

This paper deals with a major medical problem that has important implications for neurologists. We expect it to raise a lively debate and look forward to receiving contributions from many of the readers of Neurological Sciences.

**V. Bonito • A. Caraceni • L. Borghi • N. Marcello • M. Mori • C. Porteri • G. Casella • R. Causarano
M. Gasparini • L. Colombi • C.A. Defanti for the SIN Bioethics and Palliative Care Study Group***

The clinical and ethical appropriateness of sedation in palliative neurological treatments

V. Bonito (✉)
Neurologia, Ospedali Riuniti di Bergamo
L.go Barozzi 1, I-24128 Bergamo, Italy
e-mail: VirginioBonito@sonic.it

A. Caraceni
Istituto Nazionale Tumori
I-20133 Milan, Italy

L. Borghi
Fondazione Rui
Via Mascheroni 19
I-20145 Milan, Italy

N. Marcello
A.O. Santa Maria Nuova
Reggio Emilia, Italy

M. Mori
Department of Philosophy
University of Turin, Turin, Italy

C. Porteri
IRCCS Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli
Brescia, Italy

G. Casella
Rianimazione
A.O. Niguarda Ca' Granda, I-20162 Milan, Italy

R. Causarano • C.A. Defanti
Neurologia
A.O. Niguarda Ca' Granda, I-20162 Milan, Italy

M. Gasparini
Poliambulatorio di Neurologia
A.O. Niguarda Ca' Granda, I-20162 Milan, Italy

L. Colombi
Hospice, Ospedali Riuniti
Bergamo, Italy

Introduction

Although the second half of the 20th century saw enormous changes in our understanding of dying (it is enough to think of the introduction of the concept of brain death) and of the phenomena of cell death (such as apoptosis, or programmed cell death), there has been no substantial change in the attitude of clinicians, who continue to adopt an analytical approach centred on the pathological process of organ dysfunction. The process of dying [1] is in fact multidysfunctional and involves the individual as a whole, a dimension that physicians are not – or are no longer – trained to deal with. The majority of handbooks on pathology and clinical medicine, as well as medical encyclopaedias, do not have sections dedicated to the condition of the dying [2], and even specialised texts do not contain information about how to care for patients dying of specific diseases. Not having received any training in this sense, physicians are afraid of the process of dying, move away from the patient's bedside, and underestimate the symptoms (particularly pain or delirium) whose subjective dimension highlights the limitations of a medicine based on objective knowledge [3].

However, in our opinion, the phenomenological study of dying seems to be necessary not only in order to make it possible for physicians to fulfil their high duty of easing suffering, but also in order to highlight the dimension of human spirituality that medical agnosticism has neglected [4]. The needs of a dying person require an integrated approach to multidisciplinary care, an approach that has mainly been promoted by the hospice movement [5]. Such an approach seems to us to have become indispensable now that the last days of life are more frequently spent in a hospital, hospice or other healthcare facility rather than at home, and patients are aware that medical decisions may affect the timing of their death [6].

The specific interventions made at the end of life have recently been investigated in some epidemiological studies

based on questionnaires aimed at physicians [7–9], which introduced the concept of *medical decisions concerning the end of life* (MDELs), subsequently renamed *end of life decisions* (EOLDs). Starting from the authors of the first major study of euthanasia in The Netherlands [10], these studies define EOLDs as “*all of the decisions taken by physicians concerning courses of action aimed at hastening the end of the life of a patient or courses of action about which physicians take into account the possibility that they may hasten the end of life*”.

These studies have various limitations that are implicit in the breadth of this definition and in their use of a method that does not actually investigate the mode of dying but rather the intentions and interpretations of the physicians. However, they have contributed towards improving our awareness that, within the context of today’s medicine, the moment of death in terminal situations with a clear and more or less imminent fatal prognosis can be affected by a physician’s decision to intervene (by prescribing analgesics, treating an infection, etc.) or not to intervene, by not implementing or by discontinuing pharmacological therapies or vital support measures such as artificial nutrition/hydration.

“Terminal sedation” (TS) is a practice that has been developed within the context of palliative medicine for the treatment of refractory symptoms, particularly in the case of cancer patients. The studies mentioned above considered TS among the other EOLDs, but their data were affected by methodological problems concerning its definition and estimated prevalence and the reasons underlying the decision-making process: many physicians clearly indicated that they had no intention of shortening the lives of their patients [11].

The Bioethics and Palliative Care Study Group of the Italian Society of Neurology was prompted to consider this subject for two reasons: the first was that we thought it necessary to discuss whether TS is morally licit and whether it conflicts with the mission of palliative care, which, according to the definition of the WHO “*...does not accelerate or postpone death ...*” [12]; the second was that, having answered the first question affirmatively, we thought that TS should be more widely known and also practised in non-oncological fields. It is our impression (unfortunately, there are very few published epidemiological studies on the subject) that the symptoms of many patients with incurable, advanced neurological diseases are not adequately treated: like pain therapy, sedation – particularly TS – seems to be little used if at all.

The definition and clinical characteristics of palliative or terminal sedation

Within the context of palliative care, recourse to sedation as a means of controlling refractory symptoms in the terminal phases of cancer has led to the use of the term “terminal

sedation”. However, this expression has been criticised as equivocal because the adjective “terminal” can be understood both as referring to a prognostic criterion and as defining the irreversible nature of the sedation. Furthermore, even in the case of patients in a terminal condition, sedation may be adopted as a therapeutic measure similar to that required by patients with reversible diseases. For these reasons, the use of the term “palliative sedation” has been proposed [13–15].

Definition

By “palliative sedation”, we mean an intentional reduction of vigilance by pharmacological means up to the point of the complete loss of consciousness with the aim of reducing or abolishing the perception of a symptom that would otherwise be intolerable¹ for the patient despite the implementation of the most adequate means aimed at controlling the symptom itself, which is therefore to be considered refractory [15, 16].

On the basis of this definition, sedation does not cover anxiolytic therapy, opioid analgesic therapy or sleep modulation therapy insofar as the reduction in vigilance they lead to is just a side effect of the drugs’ specific symptomatic activity [17].

The Spanish Society of Palliative Care has recently proposed distinguishing two forms of palliative sedation using the following terms:

1. *Palliative sedation* (PS) intended as a practice aimed at relieving refractory symptoms by reducing the state of consciousness as much as necessary.
2. *Palliative sedation in the last days* (SILD): the same practice implemented when death is expected in a period of hours or days.

The second is what is usually meant when speaking of “terminal sedation”, which will be used in this sense throughout this paper.

According to published data [13] and personal experience, we believe that it is useful to make some additional distinctions, namely between *occasional sedation* (e.g., for the time necessary when performing an invasive manoeuvre) and *intermittent* or *continuous sedation* (depending on whether or not the patient is allowed some waking moments), and between *superficial* and *deep sedation*.

Controlling and monitoring sedation

The aim of palliative sedation is to relieve suffering, and so the use of drugs must be adapted and monitored in relation to the depth, continuity and duration of the sedation necessary to obtain this effect. Specific care should be

taken to document objectively the level of sedation considered necessary and the degree of sedation actually obtained in individual cases [13, 18].

Frequency

The data concerning the frequency of, and the indications for, palliative sedation are very imprecise because of the lack of an unequivocal definition and the retrospective nature of many studies [13, 19, 20]. No study has prospectively applied an objective method of measuring the depth and duration of sedation [21–23], and it is likely that cultural differences have influenced both its definition and clinical practice [24]. Furthermore, the literature on the subject is based on the care offered to patients with advanced cancer in specialised centres in different health-care settings, and cannot provide information that can be automatically applied to different fields (such as neurology) or other advanced diseases.

These methodological problems explain why the most recent data report incidences of the recourse to end-of-life palliative sedation that vary from 1% to 88% [24] in different centres offering different types of care (hospital, hospice and domiciliary care), and in different geographical and cultural environments [21, 22, 25, 26]. In Italy, it characterises the normal clinical practice of domiciliary palliative care centres in 25% of cases, with considerable variability from centre to centre [27].

Duration and timing

A recent review has found that the weighted mean duration of palliative sedation was 2.8 days. The survival of the patients sedated in the terminal phase was no different from that of non-sedated patients [19, 28–31], with the exception of one study [31] in which the patients sedated more than one week before death survived longer than those who were not sedated.

Clinical indications for palliative sedation

The symptoms that have been identified as the main indications for palliative sedation are dyspnoea and delirium [20, 22, 30, 32], more rarely pain [32], and other acute and extremely dramatic situations of the terminal phases of cancer, such as massive bleeding or intractable vomiting [13]. One recent review identified the following indications: delirium in 65% of cases (weighted mean), dyspnoea in 26%, and pain in 14% [24].

Clinical experience shows that, in many cases, psychological suffering is a directly proportional response to the severity of the above physical symptoms [19, 20, 22, 30, 32, 33], but also that there are cases for which the request for sedation is mainly related to psychological suffering during the course of a terminal disease [22, 32].

This last condition has been defined as “existential distress” [22], anguish, panic, anxiety, terror, agitation or, more generally “psychological distress” [25, 34]. Although, at least in the oncological field, it concerns a smaller proportion of patients (1%–2%) [22, 32], it is still awaiting more detailed study and the acceptance of an agreed definition. However, it is generally admitted that, even when it is relatively independent from physical symptoms, a patient’s psychological suffering deserves to be considered on the same plane as terminal-phase physical suffering and therefore, if it is refractory to the available treatments (psychological and spiritual support, anxiolytics, antidepressants, neuroleptics), may be an indication for TS.

Principal indications in neurology

Various non-tumoral, degenerative neurological diseases can involve refractory symptoms whose control may require deep palliative sedation. The most typical situation that may require sedation is the terminal phase of neuromuscular diseases such as amyotrophic lateral sclerosis, when patients refuse invasive ventilation or when, if they are already undergoing assisted ventilation, they ask to be disconnected from the ventilator [35]. Similar situations can sometimes be seen in the case of multiple system atrophy, the advanced stages of multiple sclerosis and muscular dystrophy.

Other terminal neurological situations that may require sedation are the advanced phase of cerebral tumours (especially if the patient develops a terminal delirium) and, sometimes, the advanced phases of dementia and degenerative diseases such as parkinsonisms. However, there are no epidemiological data concerning the incidence of palliative sedation in neurology – a gap that will need to be filled by future research.

Pharmacological aspects

There are no specific guidelines on how to implement palliative sedation. Table 1 offers a summary of the relevant drugs and some examples based on published data [18, 36] and personal experience, but makes no claim to provide guidelines for each individual case.

Table 1 How to implement sedation**A. GENERAL RECOMMENDATIONS**

It is advisable to use at least two drugs with sedative activity and different adjuvant properties because it is difficult to make a patient comfortable with a single drug, and take the following into account:

- (1) A rapidly acting benzodiazepine with a brief half-life should always be used to induce and maintain sedation.
- (2) Given the frequent simultaneous presence of multiple symptoms (pain, dyspnoea, delirium), a “multimodal” approach will be more efficacious.
- (3) Sedative efficacy is potentiated by acting on multiple receptor systems in accordance with the principle of neuroleptoanaesthesia.
- (4) The use of “multimodal” sedation/analgesia often makes it possible to relieve the symptoms of a calm/drowsy but reawakenable patient.
- (5) All dose adjustments must be made bearing in mind the patient’s poor general condition and advanced age, as well as the recommendations concerning the monitoring and assessment of the level of consciousness mentioned in the text.
- (6) The support of an expert palliative care team is often advisable and necessary.

B. DRUGS, WITH BRIEF NOTES ON THE PHARMACOLOGY OF FIRST-CHOICE AGENTS

The following drug categories are endowed with sedative effects on the level of consciousness and can be combined in order to exploit simultaneously their other characteristics that are useful for ensuring patient comfort.

- (1) *Benzodiazepines*. First choice: midazolam (useful adjuvant properties: sedative and anxiolytic) is the BDZ with the shortest half-life currently on the market. It is a sedative agent that must be administered slowly if given i.v. Hypnotic, reduces memory, some effects of anterograde amnesia. Premedication under anaesthesia 0.07–0.1 mg/kg (i.m.). Sedation of a conscious adult: 2–2.5 mg i.v. with additional doses of 1 mg. The dose inducing anaesthesia is 0.3 mg/kg i.v. Maintenance sedation in ICU 0.03–0.1 mg/kg/h. Midazolam is very frequently administered s.c. in palliative therapy: the average dose is between 10 and 60 mg/day. Its half-life is about 4 h. When administered in combination with opioids, the doses necessary to induce sedation are lower. Often 5 mg IV slow infusion is a good initial dose for adults of about 60–70 kg weight.
Second choice: lorazepam.
- (2) *Opioids*. First choice: morphine (useful adjuvant properties: analgesic, anti-dyspnoeic), half-life 2–3.5 h and duration of action 3–6 h. As in the case of all opioids, its consciousness-suppressing effects are dose related and manifested after its other effects: analgesia, reduced dyspnoea, emotional detachment. Continuous infusions (both i.v. and s.c.) are strongly recommended because they minimise the risks of an excessive effect due to rapid bolus administration and minimise end-dose suffering. In practice, the correct dose is the efficacious dose. A purely indicative example: a starting dose of 0.02 mg/kg/h i.v. or s.c. can be used for a morphine-free patient.
- (3) *Neuroleptics*. First choice: haloperidol (useful adjuvant properties: emotional detachment, deliriolysis), a deliriolytic and antipsychotic agent with potent anti-emetic properties and a half-life of 18 h. Major tranquiliser at doses of 0.5–5 mg every 2–12 h. Extensively used in end-of-life agitated delirium. The dose should be rapidly titrated over the first 24 h on the basis of symptom severity. It may be associated with cardiac arrhythmias; ECG monitoring if clinically indicated.
Second choice: chlorpromazine (adjuvant properties: emotional detachment, deliriolysis, efficacious against dyspnoea, more sedative than haloperidol).
- (4) *Antihistamines*. Promethazine: useful in potentiating sedation because of its strong sedative and neuroleptic effects.
- (5) *Propofol*. can be theoretically considered, but its use requires the skills of an anaesthetist.

C. THERAPEUTIC EXAMPLES

These examples are purely indicative: the treatments must be individualised on the basis of the clinical condition of each patient and the judgement of the attending physicians.

- (1) Intractable pain and/or dyspnoea in a 60-year-old patient weighing 70 kg and in poor general condition: midazolam induction dose 0.07 mg/kg (subcutaneous or slow intravenous infusion); maintenance dose 1 mg/h i.v. or s.c.+morphine 40 mg/24 h i.v. or s.c.
- (2) Pain and/or dyspnoea with agitated delirium in the same patient: morphine 40 mg/24 h+haloperidol induction dose 2 mg s.c. or i.v. (slowly); maintenance dose 6 mg/24 h. If inefficacious, add midazolam as in example (1).
- (3) In the case of a non-oncological patient in whom impaired consciousness or another reason prevents the exclusion of painful symptoms, ex adiuvantibus morphine should be used in any case because morphine-induced comfort is independent of pain. There are innumerable potential causes of unrecognised pain (bed confinement/arthrosis due to functional impotence/muscle pain due to relative ischaemia/low output, etc.). Dyspnoea is an extremely frequent terminal symptom and it is correct to “anticipate” it. Even in unconscious patients, pain causes a neurovegetative storm that worsens their already precarious haemodynamic status.

Is there a relationship between terminal sedation and euthanasia?

Over the last ten years, there has been lively debate concerning the relationships between terminal sedation (TS) and euthanasia. In particular, in an article published in

1996 with the provocative title of *Slow euthanasia* [37], Billings and Block sustained the *de facto* equivalence of TS (or at least some cases of TS) and euthanasia, and attributed the success of TS in the practice of palliative care to the fact that it allows more or less the same result to be reached without involving physicians or patients’ families in such a major (and in most countries, illegal)

decision as that of having recourse to euthanasia. At the same time, they raised some concerns: the first was that informed consent is rarely mentioned in the papers describing TS, and so the practice is mainly decided on by physicians in a context of beneficence; and the second was that it is not possible to be certain that TS is only offered after the failure of specific symptomatic therapies.

The debate was revived in an article by Orentlicher [38] that analysed and commented on a judgement of the Supreme Court of the USA concerning assisted suicide² which, in 1997, had explicitly endorsed TS as a measure aimed at relieving the most intractable forms of suffering. Among other things, the Court's pronouncement was based on a so-called *amicus curiae* brief of the American Medical Association, which stated that "...the pain of most terminally ill patients can be controlled throughout the dying process without heavy sedation or anesthesia... For a very few patients, however, sedation to a sleep-like state may be necessary in the last days or weeks of life to prevent the patient from experiencing severe pain." [39].

Orentlicher's criticism of the judgement was that, at least in some cases, TS is equivalent to euthanasia. It is true that the sedation is induced with the aim of relieving suffering and not ending the life of the patient (and is therefore justifiable on the basis of the doctrine of *double effect*) [40], but it is likewise true that the discontinuation of artificial hydration and nutrition, which is often decided at the time of the start of TS, is – or can be – the direct cause of death. The decision of the Court can be understood by recalling that the Court had previously authorised the discontinuation of life support treatments (i.e., artificial hydration and nutrition) in its crucial judgement concerning the case of Nancy Cruzan [41], and that the legitimacy of resorting to narcotics to sedate the otherwise intractable pain of terminal patients even at the cost of shortening their lives is widely recognised; but, according to Orentlicher, the situation is very different in the case of TS. Although it is true that TS is started in order to relieve suffering, the discontinuation of nutrition and hydration is clearly intended to prevent the prolongation – or, in other words, shorten – the life of the patient in this condition [42]. It is in this sense, according to Orentlicher, that the discontinuation becomes a case of euthanasia.

Among the scholars who replied to the arguments of Orentlicher, Lynn [43] criticised the equivalence of euthanasia and TS on the grounds that, in a large number of cases, TS is started when the patient is no longer eating or drinking, and there is obviously no sense in beginning artificial hydration/nutrition once the TS has been initiated. Death is not accelerated; it is just that TS allows it take place without suffering. This is also our experience: the problem of nutrition actually never arises (it is well known that the total absence of nutrition is compatible with survival for many weeks); if anything, the problem is hydration but, in the cases for which TS is adopted, this has also generally been spontaneously reduced.

In this regard, it is worth pointing out that, as already mentioned, the empirical data accumulated over the last few years show that there is no difference in the survival of sedated and non-sedated patients, and so the fears that TS shortens patients' lives are unfounded [24, 31]. Furthermore, the institution of TS is not automatically accompanied by the decision to stop hydrating or nourishing the patient, as can be seen from the recent position adopted by the European Association of Palliative Care [12]. Finally, it must be underlined that, contrary to the affirmation made in the judgement of the Supreme Court, pain is very rarely considered among the indications for TS.

It can be seen from the above that TS and euthanasia are not equivalent, but two clearly different courses of action.

Ethical analysis

As mentioned in relation to the position of Orentlicher, one classic moral argument justifying the terminal use of means potentially capable of shortening a patient's life is the *doctrine of double effect*. This was elaborated in the context of Catholic moral theology in order to analyse complex actions likely to lead to both good (e.g., defending the life of an innocent) and morally bad effects (e.g., the death of the unjust aggressor). In its clinical application, it states that, under certain conditions, it is morally licit to submit a patient to a treatment aimed at obtaining a beneficial effect (in our case, relieving pain or other intractable symptoms such as dyspnoea and delirium) albeit knowing that the same treatment may shorten the patient's life. The principle of double effect was proposed by theologians and philosophers aware of the frequent complexity of human actions, as well as the fact that an action can be ethically examined at different levels that may give rise to discrepancies and conflicts between them.

These levels are the *nature* of the act, the *circumstances* in which it takes place, its *consequences* and the *intention* underlying it.

One of the main difficulties associated with the principle of double effect is *intention* (in our case, that of the physician) because it may be considered a private mental state that is inaccessible to anyone else and therefore hardly evaluable "from the outside"³.

However, from another point of view, it can be sustained that the intention is somehow "inscribed" in every voluntary action: the way in which the act is performed often expresses the intention of the agent quite clearly, as is well known by judges when they have to distinguish different types of crime (e.g., manslaughter, wilful murder and murder with malice aforethought).

In the case of TS, it can be pointed out that the clinical context, the need to act in order to relieve symptoms, the type, dose and route of administration of the chosen drugs, the concomitant therapeutic measures, and the adherence to protocols established by Scientific Societies make it relatively easy to distinguish the implementation of TS for palliative purposes from that aimed at putting an end to the life of the patient (*euthanasia*). Furthermore, the problem of applying the principle of double effect to TS would seem to be at least partially overcome by the increasing evidence that it does not substantially affect the duration of life in its terminal phases⁴. Although it follows from these data that it is not essential to invoke this principle in order to justify TS on moral grounds, we thought it useful to speak about it briefly because it is often invoked when discussing end-of-life treatments.

Information and the decision-making process

The medical indication for palliative sedation stems from a process encompassing the diagnosis of a refractory symptom, a *quoad vitam* prognostic evaluation, and the choice of the most appropriate drugs for obtaining the minimum level of sedation sufficient to control the symptoms and lessen suffering. The complexity of these evaluations and the frequent situation of clinical urgency come together with emotional, relational and cultural factors to make it particularly difficult to communicate with the patients and involve them and their families in the decision⁵. In addition to being a deontological duty, adequate information on the patient and his/her family before the onset of any symptoms that may hinder it can have a number of positive relational consequences. When it is possible, an interview can help patients and their families to express and share their desires and fears: dialogue concerning sedation makes it possible to agree upon what can be done to reduce suffering, avoid excess treatment and

pursue what the individual considers to be a “good” death. On the contrary, when sedation is not agreed upon, silence can hide the intention, and this often gives rise to misunderstandings about its purpose and false convictions concerning its effects, even though, as we have seen while discussing “slow euthanasia”, there is no evidence of the presumed life-shortening effect of TS.

The question of information and consent in relation to TS was long neglected by the literature, and the first guidelines have only recently been published [12, 13, 36, 44, 45]

Table 2 summarises the objectives and contents of the information that should be given to patients and their families, and provides some support to ensuring that sedation is not implemented without their adequate involvement.

However, beyond these general objectives, the contents of the information, as well as the method and timing of giving it, must be adjusted to the complexity and characteristics of each individual case. Furthermore, the aspects relating to the clinical indication (diagnosis, prognosis, intention) and decision-making process (information, advance directives, consent, proxy or substitutive decision) should be carefully documented in the patients’ medical records together with all of the data concerning the monitoring of the sedation itself.

If the patient is no longer capable of expressing his/her wishes and has not left any advance instructions, sedation can in any case be used to reduce otherwise uncontrollable suffering. Shared information and dialogue are particularly necessary in such cases in order to avoid the feelings of guilt, misunderstandings and conflicts that may otherwise affect the patient’s relatives and the members of the attending team before, during and after the sedation.

Particular attention to these aspects of involvement is required when the sedation is not proposed by the attending team, but by a consultant (an expert in palliative care, anaesthesiologist or neurologists). In such cases, the team should be able to share the consultant’s assessment, and any conflicting opinions and decisions should be carefully evaluated and discussed.

Table 2 Content and objectives of the information concerning sedation

-
- (a) Describe the essential aspects of sedation:
- it is a state of more or less profound sleep that is pharmacologically induced and maintained;
 - it is effective in treating a symptom (delirium/restlessness/dyspnoea/pain) that is refractory (i.e., resistant to any other therapy) and the source of what is judged to be intolerable suffering, and which may compromise the patient’s capacity to communicate or make decisions;
 - it impedes communication;
 - it does not accelerate death, but hinders eating and drinking, and therefore requires a decision to be taken about the possibility of artificial nutrition/hydration.
- (b) Identify the person to whom the patient can entrust the task of representing his/her interests during the sedation.
- (c) Offer the opportunity of sharing the information and decisions concerning the sedation with the patient’s loved ones in order to prevent misunderstandings and conflicts.
-

Conclusions

On the basis of what has been said above, it is possible to draw a number of conclusions. The first is that, in our opinion, TS is a clinically and ethically appropriate means of treatment that cannot be considered equivalent to euthanasia, and this needs to be said regardless of one's moral judgement of euthanasia.

The second is that it must be admitted that, although the different and legitimate objectives of medicine are largely mutually compatible, they may sometimes be conflicting – as in the case of the conflict that may occur when treating terminal patients between the objective of prolonging life (which is, in a certain sense, the modern heir of the broader objective of *sanare infirmos*) and that of relieving suffering (the classical *sedare dolorem*). When these two objectives are opposed to each other, it is necessary to give priority to one or the other according to the patient's preferences.

The third conclusion is that, unfortunately, neurological patients with advanced, incurable diseases frequently do not receive a treatment that is adequate for their symptoms: this is true of the treatment of pain and other disturbing symptoms, and probably even more true of TS. TS is a poorly known practice, out of the field of palliative care of cancer patients, but it can allow us to relieve "intractable" symptoms, such as dyspnoea in patients with motor neuron diseases, especially when a patient who has previously decided to undergo mechanical ventilation asks to be disconnected from the ventilator after a certain period of time. Another "intractable" neurological symptom that could be treated with TS is delirium, whether it occurs during the course of a primary neurological disease or in the context of a more general condition.

We believe that neurologists have a precise duty to respond to the requests of terminal patients with neurological diseases and that, in order to allow them to do so, it is necessary to promote studies of how these patients die because there is a dramatic lack of knowledge in this field. It is obvious that the acquisition of such basic knowledge is essential if we are to be able to formulate appropriate plans of intervention. Among other things, these studies should clarify the appropriate role of TS in neurology, its indications and the most useful procedures for implementing it.

Notes

¹ This concept refers to the patient's view of the symptom, and depends on the entity of the suffering and the will of the patient to bear it. It is a central criterion of the definition that expresses the tension between palliative and personalised treatments.

² The Supreme Court had to make a pronouncement concerning

the existence of a constitutionally guaranteed right to assisted suicide that had been hypothesised by two previous lower court judgements: it denied that the US constitution foresaw such a right, but without closing the door to possible statutory legislation concerning the practice.

³ The epidemiological studies referred to in the introduction (particularly the 1991 Dutch study that gave impetus to the others) [43] investigated intention by means of a question aimed at physicians, who were asked in a questionnaire or during an interview: (a) if they had acted with the explicit purpose of hastening the end of life; (b) if they had acted with this aim at least partially in mind; and (c) if they had acted bearing in mind the probability that the end of life would be hastened. This approach leads to some obvious difficulties: in particular, the (not necessarily founded) fear of legal sanctions tends to favour insincerity. These were partially overcome by the rigorously anonymous nature of the study, but it is clear that this situation is very different from clinical practice.

⁴ We have even collected elements from the literature and the personal testimonies of people working in palliative care centres (G. Borasio, personal communication) suggesting that sedation may actually slightly prolong rather than shorten the duration of the final phase of life. However, it seems necessary and prudent to wait until such data has been further strengthened and confirmed by new and more precise epidemiological investigations.

⁵ According to the EurELD investigation [8], only 40% of legally capable patients are involved in end-of-life medical decisions; fewer than 7% express their wishes in advance, and more than 50% of the decisions are made without involving the patients or their families. Furthermore, these decisions are rarely discussed by physicians (18%) or with nurses (12%).

* **SIN Bioethics and Palliative Care Study Group members** as of 30 November 2004: V. Bonito (Coordinator), L. Borghi, G. Borasio, A. Caraceni, R. Causarano, F. Chiodo Grandi, A. Ciccone, M. Congedo, V. Crespi, C.A. Defanti, L. Fera, M. Gasparini, M. Gasperini, N. Marcello, P. Marano, M. Mori, C. Pasetti, C. Porteri, A. Primavera, D. Tarquini.

References

1. Alfieri A (1984) Agonia. In: Enciclopedia Medica Italiana. USES-Edizioni Scientifiche, Firenze, pp 964
2. Rabow M, Hardie G, Fair J, McPhee S (2000) End-of-life care content in 50 textbooks from multiple specialties. *JAMA* 283:771–778
3. Seravalli E (1988) The dying patient, the physician, and the fear of death. *N Engl J Med* 319:1728
4. McCue JD (1995) The naturalness of dying. *JAMA* 273:1039–1043
5. Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K (2004) Oxford textbook of palliative medicine. Oxford University Press, Oxford
6. Lichter I, Hunt E (1990) The last 48 hours of life. *J Palliat Care* 6:7–15

7. Sprung CL, Cohen SL, Sjøkvist P et al (2003) End-of-life practices in European intensive care units. *JAMA* 290:790–797
8. van der Heide A, Deliens L, Faisst K et al (2003) End-of-life decision making in six European countries: descriptive study. *Lancet* 361:345–350
9. Onwuteaka-Philipsen BD, van der Heide A, Koper D et al (2003) Euthanasia and other end-of-life decisions in the Netherlands in 1990, 1995 and 2001. *Lancet* 362:395–399
10. van der Maas P, van Delden J, Pijnenborg L (1992) Euthanasia and other medical decisions concerning the end of life. Elsevier, Amsterdam
11. van Delden JJ (2004) Terminal sedation: different practices, different evaluations. In: Tännsjö T (ed) Terminal sedation: euthanasia in disguise? Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, pp 103–112
12. Matersvedt LJ, Clark D, Ellershaw J et al (2003) Euthanasia and physician-assisted suicide: a view from an EAPC ethics task force. *Palliat Med* 17:97–101
13. Porta i Sales J (2002) Palliative sedation: clinical aspects. In: Gastman C (ed) Between technology and humanity. Leuven University Press, Leuven
14. Morita T, Tsuneto S, Shima Y (2001) Proposed definitions for terminal sedation. *Lancet* 358:335–336
15. Morita T, Tsuneto S, Shima Y (2002) Definition of sedation for symptom relief: a systematic literature review and a proposal for operational criteria. *J Pain Sympt Manage* 24:447–453
16. Cherny NI, Portenoy RK (1994) Sedation in the treatment of refractory symptoms: guidelines for evaluation and treatment. *J Palliat Care* 10:31–38
17. Thorns A, Sykes N (2000) Opioid use in the last week of life and implications for end-of-life decisions. *Lancet* 356:398–399
18. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB et al (2002) Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 30:119–141
19. Ventafridda V, Ripamonti C, De Conno et al (1990) Symptom prevalence and control during cancer patients' last days of life. *J Palliat Care* 6:7–11
20. Fainsinger R, Landman W, Hoskings M, Bruera E (1998) Sedation for uncontrolled symptoms in a South African Hospice. *J Pain Sympt Manage* 16:145–152
21. Fainsinger R, Miller MJ, Bruera E et al (1991) Symptom control during the last week of life in a palliative care unit. *J Palliat Care* 7:5–11
22. Fainsinger R, Waller A, Bercovici M et al (2000) A multi-centre international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patients. *Palliat Med* 14:257–265
23. Fainsinger R, De Moissac D, Mancini I, Oneschuk D (2000) Sedation for delirium and other symptoms in terminally ill patients in Edmonton. *J Palliat Care* 16:5–10
24. Sykes N, Thorns A (2003) The use of opioids and sedatives at the end of life. *Lancet Oncol* 4:312–318
25. Morita T, Akechi T, Sugawara Y et al (2002) Practices and attitudes of Japanese oncologists and palliative care physicians concerning terminal sedation: a nationwide survey. *J Clin Oncol* 20:758–764
26. Caraceni A, Zecca E, Martini C et al (2002) Terminal sedation a retrospective survey of a three-year experience. 2nd Congress of the EAPC Research Network, Lyon. *Eur J Palliat Care* 4 (www.eapcnet.org)
27. Peruselli C, Di Giulio P, Toscani F et al (1999) Home palliative care for terminal cancer patients: a survey on the final week of life. *Palliat Med* 13:233–241
28. Stone JR, Phillips C, Spruyt O, Waight C (1997) A comparison of the use of sedatives in a hospital support team and in a hospice. *Palliat Med* 11:140–144
29. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S (2001) Effects of high dose opioids and sedatives on survival of terminally ill cancer patients. *J Pain Sympt Manage* 21:282–289
30. Chiu T, Hu W, Lue B, Cheng S, Chen C (2001) Sedation for refractory symptoms of terminal cancer patients in Taiwan. *J Pain Sympt Manage* 21:467–472
31. Sykes N, Thorns A (2003) Sedative use in the last week of life and the implications for end-of life decision making. *Arch Int Med* 163:341–344
32. Muller-Busch HC, Andres I, Jehser T (2003) Sedation in palliative care—a critical analysis of 7 year experience. *BMC Palliat Care* 2 (<http://www.biomedcentral.com/1472-684X/2/2>)
33. Morita T, Inoue S, Chihara S (1996) Sedation for symptom control in Japan: the importance of intermittent use and communication with family members. *J Pain Sympt Manage* 12:32–38
34. Chater S, Viola R, Paterson J, Jarvis V (1998) Sedation for intractable distress in the dying—a survey of experts. *Palliat Med* 12:255–269
35. Neudert C, Oliver D, Wasner M, Borasio G (2001) The course of the terminal phase in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 248:612–616
36. Group de Travail “Sédation en fin de vie” Société Française d'accompagnement et des Soins Palliatifs: La sédation pour détresse en phase terminale. *Recommandations de la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs Groupe de travail “Sédation en fin de vie”*. <http://www.sfap.org/pdf/sedation.pdf>. Accessed 06/10/2004
37. Billings J, Block S (1996) Slow euthanasia. *J Palliat Care* 12:20–21
38. Orentlicher D (1997) The supreme court and physician-assisted suicide. Rejecting suicide but embracing euthanasia. *N Engl J Med* 337:1236–1239
39. Amicus Curiae Brief of the American Medical Association et al (1997) *As amici curiae in support of petitioners*, at 6, *Washington v. Glucksberg*, 117 S. Ct. 2258 (No. 96–110)
40. May W (1978) Double effect. In: *Encyclopaedia of bioethics*, 1st edn. Macmillan, New York
41. *Cruzan vs. Missouri* (1990) Department of Public Health
42. Quill TE, Byock IR for the ACP ASIM End-of-life Consensus Panel (2000) Responding to intractable terminal suffering. The role of terminal sedation and voluntary refusal of food and fluids. *Ann Intern Med* 132:408–414
43. Lynn J (1998) Terminal sedation. *N Engl J Med* 338:1230
44. American Academy of Hospice and Palliative Care (2002) Position statements. Statement on sedation at the end-of-life. <http://www.aahpm.org/positions/sedation.html>. Accessed 6/10/2004
45. Matersvedt LJ, Clark D, Ellershaw J, Forde R, Boek Gravgard A, Muller-Busch C, Porta i Sales J (2004) Eutanasia e suicidio assistito dal medico: il punto di vista di una task force sull'etica dell'EAPC. *Riv It Cure Palliat* 6:42–46

La sedazione nelle cure palliative neurologiche: appropriatezza clinica ed etica

Introduzione

Malgrado i grandi cambiamenti intervenuti nella seconda metà del XX secolo nella comprensione del processo del morire (basti pensare all'introduzione del concetto di morte cerebrale) e dei fenomeni della morte cellulare (si veda il concetto di morte cellulare programmata, apoptosi), l'orientamento dei clinici nei riguardi della morte non è sostanzialmente mutato ed essi continuano a seguire un approccio analitico, incentrato sul processo patologico della disfunzione d'organo. In realtà l'agonia [1] del morente è un processo multidisfunzionale che coinvolge globalmente l'individuo e a questa dimensione la medicina odierna non è – o non è più – preparata. Nella maggior parte dei trattati di patologia e di clinica medica, così come nelle enciclopedie mediche, non si trovano sezioni dedicate alla condizione del morente [2] e nemmeno i testi di specialità contengono informazioni riguardanti le cure per il paziente che muore delle specifiche patologie. Non avendo ricevuto alcuna formazione in questo senso, il medico ha paura del processo del morire, si allontana dal letto del paziente e ne sottostima i sintomi, soprattutto quelli come il dolore o il *delirium* che, per la loro dimensione soggettiva, evidenziano i limiti di una medicina basata su conoscenze oggettive [3].

A nostro giudizio invece lo studio fenomenologico del morire appare non soltanto necessario al fine di render possibile al medico l'adempimento dell'alto dovere di lenire la sofferenza, ma anche per mettere in rilievo, attraverso l'attenzione al morente, la dimensione della spiritualità umana che l'agnosticismo medico ha negletto [4]. I bisogni di cura di chi muore richiedono un'assistenza multidisciplinare integrata che in medicina è stata promossa soprattutto dal movimento delle cure palliative [5]. Una maggiore diffusione delle cure palliative appare oggi indispensabile, dal momento che gli ultimi giorni di vita vengono trascorsi per lo più in ospedale, in *hospice* o presso residenze sanitarie diverse dalla propria casa e il paziente è consapevole che le decisioni mediche potranno influire sul momento della sua morte [6].

Gli interventi specifici effettuati al termine della vita sono stati indagati di recente in alcuni studi epidemiologici, basati su questionari indirizzati ai medici [7–9], che hanno introdotto il concetto di *decisioni mediche alla fine della vita* (*Medical Decisions concerning the End of Life*, acronimo MDELs, giungendo successivamente alla definizione di *End Of Life Decisions*, acronimo EOLDs). A par-

tire dagli autori del primo grande studio sull'eutanasia in Olanda [10], questi studi definiscono le EOLDs come “*tutte le decisioni prese dai medici concernenti corsi di azione intesi ad affrettare la fine della vita del paziente o corsi di azione a proposito dei quali il medico tiene conto della possibilità che affrettino la fine della vita*”.

Pur con il limite insito nell'ampiezza della definizione utilizzata e nel metodo, che non indaga in realtà il modo del morire, ma le intenzioni e interpretazioni dei medici che hanno assistito alla morte, anche questi studi contribuiscono a far comprendere come, nel contesto odierno della medicina, nelle situazioni terminali, quando la prognosi è chiara e prevede la morte a breve termine, il momento della morte potrà essere influenzato dalla decisione del medico di intervenire (prescrivere analgesici, trattare un'infezione, etc.), di non intervenire (non attuare o interrompere terapie farmacologiche o misure di sostegno vitale come la nutrizione-idratazione artificiale).

La cosiddetta sedazione terminale (ST) è una pratica che si è sviluppata in seno alla medicina palliativa, soprattutto nella cura dei malati tumorali, per il trattamento dei sintomi refrattari. Negli studi citati la ST è stata considerata tra le altre EOLDs, ma i dati risentono di problemi metodologici per quanto riguarda la definizione, la stima della prevalenza del fenomeno e le motivazioni del processo decisionale che ne era all'origine: molti medici indicavano chiaramente che non avevano intenzione di abbreviare la vita del paziente [11].

Il motivo che ha spinto il Gruppo di Studio per la Bioetica e le Cure Palliative della Società Italiana di Neurologia ad occuparsene è duplice: da un lato ci sembrava opportuno discutere se tale pratica terapeutica sia moralmente lecita e se essa non entri in contrasto con la missione delle cure palliative che nella definizione dell'OMS [12] “*...non accelerano né pospongono la morte...*”; dall'altro ritenevamo che, una volta risposto in senso affermativo al primo quesito, la ST dovesse essere maggiormente conosciuta e praticata anche al di fuori della patologia oncologica. Infatti, è nostra impressione (purtroppo non convalidata da studi epidemiologici in proposito, quasi del tutto assenti in letteratura) che in ambito neurologico accada spesso che pazienti con patologie inguaribili e in fase avanzata non ricevano un trattamento adeguato dei loro sintomi. Come la terapia del dolore, anche la sedazione – e in particolare la ST – sembra essere poco o per nulla utilizzata.

Definizione e caratteristiche cliniche della sedazione terminale o palliativa

Il ricorso alla sedazione per il controllo di sintomi refrattari nelle fasi terminali delle malattie neoplastiche, nell'ambito delle cure palliative, ha portato all'uso dell'espressione sedazione terminale, che però è stata criticata in quanto si presta ad equivoci: l'aggettivo terminale, infatti, può essere inteso sia come criterio prognostico riferito al decorso della malattia sia come definizione dell'irreversibilità della sedazione. Inoltre, la sedazione può essere in alcuni casi un provvedimento terapeutico, non dissimile da quanto richiesto per pazienti con malattie non irreversibili, indipendentemente dalla condizione terminale del paziente. Per questi motivi è stato proposto il termine di sedazione palliativa [13–15].

Definizione

Per sedazione palliativa intendiamo: la riduzione intenzionale della vigilanza con mezzi farmacologici, fino alla completa perdita di coscienza, allo scopo di ridurre o abolire la percezione di un sintomo, altrimenti intollerabile per il paziente, nonostante siano stati messi in opera i mezzi più adeguati per il controllo del sintomo, che risulta quindi refrattario [15, 16].

Secondo questa definizione non possono essere considerate sedazione la terapia ansiolitica, la terapia analgesica con oppioidi, la terapia di modulazione del sonno, dal momento che possono comportare una riduzione della vigilanza, ma solo come effetto collaterale rispetto alla azione sintomatica specifica del farmaco [17].

Recentemente la Società Spagnola di Cure Palliative ha proposto di distinguere la sedazione palliativa utilizzando i seguenti termini:

- *sedazione palliativa (SP)*, intesa come una pratica che è volta ad alleviare sintomi refrattari, riducendo lo stato di coscienza nella misura del necessario;
- *sedazione palliativa degli ultimi giorni (palliative Sedation In the Last Days SILD)*: la stessa pratica, ma effettuata quando la morte è attesa nell'arco di ore o giorni; è a questa pratica che usualmente si fa riferimento quando si parla di sedazione terminale e in questa accezione verrà utilizzata in questo documento.

Dalla valutazione dei dati della letteratura [13] e dall'esperienza personale si ritiene che alcuni elementi fondamentali debbano sempre essere considerati e documentati per qualificare dal punto di vista clinico la sedazione palliativa, distinguendo tra *sedazione occasionale* (ad esempio, per il tempo necessario all'effettuazione di una manovra invasiva), *sedazione intermittente e continua* (nei casi in cui

si consentano o non si consentano al malato momenti di risveglio) e *sedazione superficiale e profonda*.

Controllo e monitoraggio della sedazione

La sedazione palliativa ha per scopo il sollievo della sofferenza, quindi l'uso dei farmaci deve essere adattato e monitorato in relazione alla profondità, continuità e durata della sedazione necessaria per ottenere tale effetto. Si raccomanda attenzione specifica alla documentazione obiettiva del livello di sedazione ritenuto necessario e del grado di sedazione ottenuto nei singoli casi [13, 18].

Frequenza della sedazione

I dati sulla frequenza e le indicazioni della sedazione palliativa sono molto imprecisi per mancanza di una definizione univoca e per la natura retrospettiva di molti studi [13, 19, 20]. Nessuno studio ha applicato un metodo oggettivo di rilevazione della profondità e durata della sedazione in modo prospettico [21–23]. Vi sono, inoltre, differenze culturali che hanno probabilmente influenza sulla definizione e sulla pratica clinica [24]. Inoltre, la letteratura sull'argomento è basata sull'assistenza effettuata da Centri di cure palliative a favore di pazienti con patologia tumorale in stadio avanzato in diversi *setting* assistenziali, che non possono dare informazioni automaticamente applicabili a campi diversi, come la neurologia, o ad altre malattie in fase avanzata.

Questi problemi metodologici spiegano perché i dati più recenti riportano di un ricorso alla sedazione palliativa negli ultimi giorni di vita in percentuali che variano dall'1% all'88%, [24] tra diversi Centri, per tipologie diverse di assistenza (ospedale, hospice, assistenza domiciliare) e per area geografica e culturale [21, 22, 25, 26]. In Italia, questo intervento caratterizza la comune pratica clinica dei Centri di cure palliative domiciliari nel 25% dei casi, pur con ampia variabilità da Centro a Centro [27].

Durata e tempi dell'intervento

Da una recente revisione risulta che la durata dell'intervento di sedazione palliativa è pari in media a 2,8 giorni (media ponderata). La sopravvivenza di pazienti sedati in fase terminale non differisce da quella dei pazienti non sedati [19, 28–31] ad eccezione di uno studio [31], dal quale risulta che i pazienti sedati più di una settimana prima della morte sopravvivono più a lungo dei non sedati.

Indicazioni cliniche alla sedazione palliativa

I sintomi che sono stati identificati tra le principali indicazioni alla sedazione palliativa sono la dispnea e il *delirium* [20, 22, 30, 32], più raramente il dolore [32] e altre situazioni acute, estremamente drammatiche delle fasi terminali delle malattie oncologiche, come sanguinamenti massivi, o vomito incoercibile [13]. Una recente revisione ha identificato le seguenti indicazioni, *delirium* nel 65% dei casi (media ponderata), dispnea nel 26% e dolore nel 14% dei casi [24].

L'esperienza clinica dimostra che in molti casi la sofferenza psicologica è una risposta direttamente proporzionale alla gravità dei sintomi fisici già citati [19, 20, 22, 30, 32, 33], ma anche che vi sono casi per i quali la richiesta di sedazione è legata prevalentemente alla sofferenza psichica in corso di una malattia in fase terminale [22, 32]. Questa condizione è definita da alcuni *existential distress* [22], angoscia, panico, ansia, terrore, agitazione o più in generale *psychological distress* [25, 34].

Anche se, almeno in ambito oncologico, essa riguarda un numero minore di pazienti (1–2%) [22, 32], quest'ultima condizione attende ancora di essere studiata più approfonditamente e ricondotta a una definizione condivisa. Comunque, generalmente si ammette che la sofferenza psicologica del malato, anche quando sia relativamente indipendente dai sintomi fisici, merita di essere considerata su un piano di parità con la sofferenza fisica della fase terminale e quindi, se refrattaria ai trattamenti disponibili (sostegno psicologico e spirituale, ansiolitici, antidepressivi, neurolettici), può costituire un'indicazione alla sedazione terminale (ST).

Principali indicazioni in neurologia

Diverse patologie neurologiche degenerative, non neoplastiche, possono comportare sintomi refrattari che, per essere controllati, richiedono una sedazione palliativa profonda. La situazione più tipica è la fase terminale delle malattie neuromuscolari, come la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), quando il malato rifiuta la ventilazione invasiva oppure quando, essendo già in ventilazione assistita, chiede di essere disconnesso dal ventilatore [35]. Situazioni analoghe si presentano talvolta nelle atrofie multisistemiche, nelle fasi avanzate della sclerosi multipla e nelle distrofie muscolari.

Altre situazioni neurologiche terminali che possono richiedere la sedazione sono la fase avanzata dei tumori cerebrali, specie se il paziente sviluppa un *delirium* terminale, e talora le fasi avanzate della demenza e delle malattie degenerative, come i parkinsonismi. Non ci sono comunque dati epidemiologici sull'incidenza della sedazione palliativa in neurologia. Si tratta di una lacuna che la ricerca futura dovrà colmare.

Aspetti farmacologici

Non si hanno linee guida specifiche su come effettuare la sedazione palliativa. La Tabella 1 riporta una sintesi tratta dalla letteratura [18, 36] e dall'esperienza personale sull'utilizzo dei principi farmacologici, oltre ad alcuni esempi, senza voler fornire linee guida valide per ogni singolo caso

Esiste un rapporto fra sedazione terminale ed eutanasia?

Nello scorso decennio si è svolto un vivace dibattito sui rapporti fra ST ed eutanasia. In particolare, in un articolo pubblicato nel 1996 e provocatoriamente intitolato *Slow Euthanasia* Billings e Block [37] hanno sostenuto l'equivalenza *de facto* della ST, o per lo meno di una parte dei casi di ST, con l'eutanasia ed hanno attribuito il successo di cui questa pratica gode nell'ambito delle cure palliative (CP) al fatto che essa permette di raggiungere pressappoco lo stesso risultato senza impegnare il medico e la sua famiglia in una decisione difficile (e nella maggior parte dei paesi giuridicamente illecita), come quella di ricorrere all'eutanasia. Al tempo stesso essi hanno sollevato alcune preoccupazioni: la prima di esse è che raramente nei lavori che descrivono la ST si parla di consenso informato e che quindi questa pratica è per lo più decisa dal medico in un'ottica di beneficenza; la seconda è che non si può essere certi che la ST venga offerta solo dopo l'insuccesso delle terapie sintomatiche specifiche.

Il dibattito è stato poi ravvivato da un articolo di Orentlicher [38], nel quale è stata presa in esame e commentata la sentenza della Corte Suprema degli Stati Uniti a proposito del suicidio assistito², che nel 1997 aveva esplicitamente avallato la legittimità della ST come misura intesa ad alleviare le sofferenze più intrattabili. La Corte Suprema si era basata, tra l'altro, su una memoria (un cosiddetto *amicus curiae brief*) dell'American Medical Association che affermava, tra l'altro, che “..il dolore della maggior parte dei pazienti terminali può essere controllato nel corso del processo del morire senza una pesante sedazione od un'anestesia ... tuttavia per un piccolo numero di malati negli ultimi giorni o settimane di vita può essere necessaria una sedazione tale da indurre uno stato simile al sonno per impedir loro di sentire forti dolori” [39].

La critica che Orentlicher ha avanzato alla sentenza è che, almeno in alcuni casi, la ST equivale ad un'eutanasia. Infatti, se è vero che la sedazione viene indotta allo scopo di alleviare la sofferenza e non di terminare la vita del malato (ed è quindi giustificabile in base alla dottrina del *doppio effetto*) [40], è vero altresì che la sospensione dell'idratazione e della nutrizione artificiale, spesso decisa contemporaneamente all'inizio della ST, è – o può essere

Tabella 1 Come attuare la sedazione (Caraceni-Bonito-Casella)**A. RACCOMANDAZIONI GENERALI**

È consigliabile l'utilizzo di più farmaci (almeno 2) con azione sedativa e diverse proprietà adiuvanti, poiché il confort del paziente è difficile da raggiungere con un singolo agente farmacologico, considerando anche le seguenti considerazioni:

- (1) una benzodiazepina a effetto rapido e breve emivita va sempre utilizzata per indurre e mantenere la sedazione;
- (2) frequente presenza contemporanea di più sintomi (dolore, dispnea, *delirium*), un approccio "polimodale" sarà il più efficace;
- (3) l'efficacia sedativa è potenziata dall'azione su più sistemi recettoriali secondo il principio della neuroleptoanestesia;
- (4) l'uso di una sedo-analgesia "polimodale" permette spesso di alleviare sintomi con paziente tranquillo/soporoso ma risvegliabile;
- (5) tutti gli aggiustamenti posologici devono tenere presente scadute condizioni generali, età avanzata e le raccomandazioni su monitoraggio e valutazione del livello di coscienza già ricordate nel testo;
- (6) il supporto di una équipe esperta in cure palliative è spesso consigliabile e necessario.

B. I FARMACI, CON BREVI NOTE SULLA FARMACOLOGIA DEGLI AGENTI DI PRIMA SCELTA

Le categorie di farmaci dotate di effetti sedativi sul livello della coscienza che si possono combinare per sfruttarne contemporaneamente anche altri elementi utili a garantire il confort del paziente sono:

- (1) *Benzodiazepine*: prima scelta Midazolam (proprietà adiuvanti utili: sedazione e ansiolisi), è la BDZ con la più breve emivita in commercio oggi. Agente sedativo che richiede, se eV, una somministrazione lenta. Ipnotico, riduzione della memoria, effetti certi di amnesia anterograda.

Premedicazione in anestesia 0,07–0,1 mg/kg (IM). Sedazione conscia adulto: 2–2,5 mg EV con dosi aggiuntive di 1 mg. Con 0,3 mg/kg ev è dose da induzione di anestesia. Mantenimento sedazione in terapia intensiva 0,03–0,1 mg/kg/h. L'utilizzo di Midazolam sottocute è molto frequente in terapia palliativa: il dosaggio medio è tra 10 e 60 mg/die. Emivita attorno a 4 h. Quando somministrato in associazione a oppioidi le dosi necessarie per la sedazione sono inferiori.

Seconda scelta Lorazepam.

- (2) *Oppioidi*: prima scelta Morfina (proprietà adiuvanti utili: analgesia, antidispnea), emivita 2–3,5 h e durata d'azione 3–6 h. Come per tutti gli oppioidi gli effetti di soppressione della coscienza sono dose-related e si manifestano comunque dopo altri effetti, quali: analgesia, diminuzione della dispnea, "distacco emotivo". Fortemente consigliato è l'utilizzo in infusione continua, sia eV che SC, che minimizza i rischi di un eccesso d'effetto dovuto a bolo rapido e minimizza la sofferenza di fine dose. La dose corretta è in pratica quella efficace. Solo a titolo di esempio, in un individuo morphine-free si può iniziare con 0,02 mg/kg/h eV/sc.

- (3) *Neurolettici*: prima scelta Aloperidolo (proprietà adiuvanti utili: distacco emotivo, deliriolisi), antipsicotico deliriolitico, potente antiemetico, emivita 18 ore. Tranquillante maggiore alle dosi di 0,5–5 mg ogni 2–12 h. Esteso utilizzo nel *delirium* agitato delle ultime ore di vita. Il dosaggio va titolato abbastanza rapidamente nelle prime 24 h in rapporto alla gravità dei sintomi. Può associarsi ad aritmie cardiache, monitoraggio ECG, se clinicamente indicato.

Seconda scelta Clorpromazina (proprietà adiuvanti distacco emotivo, deliriolitico, efficace sulla dispnea, più sedativo dell'Aloperidolo).

- (4) *Antistaminici*: Prometazina, utile per il forte effetto sedativo e neurolettico nel potenziare la sedazione.
- (5) *Propofol*: può essere considerato in linea teorica ma il suo uso è ristretto alle competenze del medico anestesista.

C. ESEMPI TERAPEUTICI

Si tratta di esempi con valore puramente indicativo, le condizioni cliniche individuali e la valutazione delle stesse da parte dell'equipe curante sono indispensabili per individualizzare il trattamento.

- (1) In caso di dolore e/o dispnea incoercibili, paziente di 70 kg, età 60 anni, condizioni generali scadute: Midazolam dose induzione 0,07 mg/kg (infusione ev lenta o sc), dose mantenimento 1 mg/hr ev o sc + Morfina 40 mg/24 h ev o sc.
- (2) In caso di dolore e/o dispnea con *delirium* agitato, stesso paziente: Morfina 40 mg/24 h + Aloperidolo dose induzione 2 mg sc o ev (lentamente), dose mantenimento 6 mg/24 h. Se non efficace, aggiungere Midazolam come nell'esempio 1.
- (3) Nel paziente non oncologico in cui per la compromissione di coscienza o altro non sia possibile escludere una sintomatologia dolorosa è bene utilizzare comunque la Morfina ex-adiuvantibus, per le seguenti ragioni: (a) il confort morfino è indipendente dalla presenza di un dolore; (b) le cause potenziali di dolore misconosciuto sono innumerevoli (allettamento, artrosi da impotenza funzionale, dolori muscolari da ischemia relativa, bassa portata, etc.); (c) la dispnea quale sintomo terminale è frequentissima è corretto "anticiparla"; (d) anche a paziente incosciente, un dolore provoca tempesta neurovegetativa con peggioramento della già precaria emodinamica.

– direttamente causa di morte. Si può comprendere l'operazione giuridica della Corte Suprema se si ricorda che essa aveva, in passato, autorizzato la sospensione dei mezzi di sostegno vitale, e in particolare della nutrizione e idratazione artificiale, in una sentenza cruciale come quella sul caso Cruzan [41], e che la legittimità del ricorso ai narcotici per sedare i dolori altrimenti intrattabili del malato terminale, anche a costo di abbreviarne la vita, è ampia-

mente riconosciuta. Tuttavia, nel caso della ST, secondo Orentlicher, la situazione sarebbe alquanto diversa. Se è vero che la ST viene istituita allo scopo di alleviare la sofferenza, la sospensione della nutrizione e dell'idratazione sono chiaramente motivate dall'intento di non prolungare – o in altre parole di abbreviare – la vita del malato [42]. In questo senso, la sospensione diventa, secondo Orentlicher, un caso di eutanasia.

Agli argomenti di Orentlicher hanno replicato diversi studiosi, fra cui Lynn [43], che ha contestato l'equivalenza fra eutanasia e ST: in effetti, in una larga percentuale di casi, la ST viene istituita in una fase in cui già il malato non assume più cibo e bevande; ovviamente, in questi casi non ha senso, una volta avviata la ST, istituire anche una idratazione-nutrizione artificiale. La morte non viene accelerata, semplicemente la ST consente che essa si svolga senza sofferenza. In effetti, questa è anche la nostra esperienza: il problema della nutrizione di fatto non si pone mai (è ben noto che l'assenza totale di nutrizione è compatibile con una sopravvivenza di molte settimane), semmai il problema che si pone è quello dell'idratazione, ma anche questa, nei casi in cui viene intrapresa la ST, è per lo più già spontaneamente ridotta.

È bene a questo proposito introdurre alcune osservazioni. Anzitutto, come già sottolineato, i dati empirici che si sono accumulati negli ultimi anni dimostrano che non vi è differenza, quanto alla sopravvivenza, tra pazienti sedati e non sedati e quindi il timore che la ST abbrevi la vita dei pazienti risulta scarsamente fondato [24, 31]. In secondo luogo, la decisione di non idratare o non nutrire il paziente non è affatto automatica quando si istituisce la ST, come testimonia la recente posizione assunta dalla European Association of Palliative Care [12]. Infine, va sottolineato che, a differenza di quanto affermato nella sentenza della Corte Suprema, il dolore è molto raramente in causa fra le indicazioni alla ST.

Da quanto sopra si evince che non c'è equivalenza fra ST ed eutanasia, ma che si tratta di due fattispecie diverse.

L'analisi etica

Come si è accennato a proposito della posizione di Orentlicher, un classico argomento morale per giustificare l'impiego, nelle situazioni terminali, di mezzi potenzialmente suscettibili di abbreviare la vita del malato è la *dottrina del doppio effetto*. Si tratta di una argomentazione elaborata in seno alla teologia morale cattolica per analizzare decisioni complesse, suscettibili di determinare sia effetti buoni (ad esempio, la difesa della vita di un innocente), sia effetti moralmente cattivi (ad esempio, la morte dell'ingiusto aggressore). Nella sua applicazione alla clinica, essa afferma che, a certe condizioni, è moralmente lecito sottoporre un paziente ad un trattamento mirante ad un effetto benefico (in questo caso, l'alleviamento del dolore o di altri sintomi intrattabili come la dispnea e il *delirium*), pur sapendo che quel trattamento potrebbe abbreviarne la vita. Il principio del doppio effetto è stato proposto dai teologi e dai filosofi nella consapevolezza della frequente complessità delle azioni umane, nonché del fatto che la disamina etica di un'azione può avvenire a diversi livelli e che possono sorgere discrepanze e conflitti fra questi livelli.

I livelli da considerare sono: quello della *natura* stessa dell'atto, delle *circostanze* in cui esso si svolge, delle *conseguenze* e dell'*intenzione*.

Una difficoltà del principio del doppio effetto sta nel valutare l'*intenzione* (nel nostro caso, l'intenzione del medico) dato che si può essere portati a considerarla come uno stato mentale privato, inaccessibile ad altri che l'agente e pertanto difficilmente valutabile "dall'esterno"³.

Da un altro punto di vista, si può invece sostenere che l'intenzione è "iscritta" in certo modo in ogni azione volontaria: la modalità stessa di esecuzione dell'atto esprime spesso in modo abbastanza trasparente l'intenzione dell'agente, come ben sa il giudice quando deve distinguere tra diverse fattispecie di reato (ad esempio, fra omicidio colposo, preterintenzionale o intenzionale).

Ora, proprio nel caso della ST, si può osservare che il contesto clinico, la necessità di intervenire per il sollievo dei sintomi, la natura e il dosaggio dei farmaci scelti, la via di somministrazione e le misure terapeutiche concomitanti, nonché l'aderenza a protocolli stabiliti dalle Società Scientifiche rendono abbastanza facile distinguere l'intenzione di attuare una ST a scopo palliativo dall'intenzione di porre fine alla vita del malato (eutanasia). Inoltre, il problema dell'applicazione del principio del doppio effetto alla ST sembrerebbe almeno in parte superato dalle crescenti e succitate evidenze di una sostanziale ininfluenza di tale intervento palliativo sulla durata della vita nelle sue fasi terminali⁴. Ne consegue che non è indispensabile invocare quel principio per giustificare moralmente la ST. Ciononostante, ci è sembrato utile parlarne brevemente dato che esso viene spesso invocato nelle discussioni sulle cure di fine-vita.

L'informazione e il processo decisionale

L'indicazione medica alla sedazione comporta un processo complesso che presuppone la diagnosi di sintomo refrattario, la valutazione prognostica *quoad vitam* e la scelta dei farmaci più indicati per ottenere il livello minimo di sedazione sufficiente per controllare i sintomi e ridurre la sofferenza. La complessità di queste valutazioni, la frequente situazione di urgenza clinica, insieme a fattori emotivi, relazionali, culturali, concorrono a rendere particolarmente difficile la comunicazione con il paziente e il coinvolgimento suo e dei familiari nella decisione⁵. Una comunicazione adeguata, anticipata rispetto al precipitare di sintomi che potrebbero impedirla, oltre ad essere un dovere sancito dalla norma deontologica, può avere diverse conseguenze positive sul piano relazionale. Quando è possibile, il colloquio può aiutare il paziente e i familiari ad esprimere e condividere desideri e paure; il dialogo sulla sedazione consente di concordare quello che può essere fatto per ridurre la sofferenza, evitare eccessi di trattamento e perseguire quello che la persona ritiene essere una "buona" morte. Viceversa, quando la sedazione non è concordata, il silenzio può rendere muta l'intenzione, e questo spesso fa nascere equivoci

sullo scopo e false convinzioni sugli effetti della sedazione (“è una *slow eutanasia*”) che, come abbiamo visto, sono prive di fondamento.

Il dato sull’informazione e sul consenso alla sedazione è stato a lungo trascurato dalla letteratura e solo recentemente sono comparse le prime linee guida in merito [12, 13, 36, 44, 45]. La Tabella 2 riassume gli obiettivi e i contenuti della comunicazione con chi necessita di sedazione e con i suoi familiari e offre un supporto per evitare che la sedazione sia attuata senza un adeguato coinvolgimento.

Naturalmente, al di là di questi obiettivi generali, l’informazione dovrà adattarsi nei modi, nei tempi e nei contenuti alla complessità e alle caratteristiche del singolo caso: gli aspetti relativi all’indicazione clinica (diagnosi, prognosi, intenzione) e il processo decisionale (informazione, direttive anticipate, consenso, decisione sostitutiva) dovranno essere accuratamente documentati in cartella clinica insieme ai dati relativi al monitoraggio della sedazione.

Nei casi in cui il paziente non è in più grado di esprimersi e non ha lasciato direttive anticipate, la sedazione può comunque essere attuata per ridurre la sofferenza altrimenti incontrollabile; soprattutto in questi casi, la condivisione delle informazioni e il dialogo sono necessari per prevenire sensi di colpa, incomprensioni e conflitti che possono coinvolgere sia i familiari, che i componenti dell’*equipe* curante, prima, durante e dopo la sedazione.

Una particolare attenzione a questi aspetti di coinvolgimento è richiesta quando la sedazione non viene proposta dall’*equipe* curante, ma da un consulente (esperto in cure palliative, anestesista, o neurologo). In questi casi, l’*equipe* curante dovrebbe poter condividere le valutazioni del consulente e le decisioni e le opinioni eventualmente contrastanti andrebbero attentamente valutate e discusse.

Conclusioni

In base a quanto sopra esposto, si possono trarre alcune conclusioni.

La prima è che la ST è a nostro parere un mezzo di trattamento appropriato sia sul piano clinico che etico e che non può essere considerata equivalente all’eutanasia; questo va sottolineato indipendentemente dal giudizio morale che si può attribuire all’eutanasia.

La seconda conclusione è che bisogna ammettere che la medicina ha e persegue diversi e legittimi obiettivi, che per lo più sono compatibili fra loro, ma che talora possono entrare in conflitto. Pensiamo al contrasto, che può verificarsi nella cura del malato terminale, tra l’obiettivo di prolungarne la vita (che è in certo modo l’“erede” moderno del più ampio obiettivo di *sanare infirmos*) e quello di alleviarne la sofferenza (il classico *sedare dolorem*). Quando i due obiettivi entrano in conflitto fra loro, è necessario dare priorità ad uno dei due cercando di rispettare le preferenze del paziente.

La terza conclusione è che purtroppo accade spesso, in ambito neurologico, che pazienti con malattie inguaribili e in fase avanzata non ricevano un trattamento adeguato dei loro sintomi: ciò vale per la terapia del dolore e degli altri sintomi disturbanti, e probabilmente vale a maggior ragione per la ST. La ST è una pratica poco conosciuta, ma che può consentirci di alleviare sintomi “intrattabili”, quali la dispnea nel paziente con malattia del motoneurone, specie quando un paziente, che in precedenza aveva deciso di sottoporsi a ventilazione meccanica, chieda di essere disconnesso dal ventilatore. Un altro sintomo neurologico “intrattabile” e suscettibile di essere trattato con la ST è il *delirium*, sia che occorra nelle patologie neurologiche primitive, che nel contesto di malattie generali.

Noi crediamo che sia un preciso compito del neurologo rispondere alle richieste dei pazienti, anche nella fase terminale, e che per far ciò sia opportuno promuovere la conduzione di studi su come muoiono i malati con patologie neurologiche, studi drammaticamente carenti nella letteratura scientifica. L’acquisizione di una base conoscitiva è fondamentale per la corretta formulazione di piani di intervento in questo campo, da questi studi dovrebbe infatti emergere il ruolo appropriato della ST in neurologia, le sue indicazioni e le procedure più utili di intervento.

Tabella 2 Contenuti e obiettivi della comunicazione nella sedazione

-
- (a) Descrivere gli aspetti essenziali della sedazione:
- è uno stato di sonno più o meno profondo, indotto e mantenuto farmacologicamente;
 - è la terapia efficace di un sintomo (delirio, impossibilità di riposare, dispnea, dolore) refrattario (cioè, resistente ad ogni altra terapia) e fonte di sofferenza giudicata intollerabile e che può compromettere la capacità di prendere decisioni o di comunicare;
 - impedisce di comunicare;
 - non anticipa la morte, ma impedisce di bere e di mangiare e questo richiede di prendere una decisione in merito alla idratazione-nutrizione artificiale.
- (b) Individuare la persona a cui il paziente può affidare il compito di rappresentare i suoi interessi durante la sedazione.
- (c) Offrire l’opportunità di condividere con le persone care l’informazione e le decisioni in merito alla sedazione per prevenire incomprensioni e conflitti.
-

Note

- ¹ Il concetto fa riferimento al punto di vista del paziente sul sintomo, dipende dall'entità della sofferenza e dalla volontà del soggetto di sopportare il sintomo stesso. È un criterio centrale della definizione che esprime la tensione delle cure palliative alla personalizzazione delle cure.
- ² La Corte Suprema doveva pronunciarsi circa l'esistenza di un diritto costituzionalmente garantito al suicidio assistito, diritto ipotizzato da due precedenti sentenze di istanze giudiziarie inferiori, ed aveva negato che la Costituzione americana prevedesse un tale diritto, senza però chiudere la porta ad eventuali legislazioni statuali su questa pratica.
- ³ Negli studi epidemiologici, cui abbiamo fatto riferimento nell'introduzione, e in particolare nello studio olandese del 1991 [43] che ha dato il via agli altri, l'intenzione è stata indagata mediante una domanda diretta al medico: nell'indagine, condotta tramite questionario o intervista, veniva richiesto al medico (a) se aveva agito con il fine esplicito di affrettare la fine della vita, (b) se aveva agito almeno in parte con questo fine e infine (c) se aveva agito tenendo conto della probabilità che la fine della vita fosse affrettata. Le difficoltà di questo approccio sono evidenti: in particolare il timore (non necessariamente fondato) di sanzioni legali tende a favorire l'insincerità. In parte esse sono state superate dal carattere rigorosamente anonimo dello studio, ma è chiaro che questa situazione è ben diversa dalla pratica clinica.
- ⁴ Il nostro Gruppo di studio ha raccolto elementi, sia dalla letteratura che da testimonianze personali di chi opera in strutture per le cure palliative (Borasio G, comunicazione personale), che porterebbero addirittura ad affermare che l'intervento sedativo sembra prolungare leggermente, anziché abbreviare, la durata della fase finale della vita. Sembra comunque prudente e doveroso attendere che tali dati siano ulteriormente rafforzati e confermati da nuove e sempre più accurate indagini epidemiologiche.
- ⁵ Secondo l'indagine EurELD [8], in Italia su 100 pazienti competenti solo 42 sono coinvolti nelle decisioni mediche di fine vita; meno del 7% dei pazienti esprime delle volontà anticipate e oltre il 50% delle decisioni di fine vita sono prese senza coinvolgere né il paziente, né i familiari; raramente queste decisioni sono oggetto di discussione tra medici (18%) o con gli infermieri (12%).

Componenti del Gruppo di Studio per la Bioetica e le Cure Palliative al 30 novembre 2004: V. Bonito (Coordinatore), L. Borghi, G. Borasio, A. Caraceni, R. Causarano, F. Chiodo Grandi, A. Ciccone, M. Congedo, V. Crespi, C.A. Defanti, L. Fera, M. Gasparini, M. Gasperini, N. Marcello, P. Marano, M. Mori, C. Pasetti, C. Porteri, A. Primavera, D. Tarquini

Bibliografia

1. Alfieri A (1984) Agonia. In: *Enciclopedia Medica Italiana*. USES- Edizioni Scientifiche, Firenze, p 964
2. Rabow M, Hardie G, Fair J, McPhee S (2000) End-of-life care content in 50 textbooks from multiple specialties. *JAMA* 283:771-778
3. Seravalli E (1988) The dying patient, the physician, and the fear of death. *N Engl J Med* 319:1728
4. McCue JD (1995) The naturalness of dying. *JAMA* 273:1039-1043
5. Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K (2004) *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford University Press, Oxford
6. Lichter I, Hunt E (1990) The last 48 hours of life. *J Palliat Care* 6:7-15
7. Sprung CL, Cohen SL, Sjøkvist P et al, for the Ethicus Study Group (2003) End-of-life practices in European intensive care units. *JAMA* 290:790-797
8. van der Heide A, Deliens L, Faisst K et al, on behalf of the EURELD consortium (2003) End-of-life decision making in six European countries: descriptive study. *Lancet* 361:345-350
9. Onwuteaka-Philipsen BD, van der Heide A, Koper D et al (2003) Euthanasia and other end-of-life decisions in the Netherlands in 1990, 1995 and 2001. *Lancet* 362:395-399
10. van der Maas P, van Delden J, Pijnenborg L (1992) *Euthanasia and other medical decisions concerning the end of life*. Elsevier, Amsterdam
11. van Delden JJ (2004) Terminal sedation: different practices, different evaluations. In: Tännjö T (ed) *Terminal sedation: euthanasia in disguise?* Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, pp 103-112
12. Matersvedt LJ, Clark D, Ellershaw J et al (2003) Euthanasia and physician-assisted suicide: a view from an EAPC ethics task force. *Palliat Med* 17:97-101
13. Porta i Sales J (2002) Palliative sedation: clinical aspects. In: Gastman C (ed) *Between technology and humanity*. Leuven University Press, Leuven
14. Morita T, Tsuneto S, Shima Y (2001) Proposed definitions for terminal sedation. *Lancet* 358:335-336
15. Morita T, Tsuneto S, Shima Y (2002) Definition of sedation for symptom relief: a systematic literature review and a proposal for operational criteria. *J Pain Sympt Manage* 24:447-453
16. Cherny NI, Portenoy RK (1994) Sedation in the treatment of refractory symptoms: guidelines for evaluation and treatment. *J Palliat Care* 10:31-38
17. Thorns A, Sykes N (2000) Opioid use in the last week of life and implications for end-of-life decisions. *Lancet* 356:398-399
18. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB et al (2002) Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 30:119-141
19. Ventafridda V, Ripamonti C, De Conno F et al (1990) Symptom prevalence and control during cancer patients' last days of life. *J Palliat Care* 6:7-11
20. Fainsinger R, Landman W, Hoskings M, Bruera E (1998) Sedation for uncontrolled symptoms in a South African Hospice. *J Pain Sympt Manage* 16:145-152
21. Fainsinger R, Miller MJ, Bruera E et al (1991) Symptom control during the last week of life in a palliative care unit. *J Palliat Care* 7:5-11
22. Fainsinger R, Waller A, Bercovici M et al (2000) A multicentre international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patients. *Palliat Med* 14:257-265
23. Fainsinger R, De Moissac D, Mancini I, Oneschuk D (2000) Sedation for delirium and other symptoms in terminally ill patients in Edmonton. *J Palliat Care* 16:5-10
24. Sykes N, Thorns A (2003) The use of opioids and sedatives at the end of life. *Lancet Oncol* 4:312-318
25. Morita T, Akechi T, Sugawara Y et al (2002) Practices and

- attitudes of Japanese oncologists and palliative care physicians concerning terminal sedation: a nationwide survey. *J Clin Oncol* 20:758–764
26. Caraceni A, Zecca E, Martini C et al (2002) Terminal sedation a retrospective survey of a three-year experience. 2nd Congress of the EAPC Research Network, Lyon. *Eur J Palliat Care* 4 (www.eapcnet.org)
 27. Peruselli C, Di Giulio P, Toscani F et al (1999) Home palliative care for terminal cancer patients: a survey on the final week of life. *Palliat Med* 13:233–241
 28. Stone JR, Phillips C, Spruyt O, Waight C (1997) A comparison of the use of sedatives in a hospital support team and in a hospice. *Palliat Med* 11:140–144
 29. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S (2001) Effects of high dose opioids and sedatives on survival of terminally ill cancer patients. *J Pain Sympt Manage* 21:282–289
 30. Chiu T, Hu W, Lue B, Cheng S, Chen C (2001) Sedation for refractory symptoms of terminal cancer patients in Taiwan. *J Pain Sympt Manage* 21:467–472
 31. Sykes N, Thorns A (2003) Sedative use in the last week of life and the implications for end-of life decision making. *Arch Int Med* 163:341–344
 32. Muller-Busch HC, Andres I, Jehser T (2003) Sedation in palliative care—a critical analysis of 7 year experience. *BMC Palliat Care* 2 (<http://www.biomedcentral.com/1472-684X/2/2>)
 33. Morita T, Inoue S, Chihara S (1996) Sedation for symptom control in Japan: the importance of intermittent use and communication with family members. *J Pain Sympt Manage* 12:32–38
 34. Chater S, Viola R, Paterson J, Jarvis V (1998) Sedation for intractable distress in the dying—a survey of experts. *Palliat Med* 12:255–269
 35. Neudert C, Oliver D, Wasner M, Borasio G (2001) The course of the terminal phase in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 248:612–616
 36. Group de Travail “Sédation en fin de vie” Société Française d’Accompagnement et des Soins Palliatifs: La sédation pour détresse en phase terminale. Recommandations de la Société Française d’Accompagnement et de Soins Palliatifs Groupe de travail “Sédation en fin de vie”. <http://www.sfap.org/pdf/sedation.pdf>. Accessed 06/10/2004
 37. Billings J, Block S (1996) Slow euthanasia. *J Palliat Care* 12:20–21
 38. Orentlicher D (1997) The supreme court and physician-assisted suicide. Rejecting suicide but embracing euthanasia. *N Engl J Med* 337:1236–1239
 39. Amicus Curiae Brief of the American Medical Association et al (1997) As amici curiae in support of petitioners, at 6, *Washington v. Glucksberg*, 117 S. Ct. 2258 (No. 96–110)
 40. May W (1978) Double effect. In: *Encyclopaedia of bioethics*, 1st edn. Macmillan, New York
 41. *Cruzan vs. Missouri* (1990) Department of Public Health
 42. Quill TE, Byock IR for the ACP ASIM End-of-life Consensus Panel (2000) Responding to intractable terminal suffering. The role of terminal sedation and voluntary refusal of food and fluids. *Ann Intern Med* 132:408–414
 43. Lynn J (1998) Terminal sedation. *N Engl J Med* 338:1230
 44. American Academy of Hospice and Palliative Care (2002) Position statements. Statement on sedation at the end-of-life. <http://www.aahpm.org/positions/sedation.html>. Accessed 6/10/2004
 45. Matersvedt LJ, Clark D, Ellershaw J et al (2004) Eutanasia e suicidio assistito dal medico: il punto di vista di una task force sull’etica dell’EAPC. *Riv It Cure Palliat* 6:42–46