

L'embarras bronchique en soins palliatifs et le furosémide sous-cutané : nouvelle avenue thérapeutique?

Jacinthe Lévesque-Gravel, rés. pharm

Hôtel-Dieu de Québec du CHUQ

Maison Michel-Sarrazin

31 mai 2011

Plan et objectifs

- Définitions
- Problématique de l'embarras.
- Évidences actuelles sur l'utilisation d'anticholinergiques pour l'embarras bronchique.
- Mécanismes physiopathologiques.
- Hypothèses soutenant le furosémide.
- Point de vue pratique...
- Résultats de l'étude menée à la Maison-Michel Sarrazin en 2010-2011.

Définitions

- Embarras bronchique:
 - Accumulation de sécrétions et/ou liquide dans les voies respiratoires supérieures
- Râles terminaux:
 - Respiration sifflante à l'inspiration et à l'expiration résultant des mouvements vibratoires des sécrétions dans les bronches au passage de l'air.
 - « Terminaux »: pronostic faible
 - Anxiogènes
- Dyspnée:
 - Sensation subjective et non-mesurable de difficulté à respirer.
 - En général, non associé aux râles terminaux.

Problématique de l'embarras

- Incidence embarras:
 - 81% à la Maison Michel-Sarrazin (MMS)
- Incidence rôles terminaux:
 - 23-92% (moyenne 50%)
- Anxiogène, perturbant
 - Patient
 - Parents et proches
 - « Mort étouffé, pas capable de respirer.»
 - Soignants
- Pronostic 24-48 heures

Problématique de l'embarras

- Traitement usuel:
 - Anticholinergiques (ACh) sous-cutanés (SC)
 - Glycopyrrolate (Robinul)
 - Hyoscine hydrobromide (Scopolamine)
- Recherches récentes:
 - Méta-analyses sur les ACh décevantes
 - 35-54% patients soulagés
 - Mécanismes pathologiques de l'embarras bronchique
- Nouvelle option:
 - Furosémide SC en 1^{er}
 - Aucune publication actuellement

Évidences anticholinergiques

- Revue de littérature:
 - Différences méthodologiques importantes
 - Scopolamine un peu plus rapide
 - 30 min vs 1h
 - Action Robinul plus longue
 - 6h vs 1h
 - Revue Cochrane:
 - 1 seul article retenu: Scopolamine vs placebo
 - Pas différence statistiquement significative

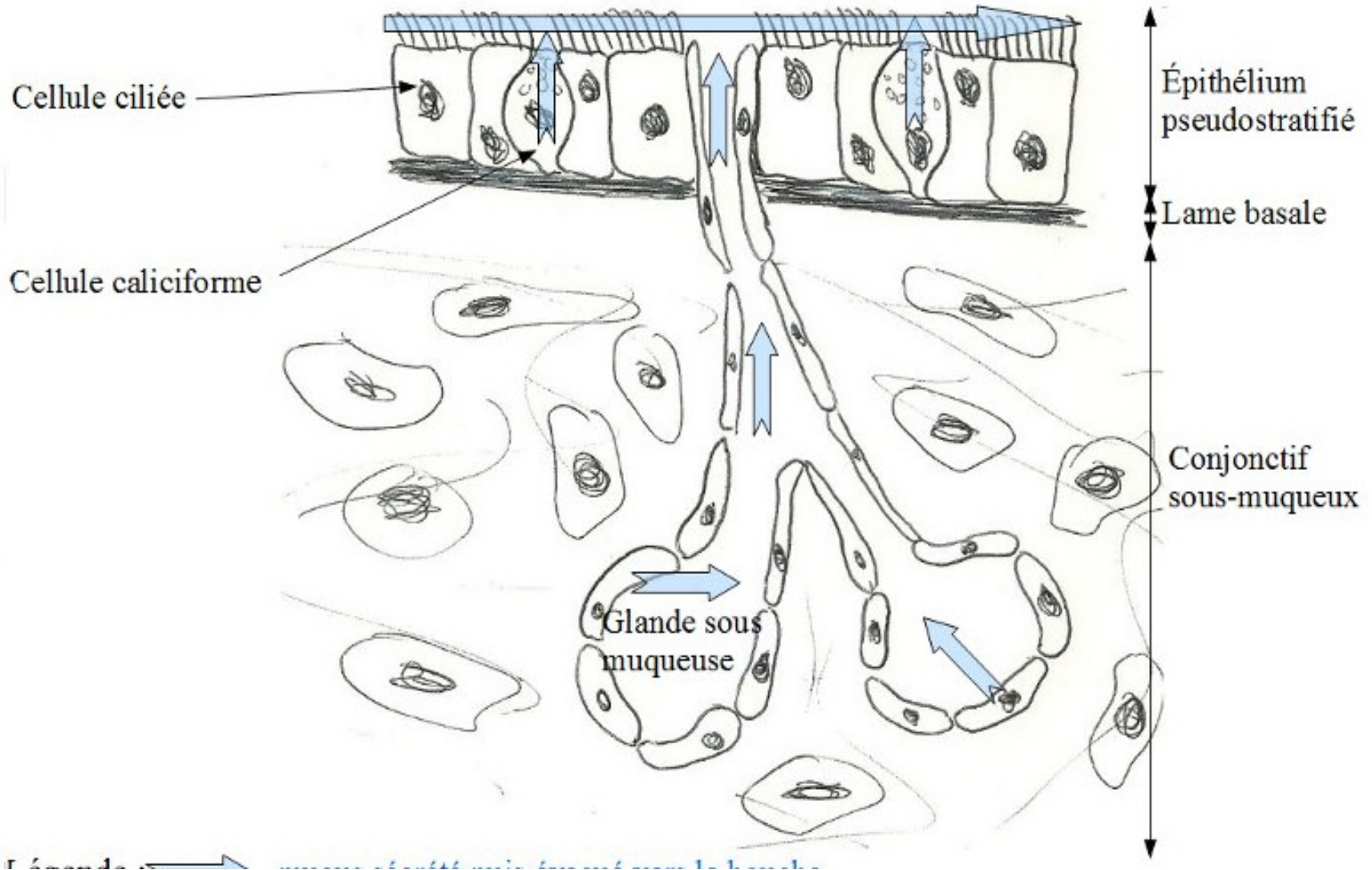
Évidences anticholinergiques

- Donc:
 - Efficacité similaire des 2 Rx
 - 46% des pts restent non-soulagés
 - Effets secondaires légèrement différents
- Effets secondaires:
 - Constipation
 - Rétention urinaire
 - Bouche sèche
 - Vision brouillée
 - Épaississement sécrétions
 - Scopolamine: + somnolence, confusion, amnésie antérograde.

Évidences furosémide en dyspnée

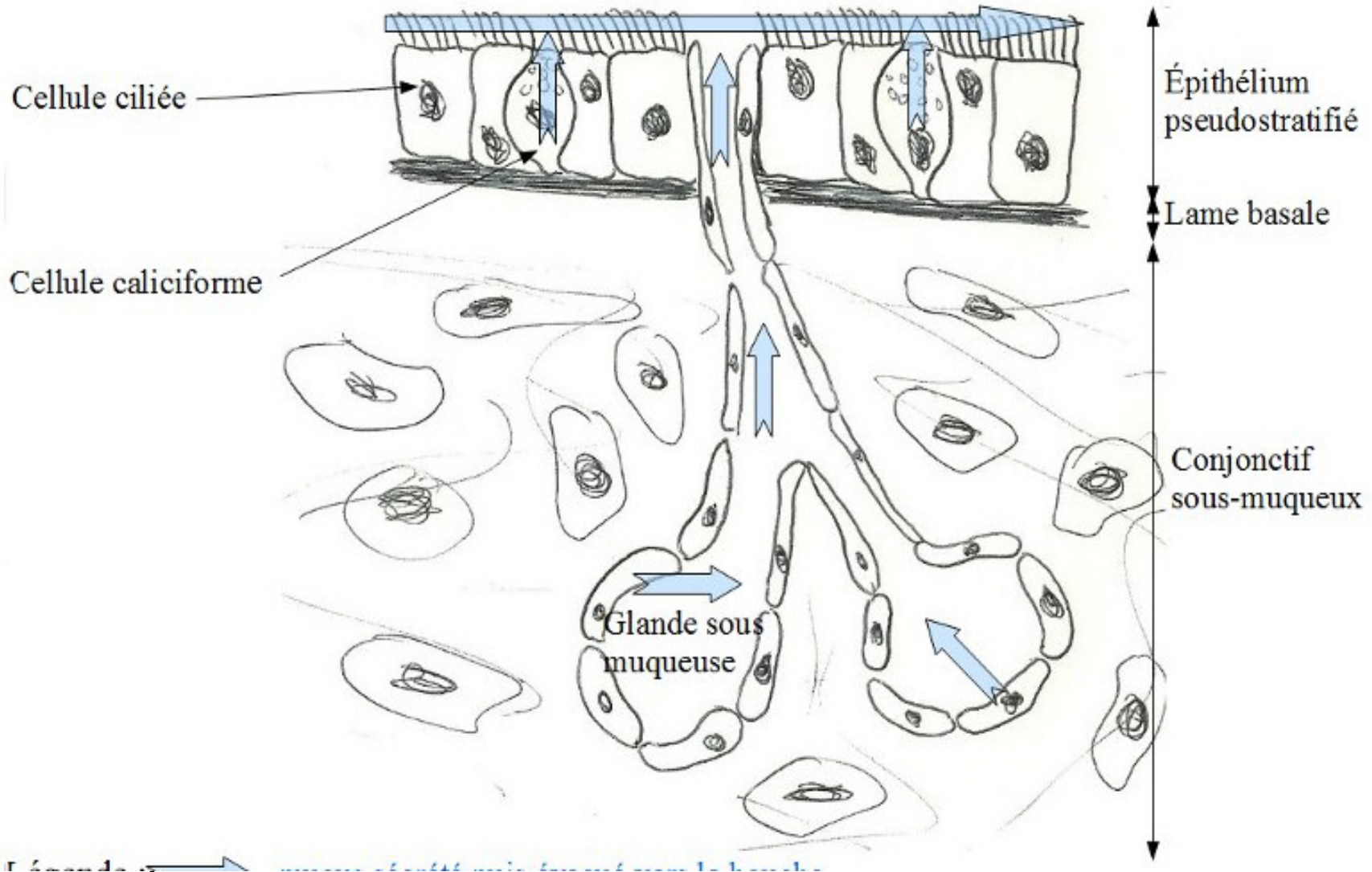
- Séries de cas 3 asthmatiques:
 - Diminution sur échelle visuelle analogue cotant dyspnée:
 - 7-10/10 avant furosémide nébules
 - 1-3/10 après furosémide nébules
 - Pas effets secondaires, pas ↑ diurèse
- Étude descriptive 15 pts MPOC:
 - Amélioration dyspnée chez 12 pts (nébulisations)
 - Nausées, somnolence faible intensité
- Mécanisme suggéré: Effet bronchodilatatoire médié par fibres C pulmonaires prévenant les bronchospasmes.
- Absorption systémique?

Physiopathologie



<http://lewebpedagogique.com/lacrp/tag/mucus/>

Physiopathologie



<http://www.webpedagogique.com/acro/ta/mucus/> Furosemide: aiderait dans les cas d'accumulation d'eau

Origine furosémide...

- Désir de meilleur soulagement qu'avec seulement les ACh
- Effets secondaires ACh
- Mécanismes physiopathologiques
 - Catabolisme musculaire
 - Débalancement pressions

Point de vue pratique

- Rx « type » faite à l'admission:
 - *Lasix 40mg SC x1 PRN STAT si embarras*
 - Au choix du Md
 - *Robinul 0,4mg SC q2h PRN si inefficace*
 - *Scopolamine 0,4mg SC q2h PRN si inefficace*
- Utilisation du furosémide pour injection IV
- Solution 10mg/mL
 - 40mg = 4mL → 2 sites SC
- Retiré de la FADM après administration pour éviter répétition non désirée.

**Description de l'utilisation du
furosémide sous-cutané dans le
soulagement de l'embarras
bronchique dans une population en
phase palliative de cancer à la Maison
Michel-Sarrazin**

Jacinthe Lévesque-Gravel, rés. pharm.

Mélanie Simard, B.Pharm, M.Sc., BCOP

Pascale Blais, B.Pharm, M.Sc.

Dr Pierre Gagnon, Md, FRCPC

Méthodologie

- Étude descriptive longitudinale
- Collecte de données rétrospective
- Population: MMS
 - Phase terminale d'un cancer
 - Pronostic < 2 mois
 - ≥ 18 ans
- Critère d'inclusion:
 - Rx de furosémide SC pour l'embarras dans le dossier pharmaceutique
 - Biais de sélection
- Pas de critère d'exclusion

Méthodologie

- Inclusion de tous les cas répertoriés
 - Février 2010 – Décembre 2010
 - Nombre important de dossier
- Choix des variables:
 - Descriptives: âge, poids, cancer, ATCD...
 - Rapportées influencer incidence embarras:
 - Néo ou méta SNC ou poumons,
 - Poids
 - Rapportées influencer mécanisme action furosémide:
 - Albumine, fonction rénale

Méthodologie

- Choix des variables (suite):
 - Description de l'épisode d'embarras:
 - Moment, évolution, recours Rx...
 - *** Délai furosémide - ACh
 - Effets secondaires:
 - Rapportés: Nausées, confusion (EDD)
 - Autres:
 - Diurèse
 - Débalancement ionique:
 - » FC, état de conscience, convulsion, mort subite.

Méthodologie

- Statistiques:
 - Descriptives
 - Valeur p des analyses de sous-groupes:
 - Test Mann-Whitney
 - $P < 0,05$ considéré statistiquement significatif

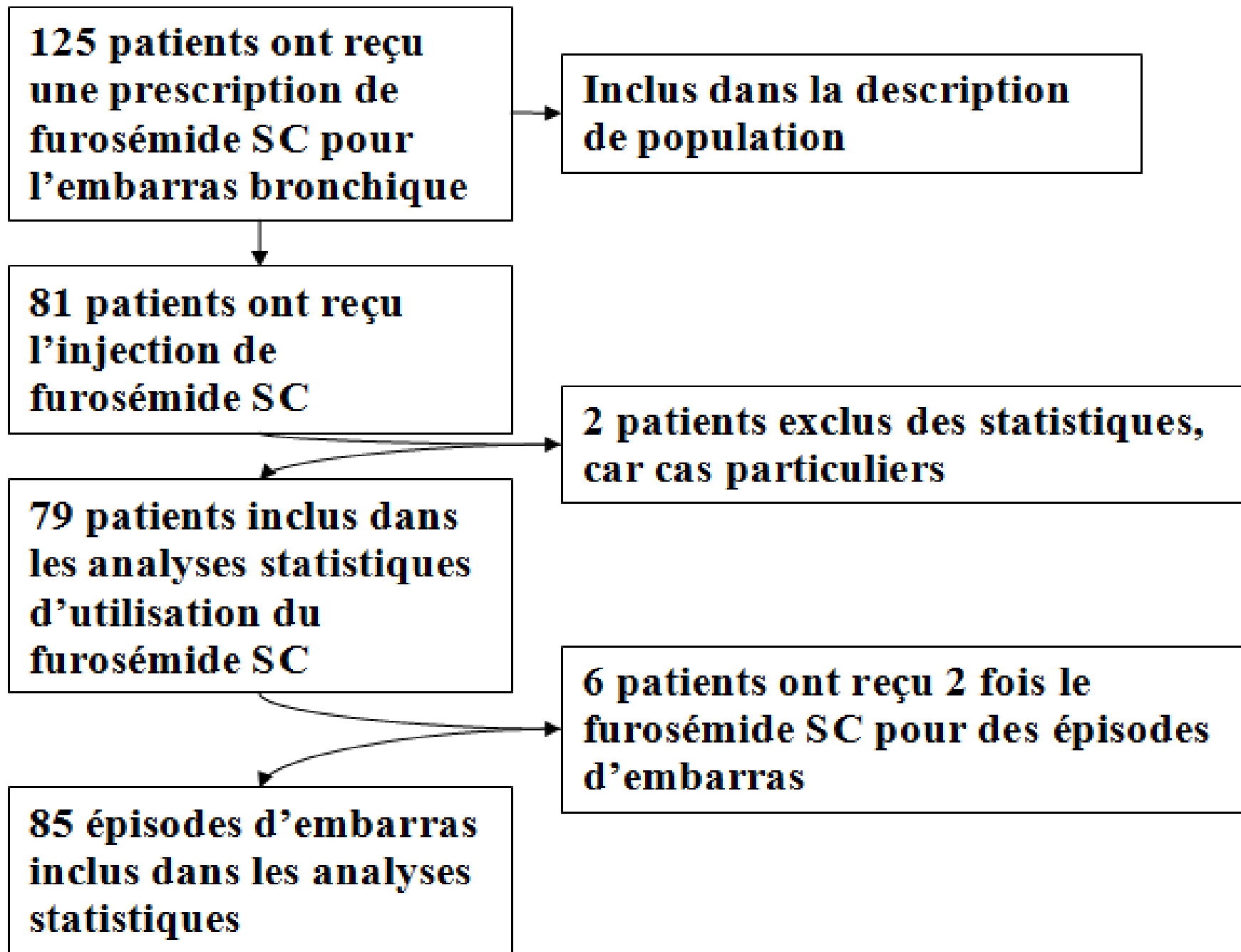


Figure 1 : Sélection des patients

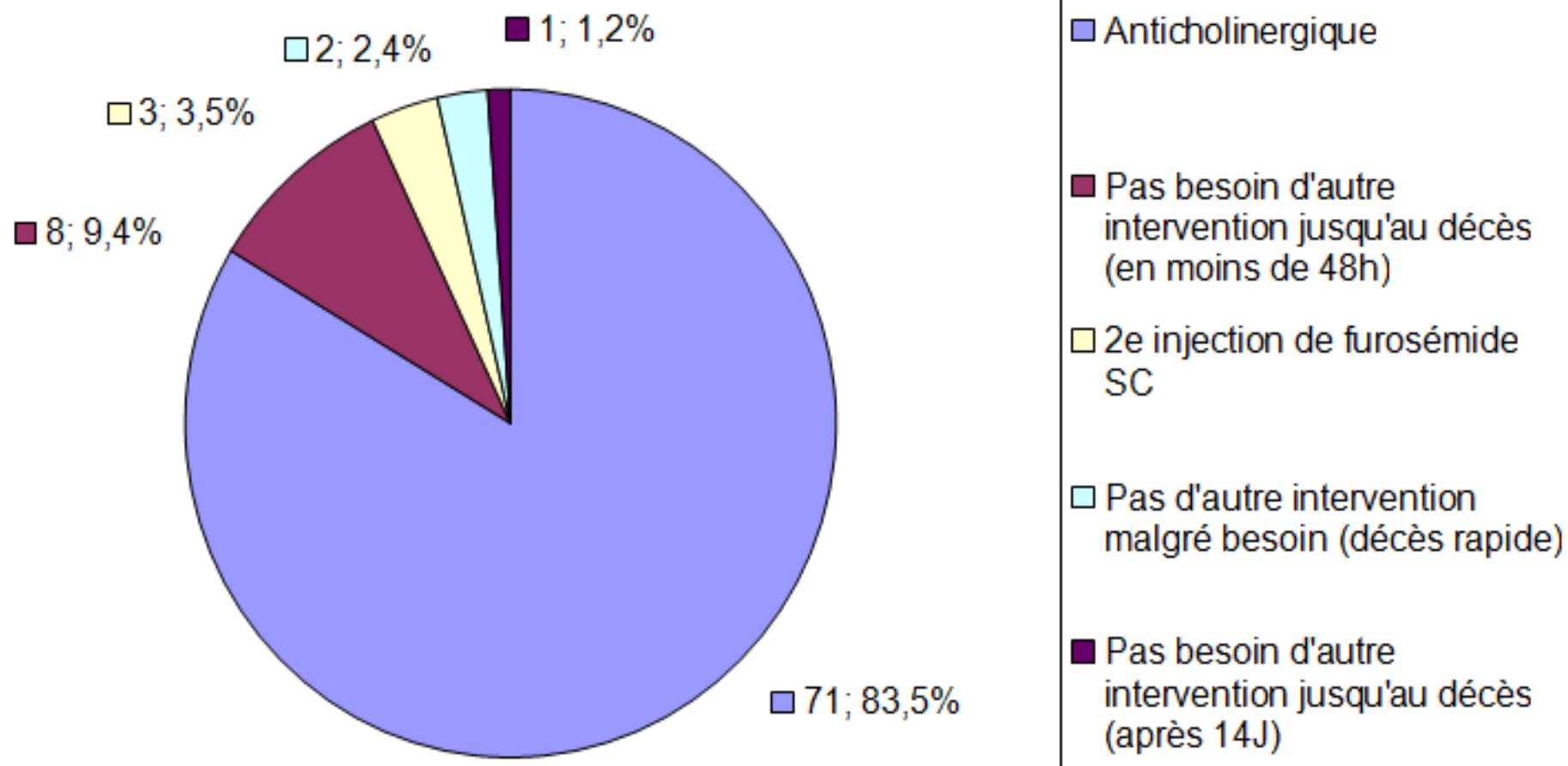
Tableau 1. Description de la population à l'admission à la MMS

Caractéristiques	Population complète (n=125) moyenne (intervalle; médiane)	Patient ayant reçu le furosémide (n=79) moyenne (intervalle; médiane)
Hommes	62 (49,6%)	42 (53,2%)
Age (années)	67,2 (41,6 – 89,7; 66,5)	66,2 (41,6 – 89,7; 65,4)
Poids (kg) (n = 123)	62,9 (30 – 117; 60)	66,2 (37,5 – 117; 60,3)
Cancer primaire		
2 cancers primaires	13 (10,4%)	8 (10,1%)
TGI	40 (32,0%)	24 (30,4%)
Poumons	38 (30,4%)	27 (34,2%)
Sein	9 (7,2%)	4 (5,1%)
Prostate	11 (8,8%)	8 (10,1%)
Gynécologique, urogénitale	17 (15,6%)	10 (12,6%)
Système nerveux central	10 (8,0%)	9 (11,4%)
Autres	13 (10,4%)	5 (6,4%)
Métastases		
Foie	54 (43,2%)	33 (41,8%)
Os	39 (31,2%)	22 (27,8%)
Système nerveux central	23 (18,4%)	16 (20,3%)
Poumons	44 (35,2%)	28 (35,4%)
Abdominale, pelvienne	47 (37,6%)	30 (37,9%)
Ganglionnaire	21 (16,8%)	11 (13,9%)
Reins	12 (9,6%)	7 (8,9%)
Autres	21 (16,8%)	9 (11,4%)

Antécédents		
SLADH à l'admission	4 (3,2%)	2 (2,5%)
Bronchite chronique	30 (24,0%)	20 (25,3%)
Emphysème	6 (4,8%)	5 (6,3%)
Asthme	5 (4,8%)	4 (5,1%)
Insuffisance cardiaque	5 (4,0%)	3 (3,8%)
Statut tabagique		
Fumeur	28 (22,4%)	19 (24,1%)
Fumeur récent	4 (3,2%)	3 (3,8%)
Antécédent de tabagisme	42 (33,6%)	29 (36,7%)
Non-fumeur	43 (34,4%)	23 (29,1%)
ND	8 (6,4%)	0 (0,0%)
Durée de séjour	21,3 (0,0 – 123,0; 12,0)	20,7(1,0-99,0; 12,0)
Prescription de furosémide à l'admission		
40mg SC x1 si embarras	111 (88,8%)	70 (88,6%)
Autres	14 (11,2%)	9 (11,4%)
% de patients ayant reçu le furosémide	79 (63,2%)	79 (100%)
Clairance à la créatinine	(n = 116) 78 (20-217;68)	(n = 73) 85 (30-217;75)
Albumine	(n = 59) 29,7 (15-46; 29)	(n= 38) 30,5 (20-46; 31)

Résultats - Interventions

Interventions nécessaires après l'administration du furosémide SC
(n;%) (n = 85)

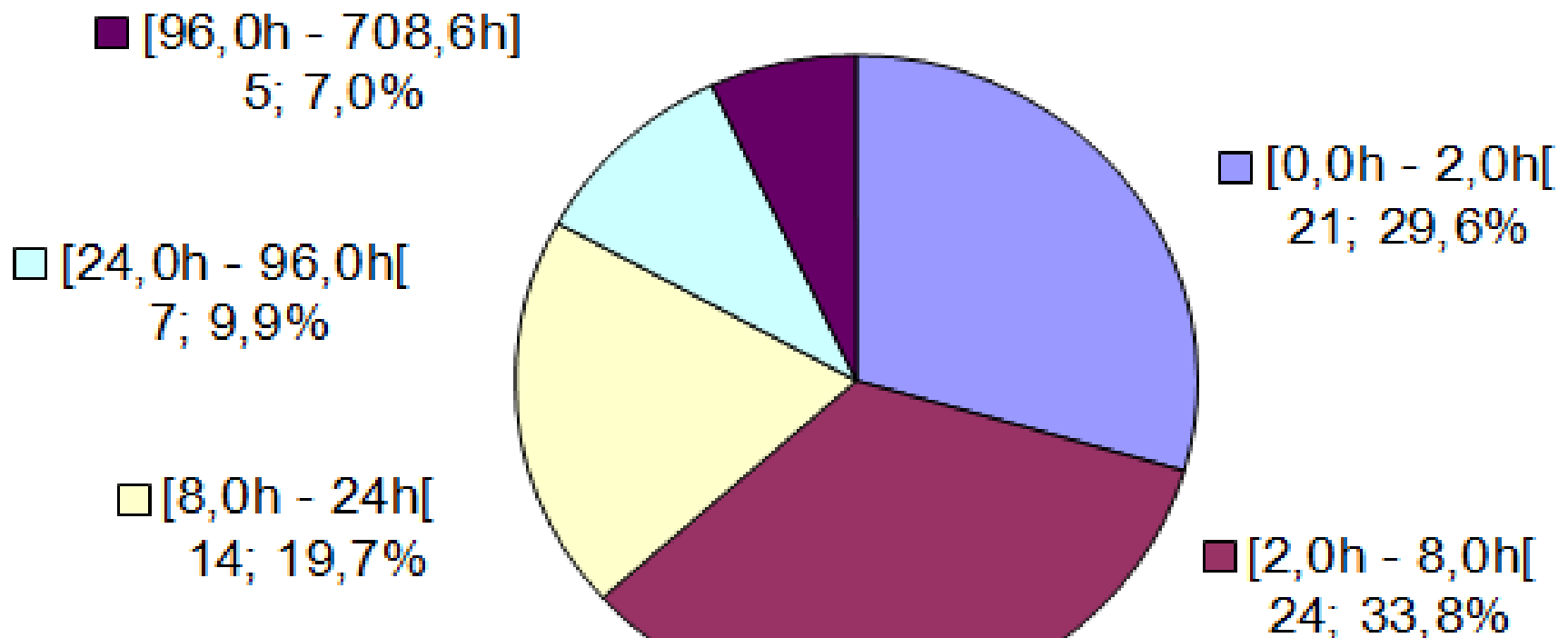


Résultats - Évaluation

- Évaluation de l'infirmière après 2h:
 - Amélioration : 39 (45,9%)
 - Détérioration : 5 (6,3%)
 - Stable : 36 (45,0%)
 - ND / décédé / autre : 5 (6,3%)

Résultats – Délai avec ACh

Délai entre l'administration du furosémide SC et du 1er anticholinergique (n;%) (n = 71)



Moyenne : 28,4 h
Médiane : 4,0h
Écart-type : 91,8h

Résultats – Délai avec ACh

- Délai entre le furosémide SC et le 1^{er} ACh:
 - Si patient décède dans les 48h après le furosémide SC:
6,0h (n=47)
 - Si patient toujours vivant 48h après le furosémide SC:
72,2h (n=24)
- p<0,001

Résultats – Recours aux Rx

- 1^{er} ACh utilisé après le furosémide SC:
 - Robinul: 90,1%
 - Scopolamine: 9,9%
- Utilisation du protocole de détresse:
 - 4 cas (détresse respiratoire)

Résultats – Effets secondaires

- Aucun effet secondaire apparent
- Pas de réaction au site d'injection rapporté
- Évolution des nausées (n = 58):
 - Stable: 8,6%
 - Diminution: 1,7%
 - Aucune nausées: 89,7%
- Évolution de la FC (n = 64):
 - Demeure irrégulière: 12,5%
 - Apparition d'irrégularité: 12,5%
 - Demeure régulière: 75%

Résultats - Diurèse

- Diurèse dans les 24h après le furosémide vs diurèse dans les 24h avant: (n=23)
 - Moyenne: ↑ 405mL; Médiane: ↑ 340mL
 - Étendu: ↓240mL à ↑ 1425mL
- Sous-groupe pts avec délai furosémide – ACh <4h (n=9):
 - ↑ 217mL
- Sous-groupe de pts avec délai furosémide – ACh ≥4h (n=14):
 - ↑ 594mL

p=0,074

Tableau 2. Délai entre l'administration du furosémide SC et le 1^{er} anticholinergique selon différents sous-groupes (h).

ANTCD asthme / MPOC		P
Oui n = 19	Non n = 52	
61,8	16,1	0,634
Cancer ou méta pulmonaires		
Oui n = 39	Non n = 32	
21,7	36,5	0,477
Cancer ou méta SNC		
Oui n = 21	Non n = 50	
13,0	34,8	0,880
Clairance à la créatinine (mL/min)		
< 30 n = 6	≥ 30 n = 65	
12,4	29,9	0,628
Albumine		
≤ 25	> 25 n = 31	
16,2	44,1	0,876
Poids		
≤ 60 kg n = 39	> 60 kg n = 32	
35,0	20,3	0,210
Délai avant décès après furosémide		
< 48h n = 47	≥ 48 n = 24	
6,0	72,2	< 0,001

Discussion - Méthodologie

- Données manquantes ou minimales
 - Dossiers pour soins aux pts et non pour fins de recherche
 - Effets secondaires, évolution de l'embarras
- Variable « délai furosémide –ACh »:
 - Présente dans tous les dossiers concernés
 - ↓ impact évaluation subjective de l'observateur
 - Limite + objective: besoin Rx
 - Jugement clinique
 - Délai très court (<2h): difficilement interprétable

Discussion - Littérature

- Incidence embarras bronchique: 63%
 - Similaire à littérature: 23-92% (moy 50%)
 - Moindre que le 81% rapporté dans étude antérieure à MMS
- Pronostic à l'apparition d'embarras bronchique:
 - Médiane de survie: 24h
 - Littérature: 24-48h
- Résultats concordent avec hypothèse des mécanismes pathologiques de la littérature:
 - Effet diurétique qui ↓ impact du débalancement fluidification passive.

Discussion - Résultats

- Distribution des résultats non uniforme:
 - Quelques valeurs extrêmes, mais non aberrantes → Grands écarts-types
 - Médianes + représentatives que moyennes
 - Test statistique adapté (Mann-Whitney)

Discussion - Résultats

- Cibler les patients plus susceptibles d'être améliorés?
 - Pas possible...
 - Mais, recours plus rapide aux ACh si près du décès (48h)
 - Mécanisme pathologique différent?
 - Moins adéquat en cas de précarité? SV anormaux ou irréguliers? Piste à explorer dans futur...

Discussion – Résultats

- Effets secondaires:
 - Peut-être sous-estimés. Pas questionné; peu documenté.
 - Plusieurs facteurs confondants: Sx déjà présents, précarité de fin de vie, pts inconscients, effets secondaires attendus peu spécifiques.
 - Problème méthodologique pour évaluation confusion → pas de résultats
 - Impact sur QV non-évalué: besoin de se rendre à la salle de bain si pas de sonde

Conclusion

- 63% des pts ont développé embarras bronchique avec besoin de médicament
- 89% des Rx étaient 40mg SC x1 PRN STAT si embarras bronchique
- 45,9% des cas étaient suivi d'une amélioration selon note infirmière
- Recours aux anticholinergiques restent nécessaire dans 84% des cas, mais *ACh reportés d'au moins 24h dans 17% des cas.*

Conclusion

- Poursuite de l'utilisation du furosémide SC STAT si embarras bronchique avant les ACh à MMS.
 - Utilisation du Rx le – nocif en 1^{er}
- Pour les prochaines études:
 - Efficacité
 - Effets secondaires
 - Quels patients répondent mieux?
 - Précarité
 - Lien avec diurèse

Bibliographie

- Wildiers H, Menten J. Death rattle: prevalence, prevention and treatment. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:310-7.
- Wildiers H, Dhaenekint C, Demeulenaere P, et al. Atropine, hyoscine butylbromide, or scopolamine are equally effective for the treatment of death rattle in terminal care. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:124-33.
- Kass RM, Ellershaw J. Respiratory tract secretions in the dying patient: a retrospective study. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:897-902.
- Bennett M, Lucas V, Brennan M, Hughes A, O'Donnell V, Wee B. Using anti-muscarinic drugs in the management of death rattle: evidence-based guidelines for palliative care. *Palliat Med* 2002;16:369-74.
- St-Hilaire K. L'Utilisation du glycopyrolate et de l'hyoscine hydrobromide pour l'embarras bronchique terminal et autres indications à la Maison Michel-Sarrazin. In. Québec: Maison Michel-Sarrazin; 2009.
- Watts T, Jenkins K. Palliative care nurses' feelings about death rattle. *J Clin Nurs* 1999;8:615-6.
- Wee BL, Coleman PG, Hillier R, Holgate SH. The sound of death rattle I: are relatives distressed by hearing this sound? *Palliat Med* 2006;20:171-5.
- Wee B, Hillier R. Interventions for noisy breathing in patients near to death. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD005177.

Bibliographie

- Hugel H, Ellershaw J, Gambles M. Respiratory tract secretions in the dying patient: a comparison between glycopyrronium and hyoscine hydrobromide. *J Palliat Med* 2006;9:279-84.
- Back IN, Jenkins K, Blower A, Beckhelling J. A study comparing hyoscine hydrobromide and glycopyrrolate in the treatment of death rattle. *Palliat Med* 2001;15:329-36.
- Hughes A, Wilcock A, Corcoran R, Lucas V, King A. Audit of three antimuscarinic drugs for managing retained secretions. *Palliat Med* 2000;14:221-2.
- Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Risk factors for death rattle in terminally ill cancer patients: a prospective exploratory study. *Palliat Med* 2000;14:19-23.
- Hughes AC, Wilcock A, Corcoran R. Management of "death rattle". *J Pain Symptom Manage* 1996;12:271-2.
- Bausewein C. Comparative cost of hyoscine injections. *Palliat Med* 1995;9:256.
- Booth S, Moosavi SH, Higginson IJ. The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:90-100.
- Currow DC, Ward AM, Abernethy AP. Advances in the pharmacological management of breathlessness. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3:103-6.
- Shimoyama N, Shimoyama M. Nebulized furosemide as a novel treatment for dyspnea in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:73-6.

Bibliographie

- Kohara H, Ueoka H, Aoe K, et al. Effect of nebulized furosemide in terminally ill cancer patients with dyspnea. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:962-7.
- Vinay P, Belleau L, Dallaire M, et al. Soigner les râles terminaux. *Médecine Palliative : Soins de Support - Accompagnement - Éthique* 2010;9:148-56.
- Richardson PS, Peatfield AC. Protection of the respiratory tract -- mucus production: a review. *J R Soc Med* 1980;73:123-6.
- Nadel JA, Davis B, Phipps RJ. Control of mucus secretion and ion transport in airways. *Annu Rev Physiol* 1979;41:369-81.
- Sleigh M. Mucus propulsion. In: *The lung: scientific foundations*. Crystal RG WJ ed. New York: Raven Press; 1991.
- Clark K, Butler M. Noisy respiratory secretions at the end of life. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3:120-4.
- Vinay P. Des râles en fin de vie : une analyse biodynamique. *Médecine palliative* 2008;7:9-17.
- Micromedex. In: *Drugdex evaluation, furosemide*; consulté en septembre 2010.
- Jensen D, Amjadi K, Harris-McAllister V, Webb KA, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnoea relief and improved exercise endurance after furosemide inhalation in COPD. *Thorax* 2008;63:606-13

Bibliographie

- Ong KC, Kor AC, Chong WF, Earnest A, Wang YT. Effects of inhaled furosemide on exertional dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1028-33.
- Pendino JC, Nannini LJ, Chapman KR, Slutsky A, Molfino NA. Effect of inhaled furosemide in acute asthma. *J Asthma* 1998;35:89-93.
- Ono Y, Kondo T, Tanigaki T, Ohta Y. Furosemide given by inhalation ameliorates acute exacerbation of asthma. *J Asthma* 1997;34:283-9.
- Kallet RH. The role of inhaled opioids and furosemide for the treatment of dyspnea. *Respir Care* 2007;52:900-10.
- Verma AK, da Silva JH, Kuhl DR. Diuretic effects of subcutaneous furosemide in human volunteers: a randomized pilot study. *Ann Pharmacother* 2004;38:544-9.
- Goenaga MA, Millet M, Sanchez E, Garde C, Carrera JA, Arzellus E. Subcutaneous furosemide. *Ann Pharmacother* 2004;38:1751