





Martine De Laat, Palliatieve zorg UZ Gent

**FARMACOTHERAPEUTISCH
BIJBLIJVEN 24 mei 2023
Medicamenteuze aspecten van
palliatieve sedatie**

Continue palliatieve sedatie

- ▶ Continue palliatieve sedatie is een vorm van **symptoomcontrole** bij refractaire symptomen in de palliatieve fase.
- ▶ Deze symptomen kunnen enkel onder controle gebracht worden door het bewustzijn te verlagen tot (diepe) slaap
- ▶ Gebeurt in de context van de laatste levensfase. Palliatieve sedatie beperkt zich niet tot de stervensfase
- ▶ Het ondraaglijk lijden is het gevolg van een onbehandelbaar symptoom en kan van fysiek, psychische of existentiële aard zijn
- ▶ Het onderdrukken van het lijden heeft prioriteit op een mogelijk levensverkortend effect (cfr andere vormen van symptoomcontrole)
- ▶ Een invloed op de duur van overleving werd nooit vastgesteld. Sterven met, niet sterven aan

Vormen van palliatieve sedatie

- ▶ Intermitterende palliatieve sedatie, ter overbrugging van een bepaalde tijd of fase. Dit kan al vroeg(er) in de palliatieve fase toegepast worden. Onder intermitterende sedatie wordt tijdelijke sedatie bedoeld bijvb sedatie tijdens wondzorg (of nachtelijke sedatie)
- ▶ Continue palliatieve sedatie tot aan het overlijden
- ▶ Acute palliatieve sedatie in het geval van (sub)acut ontstane, zeer ernstige refractaire symptomen in de laatste levensfase, waaraan de patiënt vrijwel zeker op zeer korte termijn (minuten-uren) zal komen te overlijden. Dit is een vorm van diepe continue palliatieve sedatie
- ▶ Bron: richtlijn palliatieve sedatie KNMG richtlijn 2022

Wat is geen palliatieve sedatie

- ▶ Het toedienen van midazolam en/of neuroleptica voor de behandeling van symptomen zoals dyspnoe, rusteloosheid en angst in de laatste levensfase
- ▶ Deze symptomen zijn niet refractair en worden behandeld volgens de geldende richtlijnen.
- ▶ De **intentie** is symptoomcontrole en niet bewustzijnsdaling
- ▶ Gebruik van peroraal benzo's is geen palliatieve sedatie
- ▶ Sedatie als bijwerking is geen palliatieve sedatie
- ▶ Intentie: werking/bijwerking

Aanpak continue palliatieve sedatie



Voorwaarden en aanbevelingen vooraleer te starten

- ▶ Maximaal inzetten op efficiënte symptoomcontrole
- ▶ Start sedatie op het juiste moment= niet te vroeg, niet te laat
- ▶ Inschatten van de levensverwachting
- ▶ Peil naar emoties en verwachtingen van naasten en zorgverleners

Patiënt en zijn omgeving zijn geïnformeerd over het verloop van het stervensproces

- ▶ Het bespreken van het verloop van sedatie is belangrijk om geen onrealistische verwachtingen te creëren
- ▶ Vaak associëren naasten maar ook zorgverleners palliatieve sedatie met een controleerbaar stervensproces (duur, kwaliteit)
- ▶ Spreek niet over slaap maar over bewustzijnsdaling
- ▶ Bespreek de fysieke veranderingen, de tijdsduur, de symptomen in de terminale fase
- ▶ Bespreek het verschil tussen euthanasie en continue palliatieve sedatie
- ▶ Je hebt geen invloed op de perceptie van de andere
- ▶ Reutel, wijzigingen in frequentie van ademhaling of fysieke aftakeling (decubitus) wordt geassocieerd met lijden
- ▶ Impact van een “slechte sedatie” is groter dan van een gecontroleerde euthanasie
- ▶ Sedatie is geen alternatief voor euthanasie

Medische aspecten van continue palliatieve sedatie

- ▶ De arts is eindverantwoordelijk voor de indicatie, uitvoering, dosisbepaling, aanpak van eventuele complicaties van de sedatie.
- ▶ Voldoende expertise voor uitvoering is essentieel (richtlijnen, intercollegiaal advies, ondersteuning professionele zorgverleners)
- ▶ Parenterale toediening (SC, IV)
- ▶ Medicatie beschikbaar: Midazolam 5mg/ml 3 of 10 ml
- ▶ Duidelijke instructies ijk van continuïteit: bereikbaarheid, beschikbaarheid en overdracht
- ▶ Verder zetten essentiële medicatie en anticipeer op symptomen van het sterven, voorzie bijkomende medicatie (pijn, reutel) continue of indien nodig
- ▶ Relevante gegevens in het dossier
- ▶ Arts aanwezig bij inductie tot stabilisatie: voorzie 2 uur

Medische aspecten van continue palliatieve sedatie

- ▶ De indicatiestelling, besluitvorming en uitvoering wordt met het verpleegkundig team en andere zorgverleners overlegd
- ▶ De DNR code wordt aangepast tot 3
- ▶ Kunstmatige voeding, antibiotica, en andere supportieve medicatie wordt gestopt (corticoïden, laxativa, anti-emetica)
- ▶ Blaassonde
- ▶ Wegens het frequent voorkomen van reutel wordt steeds een anticholinergicum opgestart
- ▶ Vergeet de pijnstilling niet. Sedatie is niet pijnstillend en pijn is een sterke arousal factor
- ▶ Anticiperen op de toename van symptomen (pijn/ dyspnoe,) is dan ook essentieel om wakker worden te vermijden

Gebruik van correcte medicatie

- ▶ Uit literatuuronderzoek blijkt dat er weinig onderzoek is gedaan naar de effectiviteit van diverse middelen die ingezet worden bij de toepassing van palliatieve sedatie, en dat de onderzoeken die er zijn van zeer lage kwaliteit zijn. De aanbevelingen voor de eerste keus en alternatieve middelen en toedieningswegen in deze richtlijn zijn dan ook met name gebaseerd op de expertise van de leden van de commissie en de input van de beroepsverenigingen tijdens de commentaarfase. (uit richtlijn palliatieve sedatie KNMG 2022)
- ▶ Weinig wetenschappelijke onderbouwing
- ▶ Sedatie: vnl ervaring anesthesie

Gebruik van correcte medicatie

- ▶ Midazolam is eerste keuze medicatie
- ▶ Neuroleptica als tweede keuze
- ▶ Het gebruik van hypnotica kan noodzakelijk zijn bij te frequent wakker worden of zeer moeilijk behandelbare refractaire symptomen
- ▶ Barbituraten in thuissetting
- ▶ Propofol: moeilijk haalbaar in thuissituatie?
- ▶ Het gebruik van sederende neuroleptica in associatie met midazolam wordt aanbevolen bij delier buiten de stervensfase
- ▶ Alternatieven: Dexmedetomidine?

Midazolam: Up to Date

- ▶ Wateroplosbaar benzodiazepine, short-acting GABA_A-agonist
- ▶ Snelle absorptie oraal/ parenteraal
- ▶ Piekconcentratie na subcutane toediening: 15-30 min. Na IV toediening: 2 tot 5 min
- ▶ Vele indicaties. Effect op CNS: sedatief, anxiolytisch, amnesie, anticonvulsief, spierrelaxatie... ,
- ▶ Vlot door BBB(vetoplosbaarheid) en bij éénmalige toediening snelle redistributie vanuit de hersenen en snelle afbraak thv lever
- ▶ Werkingsduur 60-120 min - Kort halfleven (eliminatie) : 2 uur (1 tot 4h)
- ▶ Het effect van midazolam wordt bepaald door de dosis, de manier van toedienen, en andere factoren die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, (*anesthesie: 1-7 mg/h voor sedatie kleine ingrepen*)
- ▶ In continue toediening in voldoende hoge dosis te gebruiken voor continue palliatieve sedatie
- ▶ Risico op paradoxale agitatie en delier (bij reeds bestaand delier/ refractaire pijn)
- ▶ Midazolam kan gecombineerd worden met opioïden en anticholinergica in één spuit via spuit aandrijver
- ▶ Vorm= 5mg/ml, bij hoge dosis groot volume, resorptie subcutaan?

Etumine= Clotiapine Pharmaceutical applications of 1,5-benzothiazepines

Elaheh Akbarzadeh, in Benzodiazepine-Based Drug Discovery, 2022

- ▶ Clotiapine is een dibenzothiazepine neuroleptica (phenothiazines)
- ▶ Antipsychotica met verschillende indicaties
- ▶ Sedatief en anxiolytisch, kan gebruikt worden voor de behandeling van nausea, braken delirium en agitatie
- ▶ Gemetaboliseerd in de lever, halfleven 4 tot 7 uur
- ▶ Tweede lijn als sedatie met midazolam onvoldoende of te overwegen bij opstart sedatie bij delirante, geagiteerde patiënt (in combinatie met midazolam)
- ▶ Kan in de spuitaandrijver in combinatie met andere medicatie
- ▶ Duur tot effect SC : 20 to 40 minutes?
- ▶ Bolus 20mg tot 40 mg, continue 40 tot 160 mg/24 h samen met midazolam
- ▶ Ampullen 40mg/4 ml
- ▶ Resorptie subcutaan bij grote volumina?

Gebruik van hypnotica

▶ Barbituraten: **PHENOBARBITAL**

- ▶ A second-line option for refractory agitation in imminently dying patients who have not adequately responded to full doses of midazolam with either levomepromazine or chlorpromazine.
- ▶ Voordelen: Effective sedation to patients who have developed extreme tolerance to benzodiazepines and antipsychotics. Controls refractory seizures
- ▶ Kan in spuitpomp in continue toediening (apart) SC of IV maar indien SC: lokale irritatie
- ▶ Startdosis : 1 to 3 mg/kg IV/ SC (100 to 200 mg), herhaal na 30 minutes (*euthanasie 20-30 mg mg/kg*)
- ▶ Continue : 0.5 mg/kg/hour IV or SC (800 mg daily), tot 2400 mg /24 h

▶ Propofol:

- ▶ A second-line option for refractory intolerable agitation and delirium in imminently dying patient who has not adequately responded to full doses of benzodiazepines and antipsychotics receiving care in a specialty setting (critical care unit) with access to necessary expertise and equipment
- ▶ Voordelen: Produces reliable and rapid unconsciousness. Useful in patients who have developed extreme tolerance to benzodiazepines and antipsychotics; controls refractory nausea, vomiting, and seizures. Kan enkel IV, dus ziekenhuis?

- ▶ Medications used for palliative sedation in patients with refractory symptoms at end of life: Up to date

Meten is weten: Evaluatie van diepte van sedatie

De RASS scores= klinische evaluatie

- ▶ 0: Patiënt is kalm en alert zonder aanspreken
 - ▶ *Patiënt met luide stem aanspreken en vragen de ogen te openen en naar verzorger te kijken*
 - ▶ -1: Patiënt opent de ogen en maakt oogcontact meer dan 10 sec
 - ▶ -2: Patiënt opent de ogen en maakt oogcontact, maar niet langer dan 10 seconden
 - ▶ -3: Patiënt beweegt in reactie op de stem maar maakt geen oogcontact
 - ▶ *Fysieke stimulatie van de patiënt door schudden met de schouders of wrijven over het borstbeen*
 - ▶ -4: Patiënt reageert op fysieke stimulatie maar niet op stem
 - ▶ -5: Geen reactie op stem of fysieke stimulatie
- ▶ Reproduced from Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation–Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1338

Eens gestart : Diepte van sedatie

SCORE	BEHAVIOUR	DESCRIPTIVE	
+4	Combative	Violent. Immediate danger to staff	
+3	Very agitated	Aggressive. Pulls or removes tube(s) or catheter(s).	
+2	Agitated	Frequent non purposeful movements. May fight ventilator/ventilation.	
+1	Restless	Anxious, apprehensive but movements are not aggressive or vigorous.	
0	Alert & Calm		
A	Asleep	REM/Natural sleep can only be scored if the patient's previous hourly RASS was -1 to +1 before natural sleep has commenced.	
-1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained awakening to voice (eye opening & eye contact (>10 sec).	VOICE
-2	Light Sedation	Briefly awakens to voice (eye opening & eye contact (<10 sec).	VOICE
-3	Moderate Sedation	Movement or eye opening to voice (no eye contact).	VOICE
-4	Deep Sedation	No response to voice, but movement or eye opening to physical stimulation.	PHYSICAL STIMULATION
-5	Unrousable	No response to voice or physical stimulation.	PHYSICAL STIMULATION

Richtlijnen voor opstart continue palliatieve sedatie: dosis bepaling door titratie: pallialine.be

- ▶ Midazolam 5mg/ml
- ▶ Bij start diepe palliatieve sedatie: 5 tot 10mg SC, 2,5 tot 5mg IV
- ▶ Bij onvoldoende effect na 30 min (SC) of 5 min (IV) de helft van de startdosis toevoegen
- ▶ De helft van de totale startdosis als onderhoudsdosering per uur
- ▶ Bolus 5 mg iedere 2 uur-evaluatie na 4 uur
- ▶ Dosis aanpassen bij bolus tussendoor
- ▶ Bij ophogen: + 50%, met inductiebolus. Deze bedraagt de helft van de totale startdosis
- ▶ Continue palliatieve sedatie 60 tot 240 mg/d

Diep continue sedatie: Titratiefase en bepalen continue dosis midazolam: Interne richtlijn UZ Gent

- ▶ Bij een palliatieve sedatie is het doel is dat de patiënt een score -4 of -5 heeft op de RASS-score
- ▶ Midazolam kan subcutaan of intraveneus gebruikt worden. Indien een intraveneuze lijn ter plaatse is wordt deze gebruikt. Het is niet steeds noodzakelijk een intraveneuze lijn te plaatsen. Het is aanbevolen bij aanpak B een IV lijn te voorzien.
- ▶ Aanpak A
 - ▶ Patiënt heeft een levensverwachting van enkele dagen, er zijn tekenen van de terminale fase of patiënt is zeer fragiel
 - ▶ Start 3 mg midazolam/ h. Pas aan in functie van “wakker worden”
- ▶ Aanpak B
 - ▶ Patiënt heeft een langere levensverwachting, is nog alert of heeft uitgesproken pijn, dyspnoe of patiënt verwacht een diepe slaap met een minimaal risico op wakker worden
 - ▶ Start 4 mg midazolam/ h. Pas aan in functie van “wakker worden”

Problemen bij continue palliatieve sedatie

- ▶ Er zijn weinig gegevens beschikbaar over doeltreffendheid van palliatieve sedatie in de eerste lijn
- ▶ Er zijn signalen uit literatuuronderzoek en uit ervaringen dat palliatieve sedatie niet altijd slaagt in de beoogde symptoomcontrole of diepte van bewustzijnsdaling
- Symptoomcontrole: Van Deijck et al. 2016: measured on a four-point scale the effect of palliative sedation on symptom control as rated by the physician and reported complete symptom relief in 80% of the sample vs. 20% with no to partial symptom relief.
- ▶ Kwaliteit van bewustzijnsdaling: P Pype et al 2017. Diepte van Suboptimale palliatieve sedatie wordt gedefinieerd wanneer het interval tussen strta sedatie en diepe slaap langer is dan >1.5 h en/ of er ≥ 2 “awakenings” n de start van diepe bewustzijnsdaling
- ▶ Als suboptimaal beschouwd door HA: 11/27
- ▶ Variabele duur tot slaap: 3 min tot 14 uur, frequentie van wakker worden: gemiddeld 2 x (0-12)
- ▶ Duur tot overlijden (15 min tot 17 dagen)
- ▶ Emotionele impact op huisartsen

Palliatieve sedatie: moeilijk? in de eerste lijn?

- ▶ Palliatieve sedatie verloopt vaak moeizaam in alle settings (zeer beperkte data)
- ▶ Definitie van moeizaam?
- ▶ Welke kwaliteit gaan we meten en wie bepaalt
- ▶ Emotionele impact op naasten en zorgverleners wordt onderschat?
- ▶ Impact op patiënt?
- ▶ Inadequate dosering is een frequente reden van “moeilijke” sedatie
- ▶ Richtlijnen : expert opinies, geen wetenschappelijke evidentie
- ▶ Richtlijnen: evenwicht tussen medisch toepasbaar en ethisch acceptabel
- ▶ Mijn opinie: dosisbepaling en keuze sedativa: in functie van symptoom-intensiteit, algemene toestand van de patiënt en ingeschatte levensverwachting

Bronnen

- ▶ Richtlijn palliatieve sedatie KNMG richtlijn 2022
- ▶ Richtlijn pallialine.be 2012
- ▶ Up to date: Medications used for palliative sedation in patients with refractory symptoms at end of life
- ▶ Neuropsychopharmacological effects of midazolam on the human brain. Junkai Wang, Pei Sun, Peipeng Liang. *Brain Informatics* 2020
- ▶ Pharmaceutical applications of 1,5-benzothiazepines. Elaheh Akbarzadeh, in Benzodiazepine-Based Drug Discovery, 2022
- ▶ The Richmond Agitation–Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1338. Sessler CN et al
- ▶ Level of discomfort decreases after the administration of continuous palliative sedation: a prospective multicenter study in hospices and palliative care units. Van Deijck R. *J Pain Symptom Manage*. 2016
- ▶ Suboptimal palliative sedation in primary care: an exploration P Pype et al. *ACTA CLINICA BELGICA*, 2018. VOL. 73, NO. 1, 21–28
- ▶ Clinical Aspects of Palliative Sedation in Prospective Studies. A Systematic Review Maria Arantzamendi, RN, PhD, *JPSM* 4/2021