

Geneesmiddelenbrief

Formul R info

Uitgave van vzw Farmaka asbl
Jaargang 17 • nr 1 • februari 2010

Afgiftekantoor Gent X
P 408505
verschijnt 4 x per jaar (februari, mei, september, november)

Palliatieve zorg:

Deel 3: Keuzes rond het levenseinde in RVT

Een stervensproces begeleiden op een manier door de patiënt als menswaardig wordt beschouwd

Voorwoord

Voor u ligt het derde en laatste deel van de reeks Geneesmiddelenbrieven gewijd aan palliatieve zorgverstrekking. Om dit thema af te sluiten vond de redactie het aangewezen wat dieper in te gaan op het al dan niet medisch ingrijpen bij het levenseinde en de verschillende mogelijke keuzes hierrond. We deden een poging om los van levensbeschouwelijke opvattingen een objectieve voorstelling te geven van hoe momenteel met dergelijke materie correct kan worden omgegaan. De redactie kreeg hierbij advies en medewerking van experts ter zake. We zijn hen zeer erkentelijk voor hun onmisbare inbreng.

Vanaf 2010 zullen jaarlijks 4 Geneesmiddelenbrieven verschijnen.

Een vaak gehoord commentaar op de Geneesmiddelenbrief in de voorbije jaren had te maken met het gebrek aan vlotte leesbaarheid en klinische bruikbaarheid van de geboden teksten. De redactie hoopt aan deze terechte kritiek tegemoet te komen door inhoudelijk meer aandacht te besteden aan praktische bruikbaarheid en implementatie en een heldere, eenvormige en herkenbare lay-out te gebruiken, waarin de kernboodschappen duidelijk worden overgebracht.

De redactie wenst u een kritische blik en veel leesgenot.

Inleiding

Binnen het kader van palliatieve zorg wordt bij het naderend levenseinde gekozen voor een optimale comfortzorg met stopzetting van zinloze behandelingen en starten van maximale symptoomcontrole (zie hierover Geneesmiddelenbrieven palliatieve zorg delen 1 en 2)^{1,2}. In vele gevallen kan deze zorg probleemloos voortgezet worden tot aan het moment van overlijden. Sommige patiënten echter zullen een meer actieve aanpak wensen, zoals palliatieve sedatie of euthanasie. Welke beslissingen ook rond het levenseinde worden genomen, deze moeten steeds een uiting zijn van de wil van de voorafgaandelijk correct geïnformeerde patiënt. Op dat moment moeten alle alternatieven en hun modaliteiten besproken worden met de patiënt. Indien de patiënt dit wenst, gebeurt dit steeds in samenspraak met zijn/haar naastbestaanden, palliatief team, verpleegkundigen en andere verzorgenden. Een goed geïnformeerde omgeving zal de beweegredenen en keuze van de patiënt beter kunnen begrijpen en aanvaarden. Best worden ruim op voorhand duidelijk afspraken gemaakt, die regelmatig met de patiënt getoetst worden.

Het is niet onbelangrijk om te wijzen op de grijze zone tussen palliatieve sedatie en euthanasie; het is moeilijk af te lijnen waar het eerste ophoudt en het tweede begint. Onder invloed van verschillende levensbeschouwelijke visies en sinds de strikte wettelijke regeling van euthanasie, is er een groot verschil in de perceptie van palliatieve sedatie en euthanasie.

Heel wat personen die bezwaren hebben tegen actieve beëindiging van het leven d.m.v. euthanasie, zien in palliatieve sedatie een aanvaardbaar alternatief omdat er strictu sensu niet levensbeëindigend wordt behandeld. Sommige pleitbezorgers voor euthanasie noemen palliatieve sedatie dan weer een trage vorm van euthanasie ("slow euthanasia") die, zeker indien onzorgvuldig uitgevoerd, niet steeds leidt tot een comfortabel en menswaardig levenseinde.

De redactie beoogt in deze geneesmiddelenbrief, los van alle levensbeschouwelijke visies, een onafhankelijk overzicht te geven van de mogelijke beslissingen rond het levenseinde en aanwijzingen te geven voor een correcte uitvoering ervan. Ze is er ook van overtuigd dat palliatieve sedatie zeker niet gezien mag worden als een gemakkelijksoplossing daar waar euthanasie wettelijk niet kan toegepast worden of door de patiënt niet gewenst is, maar wel een overwogen keuze kan zijn waarmee even zorgvuldig dient omgegaan te worden als met de keuze voor euthanasie.

Welke beslissingen ook rond het levenseinde worden genomen (overlijden zonder medisch ingrijpen, overlijden onder palliatieve comfortzorg, palliatieve sedatie, of euthanasie), deze moeten steeds een uiting zijn van de wil van een voorafgaandelijk correct, volledig en tijdig geïnformeerde patiënt en diens omgeving.

1. Palliatieve sedatie

1.1. Definitie en algemene principes

Er zijn verschillende definities voor het begrip palliatieve sedatie. Dit geeft aanleiding tot verwarring. De sederende geneesmiddelen, die aangewend worden voor palliatieve sedatie, worden bij patiënten in de palliatieve fase ook soms gebruikt als middelen voor symptoombestrijding (angst, dyspnoe, tijdelijke sedatie bij pijnlijke verzorging). Dit wordt soms als palliatieve sedatie aanzien, maar wij zouden dit medisch handelen eerder omschrijven als symptoomcontrole. In deze Geneesmiddelenbrief definiëren we palliatieve sedatie als het opzettelijk verlagen van het bewustzijn van een persoon in de laatste levensfase, bij wie de klachten op een andere manier niet te verlichten zijn (d.w.z. refractair zijn) en een 'ondraaglijk' lijden veroorzaken. Het primaire doel van het toedienen van sedativa is dus het nastreven van een bewustzijnsverlaging, waardoor de symptomen en klachten die voor het ondraaglijk lijden verantwoordelijk zijn niet langer worden waargenomen. De term 'terminale sedatie' is in dit geval mogelijk beter geschikt ('palliative sedation to unconsciousness' wordt in de Engelstalige literatuur eveneens gehanteerd)³. Bij palliatieve sedatie, die weliswaar in theorie omkeerbaar is, gaan we er van uit dat eens de sedatie wordt ingesteld, deze wordt aangehouden tot het moment van overlijden. Derhalve wordt samen met het starten van de palliatieve sedatie, ook de vocht- en voedseltoediening stopgezet. Hoewel palliatieve sedatie niet als primair doel heeft de levensduur te beïnvloeden of het leven te beëindigen, is het overlijden wel een gevolg van deze keuze. De beslissing om palliatieve sedatie op te starten houdt dus steeds een beslissing over het levenseinde in⁴. Dit moet vooraf aan alle betrokkenen duidelijk gemaakt worden. De naastbestaenden kunnen dan voor het instellen van de sedatie duidelijk afscheid nemen. Sedatie tot op het moment van overlijden kan een keuze zijn bij de patiënt die niet langer kan of wil lijden, maar ook zijn/haar leven niet wil (laten) beëindigen door middel van euthanasie⁵.

De besluitvorming rond palliatieve sedatie mag geen momentopname zijn, maar is de uitkomst van een palliatief zorgtraject. Palliatieve sedatie is een medische handeling waarvoor de verantwoordelijkheid voor indicatiestelling, besluitvorming en uitvoering bij de behandelende arts ligt, maar uitsluitend in overleg met patiënt en de omringende zorgverleners. Wanneer de arts twijfels heeft over zijn/haar eigen deskundigheid is het vanzelfsprekend dat hiervoor gespecialiseerde hulp wordt ingeroepen. Ook is de aanwezigheid van de arts dagelijks (en desnoods meermaals daags) een vereiste. De meest voorkomende refractaire symptomen zijn pijn, dyspnoe en delier. Men moet er zich terdege van vergewissen dat hier om werkelijk onbehandelbare symptomen gaat. Soms is het vanuit technisch oogpunt wel mogelijk om een bepaald individueel symptoom onder controle te krijgen, maar is dit vanwege de andere geassocieerde symptomen of de globale context zinloos. Ook existentieel lijden kan een ondraaglijk lijden betekenen en een refractair symptoom zijn, maar het toepassen van palliatieve sedatie voor deze indicatie wordt door sommige experts controversieel genoemd⁴. Overigens is bij het beoordelen van dergelijk lijden de tussenkomst van experts met kennis van psychosociale en/of zingevingsproblematiek onontbeerlijk.

Palliatieve of terminale sedatie heeft, bij de patiënt in zijn laatste (terminale) levensfase, als doel de refractaire (dit zijn ondraaglijke en therapieresistente) klachten te onderdrukken door het bewustzijn van de patiënt te verlagen. De beslissing om palliatieve sedatie op te starten houdt steeds een beslissing over het levenseinde in, aangezien voeding en vochttoediening gestopt worden.

1.2. Praktische uitvoering

Een stapsgewijze benadering wordt aanbevolen. Indien men met een aangepaste dosering van één product niet het gewenste effect bereikt, wordt er overgeschakeld naar een volgend product. De arts is van bij het begin aanwezig. We zouden er voor pleiten dat de arts aanwezig blijft of op zijn minst bereikbaar is tot wanneer de patiënt rustig is. Afspraken over de te volgen procedure, doseren van medicatie en dergelijke meer moeten op een ondubbelzinnige wijze wor-

den besproken en vastgelegd met andere zorgverleners. Alle medicatie per os wordt stopgezet en de bestaande pijnmedicatie wordt van perorale naar subcutane toediening overgeschakeld. Bij complexe problematiek kan de tussenkomst van een gespecialiseerde palliatieve equipe onontbeerlijk zijn.

Zoals hoger vermeld wordt geen voeding of vocht meer kunstmatig toegediend; dit moet, zoals alle handelingen en ingrijpen, vooraf met de patiënt of, indien dit niet meer mogelijk is, met zijn/haar vertegenwoordiger besproken zijn. Vocht blijven toedienen komt het comfort van de patiënt niet ten goede en kan aanzien worden als zinloos medisch handelen⁵. Overigens zal de overgrote meerderheid van de patiënten die voor continue sedatie in aanmerking komen nog nauwelijks eten of drinken, vaak een indicatie van het naderend levenseinde. Alle comfortmaatregelen (pijnstilling, wondzorg, mondzorg, preventie van urineretentie,...) moeten in de mate van het mogelijke verder worden toegepast. Er wordt gestart met *midazolam* (Dormicum®). Dit product kan in bolussen toegediend worden, maar deze aanpak wordt door de experts afgeraden: patiënten worden soms wakker vooraleer de volgende dosis wordt toegediend (midazolam is een kortwerkend middel) en de mogelijkheid bestaat dat patiënten plots overlijden tengevolge van de toediening van een bolus midazolam. Praktisch is de continue subcutane toediening met een pompje de aangewezen methode. Bij oudere, zwakke en magere (< 60 kg) patiënten worden lage doseringen aangeraden (10 tot 15 mg over 24 uur). Men moet er rekening mee houden dat bij laag starten het een tijd kan duren vooraleer via dosisaanpassingen de patiënt rustig is. Ook is er altijd een mogelijkheid dat de patiënt weer wakker wordt. Er moeten met de personen die instaan voor de medicatietoediening afspraken gemaakt worden voor het bijsturen van de sedatie.

Indien een dosering van meer dan 50 mg midazolam over 24 uur noodzakelijk is om adequate sedatie te bekomen, kan naar een volgende stap (bijkomend middel) worden overgegaan. In dit geval is de hulp van een 'support team' meestal aangewezen. Indien de patiënt met midazolam onvoldoende gesedeerd blijft, wordt meestal geadviseerd om *levomepromazine* toe te voegen. Dit product is in België niet beschikbaar in parenterale vorm. Een volgend alternatief is *propofol* (Diprivan®) maar dit middel mag enkel intraveneus worden toegediend en best onder supervisie van een anesthesist. Deze praktische bezwaren en voorwaarden maken het gebruik van andere middelen dan midazolam bijzonder moeilijk in een thuissituatie of RVT-setting. De noodzaak voor het gebruik van andere middelen dan midazolam zal zich echter eerder zelden voordoen. Bij uitgesproken agitatie kan eventueel *haloperidol* (Haldol®) subcutaan in een dosis van 5 tot 10 mg over 24 uur worden toegevoegd.

Het is onmogelijk het tijdstip van overlijden en dus de te verwachten duur van de sedatie te voorspellen. Bij de meeste patiënten in de RVT-setting, die reeds ernstig verzwakt zijn door onderliggend lijden, verminderde inname van vocht en voeding en leeftijd, zal dit hoogstens 2 dagen duren. Soms kan dit langer duren en zullen bijvoorbeeld maatregelen genomen moeten worden tegen incontinentie of decubitus, waardoor het levenseinde toch niet zo comfortabel verloopt als de patiënt gewent had. Soms lukt een palliatieve sedatie niet omdat men er niet in slaagt een voldoende diepe sedatie te bekomen. Agitatie kan worden uitgelokt en is vaak moeilijk onder controle te krijgen, zelfs bij gebruik van zeer hoge doses sedativa. Ook dit dient op voorhand met de patiënt besproken te worden.

Morfine heeft bij palliatieve sedatie geen plaats als sedativum. Opioiden in opklimmende doseringen worden nogal eens ingezet met het impliciete of expliciete doel om sedatie en/of bespoediging van het levenseinde te bewerkstelligen. Hoge doses morfine maken wel suf, maar leiden niet noodzakelijk tot een adequate bewustzijnsdaling zoals bedoeld bij palliatieve sedatie. Hoge doses morfine kunnen anderzijds ook aanleiding geven tot het optreden van symptomen (zoals braken, agitatie en verwardheid) die, wanneer hun verband met de morfinetoediening niet herkend wordt, verkeerdelijk als refractair kunnen beschouwd worden en zo een vicieuze cirkel van dosisverhogingen en hierdoor veroorzaakte symptomen in gang kunnen zetten. Morfine moet bij palliatieve sedatie wel verder gegeven worden als analgeticum of voor de bestrijding van dyspnoe⁴.

Bespreek de procedure en de voor- en nadelen ervan vooraf uitgebreid met de patiënt en zijn omgeving. Staak voedsel en vochtinname. Hou alle comfortmaatregelen aan (inclusief de pijnstilling). Start met *midazolam* (Dormicum®) 10 tot 15 mg/24 uur door middel van subcutane toediening via een pompje. Blijf aanwezig bij het opstarten en bereikbaar voor de follow-up. Hou rekening met onvoorspelbaarheid van het proces (duur en diepte sedatie). Hou de hulp van een support team en eventueel van een anesthesist achter de hand. Voeg zo nodig, bij agitatie, *haloperidol* (Haldol®) 5-10 mg per 24 uur toe. *Morfine* heeft bij palliatieve sedatie geen plaats als sederend middel.

2. Euthanasie

2.1. Definitie en algemene principes

Euthanasie is het opzettelijk levensbeëindigend handelen door een andere dan de betrokkene op diens verzoek. Het is geen misdrijf indien aan de in wet specifieke voorwaarden wordt voldaan en de arts een welomschreven procedure volgt

(wet van 28 mei 2002). Indien een arts het uitvoeren van een euthanasie afwijst, dient hij dit tijdig aan zijn/haar patiënt mede te delen, de redenen van zijn weigering toe te lichten en vanuit deontologisch (maar niet wettelijk) oogpunt deze patiënt door te verwijzen naar een arts die hiertoe wel bereid is. De arts die weigert in te gaan op een euthanasieverzoek moet op verzoek van de patiënt of diens vertrouwenspersoon het medisch dossier meedelen aan de arts die door de patiënt of vertrouwenspersoon werd aangeduid. Een arts die meent over onvoldoende expertise te beschikken in het uitvoeren van euthanasie kan zich laten adviseren door artsen die deze expertise wel hebben (bv. 'Leifartsen/ Palliatieve referentieartsen vanuit de palliatieve thuiszorg). In een RVT-setting (maar ook in de thuissituatie) kan de arts hierin best bijgestaan worden door een palliatief verpleegkundige en is overleg (uiteraard mits toestemming van de patiënt) tussen de verschillende disciplines die bij de verzorging betrokken zijn, aangewezen en ook door de wetgever opgelegd. Voor de te volgen procedures die verschillend zijn afhankelijk van de situatie waarin de patiënt verkeert, verwijzen we naar de instructies en gegevens vanwege de Belgische overheid⁶.

Euthanasie is het opzettelijk levensbeëindigend handelen door een andere dan de betrokkene op diens verzoek. Het is geen misdrijf indien aan de in wet specifieke voorwaarden wordt voldaan en de arts een welomschreven procedure volgt.

Bij onvoldoende expertise in het uitvoeren van euthanasie kan men zich laten adviseren door artsen die wel over deze expertise beschikken.

2.2. Praktische uitvoering

Euthanasie wordt uitgevoerd door middel van een medicamenteuze coma-inductie gevolgd door medicamenteus uitgelokte ademhalingsstilstand en hartstilstand. Deze werkwijze wordt aan de patiënt (en aan zijn naasten indien de patiënt dit verlangt) uitgelegd. Steeds in overleg met de patiënt (en zijn omgeving) wordt besproken welke euthanatica zullen gebruikt worden en hoe deze toegediend zullen worden. Onder euthanatica verstaat men de farmaca die kunnen dienst doen om op een goede en aanvaardbare manier euthanasie toe te passen. Deze noodzakelijke farmaca met het nodige toebehoren moeten worden voorgeschreven op naam van de patiënt met de vermelding dat het om een voorschrift gaat binnen het kader van euthanasie. In principe moeten de middelen door de arts zelf bij de apotheker worden opgehaald. De apotheker heeft het wettelijke recht zijn medewerking te weigeren en mag naar een collega apotheker doorverwijzen. Afspraken worden best tijdig gemaakt. De niet gebruikte farmaca moeten achteraf door de arts zelf aan de apotheker terugbezorgd worden.

Zorg steeds voor een goede intraveneuze toegangsweg (via waakinfuus of via i.v. vliedernaaldje). Het is raadzaam om over voldoende voorraad farmaca te beschikken voor het geval er bij de uitvoering één of ander niet loopt zoals voorzien. Meestal wordt voor de coma-inductie gebruik gemaakt van *thiopenthal* (Pentothal®) waarvan een dosis van 20 mg/kg (per 1 g opgelost in 10 cc fysiologische oplossing) in bolus intraveneus wordt toegediend. Dit barbituraat lokt soms binnen enkele seconden een diep coma uit en zal vaak al (na een 5-tal minuten) de dood veroorzaken.

Hieraan kan een spierverslapper zoals *vecuronium* (Norcuron®, aan een dosis van 0,3 mg/kg of *atracurium* (Tracrium®, aan een dosis van 0,5 mg/kg) worden toegevoegd. Deze producten mogen slechts toegediend worden wanneer de patiënt met zekerheid in een diep coma verkeert maar toch nog ademt. Ze lokken binnen de 2 minuten een ademhalingsstilstand uit, die op zijn beurt tot een hartstilstand leidt⁷. Soms wordt voorafgaand aan het toedienen van het barbituraat een benzodiazepine (bv. midazolam) ingespoten als slaapinductor, bijvoorbeeld wanneer de familie wel wil aanwezig zijn bij het in slaap brengen maar niet bij het inspuiten van de euthanatica.

De orale toediening van een barbituraat, eventueel door de patiënt zelf in te nemen, is eveneens een optie. Hiervoor wordt een magistrale siroop bereid^a. De arts moet bij de inname aanwezig zijn. Om braken te voorkomen kan voorafgaandelijk metoclopramide worden gegeven. Orale inname is alleen toepasbaar bij bewuste patiënten die kunnen slikken en geen nausea of braken (meer) vertonen. De patiënt moet deze drank op korte tijd kunnen uitdrinken om te voorkomen dat hij/zij buiten bewustzijn is vooraleer de volledige dosis is ingenomen. Het overlijden treedt doorgaans trager op dan na intraveneuze toediening. Zo nodig kan de arts een spierverslapper toedienen om de levensbeëindiging volledig uit te voeren. Best wordt dus toch ook een intraveneuze toegangsweg voorzien. Dit dient vooraf aan de patiënt uitgelegd te worden en hierover moeten duidelijke afspraken gemaakt worden.

Opioiden en *benzodiazepines* hebben geen plaats als euthanatica. Ze hebben soms niet te voorziene ongewenste effecten (braken, agitatie) en zullen vaak niet leiden tot het overlijden van de patiënt.

We verwijzen tevens naar de Geneesmiddelenbrief van december 2002 ("Medicamenteuze zorgvuldigheid bij het levens-einde, in het kader van de recente wetgeving over euthanasie") voor schema's en praktische wenken⁸.

Euthanasie wordt uitgevoerd door middel van een medicamenteuze coma-inductie gevolgd door een medicamenteus uitgelokte ademhalingsstilstand en hartstilstand. De patiënt en zijn omgeving worden over deze procedure en het te verwachten verloop ingelicht.

Zorg voor een goede intraveneuze toegangsweg. Zorg voor voldoende voorraad farmaca. Dien *thiopental* (Pentothal®) in een dosis van 20 mg/kg (per 1 g opgelost in 10 ml fysiologische oplossing) in bolus intraveneus toe voor coma-inductie. Dien, indien nodig bij uitblijven van het overlijden onder pentothal aan de comateuze patiënt, *vecuronium* (Norcuron®) toe aan een dosis van 0,3 mg/kg om een ademhalingsstilstand uit te lokken.

Orale toediening van een barbituraat is alleen toepasbaar bij bewuste patiënten die op korte tijd deze drank volledig kunnen uitdrinken en geen nausea of braken (meer) vertonen. Intraveneuze toediening van een spierverslapper is soms nog noodzakelijk.

Opioiden en benzodiazepines hebben geen plaats als euthanatica.

Dankwoord

De redactie wenst dr. M. Cosyns, dr. M. De Laat, C. De Meester, prof. dr. N. Van Den Noortgate, dr. A. Van Venrooij te bedanken voor hun inbreng, medewerking en feedback bij het tot stand komen van deze tekst.

Voetnoten

a. Voorbeeld van magistrale siroop obv barbituraat (in de koelkast te bewaren):

Pentobarbital	9 g	Saccharinum natricum	250 mg
Alcohol 96%	16,2 g (20 ml)	Sirupus simplex	65 g
Aqua purificata	15 g	Anisi aetroleum	1 g
Propyleenglycol	10,4 g (10 ml)		

Referenties

1. Anonymous. Palliatieve zorg: Deel 1: De medicamenteuze pijnstilling. Geneesmiddelenbrief september 2009. www.farmaka.be
2. Anonymous. Palliatieve zorg: Deel 2: De symptoombestrijding. Geneesmiddelenbrief november 2009. www.farmaka.be
3. Quill T, Lo B, Brock D et al. Last-resort options for palliative sedation. *Ann Intern Med* 2009;151:421-4.
4. Verhagen E, Hesselman G, Besse T et al. Palliatieve sedatie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2005;149:458-61.
5. Commissie landelijke richtlijn palliatieve sedatie. KNMG-richtlijn palliatieve sedatie. Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst. Utrecht 2009. <http://knmg.artsennet.nl/actueel/Nieuwsbericht-1/KNMG-richtlijn-palliatieve-sedatie-herzien-1.htm>
6. <http://www.belgium.be/nl/gezondheid/gezondheidszorg/levenseinde/euthanasie/>
7. De Laat M. Farmaca gebruikt als euthanatica. *Tijdschr. Voor Geneeskunde* 2008;64:799-802.
8. Anonymous. Medicamenteuze zorgvuldigheid bij het levenseinde, in het kader van de recente wetgeving over euthanasie. Geneesmiddelenbrief december 2002. www.farmaka.be

Kort nieuws

Cholinesterase-inhibitoren en bradycardie

Bespreking van:

- Gill SS, Anderson GM, Fisher HD et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors. A population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169(9):867-73.
- Hernandez RK, Farwell W, Cantor MD and Lawler EV. Cholinesterase inhibitors and incidence of bradycardia in patients with dementia in the Veterans Affairs New England Healthcare System. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1997-2003.

Cholinesterase-inhibitoren (donepezil, galantamine rivastigmine) hebben diarree, nausea, hoofdpijn, duizeligheid en urinaire incontinentie als gekende ongewenste effecten. Twee observationele studies vinden een mogelijke associatie tussen het gebruik van cholinesterase-inhibitoren en een verhoogde incidentie van bradycardie, syncope en het plaatsen van een pacemaker.

In een eerder dit jaar gepubliceerde Canadese studie¹ was bezoek aan het ziekenhuis voor syncope meer frequent bij patiënten die cholinesterase-inhibitoren innamen, dan bij niet-gebruikers (31,5 voorvallen versus 18,6 per 1000 personen-jaren; HR: 1,76; 95% B.I.: 1,57 – 1,98). Ook hospitalisatie voor bradycardie, het plaatsen van een pacemaker en heupfracturen kwamen frequenter voor.

In een recent gepubliceerd Amerikaans onderzoek² was bezoek aan het ziekenhuis omwille van bradycardie eveneens frequenter bij inname van cholinesterase-inhibitoren (HR= 1,4; 95%; B.I.: 1,1 – 1,6). Een dosis-respons effect was aanwezig voor donepezil: de hoogste dosis gaf het grootste risico. Er waren te weinig patiënten in de studie onder behandeling met galantamine en rivastigmine om ook voor deze producten uitspraken te doen over een dosis-respons relatie. Patiënten met bradycardie hadden ook meer kans om te vallen, een syncope te doen of een pacemaker te krijgen. In een eerder gepubliceerd bevolkingsonderzoek³ werd ook een associatie gevonden tussen bradycardie en gebruik van cholinesterase-inhibitoren. Men vond echter dat de therapie met cholinesterase-inhibitoren in 57% van de gevallen binnen de 100 dagen na ontslag uit het ziekenhuis herstart werd. Dit wijst erop dat de cardiovasculaire ongewenste effecten van cholinesterase-inhibitoren onvoldoende gekend waren.

Commentaar van de redactie:

Cholinesterase-inhibitoren geven slechts een minimale verbetering van de cognitieve functie, waarvan de klinische relevantie beperkt is⁴. De ongewenste effecten daarentegen zijn niet gering. Daarom wordt in het formularium geen cholinesterase-inhibitor geselecteerd. Bovenstaande studies voegen bradycardie toe aan de ongewenste effecten van cholinesterase-inhibitoren en lijken daarmee onze terughoudendheid tegenover het voorschrijven van cholinesterase-inhibitoren te ondersteunen.

1. Gill SS, Anderson GM, Fisher HD et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors. A population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169(9):867-73
2. Hernandez RK, Farwell W, Cantor MD and Lawler EV. Cholinesterase inhibitors and incidence of bradycardia in patients with dementia in the Veterans Affairs New England Healthcare System. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1997-2003.
3. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Li P, Gill SS, Laupacis A et al. Cholinesterase inhibitors and hospitalization for bradycardie: A population-based study. *Plos Med* 6(9): e1000157. doi:10.1371/journal.pmed.1000157
4. Hulstaert F, Thiry N, Eyssen M en Vrijens F. Medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies voor de ziekte van Alzheimer: een rapid assessment. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), 2009. KCE reports IIIA (D/2009/10.273/27)

Toevoegen van inhalaticorticosteroiden aan langwerkende β_2 -mimetica bij COPD.

Bespreking van:

- Rodrigo G, Castro-Rodriguez J, Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting β -agonists monotherapy for stable COPD. *Chest* 2009;136:1029-38

Richtlijnen, waaronder de GOLD¹ en de NICE-richtlijn², raden momenteel het gebruik aan van een combinatie van langwerkende β_2 -mimetica met inhalaticorticosteroiden als behandeling van ernstige tot zeer ernstige COPD (GOLD-stadium III en IV) bij patiënten die tevens frequente exacerbaties vertonen. Een onweerlegbaar bewijs dat deze behandeling superieur zou zijn aan en veiliger dan een behandeling met uitsluitend langwerkende β_2 -mimetica is nooit geleverd³. Via een uitgebreid literatuuroverzicht proberen Rodrigo et al. hier klaarheid in te scheppen. Ze includeerden 18 RCT's met in totaal 12.466 patiënten, waardoor dit onafhankelijke onderzoek het meest uitgebreide is dat ooit over deze materie is uitgevoerd.

Voor wat de *primaire uitkomstmaten* betrof, was er geen verschil in effectiviteit in de preventie van 'ernstige' COPD-exacerbaties tussen beide groepen, maar wel een statistisch significant voordeel in de preventies van 'matige' exacerbaties voor de combinatietherapie. Bij ernstige exacerbaties was een hospitalisatie vereist of werd de patiënt uit de studie gehaald. Bij matige exacerbaties waren systemische corticosteroiden of antibiotica noodzakelijk. Er was geen verschil in totale mortaliteit noch in respiratoire of cardiovasculaire mortaliteit tussen beide groepen.

Secundaire eindpunten zoals veranderingen in de ESW1, score op een vragenlijst over levenskwaliteit en subjectief gevoel van dyspnoe toonden in wisselende mate (met heterogeniteit tussen de verschillende RCT's) statistische superioriteit aan voor de combinatietherapie. Geen van deze verschillen bereikte echter een vooraf bepaalde klinische significantiedrempel, waardoor de relevantie van deze gegevens twijfelachtig wordt.

De combinatietherapie ging gepaard met meer ongewenste effecten dan de monotherapie: meer longontstekingen, meer virale respiratoire infecties en meer orofaryngeale candidiase. Er was geen verschil in de incidentie van acuut myocardinfarct.

De auteurs concluderen dat aangezien de combinatietherapie geen of nauwelijks klinische significante betere resultaten geeft dan de monotherapie er moet gedacht worden aan een aanpassen van de richtlijnen voor de behandeling van ernstige tot zeer ernstige COPD.

Commentaar van de redactie:

Het RVT-Formularium sluit zich tot op heden aan bij de adviezen van de richtlijnen, met dien verstande dat, zoals ook de NICE-richtlijn voorstelt, bij gebrek aan klinische winst binnen de 4 weken de inhalatiecorticosteroiden best worden stopgezet. Anderzijds stellen we ons ook vragen over het gebruik van langwerkende β_2 -mimetica bij COPD, een gegeven dat in dit literatuuroverzicht niet aan bod komt. De mogelijke voordelen van langwerkende β_2 -mimetica t.o.v. kortwerkende (zoals gebruiksgemak en betere therapietrouw) vertalen zich niet in betere uitkomsten⁵. Om die redenen selecteren we voor de indicatie COPD geen langwerkend β_2 -mimeticum. Er was overigens ook enige twijfel ontstaan over de veiligheid van langwerkende β_2 -mimetica⁶. Dit vermoeden werd niet bevestigd in een later systematisch literatuuroverzicht⁷.

1. www.goldcopd.org

2. http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG012_niceguideline.pdf

3. Wilt T, Niewoehner D, MacDonald B et al. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;147:639-53

4. Rodrigo G, Castro-Rodriguez J, Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting β -agonists monotherapy for stable COPD. *Chest* 2009;136:1029-38

5. Geijer R, van den Berg J. Inhalatietherapie bij COPD. *GeBu* 2008;42:111-9

6. Salpeter S, Buckley N, Salpeter E. Meta-analysis: anticholinergica, but not β -agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-19

7. Rodrigo G, Nannini L, Rodriguez-Roisin R. Safety of long-acting β -agonists in stable COPD. A systematic review. *Chest* 2008;133:1079-87.

Dementie is een terminale aandoening

Bespreking van:

– Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK et al. The Clinical Course of Advanced Dementia. *NEJM* 2009;361:1529-38.

Deze publicatie rapporteert de gegevens van het CASCADE-onderzoek (Choices, Attitudes, and Strategies for Care of Advanced Dementia at the End-of-life). Het betreft een prospectieve cohort studie van 323 rusthuisbewoners met gevorderde dementie en hun familie. Gedurende 18 maanden werden gegevens verzameld in verband met overleving, klinische complicaties, symptomen en behandelingen. Gevorderde dementie werd gedefinieerd als stadium 7 op de Global Deterioration Scale met de volgende verschijnselen: familieleden niet meer herkennen, minimale spraak, volledig functioneel afhankelijk, incontinent voor urine en stoelgang en niet meer mobiel.

Gedurende de 18 maanden follow-up stierf meer dan de helft van de patiënten en de kans op overlijden binnen de 6 maanden bedroeg 24.7%. Pneumonie, koortsepisode en voedingsproblemen kwamen frequent voor en waren geassocieerd met hogere kans op mortaliteit binnen de 6 maanden. Andere medische complicaties of comorbiditeiten kwamen veel minder frequent voor. Het overlijden werd dus meestal niet veroorzaakt door een acute complicatie (zoals een myocardinfarct of CVA), een andere terminale ziekte (zoals kanker) of een decompensatie van een chronische aandoening (hartfalen, COPD). Belastende symptomen zoals dyspnoe of pijn (> 5 dagen/maand), decubitusulcera (stadium II of hoger), agitatie en verslikken met aspiratie deden zich bij een derde tot de helft van de patiënten voor. Bij patiënten die overleden, waren al deze symptomen frequenter aanwezig in de laatste maanden voor het overlijden.

Ruim een derde van de patiënten kreeg parenterale therapie toegediend tijdens het verloop van de studie en ongeveer een zesde werd gehospitaliseerd. Van de patiënten die overleden tijdens het verloop van de studie ondergingen 40.7% tijdens de laatste 3 levensmaanden belastende behandelingen zoals parenterale therapie, hospitalisatie, bezoek aan spoedgevallendienst en sondevoeding.

Slechts een zesde van de familieleden of verwanten had van de behandelende arts informatie gekregen in verband met de prognose en slechts een derde was ingelicht over de te verwachten complicaties. Wanneer de familieleden op de hoogte waren van de prognose en/of de te verwachten complicaties werden belastende interventies tijdens de laatste 3 levensmaanden veel minder frequent uitgevoerd dan wanneer de familieleden niet op de hoogte waren.

Commentaar van de redactie:

De gegevens uit deze studie bevestigen de hoge mortaliteit bij personen met gevorderde dementie. Infecties en eetproblemen zijn te verwachten en gaan gepaard met een toename van de mortaliteit. De meeste overlijdens werden niet veroorzaakt door acute aandoeningen, andere terminale aandoeningen of andere chronische ziekten. Dementie zelf kan in vele gevallen gezien worden als de onderliggende oorzaak van het overlijden. De levensverwachting van personen met gevorderde dementie is vergelijkbaar met deze bij patiënten met andere terminale aandoeningen en gevorderde dementie zou dus beschouwd moeten worden als een terminale ziekte. Hier zou bij de behandeling van personen met gevorderde dementie rekening gehouden moeten worden. Er moet zeker goed gecommuniceerd worden met de familieleden over de prognose en complicaties om onnodige belastende interventies te vermijden.

Vitamine D en valpreventie

Bespreking van:

- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stahelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.

De combinatie van peroraal vitamine D en calcium in voldoende hoge dosis (zie verder) heeft een bewezen preventief effect op osteoporotische fracturen (oa van de heup) bij geïnstitutionaliseerde bejaarden¹. Om deze reden is systematische toediening bij deze hoogrisicogroep te verdedigen. Vitamine D heeft ook spierversterkende eigenschappen. In 2004 publiceerde Bischoff-Ferrari een meta-analyse die een lagere valincidentie aantoonde met vitamine D. Er waren toen echter onvoldoende gegevens om het belang van de dosering te bestuderen². Met het verschijnen van een aantal nieuwe RCT's, kon Bischoff-Ferrari deze vraag alsnog onderzoeken³.

Deze nieuwe meta-analyse van goede kwaliteit includeert 8 dubbelblinde RCT's met vitamine D (2426 patiënten) en 2 met vitamine D-derivaten (624 patiënten). Het betreft voornamelijk vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 80 jaar, zowel thuiswonend als geïnstitutionaliseerd. De studieduur was 3 tot 36 maanden.

Uit de resultaten blijkt dat een hoge dosis (dagdosis 700 tot 1000 IE) peroraal vitamine D met of zonder toevoeging van calcium een effect heeft op valpreventie (relatieve risicoreductie 19%; 95% BI 8 tot 29) vergeleken met placebo (met of zonder calcium). Gezien de hoge jaarlijkse valincidentie bij ouderen (zie onder) heeft dit percentage klinische relevantie. De auteurs van de meta-analyse berekenen een gepoolde *number needed to treat* van 11 (95% BI 7 tot 20). Voor een lagere dosis vitamine D (200 tot 600 IE) werd geen verschil gevonden. Vitamine D-derivaten (alfacalcidol en calcitriol) reduceerden het risico met 22%, maar hiervoor waren slechts twee studies beschikbaar.

Commentaar van de redactie:

Valpreventie verdient bijzondere aandacht bij kwetsbare ouderen. 30% van de zelfstandig wonende 65-plussers valt ten minste één keer per jaar. In woon- en zorgcentra valt 30-70% minstens één keer per jaar en 15-40% minstens twee keer. Ongeveer 11% van de vallen gaat gepaard met ernstig letsel en 4% met een fractuur⁴. Het beleid inzake valpreventie is voornamelijk niet-medicamenteus en bestaat uit case-finding (dit is enkel nodig in een thuissituatie, in woon- en zorgcentra hebben alle inwoners een belangrijk valrisico), valrisico-evaluatie en een multifactoriële interventie (o.a. aanpassing van de leefomgeving, voorlichting, herziening van medicatie, behandeling van visusvermindering, bedalarmsysteem, oefenprogramma's, ...)^{4,5,6}. Voor de preventie van osteoporotische fracturen wordt in het RVT-formularium aanbevolen geïnstitutionaliseerde ouderen systematisch te behandelen met peroraal vitamine D (dagdosis 700 tot 800 IE) gecombineerd met calcium (dagdosis 1200 mg)⁷. Uit deze meta-analyse kunnen we besluiten dat we hiermee ook een bescheiden bijdrage leveren in de preventie van valincidenten.

1. *Transparantiefiche Geneesmiddelen bij osteoporose - juli 2008.* www.bcfi.be
2. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willet W et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006
3. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stahelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692
4. CBO 2004. Richtlijn Preventie van valincidenten bij ouderen. www.CBO.nl
5. Wertelaers A, Govaerts F. Preventie van letsels ten gevolge van vallen bij 65-plussers. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2001;30:434-52. www.domusmedica.be
6. <http://www.valpreventie.be>
7. <http://www.rvtformularium.be>

Hoofdredactie: Jean Pierre Sturtewagen

Eindredactie: J. Vandenhoven

Redactie: J. Baguet, D. Boudry, T. Christiaens, A. Courtens, K. D'Hollander, T. Gilliet, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, I. Tigra, S. Vanderdonck, J. Van Elsen, A. Van Venrooij, K. Verhofstadt.

Correspondentie-adres voor de inhoud van de Geneesmiddelenbrief: redact@formularium.be; fax 09/265 76 49

Correspondentie-adres voor abonnementen, adreswijzigingen: Kleindokkaai 3-5, 9000 Gent; tel 09/265 76 40; fax 09/265 76 49; e-mail: secret@formularium.be

Verantwoordelijke uitgever: K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

Website: www.formularium.be

De Geneesmiddelenbrief komt tot stand met financiële steun van het RIZIV, dat de onafhankelijkheid van de redactie respecteert.

