

Bijlage: Evidence tabellen

Vraag 1

Effect van vroegtijdige en herhaalde voorlichting over het stervensproces en palliatieve sedatie.

Primaire studies

Study ID	Methods	Patient characteristics	Interventions	Results	Critical appraisal of study quality
Hong 2016	<ul style="list-style-type: none"> Design: retrospective study Funding: not reported; Col: not reported Setting: hospice centre, University hospital, Korea Sample size: N=106 Duration: Jul 2012 – Feb 2013 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: all patients admitted to the hospice centre <i>A priori</i> patient characteristics: Advance directive vs. DNR <ul style="list-style-type: none"> Median age: 61 vs. 61y Male: 62.3% vs. 47.2% Cancer: 100% 	<ul style="list-style-type: none"> End-of-life discussion using DNR form (explaining the futility of life sustaining treatment) (N=53): Jul 2012 – Sep 2012 End-of-life discussion using advance directive form (including time of end-of-life discussion; life-sustaining treatment orders, living wills; healthcare proxy designations; explicit request for permission for palliative sedation) (N=53): Oct 2012 – Feb 2013 	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Satisfaction of patients: <ul style="list-style-type: none"> Patient participation in end-of-life discussions increased from 30% (DNR form) to 51% (advance directive form) (p<0.001) Orders for palliative sedation (advance directives only) showed concordance rates of 51.6% Satisfaction of family members / loved ones: not reported Quality of dying (experienced by patients): not reported Quality of dying (experienced by family members / loved ones): not reported <p>IMPORTANT OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Quality of life (experienced by patients): not reported Quality of life (experienced by family members / loved ones): not reported 	<p>Level of evidence: high risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> Retrospective study No blinding No concurrent follow-up and enrolment No adjustment or matching
Maltoni 2012	<ul style="list-style-type: none"> Design: prospective cohort study Funding: Italian Ministry of Health as part of the Oncology Research Project "Ricerca Sanitaria Finalizzata ex art. 12 D.Lgs. 502/92, 2006. Programma Integrato Oncologia (area tematica 6)"; Col: none 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: patients aged 18 years or more and consecutively admitted <i>A priori</i> patient characteristics: hospice A vs. B <ul style="list-style-type: none"> Median age: 66 vs. 73y (p=0.005) Female: 50% vs. 53.8% Cancer: 100% Sedation: 21.6% (N=45) vs. 22.7% (N=27) 	<ul style="list-style-type: none"> Hospice A (N=208): patient involvement in clinical decision making about sedation = 24.4% (11/45) Hospice B (N=119): patient involvement in clinical decision making about 	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Satisfaction of patients: not reported Satisfaction of family members / loved ones: not reported Quality of dying (experienced by patients): <ul style="list-style-type: none"> Median duration of sedation: 41.2h vs. 22.3h, p=0.306 Average overall survival: 18d vs. 10d, p=0.205 Quality of dying (experienced by family members / loved ones): not reported <p>IMPORTANT OUTCOMES</p>	<p>Level of evidence: high risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> Very probably no blinding No adjustment or matching

Study ID	Methods	Patient characteristics	Interventions	Results	Critical appraisal of study quality
	<ul style="list-style-type: none"> Setting: two 11-bed hospices, Italy Sample size: N=327 Duration: Oct 2009 – Jun 2010 		sedation = 59.3% (16/27)	<ul style="list-style-type: none"> Quality of life (experienced by patients): not reported Quality of life (experienced by family members / loved ones): not reported 	
Ingravallo 2019	<ul style="list-style-type: none"> Design: retrospective study Funding: not reported; Col: none Setting: 11-bed hospice, Italy Sample size: N=326 Duration: Jan 2014 – Dec 2015 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: patients with cancer who died in the hospice <i>A priori</i> patient characteristics: No comparative data Entire group: <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 73.3y Female: 50.3% Palliative sedation: 37.4% 	<ul style="list-style-type: none"> Palliative sedation discussed: N=169; 116 patients received palliative sedation Palliative sedation not discussed: N=157; 6 patients received palliative sedation 	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Satisfaction of patients: patient involvement in palliative sedation discussions was negatively associated with living with others (OR 0.34; 95%CI 0.15-0.77), and positively associated with full awareness of prognosis (OR 5.61; 95%CI 2.19-14.33) and days of survival after hospice admission (OR 3.41; 95%CI 1.55-7.51) Satisfaction of family members / loved ones: not reported Quality of dying (experienced by patients): not reported Quality of dying (experienced by family members / loved ones): not reported <p>IMPORTANT OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Quality of life (experienced by patients): not reported Quality of life (experienced by family members / loved ones): not reported 	<p>Level of evidence: high risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> Retrospective study No blinding No adjustment or matching

Abbreviations: 95%CI: 95% confidence interval; Col: conflicts of interest; DNR: do not resuscitate; OR: odds ratio.

References

Hong JH, Kwon JH, Kim IK, Ko JH, Kang Y-J, Kim H-K. Adopting Advance Directives Reinforces Patient Participation in End-of-Life Care Discussion. *Cancer Res.* 2016;48(2):753-8.

Maltoni M, Miccinesi G, Morino P, Scarpi E, Bulli F, Martini F, et al. Prospective observational Italian study on palliative sedation in two hospice settings: differences in casemixes and clinical care. *Support Care Cancer.* 2012;20(11):2829-36.

Ingravallo FA-OhooX, de Nooijer KA-Ohoo, Pucci V, Casini C, Miccinesi GA-Ohoo, Rietjens JACA-Ohoo, et al. Discussions about palliative sedation in hospice: Frequency, timing and factors associated with patient involvement. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2019;28(3):e13019.

Vraag 2

Meetinstrumenten voor vaststellen en monitoren van symptoomlast en/of onbehandelbaar discomfort (refractaire symptomen) bij patiënten die in aanmerking komen voor palliatieve sedatie of palliatieve sedatie ondergaan.

Systematische reviews

Study ID	Methods	Patient characteristics	Intervention	Results	Critical appraisal of study quality
Brinkkemper 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Design: systematic review • Funding: Dutch government (grant number ZonMW1150.0004); Col: none • Search date: Jan 2010 • Databases: PubMed, Embase • Study designs: observational studies, guidelines, reviews • N included studies: 12 patient-based studies, 4 physician-based studies, 14 guidelines / reviews 	<ul style="list-style-type: none"> • Eligibility criteria: prospective and retrospective patient oriented studies as well as physician-based retrospective evaluations describing the effect of palliative sedation and/ or the monitoring of this effect; guidelines or reviews were included containing information on assessment of the effect of sedation; case studies or studies providing no information about sample size, studies describing non-adult patients, and studies for which it was unclear whether palliative sedation was investigated were excluded from the evaluation 	<ul style="list-style-type: none"> • Instruments to monitor effect of sedation 	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptom burden: not reported • Refractory symptoms <ul style="list-style-type: none"> ○ Sedation depth: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) (2 studies) ▪ Ramsay sedation scale (1 study) ○ Level of consciousness of delirious, terminally ill patients: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Communication Capacity Scale (2 studies): validated; reliability reported (excellent, Cronbach's alpha 0.91–0.92) ○ Pain, nausea, drowsiness: <ul style="list-style-type: none"> ▪ VAS (2 studies) ▪ Edmonton Symptoms Assessment System (ESAS) (1 study) ○ Hypo / hyperactivity: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Agitation Distress Scale (Agitation Scale) (1 study) ▪ Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) (1 study): reliability reported (good, Cronbach's alpha 0.81– 0.84) ○ In addition to these established instruments, the use of an ad hoc scoring system was reported in six studies ○ One study monitored the effects of sedation by unspecified observation ○ In studies evaluating physicians' experiences, consumption of benzodiazepines was described as a way to measure symptom management. In one retrospective interview study, the respondents could score the presence of symptoms on a five-point Likert scale. In one retrospective expert survey, sedation was categorized as successful or unsuccessful. One retrospective questionnaire study did not provide a specific tool or method to assess the sedation effect ○ In one guideline, it was recommended to monitor the effects of sedation using established instruments: in that light, the authors named the RASS and the Critical-Care Pain Observation Tool (CCPOT). Both scales were validated in an adult critical care setting 	<p>Level of evidence: high risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> • All observational studies; no formal quality assessment performed • Process of systematic review was of moderate quality

Primaire studies

Study ID	Methods	Patient characteristics	Intervention	Results	Critical appraisal of study quality
Arevalo 2012	<ul style="list-style-type: none"> Design: prospective study Funding: Dutch government grant (ZonMW1150.0004) and funds provided by Hospice Kuria; Col: none Setting: 3 palliative care institutions, the Netherlands Sample size: N=54 Duration: Dec 2007 – Dec 2010 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: all patients who received intermittent or continuous palliative sedation A priori patient characteristics: <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 73y Male: 33% Cancer: 82% 	<ul style="list-style-type: none"> Minnesota Sedation Assessment Tool (MSAT) Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) Vancouver Interaction and Calmness Scale (VICS) Sedation score proposed in the Guideline for Palliative Sedation of the Royal Dutch Medical Association (KNMG) 	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Symptom burden: not reported Refractory symptoms: sedation <ul style="list-style-type: none"> Overall moderate to high inter-rater reliability was found for the VICS interaction subscale (ICC=0.85), RASS (ICC=0.73), and KNMG (ICC=0.71) The largest correlation between scales was found for the RASS and KNMG ($\rho=0.836$) All scales showed discriminative and evaluative validity, except for the MSAT motor subscale and VICS calmness subscale The RASS was less time consuming, clearer, and easier to use than the MSAT and VICS 	<p>Level of evidence: high risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> No blinding
Benitez-Rosario 2013	<ul style="list-style-type: none"> Design: prospective study Funding: none; Col: none Setting: palliative care unit, university hospital, Spain Sample size: N=156 Duration: Jan 2008 – Jan 2010 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: patients who were admitted to the palliative care unit A priori patient characteristics: <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 69y Male: 53% Cancer: 100% Palliative sedation: 24% 	<ul style="list-style-type: none"> Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Symptom burden: not reported Refractory symptoms: <ul style="list-style-type: none"> The weighted kappa values were practically equal to or greater than 0.90 between nurses and nurses and physicians The agreement level between observers for each RASS score was roughly 90% The correlation between the RASS and the Ramsay and Glasgow Scale values was analyzed for 196 observations recorded in 80 patients; the sedation scale of the RASS had a strong correlation with both the Ramsay (Spearman's $r = 0.89$; $p < 0.001$) and the Glasgow Coma Scales (Spearman's $r = 0.85$; $p < 0.001$) 	<p>Level of evidence: high risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> No blinding Unclear if all relevant patients were included
van Deijck 2016	<ul style="list-style-type: none"> Design: prospective study Funding: funded by the care organization "De Zorggroep"; Col: none Setting: 6 hospices and 3 nursing home palliative care units, the Netherlands 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: patients admitted to palliative care units, undergoing continuous palliative sedation A priori patient characteristics: <ul style="list-style-type: none"> Age: <55y 9%, 55-75y 44%, >75y 47% Male: 47% Cancer: 89% 	<ul style="list-style-type: none"> Discomfort Scale - Dementia of Alzheimer Type (DS-DAT) 	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Symptom burden: not reported Refractory symptoms: <ul style="list-style-type: none"> The mean score of the DS-DAT in the phase before sedation was 12.16 (95%CI 9.83-14.50) and decreased significantly to 8.06 (95%CI 5.53-10.58) in the titration phase of sedation 	<p>Level of evidence: high risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> No blinding Probably selection bias and selective loss-to-follow-up

Study ID	Methods	Patient characteristics	Intervention	Results	Critical appraisal of study quality
	<ul style="list-style-type: none"> Sample size: N=106 Duration: Mar 2011 – Dec 2012 			<ul style="list-style-type: none"> The mean score of the DS-DAT in the final phase of sedation was 7.42 (95%CI 4.90-9.94) 	
van der Maaden 2016	<ul style="list-style-type: none"> Design: prospective study Funding: supported by The Netherlands Organization for Scientific Research (NWO), the Hague; Innovational Research Incentives Scheme, a career award to JTS (Grant number Vidi 91711339); Col: none Setting: 32 nursing homes, the Netherlands Sample size: N=193 (208 cases of pneumonia) Duration: Jan 2012 – May 2014 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: nursing home residents with pneumonia and dementia <i>A priori</i> patient characteristics: <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 85.1y Male: 42% Palliative sedation: unclear 	<ul style="list-style-type: none"> Discomfort Scale - Dementia of Alzheimer Type End Of Life in Dementia - Comfort Assessment in Dying Pain Assessment in Advanced Dementia Respiratory Distress Observation Scale 	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Symptom burden: not reported Refractory symptoms: <ul style="list-style-type: none"> Discomfort was highest 1 day after diagnosis [mean Discomfort Scale-Dementia of Alzheimer Type score 8.1 (standard deviation, SD 5.8)], then declined, and stabilized around day 10 [mean 4.5 (SD 4.1)], or increased in the days preceding death Observed pain and dyspnoea followed a comparable pattern Discomfort patterns did not differ much between cases treated with and without antibiotics 	<p>Level of evidence: high risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> No blinding Probably selection bias

Abbreviations: 95%CI: 95% confidence interval; Col: conflicts of interest; DS-DAT: Discomfort Scale - Dementia of Alzheimer Type; ESAS: Edmonton Symptoms Assessment System; RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale; SD: standard deviation.

References

Arevalo JJ, Brinkkemper T, van der Heide A, Rietjens JA, Ribbe M, Deliens L, et al. Palliative sedation: reliability and validity of sedation scales. *J Pain Symptom Manage.* 2012;44(5):704-14.

Benitez-Rosario MA, Castillo-Padros M, Garrido-Bernet B, Gonzalez-Guillermo T, Martinez-Castillo LP, Gonzalez A, et al. Appropriateness and reliability testing of the modified Richmond Agitation-Sedation Scale in Spanish patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2013;45(6):1112-9.

Brinkkemper T, van Norel AM, Szadek KM, Loer SA, Zuurmond WWA, Perez RSGM. The use of observational scales to monitor symptom control and depth of sedation in patients requiring palliative sedation: a systematic review. *Palliat Med.* 2013;27(1):54-67.

van Deijck RHPD, Hasselaar JGJ, Verhagen SCAHHVM, Vissers KCP, Koopmans RTCM. Level of Discomfort Decreases After the Administration of Continuous Palliative Sedation: A Prospective Multicenter Study in Hospices and Palliative Care Units. *J Pain Symptom Manage.* 2016;52(3):361-9.

van der Maaden T, van der Steen JT, de Vet HCW, Hertogh CMPM, Koopmans RTCM. Prospective Observations of Discomfort, Pain, and Dyspnea in Nursing Home Residents With Dementia and Pneumonia. *J AM MED DIR ASSOC.* 2016;17(2):128-35.

Vraag 3

Effect van diep sederen vanaf het begin van de palliatieve sedatie bij een patiënt met refractaire symptomen in vergelijking met het proportioneel sederen

Primaire studies

Study ID	Methods	Patient characteristics	Interventions	Results	Critical appraisal of study quality
Azoulay 2016	<ul style="list-style-type: none"> Design: retrospective study Funding: no research funds; Col: none Setting: hospice unit in university centre, Israel Sample size: N=38 (patients undergoing palliative sedation) Duration: Jan – Dec 2012; data collection in 2013 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: all patients who were admitted to the unit in 2012 (referred by 4 local Health Maintenance Organizations) <i>A priori</i> patient characteristics: not reported for sedation groups separately All sedation patients: <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 73.3y Female 71% Advanced cancer: 100% Metastases: 92.1% Subcutaneous fluids: 78.4% 	<ul style="list-style-type: none"> Palliative sedation to unconsciousness (i.e. deep) (N=13) Proportional palliative sedation (N=13) Intermittent palliative sedation (N=12) 	<ul style="list-style-type: none"> Satisfaction of family members / loved ones: not reported Quality of dying (reported by family members / loved ones): not reported Time to death (mean): NS <ul style="list-style-type: none"> PSU: 68.6 +/- 46.0h PPS: 83.8 +/- 70.7h IPS: 66.1 +/- 44.8h 	<p>Level of evidence: high risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> Observational study No blinding because of design No characteristics reported by sedation group No adjustment or matched study design
Goncalves 2012	<ul style="list-style-type: none"> Design: prospective study Funding: supported in part by the North Section of the Portuguese League against Cancer.; Col: none Setting: multicentric, Portugal Sample size: N=27 Duration: data collection Apr – Jun 2010 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: patients undergoing palliative sedation; patients sedated unintentionally as an unwanted effect of medication or with low levels of consciousness from any other reason were not included <i>A priori</i> patient characteristics: not reported for sedation groups separately All patients: <ul style="list-style-type: none"> Median age: 66.45y Female: 30% Cancer: N=26 	<ul style="list-style-type: none"> Continuous sedation (N=11) Intermittent sedation (N=13) Intermittent at first and continuous later (N=3: counted in both groups) 	<ul style="list-style-type: none"> Satisfaction of family members / loved ones: not reported Quality of dying (reported by family members / loved ones): not reported Time to death: <ul style="list-style-type: none"> Continuous: median 3.0d (range 1-48) Intermittent: median 3.5d (range 1-51) 	<p>Level of evidence: high risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> Observational study Probably no blinding No characteristics reported by sedation group Selection bias: 19 palliative care units were invited to participate, only 4 participated No adjustment or matched study design
Imai 2018	<ul style="list-style-type: none"> Design: retrospective study (of prospectively collected data) Funding: supported by the Japanese Society for the Promotion of Science KAKENHI (grant no. JP16H05212); Col: none Setting: cancer hospital, Japan Sample size: N=50 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: consecutive terminally ill cancer patients who had received the continuous infusion of midazolam according to intervention protocols for refractory symptoms <i>A priori</i> patient characteristics: <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 68.4 vs. 70.2y Female: 15/32 vs. 5/18 Cancer: 100% Delirium 25/32 vs. 12/18; dyspnoea 20/32 vs. 11/18 	<ul style="list-style-type: none"> Proportional sedation (N=32) Deep sedation (N=18) 	<ul style="list-style-type: none"> Satisfaction of family members / loved ones: not reported Quality of dying (reported by family members / loved ones): not reported Time to death <ul style="list-style-type: none"> Deep: median 42.5h (range 1-269) Proportional: median 75.5h (range 10-444) 	<p>Level of evidence: high risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> Observational study Probably no blinding No adjustment or matched study design

Study ID	Methods	Patient characteristics	Interventions	Results	Critical appraisal of study quality
	<ul style="list-style-type: none"> Duration: Nov 2015 – Mar 2017 				
Won 2019	<ul style="list-style-type: none"> Design: retrospective study (of prospectively collected data) Funding: unclear; Col: none Setting: single hospice center affiliated with a tertiary medical center, Korea Sample size: N=89 Duration: Sep 2015 – Mar 2017 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: consecutive patients who underwent palliative sedation (because of severe uncontrollable symptoms despite optimal treatment strategies) <i>A priori</i> patient characteristics: not reported for sedation groups separately All sedation patients: <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 64.1y Female: 20.2% Cancer: 100% 	<ul style="list-style-type: none"> Continuous sedation (N=28) Intermittent sedation (N=61) 	<ul style="list-style-type: none"> Satisfaction of family members / loved ones: not reported Quality of dying (reported by family members / loved ones): not reported Time to death: p<0.001 <ul style="list-style-type: none"> Continuous: median 1d (IQR 0-2) Intermittent: median 6d (IQR 3-6) 	<p>Level of evidence: high risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> Observational study Probably no blinding No adjustment or matched study design

Abbreviations: Col: conflicts of interest; IPS: intermittent palliative sedation; IQR: interquartile range; NS: not significant; PPS: proportional palliative sedation; PPU: palliative sedation to unconsciousness.

References

Azoulay D, Shahal-Gassner R, Yehezkel M, Eliyahu E, Weigert N, Ein-Mor E, et al. Palliative Sedation at the End of Life: Patterns of Use in an Israeli Hospice. *Am J Hosp Palliat Care*. 2016;33(4):369-73.

Goncalves F, Cordero A, Almeida A, Cruz A, Rocha C, Feio M, et al. A survey of the sedation practice of Portuguese palliative care teams. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3123-7.

Imai K, Morita T, Yokomichi N, Mori M, Naito AS, Tsukuura H, et al. Efficacy of two types of palliative sedation therapy defined using intervention protocols: proportional vs. deep sedation. *Support Care Cancer*. 2018;26(6):1763-71.

Won Y.-W, Chun H.S, Seo M, Kim R.B, Kim J.H, Kang J.H. Clinical Patterns of Continuous and Intermittent Palliative Sedation in Patients With Terminal Cancer: A Descriptive, Observational Study. *J. Pain Symptom Manage*. 2019;58(1):65-71.

Vraag 4

Effectiviteit van medicatie gebruikt bij palliatieve sedatie.

Primaire studies

Study ID	Methods	Patient characteristics	Interventions	Results	Critical appraisal of study quality
Cowan 2006	<ul style="list-style-type: none"> Design: cohort study Funding: not reported; Col: not reported Setting: palliative care hospice, US Sample size: N=28 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: patients who, at the time of initiating palliative sedation (1) were terminally ill from advanced and incurable illness, (2) had a life expectancy of days or less as judged by vital signs, urine 	<p>Palliative sedation with:</p> <ul style="list-style-type: none"> Chlorpromazine (N=21): administered intravenously or rectally on an 	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Symptom control: <ul style="list-style-type: none"> Controlled: 81% vs. 86% Improved: 19% vs. 14% Not controlled: 0% vs. 0% <p>IMPORTANT OUTCOMES</p>	<p>Level of evidence: high risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> Probably no blinding No adjustment or matched study design

Study ID	Methods	Patient characteristics	Interventions	Results	Critical appraisal of study quality
	<ul style="list-style-type: none"> Duration: Jul 2000 – Oct 2003 	<p>output, and level of consciousness, (3) had intolerable acute or refractory symptoms that were not controlled by aggressive conventional management, and (4) received sedating medications without the intent of causing death</p> <ul style="list-style-type: none"> A <i>priori</i> patient characteristics: <ul style="list-style-type: none"> All patients: <ul style="list-style-type: none"> Median age: 70y Male: 50% Cancer: 57% Chlorpromazine vs. midazolam: <ul style="list-style-type: none"> Symptoms: pain 43% vs. 29%, dyspnoea 24% vs. 0% dyspnoea and pain 19% vs. 0%, agitation 5% vs. 14%, myoclonus 5% vs. 14%, seizures 0% vs. 29%, anxiety 5% vs. 0%, hiccups and seizures 0% vs. 14% 	<p>every 6-hour or 8-hour schedule, with as-needed doses available every 4 hours; median starting dose 2.08 mg/h, median ending dose 4.17 mg/h</p> <ul style="list-style-type: none"> Midazolam (N=7): administered IV or subcutaneously as an adjustable continuous infusion; median starting dose 0.5 mg/h, median ending dose 2.4 mg/h 	<ul style="list-style-type: none"> Quality of death (experienced by patients): not reported by treatment group Quality of life (experienced by patients): not reported Satisfaction (experienced by family members / loved ones): not reported by treatment group 	<ul style="list-style-type: none"> Overall symptom control was coded <i>controlled</i> if the record indicated that the patient was comfortable with a stable dose of the medication for at least 8 hours, <i>improved</i> if the symptom discomfort was decreased but not controlled, and <i>uncontrolled</i> otherwise
Hamatani 2019	<ul style="list-style-type: none"> Design: retrospective study Funding: none; Col: none Setting: tertiary cardiovascular referral center, Japan Sample size: N=37 Duration: Sep 2013 – Aug 2018 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: patients who were hospitalized for heart failure and died during the hospitalization despite optimal pharmacological and/or nonpharmacological therapy; received palliative sedation A <i>priori</i> patient characteristics: dexmedetomidine vs. midazolam <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 70 vs. 68y Male: 84% vs. 67% Indication: dyspnoea 20% vs. 17%, general malaise/fatigue 56% vs. 42%, delirium 12% vs. 8%, psychological distress 0% vs. 25%, pain 8% vs. 8% 	<p>Intravenous palliative sedation with:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dexmedetomidine (N=25): mean starting dose 0.17 µg/kg/h, maximum dose 0.51 µg/kg/h Midazolam (N=12): mean starting dose 0.29 µg/kg/min, maximum dose 0.84 µg/kg/min 	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Symptom control: <ul style="list-style-type: none"> RASS: significantly reduced after treatment in both groups ($p < 0.01$); baseline score 1 in both groups; 1h after starting treatment: -1 vs. -2; at maximum dose: -1 vs. -2 <p>IMPORTANT OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Quality of death (experienced by patients): not reported Quality of life (experienced by patients): not reported Satisfaction (experienced by family members / loved ones): not reported 	<p>Level of evidence: high risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> Consecutive patients Probably no blinding No adjustment or matched study design The RASS was not recorded in some patients and the investigators judged the sedation scale based on the description in the medical records
Morita 2005	<ul style="list-style-type: none"> Design: prospective cohort study Funding: grant from Health and Labor Sciences Research 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: adult cancer patients admitted to these palliative care units who received continuous deep sedation 	<p>Palliative sedation with:</p> <ul style="list-style-type: none"> Midazolam (N=61) Phenobarbital (N=18) 	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Symptom control: <ul style="list-style-type: none"> The mean time elapsed before patients initially had one continuous hour of deep sedation was 140 ± 443 minutes (median, 60; <120 minutes, 78%). Time was 	<p>Level of evidence: high risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> Consecutive patients Probably no blinding

Study ID	Methods	Patient characteristics	Interventions	Results	Critical appraisal of study quality
	<p>Grants, Clinical Research for Evidenced-Based Medicine (2002); Col: not reported</p> <ul style="list-style-type: none"> Setting: 21 palliative care units, Japan Sample size: N=102 Duration: Feb – Jul 2004 	<ul style="list-style-type: none"> <i>A priori</i> patient characteristics: all patients <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 63y Male: 62% Cancer: 100% 	<ul style="list-style-type: none"> Midazolam + phenobarbital (N=17) <p>Initial dose: midazolam 2.4 mg/h, phenobarbital 34 mg/h Maximum dose: midazolam 51 mg/d, phenobarbital 742 mg/d</p>	<p>significantly longer in the phenobarbital group than in the midazolam and midazolam plus phenobarbital groups (178 ± 177 vs. 69 ± 104, 74 ± 130 minutes; p=0.011 and p=0.061, respectively).</p> <ul style="list-style-type: none"> The percentage of patients who awakened once after entering a deeply sedated state for at least one hour was 49% (N=50). There were no significant differences in this rate among the midazolam, phenobarbital, and midazolam plus phenobarbital groups (data not shown). <p>IMPORTANT OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Quality of death (experienced by patients): not reported Quality of life (experienced by patients): not reported Satisfaction (experienced by family members / loved ones): not reported 	<ul style="list-style-type: none"> No adjustment or matched study design Inadequate symptom relief was defined as presence of hyperactive delirium (item 9 of the MDAS ≥ 2) or grade 2 or 3 symptom intensity of any of pain, dyspnea, fatigue, or nausea 4 hours after sedation

Abbreviations: 95%CI: 95% confidence interval; Col: conflicts of interest; IV: intravenous; MDAS: Memorial Delirium Assessment Scale; RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale; US: United States.

References

Cowan Jd, Clemens L, Palmer T. Palliative sedation in a southern Appalachian community. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine*. 2006;23(5):360-8.

Hamatani Y, Nakai E, Nakamura E, Miyata M, Kawano Y, Takada Y, et al. Survey of palliative sedation at end of life in terminally ill heart failure patients — a single-center experience of 5-year follow-up —. *Circ. J*. 2019;83(7):1607-11.

Morita T, Chinone Y, Ikenaga M, Miyoshi M, Nakaho T, Nishitatenno K, et al. Efficacy and safety of palliative sedation therapy: a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan. *J Pain Symptom Manage*. 2005;30(4):320-8.

Vraag 5

Wat is de effectiviteit van midazolam, benzodiazepines, barbituraten, propofol, levomepromazine, promethazine, sedativa, thiopenthal, en/of opioïden bij patiënten die een indicatie hebben voor palliatieve sedatie en al psychofarmaca gebruiken?

Geen evidence tabellen beschikbaar. Het literatuuronderzoek leverde geen enkel relevant gerandomiseerd onderzoek of vergelijkende observationeel onderzoek op.

Vraag 6

Effectiviteit van 'last resort' medicatie gebruikt bij palliatieve sedatie bij patiënten die onvoldoende symptoomcontrole bereiken met het aanvangsschema.

Primaire studies

Study ID	Methods	Patient characteristics	Interventions	Results	Critical appraisal of study quality
Won 2019	<ul style="list-style-type: none"> Design: retrospective study (of prospectively collected data) Funding: unclear; Col: none Setting: single hospice center affiliated with a tertiary medical center, Korea Sample size: N=89, of which 16 were midazolam failures Duration: Sep 2015 – Mar 2017 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: consecutive patients who underwent palliative sedation (because of severe uncontrollable symptoms despite optimal treatment strategies) <i>A priori</i> patient characteristics: not reported for sedation groups separately All sedation patients: <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 64.1y Female: 20.2% Cancer: 100% 	<p>Midazolam was the first choice among medications</p> <p>Propofol and phenobarbital were used if midazolam Failed</p> <p>Midazolam, phenobarbital, and propofol were given by intravenous bolus injection or rapid infusion at the start of palliative sedation at doses of 1-5 mg, 100-200 mg, and 0.25-0.5 mg/kg, respectively. Maintenance doses of midazolam, phenobarbital, and propofol ranging from 0.5 to 2 mg/hour, 25 to 50 mg/hour, and 0.25 to 2 mg/kg/hr, respectively were then infused.</p>	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Symptom control: <ul style="list-style-type: none"> Second-line propofol alleviated the symptoms of 12 (75.0%) of 16 midazolam-failure patients; median RASS score = -3; grade 2 sleep quality Three patients received phenobarbital as a third-line medication: 100% symptom control <p>IMPORTANT OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Quality of death (experienced by patients): not reported by treatment group Quality of life (experienced by patients): not reported Satisfaction (experienced by family members / loved ones): not reported by treatment group 	<p>Level of evidence: high risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> Observational study Probably no blinding No adjustment or matched study design No real comparison for second- and third-line medication Numbers reported in the text do not always seem to be consistent

Abbreviations: Col: conflicts of interest; RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale.

References

Won Y.-W, Chun H.S, Seo M, Kim R.B, Kim J.H, Kang J.H. Clinical Patterns of Continuous and Intermittent Palliative Sedation in Patients With Terminal Cancer: A Descriptive, Observational Study. *J. Pain Symptom Manage.* 2019;58(1):65-71.

Vraag 7

Het effect van het al dan niet toedienen van vocht en voeding bij patiënten die continue palliatieve sedatie ondergaan.

Primaire studies

Study ID	Methods	Patient characteristics	Interventions	Results	Critical appraisal of study quality
Maeda 2016	<ul style="list-style-type: none"> Design: secondary analysis of prospective cohort study 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: patients with advanced cancer receiving continuous deep sedation 	<ul style="list-style-type: none"> Artificial hydration (<1 L/day: N=149; >=1 L/day: N=18) 	<ul style="list-style-type: none"> Satisfaction of family members / loved ones: not reported 	<p>Level of evidence: high risk of bias</p>

Study ID	Methods	Patient characteristics	Interventions	Results	Critical appraisal of study quality
	<ul style="list-style-type: none"> Funding: Japanese National Cancer Center Research and Development Fund; Col: none Setting: multicentre (N=58), Japan Sample size: N=269 (palliative sedation) Duration: Sep 2012 – Apr 2014 	<ul style="list-style-type: none"> <i>A priori</i> patient characteristics: no comparison between hydration and no hydration All sedated patients <ul style="list-style-type: none"> Mean age: 64.6y Female 39% Metastases: 88% 	<ul style="list-style-type: none"> No artificial hydration (N=102) 	<ul style="list-style-type: none"> Quality of dying (reported by family members / loved ones): not reported Time to death (mean): In the weighted analysis, artificial hydration did not have an interaction effect on the association between sedation and survival ($p_{\text{interaction}}=0.14$). In an unweighted analysis in only patients who received continuous deep sedation, the volume of artificial hydration was not a significant risk factor for shortened survival (HR 1.12 [95%CI 0.87-1.45], $p=0.37$ for patients with <1 L/day hydration versus those with no artificial hydration, and 1.52 [0.91–2.51], $p=0.11$ for those with ≥ 1 L/day hydration versus those with no artificial hydration) 	<ul style="list-style-type: none"> No randomization or allocation concealment Probably no blinding Propensity-score weighted analysis

Abbreviations: 95%CI: 95% confidence interval; Col: conflicts of interest; HR: hazard ratio.

References

Maeda I, Morita T, Yamaguchi T, Inoue S, Ikenaga M, Matsumoto Y, et al. Effect of continuous deep sedation on survival in patients with advanced cancer (J-Proval): a propensity score-weighted analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):115-22.

Vraag 8

Overzicht aanbevelingen uit geselecteerde richtlijnen.

Voorlichting

Richtlijn	Aanbeveling	Gerefererde literatuur
Bespreken van palliatieve sedatie		
Alberta Health Services 2015	The prescriber, or prescriber with palliative care consultant should discuss the option of Palliative Sedation with the patient, his/her alternate decision maker and appropriate health care team.	Morita T, J Pain Symptom Man 2004 Morita T, Palliat Med 2004
Alberta Health Services 2015	When the option of Palliative Sedation is selected by the patient or his/her alternative decision maker, the prescriber or palliative care consultant should ensure that the discussion of the following issues is documented on the health record: <ul style="list-style-type: none"> The criteria and rationale used to determine that the patient is a candidate for Palliative Sedation The patient or his/her alternate decision maker's consent The agreed goals of care amongst the patient, family, and prescribers/health care providers 	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Vor der Sedierung ist ein definiertes Beratungs-Prozedere erforderlich.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Diskussion/das Aufklärungsgespräch über eine palliative Sedierung soll erfolgen, wenn diese Form der Sedierung die einzige Möglichkeit ist, eine Symptomlinderung innerhalb einer akzeptablen Zeit zu erreichen.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Diskussion/das Aufklärungsgespräch über eine palliative Sedierung soll auf den Allgemeinzustand des Patienten/der Patientin Rücksicht nehmen.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Diskussion/das Aufklärungsgespräch über eine palliative Sedierung soll den Zweck (das Ziel) der Sedierung beinhalten.	-

Richtlijn	Aanbeveling	Gerefereerde literatuur
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Diskussion/das Aufklärungsgespräch über eine palliative Sedierung soll die Methode und die Tiefe der Sedierung beinhalten.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Diskussion/das Aufklärungsgespräch über eine palliative Sedierung soll die weiterführende Therapie und flegerische Maßnahmen beinhalten.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Diskussion/das Aufklärungsgespräch über eine palliative Sedierung soll die zu erwartenden Folgen beinhalten.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Diskussion/das Aufklärungsgespräch über eine palliative Sedierung soll mögliche Risiken ansprechen.	Morita T, J Pain Symptom M 2005 Maeda I, Lancet Oncol 2016
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Diskussion/das Aufklärungsgespräch über eine palliative Sedierung soll andere Behandlungsoptionen, die zu erwartende Entwicklung ohne Sedierung und die zu erwartende Überlebenszeit ohne Sedierung beinhalten.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Diskussion/das Aufklärungsgespräch über eine Palliative Sedierung soll nach Möglichkeit die Angehörigen einbeziehen. Bei Bedarf soll qualifizierte Beratung/Begleitung bereitgestellt werden (Psychologe/in, Sozialarbeiter/in, Seelsorger/in).	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Angehörigen sollen über das Wohlergehen des Patienten/der Patientin informiert werden.	Morita T, J Pain Symptom M 2004
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Angehörigen sollen darüber aufgeklärt werden, dass andere Therapieoptionen hinreichend versucht worden sind, jedoch als unzureichend wirksame eingeschätzt wurden.	Morita T, J Pain Symptom M 2004
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Angehörigen sollen darüber informiert werden, was während der Sedierung zu erwarten ist (z. B. Wirkungen von Medikamenten, unerwünschte Wirkungen).	Morita T, J Pain Symptom M 2004
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Angehörigen sollen darüber informiert werden, dass es unwahrscheinlich ist, dass die Sedierung das Leben verkürzt.	Maeda I, Lancet Oncol 2016
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Angehörigen sollen darüber informiert werden, dass die Sedierung reduziert oder beendet werden kann, wenn dies notwendig erscheint.	Morita T, J Pain Symptom M 2004
Besluitvormingsproces		
Canadian Society of Palliative Care Physicians Taskforce 2012	Decisions regarding CPST should conform to the accepted national, provincial, and institutional policies for decision making and informed consent in law and medical ethics.	Sneiderman B 2002
Canadian Society of Palliative Care Physicians Taskforce 2012	Decisions regarding CPST and concurrent treatments should be considered separately as well as together.	Sneiderman B 2002 Broeckeaert B 2002 Rietjens JA, Arch Int Med 2006
Canadian Society of Palliative Care Physicians Taskforce 2012	Decisions regarding CPST should involve all relevant members of a health care team, one of whom should, preferably, be a clinician experienced in CPST.	-
Canadian Society of Palliative Care Physicians Taskforce 2012	Decisions regarding CPST should be revisited periodically with the family, health care providers, and, where possible, the patient.	-
Canadian Society of Palliative Care Physicians Taskforce 2012	CPST-related decision making should incorporate specific cultural and religious/spiritual values and practices into the plan of care for patients and families, and should involve language interpreters if needed.	Gillon R, J Med Ethics 1994
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Der Patient/die Patientin muss einer Sedierung zustimmen, vorausgesetzt, er/sie ist einsichts- und urteilsfähig.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Im Fall eines Konfliktes zwischen Patienten/ Patientin und Angehörigen bezüglich einer Sedierung ist der Wille des Patienten/der Patientin als schützenswert zu erachten und es gilt, dem Willen des Patienten/der Patientin Gehör zu verschaffen.	Abarshi E, BMC Palliat Care 2014 Karlsson M, Palliat Med 2011
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Ist der Patient/die Patientin nicht einsichts- und urteilsfähig, kann ein/e Angehörige/r einer Sedierung nur dann zustimmen, wenn diese/r Angehörige Sachwalter/ in oder Vorsorgebevollmächtigte/r des Patienten/der Patientin ist und diese Entscheidung dem Wohl bzw. dem Willen des Patienten/der Patientin entspricht.	-

Richtlijn	Aanbeveling	Gerefereerde literatuur
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Falls der Patient/die Patientin nicht entscheidungskompetent ist, kann ein/e juristisch Bevollmächtigte/r die Zustimmung zu einer Sedierung erteilen.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Falls der Patient/die Patientin nicht einsichts- und urteilsfähig ist und keine bevollmächtigte Person (Sachwalter) hat, soll der Arzt/die Ärztin über eine Sedierung entscheiden.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Eine Behandlung ohne Einwilligung des Patienten/der Patientin bzw. des gesetzlichen Vertreters/der gesetzlichen Vertreterin kann nur dann erfolgen, wenn die auftretenden Symptome massiv sind und mit großer Wahrscheinlichkeit unmittelbar zum Tode führen werden (Beispiele: die fatale Hämoptyse (Ersticken an Blut bei Bluthusten), Asphyxie bei Atemwegsobstruktion (Ersticken bei Einengung der Atemwege), selbstschädigendes Verhalten bei terminalem Delir). Die genannten oder ähnliche Umstände sind als „Gefahr in Verzug“ zu bewerten.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Eine tiefe Sedierung soll in Notfallsituationen (z. B. Massenblutung) erwogen werden, wenn sie auch dem Wunsch des Patienten/ der Patientin entspricht.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Wenn die Angehörigen in den Entscheidungsprozess nicht eingebunden waren, muss die Erlaubnis des Patienten/der Patientin eingeholt werden, bevor die Entscheidung zu einer Sedierung mit ihnen besprochen wird.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Angehörigen müssen frühzeitig in den Entscheidungsprozess eingebunden werden. Sie sind darüber aufzuklären, dass aufgrund der Palliativen Sedierung die Kommunikationsmöglichkeiten mit dem Patienten/ der Patientin reduziert sind oder völlig wegfallen.	-

Continuïteit en organisatie van zorg

Richtlijn	Aanbeveling	Gerefereerde literatuur
Alberta Health Services 2015	The Edmonton Zone palliative care consultant on call should be contacted ... for further assistance when having difficulty managing Palliative Sedation.	-
Canadian Society of Palliative Care Physicians Taskforce 2012	-	
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Aspekte der Sedierung sollen nach dem Ereignis im Team reflektiert werden, mit dem Ziel, die institutionellen Prozesse zu verbessern.	-

Indicatiestelling

Richtlijn	Aanbeveling	Gerefereerde literatuur
Algemeen		
Alberta Health Services 2015	When considering Palliative Sedation for the patient, the following criteria must be met: 1) Refractory symptoms are present. 2) Death is expected within hours to days: the patient is experiencing an illness that does not allow any realistic possibility for recovery and death is imminent. Resources that may assist estimating a survival time of days are available. 3) The informed wishes of the patient or his/her alternate decision maker must be clear to all stakeholders. 4) The patient or his/her alternate decision maker understands and acknowledges the expected outcome of his/her illness and that the goal of care is patient's comfort. 5) The Goals of Care Designation should be C2 (<i>note: all care is directed at preparation for imminent death [usually within hours or days] with maximal efforts directed at symptom control</i>), based on the proximity of death (usually hours to days) with maximal efforts directed at symptom management and comfort. No cardiopulmonary resuscitation would be undertaken, nor should life support interventions be initiated or continued unless directly providing symptom management and comfort.	Fainsinger RL, J Palliat Care 2000 Fainsinger RL, Palliat Med 2000 Muller-Busch HC, BMC Palliat Care 2003 Sykes N, Arch Int Med 2003 NB: instrumenten om overleving in te schatten: Hui D, Cancer 2015 Tarumi Y, J Pain Symptom Man 2011
Alberta Health Services 2015	In considering the use of Palliative Sedation, the prescriber should ensure that the patient is assessed by a palliative care consultant.	Morita T, J Pain Symptom Man 2002 Cherny N, J Palliat Care 1994

Richtlijn	Aanbeveling	Gerefereerde literatuur
Canadian Society of Palliative Care Physicians Taskforce 2012	CPST is indicated only for refractory and intolerable suffering, usually in the last 2 weeks of life.	-
Canadian Society of Palliative Care Physicians Taskforce 2012	The care team should have or seek expertise to determine that the symptoms are refractory and intolerable.	Fainsinger RL, Palliat Med 2000 Krakauer EL, Oncologist 2000
Canadian Society of Palliative Care Physicians Taskforce 2012	The aim of CPST is to relieve refractory and intolerable suffering of the patient.	Rousseau P, Mayo Clin Proc 2000 Chater S, Palliat Med 1998 Beel A, Int J Palliat Nurs 2002
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Eine von Beginn an kontinuierliche Sedierung darf nur dann durchgeführt werden, wenn alle vier folgenden Voraussetzungen gleichzeitig bestehen: das Leiden ist intensiv, die Symptome sind refraktär, der Tod ist in Stunden oder wenigen Tagen zu erwarten, sie entspricht dem ausdrücklichen (dokumentierten) Willen des Patienten/der Patientin und es besteht eine Indikation.	Cherry NI, Palliat Med 2009 De Graeff A, J Palliat Med 2007 Dean MM, J Palliat Med 2012 Kirk TW, J Pain Symptom Man 2010 Verkerk M, J Pain Symptom Man 2007 Braun TC, J Palliat Med 2003 Hospice and Palliative Care Federation of Massachusetts 2004 Morita T, J Palliat Med 2005
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die potentielle Lebenserwartung des Patienten/ der Patientin ist für die Entscheidung zu einer Palliativen Sedierung von Bedeutung.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Eine von Beginn an kontinuierliche, tiefe Sedierung kann angezeigt sein, wenn das Leiden unzweifelhaft refraktär ist.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Eine von Beginn an kontinuierliche, tiefe Sedierung kann angezeigt sein, wenn der Tod in Stunden oder wenigen Tagen zu erwarten ist.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Eine von Beginn an kontinuierliche, tiefe Sedierung kann angezeigt sein, wenn es der ausdrückliche Wunsch des Patienten/ der Patientin ist und eine Indikation besteht.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Eine von Beginn an kontinuierliche, tiefe Sedierung kann im Umfeld eines katastrophalen Ereignisses am Lebensende, wie etwa einer Massenblutung oder Asphyxie, angezeigt sein.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Evaluation (Einschätzung des Patienten/ der Patientin) soll (idealerweise) durch einen Arzt/eine Ärztin mit ausreichender Kompetenz im Bereich Palliative Care erfolgen.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Evaluation soll durch Fachkräfte mit Palliative Care-Kompetenz erfolgen.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Evaluation (Einschätzung des Patienten/ der Patientin) soll (idealerweise) durch ein multiprofessionelles Team erfolgen.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Beurteilung der Refraktärität eines Symptoms erfolgt durch Fachpersonen mit Palliative-Care-Kompetenz, nach wiederholter Einschätzung durch mindestens zwei Personen und im engen Dialog mit dem Patienten/der Patientin.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Beurteilung von Refraktärität soll durch Fachkräfte mit Palliative Care-Kompetenz erfolgen.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Bei Unsicherheit soll ein/e Palliative Care- Experte/in konsultiert werden.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Im Fall von extremem Leiden soll ein/e Palliative Care-Experte/in konsultiert werden.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Evaluation soll die Krankengeschichte des Patienten/der Patientin beinhalten.	-

Richtlijn	Aanbeveling	Gerefereerde literatuur
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Evaluation soll relevante medizinische Befunde enthalten.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Evaluation soll eine körperliche Untersuchung des Patienten/der Patientin beinhalten.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Evaluation soll die Lebenserwartung des Patienten/der Patientin berücksichtigen.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Perspektive der Pflege mit Palliative Care-Kompetenz ist wesentlicher Teil der Entscheidungsgrundlage.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Evaluation soll die aktuelle Entscheidungskompetenz des Patienten/der Patientin berücksichtigen.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Evaluation soll psychische Aspekte beinhalten.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Evaluation soll soziale Aspekte beinhalten.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Evaluation soll spirituelle Aspekte beinhalten.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Evaluation soll kulturelle Aspekte beinhalten.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die palliative Sedierung ist eine medizinische Behandlungsform. Aus diesem Grund muss ein Arzt/eine Ärztin die Indikation zu dieser Intervention stellen. Wenn möglich, soll dies ein Arzt/eine Ärztin mit Erfahrung in der palliativen Sedierung sein. In Fällen, wo dies nicht möglich ist, sollte der/die diensthabende Arzt/Ärztin eine zweite Meinung durch eine/n in der palliativen Sedierung erfahrene/n Kliniker/in einholen (persönlich/telefonisch/Videokonferenz).	-
Bijzondere situaties en settings		
Alberta Health Services 2015	We do not recommend or use Palliative Sedation as a treatment to alleviate "existential suffering" as the only refractory symptom in the end of life. The attending team should utilize the interdisciplinary team to address existential distress.	-
Canadian Society of Palliative Care Physicians Taskforce 2012	CPST for purely existential symptoms should be initiated only in rare cases of severe existential distress and after careful consultation with experts in the area.	De Graeff A, J Palliat Med 2007

Toepassing palliatieve sedatie

Richtlijn	Aanbeveling	Gerefereerde literatuur
Vorbereitung		
Alberta Health Services 2015	Once consent is obtained for Palliative Sedation, the palliative care consult should assist the prescriber in arranging for Palliative Sedation and appropriate monitoring of the patient.	-
Alberta Health Services 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Ensure the Goals of Care designation is C2 • All oral medications should be discontinued • Assess the prescribed medications are necessary, and correct route of administration (i.e. subcutaneous or rectal) • Foley catheter should be available • Ensure that the patient is in a safe and quiet environment • Educate the family and care providers that excessive tactile stimulation, turning and positioning may stimulate arousal of the patient and cause him/her distress. Impaired swallowing due to the sedated state, may cause noisy oropharyngeal secretions 	-
Start van de sedatie		
Alberta Health Services 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Obtain premixed midazolam: midazolam 100 mg in 100 mL (or 250 mg in 250 mL, depending on the setting, estimated period of Palliative Sedation, and availability) mini bag of Dextrose 5% in Water (D5W) or Normal Saline (NS); concentration = 1 mg/mL • Obtain the following equipment and supplies: infusion pump, IV tubing, and subcutaneous infusion set. 	-

Richtlijn	Aanbeveling	Gerefereerde literatuur
	<ul style="list-style-type: none"> • Initiate a new subcutaneous site according to site specific policy and procedure. Connect the tubing to the pump. • Depending on the loading dose prescribed, one pre-filled syringes with 2.5 mg (0.5mL) or 5 mg of midazolam for a loading dose, and another pre-filled syringe with 2.5 mg for priming the 3" winged infusion set, using the midazolam 5 mg/mL injection connection. • Prime tubing all the way to the tip of the winged infusion set. • Optional: Three pre-filled syringes with 5 mg (1 mL) of midazolam for prn use. • An initial loading dose of 2.5 or 5 mg may be considered if a patient is restless or agitated. • Start the subcutaneous infusion of midazolam at 1-5 mg/hour 	
Canadian Society of Palliative Care Physicians Taskforce 2012	Benzodiazepines or sedating antipsychotics are used most often for palliative sedation.	Chater S, Palliat Med 1998
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Sedierung soll bevorzugt von einem Arzt/einer Ärztin begonnen werden.	Anquetin L, J Pain Symptom Man 2015
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Sedierung soll bevorzugt von Arzt/ Ärztin und Pflegeperson gemeinsam begonnen werden.	Anquetin L, J Pain Symptom Man 2015
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Benzodiazepine (z. B. Midazolam) sind geeignete Substanzen zur Sedierung.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Anästhetika (z. B. Propofol) sind geeignete Substanzen zur Sedierung.	-
Proportionaliteit		
Alberta Health Services 2015	Titrate by 1 mg every 10-15 min until the patient is sedated, and maintain the dose when the patient is sedated appropriately. The recommended range of midazolam is 1-10 mg/hour by continuous subcutaneous infusion. However, this may be individualized depending on the patient's needs and under the supervision of an expert in symptom management.	-
Canadian Society of Palliative Care Physicians Taskforce 2012	Sedation should be carefully titrated to adequately relieve suffering.	-
Canadian Society of Palliative Care Physicians Taskforce 2012	Drugs used for CPST should be titrated to relieve suffering through sedation.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Sedierung ist mit der niedrigstmöglichen Sedierungstiefe bis zur angemessenen Linderung des Leidens zu beginnen.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Sedierung ist mit einer geringen Sedierungstiefe zu beginnen oder hat intermittierend zu erfolgen, bevor eine höhere Dosierung eingesetzt wird (ausgenommen in Notfallsituationen).	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Eine tiefe Sedierung kommt nur dann in Betracht, wenn niedrigere Dosierungen keinen Erfolg erzielt haben.	-
Morfine		
Canadian Society of Palliative Care Physicians Taskforce 2012	Opioids and haloperidol should not be used for CPST, although when appropriate opioids may continue to be administered to a patient receiving CPST.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Opioidtherapie soll (in den meisten Fällen) fortgeführt werden (eventuell Dosisanpassung).	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Opiode sollen dosisreduziert werden, wenn die Zielsymptome gut gelindert sind und Zeichen der Überdosierung beobachtet werden.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Verabreichung von Opioiden muss reduziert/abgesetzt werden, wenn unerwünschte Nebenwirkungen auftreten (z. B. auf die Atmung, Myoklonien).	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Opiode sollen nicht zu rasch entzogen werden, um Entzugssymptome zu vermeiden.	-

Richtlijn	Aanbeveling	Gerefereerde literatuur
Aanvullende maatregelen		
Alberta Health Services 2015	The attending physician/nurse practitioner should be informed when the maximum dose range of midazolam has been reached.	-
Alberta Health Services 2015	Ensure that the patient receives regular analgesics when appropriate during Palliative Sedation.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Medikamente, die den Therapiezielen entgegenstehen oder irrelevant sind, sollen abgesetzt werden.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Entscheidung für eine Flüssigkeitstherapie ist unabhängig von der Entscheidung zur Sedierung zu treffen.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Entscheidung für eine Ernährungstherapie ist unabhängig von der Entscheidung zur Sedierung zu treffen.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Flüssigkeitstherapie erfolgt entsprechend den medizinischen Indikationen.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Ernährungstherapie erfolgt entsprechend den medizinischen Indikationen.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Falls durch die Flüssigkeitstherapie unerwünschte Effekte auftreten, soll erwogen werden, die Zufuhrmenge zu reduzieren oder diese Therapie zu beenden.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Falls durch die Ernährungstherapie unerwünschte Effekte auftreten, soll erwogen werden, die Zufuhrmenge zu reduzieren oder diese Therapie zu beenden.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Hat der Patient/die Patientin bereits im Vorfeld eine bestimmte Maßnahme auch für den palliativmedizinischen Notfall abgelehnt (z. B. durch Patientenverfügung), darf diese Maßnahme nicht durchgeführt werden, sofern dies auch für palliativmedizinische Notfälle eindeutig dokumentiert ist.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Andere Entscheidungen am Lebensende (z. B. DNR status-code1, Flüssigkeitstherapie, Ernährung etc.) sind nicht Gegenstand der Nationalen Leitlinie Palliative Sedierungstherapie.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Medikamente zur Symptomlinderung, die vor Beginn der Sedierung verwendet wurden, sollen während der Sedierung fortgeführt werden (außer sie sind ineffektiv oder haben eine nachteilige Wirkung).	-
Verslaglegging		
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	In der Dokumentation der Palliativen Sedierungstherapie muss die Indikation für die Sedierung enthalten sein.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	In der Dokumentation der Palliativen Sedierungstherapie muss der Entscheidungsprozess (in Bezug auf die Sedierung) enthalten sein.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	In der Dokumentation der Palliativen Sedierungstherapie müssen die Ziele der Betreuung enthalten sein.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Dokumentation der Sedierung soll die Tiefe der Sedierung beinhalten.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	In der Dokumentation der Palliativen Sedierungstherapie muss die Dauer der Sedierung enthalten sein.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Ziele und Gründe der Sedierung sollen vor und nach der Sedierung thematisiert werden, um die emotionalen und professionellen Belange, die damit in Verbindung stehen, besprechen zu können.	-
Controle en evaluatie van het effect		
Alberta Health Services 2015	It is generally agreed upon that the quality of Palliative Sedation will improve when the effect is monitored. The required depth of sedation should be at the level, which enable patient to be able to tolerate the targeted refractory symptom while all other symptoms are controlled. Therefore, both indices of symptom control and depth of sedation should be monitored simultaneously. However, the limited studies for monitoring Palliative Sedation effects have been published.	Brinkkemper T, Palliat Med 2013
Canadian Society of Palliative Care Physicians Taskforce 2012	A patient receiving CPST should be monitored for: a. Relief of suffering b. Level of consciousness (depth of sedation) c. Potential adverse effects of sedation	Downing GM 2006 Krakauer EL, Oncologist 2000

Richtlijn	Aanbeveling	Gerefereerde literatuur
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Bei einer kontinuierlichen Sedierung ist das Wohlbefinden des Patienten/der Patientin das entscheidende Überwachungskriterium.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die klinische Beobachtung ist eine geeignete Form der Überwachung während einer Sedierung.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Beobachtung klinischer Zeichen (z. B. Reaktion auf Schmerzreize, Beobachtung des Gesichtsausdrucks) ist eine geeignete Form der Überwachung während einer Sedierung.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Assessment-Skalen wie z. B. RASS (Richmond Agitation-Sedation-Scale), RASS-PAL, sind geeignet zur Überwachung der Sedierungstiefe.	Sessler CN, Am J Respir Crit Care Med 2002 Bush SH, BMC Palliat Care 2014
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Häufigkeit des Monitorings hängt von der Sedierungsform ab.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Während der Sedierung soll die Intensität des Leidens überwacht werden.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Während der Sedierung soll die Sedierungstiefe (Effekte auf das Bewusstsein) überwacht werden.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Während der Sedierung sollen unerwünschte Effekte überwacht werden.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Bei einer kurzzeitigen Sedierung soll die physiologische Stabilität innerhalb der vereinbarten Behandlungsziele gewahrt bleiben.	-
Bijzondere situaties en settings		
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Bei besonderen Indikationen sind Neuroleptika/ Antipsychotika geeignete Substanzen zur Sedierung.	-

Nazorg

Richtlijn	Aanbeveling	Gerefereerde literatuur
Alberta Health Services 2015	-	
Canadian Society of Palliative Care Physicians Taskforce 2012	-	
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Das Bemühen um das Wohlbefinden und die Pflege des Patienten/der Patientin ist unabhängig von der Entscheidung des Patienten/ der Patientin zur Sedierung.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Der respektvolle Umgang mit den Patient/ innen und deren Angehörigen muss während der Sedierung gewahrt bleiben.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Betreuungsintensität durch das Team während der Sedierung orientiert sich an den Wünschen des Patienten/der Patientin.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die Betreuungsintensität durch das Team während der Sedierung orientiert sich an dem zu erwartenden Leid.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Zu den pflegerischen Maßnahmen während einer Sedierung gehören Gespräche mit den Patient/innen und ihren Angehörigen.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Zu den pflegerischen Maßnahmen während einer Sedierung gehört die Mundpflege.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Zu den pflegerischen Maßnahmen während einer Sedierung gehört die Augenpflege.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Zu den pflegerischen Maßnahmen während einer Sedierung gehört die Körperpflege.	-

Richtlijn	Aanbeveling	Gerefereerde literatuur
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Zu den pflegerischen Maßnahmen während einer Sedierung gehört die Vorbeugung und Pflege von Lagerungskomplikationen.	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Wenn der Patient/die Patientin hospitalisiert ist, soll jede Anstrengung unternommen werden, emotionale und körperliche Intimität zu gewährleisten.	-

Zorg voor de zorgenden

Richtlijn	Aanbeveling	Gerefereerde literatuur
Alberta Health Services 2015	-	
Canadian Society of Palliative Care Physicians Taskforce 2012	Family and healthcare professionals should be monitored for: a. Psychological distress b. Spiritual distress	-
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Den Angehörigen soll ein Abschiedsritual erlaubt werden, sie sollen in diesem Prozess bestärkt werden.	Morita T, J Pain Symptom M 2004
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Den Angehörigen soll während der Sedierung Nähe zum Patienten/zur Patientin ermöglicht werden.	Morita T, J Pain Symptom M 2004
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Das Betreuungsteam soll den Angehörigen hinsichtlich physischer Bedürfnisse Unterstützung anbieten (z. B. Durst, Hunger etc.).	Morita T, J Pain Symptom M 2004
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Das Betreuungsteam soll den Angehörigen hinsichtlich psychologischer Bedürfnisse Unterstützung anbieten.	Morita T, J Pain Symptom M 2004
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Das Betreuungsteam soll den Angehörigen hinsichtlich emotionaler Bedürfnisse Unterstützung anbieten.	Morita T, J Pain Symptom M 2004
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Das Betreuungsteam soll den Angehörigen hinsichtlich spiritueller Bedürfnisse Unterstützung anbieten.	Morita T, J Pain Symptom M 2004
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Um das Wohlbefinden der Angehörigen zu verbessern, soll die Umgebung ästhetisch gestaltet werden und auf die Grundbedürfnisse der anwesenden Angehörigen Rücksicht genommen werden (z. B. eine Schlafgelegenheit). Minderjährige als Angehörige benötigen besondere Aufmerksamkeit. Hier soll sensible Begegnung ermöglicht und altersentsprechend kommuniziert werden. Im Bedarfsfall soll psychosoziale und psychologische Unterstützung zur Verfügung gestellt werden.	Morita T, J Pain Symptom M 2004
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Der Informationsbedarf des Personals derjenigen Gesundheitsberufe, die an der Sedierung beteiligt sind, muss berücksichtigt werden.	Cherny NI, Palliat Med 2009
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Das Team soll die möglichen Belastungen von Mitarbeiter/innen erkennen.	Cherny NI, Palliat Med 2009
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Der Schulungsbedarf des Personals derjenigen Gesundheitsberufe, die an der Sedierung beteiligt sind, muss berücksichtigt werden.	Cherny NI, Palliat Med 2009
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Es ist wesentlich, dass alle beteiligten Mitarbeiter/innen die Ziele der Betreuung verstanden haben.	Cherny NI, Palliat Med 2009
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Es ist wesentlich, dass alle beteiligten Mitarbeiter/innen die Gründe für die Sedierung verstanden haben.	Cherny NI, Palliat Med 2009
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die physischen Bedürfnisse des Personals derjenigen Gesundheitsberufe, die an der Sedierung beteiligt sind, müssen berücksichtigt werden.	Cherny NI, Palliat Med 2009
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die emotionalen und anderen psychischen Bedürfnisse des Personals derjenigen Gesundheitsberufe, die an der Sedierung beteiligt sind, müssen berücksichtigt werden.	Cherny NI, Palliat Med 2009
Österreichischen Palliativgesellschaft 2017	Die spirituellen Bedürfnisse des Personals derjenigen Gesundheitsberufe, die an der Sedierung beteiligt sind, müssen berücksichtigt werden.	Cherny NI, Palliat Med 2009

Referenties

Alberta Health Services. Palliative Sedation Guideline. Edmonton Zone Palliative Care Program, 2015.

Dean MM, Cellarius V, Henry B, Oneschuk D, Librach L. Framework for continuous palliative sedation therapy in Canada. *J Palliat Med* 2012;15:110: 870-879.

Weixler D, Roider-Schur S, Likar R, Bozzaro C, Daniczek T, Feichtner A, et al. Austrian guideline for palliative sedation therapy (long version) : Results of a Delphi process of the Austrian Palliative Society (OPG). *Wien Med Wochenschr.* 2017;167(1-2):31-48.

