

# Zoekverantwoording

**Uitgangsvraag 1: Leidt markering van de stervensfase tot minder diagnostiek en interventies, meer tevredenheid met de zorg en betere rouwverwerking van de naasten?**

- P Volwassen patiënten ( $\geq 18$  jaar) in de stervensfase
- I Markeren van de stervensfase
- C Niet markeren van de stervensfase
- O Kritisch: inzet van diagnostiek en interventies; tevredenheid met de zorg van naasten; rouwverwerking van naasten

## **Search strategy**

Search date: July 8 & 18, 2022.

Databases: OVID Medline, Embase, Cochrane Library (see appendix for search strings).

Search limits:

- Publication date: no limit
- English, Dutch;
- Study design: meta-analyses, systematic reviews, (randomized) controlled trials, comparative observational trials.

## Search results

**Table 1. Overall search results for question 1.**

Database	Number of hits
OVID Medline	4.870
OVID PreMedline	69
EMBASE.com	4.545
Cochrane Database of Systematic Reviews	96
CENTRAL	767
<b>Total hits</b>	<b>10.347</b>
N excluded (language, duplicates)	2.741
<b>Total unique eligible hits</b>	<b>7.606</b>

### A. EXCLUDED STUDIES

7606 unique hits were screened on title and abstract (Table 1). Of these, 7551 were excluded. The most important reasons for exclusion were:

1. Wrong population: not about patients in dying phase

2. Other intervention: no comparison between recognizing death or not
3. Wrong study design: narrative reviews, case reports, letters, etc

Of the remaining 55 papers, the full-text was retrieved. Based on the full-text, an additional 47 papers were excluded. **Table 2** provides an overview of these excluded studies.

## B. INCLUDED STUDIES

- Abarshi, E.A., et al., Recognising patients who will die in the near future: a nationwide study via the Dutch Sentinel Network of GPs. *British Journal of General Practice*, 2011. 61(587): p. e371-8.
- Esteve Arrien, A., et al., Factors related to withholding life-sustaining treatment in hospitalized elders. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 2009. 13(7): p. 644-650.
- Geijteman, E.C.T., et al., Interventions in hospitalised patients with cancer: the importance of impending death awareness. *BMJ supportive & palliative care*, 2018. 8(3): p. 278-281.
- Houttekier, D., et al., Is physician awareness of impending death in hospital related to better communication and medical care? *Journal of Palliative Medicine*, 2014. 17(11): p. 1238-1243.
- Lokker, M.E., et al., Awareness of dying: It needs words. *Supportive Care in Cancer*, 2012. 20(6): p. 1227-1233.
- Lundquist, G., B.H. Rasmussen, and B. Axelsson, Information of imminent death or not: does it make a difference? *Journal of Clinical Oncology*, 2011. 29(29): p. 3927-31.
- Veerbeek, L., et al., Does recognition of the dying phase have an effect on the use of medical interventions? *Journal of Palliative Care*, 2008. 24(2): p. 94-9.
- Williams, B.R., et al., Continuation of non-essential medications in actively dying hospitalised patients. *BMJ supportive & palliative care*, 2017. 7(4): p. 450-457.

**Table 2. Key question 1: overview of excluded studies based on full-text evaluation.**

Reference	Reason for exclusion
Aabom, B., et al., Defining cancer patients as being in the terminal phase: who receives a formal diagnosis, and what are the effects? <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2005. 23(30): p. 7411-6.	Terminal declaration' = 'prognosis of death within 6 months'
Becker, G., et al., End-of-life care in hospital: current practice and potentials for improvement. <i>Journal of Pain &amp; Symptom Management</i> , 2007. 33(6): p. 711-9.	Geen relatie onderzocht tussen wel of geen markering stervensfase en outcomes uit de PICO
Bercow, A.S., et al., Palliative care referral patterns and measures of aggressive care at the end of life in patients with cervical cancer. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> , 2021. 31(1): p. 66-72.	Palliative care consultation' is niet te beschouwen als markering stervensfase
Cable-Williams, B. and D. Wilson, Awareness of impending death for residents of long-term care facilities. <i>International Journal of Older People Nursing</i> , 2014. 9(2): p. 169-79.	Kwalitatieve studie
Campos-Calderon, C., et al., Interventions and decision-making at the end of life: the effect of establishing the terminal illness situation. <i>BMC Palliative Care</i> , 2016. 15(1): p. 91.	Identificatie van terminale status binnen de laatste 3 maanden voor overlijden
Chen, C.H., et al., Associations of prognostic-awareness-transition patterns with end-of-life care in cancer patients' last month. <i>Supportive Care in Cancer</i> , 2022. 30(7): p. 5975-5989.	Prognostic awareness' is niet te beschouwen als markering stervensfase
Chen, J.C.Y., et al., End of life, withdrawal, and palliative care utilization among patients receiving maintenance hemodialysis therapy. <i>Clinical Journal of the American Society of Nephrology</i> , 2018. 13(8): p. 1172-1179.	Palliative care consultation' is niet te beschouwen als markering stervensfase

Choudhuri, A.H., A. Sharma, and R. Uppal, Effects of delayed initiation of end-of-life care in terminally ill intensive care unit patients. <i>Indian Journal of Critical Care Medicine</i> , 2020. 24(6): p. 404-408.	Geen duidelijke definitie van EOL of van 'treatment futility'
Costantini, M., et al., The effectiveness of the Liverpool care pathway in improving end of life care for dying cancer patients in hospital. A cluster randomised trial. <i>BMC Health Services Research</i> , 2011. 11: p. 13.	Studie protocol
Cruz, V.M., L. Camaliente, and P. Caruso, Factors associated with futile end-of-life intensive care in a cancer hospital. <i>American Journal of Hospice &amp; Palliative Medicine</i> , 2015. 32(3): p. 329-34.	Geen relatie onderzocht tussen wel of geen markering stervensfase en outcomes uit de PICO
De Gendt, C., et al., End-of-life decision-making and terminal sedation among very old patients. <i>Gerontology</i> , 2009. 55(1): p. 99-105.	Geen relatie onderzocht tussen wel of geen markering stervensfase en outcomes uit de PICO
Epker, J.L., et al., An Observational Study on a Protocol for Withdrawal of Life-Sustaining Measures on Two Non-Academic Intensive Care Units in The Netherlands: Few Signs of Distress, No Suffering? <i>Journal of Pain and Symptom Management</i> , 2015. 50(5): p. 676-684.	Geen vergelijking tussen wel of geen markering stervensfase
Eriksson, H., et al., End of Life Care for Patients Dying of Stroke: A Comparative Registry Study of Stroke and Cancer. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> , 2016. 11(2): p. e0147694.	Geen vergelijking tussen wel of geen markering stervensfase
Francke, A.L. and D.L. Willems, Terminal patients' awareness of impending death: the impact upon requesting adequate care. <i>Cancer Nursing</i> , 2005. 28(3): p. 241-7.	Kwalitatieve studie
Gibbins, J., et al., Diagnosing dying in the acute hospital setting - Are we too late? <i>Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London</i> , 2009. 9(2): p. 116-119.	Geen relatie onderzocht tussen wel of geen markering stervensfase en outcomes uit de PICO
Gonzalez-Jaramillo, V., et al., Impact of home-based palliative care on health care costs and hospital use: A systematic review. <i>Palliative &amp; Supportive Care</i> , 2021. 19(4): p. 474-487.	Palliative care' is niet te beschouwen als markering stervensfase
Gunasekaran, B., et al., Recognising and managing dying patients in the acute hospital setting: can we do better? <i>Internal Medicine Journal</i> , 2019. 49(1): p. 119-122.	Geen relatie onderzocht tussen wel of geen markering stervensfase en outcomes uit de PICO
Hall, A., et al., Identifying older adults with frailty approaching end-of-life: A systematic review. <i>Palliative Medicine</i> , 2021. 35(10): p. 1832-1843.	Laatste 12 maanden voor overlijden
Harrison, R.A., et al., Aggressiveness of care at end of life in patients with high-grade glioma. <i>Cancer Medicine</i> , 2021. 10(23): p. 8387-8394.	Palliative care referral' is niet te beschouwen als markering stervensfase
Heerde, N., et al., Analysis of end-of-life treatment and physician perceptions at a university hospital in Germany. <i>Journal of Cancer Research &amp; Clinical Oncology</i> , 2022. 148(3): p. 735-742.	Geen vergelijking tussen wel of geen markering stervensfase
Hirvonen, O.M., et al., The impact of the duration of the palliative care period on cancer patients with regard to the use of hospital services and the place of death: a retrospective cohort study. <i>BMC Palliative Care</i> , 2020. 19(1): p. 37.	Palliative care decision' is niet te beschouwen als markering stervensfase
Hodgkinson, S., et al., Care of dying adults in the last days of life. <i>Clinical Medicine</i> , 2016. 16(3): p. 254-8.	Overzicht van aanbevelingen van NICE richtlijn
Huynh, T.N., et al., Factors associated with palliative withdrawal of mechanical ventilation and time to death after withdrawal. <i>Journal of Palliative Medicine</i> , 2013. 16(11): p. 1368-74.	Geen vergelijking tussen wel of geen markering stervensfase

Keay, T.J., et al., Assessing medical care of dying residents in nursing homes. <i>American Journal of Medical Quality</i> , 1997. 12(3): p. 151-6.	Vergelijking van 4 nursing homes; waar de dood accuraat voorspeld werd, werd ook de meest geschikte zorg geboden; echter geen statistische vergelijking
Keenan, S.P., et al., A retrospective review of a large cohort of patients undergoing the process of withholding or withdrawal of life support. <i>Critical Care Medicine</i> , 1997. 25(8): p. 1324-31.	Geen vergelijking tussen wel of geen markering stervensfase
Kentish-Barnes, N., et al., A three-step support strategy for relatives of patients dying in the intensive care unit: a cluster randomised trial. <i>Lancet</i> , 2022. 399(10325): p. 656-664.	Geen vergelijking tussen wel of geen markering stervensfase
Kremeike, K., et al., Dying in hospital in Germany – optimising care in the dying phase: study protocol for a multi-centre bottom-up intervention on ward level. <i>BMC Palliative Care</i> , 2022. 21(1).	Studie protocol
Lee, D.S., et al., Discontinuation of beta-blockers among nursing home residents at end of life. <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> , 2022. 70(1): p. 200-207.	Poor prognosis = life expectancy <6 months
Manara, A.R., J.A. Pittman, and F.E. Braddon, Reasons for withdrawing treatment in patients receiving intensive care. <i>Anaesthesia</i> , 1998. 53(6): p. 523-8.	Geen vergelijking tussen wel of geen markering stervensfase
Martins-Branco, D., et al., Factors associated with the aggressiveness of care at the end of life for patients with cancer dying in hospital: a nationwide retrospective cohort study in mainland Portugal. <i>Esmo Open</i> , 2020. 5(6): p. e000953.	Geen vergelijking tussen wel of geen markering stervensfase
Mathew, R., et al., Making decisions at the end of life when caring for a person with dementia: a literature review to explore the potential use of heuristics in difficult decision-making. <i>BMJ Open</i> , 2016. 6(7): p. e010416.	Geen vergelijking tussen wel of geen markering stervensfase
Meeussen, K., et al., End-of-life care and circumstances of death in patients dying as a result of cancer in Belgium and the Netherlands: a retrospective comparative study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2011. 29(32): p. 4327-34.	Geen vergelijking tussen wel of geen markering stervensfase
Monier, P.A., et al., Duration of palliative care involvement and cancer care aggressiveness near the end of life. <i>BMJ supportive &amp; palliative care</i> , 2020. 21: p. 21.	Geen full-text
Moon, F., F. McDermott, and D. Kissane, Systematic Review for the Quality of End-of-Life Care for Patients With Dementia in the Hospital Setting. <i>American Journal of Hospice &amp; Palliative Medicine</i> , 2018. 35(12): p. 1572-1583.	Geen vergelijking tussen wel of geen markering stervensfase
Nct Appropriate Medication Use in Dutch Terminal Care. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05351281">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05351281</a> , 2022.	Studie protocol
Nordenskjöld Syrous, A., et al., Reasons for physician-related variability in end-of-life decision-making in intensive care. <i>Acta Anaesthesiologica Scandinavica</i> , 2021. 65(8): p. 1102-1108.	Kwalitatieve studie
Polak, L., et al., The difference an end-of-life diagnosis makes: qualitative interviews with providers of community health care for frail older people. <i>British Journal of General Practice</i> , 2020. 70(699): p. e757-e764.	Kwalitatieve studie
Ross, L., et al., Burden of diagnostic investigations at the end of life for people with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Internal Medicine Journal</i> , 2021. 51(11): p. 1835-1839.	Geen vergelijking tussen wel of geen markering stervensfase
Sullivan, A.M., et al., Diagnosing and discussing imminent death in the hospital: a secondary analysis of physician interviews. <i>Journal of Palliative Medicine</i> , 2007. 10(4): p. 882-93.	Geen relatie onderzocht tussen wel of geen markering stervensfase en outcomes uit de PICO

Taylor, P.M. and M. Johnson, Recognizing dying in terminal illness. British Journal of Hospital Medicine, 2011. 72(8): p. 446-50.	Narrative review
Urban, A.K., et al., Retrospective chart review to assess domains of quality of death (recognition of dying, appropriate limitations, symptom monitoring, anticipatory prescribing) of patients dying in the acute hospital under the care of a nephrology service with renal supportive care support over time. Nephrology, 2019. 24(5): p. 511-517.	EOLPC is niet te beschouwen als markering stervensfase
Vallard, A., et al., Drug Management in End-of-Life Hospitalized Palliative Care Cancer Patients: The RHESO Cohort Study. Oncology (Switzerland), 2019. 97(4): p. 217-227.	ECOF PS 4 is niet te beschouwen als markering stervensfase
Van den Block, L., et al., Hospitalisations at the end of life: using a sentinel surveillance network to study hospital use and associated patient, disease and healthcare factors. BMC Health Services Research, 2007. 7: p. 69.	Geen vergelijking tussen wel of geen markering stervensfase
Vukkadala, N., et al., End-of-Life Practice Patterns in Head and Neck Cancer. Laryngoscope, 2021. 131(8): p. 1769-1773.	Geen vergelijking tussen wel of geen markering stervensfase
Wallerstedt, B., et al., Identification and documentation of persons being in palliative phase regardless of age, diagnosis and places of care, and their use of a sitting service at the end of life. Scandinavian Journal of Caring Sciences, 2012. 26(3): p. 561-8.	Palliative phase = life expectancy <6 months
West, E., et al., A comparison of drugs and procedures of care in the Italian hospice and hospital settings: the final three days of life for cancer patients. BMC Health Services Research, 2014. 14: p. 496.	Geen vergelijking tussen wel of geen markering stervensfase
Xu, T., et al., End-of-life communication experiences within families of people with advanced cancer in China: A qualitative study. International Journal of Nursing Studies, 2022. 132: p. 104261.	Kwalitatieve studie

## Search strings

### MEDLINE (OVID)

- 1 Death/ (19289)
- 2 (dying or die\* or death).ti,kf. (397844)
- 3 Terminally ill/ or Terminal care/ or Palliative care/ (86969)
- 4 ((terminal or palliati\*) adj1 care).ti,kf. (22552)
- 5 "terminally ill".ti,kf. (2055)
- 6 "terminal illness".ti,kf. (430)
- 7 (palliati\* adj1 stage\*).ti,ab. (501)
- 8 ("end of life" adj2 (stage or stages)).ti,ab. (117)
- 9 or/1-8 (482091)
- 10 "end of life".ti,ab. (23633)
- 11 ((last or final) adj1 (hour\* or days\* or minute\* or stage\* or week\* or month\*)).ti,ab. (18949)
- 12 ((dying or terminal) adj1 phase\*).ti,ab. (2307)
- 13 ((dying or terminal or end) adj1 stage\*).ti,ab. (71077)

14 (dying adj2 (actively or begin\* or begun)).ti,ab. (86)

15 (death adj2 (imminent\* or impending or near or throes)).ti,ab. (1994)

16 ((dying or death) adj2 (patient\* or person\* or people)).ti,ab. (28689)

17 (Body adj2 (shut down or shutting down or deteriorat\*)).ti,ab. (161)

18 deathbed.ti,ab. (92)

19 or/10-18 (140795)

20 9 and 19 (30724)

21 symptom assessment/ (7024)

22 diagnosis/ or prognosis/ (593304)

23 (diagnos\* or prognos\* or assess\* or criteria\* or predict\*).ti,kf. (1593561)

24 (sign or signs or symptom\* or recogni\* or identif\*).ti,ab. (4962129)

25 agonal.ti,ab. (634)

26 multiple organ failure/ (11813)

27 (organ\* adj2 fail\*).ti,ab. (23223)

28 (organ\* adj2 dysfunction\*).ti,ab. (14517)

29 or/21-28 (6411324)

30 20 and 29 (12841)

31 letter/ (1142391)

32 editorial/ (537623)

33 news/ (186584)

34 exp historical article/ (407715)

35 anecdotes as topic/ (4746)

36 comment/ (908103)

37 case report/ (2112294)

38 (letter or comment\*).ti. (147913)

39 or/31-38 (4405757)

40 randomized controlled trial/ or random\*.ti,ab. (1270180)

41 39 not 40 (4378241)

42 animals/ not humans/ (4991058)

43 exp animals, laboratory/ (941508)

44 exp animal experimentation/ (10193)

- 45 exp models, animal/ (630517)
- 46 exp rodentia/ (3467656)
- 47 (rat or rats or mouse or mice).ti. (1331812)
- 48 or/41-47 (10165957)
- 49 30 not 48 (12009)
- 50 recogn\$.mp. (809164)
- 51 aware\$.mp. (234407)
- 52 mark\$.mp. (1553720)
- 53 defin\$.mp. (1262941)
- 54 exp Decision Making/ (225447)
- 55 exp Withholding Treatment/ (16107)
- 56 exp Awareness/ (21556)
- 57 exp Attitude to Death/ (16678)
- 58 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 (3806945)
- 59 49 and 58 (4870)

#### PREMEDLINE (OVID)

- 1 Death/ (20)
- 2 (dying or die\* or death).ti,kf. (5916)
- 3 Terminally ill/ or Terminal care/ or Palliative care/ (88)
- 4 ((terminal or palliati\*) adj1 care).ti,kf. (954)
- 5 "terminally ill".ti,kf. (30)
- 6 "terminal illness".ti,kf. (7)
- 7 (palliati\* adj1 stage\*).ti,ab. (12)
- 8 ("end of life" adj2 (stage or stages)).ti,ab. (3)
- 9 or/1-8 (6839)
- 10 "end of life".ti,ab. (822)
- 11 ((last or final) adj1 (hour\* or days\* or minute\* or stage\* or week\* or month\*)).ti,ab. (845)
- 12 ((dying or terminal) adj1 phase\*).ti,ab. (18)
- 13 ((dying or terminal or end) adj1 stage\*).ti,ab. (1165)
- 14 (dying adj2 (actively or begin\* or begun)).ti,ab. (4)

15 (death adj2 (imminent\* or impending or near or throes)).ti,ab. (40)

16 ((dying or death) adj2 (patient\* or person\* or people)).ti,ab. (545)

17 (Body adj2 (shut down or shutting down or deteriorat\*)).ti,ab. (3)

18 deathbed.ti,ab. (4)

19 or/10-18 (3252)

20 9 and 19 (622)

21 symptom assessment/ (1)

22 diagnosis/ or prognosis/ (383)

23 (diagnos\* or prognos\* or assess\* or criteria\* or predict\*).ti,kf. (29663)

24 (sign or signs or symptom\* or recogni\* or identif\*).ti,ab. (95129)

25 agonal.ti,ab. (8)

26 multiple organ failure/ (11)

27 (organ\* adj2 fail\*).ti,ab. (383)

28 (organ\* adj2 dysfunction\*).ti,ab. (275)

29 or/21-28 (114368)

30 20 and 29 (314)

31 letter/ (10236)

32 editorial/ (5255)

33 news/ (2900)

34 exp historical article/ (20)

35 anecdotes as topic/ (0)

36 comment/ (1164)

37 case report/ (4207)

38 (letter or comment\*).ti. (4914)

39 or/31-38 (25501)

40 randomized controlled trial/ or random\*.ti,ab. (22865)

41 39 not 40 (25207)

42 animals/ not humans/ (2208)

43 exp animals, laboratory/ (203)

44 exp animal experimentation/ (2)

45 exp models, animal/ (213)



46 exp rodentia/ (1613)

47 (rat or rats or mouse or mice).ti. (6616)

48 or/41-47 (33796)

49 30 not 48 (310)

50 recogn\$.mp. (11555)

51 aware\$.mp. (6168)

52 mark\$.mp. (18497)

53 defin\$.mp. (22514)

54 exp Decision Making/ (135)

55 exp Withholding Treatment/ (0)

56 exp Awareness/ (4)

57 exp Attitude to Death/ (2)

58 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 (54505)

59 49 and 58 (69)

#### EMBASE (VIA EMBASE.COM)

#1	'death'/de	283744
#2	dying:ti,kw OR die*:ti,kw OR death:ti,kw	572398
#3	terminally ill patient'/exp OR 'terminal care'/exp OR 'palliative therapy'/exp	191969
#4	((terminal OR palliati*) NEAR/1 care):ti,kw	3878
#5	'terminally ill':ti,kw	2593
#6	'terminal illness':ti,kw	696
#7	(palliati* NEAR/1 stage*):ti,ab	872
#8	('end of life' NEAR/2 (stage OR stages)):ti,ab	316
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	999694
#10	'end of life':ti,ab	38766
#11	((last OR final) NEAR/1 (hour* OR days* OR minute* OR stage* OR week* OR month*)):ti,ab	31645
#12	((dying OR terminal) NEAR/1 phase*):ti,ab	3335
#13	((dying OR terminal OR end) NEAR/1 stage*):ti,ab	12229

#14	(dying NEAR/2 (actively OR begin* OR begun)):ti,ab	173
#15	(death NEAR/2 (imminent* OR impending OR near OR throes)):ti,ab	3014
#16	((dying OR death) NEAR/2 (patient* OR person* OR people)):ti,ab	49633
#17	((body NEAR/2 'shut down'):ti,ab) OR ((body NEAR/2 'shutting down'):ti,ab) OR ((body NEAR/2 deteriorat*):ti,ab)	254
#18	deathbed:ti,ab	148
#19	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	238305
#20	'symptom assessment'/exp	10755
#21	'diagnosis'/de OR 'prognosis'/de	2030638
#22	diagnos*:ti,kw OR prognos*:ti,kw OR assess*:ti,kw	2500053
#23	sign:ti,ab OR signs:ti,ab OR symptom*:ti,ab OR recogni*:ti,ab OR identif*:ti,ab	7713890
#24	agonal:ti,ab	981
#25	'multiple organ failure'/exp	48218
#26	(organ* NEAR/2 fail*):ti,ab	4279
#27	(organ* NEAR/2 dysfunction*):ti,ab	25991
#28	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	10598484
#29	#9 AND #19 AND #28	32771
#30	recogn*:ti,ab	1088185
#31	aware*:ti,ab	386085
#32	mark*:ti,ab	2295739
#33	defin*:ti,ab	2132456
#34	'decision making'/exp	43172
#35	'treatment withdrawal'/exp	251076
#36	'awareness'/exp	113952
#37	'attitude to death'/exp	11434
#38	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	6043008
#39	#29 AND #38	13359
#40	#29 AND #38 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim OR [french]/lim) AND [embase]/lim	4

#1	MeSH descriptor: [Death] this term only	241
#2	(dying or die* or death):ti,kw	96813
#3	MeSH descriptor: [Terminally Ill] this term only	94
#4	MeSH descriptor: [Terminal Care] this term only	382
#5	MeSH descriptor: [Palliative Care] this term only	1789
#6	(terminal or palliati*) near/1 care:ti,kw	3405
#7	terminally ill:ti,kw	241
#8	terminal illness:ti,kw	230
#9	palliati* near/1 stage*:ti,ab	42
#10	("end of life" near/2 (stage or stages)):ti,kw	0
#11	{or #1-#10}	100185
#12	end of life:ti,ab	38389
#13	((last or final) near/1 (hour* or days* or minute* or stage* or week* or month*)):ti,ab	4034
#14	(dying or terminal) near/1 phase*:ti,ab	310
#15	(dying or terminal or end) near/1 stage*:ti,ab	6653
#16	dying near/2 (actively or begin* or begun):ti,ab	4
#17	(death near/2 (imminent* or impending or "near" or throes)):ti,ab	99
#18	((dying or death) near/2 (patient* or person* or people)):ti,ab	3262
#19	body near/2 (shut down or shutting down or deteriorat*):ti,ab	65
#20	deathbed:ti,ab	2
#21	{or #12-#20}	50571
#22	#11 and #21	4999
#23	MeSH descriptor: [Symptom Assessment] this term only	307
#24	MeSH descriptor: [Diagnosis] this term only	70
#25	MeSH descriptor: [Prognosis] this term only	14695
#26	(diagnos* or prognos* or assess* or criteria* or predict*):ti,kw	329124
#27	(sign or signs or symptom* or recogni* or identif*):ti,ab	382573
#28	agonal:ti,ab	11
#29	MeSH descriptor: [Multiple Organ Failure] explode all trees	440
#30	(organ* near/2 fail*):ti,ab	3056
#31	(organ* near/2 dysfunction*):ti,ab	2075

#32	{or #23-#31}	616720	
#33	#22 and #32	2726	
#34	(recogn* or aware* or mark* or defin*):ti,ab	248378	
#35	MeSH descriptor: [Decision Making] this term only	2326	
#36	MeSH descriptor: [Withholding Treatment] this term only	439	
#37	MeSH descriptor: [Awareness] explode all trees	1012	
#38	MeSH descriptor: [Attitude to Death] this term only	163	
#39	{or #34-#38}	251213	
#40	#33 and #39	863	

### *Literatuurbeschrijving*

#### Algemene beschrijving van de literatuur

De literatuurzoektocht identificeerde geen relevante systematische reviews of gerandomiseerde studies. Er werden wel acht retrospectieve (vergelijkende) studies gevonden:

- Abarshi et al. includeerden 252 overleden patiënten waarvan het overlijden als verwacht geregistreerd stond via een sentinelnetwerk van huisartsen.(Abarashi 2011) Via een vragenlijst werd onder andere gepeild naar het herkennen van de stervensfase (niet herkend, herkend in de laatste week, de laatste 2-4 weken, de laatste 2-3 maanden, of voor de laatste 3 maanden). Het effect hiervan op plaats van overlijden, palliatieve zorg en contacten met de huisarts tijdens de laatste levensweek werd berekend en gecorrigeerd voor kankerdiagnose en functionele toestand.
- Esteve et al. includeerden 90 patiënten die in 2004 overleden op een acute geriatrieafdeling.(Esteve 2009) Ze evalueerden het effect van het herkennen van de stervensfase (via notities in het patiëntendossier) op een aantal levensverlengende en symptomatische behandeling. Een multivariate analyse werd niet uitgevoerd.
- Geijteman et al. includeerden 150 patiënten die overleden in een universitair ziekenhuis in Nederland.(Geijteman 2018) Ze evalueerden het effect van het herkennen van de stervensfase (bevraagd via vragenlijst) op een aantal diagnostische en therapeutische interventies (inclusief medicatie). Een multivariate analyse werd niet uitgevoerd.
- Ook Houttekier et al. includeerden 228 patiënten die overleden in hetzelfde universitair ziekenhuis in Nederland.(Houttekier 2014) Ze evalueerden het effect van het herkennen van de stervensfase (bevraagd via vragenlijst) op het voorschrijven van een aantal medicaties. Een multivariate analyse werd niet uitgevoerd.
- Veerbeek et al. includeerden 489 patiënten die overleden in één van de betrokken ziekenhuizen, verpleeghuizen of thuiszorgdiensten in Nederland.(Veerbeek 2008) Ze evalueerden het effect van het herkennen van de stervensfase (bevraagd via vragenlijst) op een aantal diagnostische en therapeutische interventies. Een correctie werd onder andere gedaan voor leeftijd, geslacht, diagnose en zorgsetting.
- Ook Lokker et al. includeerden 475 patiënten die overleden in één van de betrokken ziekenhuizen, verpleeghuizen of thuiszorgdiensten in Nederland.(Lokker 2012) De kans is reëel dat er overlap is met de studie van Veerbeek et al. Het effect van het herkennen van de stervensfase (bevraagd via vragenlijst) op de plaats van overlijden werd berekend. Een multivariate analyse werd niet uitgevoerd.

- Lundquist et al. includeerden patiënten met een verwacht overlijden geregistreerd in een nationaal register in Zweden.(Lundquist 2011) Hiervan werden 1191 patiënten die geïnformeerd werden over hun nakende levenseinde gematcht met 1191 patiënten die hierover niet geïnformeerd werden.
- Williams et al. includeerden 5476 patiënten die overleden op een acute afdeling van één van de zes betrokken centra in de VS.(Williams 2017) Via een *before-and-after* design evalueerden ze het effect van de introductie van een opleiding van het personeel over het herkennen van stervende patiënten, en dit op het voorschrijven van niet-essentiële medicatie. Een correctie werd onder andere gedaan voor leeftijd, ras, geslacht en onderliggende ziekte.

### Kwaliteit van het bewijs

Alle studies hadden een retrospectief design. Vier studies corrigeerden voor risicofactoren, hetzij via multivariate analyse,(Abarshi 2011, Veerbeek 2008, Williams 2017) hetzij via matching.(Lundquist 2011) In geen enkele studie werd het effect van het herkennen van de stervensfase op de gerapporteerde uitkomsten blind geëvalueerd.

### Effect op inzet van diagnostiek en interventies

#### **Diagnostische interventies**

Geijteman et al. rapporteerden significant minder patiënten met minstens één diagnostische interventie in de laatste 24 uur in de groep waarbij de stervensfase werd herkend (11% vs. 37%;  $p < 0.001$ ). (Geijteman 2018) Op het niveau van de individuele diagnostische interventies was het verschil significant voor de volgende interventies: bloedname (10% vs. 31%;  $p = 0.003$ ), culturen (behalve bloedculturen) (0% vs. 9%;  $p = 0.016$ ), en beeldvorming (2% vs. 13%;  $p = 0.012$ ).

Ook in de laatste 72 uur was het verschil in patiënten met minstens één diagnostische interventie significant (48% vs. 69%;  $p = 0.013$ ). (Geijteman 2018) Dit werd bevestigd in de studie van Veerbeek et al. (39% vs. 57%;  $p = 0.00$ ). (Veerbeek 2008) Op het niveau van de individuele diagnostische interventies rapporteerden Geijteman et al. een significant verschil voor de volgende interventies: bloedname (38% vs. 63%;  $p = 0.004$ ), beeldvorming (22% vs. 46%;  $p = 0.005$ ), culturen (behalve bloedculturen) (8% vs. 38%;  $p = 0.000$ ), en urineonderzoek (4% vs. 16%;  $p = 0.028$ ). (Geijteman 2018) Veerbeek et al. rapporteerden in de laatste 72 uur voor de groep waarbij de stervensfase werd herkend significant minder patiënten met een venapunctie of labonderzoek (15% vs. 39%;  $p = 0.00$ ), beeldvorming of electrocardiografie (12% vs. 22%;  $p = 0.02$ ), bloeddrukmeting (21% vs. 48%;  $p = 0.00$ ) of lichaamstemperatuurmeting (26% vs. 50%). (Veerbeek 2008)

#### **Niet-medicamenteuze therapeutische interventies**

Geijteman et al. rapporteerden minder patiënten met minstens één therapeutische interventie in de laatste 24 uur in de groep waarbij de stervensfase werd herkend, maar dit verschil was niet statistisch significant (24% vs. 38%;  $p = 0.075$ ). (Geijteman 2018) Op het niveau van de individuele therapeutische interventies was het verschil enkel significant voor intraveneuze vochttoediening (8% vs. 28%;  $p = 0.003$ ).

Ook in de laatste 72 uur was het verschil in patiënten met minstens één therapeutische interventie niet statistisch significant (43% vs. 51%;  $p = 0.324$ ). (Geijteman 2018) Dit werd bevestigd in de studie van Veerbeek et al. (89% vs. 88%;  $p = 0.79$ ). (Veerbeek 2008) Geijteman et al. vonden in de laatste 72 uur ook geen significant verschil op het niveau van de individuele therapeutische interventies (bloedtransfusie, intraveneuze vochttoediening, interventionele beeldvorming, enterale voeding). (Geijteman 2018) Veerbeek et al. rapporteerden in de laatste 72 uur voor de groep waarbij de stervensfase werd herkend significant

meer patiënten met een routine draaiergime (46% vs. 25%;  $p=0.00$ ) en een spuitdrijver (36% vs. 12%;  $p=0.00$ ). (Veerbeek 2008)

### **Medicatie**

Geijteman et al. rapporteerden een significant lager gebruik van medicatie tijdens de laatste 24 uur in de groep waarbij de stervensfase werd herkend (gemiddeld aantal: 5.2 vs. 6.4;  $p=0.038$ ), maar niet tijdens de laatste 72 uur (6.7 vs. 7.6;  $p=0.12$ ). (Geijteman 2018) Tijdens de laatste 24 uur rapporteerden Geijteman et al. een significant lagere proportie patiënten waarbij de volgende types van medicatie werden gebruikt in de groep waarbij de stervensfase werd herkend: cardiovasculaire medicatie (17% vs. 38%;  $p=0.008$ ), antimicrobiële medicatie (13% vs. 35%;  $p=0.00$ ), en medicatie voor obstructief longlijden (8% vs. 22%;  $p=0.02$ ). Tijdens de laatste 72 uur werden de volgende types van medicatie significant minder gebruikt: cardiovasculaire medicatie (21% vs. 43%;  $p=0.007$ ) en medicatie voor obstructief longlijden (10% vs. 25%;  $p=0.02$ ).

Houttekier et al. rapporteerden een significant hoger gebruik van opioïden tijdens de laatste 72 uur in de groep waarin de stervensfase herkend werd (84% vs. 59%;  $p<0.01$ ). (Houttekier 2014) Geijteman et al. vonden daarentegen geen significant verschil in het gebruik van opioïden (79% vs. 74%;  $p=0.43$ ). (Geijteman 2018) Houttekier et al. vonden ook geen significant verschil in het gebruik van sedativa (34% vs. 32%;  $p=0.81$ ). (Houttekier 2014)

Lundquist et al. rapporteerden dat de patiënten die geïnformeerd werden over hun nakende levenseinde frequenter parenterale medicatie op indicatie werden voorgeschreven tegen de volgende symptomen: pijn (97% vs. 93%;  $p<0.001$ ), angst (89% vs. 84%;  $p<0.001$ ), nausea (71% vs. 62%;  $p<0.001$ ) en luchtwegsecreties (88% vs. 82%;  $p<0.001$ ). (Lundquist 2011)

Veerbeek et al. vonden geen significant verschil in het gebruik van antibiotica tijdens de laatste 72 uur (11% vs. 13%;  $p=0.55$ ), net als Geijteman et al. (21% vs. 35%;  $p=0.06$ ). (Geijteman 2018)

Williams et al. rapporteerden een significant lager gebruik van de volgende medicamenten tijdens de laatste levensweek na de introductie van een opleiding van het personeel over het herkennen van stervende patiënten: donezepil (odds ratio = 0.54; 95%BI 0.37-0.79,  $p=0.001$ ), metformin (odds ratio = 0.38; 95%BI 0.19-0.77,  $p=0.007$ ), multivitaminen (odds ratio = 0.74; 95%BI 0.59-0.94,  $p=0.01$ ) en propoxyphene (odds ratio = 0.14; 95%BI 0.04-0.45,  $p=0.001$ ). (Williams 2017) Voor de volgende medicamenten werd geen significant verschil gevonden: calcium, clopidogrel, diphenhydramine, ferrous sulfate, glyburide, heparin, simvastatin.

### **Levensverlengende interventies**

Esteve et al. rapporteerden significant meer beperkingen in levensverlengende interventies wanneer de stervensfase herkend werd ( $p<0.001$ ). (Esteve 2009) Dit significante effect werd ook gevonden op het niveau van individuele interventies: *do-not-attempt-resuscitation* ( $p<0.001$ ), geen centrale lijn ( $p=0.013$ ), geen transfer naar intensieve zorgen ( $p<0.001$ ), en geen transfer naar het ziekenhuis ( $p=0.004$ ).

Geijteman et al. rapporteerden geen significant verschil in reanimaties tijdens de laatste 24 levensuren (0% vs. 3%;  $p=0.17$ ) of laatste 72 levensuren (0% vs. 3%;  $p=0.17$ ) tussen de groep waarbij het levenseinde herkend werd vs. de groep waarbij het levenseinde niet herkend werd. (Geijteman 2018) Ook wat betreft transfers naar intensieve zorgen werd er geen significant verschil gevonden (laatste 24 uur: 0% vs. 3%,  $p=0.17$ ; laatste 72 uur: 0% vs. 6%,  $p=0.051$ ).

### **Andere uitkomsten**

Drie studies rapporteerden een effect van herkennen van de stervensfase op de *plaats van overlijden*. Abarshi et al. rapporteerden significant meer patiënten die in het ziekenhuis stierven in de groep waarbij de stervensfase niet herkend werd (odds ratio = 0.15; 95%BI 0.06-0.40). (Abarshi 2011) Significant meer patiënten stierven op de plaats van voorkeur in de groep waarbij de stervensfase wel herkend werd (odds ratio = 4.38; 95%BI 1.4-14). Lokker et al. vonden een significante associatie tussen de plaats van overlijden en het herkennen van de stervensfase ( $p=0.012$ ). (Lokker 2012) Van de patiënten die thuis stierven waren 83% bewust van de stervensfase, versus 68% van de patiënten die in een ziekenhuis stierven en 62% van de patiënten die in een verpleeghuis stierven. Lundquist et al. rapporteerden significant meer patiënten die op de plaats van voorkeur stierven in de groep die geïnformeerd werd over het nakende overlijden (70% vs. 39%;  $p<0.001$ ). (Lundquist 2011)

Abarshi et al. rapporteerden meer patiënten die *palliatieve zorgen* kregen tijdens de laatste levensweek in de groep waarbij de stervensfase herkend werd (odds ratio = 6.7; 95%BI 0.6-73.1). (Abarshi 2011) Ze rapporteerden eveneens significant meer *contacten met de huisarts* tijdens de laatste levensweek in de groep waarbij de stervensfase herkend werd (odds ratio = 11.5; 95%BI 4.2-31.0).

#### Effect op tevredenheid van naasten

Geen enkele studie evalueerde rechtstreeks het effect van markering van de stervensfase op de tevredenheid van naasten. Enkel Lundquist et al. rapporteerden twee uitkomsten die een onrechtstreeks idee hierover geven. (Lundquist 2011) In de groep van patiënten die geïnformeerd werden over hun nakende levenseinde werd ook de familie hierover significant meer geïnformeerd (98% vs. 89%;  $p<0.001$ ). Er werd daarentegen geen verschil vastgesteld in de aanwezigheid van de familie tijdens het overleden (geïnformeerde groep 70% vs. niet-geïnformeerde groep 67%;  $p=0.22$ ).

#### Effect op rouwverwerking van naasten

Geen enkele studie evalueerde rechtstreeks het effect van markering van de stervensfase op de rouwverwerking van naasten. Lundquist et al. rapporteerden dat er in de groep van patiënten die geïnformeerd werden over hun nakende levenseinde significant vaker rouwbegeleiding aan de familie werd aangeboden (70% vs. 39%;  $p<0.001$ ). (Lundquist 2011)

#### **Conclusies**

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat het herkennen van de stervensfase leidt tot significant minder diagnostische interventies in de laatste 24-72 uur van het leven (Geijteman 2018, Veerbeek 2008).

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat het herkennen van de stervensfase niet leidt tot significant minder niet-medicamenteuze therapeutische interventies in de laatste 24-72 uur van het leven, met uitzondering van intraveneuze vochttoediening, een routine draaierigime en het gebruik van een spuitdrijver (Geijteman 2018, Veerbeek 2008).

Over het effect van het herkennen van de stervensfase op het gebruik van medicatie tijdens de laatste 24-72 uur van het leven worden heterogene resultaten gerapporteerd, en is het daarom moeilijk een

eenduidige conclusie te trekken (Geijteman 2018, Veerbeek 2008, Houttekier 2014, Lundquist 2011, Williams 2017).

Over het effect van het herkennen van de stervensfase op het beperken van levensverlengende interventies worden heterogene resultaten gerapporteerd, en is het daarom moeilijk een eenduidige conclusie te trekken (Esteve 2009, Geijteman 2018).

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat het herkennen van de stervensfase een significant effect heeft op de plaats van overlijden (Abarshi 2011, Lokker 2012, Lundquist 2011).

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat het herkennen van de stervensfase een significant effect heeft op het aantal patiënten die palliatieve zorgen krijgen (Abarshi 2011).

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat het herkennen van de stervensfase een significant effect heeft op het aantal contacten met de huisarts tijdens de laatste levensweek (Abarshi 2011).

Over het effect van het herkennen van de stervensfase op de tevredenheid van naasten kan geen uitspraak gedaan worden bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs.

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat het informeren van patiënten over hun nakende levenseinde significant vaker leidt tot het aanbieden van rouwbegeleiding aan de familie (Lundquist 2011).

## **Referenties**

Abarshi, E.A., et al., Recognising patients who will die in the near future: a nationwide study via the Dutch Sentinel Network of GPs. *British Journal of General Practice*, 2011. 61(587): p. e371-8.

Esteve, A., et al., Factors related to withholding life-sustaining treatment in hospitalized elders. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 2009. 13(7): p. 644-650.

Geijteman, E.C.T., et al., Interventions in hospitalised patients with cancer: the importance of impending death awareness. *BMJ supportive & palliative care*, 2018. 8(3): p. 278-281.

Houttekier, D., et al., Is physician awareness of impending death in hospital related to better communication and medical care? *Journal of Palliative Medicine*, 2014. 17(11): p. 1238-1243.

Lokker, M.E., et al., Awareness of dying: It needs words. *Supportive Care in Cancer*, 2012. 20(6): p. 1227-1233.

Lundquist, G., B.H. Rasmussen, and B. Axelsson, Information of imminent death or not: does it make a difference? *Journal of Clinical Oncology*, 2011. 29(29): p. 3927-31.

Veerbeek, L., et al., Does recognition of the dying phase have an effect on the use of medical interventions? *Journal of Palliative Care*, 2008. 24(2): p. 94-9.

Williams, B.R., et al., Continuation of non-essential medications in actively dying hospitalised patients. *BMJ supportive & palliative care*, 2017. 7(4): p. 450-457.



## Uitgangsvraag 2: Welke signalen en symptomen geven aan dat volwassenen waarschijnlijk de stervensfase ingaan?

- P Volwassen patiënten (≥18 jaar) in de stervensfase
- I Signalen en symptomen in de volgende categorieën: ademhaling (reutelen, onregelmatige ademhaling, Cheyne-Stokes), verlaagd bewustzijn/sufheid, onrust, angst, verminderde inname van voeding, verminderde inname van vocht, verminderde urineproductie, snelle pols, lage bloeddruk
- C -
- O Kritisch: overlijden binnen de 7 dagen
- S Systematische reviews

### Search strategy

Search date: July 8 & 13, 2022.

Databases: OVID Medline, Embase, Cochrane Library (see appendix for search strings).

Search limits:

- Publication date: from 2014 onwards
- English, Dutch;
- Study design: meta-analyses, systematic reviews.

### Search results

Table 3. Overall search results for question 2.

Database	Number of hits
OVID Medline	1.363
OVID PreMedline	62
EMBASE.com	522
Cochrane Database of Systematic Reviews	163
<b>Total hits</b>	<b>2.110</b>
N excluded (language, duplicates)	447
<b>Total unique eligible hits</b>	<b>1.663</b>

#### A. EXCLUDED STUDIES

1663 unique hits were screened on title and abstract (Table 3). Of these, 1640 were excluded. The most important reasons for exclusion were:

1. Wrong population: not about patients in dying phase (last week)
2. Wrong study design: narrative reviews, case reports, etc

Of the remaining 23 papers, the full-text was retrieved. Based on the full-text, an additional 21 studies were excluded. Table 4 provides an overview of these excluded studies.

## B. INCLUDED STUDIES

- Munshi, L., et al., Predicting time to death after withdrawal of life-sustaining therapy. *Intensive Care Medicine*, 2015. 41(6): p. 1014-28.
- Walbert, T. and M. Khan, End-of-life symptoms and care in patients with primary malignant brain tumors: a systematic literature review. *Journal of Neuro-Oncology*, 2014. 117(2): p. 217-24.

**Table 4. Key question 2: overview of excluded studies based on full-text evaluation.**

Reference	Reason for exclusion
Akbar, U., et al., Prognostic predictors relevant to end-of-life palliative care in Parkinson's disease and related disorders: a systematic review. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery &amp; Psychiatry</i> , 2021. 31: p. 31.	Onduidelijk of dit mortaliteit binnen de 7d (of zelfs 30d) betreft
Baik, D., et al., Using the Palliative Performance Scale to Estimate Survival for Patients at the End of Life: A Systematic Review of the Literature. <i>Journal of Palliative Medicine</i> , 2018. 21(11): p. 1651-1661.	Gaat over Palliative Performance Scale, niet over een individueel symptoom
Browne, B., et al., Defining end of life in dementia: A systematic review. <i>Palliative Medicine</i> , 2021. 35(10): p. 1733-1746.	Gaat niet over een individueel symptoom
Button, E., et al., A systematic review of prognostic factors at the end of life for people with a hematological malignancy. <i>BMC Cancer</i> , 2017. 17(1): p. 213.	Mortaliteit binnen de 3 maanden
Button, E., et al., Signs, Symptoms, and Characteristics Associated With End of Life in People With a Hematologic Malignancy: A Review of the Literature. <i>Oncology Nursing Forum</i> , 2016. 43(5): p. E178-87.	Narratieve beschrijving, moeilijk om link tussen symptomen en overlijden te kwantificeren
Cardona-Morrell, M. and K. Hillman, Development of a tool for defining and identifying the dying patient in hospital: Criteria for Screening and Triaging to Appropriate aLternative care (CriSTAL). <i>BMJ supportive &amp; palliative care</i> , 2015. 5(1): p. 78-90.	Gaat niet over een individueel symptoom, geen kwaliteitsbeoordeling van geïncludeerde studies
Chang, Y.K., et al., Referral Criteria to Palliative Care for Patients With Heart Failure: A Systematic Review. <i>Circulation: Heart Failure</i> , 2020. 13(9): p. e006881.	Gaat niet over link prognostische factoren en overlijden
George, L.S., et al., Interventions to Improve Prognostic Understanding in Advanced Stages of Life-Limiting Illness: A Systematic Review. <i>Journal of Pain &amp; Symptom Management</i> , 2022. 63(2): p. e212-e223.	Gaat niet over link prognostische factoren en overlijden
Gomez-Batiste, X., et al., NECPAL tool prognostication in advanced chronic illness: a rapid review and expert consensus. <i>BMJ supportive &amp; palliative care</i> , 2022. 12(e1): p. e10-e20.	2-year mortality
Gradalski, T., Medical referral criteria for palliative care in adults: a scoping review. <i>Polish Archives Of Internal Medicine</i> , 2022. 132(3): p. 30.	Narrative review
Hall, A., et al., Identifying older adults with frailty approaching end-of-life: A systematic review. <i>Palliative Medicine</i> , 2021. 35(10): p. 1832-1843.	Gaat niet over een individueel symptoom

Ho, P.Y.P. and H.F.V. Lee, Factors correlating with shorter survival after treatment: aiding oncologists to choose who (not) to receive palliative systemic therapy. <i>Annals of Palliative Medicine</i> , 2020. 9(6): p. 4430-4445.	Geen signalen en symptomen uit PICO
Irajpour, A., M. Hashemi, and F. Taleghani, The quality of guidelines on the end-of-life care: a systematic quality appraisal using AGREE II instrument. <i>Supportive Care in Cancer</i> , 2020. 28(4): p. 1555-1561.	Gaat niet over link prognostische factoren en overlijden
Kennedy, C., et al., Diagnosing dying: an integrative literature review. <i>BMJ supportive &amp; palliative care</i> , 2014. 4(3): p. 263-70.	Narratieve beschrijving, moeilijk om link tussen symptomen en overlijden te kwantificeren
Lucena, A. and O. Yuguero, Systematic Review of Common Refractory Symptoms in the End-Of-Life Situation and Its Relation With Euthanasia. <i>Omega - Journal of Death &amp; Dying</i> , 2022: p. 302228221089123.	Link met overlijden niet onderzocht
Peng, J.K., et al., Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: A systematic review and meta-analysis. <i>Palliative Medicine</i> , 2019. 33(1): p. 24-36.	Link met overlijden niet onderzocht
Pres, D., et al., Prediction of early death after myocardial infarction in patients with reduced left ventricular ejection fraction. The search for new indications for cardioverter-defibrillator implantation (ICD). <i>Kardiologia Polska</i> , 2021. 79(12): p. 1343-1352.	Mortaliteit binnen de 40 dagen
Reid, V.L., et al., A systematically structured review of biomarkers of dying in cancer patients in the last months of life; An exploration of the biology of dying. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> , 2017. 12(4): p. e0175123.	Geen signalen en symptomen uit PICO
Smith, L.J.E., et al., Prognostic variables and scores identifying the end of life in COPD: A systematic review. <i>International Journal of COPD</i> , 2017. 12: p. 2239-2256.	Mortaliteit binnen de 12 maanden
Tripodoro, V.A., C.A. Rabec, and E.L. De Vito, Withdrawing noninvasive ventilation at end-of-life care: is there a right time? <i>Current Opinion in Supportive &amp; Palliative Care</i> , 2019. 13(4): p. 344-350.	Narrative review
Zhang, Y., et al., Systematic review and meta-analysis of various risk factors of death from emergency cerebrovascular diseases in the department of neurology. <i>Annals of Palliative Medicine</i> , 2021. 10(10): p. 10661-10673.	Onduidelijk of dit mortaliteit binnen de 7d (of zelfs 30d) betreft

## Search strings

### MEDLINE (OVID)

- 1 Death/ (19311)
- 2 (dying or die\* or death).ti,kf. (398302)
- 3 Terminally ill/ or Terminal care/ or Palliative care/ (87028)
- 4 ((terminal or palliati\*) adj1 care).ti,kf. (22590)
- 5 "terminally ill".ti,kf. (2055)
- 6 "terminal illness".ti,kf. (430)
- 7 (palliati\* adj1 stage\*).ti,ab. (501)
- 8 ("end of life" adj2 (stage or stages)).ti,ab. (117)

- 9 or/1-8 (482623)
- 10 "end of life".ti,ab. (23666)
- 11 ((last or final) adj1 (hour\* or days\* or minute\* or stage\* or week\* or month\*)).ti,ab. (18968)
- 12 ((dying or terminal) adj1 phase\*).ti,ab. (2310)
- 13 ((dying or terminal or end) adj1 stage\*).ti,ab. (71147)
- 14 (dying adj2 (actively or begin\* or begun)).ti,ab. (86)
- 15 (death adj2 (imminent\* or impending or near or throes)).ti,ab. (1995)
- 16 ((dying or death) adj2 (patient\* or person\* or people)).ti,ab. (28729)
- 17 (Body adj2 (shut down or shutting down or deteriorat\*)).ti,ab. (161)
- 18 deathbed.ti,ab. (92)
- 19 or/10-18 (140952)
- 20 9 and 19 (30766)
- 21 symptom assessment/ (7029)
- 22 diagnosis/ or prognosis/ (593631)
- 23 (diagnos\* or prognos\* or assess\* or criteria\* or predict\*).ti,kf. (1595449)
- 24 (sign or signs or symptom\* or recogni\* or identif\*).ti,ab. (4968384)
- 25 agonal.ti,ab. (635)
- 26 multiple organ failure/ (11821)
- 27 (organ\* adj2 fail\*).ti,ab. (23247)
- 28 (organ\* adj2 dysfunction\*).ti,ab. (14539)
- 29 or/21-28 (6418818)
- 30 20 and 29 (12867)
- 31 meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search:.tw. (3109687)
- 32 30 and 31 (2488)
- 33 limit 32 to yr="2014 -Current" (1363)

#### PREMEDLINE (OVID)

- 1 Death/ (42)
- 2 (dying or die\* or death).ti,kf. (6394)
- 3 Terminally ill/ or Terminal care/ or Palliative care/ (147)
- 4 ((terminal or palliati\*) adj1 care).ti,kf. (982)

- 5 "terminally ill".ti,kf. (30)
- 6 "terminal illness".ti,kf. (7)
- 7 (palliati\* adj1 stage\*).ti,ab. (12)
- 8 ("end of life" adj2 (stage or stages)).ti,ab. (3)
- 9 or/1-8 (7380)
- 10 "end of life".ti,ab. (859)
- 11 ((last or final) adj1 (hour\* or days\* or minute\* or stage\* or week\* or month\*)).ti,ab. (864)
- 12 ((dying or terminal) adj1 phase\*).ti,ab. (21)
- 13 ((dying or terminal or end) adj1 stage\*).ti,ab. (1234)
- 14 (dying adj2 (actively or begin\* or begun)).ti,ab. (4)
- 15 (death adj2 (imminent\* or impending or near or throes)).ti,ab. (41)
- 16 ((dying or death) adj2 (patient\* or person\* or people)).ti,ab. (589)
- 17 (Body adj2 (shut down or shutting down or deteriorat\*)).ti,ab. (3)
- 18 deathbed.ti,ab. (4)
- 19 or/10-18 (3414)
- 20 9 and 19 (666)
- 21 symptom assessment/ (6)
- 22 diagnosis/ or prognosis/ (710)
- 23 (diagnos\* or prognos\* or assess\* or criteria\* or predict\*).ti,kf. (31693)
- 24 (sign or signs or symptom\* or recogni\* or identif\*).ti,ab. (101562)
- 25 agonal.ti,ab. (8)
- 26 multiple organ failure/ (19)
- 27 (organ\* adj2 fail\*).ti,ab. (404)
- 28 (organ\* adj2 dysfunction\*).ti,ab. (305)
- 29 or/21-28 (122133)
- 30 20 and 29 (342)
- 31 meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search:.tw. (63245)
- 32 30 and 31 (63)
- 33 limit 32 to yr="2014 -Current" (62)

#1.	'death'/de	283744
#2.	dying:ti,kw OR die*:ti,kw OR death:ti,kw	572398
#3.	terminally ill patient'/exp OR 'terminal care'/exp OR 'palliative therapy'/exp	191969
#4.	((terminal OR palliati*) NEAR/1 care):ti,kw	3878
#5.	'terminally ill':ti,kw	2593
#6.	'terminal illness':ti,kw	696
#7.	(palliati* NEAR/1 stage*):ti,ab	872
#8.	('end of life' NEAR/2 (stage OR stages)):ti,ab	316
#9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	999694
#10.	'end of life':ti,ab	38766
#11.	((last OR final) NEAR/1 (hour* OR days* OR minute* OR stage* OR week* OR month*)):ti,ab	31645
#12.	((dying OR terminal) NEAR/1 phase*):ti,ab	3335
#13.	((dying OR terminal OR end) NEAR/1 stage*):ti,ab	12229
#14.	(dying NEAR/2 (actively OR begin* OR begun)):ti,ab	173
#15.	(death NEAR/2 (imminent* OR impending OR near OR throes)):ti,ab	3014
#16.	((dying OR death) NEAR/2 (patient* OR person* OR people)):ti,ab	49633
#17.	((body NEAR/2 'shut down'):ti,ab) OR ((body NEAR/2 'shutting down'):ti,ab) OR ((body NEAR/2 deteriorat*):ti,ab)	254
#18.	deathbed:ti,ab	148
#19.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	238305
#20.	'symptom assessment'/exp	10755
#21.	'diagnosis'/de OR 'prognosis'/de	2030638
#22.	diagnos*:ti,kw OR prognos*:ti,kw OR assess*:ti,kw OR criteria*:ti,kw OR predict*:ti,kw	2500053
#23.	sign:ti,ab OR signs:ti,ab OR symptom*:ti,ab OR recogni*:ti,ab OR identif*:ti,ab	7713890
#24.	agonal:ti,ab	981
#25.	'multiple organ failure'/exp	48218
#26.	(organ* NEAR/2 fail*):ti,ab	4279
#27.	(organ* NEAR/2 dysfunction*):ti,ab	25991
#28.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	10598484

#29.	#9 AND #19 AND #28	32771
#30.	#9 AND #19 AND #28 AND ((cochrane review)/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ((dutch)/lim OR [english]/lim OR [french]/lim) AND [embase]/lim AND [2014-2022]/py	5

### COCHRANE LIBRARY (VIA WILEY)

- #1 MeSH descriptor: [Death] this term only 241
- #2 (dying or die\* or death):ti,kw 96813
- #3 MeSH descriptor: [Terminally Ill] this term only 94
- #4 MeSH descriptor: [Terminal Care] this term only 382
- #5 MeSH descriptor: [Palliative Care] this term only 1789
- #6 (terminal or palliati\*) near/1 care:ti,kw 3405
- #7 terminally ill:ti,kw 241
- #8 terminal illness:ti,kw 230
- #9 palliati\* near/1 stage\*:ti,ab 42
- #10 ("end of life" near/2 (stage or stages)):ti,kw 0
- #11 {or #1-#10} 100185
- #12 end of life:ti,ab 38383
- #13 ((last or final) near/1 (hour\* or days\* or minute\* or stage\* or week\* or month\*)):ti,ab 4034
- #14 (dying or terminal) near/1 phase\*:ti,ab 310
- #15 (dying or terminal or end) near/1 stage\*:ti,ab 6653
- #16 dying near/2 (actively or begin\* or begun):ti,ab 4
- #17 (death near/2 (imminent\* or impending or "near" or throes)):ti,ab 99
- #18 ((dying or death) near/2 (patient\* or person\* or people)):ti,ab 3261
- #19 body near/2 (shut down or shutting down or deteriorat\*):ti,ab 65
- #20 deathbed:ti,ab 2
- #21 {or #12-#20} 50565
- #22 #11 and #21 4999
- #23 MeSH descriptor: [Symptom Assessment] this term only 307
- #24 MeSH descriptor: [Diagnosis] this term only 70
- #25 MeSH descriptor: [Prognosis] this term only 14695

#26 (diagnos\* or prognos\* or assess\* or criteria\* or predict\*):ti,kw 329124

#27 (sign or signs or symptom\* or recogni\* or identif\*):ti,ab 382567

#28 agonal:ti,ab 11

#29 MeSH descriptor: [Multiple Organ Failure] explode all trees 440

#30 (organ\* near/2 fail\*):ti,ab 3056

#31 (organ\* near/2 dysfunction\*):ti,ab 2075

#32 {or #23-#31} 616714

#33 #22 and #32 with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and Aug 2022 2375

## ***Literatuurbeschrijving***

### Algemene beschrijving van de literatuur

De literatuurzoektocht identificeerde twee relevante systematische reviews:

- Munshi et al. zochten naar studies die factoren en tools evalueerden ter voorspelling van de tijd tot overlijden in een kritische populatie waarbij levensonderhoudende behandeling gestopt werd.(Munshi 2015) Ze includeerden 15 studies, waarvan 13 studies met een volwassen populatie. Een meta-analyse werd niet uitgevoerd. Enkel studies die statistisch corrigeerden voor versturende factoren werden geïnccludeerd.
- Walbert et al. zochten naar studies die symptomen beschreven tijdens het levenseinde bij patiënten met primaire maligne hersentumoren.(Walbert 2014) Ze includeerden 7 retrospectieve studies, slechts 2 studies definieerden eindeleven als de laatste 3-7 dagen van het leven. Vergelijkingen werden niet gemaakt, een meta-analyse werd niet uitgevoerd.

### Kwaliteit van het bewijs

De review van Munshi et al. is van goede kwaliteit.(Munshi 2015) Er werd voldoende ruim gezocht naar studies, het reviewproces gebeurde door onafhankelijke onderzoekers. De review van Walbert et al. was van mindere kwaliteit, het reviewproces werd eerder beperkt beschreven, en er gebeurde geen formele kwaliteitsbeoordeling van de geïnccludeerde studies.(Walbert 2014)

### Ademhaling (reutelen, onregelmatige ademhaling, Cheyne-Stokes)

Munshi et al. rapporteerden één studie die een spontane ademhalingsfrequentie  $\leq 10$  als voorspellende factor voor overlijden binnen de 60 minuten identificeerde (Brieva 2013: gecorrigeerde odds ratio = 0.96; 95%BI 0.94-0.99,  $p < 0.01$ ). (Munshi 2015) Een tweede studie identificeerde een ademhalingsfrequentie  $< 8$  als voorspellende factor voor overlijden binnen de 60 minuten (De Vita 2008: gecorrigeerde odds ratio = 6.01; 95%BI 2.29-15.76,  $p < 0.001$ ). (Munshi 2015)

Walbert et al. rapporteerden reutelen bij 19% van de patiënten tijdens de laatste 3 dagen van het leven.(Walbert 2014)

### Verlaagd bewustzijn/sufheid



Munshi et al. rapporteerden twee studies die een Glasgow Coma Scale (GCS) score 3 als voorspellende factor voor overlijden binnen de 60 minuten identificeerden (Brieva 2013: gecorrigeerde odds ratio = 0.85; 95%BI 0.74-0.98, p=0.03; De Vita 2008: gecorrigeerde odds ratio = 2.83; 95%BI 1.79-4.46, p<0.001).(Munshi 2015) Twee andere studies identificeerden een afwezige corneareflex (Rabinstein 2012: odds ratio = 2.67; 95%BI 1.19-6.01, p=0.02; Yee 2010: odds ratio = 4.24; 95%BI 1.57-11.5, p=0.005) en een extensor of afwezige motorreflex als voorspellende factor voor overlijden binnen de 60 minuten.(Munshi 2015)

Walbert et al. rapporteerden slaperigheid bij 48-87% van de patiënten tijdens de laatste 3-7 dagen van het leven.(Walbert 2014)

### Onrust

Onrust-gerelateerde voorspellende factoren voor tijd tot overlijden werden niet gevonden door Munshi et al.(Munshi 2015)

Walbert et al. rapporteerden verwardheid bij 29% en delirium bij 10% van de patiënten tijdens de laatste 3-7 dagen van het leven.(Walbert 2014)

### Angst

Angst-gerelateerde voorspellende factoren voor tijd tot overlijden werden niet gevonden.

### Verminderde inname van voeding

Voedings-gerelateerde voorspellende factoren voor tijd tot overlijden werden niet gevonden.

Walbert et al. rapporteerden dysfagie bij 71% en nausea/braken bij 6-20% van de patiënten tijdens de laatste 3-7 dagen van het leven.(Walbert 2014)

### Verminderde inname van vocht

Munshi et al. rapporteerden geen voorspellende factoren gerelateerd aan een verminderde inname van vocht voor tijd tot overlijden.(Munshi 2015) Ze vonden wel één studie die behandeling met intraveneus vocht als voorspellende factor voor tijd tot overlijden identificeerde (Cooke 2010: hazard ratio = 1.16; 95%BI 1.01-1.32).

### Verminderde urineproductie

Voorspellende factoren gerelateerd aan verminderde urineproductie voor tijd tot overlijden werden niet gevonden.

### Snelle pols

Voorspellende factoren gerelateerd aan snelle pols voor tijd tot overlijden werden niet gevonden.

### Lage bloeddruk

Munshi et al. rapporteerden één studie die een systolische bloeddruk < 105 mmHg als voorspellende factor voor overlijden binnen de 60 minuten identificeerde (Brieva 2013: gecorrigeerde odds ratio = 0.99; 95%BI 0.98-1.00, p=0.01).(Munshi 2015) Een tweede studie identificeerde een lage diastolische bloeddruk als

voorspellende factor voor overlijden binnen de 60 minuten (De Vita 2008: gecorrigeerde odds ratio = 0.80; 95%BI 0.69-0.93,  $p < 0.01$ ). (Munshi 2015)

### **Conclusies**

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat een ademhalingsfrequentie  $< 8-10$  een voorspellende factor is voor overlijden binnen de 60 minuten in een kritische populatie waarbij levensonderhoudende behandeling gestopt werd (Munshi 2015).

Er is bewijs van matige tot hoge kwaliteit dat een GCS score van 3 een voorspellende factor is voor overlijden binnen de 60 minuten in een kritische populatie waarbij levensonderhoudende behandeling gestopt werd (Munshi 2015).

Er is bewijs van matige tot hoge kwaliteit dat een afwezige corneareflex een voorspellende factor is voor overlijden binnen de 60 minuten in een kritische populatie waarbij levensonderhoudende behandeling gestopt werd (Munshi 2015).

Er is bewijs van lage tot hoge kwaliteit dat een extensor of afwezige motorreflex een voorspellende factor is voor overlijden binnen de 60 minuten in een kritische populatie waarbij levensonderhoudende behandeling gestopt werd (Munshi 2015).

Er is bewijs van matige kwaliteit dat behandeling met intraveneus vocht een voorspellende factor is voor tijd tot overlijden in een kritische populatie waarbij levensonderhoudende behandeling gestopt werd (Munshi 2015).

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat een systolische bloeddruk  $< 105$  mmHg een voorspellende factor is voor overlijden binnen de 60 minuten in een kritische populatie waarbij levensonderhoudende behandeling gestopt werd (Munshi 2015).

Er is bewijs van matige kwaliteit dat een lage diastolische bloeddruk een voorspellende factor is voor overlijden binnen de 60 minuten in een kritische populatie waarbij levensonderhoudende behandeling gestopt werd (Munshi 2015).

### **Referenties**

Munshi, L., et al., Predicting time to death after withdrawal of life-sustaining therapy. *Intensive Care Medicine*, 2015. 41(6): p. 1014-28.

Walbert, T. and M. Khan, End-of-life symptoms and care in patients with primary malignant brain tumors: a systematic literature review. *Journal of Neuro-Oncology*, 2014. 117(2): p. 217-24.

### Uitgangsvraag 3: Is medicamenteuze behandeling van reutelen effectief?

- P Volwassen patiënten (≥18 jaar) in de stervensfase bij wie sprake is van reutelen
- I Inzet van medicatie behandeling van reutelen
- C Niet-medicamenteuze interventies, placebo, geen of andere medicatie voor behandeling van reutelen
- O Kritisch: mate van reutelen (gemeten met behulp van gevalideerde beoordelingsschalen/meetinstrumenten)

#### Search strategy

Search date: July 10, 2022.

Databases: OVID Medline, Embase, Cochrane Library (see appendix for search strings).

Search limits:

- Publication date: no limit;
- English, Dutch;
- Study design: meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials.

#### Search results

Table 5. Overall search results.

Database	Number of hits
OVID Medline	1.879
OVID PreMedline	24
EMBASE.com	134
Cochrane Database of Systematic Reviews	22
CENTRAL	451
<b>Total hits</b>	<b>2.510</b>
N excluded (language, duplicates)	448
<b>Total unique eligible hits</b>	<b>2.062</b>

#### A. EXCLUDED STUDIES

2062 unique hits were screened on title and abstract (Table 5). Of these, 2021 were excluded. The most important reasons for exclusion were:

1. Wrong population: not about dying patients with death rattle
2. Other intervention: interventions other than pharmaceutical interventions
3. Wrong design: no RCT or SR

Of the remaining 41 papers, the full-text was retrieved. Based on the full-text, 32 studies were excluded. Table 6 provides an overview of these excluded studies.

## B. INCLUDED STUDIES

- Clark, K., et al., A pilot phase II randomized, cross-over, double-blinded, controlled efficacy study of octreotide versus hyoscine hydrobromide for control of noisy breathing at the end-of-life. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 2008. 22(2): p. 131-8.
- Heisler, M., et al., Randomized double-blind trial of sublingual atropine vs. placebo for the management of death rattle. *Journal of Pain & Symptom Management*, 2013. 45(1): p. 14-22.
- Jansen, K., et al., Safety and Effectiveness of Palliative Drug Treatment in the Last Days of Life-A Systematic Literature Review. *Journal of Pain & Symptom Management*, 2018. 55(2): p. 508-521.e3.
- Kolb, H., A. Snowden, and E. Stevens, Systematic review and narrative summary: Treatments for and risk factors associated with respiratory tract secretions (death rattle) in the dying adult. *Journal of Advanced Nursing*, 2018. 74(7): p. 1446-1462.
- Likar, R., et al. A clinical study examining the efficacy of scopolamin-hydrobromide in patients with death rattle (a randomised double-blind, placebo-controlled study). *Z palliativmed*, 2002. 3, 15-19.
- Likar, R., et al. Comparing the efficacy of glycopyrroniumbromide and scopolamin-hydrobromide in patients with death rattle. A prospective randomised study. *The middle european journal of medicine*, 2008. 120, 679-683.
- Lokker, M.E., et al., Prevalence, impact, and treatment of death rattle: a systematic review. *Journal of Pain & Symptom Management*, 2014. 47(1): p. 105-22.
- Wee, B. and R. Hillier, Interventions for noisy breathing in patients near to death. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008(1): p. CD005177.
- Wildiers, H., et al., Atropine, Hyoscine Butylbromide, or Scopolamine Are Equally Effective for the Treatment of Death Rattle in Terminal Care. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2009. 38(1): p. 124-133.

**Table 6. Key question 3: overview of excluded studies based on full-text evaluation.**

Reference	Reason for exclusion
Actrn A randomised, placebo-controlled trial of glycopyrrolate for the treatment of noisy respiratory secretions at the end of life-A pilot study. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000484943">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000484943</a> , 2011.	Studie protocol
Albert, R.H., End-of-Life Care: Managing Common Symptoms. <i>American Family Physician</i> , 2017. 95(6): p. 356-361.	Narrative review
Anonymous, Scopolamine: new preparations. Reference treatment for death rattle. <i>Prescrire International</i> , 2001. 10(54): p. 99-101.	Narrative review
Bennett, M., et al., Using anti-muscarinic drugs in the management of death rattle: evidence-based guidelines for palliative care. <i>Palliative Medicine</i> , 2002. 16(5): p. 369-74.	Geen kwaliteitsbeoordeling van geïncludeerde studies
Campbell, M.L., Caring for dying patients in the intensive care unit: managing pain, dyspnea, anxiety, delirium, and death rattle. <i>AACN Advanced Critical Care</i> , 2015. 26(2): p. 110-20; quiz 121-2.	Narrative review
Clark, K. and M. Butler, Noisy respiratory secretions at the end of life. <i>Current Opinion in Supportive &amp; Palliative Care</i> , 2009. 3(2): p. 120-4.	Narrative review
Daud, M.L., Drug management of terminal symptoms in advanced cancer patients. <i>Current Opinion in Supportive &amp; Palliative Care</i> , 2007. 1(3): p. 202-6.	Narrative review
Douglas, C., et al., Symptom management for the adult patient dying with advanced chronic kidney disease: a review of the literature and development of evidence-based guidelines by a United Kingdom Expert Consensus Group. <i>Palliative Medicine</i> , 2009. 23(2): p. 103-10.	Review van slechte kwaliteit
Euctr, E. Trial to investigate the effect of butylscopolamine as a control of to death rattle in agony. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000779-26-ES">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000779-26-ES</a> , 2014.	Studie protocol

Euctr, G. "Evaluation of the efficacy of 'TRANS-DERMAL NITRATE' in reducing the severity of 'death-rattle' (i.e 'terminal lung secretions' ) in patients dying from end stage malignancy" - n/a. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004369-16-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004369-16-GB</a> , 2007.	Studie protocol
Euctr, N. Death rattle. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002287-14-NL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002287-14-NL</a> , 2016.	Studie protocol
Hasselaar, G.J. and J.M. Kuip, [Death rattle or a silent death? Study gives rise to further reflections on a good death]. <i>Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde</i> , 2022. 166(03): p. 22.	Commentaar
Isrctn A randomised study to compare the effectiveness of hyoscine hydrobromide (Hyoscine) and glycopyrronium (Robinul) in the management of noisy breathing/retained secretions in cancer patients. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN87058979">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN87058979</a> , 2003.	Studie protocol
Isrctn Caring for the dying at home: can lay carers safely give extra, as-needed, symptom control to their loved ones using injections under the skin? <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11211024">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11211024</a> , 2016.	Studie protocol
Lawrey, H., Hyoscine vs glycopyrronium for drying respiratory secretions in dying patients. <i>British Journal of Community Nursing</i> , 2005. 10(9): p. 421-4, 426.	Oudere review, geüpdated door recentere en betere reviews
MacAdam, D.B., Drug management of common symptoms in the dying patient. <i>Australian Family Physician</i> , 1983. 12(4): p. 230-2.	Narrative review
Mechineni, A., Prophylactic scopolamine butylbromide reduced death rattle in patients in the dying phase. <i>Annals of Internal Medicine</i> , 2022. 175(3): p. JC31.	Commentaar
Mercadante, S., Death rattle: critical review and research agenda. <i>Supportive Care in Cancer</i> , 2014. 22(2): p. 571-5.	Geen kwaliteitsbeoordeling van geïncludeerde studies
Mercadante, S., et al. Controlled sedation for refractory symptoms in dying patients. <i>Journal of pain and symptom management</i> , 2009. 37, 771-779 DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2008.04.020.	Cohort studie
Mercadante, S., et al., Hyoscine Butylbromide for the Management of Death Rattle: Sooner Rather Than Later. <i>Journal of Pain &amp; Symptom Management</i> , 2018. 56(6): p. 902-907.	Preventiestudie
Nct "Death Rattle" - A Double Blind, Randomly Controlled, Crossover Trial. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00320892">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00320892</a> , 2006.	Studie protocol
Ntr Death rattle in the dying phase: is prophylactic treatment effective? <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR6438">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR6438</a> , 2017.	Studie protocol
Poolman, M., et al., CARer-Administration of as-needed subcutaneous medication for breakthrough symptoms in homebased dying patients (CARIAD): study protocol for a UK-based open randomised pilot trial. <i>Trials [Electronic Resource]</i> , 2019. 20(1): p. 105.	Studie protocol
Star, A. and J.W. Boland, Updates in palliative care - recent advancements in the pharmacological management of symptoms. <i>Clinical Medicine</i> , 2018. 18(1): p. 11-16.	Narrative review
Twomey, S. and M. Dowling, Management of death rattle at end of life. <i>British Journal of Nursing</i> , 2013. 22(2): p. 81-5.	Narrative review
van Esch, H.J., et al., Effect of Prophylactic Subcutaneous Scopolamine Butylbromide on Death Rattle in Patients at the End of Life: The SILENCE Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> , 2021. 326(13): p. 1268-1276.	Preventie
van Esch, H.J., et al., Reflections on Including Patients in a Randomized Placebo-Controlled Multicentre Trial in the Dying Phase - the SILENCE Study. <i>Journal of Pain &amp; Symptom Management</i> , 2022. 63(5): p. e545-e552.	Preventie

van Esch, H.J., et al., Scopolaminebutyl given prophylactically for death rattle: study protocol of a randomized double-blind placebo-controlled trial in a frail patient population (the SILENCE study). BMC Palliative Care, 2018. 17(1): p. 105.	Studie protocol
Van, E.H., et al. Reflections on recruitment and participation in a randomized placebo-controlled multicentre trial with dying patients-the silence study. Palliative medicine, 2021. 35, 111- DOI: 10.1177/02692163211035909.	Abstract
Van, E.H., et al. The silence (scopolamine butylbromide given prophylactically for death rattle) study: a double-blind randomized, placebo-controlled multicenter trial. Palliative medicine, 2021. 35, 25- DOI: 10.1177/02692163211035909.	Abstract
Van, E.H., et al. To participate in a randomised double-blind, placebo-controlled study at the end of life: experiences of relatives. Palliative medicine, 2021. 35, 85-86 DOI: 10.1177/02692163211035909.	Abstract
Watts, T., et al., Death rattle: reassuring harbinger of imminent death or a perfect example of inadequacies in evidence-based practice. Current Opinion in Supportive & Palliative Care, 2019. 13(4): p. 380-383.	Narrative review

#### Uitgangsvraag 4: Is medicamenteuze behandeling van reutelen effectief om reutelen te voorkomen?

- P Volwassen patiënten (≥18 jaar) in de stervensfase bij wie geen sprake is van reutelen
- I Inzet van medicatie ter preventie van reutelen
- C Niet-medicamenteuze interventies, placebo, geen of andere medicatie ter preventie van reutelen
- O Kritisch: Mate van reutelen: gemeten met behulp van gevalideerde beoordelingsschalen/meetinstrumenten

#### Search strategy

Search date: July 10, 2022.

Databases: OVID Medline, Embase, Cochrane Library (see appendix for search strings).

Search limits:

- Publication date: no limit;
- English, Dutch;
- Study design: meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials.

#### Search results

Table 7. Overall search results.

Database	Number of hits
OVID Medline	1.879
OVID PreMedline	24
EMBASE.com	134
Cochrane Database of Systematic Reviews	22

CENTRAL	451
<b>Total hits</b>	<b>2.510</b>
N excluded (language, duplicates)	448
<b>Total unique eligible hits</b>	<b>2.062</b>

### C. EXCLUDED STUDIES

2062 unique hits were screened on title and abstract (Table 7). Of these, 2021 were excluded. The most important reasons for exclusion were:

1. Wrong population: not about dying patients with death rattle
2. Other intervention: interventions other than pharmaceutical interventions
3. Wrong design: no RCT or SR

Of the remaining 41 papers, the full-text was retrieved. Based on the full-text, 38 studies were excluded. Table 8 provides an overview of these excluded studies.

### D. INCLUDED STUDIES

- Mercadante, S., et al., Hyoscine Butylbromide for the Management of Death Rattle: Sooner Rather Than Later. *Journal of Pain & Symptom Management*, 2018. 56(6): p. 902-907.
- van Esch, H.J., et al., Reflections on Including Patients in a Randomized Placebo-Controlled Multicentre Trial in the Dying Phase - the SILENCE Study. *Journal of Pain & Symptom Management*, 2022. 63(5): p. e545-e552.
- van Esch, H.J., et al., Effect of Prophylactic Subcutaneous Scopolamine Butylbromide on Death Rattle in Patients at the End of Life: The SILENCE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2021. 326(13): p. 1268-1276.

**Table 8. Key question 4: overview of excluded studies based on full-text evaluation.**

Reference	Reason for exclusion
Actrn A randomised, placebo-controlled trial of glycopyrrolate for the treatment of noisy respiratory secretions at the end of life-A pilot study. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000484943">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000484943</a> , 2011.	Studie protocol
Albert, R.H., End-of-Life Care: Managing Common Symptoms. <i>American Family Physician</i> , 2017. 95(6): p. 356-361.	Narrative review
Anonymous, Scopolamine: new preparations. Reference treatment for death rattle. <i>Prescrire International</i> , 2001. 10(54): p. 99-101.	Narrative review
Bennett, M., et al., Using anti-muscarinic drugs in the management of death rattle: evidence-based guidelines for palliative care. <i>Palliative Medicine</i> , 2002. 16(5): p. 369-74.	Geen kwaliteitsbeoordeling van geïncludeerde studies
Campbell, M.L., Caring for dying patients in the intensive care unit: managing pain, dyspnea, anxiety, delirium, and death rattle. <i>AACN Advanced Critical Care</i> , 2015. 26(2): p. 110-20; quiz 121-2.	Narrative review
Clark, K. and M. Butler, Noisy respiratory secretions at the end of life. <i>Current Opinion in Supportive &amp; Palliative Care</i> , 2009. 3(2): p. 120-4.	Narrative review

Clark, K., et al., A pilot phase II randomized, cross-over, double-blinded, controlled efficacy study of octreotide versus hyoscine hydrobromide for control of noisy breathing at the end-of-life. <i>Journal of Pain &amp; Palliative Care Pharmacotherapy</i> , 2008. 22(2): p. 131-8.	Behandeling
Daud, M.L., Drug management of terminal symptoms in advanced cancer patients. <i>Current Opinion in Supportive &amp; Palliative Care</i> , 2007. 1(3): p. 202-6.	Narrative review
Douglas, C., et al., Symptom management for the adult patient dying with advanced chronic kidney disease: a review of the literature and development of evidence-based guidelines by a United Kingdom Expert Consensus Group. <i>Palliative Medicine</i> , 2009. 23(2): p. 103-10.	Behandeling
Euctr, E. Trial to investigate the effect of butylscopolamine as a control of to death rattle in agony. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000779-26-ES">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000779-26-ES</a> , 2014.	Studie protocol
Euctr, G. "Evaluation of the efficacy of 'TRANS-DERMAL NITRATE' in reducing the severity of 'death-rattle' (i.e 'terminal lung secretions' ) in patients dying from end stage malignancy" - n/a. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004369-16-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004369-16-GB</a> , 2007.	Studie protocol
Euctr, N. Death rattle. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002287-14-NL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002287-14-NL</a> , 2016.	Studie protocol
Hasselaar, G.J. and J.M. Kuip, [Death rattle or a silent death? Study gives rise to further reflections on a good death]. <i>Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde</i> , 2022. 166(03): p. 22.	Commentaar
Heisler, M., et al., Randomized double-blind trial of sublingual atropine vs. placebo for the management of death rattle. <i>Journal of Pain &amp; Symptom Management</i> , 2013. 45(1): p. 14-22.	Behandeling
Isrctn A randomised study to compare the effectiveness of hyoscine hydrobromide (Hyoscine) and glycopyrronium (Robinul) in the management of noisy breathing/retained secretions in cancer patients. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN87058979">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN87058979</a> , 2003.	Studie protocol
Isrctn Caring for the dying at home: can lay carers safely give extra, as-needed, symptom control to their loved ones using injections under the skin? <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11211024">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11211024</a> , 2016.	Studie protocol
Jansen, K., et al., Safety and Effectiveness of Palliative Drug Treatment in the Last Days of Life-A Systematic Literature Review. <i>Journal of Pain &amp; Symptom Management</i> , 2018. 55(2): p. 508-521.e3.	Bespreekt geen studies ter preventie van reutelen
Kolb, H., A. Snowden, and E. Stevens, Systematic review and narrative summary: Treatments for and risk factors associated with respiratory tract secretions (death rattle) in the dying adult. <i>Journal of Advanced Nursing</i> , 2018. 74(7): p. 1446-1462.	Bespreekt geen studies ter preventie van reutelen
Lawrey, H., Hyoscine vs glycopyrronium for drying respiratory secretions in dying patients. <i>British Journal of Community Nursing</i> , 2005. 10(9): p. 421-4, 426.	Behandeling
Likar, R., et al. A clinical study examining the efficacy of scopolamin-hydrobromide in patients with death rattle (a randomised double-blind, placebo-controlled study). <i>Z palliativmed</i> , 2002. 3, 15-19.	Behandeling
Likar, R., et al. Comparing the efficacy of glycopyrroniumbromide and scopolamin-hydrobromide in patients with death rattle. A prospective randomised study. <i>The middle european journal of medicine</i> , 2008. 120, 679-683.	Behandeling
Lokker, M.E., et al., Prevalence, impact, and treatment of death rattle: a systematic review. <i>Journal of Pain &amp; Symptom Management</i> , 2014. 47(1): p. 105-22.	Bespreekt geen studies ter preventie van reutelen
MacAdam, D.B., Drug management of common symptoms in the dying patient. <i>Australian Family Physician</i> , 1983. 12(4): p. 230-2.	Narrative review



Mechineni, A., Prophylactic scopolamine butylbromide reduced death rattle in patients in the dying phase. <i>Annals of Internal Medicine</i> , 2022. 175(3): p. JC31.	Commentaar
Mercadante, S., Death rattle: critical review and research agenda. <i>Supportive Care in Cancer</i> , 2014. 22(2): p. 571-5.	Geen kwaliteitsbeoordeling van geïnccludeerde studies
Mercadante, S., et al. Controlled sedation for refractory symptoms in dying patients. <i>Journal of pain and symptom management</i> , 2009. 37, 771-779 DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2008.04.020.	Cohort studie
Nct "Death Rattle" - A Double Blind, Randomly Controlled, Crossover Trial. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00320892">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00320892</a> , 2006.	Studie protocol
Ntr Death rattle in the dying phase: is prophylactic treatment effective? <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR6438">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR6438</a> , 2017.	Studie protocol
Poolman, M., et al., CARer-Administration of as-needed subcutaneous medication for breakthrough symptoms in homebased dying patients (CARiAD): study protocol for a UK-based open randomised pilot trial. <i>Trials [Electronic Resource]</i> , 2019. 20(1): p. 105.	Studie protocol
Star, A. and J.W. Boland, Updates in palliative care - recent advancements in the pharmacological management of symptoms. <i>Clinical Medicine</i> , 2018. 18(1): p. 11-16.	Narrative review
Twomey, S. and M. Dowling, Management of death rattle at end of life. <i>British Journal of Nursing</i> , 2013. 22(2): p. 81-5.	Narrative review
van Esch, H.J., et al., Scopolaminebutyl given prophylactically for death rattle: study protocol of a randomized double-blind placebo-controlled trial in a frail patient population (the SILENCE study). <i>BMC Palliative Care</i> , 2018. 17(1): p. 105.	Studie protocol
Van, E.H., et al. Reflections on recruitment and participation in a randomized placebo-controlled multicentre trial with dying patients-the silence study. <i>Palliative medicine</i> , 2021. 35, 111- DOI: 10.1177/02692163211035909.	Abstract
Van, E.H., et al. The silence (scopolamine butylbromide given prophylactically for death rattle) study: a double-blind randomized, placebo-controlled multicenter trial. <i>Palliative medicine</i> , 2021. 35, 25- DOI: 10.1177/02692163211035909.	Abstract
Van, E.H., et al. To participate in a randomised double-blind, placebo-controlled study at the end of life: experiences of relatives. <i>Palliative medicine</i> , 2021. 35, 85-86 DOI: 10.1177/02692163211035909.	Abstract
Watts, T., et al., Death rattle: reassuring harbinger of imminent death or a perfect example of inadequacies in evidence-based practice. <i>Current Opinion in Supportive &amp; Palliative Care</i> , 2019. 13(4): p. 380-383.	Narrative review
Wee, B. and R. Hillier, Interventions for noisy breathing in patients near to death. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2008(1): p. CD005177.	Besprekt geen studies ter preventie van reutelen
Wildiers, H., et al., Atropine, Hyoscine Butylbromide, or Scopolamine Are Equally Effective for the Treatment of Death Rattle in Terminal Care. <i>Journal of Pain and Symptom Management</i> , 2009. 38(1): p. 124-133.	Behandeling

## Search strings (Question 3 & 4)

### MEDLINE (OVID)

- 1 terminal care/ (30989)
- 2 exp terminally ill/ (6770)

- 3 palliative care/ (60744)
- 4 hospice care/ (7578)
- 5 (terminal\* adj2 care).tw. (2177)
- 6 (terminal\* adj2 ill\*).tw. (7130)
- 7 palliat\*.tw. (74737)
- 8 hospice\*.tw. (12706)
- 9 ((end adj stage adj ill\*) or (end adj stage adj care) or (end adj stage adj life) or (end adj life)).tw. (157)
- 10 (close adj2 death).tw. (341)
- 11 (dying or death or (end adj2 life)).tw. (751758)
- 12 or/1-11 (846347)
- 13 respiratory sounds/ (9769)
- 14 Bronchi/ (42232)
- 15 Lung/ (242910)
- 16 (non-expectorated adj2 secretion\*).tw. (1)
- 17 (respiratory adj sound\*).tw. (419)
- 18 (respiration adj sound\*).tw. (12)
- 19 (respiration adj2 secretion\*).tw. (28)
- 20 (respiratory adj2 secretion\*).tw. (1631)
- 21 (bronchial adj2 secretion\*).tw. (1480)
- 22 (retained adj2 secretion\*).tw. (176)
- 23 (noisy adj2 respirat\*).tw. (31)
- 24 (noisy adj2 breath\*).tw. (193)
- 25 (death adj rattle\*).tw. (113)
- 26 (terminal adj2 breath\*).tw. (18)
- 27 ((rattling adj2 breath\*) or gasping breath\*).tw. (22)
- 28 (pulmonary adj secretion).tw. (38)
- 29 ((airway adj secretion) or airway receptor\*).tw. (320)
- 30 (glycopyrronium or hyoscine).tw. (1412)
- 31 (anticholinergic\* adj drug\*).tw. (2441)
- 32 (antimuscarinic\* adj drug\*).tw. (519)
- 33 (anti-cholinergic\* adj drug\*).tw. (101)

- 34 (anti-muscarinic\* adj drug\*).tw. (55)
- 35 narcolep\*.tw. (4718)
- 36 (sleep adj apnoea).tw. (6146)
- 37 (sleep adj apnea).tw. (31296)
- 38 sleep apnea, obstructive/ (24523)
- 39 narcolepsy/ (3948)
- 40 or/13-39 (339045)
- 41 12 and 40 (11416)
- 42 randomized controlled trial.pt. (572179)
- 43 controlled clinical trial.pt. (94917)
- 44 randomized.ab. (500571)
- 45 placebo.ab. (211231)
- 46 clinical trials as topic.sh. (200161)
- 47 randomly.ab. (330440)
- 48 trial.ti. (235206)
- 49 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 (1323397)
- 50 exp animals/ not humans.sh. (5025440)
- 51 49 not 50 (1206459)
- 52 meta-analysis.mp.pt. or review.pt. or search:.tw. (3107387)
- 53 51 or 52 (4105302)
- 54 41 and 53 (1879)

#### PREMEDLINE (OVID)

- 1 terminal care/ (31)
- 2 exp terminally ill/ (1)
- 3 palliative care/ (76)
- 4 hospice care/ (18)
- 5 (terminal\* adj2 care).tw. (27)
- 6 (terminal\* adj2 ill\*).tw. (114)
- 7 palliat\*.tw. (1824)

8 hospice\*.tw. (345)

9 ((end adj stage adj ill\*) or (end adj stage adj care) or (end adj stage adj life) or (end adj life)).tw. (3)

10 (close adj2 death).tw. (11)

11 (dying or death or (end adj2 life)).tw. (13328)

12 or/1-11 (14736)

13 respiratory sounds/ (9)

14 Bronchi/ (9)

15 Lung/ (249)

16 (non-expectorated adj2 secretion\*).tw. (0)

17 (respiratory adj sound\*).tw. (12)

18 (respiration adj sound\*).tw. (0)

19 (respiration adj2 secretion\*).tw. (0)

20 (respiratory adj2 secretion\*).tw. (21)

21 (bronchial adj2 secretion\*).tw. (4)

22 (retained adj2 secretion\*).tw. (1)

23 (noisy adj2 respirat\*).tw. (0)

24 (noisy adj2 breath\*).tw. (5)

25 (death adj rattle\*).tw. (2)

26 (terminal adj2 breath\*).tw. (0)

27 ((rattling adj2 breath\*) or gasping breath\*).tw. (0)

28 (pulmonary adj secretion).tw. (0)

29 ((airway adj secretion) or airway receptor\*).tw. (1)

30 (glycopyrronium or hyoscine).tw. (20)

31 (anticholinergic\* adj drug\*).tw. (32)

32 (antimuscarinic\* adj drug\*).tw. (1)

33 (anti-cholinergic\* adj drug\*).tw. (0)

34 (anti-muscarinic\* adj drug\*).tw. (0)

35 narcolep\*.tw. (88)

36 (sleep adj apnoea).tw. (124)

37 (sleep adj apnea).tw. (711)

38 sleep apnea, obstructive/ (50)

- 39 narcolepsy/ (3)
- 40 or/13-39 (1271)
- 41 12 and 40 (62)
- 42 randomized controlled trial.pt. (720)
- 43 controlled clinical trial.pt. (11)
- 44 randomized.ab. (10624)
- 45 placebo.ab. (2865)
- 46 clinical trials as topic.sh. (35)
- 47 randomly.ab. (5220)
- 48 trial.ti. (5250)
- 49 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 (17885)
- 50 exp animals/ not humans.sh. (2869)
- 51 49 not 50 (17767)
- 52 meta-analysis.mp.pt. or review.pt. or search:.tw. (60710)
- 53 51 or 52 (74566)
- 54 41 and 53 (24)

**EMBASE (VIA EMBASE.COM)**

#1.	'terminal care'/de	40205
#2.	'terminally ill patient'/exp	9204
#3.	'palliative therapy'/de	103613
#4.	(terminal* NEAR/2 care):ti,ab	2954
#5.	(terminal* NEAR/2 ill*):ti,ab	10047
#6.	palliat*:ti,ab	135802
#7.	hospice*:ti,ab	23231
#8.	'hospice care'/de	12104
#9.	((end NEAR/1 stage NEAR/1 ill*):ti,ab) OR ((end NEAR/1 stage NEAR/1 care):ti,ab) OR ((end NEAR/1 stage NEAR/1 life):ti,ab) OR ((end NEAR/1 life):ti,ab)	392
#10.	(close NEAR/2 death):ti,ab	529
#11.	dying:ti,ab OR death:ti,ab OR ((end NEAR/2 life):ti,ab)	1211533

#12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	1370498
#13.	'abnormal respiratory sound'/de	10234
#14.	'bronchus'/de	30067
#15.	'lung'/de	21494
#16.	('non expectorated' NEAR/2 secretion*):ti,ab	1
#17.	(respiratory NEAR/1 sound*):ti,ab	744
#18.	(respiration NEAR/1 sound*):ti,ab	34
#19.	(respiration NEAR/2 secretion*):ti,ab	41
#20.	(respiratory NEAR/2 secretion*):ti,ab	2543
#21.	(bronchial NEAR/2 secretion*):ti,ab	2187
#22.	(retained NEAR/2 secretion*):ti,ab	302
#23.	(noisy NEAR/2 respirat*):ti,ab	51
#24.	(noisy NEAR/2 breath*):ti,ab	393
#25.	(death NEAR/1 rattle*):ti,ab	154
#26.	(terminal NEAR/2 breath*):ti,ab	22
#27.	((rattling NEAR/2 breath*):ti,ab) OR ((gasping NEAR/1 breath*):ti,ab)	54
#28.	(pulmonary NEAR/1 secretion):ti,ab	61
#29.	((airway NEAR/1 secretion):ti,ab) OR ((airway NEAR/1 receptor*):ti,ab)	511
#30.	glycopyrronium:ti,ab OR hyoscine:ti,ab	2491
#31.	(anticholinergic* NEAR/1 drug*):ti,ab	3724
#32.	(antimuscarinic* NEAR/1 drug*):ti,ab	819
#33.	('anti cholinergic*' NEAR/1 drug*):ti,ab	188
#34.	('anti muscarinic*' NEAR/1 drug*):ti,ab	101
#35.	narcolep*:ti,ab	8344
#36.	(sleep NEAR/1 apnoea):ti,ab	11642
#37.	(sleep NEAR/1 apnea):ti,ab	59538
#38.	sleep disordered breathing'/de OR 'narcolepsy'/de	97752
#39.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	366385

#40.	#12 AND #39 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [letter]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim OR [french]/lim) AND [embase]/lim	
------	--	--

#### COCHRANE LIBRARY (VIA WILEY)

#1	MeSH descriptor: [Terminal Care] explode all trees	513	
#2	MeSH descriptor: [Terminally Ill] explode all trees	94	
#3	MeSH descriptor: [Palliative Care] explode all trees	1789	
#4	MeSH descriptor: [Hospice Care] explode all trees	116	
#5	(terminal* NEAR/2 care):ti,ab	73	
#6	(terminal* NEAR/2 ill*):ti,ab	467	
#7	palliat*:ti,ab	7282	
#8	hospice*:ti,ab	826	
#9	((end NEAR stage adj ill*) or (end NEAR stage NEAR care) or (end NEAR stage NEAR life) or (end NEAR life)):ti,ab		3400
#10	(close NEAR/2 death):ti,ab	33	
#11	(dying or death or (end NEAR/2 life)):ti,ab	65801	
#12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	74193	
#13	MeSH descriptor: [Respiratory Sounds] explode all trees	667	
#14	MeSH descriptor: [Bronchi] explode all trees	943	
#15	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	4577	
#16	("non-expectorated" NEAR/2 secretion*):ti,ab	0	
#17	(respiratory NEAR sound*):ti,ab	61	
#18	(respiration NEAR sound*):ti,ab	8	
#19	(respiration NEAR/2 secretion*):ti,ab	0	
#20	(respiratory NEAR/2 secretion*):ti,ab	221	
#21	(bronchial NEAR/2 secretion*):ti,ab	180	
#22	(retained NEAR/2 secretion*):ti,ab	29	
#23	(noisy NEAR/2 respirat*):ti,ab	2	
#24	(noisy NEAR/2 breath*):ti,ab	35	
#25	(death NEAR rattle*):ti,ab	25	
#26	(terminal NEAR/2 breath*):ti,ab	1	

#27	((rattling NEAR/2 breath*) or (gaspig NEAR breath*)):ti,ab	9
#28	(pulmonary NEAR secretion):ti,ab	36
#29	((airway NEAR secretion) or (airway NEAR receptor*)):ti,ab	255
#30	(glycopyrronium or hyoscine):ti,ab	1277
#31	(anticholinergic* NEAR drug*):ti,ab	746
#32	(antimuscarinic* NEAR drug*):ti,ab	155
#33	("anti-cholinergic" adj drug*):ti,ab	0
#34	("anti-muscarinic" NEAR drug*):ti,ab	15
#35	narcolep*:ti,ab	583
#36	(sleep NEAR apnoea):ti,ab	7056
#37	(sleep NEAR apnea):ti,ab	7056
#38	MeSH descriptor: [Sleep Apnea, Obstructive] explode all trees	2270
#39	MeSH descriptor: [Narcolepsy] explode all trees	184
#40	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39	15691
#41	#12 and #40	473

***Literatuurbeschrijving (vraag 3 & 4)***  
Algemene beschrijving van de literatuur

De literatuurzoektocht identificeerde vijf gerandomiseerde studies:

- Clark et al. randomiseerden 10 patiënten met reutelen in de stervensfase naar Hyoscine hydrobromide (400 µg subcutaan; indien ontoereikend, aangevuld met Octreotide 200 µg subcutaan) (N=5) of Octreotide (200 µg subcutaan; indien ontoereikend, aangevuld met Hyoscine hydrobromide 400 µg subcutaan) (N=5). (Clark 2008) Het effect op reutelen werd gemeten met een categorische schaal (geen, mild, matig, ernstig, zeer ernstig).
- Heisler et al. randomiseerden 160 terminaal zieke patiënten met reutelen naar Atropine (2 druppels van 1% oplossing, i.e. 1 mg) (N=84) of placebo (N=76). (Heisler 2013) Het effect op reutelen werd gemeten met de Back-schaal.
- In een eerste studie randomiseerden Likar et al. 31 terminale kankerpatiënten met reutelen en een levensverwachting van maximaal drie dagen naar Hyoscine hydrobromide (0.5 mg intraveneus of subcutaan, 3x gedurende de eerste 8 uur) (N=15) of placebo (N=16). (Likar 2002) Na de eerste drie toedieningen werd aan iedereen Hyoscine hydrobromide toegediend (0.5 mg intraveneus of subcutaan, om de vier uur tot overlijden). Het effect op reutelen werd gemeten met een categorische schaal (1 = luide ademhaling; 2 = minimale reutel; 3 = matige reutel; 4 = ernstige reutel; 5 = zeer ernstige reutel).
- In een tweede studie randomiseerden Likar et al. 13 terminale kankerpatiënten met een verminderd bewustzijn, reutelen en een levensverwachting van maximaal drie dagen naar Hyoscine hydrobromide



(0.5 mg intraveneus, om de zes uur) (N=7) of Glycopyrronium bromide (0.4 mg intraveneus, om de zes uur). (Likar 2008) Het effect op reutelen werd gemeten met dezelfde categorische schaal.

- Wildiers et al. randomiseerden 333 terminale zieke patiënten met reutelen naar Atropine (bolus van 0.5 mg subcutaan, gevolgd door 3 mg per dag) (N=115), Hyoscine hydrobromide (bolus van 0.25 mg subcutaan, gevolgd door 1.5 mg per dag) (N=112) of Hyoscine butylbromide (bolus van 20 mg subcutaan, gevolgd door 60 mg per dag) (N=106). (Wildiers 2009) Het effect op reutelen werd gemeten met de Back-schaal.

Aanvullend werden ook vier systematische reviews gevonden, die echter geen bijkomende gerandomiseerde studies vonden (Jansen 2018, Kolb 2018, Lokker 2014, Wee 2008).

Tabel 9. Back-schaal voor de beoordeling van reutelen.

Graad	Omschrijving
0	Niet hoorbaar
1	Enkel hoorbaar vlak bij de patiënt
2	Duidelijk hoorbaar aan het voeteinde van het bed in een stille kamer
3	Duidelijk hoorbaar in de deuropening (op ongeveer 9,5 meter) in een stille kamer

#### Kwaliteit van het bewijs

Drie gerandomiseerde studies hebben een hoog risico op bias (Clark 2008, Heisler 2013, Wildiers 2009), twee studies een onduidelijk risico op bias. (Likar 2008, Likar 2002) In vier studies werd de randomisatiemethode en/of blinding van toewijzing (*allocation concealment*) niet of onvoldoende beschreven. (Heisler 2013, Wildiers 2009, Likar 2008, Likar 2002) Eén studie had een open-label design (Wildiers 2009), de andere vier studies waren dubbelblind. In drie studies was er geen of een onduidelijke *intention-to-treat* analyse. (Clark 2008, Heisler 2013, Wildiers 2009)

In twee systematische reviews werd het reviewproces door onafhankelijke onderzoekers uitgevoerd. (Jansen 2018, Wee 2008) In geen enkele review werd een meta-analyse uitgevoerd omwille van de heterogeniteit van de geïnccludeerde studies.

#### Effect op reutelen

##### **Hyoscine hydrobromide vs. Octreotide**

Clark et al. rapporteerden een verbetering van twee categorieën op de reutelschaal in slechts twee patiënten in beide behandelgroepen.(Clark 2008) Een statistische vergelijking werd niet gerapporteerd.

##### **Hyoscine hydrobromide vs. placebo**

Likar et al. rapporteerden een trend tot lagere reutelscores in de groep behandeld met Hyoscine hydrobromide, maar het verschil ten opzichte van placebo was niet statistisch significant.(Likar 2002) De resultaten werden enkel gerapporteerd in een figuur.

### **Hyoscine hydrobromide vs. Glycopyrronium bromide**

Likar et al. rapporteerden een significant lagere reutelscore in de groep behandeld met Glycopyrronium bromide ten opzichte van Hyoscine hydrobromide, zowel in de eerste twee uur ( $p=0.029$ ) als in de eerste twaalf uur ( $p=0.03$ ). (Likar 2008) Ook hier werden de resultaten enkel gerapporteerd in een figuur.

### **Atropine vs. placebo**

Heisler et al. vonden geen significant verschil in de proportie patiënten met een reductie van minstens één punt op de Back reutelschaal tussen atropine en placebo na twee uur (37.8% vs. 41.3%,  $p=0.73$ ) en na vier uur (39.7% vs. 51.7%,  $p=0.21$ ). (Heisler 2013)

### **Atropine vs. Hyoscine hydrobromide vs. Hyoscine butylbromide**

Wildiers et al. vonden geen significant verschil in de proportie patiënten met een reductie van de Back reutelscore tot 0 of 1 tussen Atropine, Hyoscine hydrobromide en Hyoscine butylbromide na 1 uur (42% vs. 42% vs. 37%,  $p=0.72$ ). (Wildiers 2009) Ook op latere meetmomenten (tot 48 uur) werden er geen significante verschillen gevonden (geen p-waarden gerapporteerd).

### **Conclusies**

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat er geen verschil in effect is tussen Hyoscine hydrobromide en Octreotide op reutelen bij patiënten in de stervensfase (Clark 2008).

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat er geen verschil in effect is tussen Hyoscine hydrobromide en placebo op reutelen bij patiënten in de stervensfase (Likar 2002).

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat Glycopyrronium bromide een significant sterker effect heeft dan Hyoscine hydrobromide op reutelen bij patiënten in de stervensfase (Likar 2008).

Er is bewijs van lage tot zeer lage kwaliteit dat er geen verschil in effect is tussen Atropine en placebo op reutelen bij patiënten in de stervensfase (Heisler 2013).

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat er geen verschil in effect is tussen Atropine, Hyoscine hydrobromide en Hyoscine butylbromide op reutelen bij patiënten in de stervensfase (Wildiers 2009).

### **Referenties**

Clark, K. and M. Butler, Noisy respiratory secretions at the end of life. *Current Opinion in Supportive & Palliative Care*, 2009. 3(2): p. 120-4.

Heisler, M., et al., Randomized double-blind trial of sublingual atropine vs. placebo for the management of death rattle. *Journal of Pain & Symptom Management*, 2013. 45(1): p. 14-22.

Jansen, K., et al., Safety and Effectiveness of Palliative Drug Treatment in the Last Days of Life-A Systematic Literature Review. *Journal of Pain & Symptom Management*, 2018. 55(2): p. 508-521.e3.

Kolb, H., A. Snowden, and E. Stevens, Systematic review and narrative summary: Treatments for and risk factors associated with respiratory tract secretions (death rattle) in the dying adult. *Journal of Advanced Nursing*, 2018. 74(7): p. 1446-1462.

Likar, R., et al. A clinical study examining the efficacy of scopolamin-hydrobromide in patients with death rattle (a randomised double-blind, placebo-controlled study). *Z palliativmed*, 2002. 3, 15 - 19.

Likar, R., et al. Comparing the efficacy of glycopyrroniumbromide and scopolamin-hydrobromide in patients with death rattle. A prospective randomised study. *The middle european journal of medicine*, 2008. 120, 679 - 683.

Lokker, M.E., et al., Prevalence, impact, and treatment of death rattle: a systematic review. *Journal of Pain & Symptom Management*, 2014. 47(1): p. 105-22.

Wee, B. and R. Hillier, Interventions for noisy breathing in patients near to death. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008(1): p. CD005177.

Wildiers, H., et al., Atropine, Hyoscine Butylbromide, or Scopolamine Are Equally Effective for the Treatment of Death Rattle in Terminal Care. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2009. 38(1): p. 124-133.

## Uitgangsvraag 5: Verbetert kunstmatige vochttoediening het algemeen comfort/de kwaliteit van leven van de patiënt in de stervensfase?

- P Volwassen patiënten ( $\geq 18$  jaar) in de stervensfase
- I Kunstmatige toediening van vocht
- C Geen interventie of placebo
- O Kritisch: comfort/kwaliteit van leven: gemeten met behulp van gevalideerde beoordelingsschalen/meetinstrumenten

### Search strategy

Search date: July 8, 2022.

Databases: OVID Medline, Embase, Cochrane Library (see appendix for search strings).

Search limits:

- Publication date: from 2014 onwards;
- English, Dutch;
- Study design: meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials.

### Search results

Table 9. Overall search results.

Database	Number of hits
OVID Medline	126
OVID PreMedline	5
EMBASE.com	133
Cochrane Database of Systematic Reviews	28
CENTRAL	407
<b>Total hits</b>	<b>699</b>
N excluded (language, duplicates)	108
<b>Total unique eligible hits</b>	<b>591</b>

#### A. EXCLUDED STUDIES

591 unique hits were screened on title and abstract (Table 9). Of these, 565 were excluded. The most important reasons for exclusion were:

1. Wrong population: not about dying patients
2. Other intervention: interventions other than hydration
3. Wrong design: no RCT or SR

Of the remaining 26 papers, the full-text was retrieved. Based on the full-text, 22 studies were excluded. Table 10 provides an overview of these excluded studies.

## B. INCLUDED STUDIES

- Davies, A.N., et al., A cluster randomised feasibility trial of clinically assisted hydration in cancer patients in the last days of life. *Palliative Medicine*, 2018. 32(4): p. 733-743.
- Forbat, L., et al., How and why are subcutaneous fluids administered in an advanced illness population: a systematic review. *Journal of Clinical Nursing*, 2017. 26(9-10): p. 1204-1216.
- Good, P., et al., Medically assisted hydration for adult palliative care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(4): p. CD006273.
- Kingdon, A., et al., What is the impact of clinically assisted hydration in the last days of life? A systematic literature review and narrative synthesis. *BMJ supportive & palliative care*, 2021. 11(1): p. 68-74.

**Table 10. Key question 5: overview of excluded studies based on full-text evaluation.**

Reference	Reason for exclusion
Albanesi, B., et al., Exploring Nurses' Involvement in Artificial Nutrition and Hydration at the End of Life: A Scoping Review. <i>Jpen: Journal of Parenteral &amp; Enteral Nutrition</i> , 2020. 44(7): p. 1220-1233.	Geen kwaliteitsbeoordeling van geïnccludeerde studies
Anderson, A.K., et al., Artificial nutrition and hydration for children and young people towards end of life: consensus guidelines across four specialist paediatric palliative care centres. <i>BMJ supportive &amp; palliative care</i> , 2021. 11(1): p. 92-100.	Methodologie onvoldoende duidelijk
Arcand, M., End-of-life issues in advanced dementia: Part 2: management of poor nutritional intake, dehydration, and pneumonia. <i>Canadian Family Physician</i> , 2015. 61(4): p. 337-41.	Narrative review
Barrado-Martin, Y., et al., Nutrition and hydration for people living with dementia near the end of life: A qualitative systematic review. <i>Journal of Advanced Nursing</i> , 2021. 77(2): p. 664-680.	Review over kwalitatieve evidence
Bear, A.J., E.A. Bukowy, and J.J. Patel, Artificial Hydration at the End of Life. <i>Nutrition in Clinical Practice</i> , 2017. 32(5): p. 628-632.	Narrative review
Broadhurst, D., et al., Subcutaneous hydration and medications infusions (effectiveness, safety, acceptability): A systematic review of systematic reviews. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> , 2020. 15(8): p. e0237572.	Review van reviews
Caccialanza, R., et al., Subcutaneous Infusion of Fluids for Hydration or Nutrition: A Review. <i>Jpen: Journal of Parenteral &amp; Enteral Nutrition</i> , 2018. 42(2): p. 296-307.	Geen kwaliteitsbeoordeling van geïnccludeerde studies
Davies, A., et al., Alternative forms of hydration in patients with cancer in the last days of life: study protocol for a randomised controlled trial. <i>Trials [Electronic Resource]</i> , 2015. 16: p. 464.	Studie protocol
de la Cruz, M., et al., Delirium, agitation, and symptom distress within the final seven days of life among cancer patients receiving hospice care. <i>Palliative &amp; Supportive Care</i> , 2015. 13(2): p. 211-6.	Secundaire analyse van RCT
Gent, M.J., et al., What influences attitudes towards clinically assisted hydration in the care of dying patients? A review of the literature. <i>BMJ supportive &amp; palliative care</i> , 2015. 5(3): p. 223-31.	Gaat niet over effectiviteit van hydrateren
Higashiguchi, T., et al., Guidelines for parenteral fluid management for terminal cancer patients. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> , 2016. 46(11): p. 986-992.	Methodologie onvoldoende duidelijk
Hui, D., R. Dev, and E. Bruera, The last days of life: symptom burden and impact on nutrition and hydration in cancer patients. <i>Current Opinion in Supportive &amp; Palliative Care</i> , 2015. 9(4): p. 346-54.	Narrative review
Ishiki, H., et al., Oral nutritional support can shorten the duration of parenteral hydration in end-of-life cancer patients: a randomized controlled trial. <i>Nutrition &amp; Cancer</i> , 2015. 67(1): p. 105-11.	Evalueert het effect op parenterale hydratatie

Isrctn A clinical trial of fluids given in an intravenous drip at the end of life. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN65858561">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN65858561</a> , 2021.	Studie protocol
Loofs, T.S. and K. Haubrick, End-of-Life Nutrition Considerations: Attitudes, Beliefs, and Outcomes. American Journal of Hospice & Palliative Medicine, 2021. 38(8): p. 1028-1041.	Geen kwaliteitsbeoordeling van geïnccludeerde studies
Marcolini, E.G., A.T. Putnam, and A. Aydin, History and Perspectives on Nutrition and Hydration at the End of Life. Yale Journal of Biology & Medicine, 2018. 91(2): p. 173-176.	Narrative review
Nakajima, N., N. Satake, and T. Nakaho, Indications and practice of artificial hydration for terminally ill cancer patients. Current Opinion in Supportive & Palliative Care, 2014. 8(4): p. 358-63.	Narrative review
Nct CRT Hydration in the Last Days of Life (Feasibility Study). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02344927">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02344927</a> , 2014.	Studie protocol
Shih, Y.A., et al., Decision Making of Artificial Nutrition and Hydration for Cancer Patients at Terminal Stage— A Systematic Review of the Views From Patients, Families, and Healthcare Professionals. Journal of Pain and Symptom Management, 2021. 62(5): p. 1065-1078.	Review over kwalitatieve evidence
Somers, E., C. Grey, and V. Satkoske, Withholding versus withdrawing treatment: artificial nutrition and hydration as a model. Current Opinion in Supportive & Palliative Care, 2016. 10(3): p. 208-13.	Narrative review
Suchner, U., C. Reudelsterz, and C. Gog, How to manage terminal dehydration. Anaesthesist, 2019. 68(Suppl 1): p. 63-75.	Narrative review
Tctr Satisfaction in Hypodermoclysis and Intravenous Hydration in Palliative Care Patients. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20140506002">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20140506002</a> , 2014.	Studie protocol

## Search strings

### MEDLINE (OVID)

- 1 exp palliative care/ (60668)
- 2 palliat\*.tw. (74613)
- 3 terminally ill/ or Terminal care/ or Palliative care/ (86881)
- 4 terminal care/ (30958)
- 5 (terminal\* adj6 care\*).tw. (4058)
- 6 ((terminal\* adj6 ill\*) or terminal-stage\* or dying or (close adj6 death)).tw. (44981)
- 7 (terminal\* adj6 disease\*).tw. (4110)
- 8 (end adj6 life).tw. (27955)
- 9 hospice\*.tw. (12685)
- 10 ("end-stage disease\*" or "end stage disease\*" or "end-stage illness or end stage").tw. (1257)
- 11 "advanced disease\*".tw. (19921)
- 12 ("incurable illness\*" or "incurable disease\*").tw. (2444)
- 13 ("advanced directive\*" or "living will\*" or "do-not-resuscitate order\*").tw. (2589)

- 14 or/1-13 (190867)
- 15 fluid therapy/ (21544)
- 16 dehydration/ (14262)
- 17 (hydrat\* or dehydrat\* or rehydrat\* or (fluid\* adj6 therap\*) or (fluid\* adj6 balance\*) or (fluid\* adj6 manag\*) or hypodermoclysis).tw. (109967)
- 18 or/15-17 (128472)
- 19 14 and 18 (1487)
- 20 randomized controlled trial.pt. (571460)
- 21 controlled clinical trial.pt. (94906)
- 22 randomized.ab. (499661)
- 23 placebo.ab. (210959)
- 24 clinical trials as topic.sh. (200126)
- 25 randomly.ab. (329927)
- 26 trial.ti. (234648)
- 27 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 (1321759)
- 28 exp animals/ not humans.sh. (5022571)
- 29 27 not 28 (1204939)
- 30 meta-analysis.mp.pt. or review.pt. or search:.tw. (3103806)
- 31 29 or 30 (4100488)
- 32 19 and 31 (401)
- 33 limit 32 to yr="2014 -Current" (126)

#### PREMEDLINE (OVID)

- 1 exp palliative care/ (71)
- 2 palliat\*.tw. (1822)
- 3 terminally ill/ or Terminal care/ or Palliative care/ (88)
- 4 terminal care/ (29)
- 5 (terminal\* adj6 care\*).tw. (60)
- 6 ((terminal\* adj6 ill\*) or terminal-stage\* or dying or (close adj6 death)).tw. (781)
- 7 (terminal\* adj6 disease\*).tw. (65)
- 8 (end adj6 life).tw. (898)

- 9 hospice\*.tw. (344)
- 10 ("end-stage disease\*" or "end stage disease\*" or "end-stage illness or end stage").tw. (26)
- 11 "advanced disease\*".tw. (285)
- 12 ("incurable illness\*" or "incurable disease\*").tw. (30)
- 13 ("advanced directive\*" or "living will\*" or "do-not-resuscitate order\*").tw. (34)
- 14 or/1-13 (3344)
- 15 fluid therapy/ (7)
- 16 dehydration/ (9)
- 17 (hydrat\* or dehydrat\* or rehydrat\* or (fluid\* adj6 therap\*) or (fluid\* adj6 balance\*) or (fluid\* adj6 manag\*) or hypodermoclysis).tw. (1518)
- 18 or/15-17 (1524)
- 19 14 and 18 (23)
- 20 randomized controlled trial.pt. (600)
- 21 controlled clinical trial.pt. (10)
- 22 randomized.ab. (10446)
- 23 placebo.ab. (2822)
- 24 clinical trials as topic.sh. (26)
- 25 randomly.ab. (5109)
- 26 trial.ti. (5126)
- 27 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 (17553)
- 28 exp animals/ not humans.sh. (2212)
- 29 27 not 28 (17467)
- 30 meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search:.tw. (60021)
- 31 29 or 30 (73635)
- 32 19 and 31 (10)
- 33 limit 32 to yr="2014 -Current" (5)

**EMBASE (VIA EMBASE.COM)**

#1.	'palliative therapy'/exp	130471
#2.	palliati*:ti,ab	133027



#3.	'terminally ill patient'/de	8409
#4.	'terminal care'/de	40205
#5.	(terminal* NEAR/6 care*):ti,ab	5872
#6.	((terminal* NEAR/6 ill*):ti,ab) OR 'terminal stage*':ti,ab OR dying:ti,ab OR ((close NEAR/6 death):ti,ab)	64734
#7.	(terminal* NEAR/6 disease*):ti,ab	6468
#8.	(end NEAR/6 life):ti,ab	46151
#9.	hospice*:ti,ab	23231
#10.	end-stage disease*':ti,ab OR 'end stage disease*':ti,ab OR 'end-stage illness':ti,ab OR ((end NEAR/1 stage):ti,ab)	117177
#11.	'advanced disease*':ti,ab	37905
#12.	'incurable illness*':ti,ab OR 'incurable disease*':ti,ab	482
#13.	advanced directive*':ti,ab OR 'living will*':ti,ab OR 'do-not-resuscitate order*':ti,ab	398
#14.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	434061
#15.	'fluid therapy'/exp	105605
#16.	'dehydration'/exp	48213
#17.	hydrat*:ti,ab OR dehydrat*:ti,ab OR rehydrat*:ti,ab OR ((fluid* NEAR/6 therap*):ti,ab) OR ((fluid* NEAR/6 balance*):ti,ab) OR ((fluid* NEAR/6 manag*):ti,ab) OR hypodermoclysis:ti,ab	170617
#18.	#15 OR #16 OR #17	28037
#19.	#14 AND #18	6039
#20.	#14 AND #18 AND ((cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim OR [french]/lim) AND [embase]/lim AND [2014-2022]/py	

#### COCHRANE LIBRARY (VIA WILEY)

#1	MeSH descriptor: [Palliative Care] explode all trees	1789
#2	palliat*:ti,ab,kw	8854
#3	MeSH descriptor: [Terminally Ill] this term only	94
#4	MeSH descriptor: [Terminal Care] explode all trees	513
#5	(terminal* near/6 care*):ti,ab,kw	841
#6	((terminal* near/6 ill*) or terminal-stage* or dying or (close near/6 death)):ti,ab,kw	2073
#7	(terminal* near/6 disease*):ti,ab,kw	340
#8	(end near/6 life):ti,ab,kw	3418

#9	hospice*:ti,ab,kw	950
#10	("end-stage disease*" or "end stage disease* or end-stage illness" or "end stage"):ti,ab,kw	7395
#11	advanced disease*:ti,ab,kw	30629
#12	("incurable illness*" or "incurable disease*"):ti,ab,kw	138
#13	("advanced directive*" or "living will*" or "do-not-resuscitate order*"):ti,ab,kw	332
#14	{or #1-#13}	49588
#15	MeSH descriptor: [Fluid Therapy] this term only	1784
#16	MeSH descriptor: [Dehydration] this term only	588
#17	(hydrat* or dehydrat* or rehydrat* or (fluid* near/6 therap*) or (fluid* near/6 balance*) or (fluid* near/6 manag*) or hypodermoclysis):ti,ab,kw	14654
#18	{or #15-#17}	14654
#19	#14 AND #18 with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and Aug 2022	573

## ***Literatuurbeschrijving***

### Algemene beschrijving van de literatuur

De literatuurzoektocht identificeerde drie relevante systematische reviews:

- Forbat et al. zochten naar studies over subcutane toediening van vocht bij patiënten met een gevorderde ziekte (Forbat 2016). Ze includeerden 14 studies, waaronder twee gerandomiseerde studies, maar geen van beide includeerde patiënten in de stervensfase.
- In de Cochrane-review van Good et al. werd gezocht naar gerandomiseerde studies of prospectieve gecontroleerde studies die het effect van medisch begeleide hydratatie bestudeerden bij volwassen palliatieve patiënten (Good 2014). Ze includeerden drie gerandomiseerde studies: één studie includeerde expliciet patiënten met een levensverwachting van minstens één week (Bruera 2013), bij de andere twee studies was dit onduidelijk. (Bruera 2005, Cerchiatti 2000)
- Kingdon et al. zochten naar studies die de impact van medisch begeleide hydratatie onderzochten bij patiënten in de stervensfase. (Kingdon 2021) Ze includeerden 15 studies, waaronder twee relevante gerandomiseerde studies. (Cerchiatti 2000, Davies 2018) De meest recente studie werd ook gevonden in ons literatuuronderzoek. Davies et al. randomiseerden 200 kankerpatiënten met een levensverwachting van maximaal één week naar standaardzorg (ondersteuning van orale inname van vocht, mondverzorging, behandeling van pijn en andere symptomen) al dan niet aangevuld met medisch begeleide hydratatie (intraveneus of subcutaan). (Davies 2018)

### Kwaliteit van het bewijs

De drie systematische reviews waren van behoorlijke kwaliteit. Bij Good et al. was het onduidelijk of het selectieproces door onafhankelijke onderzoekers gebeurde, maar bij de overige stappen van het reviewproces was dit wel het geval. (Good 2014) Bij de twee andere reviews gebeurde het reviewproces door onafhankelijke reviewers, maar er werd enkel naar Engelstalige literatuur gezocht. (Forbat 2016, Kingdon 2021).

De gerandomiseerde studie van Cerchietti et al. had een hoog risico op bias door een onvoldoende beschrijving van de methodologie en afwezigheid van blinding.(Cerchietti 2000, Good 2014) Ook de studie van Davies et al. had hierdoor een hoog risico op bias.(Davies 2018) De studie van Bruera et al. had een laag risico op bias.(Bruera 2005)

#### Effect op comfort

Bruera et al. rapporteerden geen significant verschil in effect op welzijn tussen intraveneuze hydratatie en placebo (gemiddelde score door patiënt, schaal 0-10: 1.4 vs. 0.8,  $p=0.30$ ; gemiddelde score door onderzoeker, schaal 0-10: 1.2 vs. 0.9,  $p=0.40$ ). (Bruera 2005)

Cerchietti et al. evalueerden het effect op comfort niet.(Cerchietti 2000, Good 2014) Ze rapporteerden geen significant effect van subcutane hydratatie op de gemeten uitkomsten (dorst, nausea, delirium, geheugen, doodsangst, stemming) in vergelijking met standaardzorg.

Ook Davies et al. evalueerden het effect op comfort niet.(Davies 2018) Ze rapporteerden eveneens geen significant effect van hydratatie op de gemeten uitkomsten (delirium, reutelen, dyspneu, nausea en braken, pijn) in vergelijking met standaardzorg.

#### Effect op kwaliteit van leven

Het effect van kunstmatige vochttoediening op kwaliteit van leven bij patiënten in de stervensfase werd niet gerapporteerd.

#### **Conclusies**

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat intraveneuze hydratatie in vergelijking met placebo geen significant effect heeft op het welzijn van patiënten in de stervensfase (Bruera 2005).

Over het effect van kunstmatige vochttoediening op kwaliteit van leven van patiënten in de stervensfase bestaat er geen wetenschappelijk bewijs gebaseerd op gerandomiseerde studies.

#### **Referenties**

Bruera E, Sala R, Rico MA, Moyano J, Centeno C, Willey J, et al. Effects of parenteral hydration in terminally ill cancer patients: a preliminary study. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 2366-71.

Bruera E, Hui D, Dalal S, Torres-Vigil I, Trumble J, Roosth J, et al. Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 21(1): 111-8.

Cerchietti L, Navigante A, Sauri A, Palazzo F. Hypodermoclysis for control of dehydration in terminal-stage cancer. *International Journal of Palliative Nursing* 2000; 6: 370-4.

Davies, A.N., et al., A cluster randomised feasibility trial of clinically assisted hydration in cancer patients in the last days of life. *Palliative Medicine*, 2018. 32(4): 733-743.

Forbat, L., et al., How and why are subcutaneous fluids administered in an advanced illness population: a systematic review. *Journal of Clinical Nursing*, 2017. 26(9-10): 1204-1216.

Good, P., et al., Medically assisted hydration for adult palliative care patients. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(4): p. CD006273.

Kingdon, A., et al., What is the impact of clinically assisted hydration in the last days of life? A systematic literature review and narrative synthesis. BMJ supportive & palliative care, 2021. 11(1): 68-74.

## Uitgangsvraag 6: Verbetert behandeling met opioïden pijn en het algemeen comfort/de kwaliteit van leven van de patiënt in de stervensfase?

- P Volwassen patiënten (≥18 jaar) in de stervensfase
- I Inzet van opioïden tegen pijn
- C Geen opioïden, andere medicatie of placebo
- O Kritisch: comfort/kwaliteit van leven: gemeten met behulp van gevalideerde beoordelingsschalen/meetinstrumenten; verbetering van pijn: gemeten met behulp van gevalideerde beoordelingsschalen/meetinstrumenten

### Search strategy

Search date: July 8, 2022.

Databases: OVID Medline, Embase, Cochrane Library (see appendix for search strings).

Search limits:

- Publication date: from 2014 onwards;
- English, Dutch;
- Study design: meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials.

### Search results

Table 11. Overall search results.

Database	Number of hits
OVID Medline	494
OVID PreMedline	14
EMBASE.com	466
Cochrane Database of Systematic Reviews	39
CENTRAL	552
<b>Total hits</b>	<b>1.565</b>
N excluded (language, duplicates)	267
<b>Total unique eligible hits</b>	<b>1.298</b>

#### A. EXCLUDED STUDIES

1298 unique hits were screened on title and abstract (Table 11). Of these, 1254 were excluded. The most important reasons for exclusion were:

1. Wrong population: not about dying patients
2. Other intervention: interventions other than opioids
3. Wrong design: no RCT or SR

Of the remaining 44 papers, the full-text was retrieved. Based on the full-text, 43 studies were excluded. Table 12 provides an overview of these excluded studies.

## B. INCLUDED STUDIES

- Jansen, K., et al., Safety and Effectiveness of Palliative Drug Treatment in the Last Days of Life-A Systematic Literature Review. *Journal of Pain & Symptom Management*, 2018. 55(2): p. 508-521.e3.

**Table 12. Key question 6: overview of excluded studies based on full-text evaluation.**

Reference	Reason for exclusion
Actrn A multi-centre, randomised, phase IV study to compare the efficacy of oxycodone/naloxone verses oxycodone prolonged release tablets in patients with advanced cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001282178">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001282178</a> , 2019.	Studie protocol
Beller, E.M., et al., Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2015. 2017(6).	Gaat over palliatieve sedatie
Boland, J., et al. Effect of Opioids and Benzodiazepines on Clinical Outcomes in Patients Receiving Palliative Care: an Exploratory Analysis. <i>Journal of palliative medicine</i> , 2017. 20, 1274-1279 DOI: 10.1089/jpm.2017.0129.	Secundaire analyse van Palliative Care Trial
Boland, J.W., et al., Is regular systemic opioid analgesia associated with shorter survival in adult patients with cancer? A systematic literature review. <i>Pain</i> , 2015. 156(11): p. 2152-2163.	Niet over patienten in de stervensfase, gaat over bijwerkingen van behandeling
Butcher, B., et al., Opioid-sparing effects of ketorolac in palliative care patients receiving opioids for chronic cancer-related pain: A systematic literature review. <i>Palliative Medicine</i> , 2022. 36(1): p. 71-80.	Evaluatie van effectiviteit van ketorolac
ChiCtr A multicenter, randomized, parallel, controlled clinical study of patient controlled intravenous analgesia with hydromorphone hydrochloride injection and morphine hydrochloride injection for moderate to severe cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900028015">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900028015</a> , 2019.	Studie protocol
Corli, O. and A. Roberto, Pharmacological and clinical differences among transmucosal fentanyl formulations for the treatment of breakthrough cancer pain: A review article. <i>Minerva Anestesiologica</i> , 2014. 80(10): p. 1123-1134.	Narrative review
Corli, O., et al. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. <i>Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology</i> , 2016. 27, 1107-1115 DOI: 10.1093/annonc/mdw097.	Gaat niet over patienten in de stervensfase
Ctri Comparison of morphine (strong opioid) with tramadol (weak opioid) in advanced lung cancer patients with moderate to severe pain in terms of quality of life and pain relief at 3 weeks follow up. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011093">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/01/011093</a> , 2018.	Studie protocol
Ctri Comparison of two techniques of pain management with morphine injection in terminal stage cancer patient. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013369">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013369</a> , 2018.	Studie protocol
Ctri Sublingual Buprenorphine versus Oral Morphine for Controlling Breakthrough pain in Cancer Patients- A Comparative Study. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/029950">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/029950</a> , 2020.	Studie protocol

Durán-Crane, A., et al., Clinical Practice Guidelines and Consensus Statements About Pain Management in Critically Ill End-of-Life Patients: A Systematic Review. <i>Critical Care Medicine</i> , 2019. 47(11): p. 1619-1626.	SR van richtlijnen
Eerdeken, M., et al. Cancer-related chronic pain: investigation of the novel analgesic drug candidate cebranopadol in a randomized, double-blind, noninferiority trial. <i>European journal of pain (London, England)</i> , 2019. 23, 577-588 DOI: 10.1002/ejp.1331.	Gaat niet over patienten in de stervensfase
Elliott, E., et al., Outcomes of Specialty Palliative Care Interventions for Patients With Hematologic Malignancies: A Systematic Review. <i>Journal of Pain and Symptom Management</i> , 2021. 62(4): p. 863-875.	Gaat niet over pijnbehandeling
Euctr, N. Adverse effects of morphine and oxycodone for treatment of pain in dying patients. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002192-25-NL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002192-25-NL</a> , 2017.	Studie protocol
Good, P., et al., Therapeutic challenges in cancer pain management: a systematic review of methadone. <i>Journal of Pain &amp; Palliative Care Pharmacotherapy</i> , 2014. 28(3): p. 197-205.	Niet over patienten in de stervensfase, geen aparte analyse van deze groep
Harris, D.G., Management of pain in advanced disease. <i>British Medical Bulletin</i> , 2014. 110(1): p. 117-28.	Narrative review
Heath, L., et al., Pharmacological strategies used to manage symptoms of patients dying of COVID-19: A rapid systematic review. <i>Palliative Medicine</i> , 2021. 35(6): p. 1099-1107.	Gaat over opioïden voor dyspneu
Irc20171211037834N The analgesic effect of Nebulized Morphine, Fentanyl Transdermal Patch and Oral Methadone. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171211037834N1">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20171211037834N1</a> , 2018.	Studie protocol
Kamboj, S., et al. Effects of immediate-release opioid on memory functioning: a randomized-controlled study in patients receiving sustained-release opioids. <i>European journal of pain (London, England)</i> , 2014. 18, 1376-1384 DOI: 10.1002/j.1532-2149.2014.498.x.	Geen eindeleven
Kosugi, T., et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablets for breakthrough pain: efficacy and safety in Japanese cancer patients. <i>Journal of Pain &amp; Symptom Management</i> , 2014. 47(6): p. 990-1000.	"...whose life expectancy was longer than three months ..."
Kurita, G.P. and P. Sjogren, Management of cancer pain: challenging the evidence of the recent guidelines for opioid use in palliative care. <i>Polish Archives Of Internal Medicine</i> , 2021. 131(11): p. 30.	Narrative review
Laserna, A., et al., Pain management during the withholding and withdrawal of life support in critically ill patients at the end-of-life: a systematic review and meta-analysis. <i>Intensive Care Medicine</i> , 2020. 46(9): p. 1671-1682.	Outcome is primair dyspneu en distress
Li, Y., et al., Hydromorphone for cancer pain. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2021. 8: p. CD011108.	Niet over patienten in de stervensfase, geen aparte analyse van deze groep
Lopez-Saca, J.M. and C. Centeno, Opioids prescription for symptoms relief and the impact on respiratory function: updated evidence. <i>Current Opinion in Supportive &amp; Palliative Care</i> , 2014. 8(4): p. 383-90.	Geen kwaliteitsbeoordeling van geïncludeerde studies
Nijland, L., et al., Subcutaneous or intravenous opioid administration by patient-controlled analgesia in cancer pain: a systematic literature review. <i>Supportive Care in Cancer</i> , 2019. 27(1): p. 33-42.	Geen kwaliteitsbeoordeling van geïncludeerde studies
Osowicka, M., et al., Inhaled opioids for cancer pain relief: A narrative review. <i>Medicine</i> , 2022. 101(25): p. e28921.	Narrative review
Perkins, P., et al., Nasal fentanyl alone plus buccal midazolam: an open-label, randomised, controlled feasibility study in the dying. <i>BMJ supportive &amp; palliative care</i> , 2020. 10(3): p. 300-303.	Outcome is symptom control

Perkins, P., et al., Nasal fentanyl and buccal midazolam carer administration 'as needed' for breakthrough symptom control in a specialist palliative care unit: a nested qualitative study. <i>BMJ supportive &amp; palliative care</i> , 2021. 11(4): p. 440-443.	Kwalitatieve studie
Poulain, P., et al. Efficacy and safety of methadone in the treatment of pain in palliative care patients with cancer: the EQUI METH2 national, randomized, open, phase III study. <i>Journal of clinical oncology</i> , 2019. 34, 212- DOI: 10.1200/jco.2016.34.26-suppl.212.	Levensverwachting minstens 2 maanden
Poulain, P., et al. Efficacy and Safety of Two Methadone Titration Methods for the Treatment of Cancer-Related Pain: the EQUI METH2 Trial (Methadone for Cancer-Related Pain). <i>Journal of pain and symptom management</i> , 2016. 52, 626-636.e1 DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.05.022.	Levensverwachting minstens 2 maanden
Schmidt-Hansen, M., et al. Oxycodone for cancer-related pain. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2022. DOI: 10.1002/14651858.CD003870.pub7.	Niet over patienten in de stervensfase, geen aparte analyse van deze groep
Schmidt-Hansen, M., et al. Buprenorphine for treating cancer pain. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD009596.pub4.	Niet over patienten in de stervensfase, geen aparte analyse van deze groep
Straube, C., et al., Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2014. 2014(9).	Niet over patienten in de stervensfase, geen aparte analyse van deze groep
Tayeb, B.O., et al., Scoping review of off-label topical analgesia in palliative, hospice and cancer care: Towards flexibility in evidence-based medicine. <i>Journal of Pain Research</i> , 2021. 14: p. 3003-3009.	Gaat niet over patienten in de stervensfase
Walbert, T. and M. Khan, End-of-life symptoms and care in patients with primary malignant brain tumors: A systematic literature review. <i>Journal of Neuro-Oncology</i> , 2014. 117(2): p. 217-224.	Geen kwaliteitsbeoordeling van geïncludeerde studies
Wiffen, P., et al. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD012592.pub2.	Niet over patienten in de stervensfase, geen aparte analyse van deze groep
Wiffen, P., et al. Opioids for cancer-related pain in children and adolescents. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD012564.pub2.	Geen volwassenen
Wiffen, P.J., S. Derry, and R.A. Moore, Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2014(5): p. CD011056.	Niet over patienten in de stervensfase, gaat over bijwerkingen van behandeling
Yamout, R., et al., Does the addition of dexmedetomidine to morphine have any clinical benefit on the treatment of pain in patients with metastatic cancer? A pilot study. <i>Progress in Palliative Care</i> , 2021. 29(5): p. 272-277.	Gaat niet over patienten in de stervensfase
Yousef, A. and A. Alzeftawy The efficacy of oral piroxicam fast-dissolving tablets versus sublingual fentanyl in incident breakthrough pain due to bone metastases: a double-blinded randomized study. <i>Supportive care in cancer</i> , 2019. 27, 2171-2177 DOI: 10.1007/s00520-018-4469-6.	Gaat niet over patienten in de stervensfase
Yu, S., et al. Safety and efficacy of once-daily hydromorphone extended-release versus twice-daily oxycodone hydrochloride controlled-release in chinese patients with cancer pain: a phase 3, randomized, double-blind, multicenter study. <i>The journal of pain</i> , 2014. 15, 835-844 DOI: 10.1016/j.jpain.2014.04.008.	"Required life expectancy of patients was 12 weeks or longer."
Zecca, E., et al., Comparison of the Tolerability Profile of Controlled-Release Oral Morphine and Oxycodone for Cancer Pain Treatment. An Open-Label Randomized Controlled Trial. <i>Journal of Pain &amp; Symptom Management</i> , 2016. 52(6): p. 783-794.e6.	"... clinical prediction of survival more than one month..."



## Search strings (Question 6 & 7)

### MEDLINE (OVID)

- 1 death/ (19269)
- 2 (dying or death).ti,ab. (735476)
- 3 terminally ill/ or terminal care/ or palliative care/ (86881)
- 4 ((terminal or palliati\*) adj1 care).ti,kf. (22490)
- 5 "terminally ill".ti,kf. (2054)
- 6 "terminal illness".ti,kf. (430)
- 7 ((palliati\* or terminal or end) adj1 stage\*).ti,ab. (71474)
- 8 (terminal adj1 phase\*).ti,ab. (2197)
- 9 "end of life".ti,ab. (23583)
- 10 ((last or final) adj1 (hour\* or day\* or minute\* or week\* or month\* or moment\*)).ti,ab. (15546)
- 11 (body adj2 (shutdown or shut\* down or deteriorat\*)).ti,ab. (162)
- 12 deathbed.ti,ab. (92)
- 13 or/1-12 (893034)
- 14 analgesics, opioid/ (55177)
- 15 buprenorphine/ or fentanyl/ or oxycodone/ or opium/ or alfentanil/ or heroin/ or morphine/ (68307)
- 16 (morphine or oramorph or sevredol or morphgesic or "mst continus" or zomorph or "mxl" or minijet or cyclimorph or filnarine or astramorph or duramorph or infumorph or "ms contin" or roxanol or "rms suppository").ti,ab. (50346)
- 17 (oxycodone or oxynorm or oxycontin or dolocodon or longtec or targinact or endocone or oxydose or oxyfast or oxylr or percolone or dazidox or roxicodone or oxecta or endone or percocet).ti,ab. (3820)
- 18 (fentanyl or sublimaze or abstral or effentora or recivit or actiq or instanyl or pecfent or fencino or fentalis or matrifen or mexolar or opioidur or osmanil or tilofyl or victanyl or durogesic or duragesic or onsolis or haldid or fentora or dtrans or lazanda or alfentanil or alfenta or rapifen or buprenorphine or temgesic or butrans or transtec or buprenex or norspan or hapoctasin or transtec or subutex or diamorphine).ti,ab. (26707)
- 19 or/14-18 (122945)
- 20 13 and 19 (6421)
- 21 randomized controlled trial.pt. (571460)
- 22 controlled clinical trial.pt. (94906)
- 23 randomized.ab. (499661)
- 24 placebo.ab. (210959)
- 25 clinical trials as topic.sh. (200126)
- 26 randomly.ab. (329927)

- 27 trial.ti. (234648)
- 28 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 (1321759)
- 29 exp animals/ not humans.sh. (5022571)
- 30 28 not 29 (1204939)
- 31 meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search:.tw. (3103806)
- 32 30 or 31 (4100488)
- 33 20 and 32 (1314)
- 34 limit 33 to yr="2014 -Current" (494)

#### PREMEDLINE (OVID)

- 1 death/ (20)
- 2 (dying or death).ti,ab. (12610)
- 3 terminally ill/ or terminal care/ or palliative care/ (88)
- 4 ((terminal or palliati\*) adj1 care).ti,kf. (954)
- 5 "terminally ill".ti,kf. (30)
- 6 "terminal illness".ti,kf. (7)
- 7 ((palliati\* or terminal or end) adj1 stage\*).ti,ab. (1176)
- 8 (terminal adj1 phase\*).ti,ab. (16)
- 9 "end of life".ti,ab. (822)
- 10 ((last or final) adj1 (hour\* or day\* or minute\* or week\* or month\* or moment\*)).ti,ab. (785)
- 11 (body adj2 (shutdown or shut\* down or deteriorat\*)).ti,ab. (4)
- 12 deathbed.ti,ab. (4)
- 13 or/1-12 (15350)
- 14 analgesics, opioid/ (124)
- 15 buprenorphine/ or fentanyl/ or oxycodone/ or opium/ or alfentanil/ or heroin/ or morphine/ (53)
- 16 (morphine or oramorph or sevredol or morphgesic or "mst continus" or zomorph or "mxl" or minijet or cyclimorph or filnarine or astramorph or duramorph or infumorph or "ms contin" or roxanol or "rms suppository").ti,ab. (628)
- 17 (oxycodone or oxynorm or oxycontin or dolocodon or longtec or targinact or endocone or oxydose or oxyfast or oxylr or percolone or dazidox or roxicodone or oxecta or endone or percocet).ti,ab. (117)
- 18 (fentanyl or sublimaze or abstral or effentora or recivit or actiq or instanyl or pecfent or fencino or fentalis or matrifen or mexolar or opioidur or osmanil or tilofyl or victanyl or durogesic or duragesic or onsolis or haldid or fentora or dtrans or lazanda or alfentanil or alfenta or rapifen or buprenorphine or temgesic or butrans or transtec or buprenex or norspan or hapoctasin or transtec or subutex or diamorphine).ti,ab. (452)

- 19 or/14-18 (1141)
- 20 13 and 19 (96)
- 21 randomized controlled trial.pt. (600)
- 22 controlled clinical trial.pt. (10)
- 23 randomized.ab. (10446)
- 24 placebo.ab. (2822)
- 25 clinical trials as topic.sh. (26)
- 26 randomly.ab. (5109)
- 27 trial.ti. (5126)
- 28 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 (17553)
- 29 exp animals/ not humans.sh. (2212)
- 30 28 not 29 (17467)
- 31 meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search:.tw. (60021)
- 32 30 or 31 (73635)
- 33 20 and 32 (24)
- 34 limit 33 to yr="2014 -Current" (14)

**EMBASE (VIA EMBASE.COM)**

#1.	'death'/de	283744
#2.	dying:ti,ab OR death:ti,ab	1187108
#3.	terminally ill patient'/exp OR 'terminal care'/exp OR 'palliative therapy'/exp	191969
#4.	((terminal OR palliati*) NEAR/1 care):ti,kw	3878
#5.	'terminally ill':ti,kw	2593
#6.	'terminal illness':ti,kw	696
#7.	((palliati* OR terminal OR end) NEAR/1 stage*):ti,ab	12312
#8.	(terminal NEAR/1 phase*):ti,ab	3136
#9.	'end of life':ti,ab	38766
#10.	((last OR final) NEAR/1 (hour* OR day* OR minute* OR stage* OR week* OR month* OR moment*)):ti,ab	38933
#11.	(body NEAR/2 ('shut* down' OR shutdown OR deteriorat*)):ti,ab	257

#12.	deathbed:ti,ab	148
#13.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1572510
#14.	'opiate'/exp	101389
#15.	'narcotic analgesic agent'/exp	385373
#16.	buprenorphine'/exp OR 'fentanyl'/exp OR 'oxycodone'/exp OR 'alfentanil'/exp OR 'diamorphine'/exp OR 'morphine'/exp	213106
#17.	morphine:ti,ab OR oramorph:ti,ab OR sevredol:ti,ab OR morphgesic:ti,ab OR 'mst continus':ti,ab OR zomorph:ti,ab OR 'mxl':ti,ab OR minijet:ti,ab OR cyclimorph:ti,ab OR filnarine:ti,ab OR astramorph:ti,ab OR duramorph:ti,ab OR infumorph:ti,ab OR 'ms contin':ti,ab OR roxanol:ti,ab OR 'rms suppository':ti,ab	73357
#18.	oxycodone:ti,ab OR oxynorm:ti,ab OR oxycontin:ti,ab OR dolocodon:ti,ab OR longtec:ti,ab OR targinact:ti,ab OR endocone:ti,ab OR oxydose:ti,ab OR oxyfast:ti,ab OR oxylr:ti,ab OR percolone:ti,ab OR dazidox:ti,ab OR roxicodone:ti,ab OR oxecta:ti,ab OR endone:ti,ab OR percocet:ti,ab	7949
#19.	fentanyl:ti,ab OR sublimaze:ti,ab OR abstral:ti,ab OR effentora:ti,ab OR recivit:ti,ab OR actiq:ti,ab OR instanyl:ti,ab OR pecfent:ti,ab OR fencino:ti,ab OR fentalis:ti,ab OR matrifent:ti,ab OR mexolar:ti,ab OR opiodur:ti,ab OR osmanil:ti,ab OR tilofyl:ti,ab OR victanyl:ti,ab OR durogesic:ti,ab OR duragesic:ti,ab OR onsolis:ti,ab OR haldid:ti,ab OR fentora:ti,ab OR dtrans:ti,ab OR lazanda:ti,ab OR alfentanil:ti,ab OR alfenta:ti,ab OR rapifen:ti,ab OR buprenorphine:ti,ab OR temgesic:ti,ab OR butrans:ti,ab OR buprenex:ti,ab OR norspan:ti,ab OR hapoctasin:ti,ab OR transtec:ti,ab OR subutex:ti,ab OR diamorphine:ti,ab	44514
#20.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	394287
#21.	#13 AND #20	24027
#22.	#13 AND #20 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim OR [french]/lim) AND [embase]/lim AND [2014-2022]/py	466

#### COCHRANE LIBRARY (VIA WILEY)

#1	MeSH descriptor: [Terminally Ill] explode all trees	94
#2	MeSH descriptor: [Terminal Care] explode all trees	513
#3	MeSH descriptor: [Palliative Care] explode all trees	1789
#4	MeSH descriptor: [Death] explode all trees	2381
#5	((palliati* or terminal or end) near/1 stage*):ti,ab,kw	7532
#6	((terminal or palliati*) near/1 care):ti,ab,kw	4551
#7	(dying or death):ti,ab,kw	72144
#8	terminally ill:ti,ab,kw	391
#9	terminal illness:ti,ab,kw	614
#10	(terminal near/1 phase*):ti,ab,kw	292
#11	end of life:ti,ab,kw	40763

#12 ((last or final) near/1 (hour\* or day\* or minute\* or stage\* or week\* or month\* or moment\*)):ti,ab,kw 5961

#13 (body near/2 (shutdown or shut\* down or deteriorat\*)):ti,ab,kw 82

#14 deathbed:ti,ab,kw 2

#15 {or #1-#14} 122324

#16 MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees 8423

#17 MeSH descriptor: [Buprenorphine] explode all trees 1251

#18 MeSH descriptor: [Fentanyl] explode all trees 5826

#19 MeSH descriptor: [Oxycodone] explode all trees 1020

#20 MeSH descriptor: [Opium] explode all trees 108

#21 MeSH descriptor: [Alfentanil] explode all trees 705

#22 MeSH descriptor: [Heroin] explode all trees 316

#23 MeSH descriptor: [Morphine Derivatives] explode all trees 7483

#24 (morphine or oramorph or sevredol or morphgesic or "mst continus" or zomorph or "mxl" or minijet or cyclimorph or filnarine or astramorph or duramorph or infumorph or "ms contin" or roxanol or "rms suppository"):ti,ab 14370

#25 (oxycodone or oxynorm or oxycontin or dolocodon or longtec or targinact or endocone or oxydose or oxyfast or oxylr or percolone or dazidox or roxicodone or oxecta or endone or percocet):ti,ab 2285

#26 (fentanyl or sublimaze or abstral or effentora or recivit or actiq or instanyl or pecfent or fencino or fentalis or matrifen or mexolar or opioidur or osmanil or tilofyl or victanyl or durogesic or duragesic or onsolis or haldid or fentora or dtrans or lazanda or alfentanil or alfenta or rapifen or buprenorphine or temgesic or butrans or transtec or buprenex or norspan or hapoctasin or transtec or subutex or diamorphine):ti,ab 17747

#27 {or #16-#26} 36799

#28 #15 and #27 with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and Aug 2022 846

## ***Literatuurbeschrijving***

### Algemene beschrijving van de literatuur

De literatuurzoektocht identificeerde één relevante systematische review:

- Jansen et al. zochten zeer ruim naar studies over de veiligheid en effectiviteit van palliatieve medicatie tijdens de stervensfase. (Jansen 2018) Specifiek voor pijn includeerden ze één gerandomiseerde cross-over studie die de effectiviteit van diamorfine vergeleek met morfine bij 699 patiënten met terminale kanker. (Twycross 1977) Ongeveer de helft van deze patiënten overleed binnen de 7 dagen.

Aanvullend werden geen gerandomiseerde studies gevonden.

### Kwaliteit van het bewijs

De systematische review van Jansen et al. is van goede kwaliteit. (Jansen 2018) Er werd een ruime zoekstrategie gebruikt, het reviewproces werd uitgevoerd door onafhankelijke onderzoekers. De geïncludeerde gerandomiseerde studie heeft een hoog risico op bias. (Twycross 1977) De randomisatiemethode en blinding van toewijzing (*allocation concealment*) waren onduidelijk, en er werd geen *intention-to-treat* analyse uitgevoerd. Zo werd het effect op pijn enkel gerapporteerd per geslacht.

### Effect op comfort

Het effect van opioïden op comfort bij patiënten in de stervensfase werd niet gerapporteerd.

### Effect op kwaliteit van leven

Het effect van opioïden op kwaliteit van leven bij patiënten in de stervensfase werd niet gerapporteerd.

### Effect op pijn

Twycross et al. rapporteerden significant meer pijn met diamorfine dan met morfine bij 38 mannen (gemiddeld verschil 16.8 mm;  $p < 0.01$ ). (Twycross 1977) Bij 51 vrouwen daarentegen vonden ze geen significant verschil (gemiddeld verschil 2.8 mm).

### **Conclusies**

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat morfine een significant sterker effect heeft op pijn dan diamorfine bij mannelijke patiënten in de stervensfase, maar niet bij vrouwelijke patiënten (Twycross 1977).

Over het effect van opioïden op comfort en kwaliteit van leven bij patiënten met pijn in de stervensfase bestaat er geen wetenschappelijk bewijs gebaseerd op gerandomiseerde studies.

### **Referenties**

Jansen, K., et al., Safety and Effectiveness of Palliative Drug Treatment in the Last Days of Life-A Systematic Literature Review. Journal of Pain & Symptom Management, 2018. 55(2): 508-521.

Twycross RG. Choice of strong analgesic in terminal cancer: diamorphine or morphine? Pain 1977; 3: 93-104.

## Uitgangsvraag 7: Verbetert behandeling met opioïden dyspneu en het algemeen comfort/de kwaliteit van leven van de patiënt in de stervensfase?

- P Volwassen patiënten ( $\geq 18$  jaar) in de stervensfase
- I Inzet van opioïden tegen dyspneu
- C Geen opioïden, andere medicatie of placebo
- O Kritisch: comfort/kwaliteit van leven: gemeten met behulp van gevalideerde beoordelingsschalen/meetinstrumenten; verbetering van dyspneu: gemeten met behulp van gevalideerde beoordelingsschalen/meetinstrumenten

### Search strategy

Search date: July 8, 2022.

Databases: OVID Medline, Embase, Cochrane Library (see appendix for search strings).

Search limits:

- Publication date: from 2014 onwards;
- English, Dutch;
- Study design: meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials.

### Search results

Table 13. Overall search results.

Database	Number of hits
OVID Medline	494
OVID PreMedline	14
EMBASE.com	466
Cochrane Database of Systematic Reviews	39
CENTRAL	552
<b>Total hits</b>	<b>1.565</b>
N excluded (language, duplicates)	267
<b>Total unique eligible hits</b>	<b>1.298</b>

#### A. EXCLUDED STUDIES

1298 unique hits were screened on title and abstract (Table 13). Of these, 1253 were excluded. The most important reasons for exclusion were:

1. Wrong population: not about dying patients
2. Other intervention: interventions other than opioids
3. Wrong design: no RCT or SR

Of the remaining 45 papers, the full-text was retrieved. Based on the full-text, 43 studies were excluded. Table 14 provides an overview of these excluded studies.

## B. INCLUDED STUDIES

- Barnes, H., et al., Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016. 3: p. CD011008.
- Jansen, K., et al., Safety and Effectiveness of Palliative Drug Treatment in the Last Days of Life-A Systematic Literature Review. Journal of Pain & Symptom Management, 2018. 55(2): p. 508-521.e3.

**Table 14. Key question 7: overview of excluded studies based on full-text evaluation.**

Reference	Reason for exclusion
Aabom, B., et al., Oral morphine drops for prompt relief of breathlessness in patients with advanced cancer—a randomized, double blinded, crossover trial of morphine sulfate oral drops vs. morphine hydrochloride drops with ethanol (red morphine drops). Supportive Care in Cancer, 2020. 28(7): p. 3421-3428.	Levensverwachting langer dan 2 weken
Abdallah, S.J., D. Jensen, and H. Lewthwaite, Updates in opioid and nonopioid treatment for chronic breathlessness. Current Opinion in Supportive & Palliative Care, 2019. 13(3): p. 167-173.	Narrative review
Afolabi, T.M., M.C. Nahata, and V. Pai, Nebulized opioids for the palliation of dyspnea in terminally ill patients. American Journal of Health-System Pharmacy, 2017. 74(14): p. 1053-1061.	Geen kwaliteitsbeoordeling van geïnccludeerde studies
Ambrosino, N. and C. Fracchia, Strategies to relieve dyspnea in patients with advanced chronic respiratory diseases. A narrative review. Pulmonology, 2019. 25(5): p. 289-298.	Narrative review
Barnes, H., et al., Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014. 2014(3).	Updated
Boland, J., et al. Effect of Opioids and Benzodiazepines on Clinical Outcomes in Patients Receiving Palliative Care: an Exploratory Analysis. Journal of palliative medicine, 2017. 20, 1274-1279 DOI: 10.1089/jpm.2017.0129.	Secundaire analyse van RCT
Currow, D., et al. Regular extended release morphine for chronic breathlessness: a multi-centre double-blind randomised controlled trial. American journal of respiratory and critical care medicine, 2018. 197.	Abstract
Currow, D., et al. Regular, sustained-release morphine for chronic breathlessness: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Thorax, 2020. 75, 50-56 DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-213681.	Expected survival of at least 2 months
Currow, D., et al., A pragmatic, phase III, multisite, double-blind, placebo-controlled, parallel-arm, dose increment randomised trial of regular, low-dose extended-release morphine for chronic breathlessness: Breathlessness, Exertion And Morphine Sulfate (BEAMS) study protocol. BMJ Open, 2017. 7(7): p. e018100.	Studie protocol
Delgado, M.L., et al., Opioids for the management of dyspnea in patients with heart failure: A systematic review of the literature. Colombian Journal of Anesthesiology, 2019. 47(1): p. 49-56.	Geen kwaliteitsbeoordeling van geïnccludeerde studies
Ekstrom, M.P., A.P. Abernethy, and D.C. Currow, The management of chronic breathlessness in patients with advanced and terminal illness. BMJ, 2015. 350: p. g7617.	Correction
Elliott, E., et al., Outcomes of Specialty Palliative Care Interventions for Patients With Hematologic Malignancies: A Systematic Review. Journal of Pain and Symptom Management, 2021. 62(4): p. 863-875.	Gaat niet over opioïden specifiek
Euctr, D. Morphine for dyspnea in patients with lung fibrosis. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002533-22-DK">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002533-22-DK</a> , 2015.	Studie protocol



Euctr, G. Morphine for breathlessness in heart failure. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000155-81-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000155-81-GB</a> , 2014.	Studie protocol
Euctr, N. Opioids for severe Shortness of Breath in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002466-39-NL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002466-39-NL</a> , 2018.	Studie protocol
Euctr, N. Treatment of breathlessness with morphine in patients with COPD: benefits and safety. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004899-35-NL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004899-35-NL</a> , 2015.	Studie protocol
Ferreira, D., et al. Extended-Release Morphine for Chronic Breathlessness in Pulmonary Arterial Hypertension—A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. <i>Journal of pain and symptom management</i> , 2018. 56, 483-492 DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2018.07.010.	Geen levensverwachting vermeld, maar lijkt geen stervende populatie
Ferreira, D.H., et al., Controlled-Release Oxycodone vs. Placebo in the Treatment of Chronic Breathlessness—A Multisite Randomized Placebo Controlled Trial. <i>Journal of Pain and Symptom Management</i> , 2020. 59(3): p. 581-589.	Prognosis of at least 2 months
Heath, L., et al., Pharmacological strategies used to manage symptoms of patients dying of COVID-19: A rapid systematic review. <i>Palliative Medicine</i> , 2021. 35(6): p. 1099-1107.	Louter beschrijvende review (geen vergelijkende bedoelingen)
Higginson, I.J., et al., Randomised, double-blind, multicentre, mixed-methods, dose-escalation feasibility trial of mirtazapine for better treatment of severe breathlessness in advanced lung disease (BETTER-B feasibility). <i>Thorax</i> , 2020. 75(2): p. 176-179.	Wrong intervention
Iupati, S., et al., Intranasal Fentanyl Versus Placebo for Treatment of Episodic Breathlessness in Hospice Patients With Advanced Nonmalignant Diseases. <i>Journal of Pain and Symptom Management</i> , 2021. 61(5): p. 1035-1041.	Onduidelijk of het een stervende populatie betreft (vermoedelijk niet)
Jaiswal, N., et al., Drug treatments for breathlessness in end-stage cystic fibrosis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2015. 2015(9).	Review protocol
Jaiswal, N., et al., Palliative drug treatments for breathlessness in cystic fibrosis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2020. 2020(4).	Chronische ziekte, langere levensverwachting
Johnson, M.J., et al., Oral modified release morphine for breathlessness in chronic heart failure: a randomized placebo-controlled trial. <i>ESC Heart Failure</i> , 2019. 6(6): p. 1149-1160.	Geen levensverwachting vermeld, maar lijkt geen stervende populatie
Kamboj, S., et al. Effects of immediate-release opioid on memory functioning: a randomized-controlled study in patients receiving sustained-release opioids. <i>European journal of pain (London, England)</i> , 2014. 18, 1376-1384 DOI: 10.1002/j.1532-2149.2014.498.x.	Wrong population and indication
Kronborg-White, S., et al. Oral morphine is safe in symptomatic patients with fibrotic interstitial lung diseases. <i>European respiratory journal</i> , 2019. 54, DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA1351.	Abstract
Kronborg-White, S., et al., Palliation of chronic breathlessness with morphine in patients with fibrotic interstitial lung disease - a randomised placebo-controlled trial. <i>Respiratory Research</i> , 2020. 21(1): p. 195.	Geen stervende populatie
Lok, C.W., Management of Breathlessness in Patients With Advanced Cancer: A Narrative Review. <i>American Journal of Hospice &amp; Palliative Medicine</i> , 2016. 33(3): p. 286-90.	Narrative review
Lopez-Saca, J.M. and C. Centeno, Opioids prescription for symptoms relief and the impact on respiratory function: updated evidence. <i>Current Opinion in Supportive &amp; Palliative Care</i> , 2014. 8(4): p. 383-90.	Geen kwaliteitsbeoordeling van geïncludeerde studies

Minchom, A., et al. A randomised study comparing the effectiveness of acupuncture or morphine versus the combination for the relief of dyspnea in patients with advanced non-small cell lung cancer and mesothelioma. <i>European journal of cancer (Oxford, England : 1990)</i> , 2016. 61, 102-110 DOI: 10.1016/j.ejca.2016.03.078.	Geen levensverwachting vermeld, maar lijkt geen stervende populatie
Mori, M., et al. How successful is parenteral oxycodone for relieving terminal cancer dyspnea compared with morphine? A multicenter prospective observational study. <i>Journal of pain and symptom management</i> , 2020. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2020.11.037.	Geen RCT
Nct Opioids for Refractory Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02455362">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02455362</a> , 2015.	Studie protocol
Perkins, P., et al., Nasal fentanyl alone plus buccal midazolam: an open-label, randomised, controlled feasibility study in the dying. <i>BMJ supportive &amp; palliative care</i> , 2020. 10(3): p. 300-303.	Outcome is symptom control
Perkins, P., et al., Nasal fentanyl and buccal midazolam carer administration 'as needed' for breakthrough symptom control in a specialist palliative care unit: a nested qualitative study. <i>BMJ supportive &amp; palliative care</i> , 2021. 11(4): p. 440-443.	Kwalitatieve studie
Pimsa, P., et al. Aggregated n-of-1 randomized controlled trial of nebulized fentanyl or nebulized furosemide in palliative care patients with refractory breathlessness. <i>Journal of clinical oncology</i> , 2020. 38, DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15-suppl.e24138.	Abstract
Pinna, M., et al. A randomized crossover clinical trial to evaluate the efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate in the treatment of dyspnea on exertion in patients with advanced cancer. <i>American journal of hospice &amp; palliative care</i> , 2015. 32, 298-304 DOI: 10.1177/1049909113513063.	Geen stervende populatie
Strieder, M., M. Pecherstorfer, and G. Kreye, Symptomatic treatment of dyspnea in advanced cancer patients: A narrative review of the current literature. <i>Wiener Medizinische Wochenschrift</i> , 2018. 168(13-14): p. 333-343.	Narrative review
Vargas-Bermúdez, A., F. Cardenal, and J. Porta-Sales, Opioids for the management of dyspnea in cancer patients: Evidence of the last 15 years - A systematic review. <i>Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy</i> , 2015. 29(4): p. 341-352.	Geen kwaliteitsbeoordeling van geïnccludeerde studies
Verberkt, C.A., et al., Effect of Sustained-Release Morphine for Refractory Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Health Status: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Internal Medicine</i> , 2020. 180(10): p. 1306-1314.	Geen levensverwachting vermeld, maar lijkt geen stervende populatie
Vozoris, N.T., A critical review of the respiratory benefits and harms of orally administered opioids for dyspnea management in COPD. <i>Expert Review of Respiratory Medicine</i> , 2021. 15(12): p. 1579-1587.	Narrative review
Walbert, T. and M. Khan, End-of-life symptoms and care in patients with primary malignant brain tumors: A systematic literature review. <i>Journal of Neuro-Oncology</i> , 2014. 117(2): p. 217-224.	Gaat niet over opioïden specifiek, geen kwaliteitsbeoordeling
Yamaguchi, T., et al., Efficacy of immediate-release oxycodone for dyspnea in cancer patient: Cancer dyspnea relief (CDR) trial. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> , 2018. 48(12): p. 1070-1075.	Levensverwachting langer dan 2 weken
Yamaguchi, Y., et al., Opioid Prescription Method for Breathlessness Due to Non-Cancer Chronic Respiratory Diseases: A Systematic Review. <i>International Journal of Environmental Research &amp; Public Health [Electronic Resource]</i> , 2022. 19(8): p. 18.	Onduidelijk of het een stervende populatie betreft (vermoedelijk niet)

## **Literatuurbeschrijving**

### Algemene beschrijving van de literatuur

De literatuurzoektocht identificeerde twee relevante systematische reviews:

- Jansen et al. zochten zeer ruim naar studies over de veiligheid en effectiviteit van palliatieve medicatie tijdens de stervensfase. (Jansen 2018) Specifiek voor dyspneu includeerden ze twee gerandomiseerde studies. In een eerste studie vergeleken Navigante et al. de effectiviteit van morfine plus midazolam (N=25) met zuurstof (N=26) bij 51 patiënten met gevorderde kanker, ernstige dyspneu en een levensverwachting van minder dan een week. (Navigante 2003) In een tweede studie vergeleken Navigante et al. de effectiviteit van morfine (N=35), midazolam (N=33) of een combinatie van beide geneesmiddelen (N=33) bij 101 patiënten met terminale kanker, ernstige dyspneu en een levensverwachting van minder dan een week. (Navigante 2006)
- In een Cochrane-review zochten Barnes et al. naar gerandomiseerde studies die opioïden vergeleken met placebo of een andere interventie voor de palliatie van refractaire dyspneu bij patiënten met een gevorderde of terminale ziekte. (Barnes 2016) Ze includeerden 26 studies, maar geen enkele van deze studies includeerde specifiek patiënten in de stervensfase.

Aanvullend werden geen gerandomiseerde studies gevonden.

#### Kwaliteit van het bewijs

Beide systematische reviews zijn van goede kwaliteit. (Jansen 2018, Barnes 2016) Er werd een ruime zoekstrategie gebruikt, het reviewproces werd uitgevoerd door onafhankelijke onderzoekers.

De twee gerandomiseerde studies werden door Jansen et al. als matig van kwaliteit beoordeeld. (Navigante 2003, Navigante 2006, Jansen 2018) Eén studie werd in het Spaans gepubliceerd, en kon daarom niet door ons gecontroleerd worden. (Navigante 2003) De tweede studie heeft een hoog risico op bias door een onduidelijk blindering van toewijzing (*allocation concealment*), een onduidelijke *intention-to-treat* analyse, en een blindering van enkel de patiënten. (Navigante 2006)

#### Effect op comfort

Het effect van opioïden op comfort bij patiënten in de stervensfase werd niet gerapporteerd.

#### Effect op kwaliteit van leven

Het effect van opioïden op kwaliteit van leven bij patiënten in de stervensfase werd niet gerapporteerd.

#### Effect op dyspneu

Navigante et al. rapporteerden een significante verbetering van dyspneu (gemeten met een *visual rating scale*) met zowel de combinatie van morfine en midazolam als met zuurstof na 20 minuten en 24 uur, maar de verbetering was significant sterker met morfine en midazolam na 24 uur ( $p=0.03$ ). (Navigante 2003)

In de tweede studie rapporteerden Navigante et al. na 24 uur significant meer patiënten met een verbetering van dyspneu (ja/nee) met de combinatie van morfine en midazolam (92%) in vergelijking met morfine alleen (69%;  $p=0.03$ ) en midazolam alleen (46%;  $p=0.0004$ ). (Navigante 2006) De mediane dyspneuscores (gemeten met de gemodificeerde Borgschaal) verschilden niet significant (combinatie 3, morfine 3, midazolam 4).

## **Conclusies**

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat morfine gecombineerd met midazolam een significant effect heeft op dyspneu in vergelijking met zuurstof bij kankerpatiënten in de stervensfase (Navigante 2003).

Er is bewijs van lage tot zeer lage kwaliteit dat morfine gecombineerd met midazolam een significant effect heeft op dyspneu in vergelijking met morfine alleen en midazolam alleen bij kankerpatiënten in de stervensfase (Navigante 2006).

## **Referenties**

Barnes, H., et al., Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016. 3: p. CD011008.

Jansen, K., et al., Safety and Effectiveness of Palliative Drug Treatment in the Last Days of Life-A Systematic Literature Review. Journal of Pain & Symptom Management, 2018. 55(2): 508-521.

Navigante AH, Cerchietti LCA, Cabalar ME. Morphine plus midazolam versus oxygen therapy on severe dyspnea management in the last week of life in hipoxemic advanced cancer patients. [Spanish]. Med Paliativa 2003; 10: 14-19.

Navigante AH, Cerchietti LC, Castro MA, Lutteral MA, Cabalar ME. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage 2006.

