

## STAND VAN ZAKEN

## Gebruik van comedicaatie tijdens palliatieve sedatie

## SANEREN OF CONTINUEREN?

Harm Westdorp, Simône M.C.H. Langenberg, C. (Kees) Kramers en C.A.H.H.V.M. (Stans) Verhagen

**Palliatieve sedatie is een behandeloptie voor patiënten in de terminale fase van hun ziekte bij wie één of meer refractaire symptomen bestaan.**

**Bij het toepassen van palliatieve sedatie is het van belang rekening te houden met de farmacokinetische en -dynamische eigenschappen van geneesmiddelen die bijdragen aan goede palliatie; het gaat hierbij om zowel de medicatie die gebruikt wordt voor de palliatieve sedatie als de gecontinueerde chronische medicatie.**

**Dit artikel geeft handvatten voor de klinische praktijk rond het saneren en continueren van chronische medicatie en over verschillende interacties tussen medicamenten tijdens de palliatieve sedatie.**

Een 51-jarige vrouw met een uitbehandeld, gemetastaseerd mammacarcinoom is recent ontslagen van de afdeling Medische Oncologie, waar zij was opgenomen voor dyspneu bij bekende lymfangitis en niet-draineerbare pleuritis carcinomatosa. Ze is verder bekend met COPD en diabetes mellitus type 1, waarvoor ze kortwerkende en langwerkende insuline gebruikt. Vanwege progressieve dyspneu is ze nu opnieuw opgenomen. Zij is volledig bedlegerig en eet en drinkt nauwelijks meer. Behandeling met zuurstofsuppletie, vernevelingen, een hoge dosis dexamethason, furosemide en continue morfine subcutaan was in het begin effectief, maar is nu onvoldoende om de dyspneu te bestrijden. De dyspneu is daarmee een onbehandelbaar ziekteverschijnsel (refractair symptoom) en uiteindelijk wordt besloten over te gaan tot palliatieve sedatie met continue midazolam subcutaan. Dit leidt tot enkele vragen: zijn er middelen die patiënte gebruikt die een interactie geven met het sedativum midazolam? Wat is het effect van behandeling met glucocorticoiden op de bloedconcentratie van midazolam? Moet dexamethason worden gecontinueerd? Wat te doen met furosemide tijdens palliatieve sedatie? En hoe zit dit bij glucoseverlagende medicatie?

*Radboudumc, Nijmegen.*

*Afd. Algemeen Interne Geneeskunde: drs. H. Westdorp, arts-onderzoeker en internist in opleiding (tevens: afd. Medische Oncologie); dr. C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog (tevens: afd. Klinische Farmacologie).*

*Afd. Medische Oncologie: drs. S.M.C.H. Langenberg, arts-onderzoeker en internist in opleiding; dr. C.A.H.H.V.M. Verhagen, internist-oncoloog en expert palliatieve zorg.*

*Contactpersoon: drs. H. Westdorp  
(harm.westdorp@radboudumc.nl).*

**B**ij palliatieve zorg staat de kwaliteit van leven van patiënten centraal. Palliatieve sedatie is als laatste keuze geïndiceerd bij patiënten in de terminale fase bij wie sprake is van ondraaglijk lijden door één of meerdere refractaire symptomen en die stervende zijn of een levensverwachting < 2 weken hebben. Hierbij wordt

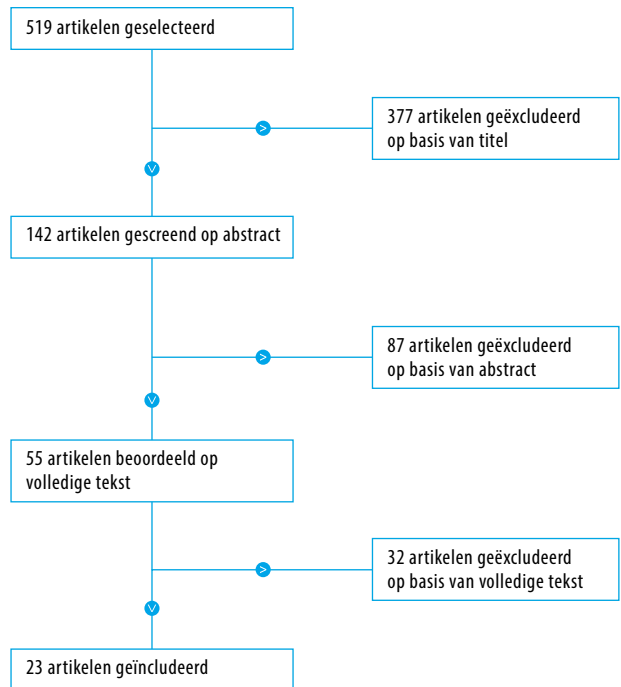
**TABEL 1** Farmacotherapeutische overwegingen in palliatieve setting**overweging**

moet bestaande medicatie aangepast of gestaakt worden, gezien:

- korte overlevingsduur van patiënt en daarmee wegvallen van doel of noodzaak tot continueren van medicament?
- geen toegevoegde waarde in het kader van symptoomverlichting?
- risico op intoxicatie door te verwachten renale of prerenale nierinsufficiëntie en de hiermee samenhangende verandering van klaring?
- moeilijkheid om betreffende medicatie toe te dienen (orale weg vaak onmogelijk)?
- risico op nieuwe klachten door symptomen van onttrekking na beëindiging van bestaande medicatie?
- risico op geneesmiddeleninteracties met medicatie die gebruikt wordt voor sedatie?

moeten middelen die gebruikt worden bij palliatieve sedatie aangepast worden vanwege:

- veranderde omzetting door comedicaatie of recent gestaakte medicatie?
- mogelijke toe- of afname of van sedatief effect door comedicaatie?

**FIGUUR** Stroomschema van de zoekstrategie naar relevante literatuur.

gestreefd naar comfort van de patiënt met zo mogelijk behoud van het bewustzijn. Palliatieve sedatie verkort het leven niet.<sup>1</sup> Er zijn 2 vormen van sedatie: kortdurende of intermitterende sedatie, waarbij de patiënt gesedeerd wordt gedurende een deel van de dag (in de praktijk meestal nachtelijke sedatie), en continu uitgevoerde sedatie, waarvan diepe sedatie met volledig verlies van het bewustzijn het uiterste is. De incidentie van palliatieve sedatie in Nederland is ongeveer 12% van alle sterfenden,<sup>2</sup> ruim 16.000 patiënten per jaar.<sup>3</sup>

In 2009 is de gereviseerde KNMG-richtlijn 'Palliatieve sedatie' uitgekomen, waarin 3 sedativa zijn geselecteerd: midazolam, levomepromazine en propofol. In deze richtlijn ontbreekt advies over hoe om te gaan met comedicaatie, waarvan het gebruik juist toeneemt in de laatste levensmaanden.<sup>4</sup> Omdat er waarschijnlijk nooit gerandomiseerde onderzoeken zullen worden uitgevoerd bij patiënten in de terminale fase, ligt onze nadruk op praktische handvatten. Hierbij is het belangrijk uzelf af te vragen of comedicaatie moet worden gecontinueerd of niet en welke invloed dit heeft op sedativa (tabel 1).

Aan de hand van bovenstaande casus bespreken we in dit artikel de volgende vragen: bij welke middelen moet rekening worden gehouden met interactie tussen het betreffende middel en het voor te schrijven sedativum? Wat is het mechanisme hierachter? Wat betekent dit voor de dosering van het sedativum? En hoe moet u omgaan met comedicaatie, zoals opioïden, glucocorticoïden of insulijnepreparaten?

**ZOEKSTRATEGIE**

We selecteerden relevante literatuur door te zoeken in de KNMP Kennisbank, de richtlijnen over palliatieve zorg, het *Farmacotherapeutisch Kompas* en de medicatie-interactietabel van Flockhart.<sup>5</sup> Verder zochten we in PubMed systematisch met verschillende zoektermen. Een stroomschema van onze zoekstrategie staat in de figuur; de gebruikte zoektermen zijn te vinden in het supplement op [www.ntvg.nl/D773](http://www.ntvg.nl/D773).

**FARMACOLOGIE IN DE PALLIATIEVE TERMINALE ZORG**

In de terminale fase kunnen de farmacokinetiek en -dynamiek veranderen (tabel 2). Zo wijzigen de absorptie, verdeling (door gewichtsverlies en verminderde eiwitbindingscapaciteit door hypoalbuminemie),<sup>6</sup> excretie (door nierinsufficiëntie),<sup>7</sup> en metabolisatie (door leverinsufficiëntie en afname van de activiteit van cytochroom P450(CYP)-enzymen).<sup>8,9</sup>

Hypoalbuminemie leidt tot grotere vrije fracties en hogere piekspiegels van geneesmiddelen die een hoge mate van eiwitbinding hebben. Dit leidt enerzijds tot een verhoogd therapeutisch effect van het middel, maar anderzijds ook tot een snellere excretie.<sup>6</sup> Maar tegelijkertijd vermindert de inname van vocht, met prerenale en uiteindelijk renale nierinsufficiëntie als gevolg. Dit leidt tot toename van de halfwaardetijd van renaal

gekleerde medicijnen of metaboliëten.

Door deze mechanismen is het lastig te voorspellen wat er precies gebeurt. Dit kan belangrijke gevolgen hebben voor de effectiviteit van medicatie, evenals voor het risico op bijwerkingen en intoxicatie (zie tabel 2).

#### HANDVAT VOOR STAKEN CHRONISCHE MEDICATIE

Er is beperkte literatuur op het gebied van medicatiemanagement rond het levenseinde. Een recente systematische review geeft inzicht in 'potentieel ongeschikt geneesmiddelengebruik' bij patiënten met een geringe levensverwachting. Dit betrof patiënten met terminale ziekte door kanker, COPD, hartfalen of dementie. Met name statines, antihypertensiva en orale antidiabetica zijn ongeschikt in de laatste levensfase, maar ook anticoagulantia en niet-dihydropyridine-calciumantagonisten lijken onnodig.<sup>10</sup> Ook de STOPP-criteria (STOPP staat voor 'Screening tool of older person's prescriptions'), waarover onlangs nog werd geschreven in het *NTvG*,<sup>11</sup> zijn bruikbaar voor het opsporen van onjuist geneesmiddelengebruik.

Mede op basis van bovenstaande literatuur wordt het saneren van medicatie in de palliatieve fase aanbevolen. Als hulpmiddel hiervoor introduceren we het acroniem 'saneren s.v.p.', dat staat voor 'stop, vervang en pas aan' (tabel 3). Bij palliatieve sedatie wordt alle chronische medicatie gestopt, tenzij het staken klachten kan geven die de sedatie compliceren of die ten koste gaan van het comfort van de patiënt.

**TABEL 2** Veranderingen in farmacokinetiek en -dynamiek in palliatieve fase

#### verandering

absorptie kan veranderen  
 distributie verandert door gewichtsverlies en hypoalbuminemie  
 excretie neemt af door nierinsufficiëntie  
 metabolisatie neemt af door leverinsufficiëntie en afname van activiteit van CYP-enzymen  
 werking en bijwerkingen van medicatie veranderen door bovenstaande veranderingen in absorptie, distributie, excretie en metabolisatie  
 geneesmiddeleninteracties kunnen leiden tot afname of uitblijven van therapie-effect of tot verhoogd risico op bijwerkingen  
 gevoeligheid voor medicatie kan veranderen zowel voor bedoelde werking als voor bijwerkingen door verlies van reserves, toe- of afname van gevoeligheid in effectororgaan

CYP = cytochroom P450.

**TABEL 3** Handvat voor staken chronische medicatie

#### saneren s.v.p.

**stop** onnodige, al dan niet chronische medicatie:

- afwezigheid van indicatie in huidige situatie
- ontbreken van klinische effectiviteit
- therapeutische duplicatie in geval van combinatietherapie
- primaire profylaxe en staak secundaire profylaxe bij diepe sedatie

**vervang** geïndiceerde medicatie in palliatieve fase die overlappende bijwerkingen heeft met andere noodzakelijke medicatie door een middel zonder deze bijwerking

**pas** geïndiceerde medicatie **aan** (dosis of middel met andere klaring), als:

- renale klaring is verminderd of op korte termijn achteruitgaat
- metabole klaring is veranderd door interactie met CYP-enzymen veroorzaakt door noodzakelijke comedicatie

CYP = cytochroom P450.

#### ADVIEZEN VOOR DE PRAKTIJK

##### SEDATIVA

Hieronder bespreken we hoe u de gebruikelijke sedativa en eventuele andere medicatie moet inzetten bij palliatieve sedatie.

**Midazolam** Vanwege de korte halfwaardetijd is midazolam het sedativum van eerste keus. Deze benzodiazepine heeft een agonistische werking op de gamma-aminoboterzuur(GABA)<sub>A</sub>-receptor. Subcutane resorptie is snel en volledig en verdient de voorkeur; bij intraveneuze toediening bestaat het risico op ademhalingsdepressie. De omzetting vindt voornamelijk plaats door CYP3A4.

Het titreren van de toediening van midazolam kan in de praktijk lastig zijn, met name bij ouderen, cachectische patiënten of patiënten met ernstige hypoalbuminemie (tabel 4). Geneesmiddeleninteracties tussen midazolam en CYP3A4-remmers en -inductoren beïnvloeden vooral de startdosering van midazolam. Bij comedicatie met een CYP3A4-remmer is er initieel een kleinere midazolambehoeftte en bij een CYP3A4-inductor is deze behoefte groter. In de continue fase tijdens diepe sedatie zal de verdere instelling van midazolam steeds minder worden beïnvloed door het interacterende middel, omdat dit veelal gestopt zal zijn. Het interacterende effect via CYP3A4 zal vermoedelijk maximaal 5-6 dagen aanhouden na het stoppen van het betreffende middel, zo blijkt uit in-vitrostudies met hepatocyten, waarvan de halfwaardetijd varieert van 26-29 h.<sup>12,13</sup>

Bij diepe sedatie vervalt de indicatie voor sterke CYP3A4-remmers, zoals anti-hiv-middelen, bepaalde antimycotica en macroliden, zoals claritromycine. Bij intermitte-

**TABEL 4** Praktische adviezen voor titreren van midazolam**advies**

70-plussers, BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup> of hypoalbuminemie\*

- voorzichtiger doseren
- gebruik bij voorkeur 50% van adviesdoseringen bij bolussen en bij aanvang van continue toediening

respiratoire insufficiëntie†

- volg voorgestelde doseringen voor bolussen en continue infusie en wees alert op potentiële intoxicatie enkele dagen na eerder gebruik van enzyminductoren

ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score C)

- gebruik in titratiefase dezelfde doseringen voor bolussen en voor continue toediening, maar titreer rustiger door het interval van ophogen te verlengen van 4 naar 6-8 h

CYP3A4-remmer

- vervangen of staken vóór terminale fase
- bij gebruik tot aan palliatieve sedatie moet rekening worden gehouden met kleinere midazolambehoefte bij aanvang van sedatie
- pas op voor toename van midazolambehoefte in continue fase tijdens diepe sedatie aangezien effect van interacterende CYP3A4-remmer kan afnemen

CYP3A4-inductor

- vervangen of staken vóór terminale fase
- er is een grotere midazolambehoefte bij aanvang van palliatieve sedatie
- pas op voor intoxicatie in continue fase tijdens diepe sedatie aangezien effect van interacterende CYP3A4-inductor kan afnemen

CYP = cytochroom P450.

\* Hypoalbuminemie wordt gedefinieerd als < 15 g eiwit/l.

† Bij respiratoire insufficiëntie is er risico op verminderen of wegvallen van adem prikkel door midazolam. Verlichten van dyspneu als refractair symptoom is belangrijker dan risico op ademdepressie. Bij subcutane titratie volgens KNMG-richtlijn is risico hierop uitermate klein.

rende sedatie daarentegen kan er nog een indicatie zijn voor antibiotica of een antimycoticum. Kies in dat geval voor een niet-macrolideantibioticum of een antimycoticum zonder relevant effect op CYP3A4, zoals voriconazol of nystatine.

Diltiazem en verapamil zijn matige CYP3A4-remmers en worden soms bij intermitterende sedatie gecontinueerd. Bij gelijktijdig gebruik van diltiazem of verapamil met midazolam stijgt de bloedconcentratie van midazolam met een factor 4.<sup>14</sup> Het advies is te streven naar hartfrequentiecontrole ('rate control') door calciumantagonisten af te bouwen en metoprolol te geven. Bij voorkeur wordt al eerder begonnen met metoprolol ter vervanging van diltiazem of verapamil. Als bij continue sedatie een CYP3A4-remmer is gegeven tot aan het begin van de

sedatie, kan de midazolambehoefte bij aanvang van de sedatie verminderd zijn en na enkele dagen stijgen.<sup>12,13</sup>

Anti-epileptica, zoals carbamazepine en fenytoïne, zijn sterke CYP3A4-inductoren. De combinatie van midazolam plus carbamazepine of fenytoïne leidt tot een daling van de halfwaardetijd van midazolam met > 50%.<sup>15</sup> Midazolam heeft zelf ook een belangrijke anticonvulsieve werking. Bij diepe sedatie wordt geadviseerd anti-epileptica te staken en midazolam te titreren naar behoefte, waarbij zo nodig een extra bolus wordt gegeven en het interval van ophogen wordt verkort. Bij convulsies kan ook een extra bolus midazolam gegeven worden. Bij intermitterende sedatie is het advies orale anti-epileptica om te zetten naar levetiracetam, omdat dit middel geen klinisch relevante CYP3A4-inductie geeft.

Veel patiënten met kanker gebruiken kruiden- of natuurgeneesmiddelen.<sup>16-19</sup> Bij gelijktijdig gebruik van sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een krachtige CYP3A4-inductor, daalt de bloedconcentratie van midazolam met 21% en stijgt de midazolamklaring met 3-56% bij vrijwilligers.<sup>20</sup> Een terminale patiënt heeft mogelijk meer midazolam nodig om een adequaat sedatieniveau te bereiken. De enzyminductie houdt een paar dagen aan nadat de inductor gestopt is, waardoor uiteindelijk mogelijk een te hoge onderhoudsdosering midazolam wordt gegeven.<sup>12,13</sup> Wij adviseren de patiënt goed te monitoren en de midazolamdosering alleen aan te passen bij te diepe sedatie (zie tabel 4).

**Levomepromazine** Het fenothiazinederivaat levomepromazine heeft sterk sederende, antipsychotische en analgetische eigenschappen. Deze CYP2D6-remmer kan de omzetting van comedicatie door CYP2D6 remmen. Alleen bij diepe sedatie wordt levomepromazine als tweede stap toegevoegd; in deze fase is veel comedicatie al gestaakt, ook middelen die door CYP2D6 worden omgezet, zoals metoprolol of de antidepressiva paroxetine en amitriptyline. Bij intermitterende sedatie worden bètablokkers en antidepressiva meestal wel gecontinueerd, omdat stoppen hiervan bijwerkingen kan geven, zoals reflextachycardie bij het staken van bètablokkers. Antipsychotica zoals haloperidol, een CYP2D6-substraat, worden frequent voorgeschreven bij een refractair delier. Haloperidol kan veilig worden omgezet naar levomepromazine. In combinatie met midazolam heeft levomepromazine een adjuvante werking tegen agitatie en ondersteunt het de sedatie. Een refractair delier is een goede indicatie voor het direct toepassen van palliatieve sedatie met beide middelen.

De KNMG-richtlijn geeft adviezen over bolussen en over de continue toediening van levomepromazine. Ons advies is om bij ouderen en cachectische patiënten 50% van de adviesdoseringen te gebruiken. Bij ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score C) is het advies alleen

bolussen met 50% van de adviesdosering te geven. Continue toediening is ongewenst gezien de sterk verlengde halfwaardetijd door leverfalen. Bij nierfalen zijn dosis-aanpassingen onnodig.

**Propofol** Het anestheticum propofol stimuleert de remmende werking van GABA op de signaaloverdracht. Propofol wordt gegeven door de anesthesioloog als laatste stap binnen het sedatieprotocol en is zelden noodzakelijk. Daarom laten we dit middel verder buiten beschouwing.

#### COMEDICATIE

Een overzicht van wat te doen met eventuele comedatie staat in tabel 5.

**Opioiden** Voorafgaand aan palliatieve sedatie gebruiken terminale patiënten vaak morfine of morfinomimetica, zoals oxycodon of fentanyl. Oxycodon is een CYP2D6- en een CYP3A4-substraat, en fentanyl is een CYP3A4-substraat. Het advies is deze middelen te continueren, omdat onderbreken ervan onttrekkingsverschijnselen kan veroorzaken, zoals angst, zweten, tachycardie en pijn. Beide middelen veroorzaken geen relevante veranderingen in de omzetting van de sedativa en andersom is er ook geen relevant effect op de metabolisatie van de morfinomimetica. De combinatie van morfine of een morfineachtige met midazolam of levomepromazine vergroot wel het sedatieve effect en het risico op ademhalingsdepressie.

In de praktijk is het belangrijk midazolam en levomepromazine te titreren, zodat het risico op bijwerkingen wordt gereduceerd. Morfine zelf wordt niet omgezet door CYP-enzymen. Stapeling van morfine-6-glucuronide, een actieve metabooliet bij terminale of preterminale nierinsufficiëntie,<sup>21</sup> kan leiden tot een toename van de halfwaardetijd tot 40 keer,<sup>22</sup> en tot intoxicatieverschijnselen bij continue of meermaal daagse toediening. Bij combinatiebehandeling van opioiden en sedativa moet getitreerd worden op geleide van het te behandelen refractaire symptoom en het bewustzijn. Wees alert op symptomen van een morfine-intoxicatie, zoals ademhalingsdepressie, 'pinpoint'-pupillen en spierfasciculaties.

**Glucocorticoïden** Terminale patiënten gebruiken frequent dexamethason voor verschillende indicaties. Dexamethason is een CYP3A4-substraat en -inductor. Het effect van dexamethason op de bloedconcentratie van midazolam is onbekend, maar theoretisch neemt deze af. De toediening van dexamethason wordt vrijwel altijd gecontinueerd tijdens sedatie. Onderbreking van dit middel kan onttrekkingsverschijnselen geven, zoals rillingen, zweten en onrust. Vanwege de goede biologische beschikbaarheid kan de orale dosis worden omgezet naar dezelfde dosering parenteraal.

**Anti-emetica** Bij persisterende misselijkheid of braken is

**TABEL 5** Adviezen over comedatie in palliatieve sedatie

medicijn	intermitterende sedatie	diepe sedatie
anti-aritmica	–	–
antidepressiva	+/-	–
anti-epileptica of antipsychotica	*	*
antihypertensiva	–	–
statines	–	–
bètablokkers	+	–
opioiden	+	+
glucocorticoïden	+	+
anti-emetica	+	*
diuretica	+	+/-
orale antidiabetica	–	–
insulinepreparaten	+/-	–
anticoagulantia	–	–
hormonen	+	–
nicotinepleisters	+/-	+

+ = medicijn wordt gecontinueerd; – = medicijn wordt gestaakt; \* = oorspronkelijke medicijn wordt vervangen door ander medicijn dat de functie overneemt en minder interacties heeft; +/- = besluit is afhankelijk van symptomen, indicatie of beide.

er een indicatie voor anti-emetica. De gebruikelijke middelen zijn metoclopramide of haloperidol (CYP2D6-substraten), ondansetron (CYP3A4-substraat) of dexamethason (zie hierboven). Tijdens intermitterende sedatie zijn er geen klinisch relevante interacties te verwachten tussen de gebruikelijke sedativa en deze anti-emetica. Persistend braken is een goede indicatie voor het direct toepassen van diepe sedatie met zowel midazolam als levomepromazine vanwege de anti-emetische werking.

**Lisdiuretica** Het is wenselijk ernstige oedemen of kortademigheid vanwege pleuritis carcinomatosa of overvulling te behandelen met een lisdiureticum om sneller een voor de terminale patiënt comfortabele situatie te bereiken. Het continueren van een lisdiureticum is gewenst tijdens intermitterende en diepe sedatie. Er zijn geen klinisch relevante interacties te verwachten tussen de gebruikelijke sedativa en lisdiuretica.

**Antidiabetica** Orale glucoseverlagende medicatie kan worden gestopt bij alle terminale patiënten met diabetes mellitus (DM).<sup>10</sup> Bij insulinebehoefte patiënten met DM type 1 of 2 lijkt het onverstandig insuline volledig te staken omdat dit kan leiden tot diabetische ketoacidose. In de palliatieve fase kan ketoacidose niet alleen optreden bij patiënten met DM1; 30% van de patiënten met ketoacidose heeft namelijk DM2.<sup>23</sup>

**TABEL 6** Adviezen voor behandeling van patiënten met DM tijdens continue of intermitterende sedatie**advies**

DM1 en DM2 tijdens continue sedatie, of DM2 tijdens intermitterende sedatie

- stop zowel alle orale middelen als alle insulinepreparaten
- bepaal bloedglucosewaarde alleen op indicatie (POCT), bijvoorbeeld bij excessief zweten, versnelling van ademhalingsfrequentie of bewustzijnsverandering
- glucose 5-20 mmol/l: accepteren
- glucose > 20 mmol/l:
  - spuit kortwerkende insuline 8 EH subcutaan en start of herstart langwerkende insuline 8 EH 1 keer per 24 h
  - hierna controle van glucosewaarde alleen op indicatie
  - als opnieuw glucose > 20 mmol/l, kortwerkende insuline 8 EH subcutaan en langwerkende insuline verhogen met 50%
  - daarna glucosewaarde 1 keer per 24 h bepalen en bij persisterend glucose > 20 mmol/l elke keer kortwerkende insuline 8 EH subcutaan en langwerkende insuline verhogen met 25%

DM1 tijdens intermitterende sedatie

- stop kortwerkende insuline
- continueer langwerkende insuline in dosering van 25% van vóór palliatieve sedatie
- bepaal bloedglucosewaarde alleen op indicatie (POCT), bijvoorbeeld bij excessief zweten, versnelling van ademhalingsfrequentie of bewustzijnsverandering
- glucose < 5 mmol/l: stop alle insuline
- glucose 5-20 mmol/l: accepteren
- glucose > 20 mmol/l:
  - spuit kortwerkende insuline 8 EH subcutaan en verhoog langwerkende insuline met 50%
  - hierna controle van glucosewaarde alleen op indicatie
  - als opnieuw glucose > 20 mmol/l, kortwerkende insuline 8 EH subcutaan en langwerkende insuline verhogen met 50%
  - daarna glucosewaarde 1 keer per 24 h bepalen en bij persisterend glucose > 20 mmol/l elke keer kortwerkende insuline 8 EH subcutaan en langwerkende insuline verhogen met 25%

DM1 = diabetes mellitus type 1; DM2 = diabetes mellitus type 2; POCT = sneltest; EH = eenheden.

Vanwege het gevaar van symptomatische hypoglykemieën is voorzichtigheid geboden bij het doseren van insuline. In de terminale fase zijn hypoglykemieën vaker een klinisch probleem. Daarom adviseren wij alle glucoseverlagende medicatie te stoppen als een patiënt niet meer bij bewustzijn is en de glucosewaarde lager is dan 20 mmol/l. Er hoeft daarna niet routinematig een glucosewaarde te worden bepaald. Alleen bij excessief zwe-

ten, een versnelling van de ademhalingsfrequentie of bij een onverwachte bewustzijnsverandering moet opnieuw een glucose worden bepaald. Eventueel moet de insuline vervolgens worden herstart. Bij patiënten met DM1 die intermitterende sedatie krijgen is het advies hen nauwlettend te monitoren vanwege de wisselende voedselname (tabel 6).

**Anticoagulantia** Of anticoagulantia in de terminale fase doelmatig zijn om cardiovasculaire gebeurtenissen te voorkomen is niet onderzocht. Daarom worden alle anti-stollingsmiddelen gestopt gedurende diepe sedatie. Tijdens intermitterende sedatie is het maar de vraag of het continueren van anticoagulantia zinvol is.<sup>10</sup> Coumarinderivaten kunnen vanwege een wisselende orale inname van vitamine K in de palliatieve fase het beste worden gestopt; het antistollingseffect is namelijk nauwelijks meer te voorspellen. Voor de overige anticoagulantia is het advies afhankelijk van de indicatie, maar de toegevoegde waarde lijkt gering.

**Hormonale suppletie therapie** Er lijkt geen indicatie voor het continueren van hormonale suppletie therapie bij continue sedatie. Bij intermitterende sedatie is het op klinische gronden zinvol om suppletie van bijvoorbeeld schildklierhormonen (levothyroxine) te continueren. Zodoende kunnen symptomen die optreden door het stoppen van deze middelen, worden voorkomen.

**Nicotinepleisters** Rokers hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een onttrekkingsdelier wanneer het roken wordt gestaakt.<sup>24</sup> Bij terminale patiënten zijn hierover alleen casusbeschrijvingen voorhanden. Het is belangrijk om in de stervensfase deliergerelateerde klachten te voorkomen, omdat dit een maximaal comfort van de patiënt in de weg staat. Wij bevelen aan om rokers die diep gesedeerd worden, een nicotinepleister te geven. Bij intermitterende sedatie hangt het advies af van of de patiënt bij bewustzijn nog rookt.

**VERVOLG CASUS**

De patiënte uit de casus aan het begin van het artikel gebruikte geen middelen die relevante geneesmiddelen-interacties veroorzaken. Dexamethason zal als lichte CYP3A4-inductor geen klinisch relevante invloed hebben op de bloedconcentratie van midazolam. Als patiënte niet comfortabel is, kan een extra bolus midazolam worden gegeven en het interval van ophogen worden verkort. Dexamethason werd parenteraal gecontinueerd om onttrekkingsverschijnselen te voorkomen. Vanwege dyspneu bij pleuritis carcinomatosa werd ook de furosemide gecontinueerd. Voorafgaand aan de diepe sedatie had patiënte een niet-afwijkende glucosewaarde, waarop alle anti-diabetica werden gestopt. Patiënte was uiteindelijk comfortabel gedurende de sedatie en overleed 48 h later.

## CONCLUSIE

Palliatieve sedatie is een laatste behandeloptie voor terminale patiënten bij wie één of meer refractaire symptomen bestaan. Bij het toepassen van palliatieve sedatie moet men rekening houden met de farmacokinetische en -dynamische eigenschappen van medicatie die bijdraagt aan goede palliatie. Bij palliatieve sedatie wordt alle chronische medicatie gestopt, tenzij het staken klachten kan geven die de sedatie compliceren of die ten koste gaan van het comfort van de patiënt.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 23 november 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D773

**> KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D773**

- **Palliatieve sedatie is een laatste behandeloptie voor terminale patiënten die ondraaglijk lijden door een onbehandelbaar ziekteverschijnsel (refractair symptoom).**
- **Jaarlijks wordt palliatieve sedatie toegepast bij 16.000 personen (circa 12% van alle stervende patiënten).**
- **In de terminale fase kunnen de farmacokinetiek en -dynamiek veranderen door een veranderde absorptie, gewichtsverlies, verminderde eiwitbindingscapaciteit door hypoalbuminemie, renaal falen en een veranderde metabolisatie.**
- **Bij het saneren van chronische medicatie kan alle medicatie worden gestopt of afgebouwd, tenzij het staken hiervan klachten geeft; voor het saneren kan gebruik worden gemaakt van de s.v.p.-stappen: stop, vervang en pas aan.**
- **Bij palliatieve sedatie is het belangrijk rekening te houden met de farmacokinetische en -dynamische eigenschappen van zowel de medicatie die gebruikt wordt voor de palliatieve sedatie (midazolam met of zonder levomepromazine) als de gecontinueerde chronische medicatie die bijdraagt aan goede palliatie.**

## LITERATUUR

- 1 Beller EM, van Driel ML, McGregor L, Truong S, Mitchell G. Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD010206.
- 2 Onwuteaka-Philipsen BD, Brinkman-Stoppelenburg A, Penning C, de Jong-Krul GJ, van Delden JJ, van der Heide A. Trends in end-of-life practices before and after the enactment of the euthanasia law in the Netherlands from 1990 to 2010: a repeated cross-sectional survey. *Lancet.* 2012;380:908-15.
- 3 Van der Velden LF, Francke AL, Hingstman L, Willems DL. Dying from cancer or other chronic diseases in the Netherlands: ten-year trends derived from death certificate data. *BMC Palliat Care.* 2009;8:4.
- 4 Currow DC, Stevenson JP, Abernethy AP, Plummer J, Shelby-James TM. Prescribing in palliative care as death approaches. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:590-5.
- 5 Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine; 2007. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table>, geraadpleegd op 20 oktober 2016.
- 6 Trobec K, Kerec Kos M, von Haehling S, Springer J, Anker SD, Lainscak M. Pharmacokinetics of drugs in cachectic patients: a systematic review. *PLOS ONE.* 2013;8:e79603.
- 7 Ashby M, Fleming B, Wood M, Somogyi A. Plasma morphine and glucuronide (M3G and M6G) concentrations in hospice inpatients. *J Pain Symptom Manage.* 1997;14:157-67.
- 8 George J, Byth K, Farrell GC. Influence of clinicopathological variables on CYP protein expression in human liver. *J Gastroenterol Hepatol.* 1996;11:33-9.
- 9 Morgan ET, Goralski KB, Piquette-Miller M, et al. Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in infection, inflammation, and cancer. *Drug Metab Dispos.* 2008;36:205-16.
- 10 Todd A, et al. Inappropriate prescribing of preventative medication in patients with life-limiting illness: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care.* 5 januari 2016 (epub).
- 11 Knol W, Verduijn MM, Lelie-van der Zande ACAM, et al. Onjuist geneesmiddelgebruik bij ouderen opsporen. De herziene STOPP- en START-criteria. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2015;159:A8904.
- 12 Yang J, Liao M, Shou M, et al. Cytochrome p450 turnover: regulation of synthesis and degradation, methods for determining rates, and implications for the prediction of drug interactions. *Curr Drug Metab.* 2008;9:384-94.
- 13 Ramsden D, Zhou J, Tweedie DJ. Determination of a Degradation Constant for CYP3A4 by Direct Suppression of mRNA in a Novel Human Hepatocyte Model, HepatoPac. *Drug Metab Dispos.* 2015;43:1307-15.
- 14 Backman JT, Olkkola KT, Aranko K, Himberg JJ, Neuvonen PJ. Dose of midazolam should be reduced during diltiazem and verapamil treatments. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;37:221-5.
- 15 Backman JT, Olkkola KT, Ojala M, Laaksovirta H, Neuvonen PJ. Concentrations and effects of oral midazolam are greatly reduced in patients treated with carbamazepine or phenytoin. *Epilepsia.* 1996;37:253-7.
- 16 Sewitch MJ, Rajput Y. A literature review of complementary and alternative medicine use by colorectal cancer patients. *Complement Ther Clin Pract.* 2010;16:52-6.

- 17 Bishop FL, Rea A, Lewith H, et al. Complementary medicine use by men with prostate cancer: a systematic review of prevalence studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2011;14:1-13.
- 18 Bishop FL, Prescott P, Chan YK, Saville J, von Elm E, Lewith GT. Prevalence of complementary medicine use in pediatric cancer: a systematic review. *Pediatrics.* 2010;125:768-76.
- 19 Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol.* 2004;22:2489-503.
- 20 Goey AK, Mooiman KD, Beijnen JH, Schellens JH, Meijerman I. Relevance of in vitro and clinical data for predicting CYP3A4-mediated herb-drug interactions in cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 2013;39:773-83.
- 21 Klimas R, Mikus G. Morphine-6-glucuronide is responsible for the analgesic effect after morphine administration: a quantitative review of morphine, morphine-6-glucuronide, and morphine-3-glucuronide. *Br J Anaesth.* 2014;113:935-44.
- 22 Glare PA, Walsh TD. Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther Drug Monit.* 1991;13:1-23.
- 23 Lindskog M, Kärvestedt L, Fürst CJ. Glycaemic control in end-of-life care. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014;8:378-82.
- 24 Hessler JB, Brønner M, Etgen T, et al. Smoking increases the risk of delirium for older inpatients: a prospective population-based study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2015;37:360-4.