

# **L'ARRÊT DES MÉDICAMENTS EN FIN DE VIE**

**Mélanie Simard, B.Pharm, M. Sc, BCOP  
Pharmacienne  
CHUQ-L'Hôtel-Dieu de Québec  
Maison Michel-Sarrazin  
Mai 2010**

## OBJECTIFS

- Déterminer les moments clés pour l'arrêt de certains médicaments en période palliative
  - *Surtout, se donner un cadre pour l'évaluation de la médication de nos patients*
- Identifier les principales classes de médicaments pouvant être cessées en période palliative
  - En fonction de la condition du patient et de l'indication de la molécule
- **Se sentir outillé dans la gestion de la pharmacothérapie des patients en phase palliative**



# L'ÉVOLUTION DE MA PENSÉE

- Il y a un an...
- Après mes lectures et expériences



## PLAN DE LA PRÉSENTATION

- Intérêt du sujet
- Futilité
- *Medication appropriateness index*
- Que considérer lors de l'analyse du profil médicamenteux
- Quelques exemples concrets
- Risques lors de l'arrêt
- Ce qu'en pensent les patients
- Conclusion



# CONFLITS D'INTÉRÊT

- Fonds de recherche Novartis Pharma
- Conférencière Novartis Pharma
- Conférencière Ortho Biotech
- Conférencière Merck Frosst



## INTÉRÊT DU SUJET

- Plusieurs patients atteints de maladies menaçant la vie
  - Cancer
  - Insuffisance organique (rénale, cardiaque, hépatique)
  - Maladies neurodégénératives
  - SIDA
- Les autres comorbidités de ces patients impliquent des traitements pour
  - La dyslipidémie, l'hypertension, la fibrillation auriculaire, le diabète, la démence, l'ostéoporose, la maladie thromboembolique ainsi que plusieurs autres conditions



## INTÉRÊT DU SUJET

- Cette polypharmacie peut devenir problématique dans un contexte où d'autres molécules seront nécessaires pour pallier les symptômes de la maladie menaçant la vie
  - Risques d'interactions et d'effets indésirables ajoutés non négligeables
- La maladie menaçant la vie et les autres comorbidités évoluent dans le temps et les traitements doivent être réévalués



## INTÉRÊT DU SUJET

- Il devient donc important de mesurer l'impact, les risques et les bénéfices de TOUS les médicaments utilisés
  - Particulièrement lorsque de nouvelles molécules sont introduites pour la palliation des symptômes



# FUTILITÉ...

- Plusieurs définitions selon le contexte
  - Une intervention qui ne procure plus de bénéfice, n'a plus de but de valeur, est potentiellement dangereuse et pour laquelle les ressources utilisées n'équivalent pas au bénéfice escompté
    - *Support Care Cancer 2009;17:745-748*
  - Futilité médicale : Intervention qui n'est plus utile dans l'atteinte d'un but donné pour un patient
    - *J Gen Intern Med 2004;19:1053-1056*
- Qualitatif et subjectif... Quantitatif?



## ÉTUDE CANADIENNE

- L'utilisation de médicaments futiles dans une population de patients atteints de cancer en phase terminale
- Revue rétrospective des profils médicamenteux et des risques d'interactions médicamenteuses chez une population de 372 patients atteints de maladies néoplasiques en stade avancé.
- PMH de Toronto
- Les patients ne pouvaient plus être traités activement pour leur cancer



# ÉTUDE CANADIENNE

## ○ Caractéristiques des patients

- Âge médian : 66 ans
- 49% femmes
- Néo GI principalement

## ○ Méthodologie

- Médicament futile si : non-nécessaire ou dupliqué dans le profil
  - Non-nécessaire : molécule qui ne résulterait pas en un bénéfice clinique significatif au niveau du contrôle des symptômes ou de la survie, qui n'avait pas d'évidence scientifique supportant son utilisation ou avait une utilité qui ne se manifesterait qu'à long terme.



# ÉTUDE CANADIENNE

## ○ Résultats

- 22% des patients recevaient au moins une molécule jugée futile
  - 90% étaient des molécules non-nécessaires
  - 10% étaient des molécules dupliquées
- Molécules jugées futiles
  - Statines (56%)
  - Multivitamines (30%)
    - Souvent consommées sans ordonnance dans le but de pallier la diminution de l'alimentation



## AURA-T-ON ASSEZ DE TEMPS...

- Pour revoir chaque classe pharmacologique?
- Pour discuter de chaque pathologie?
- Pour poser des questions?



## PLAN DE MATCH

- Se donner les outils nécessaires à l'évaluation et la réévaluation des profils pharmacologiques de nos patients
- Se permettre de mettre en place une structure favorisant cette réévaluation
  - En tenant compte de l'évolution parfois rapide de la condition néoplasique du patient



## MEDICATION APPROPRIATENESS INDEX

1. Indication présente au dossier?
2. Molécule reconnue efficace pour cette indication?
3. Dose adéquate?
4. Consignes de prise adéquates et pratiques?
5. Interactions médicamenteuses?
6. Interactions avec une maladie?
7. Duplication non-nécessaire avec autre molécule?
8. Durée de traitement acceptable?
9. Est-ce la molécule la moins dispendieuse par rapport aux équivalents thérapeutiques?



# À CONSIDÉRER LORS DE L'ANALYSE DU PROFIL MÉDICAMENTEUX

- Métabolisme de la médication
- Pronostic de la condition menaçant la vie
- Bénéfice clinique de l'intervention en question
- But de l'intervention
- Aspects psychologiques



# MÉTABOLISME

- En fin de vie, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de plusieurs médicaments sont modifiées
- Il est difficile de prédire l'intensité et l'importance des modifications
- À retenir
  - Insuffisance rénale
  - Insuffisance hépatique
  - Ajout d'un agent pharmacologique entraînant une interaction médicamenteuse



# MÉTABOLISME

- Toujours considérer le risque d'effet rebond à l'arrêt brusque d'une molécule
- L'absorption et la biodisponibilité de plusieurs molécules sont altérées en fin de vie
  - État catabolique, perturbation du taux circulant de protéines plasmatiques
  - Réserves adipeuses souvent diminuées
  - Volume de distribution altéré
- Ces modifications sont progressives, d'où la nécessité d'une réévaluation régulière de la médication d'un patient



## PRONOSTIC

- Où en sommes nous dans le traitement de cette condition?
  - Traitement actif vs palliatif?
  - Impact sur le pronostic
- En fonction du pronostic vital, quel impact peut avoir l'arrêt d'une molécule utilisée pour le traitement d'une comorbidité?
- Le pronostic n'est pas une mesure précise, mais permet de mieux quantifier les bénéfices escomptés d'une thérapie donnée



# BÉNÉFICE CLINIQUE

- Le NNT est à considérer
  - Souvent une mesure d'initiation de traitement
  - Peut nous guider dans la prise de décision lors de l'arrêt d'un traitement
  - Attention le NNT n'est pas ajusté en fonction du temps
    - On ne sait donc pas combien de patients doivent être traités pendant combien de temps pour éviter de développer une conséquence donnée
  - Le NNT aura tendance à augmenter lorsque la fin de vie approche
    - Puisque l'intervalle de temps évalué est beaucoup plus court, plus de patients devront être traités pour éviter un événement



## BUT DE L'INTERVENTION

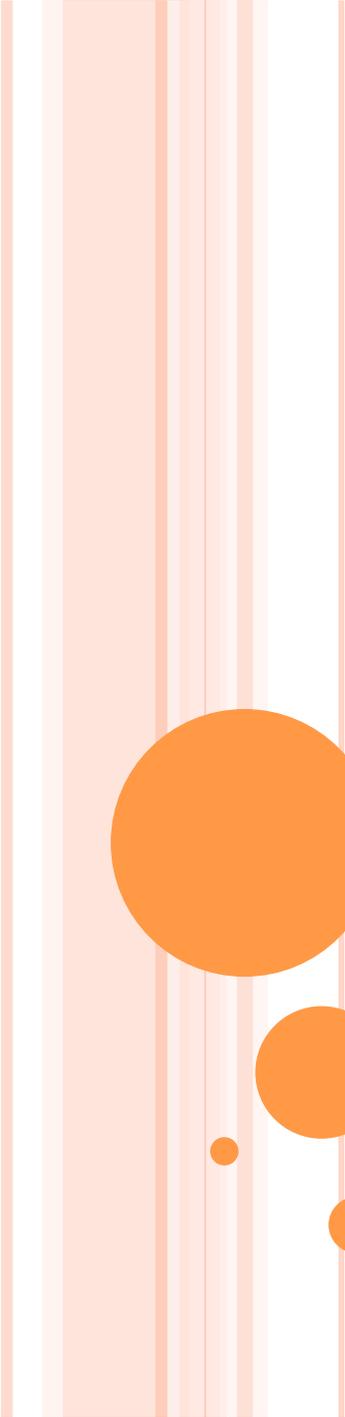
- Connaître le but du traitement d'une comorbidité donnée nous permet de déterminer l'agressivité du traitement prévu
- Prévention primaire vs prévention secondaire vs prévention tertiaire
  - La prévention tertiaire vise à minimiser les effets d'une maladie qui entraîne des symptômes
- En général, on tend à poursuivre la prévention tertiaire dans une plus grande proportion que les deux autres



## ASPECTS PSYCHOLOGIQUES

- Les patients peuvent vivre une détresse psychologique allant même jusqu'à une dépression à l'arrêt de traitements anti-cancer
- On croit que des réactions semblables sont possibles à l'arrêt d'autres thérapies
- Perceptions des patients
  - Mon médecin m'a dit que je devrais prendre ce médicament pour toujours... Êtes-vous certain de savoir ce que vous faites?
  - On m'a dit de prendre cette molécule jusqu'à mon décès...Insinuez-vous que je vais mourir sous peu?
  - Bref, ça ne vaut plus la peine de me traiter...
  - Etc...





# QUELQUES EXEMPLES CONCRETS

# LES MÉDICAMENTS ESSENTIELS

- Certaines classes de médicaments sont essentielles et à poursuivre ad décès



# MÉDICAMENTS DONT ON PEUT CONSIDÉRER L'ARRÊT

- Corticos (ou sevrage)
- HGO - Insuline
- Diurétiques
- Antihypertenseurs
- Antiarythmiques
- Anticonvulsivants
- Immunososupp.
- Anti-parkinsoniens
- Hypolipémiants
- Biphosphonates
- Laxatifs
- Anti-dépresseurs (si utilisés pour dépression)
- Anticoagulants
- Antiplaquettaires
- Hormones
- Antibiotiques
- Vitamines



# MÉDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES

- Les statines
- Les antiarythmiques
  - Le cas de la fibrillation auriculaire
- Les anticoagulants
  - Le cas de la fibrillation auriculaire
- L'AAS
- Les antihypertenseurs
  - Utilisés pour le traitement de l'HTA



## LES STATINES

- Meilleurs vendeurs depuis plusieurs années
- Des millions de patients dans le monde en consomment
  - Tant en prévention primaire de la MCAS qu'en prévention secondaire
- Les lipoprotéines en fin de vie
  - Bien qu'il y ait généralement une augmentation du taux de cholestérol avec l'âge, la fin de vie est différente
  - Diminution du CT et des LDL
  - Hypocholestérolémie est indicatrice d'un mauvais pronostic



# APPLIQUONS LA DÉMARCHE AUX STATINES

- Métabolisme de la médication
  - Élimination par voie hépatique
  - Risque d'interaction médicamenteuse non négligeable
    - Molécules métabolisées pour la plupart par le CyP450 3A4
  - Risque de rhabdomyolyse
- Pronostic de la condition menaçant la vie
  - Dépend du patient et de la condition
  - Supposons un an



# LES STATINES

- Bénéfice clinique de l'intervention en question
  - Préviennent 5 événements cardiovasculaires par 100 personnes traitées pendant 5 ans
    - Donc sur un an?
  - Diminution de la mortalité cardiovasculaire à 5 ans de 20-30%
  - Effet potentiel de prévention des SCA à court terme
    - Apparaît dans les jours à semaines post initiation de tx
    - Disparaît dès l'arrêt de la statine



## LES STATINES

- Pour un patient qui a un pronostic vital de un mois
  - NNT = 100 pour prévenir un SCA
  - Le coût associé pour la prévention d'un SCA = 8500\$



# LES STATINES

## ○ But de l'intervention

- Prévenir l'apparition de MCAS ou la récurrence de MCAS/SCA
- Symptômes potentiellement soulagés ?
  - DSLP est en général asx
  - Angine et SCA peuvent être douloureux pour le patient

## ○ Aspects psychologiques

- Le patient et sa famille qui voient la statine comme un filet de sécurité qui prévient la survenue d'un problème supplémentaire
- Réassurance que l'on s'occupe encore d'eux



# LES ANTIARYTHMIQUES

- Métabolisme de la médication
  - Variable – amiodarone peut être problématique
  - Risque d'interaction non négligeable
  - Débalancements électrolytiques fréquents – risque d'arythmie secondaire
  - Demi-vie de l'amiodarone = 30 jours
  - BB : risque d'effets rebonds au sevrage
- Pronostic de la condition menaçant la vie



# LES ANTIARYTHMIQUES

- Bénéfice clinique de l'intervention en question
  - Étude AFFIRM
  - Étude multicentrique de 4060 patients avec FA
  - Suivi moyen de 3,5 ans
  - Endpoint primaire de mortalité globale
    - Les patients recevant un traitement de contrôle de la fréquence étaient moins hospitalisés ( $p < 0,01$ ) et faisaient moins de TdP ( $p < 0,07$ ) que ceux recevant un traitement de contrôle du rythme cardiaque
    - Stratégie de choix : contrôle de la fréquence



# LES ANTIARYTHMIQUES

- But de l'intervention
  - Diminuer les symptômes et prévenir les AVC
- Aspects psychologiques
- Donc
  - Peser risques vs bénéfices pour un patient donné
  - Dans le cas d'une FA chronique
    - Si patient sous AAR : envisager le passage à un BB ou BCC non-DHP
    - Si patient sous BB ou BCC : sevrage peut être envisagé selon le cas
    - Surveillance du rythme et de la symptomatologie



# LES ANTICOAGULANTS

- Tout dépend de l'indication
  - Regardons la FA
- Métabolisme : risque d'interaction important, risque de saignement important, patients présentant IH peuvent avoir augmentation du RIN d'emblée
- Pronostic de la condition menaçant la vie



# LES ANTICOAGULANTS

- Bénéfice clinique de l'intervention en question
  - FA : les pt atteints de FA ont de 5 à 17 fois plus de chances de faire un AVC que la population sans FA
    - La plupart reçoit warfarine ou HFPM
    - L'utilisation de warfarine fait passer de 5% à 2% le risque d'AVC par année d'utilisation chez les patients atteints de FA chronique
    - Risque de saignements associés :
      - Fatal : 0,6% / année
      - Majeur : 3% / année
      - Tout type : 9,6% / année



# LES ANTICOAGULANTS

- But de l'intervention
  - Prévenir l'incidence d'AVC
- Aspects psychologiques



# LES ANTIHYPERTENSEURS

- Métabolisme de la médication
  - L'équilibre volémique est altéré en fin de vie
  - Les déséquilibres électrolytiques sont fréquents
  - Quelques interactions possibles
    - Pharmacodynamiques : HTO
  - Nos patients ont plus tendance à l'hypotension
  
- Pronostic de la condition menaçant la vie



# LES ANTIHYPERTENSEURS

- Bénéfice clinique de l'intervention en question
  - Non discutable
  - Plusieurs études ont démontré une diminution de la mortalité cardiovasculaire et des atteintes des organes cibles
  - Ces études mesuraient l'évolution des patients sur 4-8 ans
  
- But de l'intervention
  - Minimiser l'atteinte d'organes cibles à long terme
  - Cœur, rein, cerveau, yeux, système vasculaire
  - Les complications sont à long terme
  - Selon les facteurs de risques cardiovasculaires
  - Soulager les symptômes de l'HTA
  
- Aspects psychologiques



## LES ANTICONVULSIVANTS

- Ces données ne s'appliquent qu'aux patients souffrant d'épilepsie non attribuable à une condition liée au cancer
  - Métastases cérébrales
- Métabolisme
  - Plusieurs de ces molécules sont susceptibles d'interagir avec les agents utilisés dans la palliation des symptômes présents en fin de vie
- Pronostic de la condition menaçant la vie

# LES ANTICONVULSIVANTS

- Bénéfice clinique de l'intervention en question
  - Efficace à 96% à un an, 94% à 2 ans, 86 % à 3 ans et 68% à 5 ans
  - Rémission spontanée à long terme de l'épilepsie possible
  - Risque de récurrence post arrêt : 25 % à un an, 29 % à 2 ans
  - Si on ne regarde que les patients sans crise depuis 2 ans ou plus, 52% des patients sont demeurés sans crise 5 ans après l'arrêt de la molécule
  
- But de l'intervention
  - Améliorer la qualité de vie, l'anxiété, améliorer la capacité fonctionnelle des patients (conduite automobile, travail rémunéré)
  
- Aspects psychologiques
  - Anxiété rebond possible



# BIPHOSPHONATES ET VITAMINES

- Parlons des biphosphonates en prévention de l'ostéoporose
- Métabolisme
  - Élimination rénale (surveiller IR)
  - Toxicité GI possible
  - Demi-vie de 1 à 10 ans
- Pronostic de la condition menaçant la vie



# BIPHOSPHONATES ET VITAMINES

- Bénéfice clinique de l'intervention en question
  - Études regardaient le bénéfices à 5 ans et à 2 ans, parfois à 1 an
  - Diminution reconnue des fractures
- But de l'intervention
  - Diminuer l'incidence d'évènements squelettiques
- Aspects psychologiques
  - Mentalité de protection associée au biphosphonates



# DIABÈTE EN FIN DE VIE

## ○ Métabolisme

- Variable – alimentation
- Insuffisance rénale
- Risque d'hypoglycémie
- Monitoring serré – complexe à gérer par le patient et les soignants

## ○ Pronostic vital

## ○ Bénéfices cliniques

- Diminution des symptômes associés à l'hyperglycémie
- Diminution de l'atteinte des organes cibles



# DIABÈTE

- But de l'intervention
  - Diminution des symptômes
  - Diminution de l'atteinte des organes cibles
- Aspects psychologiques
  - Sentiment d'abandon
  - Satisfaction de ne plus avoir à gérer le suivi compliqué



## COMMENT SEVRER?

- Tout dépend de la molécule
- Quelques références peuvent vous aider

*Guide pratique des soins palliatifs : La gestion de la douleur et autres symptômes (4<sup>e</sup> édition, 2008)*



## CE QU'EN PENSENT LES PATIENTS

- 30 personnes âgées américaines ont été interrogées à ce sujet
- Entrevues ouvertes portant sur quatre thèmes
  - Traitement maintenant la vie
  - Phase terminale
  - État d'inconscience permanent
  - Capacité de décider
- Des soignants étaient également interrogés afin de déterminer leur opinion sur le sujet

## MÉTHODE

- Recrutement parmi des patients suivis par les centres «Veterans Administration Pittsburgh Healthcare System» aux États-Unis entre 2000-2002
- Pts de plus de 60 ans
- Entrevues d'une durée de 1h effectuées par des professionnels de recherche spécialisés dans ce domaine

## POPULATION

- Homme à 93%
- Caucasien à 90%
- 87% avaient minimalement un diplôme d'études secondaires
- Moyenne d'âge de 70,5 ans

## RÉSULTATS

- En premier lieu, les patients se sentent interpellés par l'impact d'un traitement sur leur qualité de vie
  - 17/30 patients parlent de qualité de vie en premier
  - Leurs interprétations sur ce que constitue une bonne qualité de vie varient
  - Ils craignent que d'autres décident à leur place ce qu'est une bonne qualité de vie
  - En général, ils considèrent qu'un traitement est futile s'il maintient le patient en vie, mais limite sa qualité de vie

# RÉSULTATS

- Coûts du traitement (financiers, émotionnels et autres)
  - Patients craignent de devenir un fardeau pour leurs proches
  - Certains craignent de voir les revenus diminuer pour leurs familles s'ils décèdent
    - Ces patients préféreraient donc endurer des soins pour les maintenir en vie

# RÉSULTATS

- Probabilité que le traitement soit bénéfique
  - Les patients ont jugé l'utilité d'un traitement sur la base de son bénéfice
    - Physiologique
    - Guérison
    - Survie
    - Indépendance
    - Confort
    - Amélioration de leur condition

# RÉSULTATS

- Effet du traitement sur la survie
  - Les patients accepteraient à court terme des interventions médicales ayant comme but l'amélioration de leur survie à long terme
  - La plupart des patients pèsent la qualité de vie par rapport à la survie
- Conclusion générale
  - La définition de futilité varie en fonction de la personne
  - Les patients considèrent la qualité de vie comme étant primaire sur les autres aspects d'un traitement en fin de vie
  - Ils sont prêts à recevoir des traitements plus invasifs si un but est atteint

# QU'ARRIVE-T-IL UNE FOIS LA MOLÉCULE CESSÉE

- Données extrapolées d'un contexte gériatrique
  - Absence de données dans le contexte néoplasique
- L'étude de Graves visait à évaluer l'incidence d'effets indésirables à l'arrêt de médicaments dans une population de patients âgés
- Objectif : déterminer la fréquence, les types, la chronologie, la sévérité et les facteurs associés aux effets indésirables à l'arrêt de médicaments



## MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE

- Étude d'une durée de 1 an
- Patients de 65 ans et plus prenant plus de 5 médicaments de façon régulière
- 208 patients randomisés dans deux groupes
  - Intervention : rencontre avec pharmacien à chaque visite, évaluation par le pharmacien et suggestion au médecin (n=105)
  - Contrôle : soins usuels par médecin traitant (n=103)
  - Globalement : 124 patients ont eu des arrêts de médicaments
- Cueillette de données démographiques, revue des molécules cessées et des effets indésirables associés de manière rétrospective



## RÉSULTATS

- 124 patients évaluable
- En moyenne 1.92 médicament cessé par patient
- Durée moyenne de traitement pré-arrêt :  $23,9 \pm 18,2$  mois
- Raisons de cessation :
  - Observance
  - Risque d'effet indésirable
  - Absence d'indication
  - Manque d'efficacité
  - Stabilité de la condition médicale
  - Inconnue



## RÉSULTATS (SUITE)

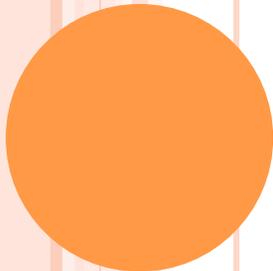
- 26% des arrêts de médicaments ont été associés à des effets indésirables
- Les classes susceptibles d'engendrer de telles réactions sont surtout
  - Les agents cardiovasculaires
  - Les agents affectant le SNC
  - Dans la majorité des cas présentant des effets indésirables associés au sevrage, il y a eu reprise de la molécule ou d'une molécule équivalente
- La surveillance dans cette étude = 4 mois post arrêt
  - Même après 4 mois, il y avait encore survenue d'effets indésirables



## CE QU'ON PEUT EN TIRER...

- Le concept de futilité médicale et médicamenteuse demeure d'actualité et bien difficile à définir de manière certaine
- Plusieurs de nos patients peuvent bénéficier d'une réévaluation de leur profil pharmacologique
- Quelques outils et précisions peuvent nous orienter dans la prise de décision
  - Les patients doivent être impliqués
- Regarder les risques et les bénéfices
- Surveillance des patients ad 4 mois post sevrage d'une molécule
- Distinguer la phase terminale à la fin de vie





**MERCI!**