

Klinisk retningslinje om palliativ sedering for voksne patienter indlagt på en specialiseret palliativ enhed

CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

Dato: 01.08.2016

Godkendt dato: 01.08.2016

Revisionsdato: 01.08.2020

Udløbsdato: 31.07.2021

DMCG-PAL

Dansk Multidisciplinær Cancer Gruppe for Palliativ Indsats

Den kliniske retningslinje kan, mod angivelse af kilde, frit citeres helt eller delvis i ikke kommercielle sammenhænge. Indgår de i kommercielle sammenhænge skal der indgås specifik aftale.

www.cfkr.dk

kontakt@cfkr.dk

Institut for Medicin og Sundhedsteknologi
Aalborg Universitet
Frederik Bajers Vej 7 E4
DK-9220 Aalborg


AALBORG UNIVERSITY
DENMARK


DASYS
Dansk Sygepleje Selskab

Titel:

Klinisk retningslinje om palliativ sedering for voksne patienter indlagt på en specialiseret palliativ enhed

Indeksering

Hovedsøgeord: Psykosociale forhold

Indeks søgeord: Palliativ sedering

Forfattergruppe

Denne retningslinje er udarbejdet under Dansk Multidisciplinær Cancer Gruppe for Palliativ Indsats (DMCG-PAL, en organisation af det palliative område under DMCG, der finansieres af Danske Regioner) (www.dmcgpal.dk)

Bodil Jespersen, Overlæge, Det Palliative Team, Aarhus Universitetshospital.
Marianne Holm Andersen, Afdelingssygeplejerske, Hospice Sjælland, Roskilde.
Lis Lang, Sygeplejerske, Hospice Søholm.
Mie Demant, Sygeplejerske, Hospicegården Filadelfia.
Martine Vorning Nielsen, Sygeplejerske, Svanevig Hospice.
Kathrine Hvid Schwarz-Nielsen, Projektmedarbejder, Palliativt Videncenter, Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet (udtrådt af gruppen nov. 2014).
Pia Steinaa, Sygeplejerske, Diakonissestiftelsens Hospice.
Joan Møller Molbo, Præst, Regionshospitalet Randers.
Anna Maria Sandborg-Olsen, Sygeplejerske, Palliativ Medicinsk Afdeling P20, Bispebjerg Hospital.
Charlotte Tambo Holm, Sygeplejerske, Hospice Vendsyssel.
Sarah Højring, Overlæge, Sankt Lukas Hospice og Udgående Hospiceteam.

Kontaktperson:

Bodil Jespersen, Overlæge, Det Palliative Team, Aarhus Universitetshospital, bodijesp@rm.dk, tlf. nr. 78464689

Konsulenter:

Tina Harmer Lassen, Metodekonsulent, DMCG-PAL. Har foretaget litteratursøgninger, gennemlæst udkast til retningslinjen og vejledt vedrørende metode.

Godkendelse

Godkendt af Rådet for Center for Kliniske Retningslinjer, efter intern og ekstern bedømmelse. Den kliniske retningslinje er kvalitetsvurderet i henhold til retningslinjer fastlagt af centrets Videnskabelige Råd og vedtaget af Rådet for Center for Kliniske Retningslinjer.

Dato

Godkendt dato:

Revisionsdato:

Udløbsdato

Bedømmelse

Den kliniske retningslinje lever op til kvalitetsniveauet for kliniske retningslinjer, som er beskrevet af Center for Kliniske Retningslinjer. Bedømmelsen er foretaget både internt og eksternt og ved en offentlig høring. Bedømmelsesprocessen er beskrevet på: www.cfkr.dk

Målgruppe

Sundhedsfagligt personale og andre fagprofessionelle med tilknytning til specialiserede palliative enheder.

Baggrund

Problemstilling

Palliativ sedering er en anerkendt type af medicinsk lindring ved livets afslutning (1). Dette praktiseres i specialiserede palliative enheder og er af Sundhedsstyrelsen defineret som: Medikamentel lindring af en uafvendeligt døende patient, der er svært lidende på grund af fysiske eller psykiske symptomer (smerter, åndenød o.l.), der ikke har kunnet lindres på anden måde. Behandlingen kan eller vil medføre nedsat bevidsthedsniveau eller søvn (2).

Palliativ sedering kan af nogle opleves som en kontroversiel praksis. Forskning inden for dette felt kan være komplekst grundet etiske og praktiske aspekter. I Danmark er det med udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens vejledning fra 2002 lovligt at praktisere medikamentel lindring i form af palliativ sedering ved livets afslutning til uafvendeligt døende (2)(se Sundhedsstyrelsens vejledning i bilag 8).

I det danske lovgrundlag i henhold til Lov om patienters retsstilling § 16, stk. 3; kan en læge i en situation, hvor en patient er uafvendeligt døende, indgive de smertestillende, beroligende eller lignende midler, som er nødvendige for at lindre patientens tilstand, selv om dette kan medføre fremskyndelse af dødstidspunktet (2). Lægen har således ikke lov til at fremskynde dødens indtræden, men en ret og pligt til at lindre den uafvendeligt døende patients symptomer.

Ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning fra 2002 (2) er kriterierne for anvendelse af palliativ sedering:

- at patienten er uafvendeligt døende og er svært lidende pga. fysiske eller psykiske symptomer, der ikke har kunnet lindres på anden måde,
- at patientens sygdom er så fremskreden, at døden med stor sikkerhed forventes inden for kort tid (timer til få døgn),

- at den nødvendige faglige ekspertise med indsigt i patientens sygdom, har været inddraget og har anset alle andre behandlingsmuligheder for udtømte, og
- at patienten, så vidt det er muligt, er fuldt informeret om behandlingen og dens konsekvenser.

De senere år er der internationalt set publiceret meget litteratur omhandlende palliativ sedering. Andelen af patientstudier er stigende, men graden af evidens varierer. Ser man på praksis i Danmark foreligger der få empiriske data, der beskriver dette felt. Det eneste studie, der har undersøgt praksis omkring palliativ sedering i Danmark er et internationalt studie af Miccinesi et al. fra 2006 (3). Her fandt man, at Danmark havde den laveste forekomst af kontinuerlig dyb sedering (2,5 %), (n= 2939) sammenlignet med Italien, Belgien, Holland, Sverige og Schweiz. Internationale studier viser varierende prævalensrater af palliativ sedering fra 5 % til 36 % (4-10).

Den internationale litteratur på området afspejler store forskelle i definitionen af palliativ sedering (11). Der er således ikke inden for dette felt opnået enighed om en fælles definition af praksis. Studier vidner om store udfordringer med at sammenligne anvendelsen af palliativ sedering på tværs af de eksisterende kliniske undersøgelser. Dette begrundes ved forskelle i beskrivelsen af hvilke symptomer, der har ledt til valget af at initiere behandlingen. Der er manglende oplysninger om dosisangivelse samt anvendt forskellige præparater; sederingsgraden er desuden forskellig (12). Systematiske review-artikler viser samstemmende, at det hyppigst anvendte præparat til palliativ sedering er midazolam, men samme studier rapporterer også om udbredt anvendelse af en række andre præparater (13-15).

Samlet set understreger litteraturen på området vigtigheden af en fælles forståelse og en ensartet anvendelse af palliativ sedering. Udviklingen af kliniske retningslinjer til brug for de fagprofessionelle er et vigtigt skridt videre i forhold til at sætte standarder for "best practice", udføre den bedst mulige pleje og behandling samt at informere patienter og pårørende om at palliativ sedering er en acceptabel og etisk forsvarlig behandlingsform.

Patient perspektiv

Der er ikke fundet litteratur om patientens perspektiv på palliativ sedering. Fra egen kliniske erfaring ved vi, at disse patienter ofte i perioden før palliativ sedering iværksættes, har været påvirket af fantasier og angst for den forestående død, fx frygt for kvælningsdød. I de tilfælde har det ofte virket beroligende at omtale muligheden for palliativ sedering, hvis det mod forventning ikke kan lykkes at lindre tilstrækkeligt. Nogle af disse patienter har selv bedt om palliativ sedering, hvis de har kunnet mærke, at behandlingen ikke virkede godt nok.

Pårørende perspektiv

Pårørende har ifølge et prospektivt kohortestudie af Mercadente et al. fra 2009 (16) en afgørende rolle i beslutningsprocessen for iværksættelse af palliativ sedering, selvom det altid iværksættes grundet refraktære symptomer. Mange pårørende befinder sig i en tilstand med emotionel stress og fysisk og psykisk udmattelse på det tidspunkt, hvor palliativ sedering iværksættes. Derfor er der behov for forståelse og imødekommenhed fra personalets side.

Enkelte studier viser en bekymring hos pårørende om, hvorvidt palliativ sedering fører til en fremskyndet død (17,18). Imidlertid indikerer et systematisk review af Maltoni et al., der undersøger, hvorvidt palliativ sedering har en effekt på overlevelse, at palliativ sedering ikke er livsforkortende (13).

Mange pårørende ser palliativ sedering som en sidste udvej for at få en fredfyldt død (16).

Begrebsafklaring

Refraktære symptomer:

Defineres som uudholdelig lidelse grundet fysiske eller ikke-fysiske symptomer, der ikke kan lindres ved andre metoder inden for en acceptabel tidsramme og uden uacceptable bivirkninger (1):

1. fysiske symptomer. Eksempler kan være:
 - Dyspnøe
 - Smerter
 - Delirøse symptomer
2. ikke-fysiske symptomer. Eksempler kan være:
 - Angst
 - Eksistentiel lidelse

At vurdere hvornår ikke-fysiske symptomer er refraktære, udgør en særlig udfordring.

Palliativ sedering:

Definitionen af palliativ sedering i indeværende retningslinje tager dels udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens definition, dels i en retningslinje fra Den Norske Legeforenings Sentralstyre publiceret i 2014 (19). Den norske retningslinje er inddraget, da den indeholder en detaljeret afgrænsning af patientgruppen, som denne behandling er målrettet til.

Palliativ sedering er defineret som medikamentel reduktion af bevidsthedsniveauet med henblik på at lindre svær lidelse, som ikke kan afhjælpes på anden vis hos uafvendeligt døende patienter med forventet restlevetid på timer til få dage (2, 19).

Palliativ sedering afgrænses i denne retningslinje til at gælde situationer, hvor patienten ikke kan hjælpes uden at bevidsthedsniveauet reduceres så meget, at kommunikationen er stærkt reduceret eller ophørt. Dette vil omfatte få patienter i en situation, som kan betegnes som "ekstrem". Retningslinjen omfatter ikke symptomatisk behandling, som er en del af almindelig praksis, såsom behandling af angst og uro, dyspnø og smerter, hvor sedation er en del af behandlingen.

Nødvendig akut sedation (f.eks. ved akut blødning) anses for at være symptomatisk behandling, og er derfor ikke omfattet af denne retningslinje (19).

Specialiseret palliativ enhed:

Specialiserede palliative enheder omfatter palliative teams, palliative afdelinger og hospice.

Patientgruppe

Voksne patienter ≥ 18 år, indlagt på hospice eller hospital med behov for en specialiseret palliativ indsats. Patientgruppen befinder sig i en sen fase af deres sygdom. De har en forventet kort restlevetid svarende til timer/dage, har ubærlige symptomer og lidelse, med et eller flere refraktære symptomer, som ikke lader sig behandle på vanlig vis og kan således have et behov for medikamentel lindring i form af palliativ sedering.

Formål

Formålet med retningslinjen er at sikre optimal symptomlindring for voksne patienter (≥ 18 år) med refraktære symptomer indlagt på specialiseret palliativ enhed, ved at sikre en høj faglig kvalitet og ensartethed i tilgangen til palliativ sedering.

Metode

Fokuserede spørgsmål

1. Hvilken evidens er der for at palliativ sedering i forhold til ingen palliativ sedering giver bedre symptomlindring blandt uafvendeligt døende patienter ≥ 18 år med refraktære symptomer indlagt på specialiseret palliativ enhed?
2. Hvilken evidens er der for at anvendelsen af midazolam til palliativ sedering i forhold til andre farmakologiske præparater giver bedre symptomlindring og færre utilsigtede opvågninger blandt uafvendeligt døende patienter ≥ 18 år med refraktære symptomer indlagt på specialiseret palliativ enhed.

Litteratursøgning og strategi

Søgeord og MESH-termer

Søgeord er afgrænset og udvalgt i forhold til de fokuserede spørgsmål. Ordene er valgt med udgangspunkt i MESH-termer fra PubMed databasen. Når der ikke fandtes MESH-termer blev der anvendt fritekst søgeord (se søgeord nedenfor).

Søgning i øvrige baser er sket med størst mulig overensstemmelse med MESH-terminerne og søgeord i PubMed. Detaljeret beskrivelse af litteratursøgning fremgår af bilag 6.

Ved første søgning blev der søgt på en kombination af søgeordene 'palliative sedation' og 'palliative care'. For at sikre, at al relevant litteratur var blevet identificeret, blev der foretaget en yderligere søgning på en kombination af ordene 'refractory symptoms' or 'intractable symptoms AND palliative sedation OR terminal sedation OR terminally ill OR terminal care OR hospice care. Endvidere blev der søgt specifikt på præparatnavnene 'Sedatives' OR 'Midazolam' OR 'Propofol' OR 'Flunitrazepam' OR 'Levomepromazine' OR 'Lorazepam' OR 'Chlorpromazine' OR 'Pentobarbital' OR 'Methotrimeprazine' i kombination med førnævnte søgeord (se bilag 6).

Anvendte søgedatabaser

Der er foretaget systematisk søgning i følgende databaser:

- PubMed
- EMBASE
- PsycInfo
- COCHRANE
- CINAHL

Afgrænsninger (limits)

Ved første søgning blev der i PubMed-søgningen afgrænset på sprog (dansk, engelsk, svensk, tysk, norsk) og på alder (voksne) for at begrænse antallet af hits. Ved de efterfølgende søgninger, blev der ikke afgrænset i forhold til alder, sprog, studiedesign eller andet for at finde så meget relevant litteratur som muligt. Dog blev der i søgningerne på EMBASE afgrænset til publikationstypen 'artikel eller review' med henblik på at frasortere konference-abstrakts.

Tidspunkt for litteratursøgning

De første litteratursøgninger er foretaget 19. marts 2014 og 11.-18. juni 2014.

Udvælgelse og vurdering af litteratur

Til de første litteratursøgninger blev der opstillet følgende inklusions- og eksklusionskriterier til udvælgelse af studier.

Kriterier for inklusion:

- Studier, der evaluerede effekten af palliativ sedering på symptomlindring.
- Studier, der evaluerede effekten af et sederingspræparat versus et andet præparat ved palliativ sedering.
- Studier på dansk, engelsk, norsk eller svensk.

Kriterier for eksklusion:

- Studier, hvor palliativ sedering foregår uden for specialiserede palliative enheder.

Første søgninger gav 1075 hits. Med udgangspunkt i de fokuserede spørgsmål og inklusions- og eksklusionskriterier blev 74 studiers titler og abstracts vurderet for relevans. Heraf blev 35 abstracts vurderet til at være interessante og blev fundet i fuldtekst. Endvidere blev der hånd søgt i referencelisterne udvalgt i fuldtekst.

Tre studier opfyldte inklusionskriterierne (16, 20,21). Der blev ikke fundet nogen randomiserede kontrollerede studier.

Vurdering af litteratur:

De tre udvalgte studier er vurderet ved hjælp af Sekretariatet for Referenceprogrammets (SfR) checklister (22). Alle artikler er kritisk kvalitetsvurderet af mindst to medlemmer af arbejdsgruppen med forskningsmæssig kompetence. Ved uenighed blev tredjepart inddraget indtil opnåelse af konsensus. Ved gennemgangen af de tre udvalgte artikler blev der fundet betydelige metodiske svagheder. Ingen af de tre studier blev

vurderet til at være at have tilstrækkelig høj metodisk kvalitet til at kunne besvare de fokuserede spørgsmål.

Som følge af, at litteraturen på området blev vurderet til at være af lav metodisk kvalitet, blev det besluttet at basere retningslinjens evidensgrundlag på en konsensusmetode. Som oplæg til konsensusmetoden blev det besluttet at tage udgangspunkt i en eksisterende retningslinje udarbejdet af EAPC, Cherny et al., om palliativ sedering (1). Retningslinjen af Cherny et al. bliver beskrevet som en rammemodel, der kan anvendes i arbejdet med udarbejdelse af nationale/lokale retningslinjer, og indeholder således ti afsnit vedrørende proceduren for palliativ sedering. Anbefalingerne i retningslinjen af Cherny et al. er baseret på eksisterende retningslinjer og litteratur samt omfattende peer review fra inviterede eksperter inden for feltet. Retningslinjen af Cherny et al. er kvalitetsvurderet ud fra AGREE II instrumentet (se bilag 5).

Med henblik på at kunne udarbejde en retningslinje, der dækker flere aspekter forbundet med palliativ sedering, blev det endvidere besluttet at udvide retningslinjens fokus, således at retningslinjen omfatter områderne:

- Indikationer for palliativ sedering
- Beslutningsprocessen omkring palliativ sedering.
- Anvendte præparater ved palliativ sedering
- Monitorering af den palliativt sederede patient.

Der blev ikke opstillet PICO-spørgsmål for emnerne indikationer og beslutningsprocessen, da det ikke er muligt at opstille evidensbaserede retningslinjer herfor. For monitorering blev følgende fokuserede spørgsmål formuleret:

3. Hvad er evidensen for, at et monitoringsværktøj er mere pålideligt frem for et andet monitoringsværktøj til at vurdere graden af sedation hos uafvendeligt døende patienter ≥ 18 år med refraktære symptomer indlagt på specialiseret palliativ enhed, der modtager palliativ sedering.

På baggrund af det udvidede fokus blev der foretaget en tredje litteratursøgning. Søgeord hertil er afgrænset og udvalgt i forhold til de ovenfor nævnte emner samt det fokuserede spørgsmål om monitorering. Emnet 'anvendte præparater' er dækket af de første litteratursøgninger.

Til tredje litteratursøgning blev der opstillet følgende inklusions og eksklusionskriterier for udvælgelse af studier.

Kriterier for inklusion:

- Studier, der beskrev indikationer og beslutningsprocessen omkring palliativ sedering.
- Studier, der evaluerede validiteten af metoder til monitorering af den palliativt sederede patient.
- Studier på dansk, engelsk, norsk eller svensk.

Kriterier for eksklusion:

- Studier, hvor palliativ sedering foregår uden for specialiserede palliative enheder.

Tidspunkt for litteratursøgning

Den tredje litteratursøgning er foretaget oktober-november 2014.

Slutteligt blev der i februar 2015 søgt på forfatternavn Beller kombineret med søgeordet 'palliative sedation', da der ved en tidligere søgning var blevet identificeret en Cochrane protokol for et planlagt Cochrane review om palliativ sedering.

Tredje søgning gav i alt 987 hits. Med udgangspunkt i det fokuserede spørgsmål og inklusions- og eksklusionskriterier blev 18 studiers titler og abstracts vurderet for relevans. Heraf blev 10 abstracts vurderet til at være interessante og blev fundet i fuldtekst. Af disse opfyldte 5 studier inklusionskriterierne (14, 23-26). Der blev ikke fundet nogen randomiserede kontrollerede studier.

Der blev fra de første søgninger udvalgt tre systematiske review-artikler til emnet 'anvendte præparater' (13,15,27).

Alle litteratursøgninger blev slutteligt opdateret i perioden 20. januar 2016 til 4. marts 2016, hvilket ikke resulterede i nogen nye relevante artikler til retningslinjen.

Der blev ikke ved nogen af litteratursøgningerne identificeret studier, der kunne anvendes til at besvare de fokuserede spørgsmål. Således havde de identificerede studier enten et meget lavt evidensniveau og/eller metodiske svagheder eller de dækkede ikke emnemæssigt indholdet i de fokuserede spørgsmål. Til trods herfor har vi nedenfor i afsnittet 'Litteraturgennemgang' refereret de studier, vi har vurderet til at have størst relevans med henblik på at gennemgå evidensgrundlaget som oplæg til konsensusmetoden og dermed give et grundlag for konsensusbeslutningerne.

Konsensusmetode

Konsensusprocessen bestod i to dele: 1) konsensus via skriftligt oplæg og 2) konsensuskonference (28).

Ud fra et skriftligt oplæg udarbejdet af arbejdsgruppen kommenterede ekspertgruppen på anbefalingerne. Anbefalingerne blev rettet til af arbejdsgruppen i overensstemmelse med kommentarerne, og den reviderede version sendt retur til ekspertgruppen til en ny vurdering. Da der ved anden kommenteringsrunde ikke var opnået fuld enighed blandt ekspertgruppen, blev det besluttet at afholde en konsensuskonference. Denne fandt sted 30. september 2015 på Bispebjerg Hospital, København. Ekspertgruppen nåede her til fuld enighed om indhold og formuleringer af retningslinjens anbefalinger.

Ekspertgruppe:

Kriterierne for udvælgelse til ekspertgruppen var specialiseret lægefaglig ekspertise indenfor palliation og klinisk erfaring med udførelse af palliativ sedering samt geografisk repræsentation fra hver region. Endvidere har Per Sjøgren deltaget i arbejdet med EAPCs retningslinje for palliativ sedering beskrevet ovenfor (1).

Ekspertgruppen bestod af følgende læger fra det palliative felt:

- Lise Pedersen, Ledende overlæge Dr. Med., Palliativ Medicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital, København.
- Per Sjøgren, Professor, Dr. Med., Rigshospitalet, København.
- Mette Asbjørn Neergaard, Overlæge, ph.d., Det Palliative Team, Onkologisk afdeling, Aarhus Universitets Hospital, Århus

- Tove Bahn Vejlgård, Specialeansvarlig overlæge, Palliativt Team Vejle, Vejle Sygehus, Vejle.
- Lars Michael Clausen, Overlæge, Afdeling for lindrende indsats, Næstved Sygehus, Næstved.
- Klaus Bitsch Jakobsen, Overlæge, Palliativ afsnit, Farsø, Ålborg Universitetshospital.

Ordstyrer: Birgit Villadsen, Oversygeplejerske, Palliativ Medicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital, København

(se bilag 9 for detaljeret beskrivelse af konsensusmetoden)

Litteraturgennemgang

Cherny et al.'s anbefalinger vedrørende indikationer, beslutningstagning, farmakologi og monitorering ved palliativ sedering danner basis for indeværende retningslinjes anbefalinger (1). Disse anbefalinger er refereret i indeværende retningslinjes afsnit om anbefalinger.

Nedenfor gennemgås øvrig litteratur inddelt på de fire overordnede emner i retningslinjen: indikationer, beslutningstagning, farmakologi og monitorering.

Indikationer for palliativ sedering

Et systematisk review af Classens et al. fra 2008 (15) kigger på flere aspekter af palliativ sedering, herunder indikationer. I reviewet indgår 37 studier fordelt på 19 retrospektive og 18 prospektive studier.

Overordnet set konkluderer forfatterne, at palliativ sedering primært benyttes til afhjælpe refraktære fysiske symptomer. Enkelte studier finder dog samtidig, at palliativ sedering også bruges til at lindre en kombination af refraktære fysiske og psyko-eksistentielle lidelser.

Desuden tyder noget på, at palliativ sedering i de senere år i højere grad benyttes til behandling af refraktære psyko-eksistentielle lidelser alene. Dette kan skyldes, at succesfuld behandling af fysiske symptomer tillader patienter at fokusere mere på deres psykiske lidelser. Forfatterne konkluderer yderligere, at brugen af palliative sedering ved psyko-eksistentielle lidelser forbliver kontroversiel på grund af vanskelighederne med at afgøre, hvornår sådanne lidelser er behandlingsrefraktære (15).

Et systematisk review af Schildmann et al. fra 2014 (23) gennemgår eksisterende retningslinjer omhandlende palliativ sedering med særligt fokus på blandt andet indikationer. I reviewet indgår ni retningslinjer. Agitation, delirium, dyspnøe og smerter nævnes hyppigst som symptomer, hvor palliativ sedering kunne være indiceret. Otte ud af ni retningslinjer skriver, at palliativ sedering for eksistentiel lidelse vurderes "as exceptional". Der er også stor enighed i retningslinjerne om, at refraktære symptomer, intolerable eller ubærlige lidelser er en forudsætning for igangsættelse af palliativ sedering. Overordnet set konkluderes det dog, at eksisterende retningslinjer adskiller sig fra hinanden med hensyn til etiske og kliniske aspekter af både indikationer for palliativ sedering og beslutningsprocessen bag. Der er stor variation, når det drejer sig om definition af palliativ sedering i sig selv, men også termer som "refraktære symptomer" og "intolerable symptomer" mangler der præcise definitioner på. Når det drejer sig om lindring af refraktær psyko-eksistentiel lidelse er der endnu mere uklarhed på området (23).

Beslutningsproces ved palliativ sedering

I et retrospektivt studie af Koike et al. fra 2013 (24) gennemgås journaler på 1581 kræftpatienter, som døde på en palliativ afdeling. I alt 22 patienter modtog kontinuerlig dyb palliativ sedering. I alt 6 patienter blev vurderet ved den tværfaglige konference, men opfyldte ikke kriterierne, hvorfor palliativ sedering ikke blev iværksat. Studiet viser, at prævalensen af palliativ sedering kan reduceres, når det udelukkende udføres på de rette indikationer. Effektivt tværfagligt teamwork, god koordinering, kommunikation og udveksling af information er afgørende for beslutningsprocessen om palliativ sedering. Mangel på ovenstående kan føre til uhensigtsmæssig anvendelse af palliativ sedering (24).

Farmakologi ved palliativ sedering

I et Cochrane review fra 2015 har Beller et al. (14) vurderet evidensen for effekten af palliativ farmakologisk sedering på livskvalitet, overlevelse og specifikke refraktære symptomer hos terminale patienter i de sidste levedøgn. Reviewet inkluderer studier fra alle settings inklusiv palliativ sedering i

hjemmet, samt studier med forskellige niveauer af sedering (dyb, moderat eller let) og sedering af forskellig varighed (intermitterende eller kontinuerlig). Der blev inkluderet 14 studier i reviewet. Der blev ikke identificeret nogen RCT'er eller quasi-randomiserede studier.

Midazolam blev anvendt til palliativ sedering i alle 14 studier. Andre anvendte præparater var haloperidol (otte studier), og chlorpromazine (fem studier). En lille andel af patienterne modtog kun opioider eller propofol, andre benzodiazepiner, antihistaminer, phenobarbital, scopolamine hydrobromide eller ketamine hydrochlorid.

Det konkluderes i studiet, at der var utilstrækkelig evidens til at vurdere effekten af palliativ sedering på livskvalitet eller symptomkontrol. Der var evidens for, at palliativ sedering ikke fremskynder døden, selvom denne evidens er fra studier af lav kvalitet.

Kun et af de inkluderede studier målte utilsigtede bivirkninger og fandt ingen større bivirkninger, selvom fire ud af 70 deltagere i studiet tilsyneladende havde præparat-induceret delirium (14).

I et systematisk review af Maltoni et al. fra 2012 (13) belyses effekten af palliativ sedering på overlevelse for patienter, i forhold til ikke-sederede patienter. Alle med uhelbredelig kræft. Der indgår 11 studier, herunder syv retrospektive og fire prospektive. Foruden sammenligningen af overlevelse blandt sederede og ikke-sederede patienter (ikke i fokus i indeværende retningslinje), som viser, at palliativ sedering ikke er livsforkortende, beskriver reviewet også forekomsten af anvendte præparater til palliativ sedering. Reviewet viser, at der i ni ud af de 11 inkluderede studier har været anvendt midazolam til sedering. Endvidere beskrives det i studiet, at midazolam blev anvendt til sedering hos 49 % af i alt 745 registrerede patienter fra ni studier. Da formålet med dette review var at undersøge sederingens effekt på overlevelse, kan der være blevet ekskluderet studier, som kunne være relevante for denne retningslinjes fokus (13).

I et andet systematisk review (15) gives et overblik over de tilgængelige resultater, der er offentliggjort i medicinsk litteratur mht. at praktisere palliativ sedering. Herunder ses også på medikamenter, dosis og effekt. I dette review indgår 37 studier, herunder 19 retrospektive og 18 prospektive studier. Reviewet viser, at 32 % af studierne nævner midazolam som det mest brugte medikament. Andre medikamenter brugt enten alene eller i

kombination med midazolam var haloperidol, fenobarbital og opioider. 24 % af studierne indeholdt en opgørelse af den gennemsnitlige daglige dosis af midazolam, som varierede mellem 18,5 og 40 mg (1-450 mg/dgl.)

I et enkelt studie observeres behov for højere doser midazolam hos yngre patienter med icterus, patienter som har været i behandling med midazolam i forvejen, og endelig hos patienter, hvor sedationen er af længere varighed. I et andet studie forsvarer valget af midazolam til sedering idet midazolam er nem at titrere; har hurtig indvirkning og kort halveringstid; kan kombineres med andre medikamenter brugt i palliativ regi, og har et antidot. I diskussionsafsnittet fremhæves, at gennemsnitsdoser for midazolam ikke kan bruges alene i udregning af dosis til sedering, da den effektive dosis varierer i stor grad på patienter. Således er det vigtigt, at dosis er individuel og udregnet ud fra patientens sygehistorie og reaktion på benzodiazepiner (15).

Et systematisk review af McWilliams et al. fra 2010 (27) sætter fokus på effektiviteten af præparatet propofol ved sedering hos voksne uafvendeligt døende cancerpatienter med refraktære symptomer i den sene fase, hvor førstevalgsbehandlingen ikke har haft tilstrækkelig effekt.

Der indgår fire studier – et prospektivt og tre case studier. Samlet set indgår der 26 patienter i de fire studier.

Med forbehold for den sparsomme litteratur på området og den meget lille studiepopulation, konkluderes det, at propofol kan anvendes til palliativ sedering, når standardbehandlingen ikke har haft den ønskede effekt. Der beskrives ingen observerede bivirkninger (27).

Monitorering af den palliativt sederede patient

Bush et al., 2014 (25) undersøger i et prospektivt pilotstudie validiteten og anvendeligheden af en modificeret udgave af Richmond Agitation – Sedation Scale (RASS) i en palliativ patientpopulation (n=10), som enten er palliativ sederede (n=4) eller i agiteret delirium (n=6). I studiet er der udarbejdet en let modificeret udgave af RASS-skalaen, som oprindeligt er udviklet til brug hos patienter, som sederes på intensivafdelinger. Den væsentligste ændring i den modificerede udgave (RASS-PAL) er, at fysisk stimulation er ændret til let fysisk berøring, som skønnes mere passende hos en døende patient. I studiet blev der fundet en høj inter-rater intraclass correlation coefficient (ICC) af RASS-PAL over fem målinger (ICC: 0.84 - 0.98). Det konkluderes i artiklen, at

den modificerede version af RASS er anvendelig til at monitorere sederingsniveau hos patienter, som modtager palliativ sedering. Da dette studie er baseret på en meget lille patientpopulation, og skalaen samtidig ikke er vurderet i forhold til en referencestandard, må kvaliteten af dette studie betragtes som meget lav (25).

Arevalo et al. (2012) (26) sammenligner fire forskellige monitoreringskaler på tre forskellige palliative afdelinger. Ialt 54 patienter, som var enten intermitterende eller kontinuerligt sederet, blev vurderet med RASS, Vancouver Interaction Calmness Scale (VICS), herunder subskalaerne interaction subskala (VICSi) og calmness subskala (VICSc), Minnesota Sedation Assessment Tool (MSAT), herunder arousal subskala (MSATa) og motor activity subskala (MSATm) og Royal Dutch Medical Association Sedation Score (KNMG). Inter-rater reliabilitet for disse skalaer var VICS: ICC=0.85, RASS: ICC=0.73, KNMG: ICC=0.71, MSATa: ICC=0.64, VICSc: ICC=0.12, MSATm: ICC=0.001. Den højeste parvise korrelation af skalaerne blev observeret for RASS og KNMG ($\rho=0.836$). Endvidere blev det vurderet ud fra et spørgeskema udfyldt af sygeplejersker, at RASS var mindre tidskrævende, var mere klar og lettere at anvende end MSAT og VICS. Således konkluderes det i undersøgelsen, at RASS og KNMG var de mest pålidelige skalaer og RASS var den mest brugervenlige skala. Imidlertid er beskrivelsen af de anvendte metoder meget mangelfuld (se checkliste, bilag 1). Således beskrives det ikke, hvorvidt de forskellige test blev vurderet uafhængigt af hinanden, og der er således stor risiko for bias. Kvaliteten af studiet er derfor vurderet til at være for lav til at kunne bruges til at besvare det fokuserede spørgsmål om monitorering (26).

Anbefalinger

Anbefalinger for palliativ sedering for patienter ≥ 18 år med refraktære symptomer indlagt på en specialiseret palliativ enhed. Anbefalingerne er baseret på ekspertvurderinger ved konsensuskonferencen den 30. september 2015 (evidensniveau D).

Indikationer for palliativ sedering

Palliativ sedering kan overvejes, når følgende indikationer er tilstede hos patienten:

Fysiske og ikke-fysiske refraktære symptomer, der medfører uudholdelig lidelse for patienten, og som ikke kan lindres ved andre metoder inden for en acceptabel tidsramme og uden uacceptable bivirkninger. Patienten skal være uafvendeligt døende med en forventet restlevetid på timer til få dage. Eksempler på refraktære symptomer kan være dyspnø, smerter, delirøse symptomer, angst og ubærlig eksistentiel lidelse (1).

Beslutningstaging

Nedenstående instruks anbefales til lokal implementering i forbindelse med beslutningsprocessen om palliativ sedering.

Såfremt en patient fremsætter ønske om palliativ sedering, må det vurderes hvorvidt patienten er habil og i stand til at forstå relevante informationer samt hvorvidt patienten kan forstå og acceptere konsekvenserne af valget (1).

Den habile patient

Som udgangspunkt er det patientens afgørelse, i hvilket omfang de pårørende skal involveres i og informeres om patientens ønske og beslutning om at iværksætte palliativ sedering.

Den inhabile patient

Hvis patienten vurderes inhabil, må det undersøges, om der har været afholdt en samtale om fremtiden, hvor patienten har haft mulighed for at udtrykke ønsker om pleje og behandling i den sidste tid. Såfremt dette ikke er tilfældet, må de nærmeste pårørende inddrages i beslutningen. Det er vigtigt at gøre klart for de pårørende, at det ikke er dem som pårørende, der skal træffe beslutningen, men at det altid er en lægefaglig beslutning (1).

Forud for beslutningen om palliativ sedering bør følgende være opfyldt:

Patienten bør drøftes ved en tværfaglig beslutningsproces med tilstedeværelse af mindst en læge og en sygeplejerske, inden palliativ sedering påbegyndes for at sikre, at indikationen for palliativ sedering er tilstede, herunder at alle øvrige relevante behandlingsmuligheder er udtømte, og at patienten er

uafvendeligt døende (1). I alle tilfælde bør den behandlingsansvarlige læge drøfte patienten med en fagområdespecialist i palliativ medicin. Dette kan evt. ske telefonisk.

Se bilag 4 for tjekliste til anvendelse ved beslutningstagning. Dette dokument bør indgå i patientens journal.

Dokumentation af beslutningsprocessen

Beslutningen og målet med at sedere patienten (lindring af refraktære symptomer) skal noteres i patientens journal. Endvidere skal det noteres hvem, der har truffet beslutningen, og hvem beslutningen er drøftet med.

Beslutningsproces og fremgangsmåde skal dokumenteres med følgende punkter:

- Indikationer for palliativ sedering.
- Præparatvalg og administrationsform.
- Information til pårørende og om muligt patienten.

Farmakologi

I forbindelse med iværksættelse af palliativ sedering foretages der en sanering af patientens medicin, herunder eventuel væskebehandling og ernæring, således at kun medicin, der understøtter den palliative sedering bibeholdes.

Præparatvalg ved palliativ sedering

Midazolam benyttes som førstevalgspræparat (1, 13, 15). Præparatet har hurtig indsættende virkning, kan anvendes subkutant, er nemt at titrere, har kort halveringstid, og kan kombineres med andre relevante farmaka. Midazolam har en antidot (flumazenil) (15).

Hvis der ikke opnås den ønskede effekt med Midazolam, kan Propofol eventuelt anvendes, hvis man har den fornødne anæstesiologiske erfaring (27). Præparatet har meget hurtig indsættende effekt (anæstesimiddel), mulighed for hurtig titrering og kort halveringstid. Propofol kan kun administreres intravenøst (1,27).

Dosering

Midazolam:

Som startdosis kan bruges inj Midazolam 0,5-1 mg/h sc, derefter typisk 1-20 mg/h som kontinuerlig behandling indtil adekvat sedation er opnået (1).

Ved initiering af behandling øges eller reduceres dosis gradvist til det niveau, hvor patienten er tilstrækkeligt lindret (1).

Propofol:

Som startdosis kan bruges inj 0,5 mg/kg/h iv, derefter typisk 1-4 mg/kg/h som kontinuerlig behandling indtil adekvat sedation er opnået (1).

Ved initiering af behandling øges eller reduceres dosis gradvist til det niveau, hvor patienten er tilstrækkeligt lindret (1).

Monitorering, anbefalinger

Generelt skal graden af sedering være på det laveste mulige niveau, som er nødvendig for at opnå tilstrækkelig lindring (1).

Vedvarende monitorering er således udelukkende relateret til graden af lindring.

Derfor anbefales:

- Ved igangsættelse af behandling bør patienten vurderes hvert 20. minut indtil patienten er passende lindret (1).
- RASS-PAL kan anvendes til monitoring af graden af sedation (25). Se dansk version, bilag 3.

Implementering af retningslinjen

Denne retningslinje har til hensigt at fungere som beslutningsstøtte ved udførelse af palliativ sedering i den specialiserede palliative indsats. Ved implementering af retningslinjen skal den bearbejdes og tilpasses lokalt og udmunde i lokale instrukser, der er implementerbare med de lokale praksisser. Se evt. Sundhedsstyrelsen håndbog til implementering af nationale kliniske retningslinjer, der indeholder en række gode råd, metoder og værktøjer til implementeringsarbejdet (29).

Vi anbefaler, at retningslinjen – efter lokal implementering og tilpasning - anvendes ved udførelse af palliativ sedering i den specialiserede palliative indsats, men den underkender ikke den sundhedsprofessionelles individuelle ansvar for at træffe beslutninger, der er passende inden for den lokale kontekst og for den enkelte patient.

Det juridiske grundlag for at udføre palliativ sedering er defineret af Sundhedsstyrelsen (jf. Vejledning i medikamentel palliation i terminalfasen. Sundhedsstyrelsens vejledning af 20. december 2002, bilag 8)(2).

Monitorering af retningslinjen

Nedenfor er anført forslag til, hvorledes brugen af retningslinjens anbefalinger efter implementering kan monitoreres med henblik på kvalitetsudvikling.

Standard: 100% af palliativt sederede patienter indlagt på specialiseret palliativ afdeling/hospice har fået drøftet behandlingen ved en tværfaglig beslutningsproces.

Indikator: Andelen af palliativt sederede patienter indlagt på specialiseret palliativ afdeling/hospice, som har fået drøftet behandlingen ved en tværfaglig beslutningsproces.

Monitorering: Journal audit

Referencer

1. Cherny NI, Radbruch L. The Board of the European Association for Palliative Care. European Association for Palliative Care (EACP) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliative Medicine* 2009;23:581-593.
2. Sundhedsstyrelsen. Vejledning i medikamentel palliation i terminalfasen. VEJ nr. 9619 af 20/12/2002.
<https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=9703>.
07.10.15
3. Miccinesi G, Rietjens J, Deliens L, Paci E, Bosshard G, Nilstun T, Norup M, van der Wal G on behalf of the EURELD Consortium. Continuous Deep Sedation: Physicians' Experiences in Six European Countries. *Journal of Pain and Symptom Management* 2006;31:122-129.
4. Claessens P, Menten J, Schotsmans P, Broeckaert B. Level of consciousness in dying patients. The role of palliative sedation: a longitudinal prospective study. *Am J Hosp Palliat Care* 2012;29:195-200.
5. Maltoni M, Miccinesi G, Morino P, Scarpi E, Bulli F, Martini F, Canzani F, Dall'Agata M, Paci E, Amadori D. Prospective observational Italian study on palliative sedation in two hospice settings: differences in casemixes and clinical care. *Support Care Cancer* 2012a;20:2829-2836
6. Caraceni A, Zecca E, Martini C, Gorni G, Campa T, Brunelli C, De Conno F. Palliative sedation at the end of life at a tertiary cancer center. *Support Care Cancer* 2012;20:1299-1307.
7. Mercadante S, Porzio G, Valle A, Fusco F, Aielli F, Constanzo V, on behalf of the "Home Care Italy" Group. Palliative sedation in patients with advanced cancer followed at home: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2011;41:754-760.
8. Goncalves F, Cordero A, Almeida A, Cruz A, Rocha C, Feio M, Silva P, Barbas S, Neves S. A survey of the sedation practice of Portuguese palliative care teams. *Support Care Cancer* 2012;20:3123-3127.

9. Jaspers B, Nauck F, Lindena G, Elsner F, Ostgathe C, Radbruch L. Palliative sedation in Germany: How Much Do We Know? A Prospective Survey. *Journal of Palliative Medicine* 2012;15:672–680.
10. Chambaere K, , Cohen J, Sterckx S, Mortier F, Rietjens JA, Deliens L. Palliative sedation in Flemish palliative care units. *J Pain Symptom Manage* 2011;41:e1–e2.
11. Maltoni M, Scarpi E, Nanni O. Palliative sedation in-end of-life care. *Curr Opin Oncol* 2013;25:360-367.
12. Eisenclas J. Palliative sedation. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2007;1:207-212.
13. Maltoni m, Scarpi E, Rosati M, Derni S, Fabbri L, Martini F, Amadori D, Nanni O. Palliative Sedation in End-of-Life Care and Survival: A Systematic Review. *Journal of Clinical Oncology* 2012b;Vol. 30, No. 12:1378-1383. Corrections, September 20, 2012.
14. Beller EM, van Driel ML, McGregor L, Truong S, Mitchell G. Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; Issue 1.
15. Classens P, Menten J, Schotsmans P, Broeckeaert B. Palliative Sedation: A review of the Research Literature. *J Pain Symptom Manage* 2008;36:310-333
16. Mercandante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, David F, Casuccio A. Controlled Sedation for refractory Symptoms in Dying Patients. *Journal of Pain and Symptom management* 2009;Vol. 37 No.5:771-779
17. Bruinsma SM, Brown J, van der Heide A, Deliens L, Anquetin L, Payne SA, Seymour JE, Rietjens JAC. Making sense of continuous sedation in end-of-life care for cancer patients: an interview study with bereaved relative in three European countries. *Support care cancer* 2014;22:3243-3252.
18. Vayne-Bossert P, Zulian G. Palliative Sedation: from the Family Perspective. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine* 2013;30(8):786-790.

19. Den Norske Legeforening, 2014.
<http://www.google.dk/url?url=http://legeforeningen.no/Emner/Andre-emner/Publikasjoner/Retningslinjer/Retningslinjer-for-lindrende-sedering-i-livets-slutfase-2014/&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ei=OmvPVKfLLMfvUJ26g5AM&ved=0CBgQFjAB&usg=AFQjCNGcCLljk5RoaXIQ9tK0zIyHEAOorA>. 07.10.15
20. Lum KL, Sanders HG. A comparison of midazolam and flunitrazepam in end-of life-care. *Progress in Palliative Care* 2011;19:1-6.
21. Morita T, Chinone Y, Ikenaga M et al. Efficacy and safety of palliative sedation therapy: a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. *J Pain Symptom Manage* 2005;30: 320-328.
22. Sekretariatet for Referenceprogrammers (SfR) checklister
<http://www.dmcgpal.dk/734/checkskema>. 07.10.2015
23. Schildmann E, Schildmann J. Palliative Sedation Therapy: A Systematic Literature Review and Critical Appraisal of Available Guidance on Indication and Decision Making. *J Palliative Med* 2014;17:601-611
24. Koike K, Terui T, Takahashi Y et al. Effectiveness of multidisciplinary team conference on decision-making surrounding the application of continuous deep sedation for terminally ill cancer patients. *International Journal of Oncology* 2013;42:141-150.
25. Bush SH, Grassau PA, Yarmo MN et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale modified for palliative care inpatients (RASS-PAL): a pilot study exploring validity and feasibility in clinical practice. *BMC Palliative Care* 2014;13:17-26
26. Arevalo JJ, Brinkkemper T, van der Heide A et al. Palliative Sedation: Reliability and Validity of Sedation Scales. *J Pain Symptom Manage* 2012;44:704-714.
27. McWilliams, K, Keeley PW, Waterhouse ET. Propofol for Terminal Sedation in Palliative Care: A systematic Review. *J Palliative Med* 2010;13:73-76.

28. Dokument om konsensusmetoder i DMCG-PAL.
<http://www.dmcgpal.dk/547/manualer-og-skabeloner>. 07.10.15
29. Implementering af Nationale kliniske retningslinjer. Håndbog med hjælpeværktøjer. <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/nationale-kliniske-retningslinjer/~media/6784D55D6037426094CF2616C592047D.ashx>. 07.10.15

Bilag

Bilag 1: Tjeklister

Bilag 2: Evidenstabel

Bilag 3: Modificeret udgave af RASS og procedure for RASS-PAL-vurdering

Bilag 4: Tjekliste til beslutningsprocessen for palliativ sedering

Bilag 5: AGREE II vurdering af Cherny et al, 2009

Bilag 6: Detaljeret litteratursøgningsstrategi

Bilag 7: Flowchart

Bilag 8: Vejledning i medikamentel palliation i terminalfasen.
Sundhedsstyrelsen 2002

Bilag 9: Detaljeret beskrivelse af konsensusprocessen

Bilag 10: Resume

Redaktionel uafhængighed

Den kliniske retningslinje er udviklet uden ekstern støtte og den bidrag ydende organisations synspunkter eller interesser har ikke haft indflydelse på de endelige anbefalinger.

Interessekonflikt

Ingen af gruppens medlemmer har interessekonflikter i forhold til den udarbejdede klinisk retningslinje.