa richiede un catetere che può essere centrale o periferico: i cateteri venosi centrali (CVC) sono cateteri la cui punta raggiunge il terzo inferiore della vena cava superiore in prossimità della giunzione cavo-atriale: serve a somministrare in modo continuo farmaci, emoderivati, liquidi o nutrizione e di solito viene utilizzato in ambiente ospedaliero. Rispetto al catetere venoso periferico il CVC garantisce un accesso stabile e sicuro, attraverso cui è possibile somministrare ampi volumi di soluzioni o farmaci che richiedono un elevato flusso o soluzioni con osmolarità troppo elevata per la somministrazione periferica. Il loro inserimento però richiede solitamente presidi sanitari disponibili in ambito ospedaliero e operatori esperti: questo li rende non adatti alle situazioni di urgenza/emergenza.⁷

I cateteri venosi periferici (CVP) sono il dispositivo di accesso vascolare più utilizzato, circa nel 90% degli assistiti ricoverati, sono ben tollerati e tendono ad avere basse percentuali di complicanze e

⁶ Gregorio Resta, Sistemi infusionali. Somministrazione di farmaci per via endovenosa, caratteristiche della terapia infusioneale, 2015

⁷ Lisa Gorsk et al., Infusion Therapy Standards of Practice, Journal of Infusion Nursing, 2016

in condizioni di normalità tendono ad essere di facile inserimento; le complicanze principali sono lo stravasamento ematico (23,9%), l'occlusione del catetere (18,8%), la flebite successiva (15,4%), il dislocamento del dispositivo (6,9%) e l'infezione locale (0,2%).⁸

Secondo uno studio la riuscita della procedura ha delle variabili, come l'età, il BMI, la razza, le patologie concomitanti, l'esperienza dell'operatore, la grandezza del calibro e il patrimonio venoso; in media il primo tentativo di inserimento di CVP fallisce nel 12-26% di casi negli adulti e nel 24-54% nei bambini e richiede dai 3 ai 12 minuti in media.⁹

In condizioni di emergenza si tende ad utilizzare cateteri di grosso calibro per una veloce infusione di grandi quantità di liquidi, privilegiando la rapidità d'esecuzione rispetto alla sterilità e alla gestione del dolore.

Il paziente critico si trova spesso in una condizione clinica o situazionale in cui l'inserimento di un CVP diventa complicato e richiederebbe diverso tempo e tentativi per una buona riuscita, non sempre a disposizione in un'emergenza; in questi casi si preferisce optare per un'altra modalità più appropriata.

1.3 – La via intraossea

Tale metodica fu introdotta nel 1922 da Drinker e colleghi¹⁰ che dimostrarono la possibilità di infondere liquidi attraverso un ago posizionato all'interno dello sterno. Il ricorso all'accesso intraosseo divenne quindi comune negli anni trenta e quaranta (fu largamente impiegato in procedure salvavita durante la seconda guerra mondiale), per poi essere soppiantato dall'ascesa dei cateteri venosi periferici: nel 1945 nasce il primo catetere in polietilene per infusione endovenosa con introduzione attraverso il lume di ago cavo, più tardi distribuito con il nome di "Intracath".¹¹

Negli anni ottanta riemerse l'interesse per la via intraossea, ma esclusivamente in ambito pediatrico: l'American Heart Association (AHA) nel 1986 approvò tale via di somministrazione nella gestione del paziente critico pediatrico; ultimo passo nell'accreditamento di tale procedura si è avuto nel 2005, quando AHA ed ERC (European Resuscitation Council) l'hanno inserita come

⁸ Gli Accessi Venosi Periferici nel Dipartimento di Emergenza Peripheral Vascular Catheter Access in the Emergency Department: A Policy Statement (Documento approvato dal Consiglio Direttivo Nazionale SIMEU il 21/04/2018)

⁹ Sabri A, Szalas J, Holmes KS, Labib L, Mussivand T. Failed attempts and improvement strategies in peripheral intravenous catheterization. *Biomed Mater Eng.* 2013;23(1-2):93-108. doi: 10.3233/BME-120735. PMID: 23442240.

¹⁰ Drinker CK, Drinker KR, Lund CC. The circulation of the mammalian bone marrow. *Am J Physiol* 1922;62:1-92

¹¹ Zimmermann B. intravenous tubing for parenteral therapy. *Scienc e* 1945;101:567-8

elemento fondamentale della RCP (Rianimazione Cardio-Polmonare) anche dell'adulto, qualora l'accesso venoso tradizionale sia difficilmente reperibile (più di 90 secondi o dopo 2 tentativi infruttuosi).

A partire dal trattamento dell'arresto cardiaco, l'accesso intraosseo è stato quindi nel corso degli anni 2000 progressivamente recuperato e consigliato in svariate situazioni di emergenza (trauma grave, contesti bellici, shock di varia origine) nelle quali sia necessaria la rapida somministrazione di farmaci e fluidi ed un accesso periferico non sia facilmente reperibile. Nel consensus paper del "Consortium on Intraosseous Vascular Access in Healthcare Practice" si afferma che l'accesso intraosseo dovrebbe essere considerato come prima alternativa all'accesso venoso periferico nei pazienti che non necessitano di un catetere venoso centrale; nello stesso documento si auspica che le competenze relative alla tecnica di posizionamento dell'accesso intraosseo e della somministrazione dell'infusione vengano incluse nel piano di studi dei Corsi di Laurea in Medicina e Infermieristica.¹²

L'accesso intraosseo permette infatti, in modo semplice e rapido, di infondere direttamente nelle cavità non collassabili del midollo osseo farmaci, cristalloidi, collodi, derivati del sangue e mezzi di contrasto che raggiungono la circolazione sistemica in maniera molto rapida, quasi paragonabile a una linea centrale e più rapidamente delle linee periferiche; occorre prestare particolare attenzione per i medicinali tossici per il midollo osseo e la soluzione salina ipertonica a causa del rischio di mionecrosi.

Sono stati testati molti farmaci attraverso la via infusionale intraossea: in linea teorica ogni farmaco che può essere iniettato endovena può essere somministrato anche per via intraossea. I farmaci più utilizzati in emergenza rimangono comunque quelli vasoattivi. Gli studi su modelli animali hanno evidenziato come il picco di concentrazione massima ematica di un farmaco iniettato in vena è temporalmente simile a quello di una iniezione intraossea; i siti di iniezione sottodiaframmatica (tibiale) hanno un ritardo di picco maggiore rispetto a quelli sopradiaframmatici (sterno, omero).

¹² (Phillips L, Brown L, Campbell T, Miller J, Proehl J, Youngberg B; Consortium on Intraosseous Vascular Access in Healthcare Practice. Recommendations for the use of intraosseous vascular access for emergent and nonemergent situations in various healthcare settings: a consensus paper. J Emerg Nurs. 2010 Nov;36(6):551-6. doi: 10.1016/j.jen.2010.09.001. PMID: 21078467.

L'utilizzo di sacche a pressione permette di raggiungere velocità infusionali elevate: se la sacca è gonfiata a 300 mmHg il flusso sia dalla tibia prossimale sia dall'omero può raggiungere i 150 ml/min.¹³

La letteratura riporta come controindicazioni principali la presenza di osteoporosi, fratture, infezione cutanea o ossea nel sito di inserzione scelto, protesi in prossimità del sito d'inserzione, pregressi accessi intraossei nello stesso sito nelle precedenti 24 ore.¹⁴

Le complicazioni sono rare e riguardano meno dell'1% di tutti i posizionamenti: la più comune è la sindrome compartimentale dell'arto successiva a stravasamento extraosseo sottocutaneo dell'infusione; altre complicazioni comprendono osteomieliti, celluliti, ascessi cutanei, in genere associate ad utilizzo prolungato della via intraossea (utilizzo che non dovrebbe superare le 24 ore). Il dolore è un problema significativo per il paziente cosciente, specialmente durante la somministrazione di liquidi, per l'impatto del flusso sulle trabecole ossee: è pertanto raccomandata la somministrazione di lidocaina prima dell'infusione di farmaci / liquidi (20-40 mg negli adulti, 0,5 mg / kg nei bambini).¹⁵

I sistemi di accesso intraosseo si dividono in manuali e semi automatici. I sistemi manuali sono costituiti da aghi di grosso calibro dotati di mandrino metallico rimuovibile antiostruzione, derivati dagli aghi per biopsia midollare. I più diffusi in commercio sono l'ago di Dieckmann modificato e l'ago di Jamshidi. Entrambi sono utilizzabili sia per bambini che per adulti. I sistemi semiautomatici sono provvisti di meccanismi che facilitano l'ingresso automatico nello spazio intraosseo. In commercio sono disponibili:

- il sistema FASTx utilizzabile unicamente per via sternale
- il sistema BIG (Bone Injection Gun)
- il sistema EZ-IO, unico riutilizzabile.

¹³ Von Hoff DD, Kuhn JG, Burris III HA, Miller LJ. Does intraosseous equal intravenous? A pharmacokinetic study. *Am J Emerg Med* 2008 1;26(1):31-38

¹⁴ Day MW. Intraosseous devices for intravascular access in adult trauma patients. *Crit Care Nurse*. 2011; 31(2);76-89.

¹⁵ Intraosseous vascular access in critically ill adults-a review of the literature. Joanne G, Stephen P, Susan S. *Nurs Crit Care*. 2016 May;21(3):167-77. doi: 10.1111/nicc.12163. Epub 2015 Feb 17



Cook IO Needle



Illinois Sternal Iliac Needle



Jamshidi IO Needle



Sur-Fast IO Screw Tip Needle

Figura 2: Aghi manuali, Children's healthcare of Atlanta



Figura 1: sistema BIG, Implox Pty Ltd Bone Injection Gun

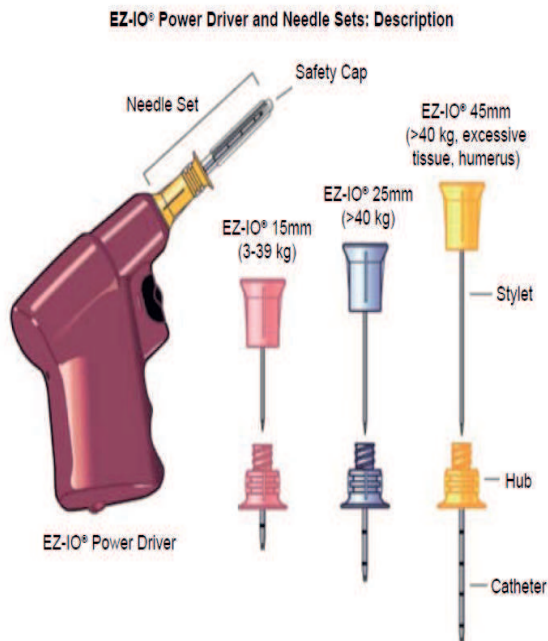


Figura 4: sistema EZ-IO, Arrow® EZ-IO® Intraosseous Vascular Access System



Figura 3: sistema FASTx, FAST1® Intraosseous Infusion System from Pyng Medical

I primi due sistemi citati consistono in meccanismi a scatto: l'ago viene posto perpendicolarmente al sito di inserzione scelto e la pressione del dito fa scattare un meccanismo a molla che spinge l'ago nell'osso. Il sistema EZ-IO è costituito da un trapano a batteria che avvita l'ago nell'osso fino alla profondità desiderata.

La procedura deve essere eseguita con tecnica sterile per ridurre il rischio di osteomieliti o celluliti. Il sito ideale dovrebbe possedere: corticale ossea sottile, cavità midollare larga, superficie di inserzione piatta, facilità di individuazione tramite punti di repere anatomici, facilità di accesso in condizioni di emergenza.

Al momento i siti utilizzati e consigliati sono 4: Omero prossimale - Femore distale - Tibia prossimale - Tibia distale. L'inizio dell'infusione deve essere preceduto da un flush di circa 10 ml per rompere la resistenza delle trabecole ossee: senza il flush iniziale il flusso infusionale rimane molto basso. Il sistema va rimosso applicando una siringa al cono dell'ago e trazionando con movimento rotatorio a vite fino alla fuoriuscita dell'ago stesso dall'osso e dalla cute.

Le principali responsabilità dell'infermiere relativamente all'accesso intraosseo sono le seguenti:

- valutare le condizioni dell'assistito
- eseguire l'inserimento o la rimozione dello IOD (dispositivo intraosseo) quando necessario
- fornire cura e manutenzione dello IOD
- somministrare liquidi, derivati del sangue e farmaci prescritti
- ottenere campioni per esami ematochimici
- documentare le procedure, inclusi l'inserimento, la rimozione e la somministrazione di farmaci, emoderivati e fluidi¹⁶

Purtroppo, l'infusione attraverso IOD è ancora sottoutilizzata negli adulti: tutte le survey recenti evidenziano infatti come, nonostante l'indicazione della letteratura e delle varie linee guida di emergenza, l'accesso intraosseo rimanga largamente sottoutilizzato per ignoranza della tecnica e non disponibilità dei materiali.

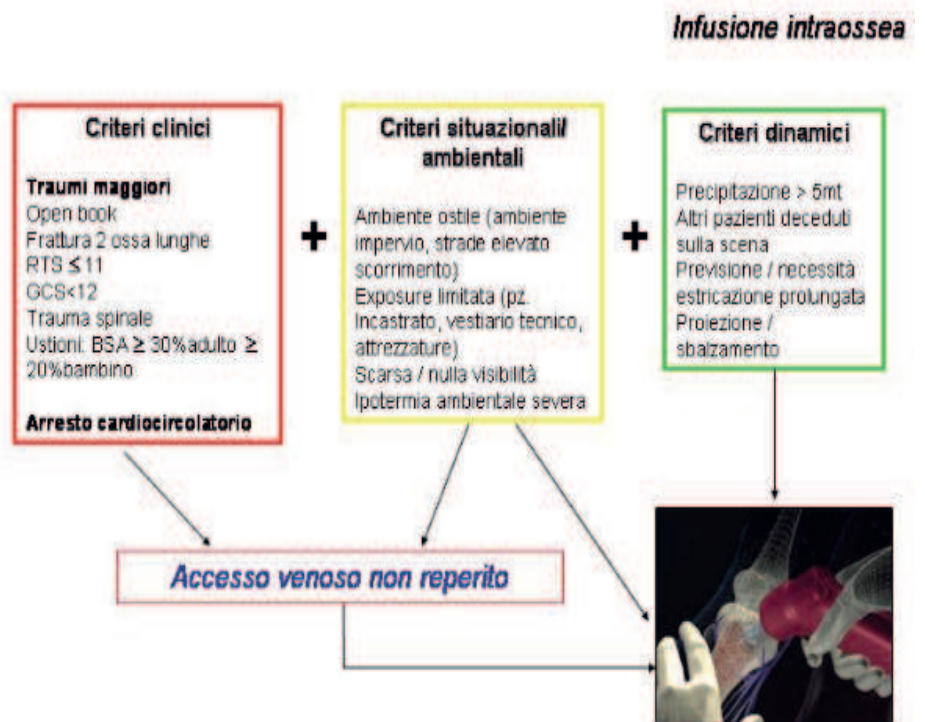
Il suo utilizzo, tuttavia, è ora incoraggiato dalla disponibilità di dispositivi semplici e di rapido utilizzo: la velocità di apprendimento della tecnica è alta. La quota di successo al primo tentativo utilizzando trapano EZ-IO su paziente senza formazione pratica è compresa in letteratura tra il 65% ed il 97%. Dopo formazione di circa 8 ore, integrata teorica (lezioni più video) e pratica su modellino, la percentuale di successo descritta con EZ-IO è dell'84% al primo tentativo e del 97% al secondo tentativo; la percentuale di successo con ago manuale è del 93%. I dispositivi intraossei

¹⁶ Intraosseous Devices: an Overview Di: Adler A, Caple C, Pravikoff D, CINAHL Nursing Guide, July 13, 2018

sono di rapido inserimento; nella maggior parte dei casi sono posizionati in circa un minuto dall'apertura della confezione del presidio all'infusione di liquidi e farmaci.^{17 18}

I tempi medi d'inserimento di due modelli diversi, valutati a partire dall'apertura della confezione all'infusione corretta della terapia prescritta, variano da 1.8±0.9 min (EZ-IO®) vs 2.2±1.0min (BIG®).¹⁹

Figura 5: criteri per inserimento IOD sul territorio, "L'accesso intraosseo nell'emergenza sanitaria di Guglielmo Imbriaco, Giovanni Gamberini, Alberto Piacentini"



¹⁷ Use of intra-osseous access in adults: asystematic review. Petitpas et al. Critical Care (2016) 20:102 DOI 10.1186/s13054-016-1277-6.

¹⁸ Hallas, P., Brabrand, M., & Folkestad, L. (2012). Reasons for not using intraosseous access in critical illness. Emergency Medicine Journal, 29(6), 506-7. <https://doi.org/10.1136/emj.2010.094011>

¹⁹ Gallo, Marianeve & Lodini, Roberta & Destrebecq, Anne & D'Antuono, Agostino & Terzoni, Stefano. (2014). L'accesso intraosseo in emergenza/urgenza : revisione della letteratura.

1.4 – La via intranasale

Meno del 2% dei farmaci a basso peso molecolare e una percentuale ancora minore di farmaci di grandi dimensioni può attraversare la barriera ematoencefalica attraverso la somministrazione enterale o parenterale; questo ostacolo ha indirizzato la ricerca farmaceutica verso l'implementazione di nuove vie di somministrazione, capaci di veicolare efficacemente i farmaci diretti al Sistema Nervoso Centrale: negli ultimi anni la via di somministrazione intranasale ha suscitato un interesse crescente e sono numerose le *review* che approfondiscono promettenti applicazioni di questa via di somministrazione dei farmaci.

La somministrazione intranasale (IN) è un metodo non invasivo, facilmente accessibile per gli adulti ed i bambini. I farmaci somministrati per via intranasale hanno un'efficacia paragonabile alla somministrazione endovenosa e di norma superiore alla via sottocutanea o intramuscolare; si evita la degradazione gastrointestinale tipica della somministrazione orale e gli effetti di limitazione dell'assorbimento del metabolismo del primo passaggio epatico: si raggiungono rapidamente livelli terapeutici a livello ematico e cerebrospinale. Non tutti i farmaci vengono prodotti in apposite formulazioni, tuttavia le formulazioni parenterali sono comunemente usate per la somministrazione intranasale, purché disponibili in alte concentrazioni, considerato il ridotto volume somministrabile.

È utile in situazioni di emergenza, anche quando la via endovenosa non è disponibile. È infatti una via immediata: non richiede alcuna competenza specifica e questo spiega perché in alcuni paesi stranieri venga utilizzata dal personale sanitario, ma anche da tecnici, paramedici e personale laico (es. guardaspiaggia); il reperimento di un accesso venoso, oltre a richiedere specifiche competenze infermieristiche, risulta invece spesso difficile nei bambini, negli assistiti oncologici o tossicodipendenti, o comunque necessita di tempi maggiori.

La ricca vascolarizzazione della mucosa nasale possiede una serie di caratteristiche uniche che possono aumentare la sicurezza, la compliance dell'assistito, la velocità di assorbimento del farmaco e, di conseguenza, la velocità di insorgenza dell'effetto terapeutico. Inoltre, la mucosa nasale, rispetto ad altre membrane, è facilmente accessibile e rappresenta una pratica via d'ingresso per molecole sia piccole che grandi.

La via di somministrazione intranasale può essere vantaggiosa per coloro che necessitano di analgesia, sedazione, ansiolisi, cessazione delle crisi convulsive, gestione dell'ipoglicemia, inversione dell'effetto degli oppioidi e annullamento delle benzodiazepine in ambiente ospedaliero o pre-ospedaliero.

Nella somministrazione in particolare di midazolam, lorazepam, flumazenil, dexmedetomidina, ketamina, fentanil, idromorfone, butorfanolo, naloxone, insulina e aloperidolo si è dimostrato un'alternativa sicura ed efficace alla somministrazione intramuscolare o endovenosa. È pertanto sempre più importante per gli infermieri acquisire maggiore familiarità con questa nuova via di somministrazione dei farmaci.

Controindicazioni relative alla somministrazione IN dei farmaci sono il sanguinamento locale, la presenza di muco in cospicue quantità e l'uso di vasocostrittori nasali.

Il farmaco deve essere somministrato tramite l'utilizzo del MAD (Mucosal Atomization Device): questo device si mostra come una siringa che presenta sulla parte superiore, dove normalmente si trova l'ago, una spugna conica che si adatta alla narice; un dispositivo interno crea una "atomizzazione" della soluzione, permettendo la formazione di gocce di dimensioni tra i 30 e 100 micron, adatte ad un immediato assorbimento nasale (occorre tener presente che l'utilizzo di tale dispositivo determina uno spazio morto di circa 0,2 ml): si aspira il farmaco come in una normale siringa, si inserisce la parte spugnosa nella narice e si inietta il farmaco spingendo lo stantuffo del device; non deve essere somministrato più di 1 ml di farmaco per narice: se sono necessari volumi maggiori o in caso di effetti clinici inadeguati, occorre attendere circa 10-15 minuti, per permettere l'assorbimento della prima dose.^{20 21 22}



Figura 6 MAD (Mucosal Atomization Device) nasal, Teleflex A Global Provider of Medical Technologies

²⁰ (Tucker C, Tucker L, Brown K. The Intranasal Route as an Alternative Method of Medication Administration. Crit Care Nurse. 2018 Oct;38(5):26-31. doi: 10.4037/ccn2018836. PMID: 30275061

²¹ (Bailey AM, Baum RA, Horn K, Lewis T, Morizio K, Schultz A, Weant K, Justice SN. Review of Intranasally Administered Medications for Use in the Emergency Department. J Emerg Med. 2017 Jul;53(1):38-48. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.01.020. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28259526.)

²² (Corrigan M, Wilson SS, Hampton J. Safety and efficacy of intranasally administered medications in the emergency department and prehospital settings. Am J Health Syst Pharm. 2015 Sep 15;72(18):1544-54. doi: 10.2146/ajhp140630. PMID: 26346210.)

Farmaco	Indicazioni	Dose pediatrica	Dose adulti	Note
Midazolam	Crisi convulsive	Peso in kg x 0.2 mg = dose totale (max 10 mg)	Peso > 50mg = 10 mg (2ml)	La dose totale va divisa per le due narici
Fentanil	Trattamento del dolore acuto	1,5 - 3 mcg/kg	1,5 - 3 mcg/kg	La dose totale va divisa per le due narici
Sufentanil	Trattamento del dolore acuto	0,2 – 1,5 mcg/kg	0,2 – 1,5 mcg/kg	La dose totale va divisa per le due narici
Ketamina	Sedazione e trattamento del dolore acuto	6 – 9 mg/kg	6 – 9 mg/kg	Per procedure chirurgico/ortopediche o sedute TAC/RMN
Naloxone	Overdose da oppiacei		2mg	Usare la forma concentrata 1mg/ml
Flumazenil	Overdose da benzod.	0.01mg/kg ev. ripetibili	0,2 mg ev. ripetibili	
Glucagone	Ipoglicemia documentata		2mg	La dose totale va divisa per le due narici

Figura 7 I principali farmaci somministrati per via intranasale, "HEMS association: Procedura di somministrazione dei farmaci per via intranasale"

2 - OBIETTIVO

Obiettivi dell'elaborato di tesi sono la ricerca e la sintesi delle evidenze che possano supportare l'Infermiere nella scelta della migliore via di somministrazione della terapia farmacologica in specifici contesti di emergenza sanitaria e la ricerca di dati relativi alla conoscenza e all'utilizzo delle diverse metodiche. Il proposito è nato dalle mie esperienze di tirocinio nell'ambito del Dipartimento di Emergenza, sia in ambito ospedaliero che territoriale, in cui mi sono stati illustrati alcuni presidi disponibili per la somministrazione attraverso la via intraossea e intranasale che ho visto usare un'unica volta, nonostante situazioni in cui il reperimento di un acceso venoso fosse difficoltoso; il mio quesito di ricerca pertanto è: "il mancato utilizzo delle diverse vie di somministrazione è dovuto alla mancanza di evidenze che ne supportano la bontà, oppure alla mancanza di formazione, risorse e/o propensione da parte degli infermieri?"

3 - MATERIALI E METODI

Per la stesura della tesi è stata effettuata una revisione narrativa della letteratura attraverso ricerca bibliografica svolta principalmente su database quali PubMed e CINAHL

(Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature). Per ottimizzare la ricerca sono stati impostati come criteri di inclusione articoli pubblicati a partire dal 2010, redatti in lingua inglese e/o italiano e reperibili in full text.

Le parole chiave sono state individuate tramite due diversi schemi PICO.

Pazienti	Intervento	Comparazione	Outcome
Adulti e bambini, in condizioni di emergenza con necessità di ricevere somministrazioni rapide di farmaci	Posizionamento di accesso intraosseo	Posizionamento di accesso venoso (centrale o periferico)	Tempo d’inserimento, percentuale di successi al primo tentativo, massima concentrazione plasmatica delle soluzioni infuse
	Somministrazione intranasale		

Popolazione	Intervento	Outcome
Infermieri	Posizionamento di accesso intraosseo	Conoscenza e applicazione della procedura
	Somministrazione intranasale	

Tabella 2 schemi PICO

Le parole chiave utilizzate per la ricerca bibliografica sono: “intraosseous infusion”, “intraosseous access”, “intraosseous access emergency”, “intraosseous device”, “vascular access”, “intranasal administration”, “nasal route”, “Nasal drug delivery systems”, “nurse”, “clinical competence”.

Sono stati inoltre consultati i testi relativi alle linee guida internazionali (AHA, ERC, IRC, ACLS, ATLS, PHTLS).

Sono infine stati incrociati i risultati relativi alle evidenze scientifiche con quelli relative alla conoscenza e applicazione delle procedure.

4 - RISULTATI

La ricerca delle evidenze ha prodotto 35 articoli scientifici ritenuti validi per questo studio: di seguito le principali indicazioni.

In contesti di emergenza è stato appurato che sono tre le vie di somministrazione più efficaci (endovenosa, intraossea e intranasale); è però importante scegliere la più adatta in ogni contesto: a seconda della situazione clinica e situazionale dell'assistito, una via sarà più performante delle altre.

Il tasso di successo nel posizionamento dell'accesso venoso periferico al primo tentativo in ambito extraospedaliero è del 74% e si riduce a meno del 50% in caso di arresto cardiaco.²³

Per capire quando una vena potrebbe richiedere diversi tentativi per ottenere un accesso funzionante si applica lo score C-DIVA (comprehensive-difficult intravenous access) ovvero una scala che applica un punteggio a quattro variabili: visibilità vena, palpabilità vena, precedenti di accessi difficoltosi, altri fattori: lo score finale va da 0 a 8.

Uno studio dimostra che su 788 assistiti con DIVA 0-1 solo in 36 (5%) il primo tentativo è fallito, su 195 con DIVA 2-3 è fallito in 72 casi (37%) e su 80 con DIVA 4+ è fallito in 74 casi (93%).

Quindi, data l'importanza della tempestività della terapia farmacologica in emergenza, è fondamentale considerare questo fattore e decidere se cercare una via alternativa all'endovenosa.²⁴

Score	Visual Appearance	Palpable Appearance	History of Difficult Access	Extenuating Factors
0	Many visible veins	Many palpable veins	No difficulty	None
1	Few visible veins	Few palpable veins	Some reported difficulty	Pediatric, Severity, Urgent needs,
2	No visible veins	No palpable veins	Severe difficulty as evidenced by previous central lines or PICCs.	Comorbidities, Emergency conditions

Score	Risk	Action
0-3	Low	Obtain IV access
4-5	Medium	Obtain access with competent practitioner; consider VAS consult
6+	High	Consider emergency intervention (CVC, IO); consult VAS immediately

Derived from A-DIVA score by van Loon, Puijn, Houterman, & Bouwman

Figura 8 C-DIVA score²⁴

²³ Reades, R., Studnek, J. R., Vandeventer, S. & Garrett, J. Intraosseous versus intravenous vascular access during out-of-hospital cardiac arrest: A randomized controlled trial. *Ann. Emerg. Med.* 58, 509–516 (2011).

²⁴ Fredericus H J van Loon, Lisette A P M Puijn, Saskia Houterman, Arthur R A Bouwman, Development of the A-DIVA Scale: A Clinical Predictive Scale to Identify Difficult Intravenous Access in Adult Patients Based on Clinical Observations, 2016 Apr;95(16):e3428. doi: 10.1097/MD.0000000000003428. PMID: 27100437

L'analisi della letteratura ha evidenziato l'efficienza e l'efficacia dell'accesso intraosseo nel contesto di emergenza: tale metodica, rispetto all'accesso venoso (sia centrale che periferico), richiede tempi d'inserimento minori e offre maggiori probabilità di successo. Il dispositivo EZ-IO®, la cui immissione in commercio è più recente rispetto a quella di altri modelli, presenta la maggior percentuale di successo e richiede tempi d'inserimento più brevi. La letteratura raccomanda l'accesso in tibia prossimale e suggerisce di utilizzare una sacca a pressione per aumentare il volume infuso.²⁵

L'accesso intraosseo risulta equivalente all'accesso venoso periferico in termini di farmacocinetica ed efficacia clinica ed il tasso di complicanze è inferiore all'1%.²⁶

Anche AHA e European Resuscitation Council raccomandano l'accesso intraosseo come valida alternativa in caso di mancato reperimento della vena periferica nel paziente adulto e come prima scelta nel paziente pediatrico.²⁷

²⁵ Gallo, Marianeve & Lodini, Roberta & Destrebecq, Anne & D'Antuono, Agostino & Terzoni, Stefano. (2014). L'accesso intraosseo in emergenza/urgenza: revisione della letteratura.

²⁶ Von Hoff, D. D., Kuhn, J. G., Burris, H. A. & Miller, L. J. Does intraosseous equal intravenous? A pharmacokinetic study. *Am. J. Emerg. Med.* 26, 31–38 (2008)

²⁷ Soar, J. et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 95, 100–47 (2015).

Maconochie, I. K. et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 6. Paediatric life support. *Resuscitation* 95, 223–248 (2015).

Nome commerciale	Caratteristiche	Siti d'inserzione indicati in letteratura
EZ-IO® (Vidacare, San Antonio, USA)	Il catetere intraosseo dotato di mandrino si innesta sull'apposito trapano che serve a posizionarlo all'interno dell'osso. Terminato il posizionamento, si rimuove il mandrino e si può iniziare l'infusione. Disponibile in 3 modelli da scegliere secondo la fascia di peso del paziente.	Tibia prossimale, tibia distale, omero
JAMSHIDI® (CareFusion Corp., San Diego, CA, USA)	Si posiziona manualmente senza l'uso di altri dispositivi; è provvisto di una punta a becco di flauto e di una guida in plastica che consente di regolare la profondità da raggiungere. Si utilizza anche per le biopsie osteomidollari	Tibia distale
BIG® (WaisMed Ltd., West Hempstead, New York, USA)	Permette il posizionamento dell'ago nel tessuto osseo tramite un applicatore a scatto provvisto di molla. Disponibile in 2 modelli con codice colore per adulti (blu) e bambini (rosso)	Tibia prossimale, omero prossimale
FAST1® (PYNG Medical Corp., Richmond, BC, Canada)	È dotato di una guida cilindrica che contiene il dispositivo d'infusione, provvista di aghi-guida lungo la circonferenza. L'operatore preme manualmente la guida sul sito d'inserzione innestandola nel tessuto osseo. Il dispositivo resta in sede dopo la rimozione della guida	Sterno
MAN-IO® (Cook Med Inc., Bloomington, USA)	Deve essere posizionato manualmente (MANual-IntraOsseous) introducendolo con la pressione della mano.	Tibia distale

Tabella 3 Dispositivi intraossea e sintesi risultati²⁸

	EZ-IO®	BIG®	MAN-IO®	FAST 1®	CVP	CVC
Tempo inserimento	1.8±0.9 min	2.2±1.0 min	ND	ND	5.6 min	9.9 min
Percentuale successo	97.8%	80%	79.5%	89.5%	46%	60%
Tempo max concentrazione plasmatica	97 secondi	ND	ND	ND	89 secondi	70 secondi
Facilità utilizzo	9.8/10	8.7/10	6.7/10	8.7/10	ND	ND

²⁸ Marianeve Gallo, Roberta Lodini, Anne Destrebecq, Agostino D'Antuono, Stefano Terzoni, Intraosseous access in emergency/urgency: review of the literature, 2014

Sulla base della letteratura pubblicata, la somministrazione intranasale di fentanil, sufentanil, ketamina, idromorfone, midazolam, aloperidolo, naloxone, glucagone e, in alcuni casi, flumazenil è una sicura, efficace e ben tollerata, alternativa alla somministrazione intramuscolare o endovenosa in ambito pre-ospedaliero e all'interno del dipartimento di emergenza.²⁹ In tabella 4 sono riportate le percentuali di assorbimento dei farmaci attraverso la via intranasale, confrontate con la via endovenosa: si può notare che la percentuale relativa al Naloxone è del 100%.

Farmaco	Caratteristiche
Fentanyl	è un oppiaceo, 100 volte più potente della morfina, particolarmente indicato in caso di dolore severo. Ha breve emivita e ha un assorbimento di circa il 70-80% rispetto alla somministrazione per via EV
Morfina	è un oppiaceo, con un assorbimento per via nasale solamente del 10% rispetto alla via EV
Naloxone	farmaco antagonista degli oppiacei, utilizzato qualora vi sia un sovradosaggio da oppiacei che causi depressione respiratoria o uno stato di coscienza alterato. L'assorbimento per via nasale è del 100% al pari di quello endovenosa. È utile soprattutto nei casi in cui ci si trovi davanti a pazienti tossicodipendenti il cui patrimonio venoso è scarso o assente
Midazolam	è una benzodiazepina ad azione rapida e con breve emivita, indicata nelle crisi epilettiche e nella sedazione di pazienti agitati. Somministrato per via nasale ha un rapido assorbimento, ma richiede dosaggi maggiori rispetto alla somministrazione per via EV poiché l'assorbimento è del 50%
Flumazenil	è l'antagonista delle benzodiazepine, utilizzato come antidoto nelle intossicazioni da benzodiazepine. Come per il midazolam, l'assorbimento è del 50% per cui è richiesta una maggior quantità di farmaco rispetto alla via EV
Ketamina	è un farmaco con azione analgesica e sedativa, utilizzato di solito per la sedoanalgesia. La sua percentuale di assorbimento non è particolarmente chiara, poiché sembra differirsi molto da quella per via EV. Rimane tuttavia utile se utilizzato per l'analgesia a bassi dosaggi
Lidocanina	è un anestetico locale e un potente antiaritmico, efficace se somministrato per via intranasale per la cefalea a grappolo. L'effetto terapeutico della lidocaina sembra manifestarsi come una sorta di anestesia locale, e non è invece secondario all'assorbimento sistemico come avviene invece per gli altri farmaci.
Glucagone	è il farmaco utilizzato nelle condizioni di emergenza per trattare l'ipoglicemia, qualora non si possa reperire un accesso venoso e somministrare glucosio. È anche l'antidoto più utilizzato per il sovradosaggio da beta-bloccanti. L'assorbimento non è ottimale, ma la sua somministrazione per via intranasale è meglio tollerata che quella per via sottocutanea, perché il glucagone causa nausea e vomito nel paziente
Aloperidolo	è un antipsicotico e la via intranasale risulta particolarmente utile in caso di crisi psicotiche acute. L'assorbimento è molto più rapido rispetto alla via IM (15 minuti VS 40 minuti)
Dexmedetomidina	farmaco sedativo, normalmente utilizzato in terapia intensiva. Ha un assorbimento per via intranasale di circa il 65%.

Tabella 4 Assorbimento farmaci attraverso la via intranasale³⁰

²⁹ Corrigan M, Wilson SS, Hampton J. Safety and efficacy of intranasally administered medications in the emergency department and prehospital settings. *Am J Health Syst Pharm.* 2015 Sep 15;72(18):1544-54. doi: 10.2146/ajhp140630. PMID: 26346210.

³⁰ H. R. Costantino, L. Illum, G. Brandt, P. H. Johnson, S. C. Quay, Intranasal delivery: Physicochemical and therapeutic aspects, *Int. J. Pharm.* 337 (2007) 1-24

Il rischio di infortunio biologico da puntura con ago o contatto con sangue è da tenere in considerazione nel momento in cui ci si adopera per ottenere un accesso vascolare e/o per somministrare farmaci per via intramuscolare, specialmente in assistiti non collaboranti, agitati, aggressivi; l'uso della somministrazione intranasale può mitigare questo rischio. Uno studio sugli infortuni biologici da aghi occorsi ai professionisti del soccorso preospedaliero negli USA (EMS), ha rivelato 44 punture accidentali durante un periodo di 38 mesi, che si traduce in 145 infortuni ogni 1000 operatori all'anno; due membri del personale EMS hanno successivamente sviluppato un'epatite B.³¹

I risultati ottenuti relativamente alle evidenze sulle vie di somministrazione alternative alla endovenosa, sono stati contestualizzati in alcuni scenari di emergenza descritti di seguito.

4.1 – Arresto cardiaco (ACR)

La rianimazione cardiopolmonare, la defibrillazione e la somministrazione di epinefrina sono pilastri del supporto vitale cardiaco avanzato (ACLS). L'accesso intraosseo è una via alternativa per la somministrazione di adrenalina quando l'accesso endovenoso non è ottenibile.

In ambito intraospedaliero in pazienti in ACR con vene periferiche non reperibili, l'accesso intraosseo ha dimostrato un maggior tasso di successo in minor tempo rispetto al posizionamento del CVC (85% vs 60%; 2 minuti vs 8 minuti), inoltre la procedura non richiede l'interruzione delle compressioni toraciche e di conseguenza potrebbe migliorare la sopravvivenza dell'assistito.³²

È stato riscontrato che l'accesso intraosseo tibiale ha il più alto successo al primo tentativo e il tempo più rapido per l'accesso vascolare durante l'arresto cardiaco extraospedaliero, rispetto all'accesso intraosseo omerale e periferico endovenoso.³³

L'uso degli IOD è incluso in:

- Algoritmi dell'American Heart Association (AHA) per Advanced Cardiac Life Support (ACLS) e Pediatric Advanced Life Support (PALS): l'accesso IO è considerato l'alternativa standard all'accesso IV (raccomandazione di classe IIA) in Advanced Trauma Life Support, ACLS e PALS

³¹ CORRIGAN, M., WILSON, S. S., & HAMPTON, J. (2015). Safety and efficacy of intranasally administered medications in the emergency department and prehospital settings. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 72(18), 1544–1554. <https://doi.org/10.2146/ajhp140630>

³² Leidel, B. A. et al. Comparison of intraosseous versus central venous vascular access in adults under resuscitation in the emergency department with inaccessible peripheral veins. *Resuscitation* 83, 40–45 (2012).
Petitpas, F. et al. Use of intra-osseous access in adults: a systematic review. *Crit. Care* 20, 102 (2016).

³³ Intraosseous Versus Intravenous Vascular Access During Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Controlled Trial <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2011.07.020>

- Raccomandazioni di ERC
- Raccomandazioni della National Association of EMS Physicians (NAEMSP), che incoraggiano l'uso degli IOD come prima alternativa all'accesso IV.³⁴

4.2 – Shock ipovolemico nel trauma maggiore

Le statistiche sui decessi dei traumatizzati in fase preospedaliera hanno ampiamente evidenziato come l'emorragia non controllata costituisca una condizione clinica che compromette severamente le possibilità di sopravvivenza. Lo stato emorragico espone il traumatizzato alla cosiddetta “triade letale”, costituita da ipotermia, coagulopatia e acidosi metabolica, condizioni cliniche che ne riducono ampiamente le possibilità di sopravvivenza.

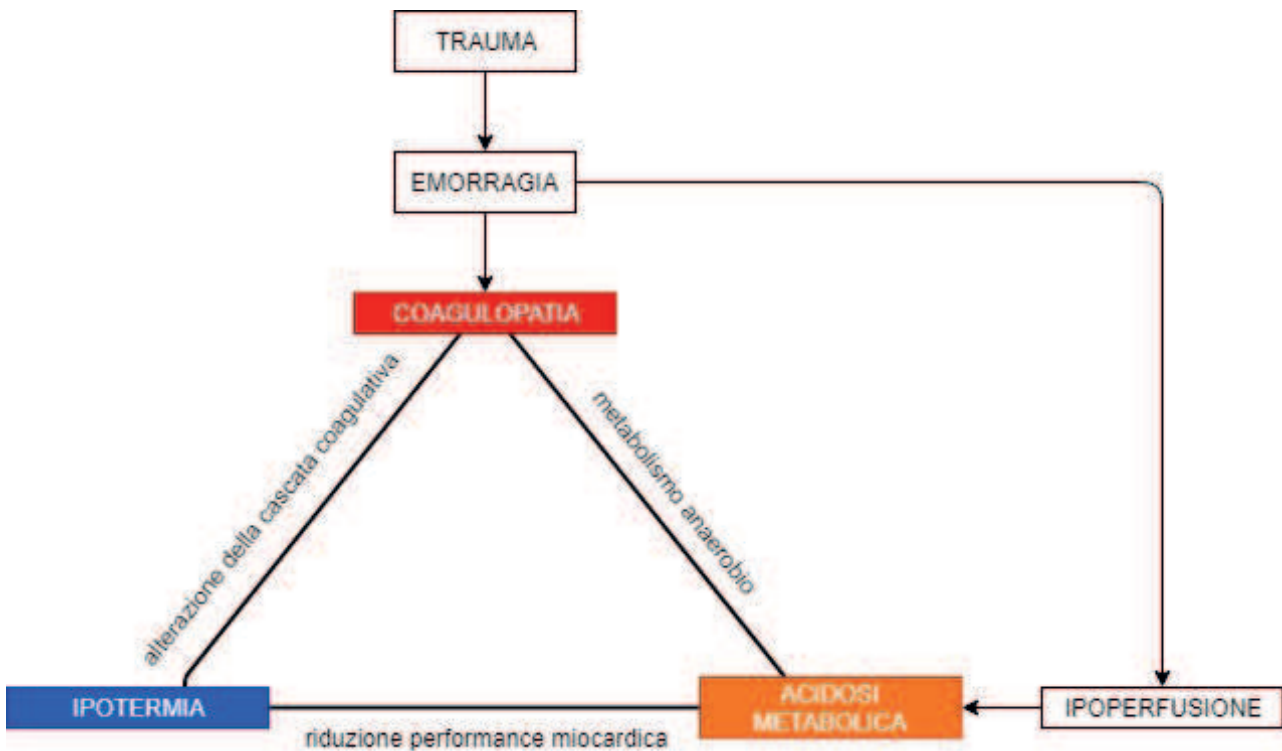


Figura 9 Triade del trauma: Andrea Clemente, Mauro Milos, Alberto Peratoner SSD 118 Trieste – Dipartimento ad attività integrata di Emergenza, Urgenza ed Accettazione – Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina

Una strategia basata sul mantenimento di target pressori predefiniti, anche ricorrendo all'espansione volemica, può limitare il danno secondario, prevenire gli effetti della triade letale e

³⁴ Intraosseous Device: FAST1 Intraosseous Infusion System – Inserting, Removing, and Caring for Published by Cinahl Information Systems, a division of EBSCO Information Services. Copyright©2017

migliorare l'outcome. Ovviamente, l'ottenimento di tali risultati è strettamente dipendente dalla capacità di intervenire tempestivamente per interrompere l'evoluzione del danno da ipoperfusione. Stabilire un accesso venoso può tuttavia risultare difficoltoso; dati di letteratura riportano che in alcuni casi sono necessari dai 3 ai 20 minuti, con una percentuale di insuccesso che va dal 10 al 40%. Le cause di tale insuccesso possono essere correlate, ad esempio, al quadro di shock (collasso delle vene periferiche) o a peculiarità anatomiche dell'assistito (es. paziente pediatrico o obeso). In presenza di difficoltà nel reperimento di accesso venoso periferico, la tecnica intraossea è dunque una strategia rapida (tempo di inserzione dai 4 ai 10 secondi a seconda del device utilizzato) ed efficace su cui investire (acquisizione dei materiali e formazione del personale), che si è dimostrata di estrema utilità anche in scenari particolarmente complessi (es. ambiente ostile, maxiemergenze). Non a caso ne è fortemente raccomandato l'utilizzo in campo militare, dove l'ambiente particolarmente ostile e la presenza di attrezzature ingombranti indossate dai militari, impone la necessità di "far presto e bene".³⁵

Le percentuali di successo di posizionamento del dispositivo IO sono due volte più alte del posizionamento di una linea endovenosa in pazienti con trauma critico e dovrebbe avere la priorità sul posizionamento IV.³⁶

4.3 – Overdose da oppiacei

L'assistito in overdose può presentare diversi sintomi e segni, tra cui compromissione severa dello stato di coscienza, insufficienza cardiaca e respiratoria che possono portare alla morte, quindi è fondamentale somministrare l'antidoto il prima possibile; ottenere l'accesso vascolare può essere difficile, soprattutto per chi ha una storia di abuso di oppiacei alle spalle a causa del depauperamento del patrimonio venoso, prolungando il tempo necessario per somministrare l'antidoto. Questi, risvegliandosi da uno stato di coma da sovradosaggio, possono essere agitati, confusi e persino combattivi, aumentando così il rischio di ferite da puntura di ago per i primi soccorritori.

Il naloxone è un antagonista dei recettori oppioidi che viene utilizzato nel trattamento del sovradosaggio da oppioidi per invertire gli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale e

³⁵ Ott mano M. L'accesso intraosseo. Una valida alternativa nel soccorso al traumatizzato. IRC trauma journal n. 5, aprile 2012

³⁶ Dornhofer P, Kellar JZ. Intraosseous Vascular Access. [Updated 2020 Jun 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554373/>

respiratorio. L'iniezione di naloxone è tradizionalmente somministrata per via endovenosa, intramuscolare e sottocutanea.

La più importante innovazione nei protocolli d'uso del naloxone è arrivata negli ultimi anni, con l'immissione in commercio di formulazioni di naloxone di pronto uso per somministrazione intranasale.

In uno studio sono stati confrontati gli effetti della somministrazione per via nasale per nebulizzazione (una soluzione di 1 mg di naloxone in 0,4 ml di tampone fosfato isotonico) tra un gruppo di detenuti dipendenti da oppiacei del carcere di Lahore (Pakistan) in attesa di disassuefazione e altri senza dipendenza. Già un minuto dopo la somministrazione, i soggetti dipendenti iniziarono a sviluppare segni di astinenza, mentre i controlli non accusavano alcun cambiamento. Successivamente, il medesimo gruppo confermò gli stessi risultati, questa volta in un'ottica terapeutica, dimostrando che gli effetti del naloxone nasale erano simili a quelli della via endovenosa e comparivano in anticipo rispetto alla somministrazione intramuscolare.³⁷

In due studi randomizzati controllati, il solo naloxone intranasale si è dimostrato sufficiente per invertire la depressione respiratoria indotta da oppioidi nel 74% e nel 72% delle rispettive popolazioni di studio che hanno manifestato sovradosaggio da oppioidi.³⁸

Il 10 novembre 2017, l'Agenzia europea del farmaco ha registrato la specialità Nyxoid, ovvero naloxone creato per la somministrazione intranasale attraverso spray nasale della ditta Mundipharma, contenente 1,8 mg di naloxone nel volume totale di 0,1 ml, mentre il prodotto da 4 mg della Adapt Pharma, registrato in USA, è stato sottoposto a richiesta di autorizzazione nel febbraio 2017; in Italia il Nyxoid è disponibile dal giugno 2019.

4.4 – Conoscenza e applicazione delle procedure

Sebbene l'accesso IO sia superiore in molte situazioni cliniche, è altamente sottoutilizzato. Gli studi dimostrano che l'accesso IO può essere acquisito entro 20 secondi, consentendo il rapido utilizzo di una efficace via di somministrazione in situazioni di emergenza in cui sussistono difficoltà ad accedere alla via endovenosa. Nonostante il valore comprovato dell'accesso IO nel paziente critico, esistono barriere al suo utilizzo; queste barriere includono una mancanza di fiducia nelle

³⁷ Loimer et al., Nasal administration of naloxone is as effective as the intravenous route in opiate addicts 1994

³⁸ Robinson A, Wermeling DP. Intranasal naloxone administration for treatment of opioid overdose. Am J Health Syst Pharm. 2014;71(24):2129-2135.

indicazioni per l'utilizzo dell'accesso IO e la convinzione che il personale infermieristico non abbia familiarità con l'accesso IO.³⁹

Uno studio scandinavo ha messo in luce come medici e infermieri non usassero l'IO, quando richiesto, per mancanza di conoscenze sulla procedura: dei 759 partecipanti all'indagine, il 23,5% (n = 178) aveva sperimentato una o più situazioni in cui sarebbe stato opportuno posizionare l'accesso IO, ma non si è proceduto a farlo; le ragioni più comuni dichiarate per non aver posizionato l'accesso IO sono state la mancanza di attrezzature (48,3%), la mancanza di conoscenza della procedura (32,6%) e l'accesso endovenoso preferito rispetto all'IO (23,0%). Gli autori dello studio raccomandano una maggiore formazione sull'uso dell'IO e una maggiore disponibilità di presidi per il personale sanitario dei paesi scandinavi.⁴⁰

Un'indagine effettuata in collaborazione tra il Dipartimento di Emergenza Pediatrico di Toronto (Canada) e di Birmingham (UK) ha evidenziato come la maggior parte degli operatori, seppur formati dai corsi PALS (Pediatric Advanced Life Support), rifiutava l'idea di inserire un accesso IO perché carenti d'esperienza o perché consapevoli di avere una formazione debole.⁴¹

Da uno studio del 2014 condotto sull'82% dello staff infermieristico del Dipartimento Emergenza dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino, risulta che il 59% ha ricevuto formazione sull'accesso IO, la maggior parte durante il corso PALS (Pediatric Advanced Life Support). Il 76,2% si assegna un punteggio compreso fra 1 e 4 (punteggio massimo 10) nell'inserire autonomamente l'accesso IO; il 56,5% si assegna un punteggio tra 1 e 4 nel gestirlo e nel riconoscere segni e sintomi di complicanze; l'80% chiede formazione; il 26% ha dichiarato che almeno una volta gli è capitato di non proporre l'inserimento dell'IO seppur la situazione lo richiedesse, principalmente per i seguenti motivi:

- consapevolezza di non avere adeguate conoscenze teorico-pratiche: 50%;
- timore di poter creare confusione nell'équipe essendo l'IO uno strumento innovativo: 83%;
- convinzione che i metodi "tradizionali" fossero più conosciuti, pratici e meno costosi: 50%;

³⁹ Dornhofer P, Kellar JZ. Intraosseous Vascular Access. [Updated 2020 Jun 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554373/>

⁴⁰ v Hallas P, Brabrand M, Folkestad L. Reasons for not using intraosseous access in critical illness. *Emerg Med J.* 2012;29(6):506-7

⁴¹ Lo TYM, Reynolds F. To use intraosseous access or not to use intraosseous access: determinants of trainees' decision in paediatric emergencies. *Eur J Emerg Med.* 2009; 16(6):301-4.)

- evidenza che non tutti gli operatori fossero formati in maniera appropriata all'uso: 66%;
- timore di sbagliare nell'eseguire la manovra, essendo insicuro sulle proprie conoscenze e preparazione: 75%.

Le modalità di training preferite sono l'esercitazione applicativa, il workshop e la simulazione. Pur avendo già ricevuto formazione sull'IO, il personale non sente di avere una preparazione adeguata. Tuttavia la formazione, da sola, non basta: bisogna considerare il bagaglio di esperienze lavorative, la sicurezza acquisita da ciascuno nonché la sperimentazione sul campo.

È quindi emerso che oltre alla formazione è necessario pensare e mettere in atto nuove strategie per il mantenimento delle conoscenze e delle abilità specifiche sull'IO.⁴²

Uno studio del 2015 condotto su 137 infermieri del sistema 118 del Veneto ha evidenziato che 57 di questi hanno effettuato almeno una volta l'accesso intraosseo (42%); i rimanenti 80 non hanno mai svolto questa tecnica (58%); per ben 147 volte (94%) è stato utilizzato il dispositivo "EZ-IO" e per le restanti 10 volte (6%) ci si è avvalsi del dispositivo "BIG".

È stato quindi chiesto il motivo per cui non fosse mai stato posizionato uno IOD:

- 38 infermieri hanno affermato di non aver mai partecipato a corsi di formazione sulla tecnica in oggetto (47%)
- 30 hanno dichiarato di non averne mai avuto la necessità in quanto sono riusciti a reperire in breve tempo un accesso venoso (38%)
- 10 hanno dichiarato insicurezza di fronte a questa tecnica (13%)
- 1 ha dichiarato di non avere a disposizione il materiale necessario nei mezzi di soccorso (1%)
- 1 si dichiara apertamente disinteressato ai corsi di formazione sull'accesso intraosseo (1%)

In conclusione, dall'indagine, è risultato che la maggior parte degli infermieri non utilizza la tecnica dell'accesso intraosseo in situazione di emergenza.

Quando invece viene utilizzato, si fa un maggiore uso del dispositivo EZ-IO rispetto al dispositivo BIG; viene effettuato soprattutto negli adulti e il sito di inserzione più utilizzato dagli infermieri è la tibia prossimale.⁴³

⁴² L'accesso intraosseo: analisi dei bisogni formativi degli infermieri di un dipartimento d'emergenza pediatrico De Matteis, Francesca; Ariotti, Maria Chiara; Gastaldo, Luca; Urbino, Antonio; SCENARIO: Official Italian Journal of ANIARTI, 2014; 31(3): 42-47. 6p. (Journal Article - research) ISSN: 1592-5951

⁴³ (<http://tesi.cab.unipd.it/51278/>)

Da febbraio 2012 a maggio 2016, sono stati registrati tutti i casi di accesso IO preospedaliero nell'ambito del sistema territoriale di soccorso di Padova (SUEM 118); su un totale di 16.918 interventi è stato deciso di posizionare un accesso vascolare intraosseo a 89 assistiti (0.53%): il posizionamento degli aghi utilizzando il dispositivo EZ-IO ha avuto successo nel 97,75% (87/89). Considerando solo i primi tentativi, la percentuale di successo è del 95,51% (85/89). L'accesso intraosseo è stato posizionato in casi di arresto cardiaco (42%), trauma maggiore (30%) ed emergenze mediche (28%).

In altri studi internazionali la percentuale di accessi intraossei posizionati sul totale degli interventi di emergenza, varia tra lo 0.39% e lo 0.69%.⁴⁴

Nel 2020 l'Infusion Nurses Society e l'Emergency Nurses Association hanno pubblicato una "position statement" in cui si afferma che nei setting in cui l'accesso vascolare è clinicamente necessario, è essenziale che l'accesso IO sia considerato come prima alternativa quando l'accesso venoso periferico non può essere ottenuto rapidamente o i tentativi di inserimento falliscono; si riportano i punti essenziali:

"It is the position of the Emergency Nurses Association (ENA) and the Infusion Nurses Society (INS) that:

1. An RN trained in proper techniques may insert, maintain, assess and manage complications, and remove IO access devices.
2. IO access is considered as a first alternative when:
 - peripheral access cannot be obtained, or
 - attempts fail for any patients for whom vascular access is medically necessary.
3. Organizational policies and procedures, in accordance with state nurse practice acts, allow the expeditious establishment of IO access by a properly trained RN when indicated.
4. Individual facilities maintain organizational policies and procedures for initial and ongoing competency validation and required documentation for RNs responsible in the use of IO access devices."⁴⁵

⁴⁴ Efficacy and Safety of the Intraosseous Vascular Access in out-of-Hospital Emergencies: A Prospective Study of the Pre-Hospital Emergency Service (SUEM 118) of Padua from 2012 to Today
Crossref DOI link: <https://doi.org/10.23937/2377-4630/1410082>

⁴⁵ (Infusion Nurses Society and Emergency Nurses Association. The Role of the Registered Nurse in the Use of Intraosseous Vascular Access Devices. J Infus Nurs. 2020 May/Jun;43(3):117-120. doi: 10.1097/NAN.0000000000000369. PMID: 32287166.)

La via intranasale è comunemente usata nei bambini; tuttavia, l'uso negli adulti, in particolare per il dolore e l'inversione dei narcotici, sta diventando sempre più diffuso. Poiché l'uso della somministrazione intranasale del farmaco continua ad aumentare, sarà necessario sviluppare formulazioni specifiche per la somministrazione intranasale e saranno necessari ulteriori studi per convalidare la via intranasale come sicura ed efficace per ulteriori principi attivi farmacologici.⁴⁶

⁴⁶ Tucker, C., Tucker, L., & Brown, K. (2018). The Intranasal Route as an Alternative Method of Medication Administration. *Critical Care Nurse*, 38(5), 26–31. <https://doi.org/10.4037/ccn2018836>

5 - DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il posizionamento del catetere venoso periferico per somministrare la terapia in contesti di emergenza rappresenta l'attuale standard di cura, anche se in caso di arresto cardiocircolatorio, condizioni di shock, sepsi, ustioni, trauma maggiore, overdose da oppiacei ed epilessia, il tasso di fallimento può essere del 10-40%. Secondo il protocollo ALS, i tentativi per ottenere un accesso venoso periferico non dovrebbero prolungarsi oltre i 2 minuti; studi recenti propongono di ridurre questo tempo a 90 secondi o, eventualmente, a procedere con un accesso vascolare intraosseo dopo 2 tentativi falliti di posizionamento del CVP.

La via endotracheale, che si utilizzava prevalentemente in caso di traumi, è stata definitivamente abbandonata nel 2010.

L'utilizzo dell'accesso IO come immediata alternativa all'accesso venoso periferico non riuscito in condizioni di emergenza è stato recentemente introdotto nelle proprie linee guida dalle seguenti società: American Heart Association (AHA), European Resuscitation Council (ERC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Academy of Pediatrics (AAP), American College of Surgeons (ACS), American College of Critical Care Medicine (ACCM), National Association of EMS Physicians (NAEMSP) e Tactical Combat Casualty Care (TCCC).

Numerose sono le evidenze scientifiche che ne attestano l'opportunità di utilizzo in termini di efficienza ed efficacia ma, nonostante ciò, svariati studi svolti in diversi paesi ne riportano un evidente sottoutilizzo, le cui cause sono riconducibili a carenza di formazione e/o esperienza, ad insicurezza del professionista sanitario, a carenza di risorse in termini di presidi sanitari, nonché ad una scarsa propensione a considerare l'accesso intraosseo una valida alternativa a quello endovenoso. Per ovviare ad alcune di queste motivazioni sarebbe opportuno che le conoscenze e le abilità relative alla tecnica di posizionamento dell'accesso intraosseo e della somministrazione dell'infusione venissero incluse nel piano di studi dei Corsi di Laurea in Infermieristica, strutturando anche un apposito laboratorio pre-clinico, così come accade per altre vie di somministrazione quali sottocutanea, intramuscolare, endovenosa; dovrebbero essere inoltre implementati nei piani di formazione aziendali i corsi riguardanti le vie di somministrazione alternative: aumentando la formazione si aumenta proporzionalmente la confidenza dell'operatore sulla procedura e questo incrementa la probabilità che l'IO sia utilizzato.

Non è infatti pensabile che in situazioni di emergenza non sia stato possibile praticare una terapia salvavita a causa dell'impossibilità/ritardo di reperire un accesso venoso, perché non si sia voluto (per mancanza di formazione o insicurezza) o potuto (per mancanza di appositi dispositivi) posizionare un accesso intraosseo: un rapido accesso per fornire farmaci salvavita è essenziale per migliorare la morbilità e la mortalità. Occorre inoltre considerare che essendo una procedura prevista dalle più autorevoli linee guida internazionali, il non applicarla potrebbe costituire un caso di malpractice in quanto si verifica nel momento in cui un soggetto erogatore di servizio (azienda ospedaliera, medico, infermiere, ecc) – non rispettando le linee guida minime per l'assistenza specializzata – provoca danni o lesioni gravi e permanenti (o morte) al paziente, punibile penalmente anche ai sensi della legge Gelli-Bianco.

Tutto il personale medico e infermieristico che opera in ambito preospedaliero e ospedaliero, deve essere consapevole della velocità, della facilità di accesso e della capacità di infondere qualsiasi farmaco o fluido attraverso un accesso IO. Molto lavoro deve essere fatto in relazione all'accesso IO all'interno della comunità sanitaria in termini di formazione teorica-pratica, affinché si possa elevare il livello di comfort dell'intero team sanitario al pari dello standard di un dispositivo endovenoso. Quando tutti i membri del team interprofessionale operano a partire dai medesimi presupposti, si ottengono risultati migliori quando è necessario l'accesso all'IO.

È necessario anche riflettere sull'opportunità che l'accesso intraosseo costituisca la prima scelta, anziché la seconda da applicare in caso di non reperimento dell'accesso venoso: sono infatti note alcune situazioni, scenari e condizioni dell'assistito, oltre ad un apposito score, che sono patognomiche di criticità/impossibilità di accesso venoso; si evitano così probabili perdite di tempo prezioso, in virtù della scelta dell'accesso IO: efficiente in quanto rapido nel posizionamento e con un tasso di insuccesso e di complicanze molto più basso ed efficace in termini di effetto terapeutico. In caso di assistito non cosciente non si deve nemmeno praticare la somministrazione di Lidocaina, preliminare all'infusione intraossea.

In conclusione, il mio quesito di ricerca ha trovato conferma relativamente al grave sottoutilizzo delle vie di somministrazione alternative all'endovenosa nell'ambito dell'emergenza; la motivazione di questo trend non è dovuta alla mancanza di evidenze scientifiche che ne supportino l'utilizzo, che sono numerose e consolidate, bensì a carenze nella formazione di base e nella formazione continua degli infermieri che si ripercuotono in insicurezza e scetticismo, nonché alla scarsa propensione ad accantonare il "primato della vena": si erige così una barriera alla

creazione di un bagaglio esperenziale che possa contribuire alla diffusione della messa in pratica delle nuove procedure all'interno dell'équipe e alla trasmissione delle relative conoscenze alle nuove generazioni di infermieri.

BIBLIOGRAFIA

- Bailey AM, Baum RA, Horn K, Lewis T, Morizio K, Schultz A, Weant K, Justice SN. Review of Intranasally Administered Medications for Use in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2017 Jul;53(1):38-48. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.01.020. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28259526.
- Corrigan M, Wilson SS, Hampton J. Safety and efficacy of intranasally administered medications in the emergency department and prehospital settings. *Am J Health Syst Pharm.* 2015 Sep 15;72(18):1544-54. doi: 10.2146/ajhp140630. PMID: 26346210.
- Day MW. Intraosseous devices for intravascular access in adult trauma patients. *Crit Care Nurse.* 2011; 31(2);76-89.
- Dornhofer P, Kellar JZ. Intraosseous Vascular Access. [Updated 2020 Jun 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554373/>
- Drinker CK, Drinker KR, Lund CC. The circulation of the mammalian bone marrow. *Am J Physiol* 1922;62:1-92
- Fredericus H J van Loon, Lisette A P M Puijn, Saskia Houterman, Arthur R A Bouwman, Development of the A-DIVA Scale: A Clinical Predictive Scale to Identify Difficult Intravenous Access in Adult Patients Based on Clinical Observations, 2016 Apr;95(16):e3428. doi: 10.1097/MD.0000000000003428. PMID: 27100437
- Gallo, Marianeve & Lodini, Roberta & Destrebecq, Anne & D'Antuono, Agostino & Terzoni, Stefano. (2014). L'accesso intraosseo in emergenza/urgenza : revisione della letteratura.
- Gli Accessi Venosi Periferici nel Dipartimento di Emergenza Peripheral Vascular Catheter Access in the Emergency Department: A Policy Statement (Documento approvato dal Consiglio Direttivo Nazionale SIMEU il 21/04/2018)
- Gregorio Resta, Sistemi infusionali. Somministrazione di farmaci per via endovenosa, caratteristiche della terapia infusionale, 2015
- H. R. Costantino, L. Illum, G. Brandt, P. H. Johnson, S. C. Quay, Intranasal delivery: Physicochemical and therapeutic aspects, *Int. J. Pharm.* 337 (2007) 1-24
- Hallas, P., Brabrand, M., & Folkestad, L. (2012). Reasons for not using intraosseous access in critical illness. *Emergency Medicine Journal*, 29(6), 506-7. <https://doi.org/10.1136/emj.2010.094011>
- Infusion Nurses Society and Emergency Nurses Association. The Role of the Registered Nurse in the Use of Intraosseous Vascular Access Devices. *J Infus Nurs.* 2020 May/Jun;43(3):117-120. doi: 10.1097/NAN.000000000000369. PMID: 32287166.
- Intraosseous Device: FAST1 Intraosseous Infusion System – Inserting, Removing, and Caring for Published by Cinahl Information Systems, a division of EBSCO Information Services. Copyright©2017
- Intraosseous Devices: an Overview Di: Adler A, Caple C, Pravikoff D, CINAHL Nursing Guide, July 13, 2018
- Intraosseous vascular access in critically ill adults-a review of the literature. Joanne G, Stephen P, Susan S.Nurs *Crit Care.* 2016 May;21(3):167-77. doi: 10.1111/nicc.12163. Epub 2015 Feb 17
- Jennifer Le, PharmD, MAS, BCPS-ID, FIDSA, FCCP, FCSHP, Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of California San Diego, Drug administration, 2020
- L'accesso intraosseo: analisi dei bisogni formativi degli infermieri di un dipartimento d'emergenza pediatrico De Matteis, Francesca; Ariotti, Maria Chiara; Gastaldo, Luca; Urbino, Antonio; SCENARIO: Official Italian Journal of ANIARTI, 2014; 31(3): 42-47. 6p. (Journal Article - research) ISSN: 1592-5951
- Leidel, B. A. et al. Comparison of intraosseous versus central venous vascular access in adults under resuscitation in the emergency department with inaccessible peripheral veins. *Resuscitation* 83, 40–45 (2012).
- Linee Guida 2015-2020 dell'American Heart Association per la rianimazione cardiovascolare e l'assistenza cardiovascolare d'emergenza

- Linee Guida ERC- IRC 2015-2020 per la rianimazione cardiopolmonare
- Lisa Gorsk et al., Infusion Therapy Standards of Practice, Journal of Infusion Nursing, 2016
- Lo, Tsz Y.M.^{a,b}; Reynolds, Fiona^b To use intraosseous access or not to use intraosseous access: determinants of trainees' decision in paediatric emergencies, European Journal of Emergency Medicine: December 2009 - Volume 16 - Issue 6 - p 301-304 doi: 10.1097/MEJ.0b013e32832b6360
- Loimer et al., Nasal administration of naloxone is as effective as the intravenous route in opiate addicts 1994
- Maconochie, I. K. et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 6. Paediatric life support. Resuscitation95, 223–248 (2015).
- Maurizio Chiaranda, Urgenze ed Emergenze, Istituzioni, pag. 3 Piccin, 2016
- Ottomano M. L'accesso intraosseo. Una valida alternativa nel soccorso al traumatizzato. IRC trauma journal n. 5, aprile 2012
- Penn Medicine, What is Door-to-Balloon Time?, 2017
- Petitpas, F. et al. Use of intra-osseous access in adults: a systematic review. Crit. Care20, 102 (2016)
- Phillipe Abreu, Nicholas Namias, Iwan Collaço, Antonio Marttos, Flavio Saavedra Tomasich, Adonis Nasr, The Trauma Golden Hour: A Practical Guide, 2019
- Phillips L, Brown L, Campbell T, Miller J, Proehl J, Youngberg B; Consortium on Intraosseous Vascular Access in Healthcare Practice. Recommendations for the use of intraosseous vascular access for emergent and nonemergent situations in various healthcare settings: a consensus paper. J Emerg Nurs. 2010 Nov;36(6):551-6. doi: 10.1016/j.jen.2010.09.001. PMID: 21078467.
- Reades R, Studnek JR, Vandeventer S, Garrett J. Intraosseous versus intravenous vascular access during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. Ann Emerg Med. 2011 Dec;58(6):509-16. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.07.020. PMID: 21856044.
- Robinson A, Wermeling DP. Intranasal naloxone administration for treatment of opioid overdose. Am J Health Syst Pharm. 2014;71(24):2129-2135.
- Sabri A, Szalas J, Holmes KS, Labib L, Mussivand T. Failed attempts and improvement strategies in peripheral intravenous catheterization. Biomed Mater Eng. 2013;23(1-2):93-108. doi: 10.3233/BME-120735. PMID: 23442240.
- Skulberg AK, Åsberg A, Khiabani HZ, Røstad H, Tylleskar I, Dale O. Pharmacokinetics of a novel, approved, 1.4-mg intranasal naloxone formulation for reversal of opioid overdose—a randomized controlled trial. Addiction. 2019 May;114(5):859-867. doi: 10.1111/add.14552. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30644628
- Soar, J. et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. Resuscitation95, 100–47 (2015).
- Sjørgjerd, R., Sunde, G.A. & Heltne, J. Comparison of two different intraosseous access methods in a physician-staffed helicopter emergency medical service – a quality assurance study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* **27**, 15 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13049-019-0594-6>
- Tucker, C., Tucker, L., & Brown, K. (2018). The Intranasal Route as an Alternative Method of Medication Administration. *Critical Care Nurse*, 38(5), 26–31. <https://doi.org/10.4037/ccn2018836>
- Use of intra-osseous access in adults: asystematic review. Petitpas et al. *Critical Care* (2016) 20:102 DOI 10.1186/s13054-016-1277-6.
- Von Hoff, D. D., Kuhn, J. G., Burris, H. A. & Miller, L. J. Does intraosseous equal intravenous? A pharmacokinetic study. *Am. J. Emerg. Med.*26, 31–38 (2008)
- Zimmermann B. INTRAVENOUS TUBING FOR PARENTERAL THERAPY. *Science*. 1945 Jun 1;101(2631):567-8. doi: 10.1126/science.101.2631.567. PMID: 17780134.