

Sedazione palliativa nel paziente oncologico terminale: dati di uno studio retrospettivo in hospice

C. Pittureri, P. Turci, M. Torroni, S. Maiolatesi, A. Versari¹, I. Panzini², A. Rossi

Hospice di Savignano sul Rubicone AUSL Cesena

¹ Fondazione Taccia - Rimini

² Biostatistica medica AUSL Rimini

Corrispondenza a:

e-mail: pturci@ausl.cesena.emr.it

Tel. +39.0541.809953-54

Riassunto

La sedazione palliativa è un intervento terapeutico molto importante nel paziente morente per il controllo di sintomi non più responsivi ai trattamenti standard. Vi è una significativa controversia sui diversi approcci terapeutici da adottare nella fase terminale. Alcuni autori sostengono che la sedazione palliativa sia un "surrogato" dell'eutanasia. Presso l'Hospice di Savignano è stata eseguita un'analisi retrospettiva su 238 pazienti deceduti dallo 01/01/2002 al 14/05/2004, per evidenziare quanti sono stati sedati nelle ultime 72 ore di vita. I parametri rilevati sono stati: le caratteristiche demografiche, i sintomi che hanno motivato la sedazione, la figura proponente, la valutazione dello stato di coscienza del paziente durante la sedazione, la metodologia farmacologica della sedazione. L'associazione di farmaci utilizzata per determinare la sedazione ha compreso: morfina, prometazina e clorpromazina per via venosa. Sono stati sottoposti a sedazione 48 pazienti (20%): 26 maschi e 22 femmine, età media 66 anni. I sintomi che hanno portato alla proposta di sedazione sono stati: delirium in 28 pazienti, dispnea in 21, dolore in 18, panico in 17. In 34 pazienti (71%) la sedazione è stata somministrata in maniera discontinua; in 19 pazienti (40%) è stato possibile comunicare durante la sedazione. La sedazione profonda e continua fino al momento dell'exitus è stata necessaria in 9 pazienti (19%). La sedazione palliativa si è dimostrata una valida strategia terapeutica per il controllo dei sintomi che nelle ultime ore di vita non erano più responsivi ai trattamenti standard.

Parole chiave: Sedazione, eutanasia, controllo dei sintomi nella fase terminale.

Summary

Sedation is an important therapeutic intervention for refractory symptoms in the imminently dying patients. The use of sedation at the end of life has aroused ethical controversy, sometimes sedation has been described as "slow euthanasia". Medical records of 238 patients deceased from 01/01/2002 to 14/05/2004 at the Hospice of Savignano, were retrospectively analysed with regard to sedation in the last 72 hours of life. The investigation variables were: demographic characteristics, need and indication for using sedating drugs, patient's or oncologist's request for sedation, state of consciousness and communication abilities during sedation and drugs employed. Morphine, promethazine and chlorpromazine i.v. were the medications prescribed to achieve sedation. Sedation was used in 48 out of 238 (20%) patients who died in the hospice: 26 males, 22 females, median age 66 years. The commonest intractable symptoms were: delirium in 28 patients, dyspnoea in 21, pain in 18, panic in 17. In 34 patients (71%) sedation was administered intermittently; 19 patients (40%) were able to speak during sedation. Deep and continuous sedation until death was needed in 9 (19%) patients. Palliative sedation is an effective symptom control strategy for patients suffering of uncontrolled symptoms.

Key words: sedation, slow euthanasia, symptoms control in imminently dying patients.

INTRODUZIONE

Le cure palliative si occupano dell'assistenza globale del malato, pongono attenzione alla qualità della vita del paziente e della sua famiglia, danno sollievo al dolore e agli altri sintomi, sostengono la vita e guardano al morire come a un processo naturale, non intendono affrettare né posporre la morte⁽¹⁾. La sedazione per il controllo dei sintomi refrattari ai trattamenti standard è una pratica frequente nelle cure palliative, e spesso la sua applicazione coincide con la fase terminale quando la sintomatologia diviene maggiormente critica per comparsa, talora contemporanea, di più sintomi.

La sedazione palliativa ha l'obiettivo di controllare sofferenze intollerabili e refrattarie mediante l'utilizzo di farmaci che inducono la riduzione della coscienza⁽²⁾. La sedazione rappresenta un approccio terapeutico che può essere applicato non solo nella fase terminale ma anche nelle fasi avanzate delle malattie neoplastiche e in altre patologie come quelle neurologiche degenerative progressive in rapporto alle diverse situazioni cliniche⁽³⁾. In accordo con le definizioni date dalla Task Force sull'etica dell'EAPC⁽⁴⁾ in ambito di cure palliative si distingue una sedazione lieve, che non influenza negativamente il livello di coscienza o la capacità di comunicare del paziente, da una sedazione profonda, tale da indurre uno stato di incoscienza nel paziente.

La comparsa del documento dell'EAPC Ethics Task Force on Palliative Care and Euthanasia e i numerosi commenti che lo hanno seguito su riviste specializzate o in sedi congressuali hanno stimolato la necessità di evidenziare e analizzare la scelta di sedare un paziente in fase terminale di malattia con sintomatologia incontrollabile e valutare l'efficacia del trattamento utilizzato. Nell'Hospice di Savignano sul Rubicone è stata adottata, in alcuni pazienti, un'associazione di farmaci per il controllo, negli ultimi giorni di vita, di una sintomatologia refrattaria alle terapie palliative standard.

Il presente studio ha lo scopo di valutare, tramite l'analisi retrospettiva della documentazione clinica di tutti i pazienti deceduti in hospice nel periodo dal 1 gennaio 2002 al 14 maggio 2004, se l'utilizzo della sedazione palliativa come strumento di controllo dei sintomi era in linea con i principi delle cure palliative.

MATERIALI E METODI

È stata eseguita un'analisi retrospettiva rivolta a evidenziare i pazienti che, sulla totalità dei deceduti dallo 01/01/2002

al 14/05/2004, sono stati sottoposti a sedazione nelle ultime 72 ore di vita. I parametri investigati riguardano:

- La valutazione della frequenza e della tipologia dei sintomi che hanno motivato la sedazione.
- La valutazione della figura proponente la sedazione (medico, paziente, familiare).
- La rilevazione della modalità di somministrazione (durata e continuità o discontinuità di somministrazione).
- La valutazione dello stato di coscienza del paziente e della sua capacità di comunicare durante il periodo della sedazione (sedazione lieve o profonda).
- La valutazione del numero di richieste di morte assistita da parte del paziente.
- La valutazione dell'influenza della sedazione sulla sopravvivenza.

L'associazione di farmaci più frequentemente utilizzata per determinare la sedazione palliativa ha compreso: morfina cloridrato, prometazina, clorpromazina, farmaci ad azione sedativa-ipnotica capaci di ridurre l'eccitazione e controllare comportamenti aggressivi o ostili, con effetto sedativo potenziato attraverso la sinergia con gli analgesici stupefacenti⁽⁵⁾ consentendo il controllo contemporaneo di più sintomi (confusione/agitazione, panico, dispnea, dolore). Tali farmaci inoltre offrono il vantaggio del basso costo e della trasferibilità della terapia al domicilio del paziente. La modalità di somministrazione prevedeva l'infusione endovenosa dell'associazione farmacologica fino al raggiungimento del controllo dei sintomi refrattari. Il monitoraggio dei sintomi, ossia l'osservazione obiettiva dello stato clinico del paziente, indicava la possibilità di sospendere il trattamento sedativo (sedazione discontinua), la necessità di proseguirlo in modalità continua o la necessità di aumentare il dosaggio fino all'ottundimento della coscienza, in modo da impedire la percezione di stimoli responsabili di uno stato di sofferenza inaccettabile per il malato (sedazione profonda). Ove possibile si cercava di raggiungere il controllo dei sintomi refrattari senza indurre completa perdita di coscienza (sedazione lieve). Il trattamento veniva somministrato su proposta medica o su richiesta diretta del paziente o su richiesta dei familiari, dopo aver ottenuto il consenso dal paziente o dal familiare di riferimento nei casi in cui il paziente non era in grado di esprimerlo.

La terapia antalgica (oppioidi, antiepilettici e adiuvanti) così come tutti i trattamenti di supporto compatibili col quadro clinico sono stati proseguiti; pertanto è stata considerata nello studio come terapia sedativa quella somministrata in

aggiunta alla terapia in atto in grado di incidere rapidamente sul controllo dei sintomi e sullo stato di coscienza.

Tutte le variabili categoriche relative alle caratteristiche clinico-demografiche dei pazienti sono state analizzate in termini di frequenza, le variabili continue in termini di media, intervallo di variazione e deviazione standard. È stato effettuato il test del chi-quadrato per evidenziare eventuali differenze nel gruppo dei pazienti sedati rispetto al gruppo dei non sedati. Si è analizzata la differenza di sopravvivenza mediana in giorni dalla data di ricovero alla data del decesso della popolazione dei pazienti sedati rispetto alla popolazione dei pazienti non sedati (metodo Kaplan-Meier, Log Rank test). Si considerano significative differenze con $p < 0,05$.

RISULTATI

Sono stati analizzati i dati relativi a 238 pazienti deceduti in hospice dallo 01/01/2002 al 14/05/2004, 98 femmine (41%) e 140 maschi (59%), età media 69 anni (intervallo di variazione 22-94, deviazione standard 11,8). Complessivamente i pazienti trattati con sedazione palliativa terminale in hospice sono stati 48 (20% del totale dei deceduti), di cui 22 (46%) femmine e 26 (54%) maschi, con età media di 66 anni (intervallo di variazione 41-81, deviazione standard 11,6). La sedazione palliativa è stata som-

ministrata per un tempo inferiore o uguale alle 72 ore in 35 pazienti, mentre 13 hanno ricevuto una sedazione superiore alle 72 ore. Il gruppo dei pazienti sedati ($n = 48$) e il gruppo dei pazienti non sedati ($n = 190$) mostrano una distribuzione simile per età, sesso e tipo di neoplasia primitiva ($p > 0,05$), mentre si differenziano per la presenza nel gruppo dei sedati di sintomi di fine vita importanti (grado 3-4, scala WHO). La sintomatologia clinica che ha portato più frequentemente e prevalentemente alla proposta di sedazione è stata: la confusione severa accompagnata da agitazione in 28 pazienti (58%), la dispnea ingravescente in 21 pazienti (44%), il dolore in 18 pazienti (37,5%), il panico in 17 pazienti (35,5%); 29 pazienti (60%) presentavano più di un sintomo refrattario contemporaneamente. Hanno iniziato la terapia sedativa 72 ore antecedenti il decesso 13 pazienti (27%), di cui 8 con un periodo compreso tra 120 e 200 ore; 13 pazienti (27%) hanno iniziato la sedazione nel periodo di tempo compreso fra le 71 e le 48 ore antecedenti il decesso, 9 pazienti (19%) nel periodo compreso tra le 47 e le 24 ore e infine 13 pazienti (27%) hanno iniziato il trattamento nelle 24 ore antecedenti il loro exitus. Non si evidenzia una relazione significativa tra periodo di tempo in cui è iniziata la sedazione e sintomo che ha portato alla sedazione ($p > 0,05$) (tabella 1).

Tabella 1. Caratteristiche dei 48 pazienti sedati pari al 20% sui deceduti totali (238)

Catteristiche dei pazienti sedati		n°	%
Sesso	maschi	26	54%
	femmine	22	46%
Sintomi refrattari nei 34 (71%) pazienti sedati in modalità discontinua	confusione/agitazione	23	48%
	dispnea	13	27%
	panico	9	19%
	dolore	13	27%
	emorragia	2	4%
	confusione/agitazione	5	10%
Sintomi refrattari nei 14 (29%) pazienti sedati in modalità continua	dispnea	8	17%
	panico	8	17%
	dolore	5	10%
Proponente la sedazione	medico	36	75%
	familiare	4	8%
	paziente	8	17%
Inizio sedazione	> 24 ore	13	27%
	tra 24 e 47 ore	9	19%
	tra 48 e 71 ore	13	27%
	72 ore	13	27%
Stato coscienza	presente (sedazione lieve)	19	40%
	assente (sedazione profonda)	29	60%

In 9 pazienti (19%) la sedazione è stata somministrata con modalità continua fino al raggiungimento di una sedazione profonda, il tempo mediano della durata della sedazione è stato di 6 ore (range 2-60). In 20 pazienti (42%) la sedazione raggiunta è stata giudicata profonda e la modalità di somministrazione dei farmaci è stata discontinua, il tempo mediano della durata della sedazione è stato di 48 ore (range 6-200). La sedazione è stata lieve con modalità di somministrazione continua in 5 pazienti (10%) e il tempo mediano della durata della sedazione è stato di 48 ore (range 4-120). È stata ottenuta una sedazione lieve con modalità discontinua in 14 pazienti (31%) e il tempo mediano della durata della sedazione è stato di 30 ore (range 2-164) (tabella 2). Le combinazioni farmacologiche e le dosi dei farmaci utilizzati sono mostrate nelle tabelle 3 e 4. Il controllo dei sintomi è risultato rapido (pochi minuti) ed efficace nel 98% dei casi (47/48 pazienti); nel solo paziente non responsivo al trattamento la sedazione è stata ottenuta con l'utilizzo di midazolam e.v. Il monitoraggio dei pazienti sedati non ha evidenziato l'insorgenza di effetti collaterali.

La scelta terapeutica di sedare, condivisa razionalmente ed emozionalmente con il paziente e il familiare di riferimen-

to all'insorgere del sintomo refrattario, è stata proposta in 36 casi dal medico (75,1%); in 12 circostanze, 8 pazienti (16,6%) e 4 familiari (8,3%) hanno anticipato con la loro richiesta la decisione medica. Due sono state le richieste di morte assistita. La richiesta di essere aiutati a morire è pervenuta nel primo caso 6 giorni prima del decesso e nell'altro 1 giorno prima. La sopravvivenza mediana della popolazione dei sedati è stata di 13 giorni (intervallo di confidenza al 95% 11-15 giorni) mentre la sopravvivenza mediana della popolazione dei non sedati è stata di 11 giorni (intervallo di confidenza al 95% 9-13 giorni), non evidenziando una differenza significativa tra i due gruppi (Log Rank test $p=0,778$) (figura 1).

DISCUSSIONE

In letteratura vi è una grossa controversia sulle definizioni dei diversi approcci terapeutici nella fase terminale. Alcuni autori sostengono che la sedazione palliativa terminale sia un "surrogato" dell'eutanasia o del suicidio assistito⁽⁶⁾. Particolare accento dovrebbe essere posto sulla differenza sostanziale che intercorre tra la sedazione palliativa e la procedura eutanasi (eutanasia e/o suicidio assistito), l'una volta al raggiungimento del sol-

Tabella 2. Durata e profondità della sedazione in 48 pazienti a seconda della modalità di somministrazione dei farmaci sedativi (continua o discontinua)

	Sedazione profonda e continua	Sedazione profonda e discontinua	Sedazione lieve e continua	Sedazione lieve e discontinua
Pazienti	9	20	5	14
Mediana ore	6 ore (range 2-60)	48 (range 6-200)	48 (range 84-120)	30 (range 2-164)

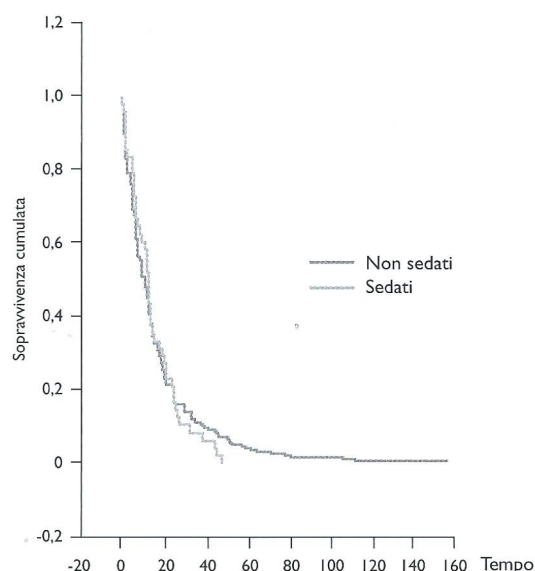
Tabella 3. Combinazioni farmacologiche utilizzate per la sedazione e dosi giornaliere medie utilizzate dei singoli farmaci sedativi per i 38 pazienti su 48 (79,1%) che sono stati sedati con le due combinazioni farmacologiche più utilizzate in questa casistica

Terapia	Dose media/die (DS)	N. pazienti %	Sedazione profonda	Sedazione lieve	Sedazione continua	Sedazione discontinua
Morfina	12,9 (7,0)	29 (60,4%)	17 (35,4%)	12 (25%)	9	20
Clorpromazina	60,0 (37,3)					
Prometazina	59,8 (31,1)					
Clorpromazina	35,0 (12,0)	9 (18,7%)	9 (18,7%)	0 (0,0%)	2	7
Prometazina	32,2 (13,1)					

Tabella 4. Terapia sedativa utilizzata nei 10 pazienti su 48 (21%) per i quali sono state utilizzate combinazioni di farmaci più complesse (4 farmaci) o meno frequenti rispetto al resto della casistica dei pazienti sedati descritti nella tabella 3

N° pz	Età	Sesso	Terapia	Modalità somministrazione	Tipo sedazione	Durata sedazione	Dose mg/die
I	72	M	Clorpromazina Lorazepam	discontinua	profonda	48	50 2
I	46	F	Morfina Diazepam	continua	lieve	24	30
I	75	M	Clorpromazina Prometazina Aloperidolo	discontinua	profonda	120	20 20 0,4
I	79	F	Aloperidolo	discontinua	lieve	24	8,0
I	44	F	Morfina Clorpromazina Prometazina Aloperidolo Diazepam	discontinua	lieve	140	18 94 94 4,5 5,1
I	68	F	Morfina Aloperidolo	continua	lieve	120	19 4
I	65	M	Clorpromazina Prometazina Aloperidolo	continua	lieve	72	50 16,7 2
I	70	F	Morfina Clorpromazina Prometazina Aloperidolo	discontinua	lieve	10	5 25 25 4
I	58	M	Morfina Clorpromazina Prometazina Midazolam	discontinua	lieve	5	20 50 50 5
I	60	F	Morfina Clorpromazina	discontinua	lieve	24	5 20

Figura 1. Curva di sopravvivenza del gruppo di pazienti



lievo dalle sofferenze attraverso la somministrazione di un farmaco sedativo, l'altra volta al conseguimento della morte del paziente⁽⁷⁻⁹⁾. Se da un punto di vista formale questo distingue tra le due metodiche è ineccepibile, nella pratica quotidiana, anche la "sedazione terminale" che viene effettuata nelle cure palliative è percepita come una procedura che anticipa l'evento morte^(10,11). A questo proposito studi sono stati condotti a dimostrazione di come i tempi di sopravvivenza dei pazienti sottoposti a sedazione palliativa siano sovrapponibili ai tempi di sopravvivenza di quei pazienti che non beneficiano del trattamento sedativo^(12,13).

Ripercorrere, attraverso l'analisi della documentazione clinica dei pazienti deceduti in hospice, l'iter adottato in tema di sedazione palliativa ha fornito un'ulteriore occasione di confronto in équipe, sulla proporzionalità terapeutica di certe scelte e la capacità di rispondere in modo tempestivo, con farmaci e dosi adeguate, alle esigenze del

paziente. Il controllo della sofferenza globale che accompagna l'esperienza del morire consente una migliore qualità del fine vita influenzando positivamente sulla memoria del proprio congiunto.

L'esiguo numero di richieste di eutanasia o di suicidio assistito, ma soprattutto il fatto che siano pervenute solamente poche ore o giorni prima del decesso, testimoniano il ruolo delle cure palliative nel sostenere il paziente e la sua famiglia. Se anche la sedazione possa contribuire a risolvere o ad alleviare la sofferenza che veniva rispecchiata in queste richieste è un'ipotesi che attende di essere studiata meglio. Lo studio oggetto del presente articolo ha portato alla ideazione di uno specifico *trial* osservazionale prospettico, già approvato dal comitato Etico dell'Azienda USL di Cesena, per valutare in maniera oggettiva la necessità di strategie uniformi all'interno del centro di cura, la comunicazione, il supporto, il controllo del dolore, con produzione di raccomandazioni discusse e condivise da tutti gli operatori sanitari.

I farmaci utilizzati nel nostro centro e la loro combinazione rispondono alle situazioni cliniche incontrate: morfina indicata per il controllo del dolore e della dispnea^(14,15), clorpromazina, farmaco antipsicotico con effetti ansiolitici e sedativi, indicata nel delirium agitato e prometazina, farmaco antistamico antiemetico e fortemente sedativo, utilizzata in associazione per i suoi effetti sinergici. Altri autori hanno sottolineato l'importanza del midazolam per ottenere una sedazione rapida e profonda^(11,16) anche per la sedazione intermittente. Nella nostra esperienza clinica siamo ricorsi al midazolam in un solo caso. La nostra esperienza evidenzia un numero significativo di casi che, pur in assenza di un metodo oggettivo standardizzato, di rilevazione della sedazione, mostrano di avere avuto sedazioni lievi e discontinue.

È evidente che le condizioni cliniche e il setting assistenziale, l'esperienza degli operatori e la necessità di intervento più o meno acuto per sintomi più o meno gravi, condizionano le scelte terapeutiche farmacologiche. Per questo motivo sarà importante definire meglio con studi prospettici le caratteristiche dei pazienti, le modalità assistenziali (hospice, ospedale, home care) i parametri per il monitoraggio della sedazione, per rendere più chiaro e omogeneo il quadro descrittivo e proporre protocolli sedativi modulabili alle esigenze del malato da poter sottoporre al vaglio di studi clinici.

Bibliografia

1. Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T et al. Palliative Care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Sympt Manage* 2002; 24: 91-6.
2. Morita T, Tsuneto S, Shima Y. Definition of sedation for symptom relief: a systematic literature review and a proposal of operational criteria. *J Pain Sympt Manage* 2002; 24: 447-53.
3. Fainsinger RL, Waller A, Bercovici M et al. A multicentre international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patients. *Palliat Med* 2000; 4: 257-65.
4. Materstedt LJ, Clark D, Ellershaw J et al. Eutanasia e suicidio assistito dal medico: il punto di vista di una task force sull'etica dell'EAPC. *Rivista Italiana di Cure Palliative* 2004; 6: 42-6.
5. Meyers FH, Jawetz E, Goldfien A. *Farmacologia Medica*. Padova: Piccin 1982; 232, 276, 310.
6. Wein S. Sedation in the imminently dying patient. *Oncology* 2000; 4: 585-92.
7. Sykes N, Thorns A. The use of opioids and sedatives at the end of life. *Lancet Oncology* 2003; 4: 312-18.
8. Onwuteaka-Philipsen BD, van der Heide A, Koper D et al. Euthanasia and other end-of-life decisions in the Netherlands in 1990, 1995, and 2001. *Lancet* 2003; 362: 395-99.
9. Sheldon T. Terminal sedation different from euthanasia, Dutch ministers agree. *BMJ* 2003; 8: 465.
10. Van der Heide A, Deliens L, Faisst K et al. End-of-life decision-making in six European countries: descriptive study. *Lancet* 2003; 361: 345-50.
11. Sykes N, Thorns A. Sedative use in the last week of life and the implications for end-of-life decision making. *Arch Int Med* 2003; 163: 341-44.
12. Holzapfel L, Demingon G, Piralla B et al. A four-step protocol for limitation of treatment in terminal care. An observational study in 475 intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2002; 9: 1309-15.
13. Suarez-Almazor ME, Newman C, Hanson J et al. Attitudes of terminally ill cancer patient about euthanasia and assisted suicide: predominance of psychosocial determinants and beliefs over symptom distress and subsequent survival. *JCO* 2002; 8: 2134-41.
14. Bruera E, Macmillan K, Pither J et al. Effects of morphine on the dyspnea of terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5: 341-44.
15. De Conno F, Spoldi E, Caraceni A et al. Does pharmacological treatment affect the sensation of breathlessness in terminal cancer patients. *Palliat Med* 1991; 5: 237-43.
16. Morita T, Inoue S, Chihara S. Sedation for symptom control in Japan: the importance of intermittent use and communication with family members. *J Pain Sympt Manage* 1996; 12: 32-8.