

wurden nicht mit Midazolam behandelt, davon erhielten jedoch elf Patienten Lorazepam bei Bedarf. Insgesamt erhielten 11/192 Patienten (5,3%) während der letzten sieben Lebenstage keine Benzodiazepine.

149/192 Patienten (77%) erhielten in den letzten sieben Lebenstagen kontinuierlich sedierende Medikamente. Midazolam (n=145; 96%) wurde dabei am häufigsten verwendet, gefolgt von Haloperidol (n=18; 12%) und Levomepromazin (n=4; 3%). Die häufigsten Indikationen für eine kontinuierliche Gabe von Sedativa waren Unruhe (n=51; 34%) und Angst (n=40; 27%). Die mediane Dauer der Gabe lag bei 2,3 Tagen (Spannweite 0,5 Stunden – 16,2 Tage). Bei 82 Patienten (55%) wurde die kontinuierliche Gabe von Sedativa in den letzten 72 Lebensstunden begonnen, wobei die mediane Midazolam-Dosis bis zum Tod hin anstieg: Die mediane Gesamtdosis am Todestag lag bei 12,5 mg (Spannweite 1-240 mg). Die maximalen Midazolam-Tagesgesamtdosen der zwei Patienten, deren Therapie als „Palliative Sedierung“ dokumentiert wurde, waren 58 mg und 135 mg. Insgesamt wiesen neun Patienten eine maximale Midazolam-Tagesgesamtdosis von über 60 mg (max. 240 mg) auf, wobei die Sedierungstiefe nicht konsistent dokumentiert wurde.

Patienten mit einer kontinuierlichen Gabe von Sedativa hatten bei Aufnahme (35% versus 16%, p=0,02) und am Tag vor dem Todestag (58% versus 40%, p=0,04) eine signifikant höhere Prävalenz von Delir oder Agitation. In dieser Gruppe war das Überleben signifikant länger (6,0 Tage versus 4,0 Tage, p=0,01) und die durchschnittliche kumulative tägliche Midazolam-Dosis der letzten Lebenswoche war höher (11,3 mg/Tag versus 1,1 mg/Tag, p=0,00).

Bei 20 Patienten (13,4%) wurde die kontinuierliche Gabe von Sedativa in der Aktendokumentation als „Sedierung“ bezeichnet, bei zwei (1%) als „Palliative Sedierung“. Die häufigsten Indikationen für die Therapie mit Dokumentation der

Bezeichnung „Sedierung“ waren Unruhe (n=11), Angst (n=4) und der Wunsch nach Sedierung (n=3). All diese Patienten erhielten kontinuierlich Midazolam. Patienten mit Dokumentation der Bezeichnung „Sedierung“ in der Patientenakte hatten signifikant höhere Midazolam-Tagesgesamtdosen zwei Tage vor dem Todestag (15 mg versus 11,5 mg, $p=0,04$) und am Todestag selbst (19,5 mg versus 12,5 mg, $p=0,01$) sowie signifikant häufiger eine zusätzliche Therapie mit Levomepromazin (3 Patienten versus 2 Patienten, $p=0,04$). Die Spannweite der Tagesgesamtdosis von Midazolam war in beiden Gruppen groß (4,9-119,4 mg versus 2,6-92,5 mg).

Schlussfolgerung: Insgesamt scheint es kein einheitliches Muster bei der Bezeichnung der Therapie als „(Palliative) Sedierung“ zu geben. Es fand sich kein konsistentes Muster, wann die kontinuierliche Gabe von Sedativa als „Sedierung“ bezeichnet wurde. Multizentrische quantitative und qualitative Forschung ist notwendig, um die Gabe von sedierenden Medikamenten für Palliativpatienten und die jeweilige Bezeichnung dieser Therapie besser zu verstehen und zu charakterisieren.

In Deutschland wurde 1983 die erste Palliativstation in Köln eröffnet. In den letzten Jahren ist die Palliativmedizin eine der am schnellsten wachsenden Fachrichtungen. 1996 gab es in Deutschland 28 Palliativstationen und 30 Hospize. Bis 2016 hat sich die Zahl mit mehr als 300 Palliativstationen sowie 240 stationären Hospizen, einschließlich der stationären Hospize für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mehr als verachtfacht (Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, 2018). Auch die Anzahl an Ärzten, die sich für das Thema interessieren, steigt von Jahr zu Jahr: Bis 2017 haben 11440 Mediziner die Zusatzausbildung zum Palliativmediziner absolviert (Bundesärztekammer, 2017). Diese Tatsache und die hohe gesellschaftliche Akzeptanz zeigen, welche große Bedeutung der Palliativmedizin zukommt. In diesem Zusammenhang ist einer der am häufigsten genannten Wünsche - deren Erfüllung der Palliativmedizin zugeschrieben wird - der nach einem friedlichen und würdevollen Sterben.

2.2 Palliativmedizin heute

„Im Mittelpunkt allen palliativmedizinisch und hospizlichen Handelns stehen die Bedürfnisse der Patienten und ihrer Angehörigen“ (Voltz, 2007).

Immer weniger Menschen in der westlichen Welt versterben an einem plötzlichen und unerwarteten Tod, über 90 Prozent sterben nach langer Krankheit mit progredienter Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Bausewein, 2005), die Mehrheit davon an oder mit einer bekannten unheilbaren Erkrankung. Laut einer Evaluation der Daten des nationalen Dokumentationssystems für Palliativstationen und Hospize (HOPE) von 2017 litten von den 794 untersuchten Patienten in Deutschland 76,2% an bösartigen Erkrankungen (Hospiz- und Palliativ-Erfassung, 2017). Geschlechtsübergreifend überwiegen gastrointestinale Tumore (23,4%), bei Frauen hauptsächlich Brust- und bei Männern Lungentumore (HOPE, 2017). Der Anteil an nicht-malignen Tumoren hat laut den HOPE-Daten in den letzten Jahren zugenommen und beträgt aktuell 8,1%, an erster

Stelle stehen kardiovaskuläre Erkrankungen (25,1%) und an zweiter neurologische Erkrankungen (17,6%) (Hess et al., 2014). 43% der Patienten versterben auf der Palliativstation, die restlichen Patienten können wieder entlassen werden (Altenheim, Hospiz oder nach Hause) (HOPE, 2017).

Die Patienten leiden unter einer Vielzahl an Symptomen, im Durchschnitt zehn bis zwölf Symptome gleichzeitig. Laut den HOPE-Daten von 2017 sind die fünf Hauptbeschwerden der Patienten bei Aufnahme Schwäche (86%), Benötigung von Hilfe bei den Aktivitäten des täglichen Lebens (activities of daily live) (78%), Appetitmangel (68%), Müdigkeit (67%) und die Überforderung der Familie (64%) (HOPE, 2017).

Die Bedürfnisse von Patienten in der Palliativsituation variieren mit fortschreitendem Krankheitsverlauf immer mehr von denen anderer Patienten. In zunehmendem Maße treten die psychischen, sozialen und spirituellen Bedürfnisse neben den körperlichen Symptomen in den Vordergrund. Für die Mehrheit der Menschen in diesem Stadium verschiebt sich der Fokus von der reinen Lebensquantität hin zur Lebensqualität. Zudem hat jeder Patient das Bedürfnis nach Selbstbestimmung, möglichst große Eigenständigkeit, Information und Sicherheit (Fegg et al., 2005).

Eine gute Symptomkontrolle umfasst drei verschiedene Aspekte. Zuerst das Erkennen der Symptome und der zugrundeliegenden Pathophysiologien, dann die Wahl der optimalen palliativmedizinischen Behandlung unter Zuhilfenahme aller verfügbaren Ressourcen und schließlich die Anpassung an den individuellen Krankheitsverlauf und den Willen des Patienten (Roller, 2017).

2.3 Begriffsdefinition „Palliative Sedierung“

Einige Patienten leiden in den letzten Lebenswochen oder -tagen an einem oder mehreren Symptomen, die durch symptomgerichtete Therapien auch im Rahmen einer optimalen

palliativmedizinischen Betreuung nicht zufriedenstellend gelindert werden können (de Graeff & Dean, 2007). Für diese Patienten kann eine „Palliative Sedierung“ zur Linderung ihres Leidens erwogen werden. Die „European Association for Palliative Care“ definierte in ihrer Rahmenleitlinie „Palliative Sedierung“ wie folgt:

„Die therapeutische (oder „Palliative“) Sedierung wird im palliativmedizinischen Kontext verstanden als der überwachte Einsatz von Medikamenten mit dem Ziel einer verminderten oder aufgehobenen Bewusstseinslage (Bewusstlosigkeit), um die Symptomlast in anderweitig therapierefraktären Situationen in einer für Patienten, Angehörige und Mitarbeiter ethisch akzeptablen Weise zu reduzieren“ (Alt-Epping et al., 2010; Cherny & Radbruch, 2009). Das bedeutet, dass das Bewusstsein des Patienten so weit herabgesetzt wird, bis eine ausreichende Symptomkontrolle erreicht wird.

Indikationen für eine „Palliative Sedierung“ sind der Leitlinie zufolge „Situationen unerträglicher Belastung durch physische Symptome, wenn keine andere Methode der Palliation innerhalb eines akzeptablen Zeitrahmens und ohne unzumutbare Nebenwirkungen zur Verfügung steht (Therapierefraktärität)“ (Alt-Epping et al., 2010; Cherny et al., 2009).

2.4 Medikamente zur Sedierung

Es gibt drei Gruppen an sedierenden Medikamenten: Benzodiazepine, Neuroleptika und Anästhetika. Grundsätzlich gilt zu beachten, dass sich die meisten Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungen und am Lebensende in einem körperlich stark reduzierten Zustand befinden und geringere Dosierungen als körperlich aktive Personen benötigen (Rémi et al., 2015). Zudem erhalten die meisten Patienten bereits Opioide oder andere psychotrop wirkende Medikamente, welche eine zusätzliche Dosisreduktion erfordern (Rémi et al., 2015).

Benzodiazepine

Benzodiazepine binden an den GABA_A-Rezeptor und verstärken die inhibitorische Wirkung von GABA. Dadurch wirken sie anxiolytisch, schlafinduzierend, sedierend, muskelrelaxierend und als Prophylaxe bzw. Therapie von epileptischen Anfällen. Die Nebenwirkungen erklären sich aus der Wirkung: Benommenheit, Beeinträchtigung psychomotorischer Fähigkeiten und reduzierter Muskeltonus. Das starke Abhängigkeitspotenzial von Benzodiazepinen spielt in der Palliativmedizin nur eine untergeordnete Rolle, da die Patienten meist vor einer möglichen Suchtentwicklung versterben. Benzodiazepine werden sowohl bei Bedarf als auch kontinuierlich gegeben. Midazolam ist das am häufigsten verwendete Sedativum weltweit mit einer Halbwertszeit von 2-5 h (Maltoni et al., 2012). Die übliche Anfangsdosis beträgt 2,5-5 mg s.c., dann erfolgt eine schrittweise Steigerung je nach Symptomatik. Bei einer Dosierung von über 30 mg/24 h kann die Gabe eines zusätzlichen Neuroleptikums erwogen werden (Rémi et al., 2015). Lorazepam (Halbwertszeit 12-15 h) ist eine Alternative zu Midazolam. Die anfängliche Dosis beträgt 1-2 mg s.l./p.o. 2x/d und kann auf 2-6 mg/24 h gesteigert werden. Bei Sterbenden ist auch die Gabe über einen Perfusor möglich (Rémi et al., 2015; Stiel et al., 2008).

Neuroleptika

Neuroleptika werden insbesondere bei einem Nichtansprechen von Benzodiazepinen bei Delir eingesetzt. Dabei ist Haloperidol das am häufigsten verwendete Neuroleptikum in der Palliativmedizin. Neben dem sedierenden Effekt wird es auch als Antiemetikum verwendet. Es gehört zur Gruppe der typischen Neuroleptika und wirkt als D₂-Rezeptor-Antagonist. Zu den spezifischen Nebenwirkungen von typischen Neuroleptika gehören extrapyramidale Symptome. Als Antiemetikum beträgt die Anfangsdosis 1,5 mg und kann auf 3-5 mg pro Tag gesteigert werden. Als Sedativum beträgt die übliche Dosierung

10-30 mg entweder zur Nacht oder auch zweimal am Tag (s.c. oder p.o.). Als Neuroleptikum der zweiten Wahl wird auch Levomepromazin eingesetzt. Ähnlich wie Haloperidol wirkt es antiemetisch und als Sedativum, zusätzlich hat es auch eine analgetische Komponente (Rémi et al., 2015).

Anästhetika

Als ultima Ratio kann auch der Einsatz von Anästhetika zur Sedierung erwogen werden. Bei einem Nicht-Ansprechen der oben genannten Wirkstoffe ist der Einsatz von Barbituraten oder Propofol möglich. Dies sollte jedoch nur durch Ärzte mit reichlich Erfahrung mit diesen Wirkstoffen geschehen (Rémi et al., 2015).

2.5 Internationale Praxis der „Palliativen Sedierung“

Den Ergebnissen zweier Übersichtsarbeiten zufolge gehören zu den am häufigsten genannten Indikationen der „Palliativen Sedierung“ Delir und Dyspnoe (Beller et al., 2015; Maltoni et al., 2012). Die am häufigsten verwendeten Medikamente sind Midazolam, andere Benzodiazepine, Haloperidol und Chlorpromazin. Die Übersichtsarbeiten belegen zudem, dass es eine erhebliche Variabilität bezüglich der klinischen Praxis von „Palliativer Sedierung“ gibt (Beller et al., 2015; Maltoni et al., 2012). Die Häufigkeit der Anwendung reichte demnach von 12-13% der Patienten bei ambulanten Palliative Care Teams und/oder Hospizen in Spanien und Italien (Alonso-Babarro et al., 2010; Bulli et al., 2007) bis 64% beziehungsweise 67% bei Patienten eines Palliative Care Teams im Krankenhaus beziehungsweise Hospizpatienten in Italien und Australien (Caraceni et al., 2012; Vitetta, Kenner & Sali, 2005).

2.6 Praxis der „Palliativen Sedierung“ in Deutschland

Für Deutschland gibt es bisher wenige empirische Daten mit ebenfalls großer Spannweite. Eine retrospektive Untersuchung auf einer Palliativstation im Jahr 2002 ergab eine Häufigkeit von „Palliativer Sedierung“ von 19% (Müller-Busch, Andres & Jehser, 2003). Gemäß den Daten des nationalen Dokumentationssystems für Palliativstationen und Hospize (Hospiz- und Palliativverordnung, HOPE) der Jahre 2005 – 2006 erhielten 12% der Patienten auf Palliativstationen und 23% der Patienten in Hospizen in Deutschland eine „Palliative Sedierung“ (Jaspers et al., 2012). Laut einer aktuellen Querschnittsumfrage unter zufällig ausgewählten Ärzten (das heißt vor allem Ärzten, die nicht in der spezialisierten Palliativversorgung tätig sind) in Deutschland wurde 2012 in 31% aller Todesfälle eine tiefe kontinuierliche Gabe von Sedativa bis zum Tod durchgeführt (Schildmann, Dahmen & Vollmann, 2015). Eine Umfrage unter Ärzten, die in der ambulanten oder stationären spezialisierten Palliativversorgung tätig sind, ergab eine geschätzte Häufigkeit „Palliativer Sedierung“ zwischen 0% und 80% aller behandelten Patienten, wobei bei circa 90% der Befragten die Häufigkeit 20% nicht überschritt (Klosa et al., 2014). In der letztgenannten Umfrage zeigte sich zudem, dass 36% der befragten Ärzte nicht mit der 2010 erschienenen Rahmenleitlinie der EAPC (European Association of Palliative Care) zur Sedierung in der Palliativmedizin vertraut waren. In einer aktuellen Studie wurde der Einsatz „Palliativer Sedierung“ auf einer deutschen Palliativstation untersucht. Von den 99 untersuchten Patienten erhielten 34 (34%) eine „Palliative Sedierung“, was laut den Autoren erfolgreich zur Symptomlinderung als „Ultima ratio“ angewandt wurde (Hopprich et al., 2016).

2.7 Herausforderungen

Mögliche Gründe für die starke Varianz der Häufigkeit von „Palliativer Sedierung“ weltweit sind neben der unterschiedlichen Methodik der genannten Studien unter

anderem unterschiedliche Definitionen von „Palliativer Sedierung“, andere Patientenkollektive der verschiedenen Betreuungseinrichtungen und differierende Einstellungen der Beteiligten zu „Palliativer Sedierung“ und einem „guten Tod“ (de Graeff et al., 2007; Klosa et al., 2014; Maltoni et al., 2012; Morita, 2004; Stiel et al., 2008). So spielt beispielsweise die Möglichkeit der Euthanasie in Ländern wie den Niederlanden und Belgien eine entscheidende Rolle, wo die „Palliative Sedierung“ teilweise als „Alternative“ zur Euthanasie angesehen wird (Seymour et al., 2015). Angesichts der klinischen und ethischen Herausforderungen, die mit „Palliativer Sedierung“ assoziiert sind, wurden in den letzten Jahren unter anderem von internationalen medizinischen Fachgesellschaften und von nationalen Institutionen Leitlinien entwickelt, um Empfehlungen für eine gute klinische Praxis im Rahmen der „Palliativen Sedierung“ zu geben (Übersicht bei Schildmann) (Schildmann & Schildmann, 2014). Auch diese unterscheiden sich in ihren Definitionen der „Palliativen Sedierung“ sowie ihren Empfehlungen zu Aspekten der Indikationsstellung, Entscheidungsfindung und Anwendung der Medikation (Schildmann et al., 2014; Schildmann, Schildmann & Kieseewetter, 2015). Passend zu der Heterogenität der Leitlinien bestehen weiterhin Unterschiede in der klinischen Praxis und Unsicherheiten bezüglich Definition und Indikationsstellung (Klosa et al., 2014; Schur et al., 2016).

Offene Fragen beziehen sich beispielsweise auf die Abgrenzung von „sekundärer“ Sedierung, bei der durch symptomorientierte medikamentöse Therapie eine Sedierung verursacht wird, die primär nicht beabsichtigt ist, zum Beispiel bei Delir (Dean et al., 2012; Klosa et al., 2014; Stiel et al., 2008).

Zusammenfassend existieren bezüglich der Praxis von „Palliativer Sedierung“ bisher wenige empirische Daten für Deutschland und eine große Heterogenität international. Zudem besteht trotz der Existenz von Leitlinien weiterhin kein Konsens darüber, wann der Einsatz von Sedativa „Palliative Sedierung“ genannt wird.

Die Datenextraktion wurde für ein zufällig ausgewähltes Viertel aller Krankenakten sowie die Akten von 21 der 23 Patienten, für die der Begriff „Sedierung“ in der Akte dokumentiert war (zwei Akten waren nicht mehr verfügbar), durch eine zweite Person geprüft. Die Akten mit dem Begriff der Sedierung wurden nach Änderung der Datenextraktionsmatrix (siehe oben) noch ein drittes Mal ausgewertet. Dadurch konnte die Anzahl an Fehlern bei der Datenextraktion reduziert und etwaige systematische Fehler aufgedeckt werden, insbesondere bei den für diese Studie relevanten Akten mit dem Begriff der „Sedierung“.

4.6 Datenanalyse

Die explorative Datenauswertung erfolgte mittels IBM Statistics SPSS, Version 23. Für die Berechnung der Mediane sowie die Angabe des Minimums der Medikamentendosis wurden die Dosiswerte von null Milligramm ausgeschlossen (an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil nochmals vermerkt). Die Häufigkeit des Auftretens der erfassten Symptome wird in „gültigen Prozentzahlen“ berichtet, das heißt bezogen auf die Anzahl der Patienten, für die der Ausprägungsgrad des Symptoms dokumentiert wurde.

Nach der Pilotierung und wiederholten Diskussionen, wie die Patienten entsprechend der Gabe an sedierenden Medikamenten verschiedenen Gruppen zugeordnet werden können, um eine Vergleichbarkeit erzielen zu können, wurden schließlich sechs Gruppen gebildet. Für die Zuordnung wurde die höchste Tagesdosis an Midazolam innerhalb der letzten sieben Lebenstage gewählt:

- alleinige Bedarfsgaben sedierender Medikamente
- kontinuierliche Gabe von sedierenden Medikamenten ohne Midazolam
- kontinuierliche Gabe bis zu 10 mg/24 h Midazolam
- kontinuierliche Gabe zwischen 10-30 mg/ 24 h Midazolam
- kontinuierliche Gabe zwischen 30-60 mg/ 24 h Midazolam
- kontinuierliche Gabe über 60 mg/ 24 h Midazolam

Folgende Überlegungen liegen dieser Unterteilung zugrunde:

- 10-30 mg/24h entsprechen der üblichen anfänglichen Infusionsrate.
- 30-60 mg/24h werden bei einer verstärkten Symptomlast, wie zum Beispiel einer terminalen Agitiertheit verwendet (Rémi et al., 2015).
- 60 mg/24h entsprechen einer Dosis die innerhalb oder sogar über der empfohlenen Dosis für die Aufrechterhaltung einer „Palliativen Sedierung“ liegt (Cherny et al., 2009; de Graeff et al., 2007).

Zusammenhänge zwischen nominal oder ordinal skalierten Daten wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests geprüft. Da die Werte der metrischen Daten nicht normal verteilt waren, wurde für die Testung von Gruppenunterschieden der nicht-parametrische Mann-Whitney U-Test angewandt. Für alle Signifikanzprüfungen wurde das Signifikanzniveau 0,05 zu Grunde gelegt.

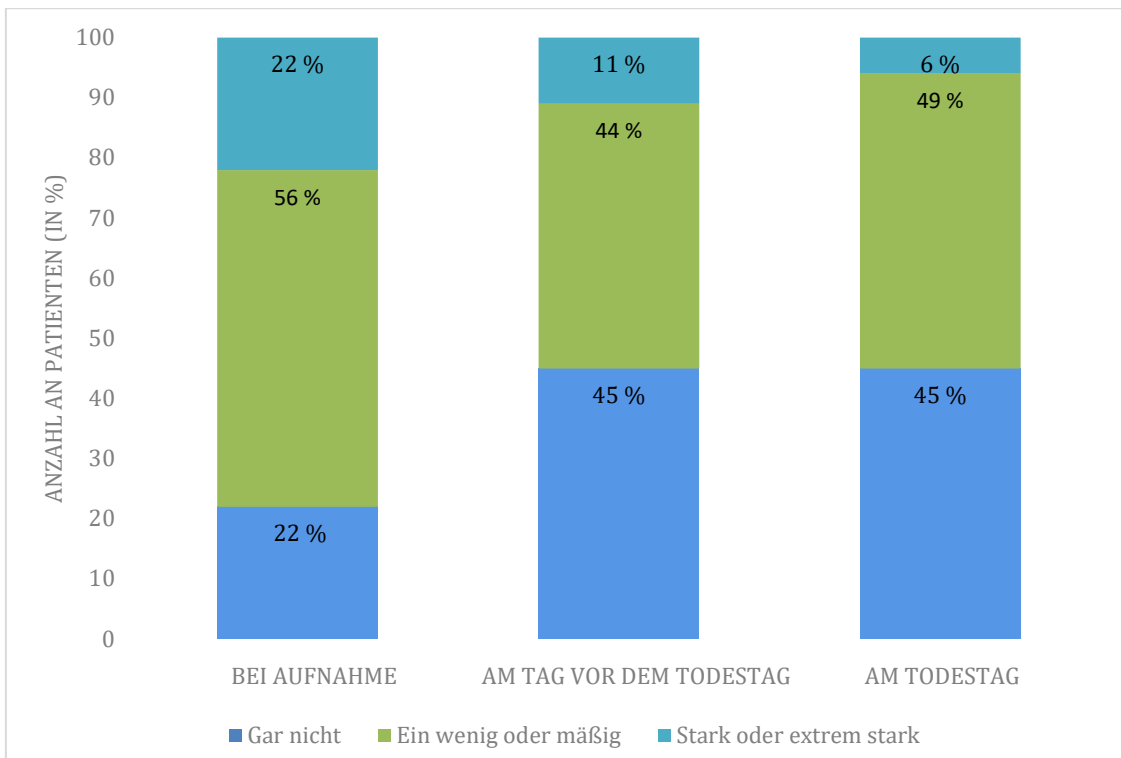


Abbildung 3: Schmerzen (Bei Aufnahme n=184, Tag vor dem Todestag n=182, Todestag n=154)

Dyspnoe

Die Atemnot nahm zum Tod hin zu. Die Anzahl an Patienten ohne Atemnot ging von n=64 (39%) bei Aufnahme auf n=29 (27%) am Todestag zurück, während der Prozentsatz an Patienten mit starker oder extrem starker Atemnot von 16% (n=26) bei Aufnahme auf 25% (n=27) am Todestag zunahm (siehe Abb. 4).

Andere Symptome

Circa 1/6 der Patienten hatten bei Aufnahme Angst, der Wert blieb nahezu konstant über die Zeit. Delir, Unruhe oder Agitation wurde bei Aufnahme bei jedem dritten Patienten dokumentiert, am Tag vor dem Todestag bei über der Hälfte der Patienten und am Todestag bei etwa 40% der Patienten.

5.1.2 Anwendung von Sedativa

182 (94,8%) der im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patienten erhielten im Verlauf ihrer letzten sieben Lebenstage Sedativa. Fast 90% der Patienten wurden mit Midazolam behandelt, etwa 40% der Patienten mit Lorazepam. Haloperidol und Levomepromazin wurden seltener angewandt, Propofol wurde bei keinem Patienten verwendet (siehe Abbildung 7 und Tabelle 2). Ein Patient wurde über zwei Tage mit Diazepam behandelt.

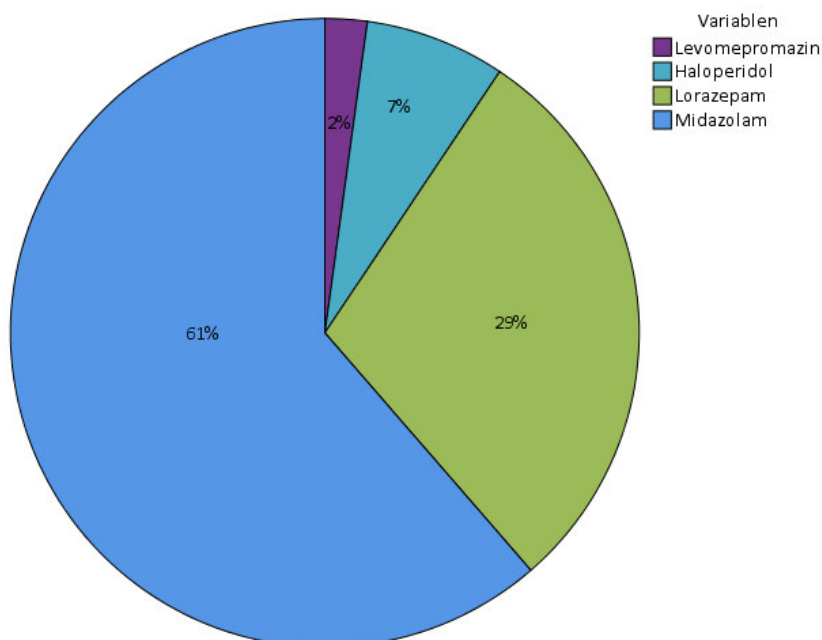


Abbildung 7: Häufigkeit der Anwendung der verschiedenen Sedativa bei den 192 Patienten

Alle Medikamente wurden überwiegend parenteral appliziert. Besonders bei Midazolam, aber auch bei Lorazepam und Levomepromazin zeigte sich eine große Spannweite der verwendeten Dosierungen (siehe Tabelle 2).

Neuroleptika

Die Indikation für Haloperidol und Levomepromazin war dagegen überwiegend Delir und Unruhe (n=18 von 26;69%, siehe Tabelle 2). Die Mehrzahl der mit Haloperidol oder Levomepromazin behandelten Patienten erhielten diese Medikamente kontinuierlich über 24 Stunden oder mittels regelmäßiger Applikation gemäß Wirkdauer (n=22; 85%). Alleinige Bedarfsgaben dieser Medikamente waren selten (siehe Tab. 2). Von den sechs Patienten, die Levomepromazin erhielten, wurde die Therapie bei zwei Patienten als „Palliative Sedierung“ und bei zwei Patienten als „Sedierung“ bezeichnet.

Kontinuierliche Gabe von Sedativa

149 (78%) der Patienten erhielten innerhalb der letzten sieben Lebensstage kontinuierlich sedierende Medikamente (im Sinne einer kontinuierlichen Applikation oder Wahl des Applikationsintervalls so, dass gemäß der Wirkdauer eine kontinuierliche Wirkung zu erwarten war). Midazolam war das häufigste kontinuierlich applizierte Medikament (n=145; 97% der Patienten mit kontinuierlichen Sedativa), gefolgt von Haloperidol (n=18; 12%) und Levomepromazin (n=4; 3%). Teilweise wurde die kontinuierliche Therapie mit Midazolam mit kontinuierlicher oder bedarfsweise erfolgter Applikation von Haloperidol, Levomepromazin oder Lorazepam kombiniert (siehe Tabelle 2): 15 Patienten erhielten Haloperidol zusätzlich zu Midazolam, davon 14 als weiteres kontinuierliches Sedativum. 62 Patienten erhielten zusätzlich zu der kontinuierlichen Therapie mit Midazolam Lorazepam, davon zwei als Gabe gemäß Wirkdauer, also vergleichbar mit einer kontinuierlichen Gabe. Levomepromazin erhielten fünf Patienten zusätzlich zur kontinuierlichen Therapie mit Midazolam, davon drei als kontinuierliche Gabe. Insgesamt erhielten 19 Patienten (13%) zwei Sedativa kontinuierlich (14 Midazolam und Haloperidol, 3 Midazolam und Levomepromazin, 2 Midazolam und Lorazepam).

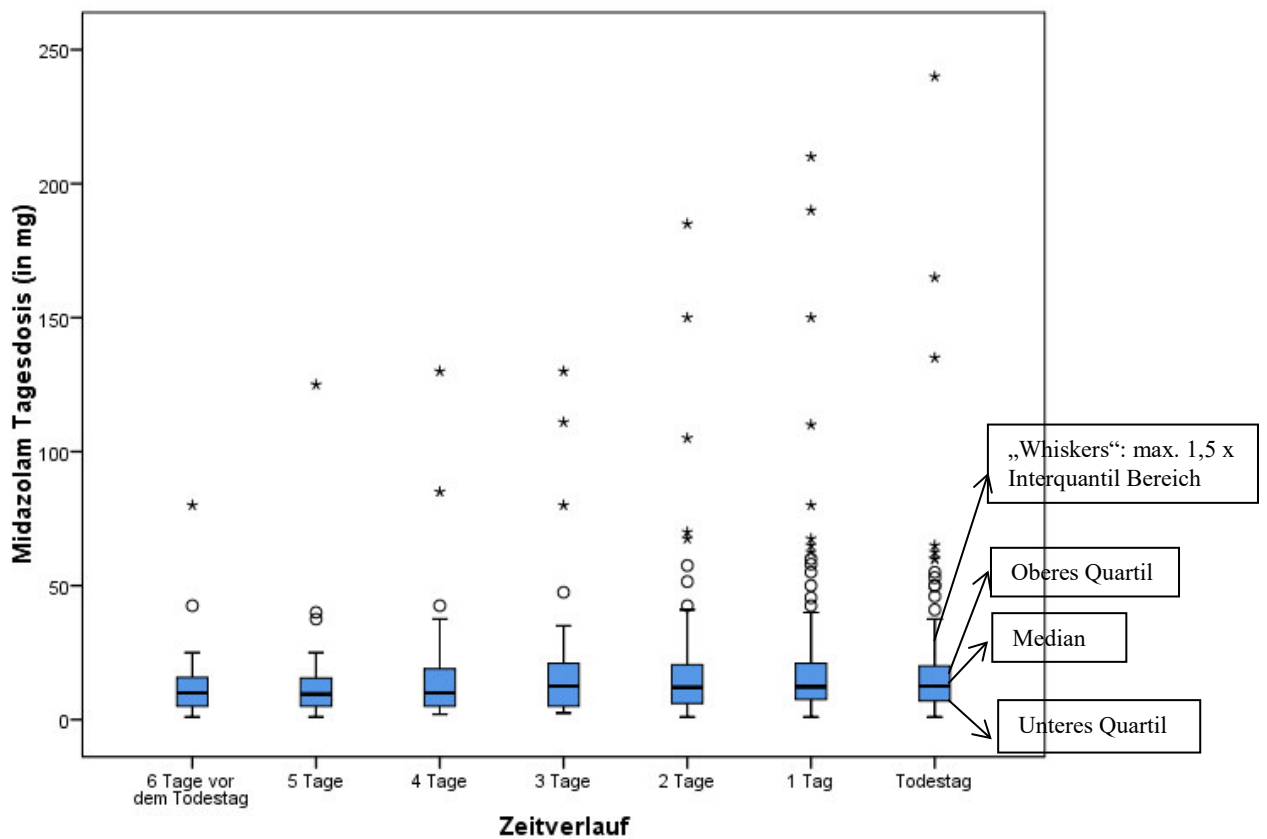


Abbildung 10: Verlauf der Tagesgesamtdosis Midazolam über die letzten sieben Lebenstage für die Patienten mit kontinuierlicher Gabe von Midazolam (n=145)

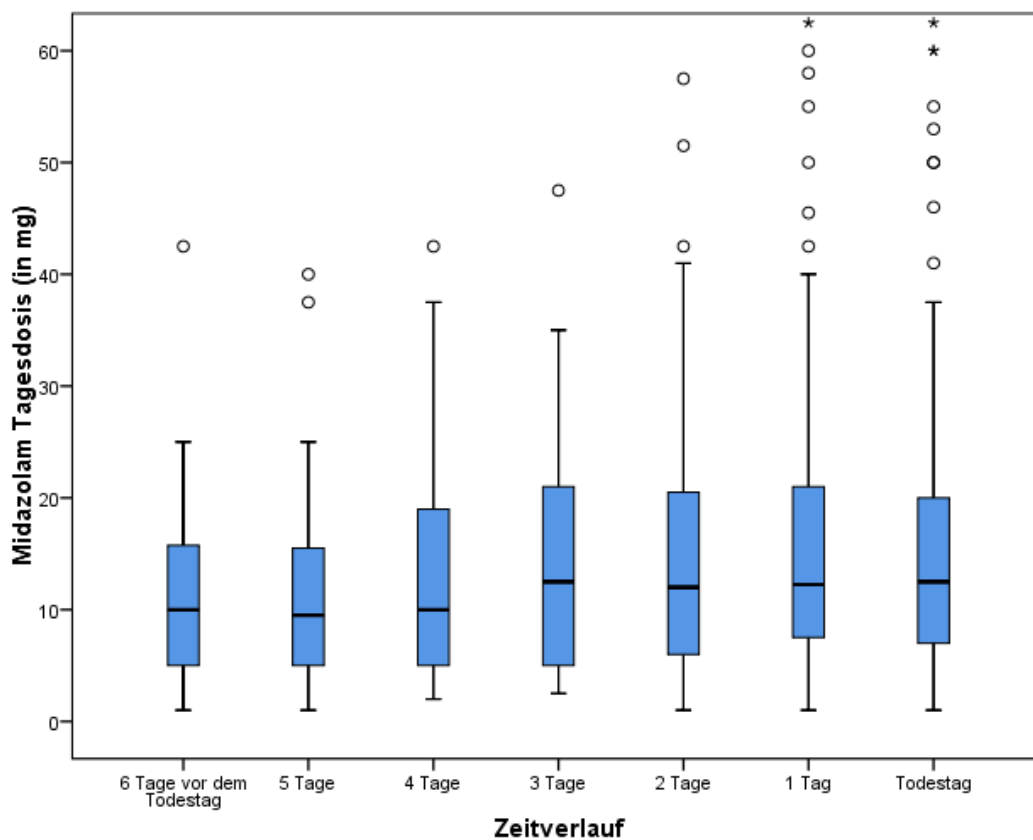


Abbildung 11: Verlauf der Tagesgesamtdosis Midazolam über die letzten sieben Lebenstage für die Patienten mit kontinuierlicher Gabe von Midazolam (n=145) ohne die Ausreißerwerte über 60 mg Tagesgesamtdosis (zur besseren Darstellung des Verlaufs des Medians und der Quartile)

5.2 Vergleich der Patienten mit kontinuierlicher Gabe von Sedativa und Patienten mit intermittierender Gabe

Im Folgenden werden die Patienten, die kontinuierlich Sedativa erhielten, mit denen mit intermittierender Gabe verglichen (siehe Tabelle 4):

Wie oben ausgeführt, erhielten 149 Patienten (78%) kontinuierlich Sedativa. Die Liegedauer auf der Palliativstation, entsprechend dem Überleben nach Aufnahme auf der Station, war für die Patienten mit kontinuierlicher Gabe von Sedativa signifikant länger als für die Patienten mit intermittierender Gabe von Sedativa, im Median zwei Tage länger. Das Symptom Delir/Unruhe/Agitation wurde bei Aufnahme und einen Tag vor dem Todestag bei den Patienten mit kontinuierlicher Gabe von Sedativa signifikant häufiger und das Symptom Übelkeit und Erbrechen signifikant seltener am Todestag dokumentiert als bei denen, die Sedativa intermittierend erhielten. Der Median der täglichen Midazolam-Dosis war ab dem vierten Tag vor dem Tod in der Gruppe der Patienten mit kontinuierlicher Gabe von Sedativa signifikant höher als in der Gruppe der Patienten mit intermittierender Gabe von Sedativa. Die Gesamtdosis an Midazolam geteilt durch die Aufenthaltstage während der letzten sieben Lebenstage auf der Station war ebenfalls signifikant höher in der Gruppe, die kontinuierlich Sedativa erhielt.

Es zeigte sich ein häufigeres Auftreten von Angst bei Aufnahme und die häufigere Gabe von Haloperidol zusätzlich zu Midazolam in der Gruppe der Patienten mit kontinuierlicher Gabe von Sedativa, der Unterschied zu den Patienten mit intermittierender Gabe von Sedativa war jedoch nicht signifikant. Bezüglich Alter, Geschlecht, Vorliegen einer malignen Erkrankung, Karnofsky-Index, Gabe anderer Sedativa sowie Dokumentation von Schmerzen und Dyspnoe bei Aufnahme, am Tag vor dem Tod und am Todestag gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 4: Vergleich der Patienten mit kontinuierlicher Gabe von Sedativa mit den Patienten mit intermittierender Gabe von Sedativa

		Intermittierende Gabe von Sedativa n = 43		kontinuierliche Gabe von Sedativa n = 149		p-Wert
		n	%	n	%	
Alter	Median (Spannweite)	71 (46-95)		72 (16-94)		0,66
Geschlecht	Männlich	18	42	76	51	0,31
	Weiblich	25	58	73	49	
Hauptdiagnose	Maligne Erkrankung	36	84	112	75	0,31
Karnofsky Index	Median (Spannweite) in %	30 (10-60)		30 (10-80)		0,27
Krankheitsphase bei Aufnahme (jeweils 1 Wert fehlend)	Stabil	5	12	12	8	0,09
	Instabil	26	60	73	49	
	Erwartet verschlechternd	8	19	58	39	
	Sterbend	3	7	5	3	
Liegedauer/Überleben nach Aufnahme auf der Palliativstation	Median (Spannweite)	4,0 (0-20)		6,0 (0-28)		0,01
Midazolam -Tagesgesamtdosis 6 Tage vor dem Todestag *	Median (Spannweite) in mg/Tag	0 (n=0)		10 (1-80) (n=40)		
Midazolam -Tagesgesamtdosis 5 Tage vor dem Todestag *	Median (Spannweite) in mg/Tag	9,5 (n=1)		8,75 (1-125) (n=56)		1,00
Midazolam -Tagesgesamtdosis 4 Tage vor dem Todestag *	Median (Spannweite) in mg/Tag	2,5 (2,5-2,5) (n=2)		10 (2-130) (n=64)		0,02
Midazolam -Tagesgesamtdosis 3 Tage vor dem Todestag *	Median (Spannweite) in mg/Tag	5 (2,5-5) (n=3)		12,5 (2,5-130) (n=75)		0,02
Midazolam -Tagesgesamtdosis 2 Tage vor dem Todestag *	Median (Spannweite) in mg/Tag	5 (2,5-20) (n=5)		12,5 (1-185) (n=93)		0,03
Midazolam -Tagesgesamtdosis 1 Tag vor dem Todestag *	Median (Spannweite) in mg/Tag	7,5 (1-15) (n=11)		12,5 (1-210) (n=135)		0,01
Midazolam –Tagesgesamtdosis am Todestag *	Median (Spannweite) in mg/Tag	2,5 (1-25) (n=19)		14 (2-240) (n=147)		0,00
Midazolam-Gesamtdosis über letzte 7 Lebenstage geteilt durch Anzahl an Aufenthaltstagen innerhalb dieser Zeit auf der Station*	Median (Spannweite) in mg/Tag	1,1 (0,2-33)		11,3 (1,0-157,1)		0,00

Die mediane Midazolam-Gesamtdosis pro Tag stieg von sechs Tage vor dem Todestag (Median 10 mg, Spannweite 7,8-80 mg) bis zu einem Tag vor dem Todestag an (mit Ausnahme vier Tage vor dem Todestag) (siehe Abbildung 14). Die mediane Midazolam-Gesamtdosis war am Tag vor dem Todestag mit 20,5 mg (Spannweite 1-210 mg) am höchsten und am Todestag mit 19,5 mg (Spannweite 7,5-240 mg) wieder etwas geringer. Bei 59% (n=13) der Patienten, die Midazolam bekamen, wurde am Todestag die höchste Dosis gegeben und bei 95% der Patienten (n=21) in den beiden letzten Lebenstagen.

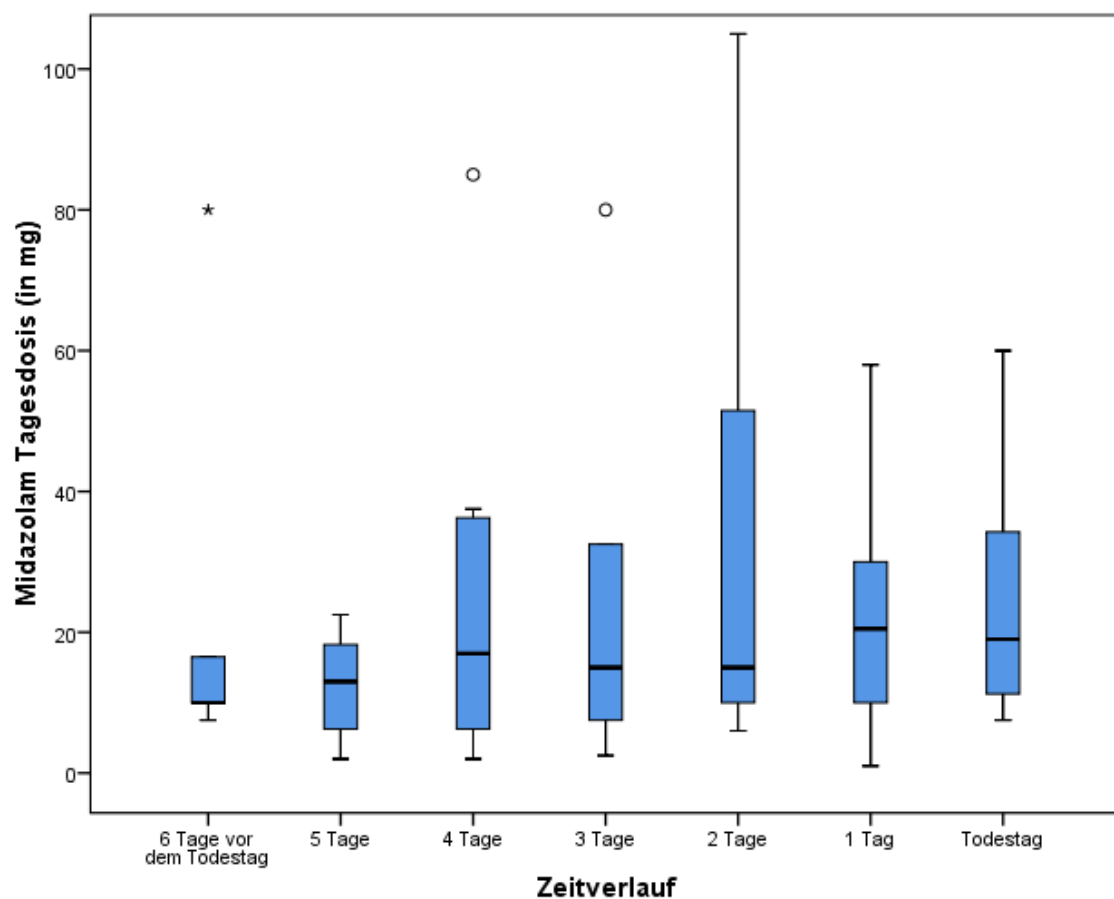


Abbildung 14: Verlauf der Tagesgesamtdosis Midazolam über die letzten sieben Lebenstage für die Patienten mit kontinuierlicher Gabe von Sedativa und Dokumentation des Begriffs „Sedierung“ in der Akte, ohne die Ausreißerwerte über 100 mg (n=22) (zur besseren Darstellung des Verlaufs des Medians und der Quartile)

Karnofsky-Index von 50% und mit einem ausgeprägten Sterbewunsch auf Station. Sie erhielt am Aufnahmetag 20 mg Midazolam kontinuierlich über 24 Stunden, welches sukzessive zunächst bis auf 70 mg zwei Tage vor dem Todestag gesteigert wurde. Zusätzlich erhielt sie Midazolam bei Bedarf (Tagesgesamtdosis an Bedarf zwischen 6 und 35 mg), einmalig 1 mg Lorazepam fünf Tage vor dem Todestag und einmalig 2,5 mg Levomepromazin drei Tage vor dem Todestag. Die Patientin war dennoch laut Aktendokumentation „stark unruhig trotz hoher Dosen“. Am Tag vor dem Todestag wurde die Option einer „Palliativen Sedierung“ (so in der Krankenakte dokumentiert) angesprochen, da die Patientin mit der bisherigen sedierenden Therapie extrem unruhig war und Panikattacken hatte. Die Patientin und die Angehörigen stimmten zu. Daraufhin wurde die kontinuierliche Gabe von Midazolam über 24 Stunden auf 90 mg am Tag vor dem Todestag und auf 120 mg am Todestag gesteigert. Als Bedarf bekam sie zusätzlich am Tag vor dem Todestag 20 mg Midazolam und am Todestag kam es zu einer Notfallgabe von 15 mg Midazolam bei plötzlicher gastrointestinaler Blutung. Die Patientin verstarb nach fünf Behandlungstagen auf der Palliativstation mit nur noch leichter intermittierender Unruhe.

5.4 Vergleich der Patienten mit kontinuierlicher Gabe von Sedativa und Dokumentation der Bezeichnung „Sedierung“ mit den Patienten mit kontinuierlicher Gabe von Sedativa ohne diese Bezeichnung

Im Folgenden werden die Patienten mit einer kontinuierlichen Gabe von Sedativa, bei denen die Bezeichnung „(Palliative) Sedierung“ in der Akte dokumentiert wurde, mit denen verglichen, die eine kontinuierliche Gabe von Sedativa ohne diese Bezeichnung erhielten (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Vergleich der Patienten mit kontinuierlicher Gabe von Sedativa, bei denen die Bezeichnung „(palliative) Sedierung“ in der Akte dokumentiert ist, mit den Patienten mit kontinuierlicher Sedierung ohne diese Bezeichnung

		Patienten mit Dokumentation der Bezeichnung „Sedierung“ n = 22		Kontinuierliche Sedierung ohne Bezeichnung „Sedierung“ n = 127		p-Wert
		n	%	n	%	
Alter	Median (Spannweite)	71 (37-84)		72 (16-94)		0,82
Geschlecht	Männlich	9	41	67	53	0,36
	Weiblich	13	59	60	47	
Hauptdiagnose	Maligne Erkrankung	18	82	94	74	0,60
Karnofsky Index	Median (Spannweite) in %	40 (10-70)		30 (10-80)		0,18
Krankheitsphase bei Aufnahme	Stabil	1	5	11	9	0,67
	Instabil	11	50	62	49	
	Erwartet verschlechternd	10	45	48	38	
	Sterbend	0	0	5	4	
	(1 Wert fehlend)					
Liegedauer/Überleben nach Aufnahme auf der Palliativstation	Median (Spannweite)	6,5 (1-23)		6 (0,02-28)		0,34
Midazolam-Gesamtdosis über letzte 7 Lebenstage geteilt durch Anzahl der Aufenthaltstage innerhalb dieser Zeit auf der Station *	Median (Spannweite) in mg/Tag	14,9 (1,8-157,1)		11,1 (1,0-85,0)		0,14
Midazolam-Gesamtdosis über letzte 7 Lebenstage geteilt durch Anzahl an Tagen mit kontinuierlicher Gabe von Sedativa innerhalb dieser Zeit *	Median (Spannweite) in mg/Tag	20,0 (4,9-119,4)		12,9 (2,6-92,5)		0,01
Dauer kontinuierliche Gabe von Sedativa	Median (Spannweite) in Tagen	4,0 (0,1-13,3)		2,0 (0,0-16,2)		0,25
Gabe anderer Medikamente (zusätzlich zu Midazolam oder als alleiniges Sedativum)	Haloperidol	2	9	17	13	0,74
	Lorazepam	13	59	52	41	0,16
	Levomepromazin	3	14	3	2	0,04
	Diazepam	1	5	0	0	

		Patienten mit Dokumentation der Bezeichnung „Sedierung“ n = 22		Kontinuierliche Sedierung ohne Bezeichnung „Sedierung“ n = 127		p-Wert
		n	%	n	%	
i.v. Flüssigkeitsgabe innerhalb der letzten 7 Lebenstage		2	9	11	9	1,00
Parenterale Ernährung innerhalb der letzten 7 Lebenstage		1	5	6	5	0,08
Delir/Unruhe/Agitation **	Aufnahme	9	41	43	34	0,63
	Tag vor Todestag	16	73	70	55	0,16
	Todestag	12	55	60	47	0,65
Angst **	Aufnahme	6	27	23	18	0,38
	Tag vor Todestag	6	27	21	17	0,24
	Todestag	5	23	13	10	0,15
Schmerz	Aufnahme	19 (keiner fehlend)	86	85 (16 fehlend)	77	0,41
	Tag vor Todestag	14 (2 fehlend)	70	68 (5 fehlend)	56	0,33
	Todestag	14 (4 fehlend)	78	50 (27 fehlend)	50	0,04
Dyspnoe	Aufnahme	14 (1 fehlend)	67	65 (22 fehlend)	62	0,81
	Tag vor Todestag	13 (6 fehlend)	81	59 (38 fehlend)	67	0,38
	Todestag	13 (8 fehlend)	93	49 (55 fehlend)	68	0,10
Übelkeit	Aufnahme	4 (1 fehlend)	19	49 (28 fehlend)	50	0,02
	Tag vor Todestag	3 (8 fehlend)	21	18 (61 fehlend)	27	0,75
	Todestag	1 (15 fehlend)	14	5 (89 fehlend)	13	1,00
Erbrechen	Aufnahme	2 (1 fehlend)	10	28 (30 fehlend)	29	0,10
	Tag vor Todestag	3 (2 fehlend)	15	10 (23 fehlend)	10	0,44
	Todestag	1 (6 fehlend)	6	3 (41 fehlend)	4	0,50

* Median und Minimum der Medikamentendosis wurden für alle Patienten bestimmt, die an dem entsprechenden Tag das Medikament erhielten, das heißt Dosierungen von 0 mg wurden ausgeschlossen.

** Im Gegensatz zu den anderen Symptomen wurden die Symptome Delir/Unruhe/Agitation und Angst bei jeweils allen Patienten erfasst, ohne fehlende Werte.

signifikante Werte (α -level 0,05) fett gedruckt

„Sedierung“ erhielten im Median deutlich höhere Midazolam-Dosierungen in den letzten sieben Lebenstagen, allerdings mit geringerer Spannweite und kaum andere Sedativa zusätzlich zu Midazolam. Bezüglich der Dokumentation von Schmerzen und Dyspnoe fehlten zu viele Angaben, um Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen zu können.

Tabelle 7: Vergleich der als „sediert“ bezeichneten Patienten mit den Patienten mit einer Midazolam-Dosis von mindestens 60 mg/d an einem der letzten sieben Lebenstage ohne diese Bezeichnung

		Patienten mit Dokumentation der Bezeichnung „Sedierung“		Patienten mit einer Midazolam-Tagesgesamtdosis an mindestens einem der letzten 7 Lebenstage > 60 mg ohne Dokumentation der Bezeichnung „Sedierung“	
		n = 22		n = 5	
		n	%	n	%
Alter	Median (Spannweite)	71 (37-84)		78 (70-86)	
Geschlecht	Männlich	9	41	3	60
	Weiblich	13	59	2	40
Hauptdiagnose	Maligne Erkrankung	18	82	3	60
Karnofsky Index	Median (Spannweite) in %	40 (10-70)		20 (10-60)	
Krankheitsphase bei Aufnahme	Stabil	1	5	3	60
	Instabil	11	50	2	40
	Erwartet verschlechternd	10	45	0	0
	Sterbend	0	0	0	0
Liegedauer/Überleben nach Aufnahme auf der Palliativstation	Median (Spannweite) in Tagen	6,5 (1-23)		7 (2-22)	
Midazolam-Gesamtdosis über letzte 7 Lebenstage geteilt durch Anzahl an Tagen mit kontinuierlicher Gabe von Sedativa innerhalb dieser Zeit *	Median (Spannweite) in mg/Tag	14,9 (1,8-157,1)		46,2 (36,2-85)	
Dauer kontinuierliche Gabe von Sedativa	Median (Spannweite) in Tagen	4,0 (0,1-13,3)		4,9 (1,7-8,3)	

		Patienten mit Dokumentation der Bezeichnung „Sedierung“		Patienten mit einer an mindestens einem der letzten 7 Lebenstage > 60 mg ohne Dokumentation der Bezeichnung „Sedierung“	
		n = 22		n = 5	
		n	%	n	%
Indikation kontinuierliche Gabe Midazolam	Angst	9	41	1	20
	Unruhe	7	32		
	Antikonvulsiv	1	5	2	40
	Sonstiges	2	9		
	Fehlende Angabe	3	14	2	40
Gabe anderer Medikamente (zusätzlich zu Midazolam oder als alleiniges Sedativum)	Haloperidol	2	9	0	0
	Lorazepam	13	59	1	20
	Levomepromazin	3	14	0	0
	Diazepam	1	5	0	0
i.v. Flüssigkeitsgabe innerhalb der letzten 7 Lebenstage		2	9	0	0
Parenterale Ernährung innerhalb der letzten sieben Lebenstage		1	5	0	0
Delir/Unruhe/Agitation **	Aufnahme	9	41	3	60
	Tag vor Todestag	16	73	2	40
	Todestag	12	55	4	80
Angst **	Aufnahme	6	27	0	0
	Tag vor Todestag	6	27	0	0
	Todestag	5	23	0	0
Schmerzen bei Aufnahme	gar nicht	3	14	1	25
	ein wenig oder mäßig	13	59	1	25
	stark oder extrem stark	6	27	2	50
		(keine Werte fehlend)		(1 Wert fehlend)	

		Patienten mit Dokumentation der Bezeichnung „Sedierung“		Patienten mit einer Midazolam-Tagesgesamtdosis an mindestens einem der letzten 7 Lebenstage >60 mg ohne Dokumentation der Bezeichnung „Sedierung“ n = 5	
		n = 22		n = 5	
		n	%	n	%
Schmerzen am Tag vor Todestag	gar nicht	6	30	4	80
	ein wenig oder mäßig	11	55	1	20
	stark oder extrem stark	3	15	0	0
		(2 Werte fehlend)			(keine Werte fehlend)
Schmerzen am Todestag	gar nicht	4	22	4	100
	ein wenig oder mäßig	13	72	0	0
	stark oder extrem stark	1	6	0	0
		(4 Werte fehlend)			(1 Wert fehlend)
Dyspnoe bei Aufnahme	gar nicht	7	33	3	75
	ein wenig oder mäßig	10	48	1	25
	stark oder extrem stark	4	19	0	0
		(1 Wert fehlend)			(1 Wert fehlend)
Dyspnoe am Tag vor dem Todestag	gar nicht	3	19	1	50
	ein wenig oder mäßig	5	31	1	50
	stark oder extrem stark	8	50	0	0
		(6 Werte fehlend)			(3 Werte fehlend)
Dyspnoe am Todestag	gar nicht	1	7	1	50
	ein wenig oder mäßig	8	57	0	0
	stark oder extrem stark	5	36	1	50
		(8 Werte fehlend)			(3 Werte fehlend)

* Median und Minimum der Medikamentendosis wurden für alle Patienten bestimmt, die an dem entsprechenden Tag das Medikament erhielten, das heißt Dosierungen von 0 mg wurden ausgeschlossen.

** Im Gegensatz zu den anderen Symptomen wurden die Symptome Delir/Unruhe/Agitation und Angst bei jeweils allen Patienten erfasst, ohne fehlende Werte. signifikante Werte (α -level 0,05) fett gedruckt

6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einsatz von Sedativa bei den 192 verstorbenen Patienten eines Jahres der Palliativstation des Klinikums der Universität München analysiert. Nach Kenntnis des Autors ist dies eine der wenigen Studien, die den Gebrauch von Sedativa unabhängig von der Bezeichnung der Therapie als „Sedierung“ von Seiten des Behandlungsteams untersucht.

6.1 Soziodemographische und klinische Charakteristika der im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patienten und Anwendung von Sedativa

Das Alter der im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patienten lag im Median bei 72 Jahren und war damit beispielsweise vergleichbar mit den Ergebnissen einer aktuellen österreichischen Studie zur Sedierung am Lebensende mit 73 Jahren und einer aktuellen Studie zum Gebrauch von Midazolam am Lebensende aus einem Londoner Hospiz mit 73 Jahren (Giles & Sykes, 2016; Schur et al., 2016). Bezüglich der Liegedauer beziehungsweise dem Überleben nach Aufnahme auf der Palliativstation betrug der Median in der vorliegenden Studie sechs Tage, während er in der österreichischen Studie bei neun Tagen lag (Schur et al., 2016). In der vorliegenden Stichprobe hatten maligne Erkrankungen einen Anteil von 77%, während sich der Anteil in der österreichischen Studie mit 84% und der aktuellen Studie aus London mit 89% als höher erwiesen (Giles et al., 2016; Schur et al., 2016). Dies könnte an der Spezialisierung der Palliativstation der Klinik für Palliativmedizin liegen, in der mehr Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen behandelt werden, die in anderen Häusern seltener vorkommen. Ein Vergleich der Symptomprävalenz in der untersuchten Stichprobe mit anderen Studien war

aufgrund der mangelnden Darstellung der Symptome aller Patienten in anderen Studien nicht möglich.

Die überwiegende Mehrzahl der Verstorbenen erhielt in den letzten sieben Lebenstagen Sedativa. Primäre Indikation für die Gabe von Sedativa war bei der Mehrheit der Patienten Angst und Unruhe. Hierbei ist zu beachten, dass nur schwer zwischen den beiden Symptomen unterschieden werden kann (siehe Stärken und Limitationen der Studie). Die Häufigkeit der Gabe der verschiedenen Sedativa unterscheidet sich von der in einigen anderen Studien. Während in der vorliegenden Studie fast 90% der Patienten im Verlauf ihrer letzten sieben Lebenstage auf der Palliativstation Midazolam erhielten (davon 85% kontinuierlich), wurde in einem systematischen Review zu „Palliativer Sedierung“ von 2012 festgestellt, dass lediglich 49% der untersuchten Patienten Midazolam bekamen, wobei es ebenfalls das am häufigste verwendete Medikament war (Maltoni et al., 2012). Eine Ausnahme stellt eine Studie von Stiel et al. zum Einsatz von Benzodiazepinen auf einer deutschen Palliativstation dar, in der Midazolam nur bei 5% der Patienten zum Einsatz kam. In der von Stiel et al. untersuchten Stichprobe erhielten insgesamt 70% der Patienten Benzodiazepine, 85% davon Lorazepam (Stiel et al., 2008). Eine mit 82% ähnliche Häufigkeit der Verwendung von Midazolam wie in der hier vorliegenden Studie wird in einer englischen Studie zum Einsatz von Sedativa in der letzten Lebenswoche beschrieben (Sykes et al., 2003). Der Prozentsatz an Patienten, die Lorazepam erhielten, ist mit 42% in der vorliegenden Stichprobe im Vergleich zu anderen Studien relativ hoch. So wird beispielsweise in dem systematischen Review zum Einsatz von „Palliativer Sedierung“ von 2012 (Maltoni et al., 2012) nur bei einer Studie Lorazepam als eigener Wirkstoff dokumentiert (Maltoni et al., 2009). Dabei ist jedoch zu beachten, dass es sich in der hier vorliegenden Studie fast immer um Bedarfsgaben von Lorazepam handelte, für die die Bezeichnung „Sedierung“ nicht dokumentiert war. In einer der wenigen anderen Studien zum Einsatz von Sedativa unabhängig von der

Bezeichnung als „Palliative Sedierung“ erhielten sogar 59% der Patienten Lorazepam, wie bereits oben erwähnt (Stiel et al., 2008). In Deutschland wurden laut einer Umfrage unter Palliativmedizinern Midazolam und Lorazepam für eine „Palliative Sedierung“ ähnlich häufig wie in der vorliegenden Studie gegeben (Klosa et al., 2014). Zu beachten ist auch hier, dass in der genannten Studie explizit nach Medikamenten für eine „Palliative Sedierung“ gefragt wurde, während in der vorliegenden Studie der Einsatz von Sedativa unabhängig von der Bezeichnung der Therapie erfasst wurde. In der vorliegenden Studie bekamen rund 10% der Patienten Haloperidol und etwa 3% Levomepromazin, während die Häufigkeit des Einsatzes beider Medikamente für „Palliative Sedierung“ laut dem Systematic Review von Maltoni et al. mit 26% der Patienten (Haloperidol) beziehungsweise 14% (Levomepromazin) höher lag (Maltoni et al., 2012). Kein Patient aus der vorliegenden Stichprobe erhielt Propofol, während es in der Umfrage unter Palliativmedizinern in Deutschland bei 19% der Patienten zur „Palliativen Sedierung“ (Klosa et al., 2014) und in den untersuchten Studien des systematischen Reviews bei 1% der Patienten verabreicht wurde (Maltoni et al., 2012). Die first-line Gabe von Midazolam beziehungsweise Benzodiazepinen bei Abwesenheit von Delir entspricht sowohl den Therapieempfehlungen eines 29-köpfigen internationalen Expertenpanels von Palliativmedizinern als auch der Empfehlung der europäischen Fachgesellschaft für Palliativmedizin bezüglich „Palliativer Sedierung“ (Cherny et al., 2009; de Graeff et al., 2007).

6.2 Patienten mit kontinuierlicher Gabe von Sedativa

Fast 80% (n=149) der Patienten erhielten in der letzten Lebenswoche kontinuierlich sedierende Medikamente, vorwiegend Midazolam. Das ist vergleichbar mit Daten aus einem Hospiz und einem Palliativdienst in England, wo 69% der Patienten sedierende Medikamente erhielten, entweder „zur Sedierung“ (26%) oder „zur Symptomkontrolle“

(43%). Die Unterscheidung zwischen den beiden Zielen der Therapie wurde in dieser Studie durch die Forscher bei der retrospektiven Aktendurchsicht gemacht (Stone et al., 1997). Im Gegensatz dazu steht die bereits oben genannte Studie auf einer deutschen Palliativstation, die nur bei 3,1% der 160 Patienten den kontinuierlichen Gebrauch von Midazolam dokumentierte (Stiel et al., 2008). In dieser Studie wurden jedoch nicht nur die auf der Station Verstorbenen, sondern alle auf der Palliativstation behandelten Patienten untersucht, es wurden keine Sedativa außer Benzodiazepinen einbezogen und die regelmäßige orale Gabe wurde nicht miterfasst (Stiel et al., 2008). In der aktuellen österreichischen Studie zu Sedierung am Lebensende wurde bei 21% der 2.414 Patienten eine kontinuierliche Applikation sedierender Medikamente dokumentiert. Zu beachten ist jedoch, dass in dieser nur Patienten mit einer durch das Behandlungsteam als solche bezeichneten „sedierenden Intervention“ eingeschlossen wurden (Schur et al., 2016). Hierdurch wurden wahrscheinlich Patienten, die Benzodiazepine aus Sicht des Behandlungsteams primär zur Anxiolyse erhielten, nicht erfasst – anders als in der vorliegenden Studie.

Der Median der Dauer der kontinuierlichen Gabe von Sedativa lag in der vorliegenden Studie bei 2,3 Tagen, ähnlich wie in der österreichischen Studie (Schur et al., 2016). Im Gegensatz dazu wurde in anderen Studien, die die Praxis der als „Palliative Sedierung“ bezeichneten Therapie untersuchten, eine kürzere mediane Dauer der Therapie von circa 24 Stunden beschrieben (Hopprich et al., 2016; Rietjens et al., 2008). Passend zu der medianen Gabe von circa zwei Tagen in der vorliegenden Stichprobe wurde einen Tag vor dem Tod am häufigsten das Symptom Angst und/oder Unruhe dokumentiert, welches die primäre Indikation für die Gabe von Sedativa in dieser Studie war.

Die Tiefe der Sedierung wurde nur teilweise dokumentiert. Die mediane Midazolam-Dosis am Todestag lag bei 12,5 mg. Diese Dosis wirkt in den meisten Fällen maximal leicht sedierend, wobei die Fähigkeit zu sprechen erhalten bleibt.

Die häufigsten Indikationen für die kontinuierliche Gabe sedierender Medikamente waren „Unruhe“ und „Angst“. Dies ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Studien zu „Palliativer Sedierung“, denen zufolge Unruhe oder Delir sowie Angst auch die häufigsten Indikationen für eine „Palliative Sedierung“ waren (Beller et al., 2015; Hopprich et al., 2016; Maltoni et al., 2012; Rietjens et al., 2008; Stone et al., 1997). Passend hierzu bestand in der vorliegenden Stichprobe ein signifikanter Unterschied in der Prävalenz von Delir oder Agitation zwischen den Patienten mit und denen ohne kontinuierliche Gabe von Sedativa. Die Patienten mit einer kontinuierlichen Gabe von sedierenden Medikamenten hatten eine signifikant längere Überlebenszeit nach Aufnahme auf der Palliativstation als die Patienten ohne diese Therapie. Dies stärkt die zunehmende Evidenz, dass der Gebrauch von Sedativa nicht mit einem kürzeren Überleben assoziiert ist (Maltoni et al., 2012; Rietjens et al., 2008; Sykes et al., 2003). In einer Studie aus England konnte sogar ein statistisch signifikanter Überlebenszeitvorteil bei Gabe von Sedativa von mehr als 48 Stunden gezeigt werden (Sykes et al., 2003).

6.3 Dokumentation des Begriffs „Sedierung“ für die kontinuierliche Gabe von Sedativa

Die kontinuierliche Gabe von Sedativa wurde nur bei zwei Patienten in der Aktdokumentation als „Palliative Sedierung“ bezeichnet. In der oben genannten Studie zum Gebrauch von Benzodiazepinen auf einer deutschen Palliativstation wurde ebenfalls für keinen der fünf Patienten mit kontinuierlicher Gabe von Midazolam der Begriff „Palliative Sedierung“ dokumentiert, jedoch für alle der Begriff „Sedierung“ (Stiel et al., 2008). In unserer Stichprobe wurde die kontinuierliche Gabe von Sedativa bei nur 15% der Patienten mit dieser Therapie als „Sedierung“ bezeichnet, das entspricht 11% der im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patienten. Diese Häufigkeit von Sedierung in der Palliativversorgung erscheint im Vergleich zu anderen Studien gering. In der

Übersichtsarbeit von Maltoni et al. beispielsweise variierte der Prozentsatz an Patienten mit „Palliativer Sedierung“ zwischen 14,6% und 66% (Maltoni et al., 2012). Zudem wurde in der oben zitierten aktuellen österreichischen Studie festgestellt, dass 21% der Patienten eine Sedierung in ihren letzten beiden Lebenswochen erhielten (Schur et al., 2016). Doch ist bei diesen Vergleichen zu beachten, dass es, wie oben ausgeführt, trotz der Existenz von Leitlinien weiterhin keinen Konsens bezüglich der genauen Bezeichnung und der Definitionen von „Palliativer Sedierung“ oder „Sedierung am Lebensende“ gibt (Alt-Epping et al., 2010; Morita et al., 2017; Papavasiliou et al., 2013). Demnach ist weiterhin unklar, wann die Gabe von Sedativa eine „Palliative Sedierung“ darstellt (Schildmann et al., 2014). Es erscheint daher wahrscheinlich, dass vergleichbare Therapien nur teilweise als „Palliative Sedierung“ bezeichnet werden, was als ein Grund für die unterschiedliche dokumentierte Häufigkeit von „Palliativer Sedierung“ anzusehen ist.

Vergleichbar mit vorherigen Studien zum Einsatz von „Palliativer Sedierung“ waren Angst und Unruhe unter den häufigsten Indikationen für die kontinuierliche Gabe von Sedativa, die in der Aktendokumentation als „Sedierung“ bezeichnet wurde (Beller et al., 2015; Hopprich et al., 2016; Maltoni et al., 2012). Der Wunsch nach einer Sedierung war dreimal als Indikation für eine Sedierung angegeben. Hier stellt sich die interessante Frage, ob Sedierung eine Therapie nach Wunsch sein kann, beziehungsweise wo die Grenzen der Erfüllung eines solchen Wunsches liegen und wie sie zu rechtfertigen sind (Bozzaro, 2015). Körperliche Symptome wie Dyspnoe und Schmerz spielten in unserer Stichprobe bei den Patienten, bei denen die Therapie als „Sedierung“ bezeichnet wurde, anders als in Studien zu „Palliativer Sedierung“, kaum eine Rolle für die Indikationsstellung (Beller et al., 2015; Maltoni et al., 2012). In acht von neun internationalen Leitlinien werden psychische Symptome nur in Ausnahmefällen als Grund für eine „Palliative Sedierung“ genannt (Schildmann et al., 2014). Die europäische

Leitlinie zu Sedierung in der Palliativmedizin sowie Maltoni et al. verweisen darauf, dass die Schwierigkeit bei psychischen Symptomen darin liegt, dass sie nicht nur in der terminalen Phase vorkommen, stark fluktuieren, unvorhersehbar und schwer einzustellen sind, sondern dass sie in gewissen Maßen auch einen natürlichen Teil des Sterbeprozesses sind. Deshalb sei es wichtig, dass die Entscheidung zur Sedierung in diesen Fällen nur unter Beachtung spezieller Vorsichtsmaßnahmen getroffen wird (Cherny et al., 2009; Klosa et al., 2014; Maltoni, Scarpi & Nanni, 2014).

Variablen, die unseren Ergebnissen zufolge mit der Dokumentation des Begriffs „Sedierung“ für die kontinuierliche Gabe von Sedativa assoziiert sind, sind die folgenden: die Prävalenz von Schmerzen am Todestag, die Gabe von Levomepromazin zusätzlich zu Midazolam und die Midazolam-Dosis zwei Tage vor dem Tod und am Todestag selbst. Schmerzen stehen jedoch wohl nicht direkt mit der Bezeichnung als „Sedierung“ in Verbindung, da sie nicht als Indikation für eine kontinuierliche Gabe von Sedativa genannt wurden (unabhängig von der Bezeichnung dieser Therapie) und es außer am Todestag keinen signifikanten Unterschied in der Schmerzprävalenz zwischen den Gruppen mit und ohne die Bezeichnung „Sedierung“ gab. Die höheren Midazolam-Dosierungen und die häufigere Hinzunahme von Levomepromazin bei Patienten mit der Bezeichnung „Sedierung“ für die Therapie sprechen – bei mangelnder Dokumentation über die Sedierungstiefe – dafür, dass die dokumentierenden Ärzte tiefere Sedierung eher als „Sedierung“ bezeichneten und die Therapie mit niedrigeren Dosierungen eher als „Symptomkontrolle mit sekundärer Sedierung“ betrachteten. Dies wäre übereinstimmend mit qualitativen Daten aus England (Seymour et al., 2015). Es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Midazolam-Dosis zwischen den Patientengruppen mit und ohne die Bezeichnung „Sedierung“ außer zwei Tage vor dem Todestag und dem Todestag selbst. Die Spannweite der Dosis in beiden Gruppen war groß. Zudem wurde die kontinuierliche Gabe von Sedativa nur bei vier von den neun Patienten, die

Midazolam-Dosierungen von über 60 mg an mindestens einem Tag erhielten, als „Sedierung“ bezeichnet. Diese Dosis ist jedoch innerhalb der oder sogar höher als die Erhaltungsdosis, die für „Palliative Sedierung“ empfohlen wird und bewirkt normalerweise mindestens mäßiggradige Sedierung (Cherny et al., 2009; de Graeff et al., 2007). Insgesamt fand sich kein konsistentes Muster, wann die kontinuierliche Gabe von Sedativa als „Sedierung“ bezeichnet wurde. Dies spricht dafür, dass für die Bezeichnung der Therapie Faktoren eine Rolle spielten, die in dieser Studie nicht miterfasst wurden. So gibt es starke interindividuelle Schwankungen bezüglich der Wirkung von Midazolam, abhängig von Geschlecht, Alter, Gewicht, Dauer der Einnahme, Co-Medikation, Metabolisierung etc. (Stiel et al., 2008). Die Sedierungstiefe wurde, wie oben berichtet, in der Dokumentation nicht systematisch erfasst und stand daher für die Auswertung nicht zur Verfügung. Ein wahrscheinlicher wichtiger Einflussfaktor darauf, ob die Therapie als „Sedierung“ bezeichnet wurde, ist zudem das Verständnis des dokumentierenden Arztes von „Sedierung“. Unterschiede in diesem Verständnis zwischen den dokumentierenden Ärzten erscheinen angesichts der oben beschriebenen weiter bestehenden Unklarheit darüber, wann die Therapie mit Sedativa „Palliative Sedierung“ darstellt, als ein wichtiger Grund dafür, dass in unserer Stichprobe vergleichbare Therapien unterschiedlich bezeichnet wurden.

6.4 Stärken und Limitationen der Studie

Eine große Stärke der vorliegenden Studie ist, dass sie objektive, operationalisierte Kriterien benutzte, um die „kontinuierliche Gabe von Sedativa“ unabhängig von der Bezeichnung der Therapie durch das Behandlungsteam zu untersuchen. Die wenigen Studien mit ähnlichen Herangehensweisen untersuchten entweder nur Benzodiazepine oder legten Cut-off-Werte für „sedierende Medikamente“ fest, die von unseren klinischen

Experten und Pharmazeuten und auf der Literatur basierend für zu hoch angesehen wurden (Cherny et al., 2009; Rémi et al., 2015; Schildmann, Schildmann, et al., 2015; Stiel et al., 2008; Sykes et al., 2003). In der oben bereits genannten englischen Studie wurden beispielsweise Cut-off-Werte für drei Medikamente festgelegt (Midazolam 10 mg, Haloperidol 20 mg und Levomepromazin 25 mg), ab welchen die Therapie als „Palliative Sedierung“ betrachtet wurde (Sykes et al., 2003). In der vorliegenden Studie wurden die Kriterien für die Auswahl der Sedativa, der Dosis-Cut-off-Wert, ab dem von einer sedierenden Wirkung ausgegangen wurde, sowie die Definition für die „kontinuierliche Gabe von Sedativa“ auf Grundlage der Leitlinien und gemeinsam mit Apothekern und Klinikern mit Palliativmedizin-Expertise festgelegt (Alt-Epping et al., 2010; Rémi et al., 2015). Eine Stärke hinsichtlich der Erfassung der Symptome aus unterschiedlichen Quellen – dem IPOS-Bogen, der Freitext-Dokumentation der Pflegenden und den eigenen Scores der Pflegenden – war, dass die Symptome zu möglichst vielen Zeitpunkten erfasst werden konnten, insbesondere zu Beginn der Gabe von Sedativa und in der Sterbephase. Eine weitere Stärke der Studie ist die Zweitdatenextraktion für die Akten, die den Begriff „Sedierung“ beinhalteten, sowie für ein Drittel der übrigen Akten durch eine unabhängige zweite Person. So wurden Fehler bei der Datenextraktion minimiert.

Das Studiendesign einer retrospektiven Studie führte zu einigen Limitationen, insbesondere der fehlenden Möglichkeit, bei Unklarheiten Rücksprache mit dem Behandlungsteam zu halten und fehlende Werte oder Informationen zu ergänzen. Zudem variierte die Vollständigkeit und Qualität der Dokumentation stark zwischen den einzelnen dokumentierenden Ärzten oder Pflegekräften und insbesondere Angaben zur Sedierungstiefe fehlten weitgehend. Des Weiteren erfolgte die Symptomerfassung mit teilweise unterschiedlichen Dokumentationssystemen (siehe Studiendesign und Methode), von verschiedenen Personen aus Pflege- und Ärzteschaft sowie zu

unterschiedlichen Zeitpunkten. Dadurch kann es, je nach Beurteiler und Beurteilungsschema, zu verschiedenen Einschätzungen gekommen sein. Ähnliche Schwierigkeiten mit der Qualität der Dokumentation und mit fehlenden Daten wurden in anderen retrospektiven Studien beschrieben (Stiel et al., 2008). Zudem wurde der Ausprägungsgrad der Symptome vom Behandlungsteam eingeschätzt, wobei die Symptome von den Patienten möglicherweise ganz anders wahrgenommen wurden. Hinzu kommt, dass das am häufigsten genannte Symptom „Delir/Unruhe/Agitation“ eine Vielzahl von Symptomen umfassen kann. So wiesen beispielsweise Rietjens et al. auf die schwierige Diagnose des Delirs hin, welche in ihrer Studie nur durch einen Arzt gestellt werden konnte (Rietjens et al., 2008). Eine weitere Differenzierung des Symptomkomplexes „Delir/Unruhe/Agitation“ war auf Grundlage der vorhandenen Dokumentation nicht möglich, was eine Limitation der vorliegenden Studie darstellt. Ähnlich war es mit der Dokumentation von „Angst“ und „Unruhe“ als häufigste Indikation für eine Gabe von sedierenden Medikamenten. Bei der Dokumentation wurde in den meisten Fällen nicht zwischen diesen beiden Symptomen unterschieden, sodass Angst und Unruhe nicht getrennt voneinander untersucht werden konnten. Eine prospektive Studie hätte die vorgenannten Limitationen reduzieren oder vermeiden können. Ein großer Vorteil der retrospektiven Studie ist hingegen, dass sie eine Evaluation der Praxis ohne Beeinflussung aufgrund der Durchführung der Studie ermöglichte. Da die Behandelnden zum Zeitpunkt der Therapie nicht wussten, dass ihr Handeln später analysiert werden würde, wurde ein möglicher Bias ihrer Entscheidungen und der Art ihrer Dokumentation, inklusive der Bezeichnung der verordneten Therapie, durch ein solches Wissen vermieden (Sykes et al., 2003).

Eine weitere wichtige Limitation der Studie ist, dass die Daten dieser explorativen Studie in einem einzigen Zentrum erhoben wurden. Die Anzahl an Patienten ist jedoch ähnlich beziehungsweise größer als bei vergleichbaren monozentrischen Studien (Hopprich et al.,

2016; Rietjens et al., 2008; Stiel et al., 2008; Sykes et al., 2003). Da es sich um eine explorative Studie handelt, adaptierten wir die p-Werte nicht für multiples Testen. Dies gilt es bei der Bewertung signifikanter Werte zu beachten. 8% der Akten (n=16) aller im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patienten waren nicht auffindbar, was eine zusätzliche potentielle Limitation darstellt. Es gab jedoch keine Hinweise darauf, dass der Nicht-Auffindbarkeit eine gemeinsame Ursache zugrunde lag, die zu einer systematischen Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben könnte. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die 92% der Verstorbenen, deren Akten ausgewertet werden konnten, für alle im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patienten, repräsentativ sind.

6.5 Fazit

Über 90% der Patienten auf der Palliativstation im Klinikum der Universität München erhielten in ihrer letzten Lebenswoche sedierende Medikamente. Die kontinuierliche Gabe von Sedativa war dabei eine sehr häufige Therapie. Der Median der täglichen Midazolam-Dosis war relativ niedrig, wohl meist nur eine leichte Sedierung bewirkend. Die Spannweite der Dosierung war jedoch sehr hoch. Bei vergleichbar hohen Midazolam-Dosierungen und ähnlicher Indikation wurde die kontinuierliche Gabe von Sedativa nur teilweise als „Sedierung“ bezeichnet. Es konnte kein konsistentes Muster gefunden werden, wann diese Bezeichnung für die kontinuierliche Gabe von Sedativa dokumentiert wurde und wann nicht. Eine genauere Dokumentation der Patienten, die Sedierung erhalten, wäre sicherlich hilfreich. Die Heterogenität der empirischen Daten zur Häufigkeit von „Palliativer Sedierung“, die von den Behandelnden als solche benannt wird, ist, wie oben ausgeführt, wahrscheinlich unter anderem in der unterschiedlichen Bezeichnung vergleichbarer Therapie mit Sedativa begründet.

7. Ausblick

Es existieren nach wie vor keine einheitlichen Richtlinien, wann der Gebrauch von Sedativa als „Sedierung“ oder „Palliative Sedierung“ bezeichnet wird. Dieser Mangel an Konsens ist sowohl für die Forschung als auch für die klinische Praxis relevant. Eine optimale Versorgung von Patienten am Lebensende wird dadurch erschwert. Im klinischen Alltag besteht die Gefahr, dass aktuelle Leitlinien zu „Palliativer Sedierung“ nicht angewendet werden, obwohl dies indiziert wäre. Dies liegt möglicherweise daran, dass die Anwendung von Leitlinien davon abhängt, dass die vorgenommene Therapie von den Behandelnden als „Palliative Sedierung“ verstanden wird. Multizentrische qualitative und quantitative Studien sind notwendig, um die Gabe von sedierenden Medikamenten für Palliativpatienten und die jeweilige Bezeichnung dieser Therapie besser zu verstehen und zu charakterisieren.

Dies ist das Ziel von zwei aktuellen Forschungsprojekten der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin der Universität München unter der Leitung von Dr. Eva Schildmann. Im Forschungsprojekt „Sedierung am Lebensende in der allgemeinen Palliativversorgung (SedEol)“ wird ähnlich wie in dieser Arbeit die Praxis der Sedierung während der letzten sieben Lebenstage retrospektiv in Krankenhäusern und Pflegeheimen, also außerhalb der spezialisierten Palliativversorgung untersucht. Zudem werden qualitative semistrukturierte Interviews mit Ärzten und Pflegenden geführt. Das zweite Projekt „Sedierung in der spezialisierten Palliativversorgung (SedPall)“, die im Rahmen eines Forschungsverbundes zur Sedierung in der Palliativmedizin stattfindet, untersucht mittels qualitativer Interviews die Erfahrungen von Mitarbeitern, Patienten und Angehörigen zu Sedierung in der spezialisierten Palliativversorgung und hat das Ziel, die Entwicklung von Handlungsempfehlungen zu Sedierung zu entwickeln.

Auf der Grundlage solcher Analysen sollte ein Konsensus für die Definition verschiedener Arten von Sedierung und ihrer Unterscheidung von „Symptomkontrolle mit sekundärer Sedierung“ angestrebt werden. Ein solcher Konsens ist notwendig für

- Leitlinien-Ersteller, um die existierenden Leitlinien für „Palliative Sedierung“ noch weiter zu verbessern,
- Kliniker, um mehr Sicherheit zu haben, ab wann Leitlinien zu „Palliativer Sedierung“ anzuwenden sind,
- Forschende, um empirische Ergebnisse zu generieren, die vergleichbar mit anderen Studien sind – um weiterhin gute klinische Praxis bezüglich Sedierung in der Palliativversorgung zu fördern.

8. Literaturverzeichnis

- Abernethy, A. P., Shelby-James, T., Fazekas, B. S., Woods, D., & Currow, D. C. (2005). The Australia-modified Karnofsky Performance Status (AKPS) scale: a revised scale for contemporary palliative care clinical practice [ISRCTN81117481]. *BMC Palliat Care*, 4, 7. doi:10.1186/1472-684x-4-7
- Alonso-Babarro, A., Varela-Cerdeira, M., Torres-Vigil, I., Rodriguez-Barrientos, R., & Bruera, E. (2010). At-home palliative sedation for end-of-life cancer patients. *Palliat Med*, 24(5), 486-492. doi:10.1177/0269216309359996
- Alt-Epping, B., Sitte, T., Nauck, F., & Radbruch, L. (2010). Sedierung in der Palliativmedizin*: Leitlinie für den Einsatz sedierender Maßnahmen in der Palliativversorgung. *Der Schmerz*, 24(4), 342-354. doi:10.1007/s00482-010-0948-5
- Bausewein, C. (2005). Symptome in der Terminalphase. *Der Onkologe*, 11(4), 420-426. doi:10.1007/s00761-005-0850-4
- Beller, E. M., van Driel, M. L., McGregor, L., Truong, S., & Mitchell, G. (2015). Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, Cd010206. doi:10.1002/14651858.CD010206.pub2
- Bozzaro, C. (2015). Der Leidensbegriff im medizinischen Kontext: Ein Problemaufriss am Beispiel der tiefen palliativen Sedierung am Lebensende. *Ethik in der Medizin*, 27(2), 93-106. doi:10.1007/s00481-015-0339-7
- Bulli, F., Miccinesi, G., Biancalani, E., Fallai, M., Mannocci, M., Paci, E., Piazza, M., Tempestini, C., & Morino, P. (2007). Continuous deep sedation in home palliative care units: case studies in the Florence area in 2000 and in 2003-2004. *Minerva Anestesiol*, 73(5), 291-298.
- Bundesärztekammer (2017). Ärztestatistik 2017. Retrieved from https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Statistik2017/Stat17AbbTab.pdf
- Caraceni, A., Zecca, E., Martini, C., Gorni, G., Campa, T., Brunelli, C., & De Conno, F. (2012). Palliative sedation at the end of life at a tertiary cancer center. *Supportive Care in Cancer*, 20(6), 1299-1307. doi:10.1007/s00520-011-1217-6
- Cherny, N. I., & Radbruch, L. (2009). European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med*, 23(7), 581-593. doi:10.1177/0269216309107024
- de Graeff, A., & Dean, M. (2007). Palliative sedation therapy in the last weeks of life: a literature review and recommendations for standards. *J Palliat Med*, 10(1), 67-85. doi:10.1089/jpm.2006.0139
- Dean, M. M., Cellarius, V., Henry, B., & Oneschuk, D. (2012). Framework for continuous palliative sedation therapy in Canada. *J Palliat Med*, 15(8), 870-879. doi:10.1089/jpm.2011.0498
- DGPM. (2018). Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin. Zahlen und Fakten - Deutscher Hospiz- und PalliativVerband e.V. Retrieved from http://www.dhvp.de/service_zahlen-fakten.html
- Fegg, M. J., Wasner, M., Neudert, C., & Borasio, G. D. (2005). Personal Values and Individual Quality of Life in Palliative Care Patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 30(2), 154-159. doi:10.1016/j.jpainsymman.2005.02.012
- Giles, A., & Sykes, N. (2016). To explore the relationship between the use of midazolam and cessation of oral intake in the terminal phase of hospice inpatients: A retrospective case note review: Does midazolam affect oral intake in the dying? *Palliat Med*. doi:10.1177/0269216316647207

- Hess, S., Stiel, S., Hofmann, S., Klein, C., Lindena, G., & Ostgathe, C. (2014). Trends in specialized palliative care for non-cancer patients in Germany--data from the national hospice and palliative care evaluation (HOPE). *Eur J Intern Med*, *25*(2), 187-192. doi:10.1016/j.ejim.2013.11.012
- HOPE. (2017). Hospiz- und Palliativ-Erfassung. HOPE 2017. Retrieved from https://www.hope-clara.de/download/2017_HOPE_Bericht.pdf
- Hopprich, A., Günther, L. D., Laufenberg-Feldmann, R., Reinholz, U., & Weber, M. (2016). Palliative Sedierung auf einer universitären Palliativstation. [Palliative sedation at a university palliative care unit- a descriptive analysis]. *Dtsch med Wochenschr*, *141*(08), e60-e66. doi:10.1055/s-0041-106460
- Jaspers, B., Nauck, F., Lindena, G., Elsner, F., Ostgathe, C., & Radbruch, L. (2012). Palliative Sedation in Germany: How Much Do We Know? A Prospective Survey. *Journal of Palliative Medicine*, *15*(6), 672-680. doi:10.1089/jpm.2011.0395
- Klosa, P. R., Klein, C., Heckel, M., Bronnhuber, A. C., Ostgathe, C., & Stiel, S. (2014). The EAPC framework on palliative sedation and clinical practice--a questionnaire-based survey in Germany. *Supportive Care in Cancer*, *22*(10), 2621-2628. doi:10.1007/s00520-014-2192-5
- Maltoni, M., Pittureri, C., Scarpi, E., Piccinini, L., Martini, F., Turci, P., Montanari, L., Nanni, O., & Amadori, D. (2009). Palliative sedation therapy does not hasten death: results from a prospective multicenter study. *Ann Oncol*, *20*(7), 1163-1169. doi:10.1093/annonc/mdp048
- Maltoni, M., Scarpi, E., & Nanni, O. (2014). Palliative sedation for intolerable suffering. *Curr Opin Oncol*, *26*(4), 389-394. doi:10.1097/cco.0000000000000097
- Maltoni, M., Scarpi, E., Rosati, M., Derni, S., Fabbri, L., Martini, F., Amadori, D., & Nanni, O. (2012). Palliative Sedation in End-of-Life Care and Survival: A Systematic Review. *Journal of Clinical Oncology*, *30*(12), 1378-1383. doi:10.1200/jco.2011.37.3795
- Morita, T. (2004). Differences in physician-reported practice in palliative sedation therapy. *Supportive Care in Cancer*, *12*(8), 584-592. doi:10.1007/s00520-004-0603-8
- Morita, T., Chinone, Y., Ikenaga, M., Miyoshi, M., Nakaho, T., Nishitatenno, K., Sakonji, M., Shima, Y., et al. (2005). Efficacy and Safety of Palliative Sedation Therapy: A Multicenter, Prospective, Observational Study Conducted on Specialized Palliative Care Units in Japan. *Journal of Pain and Symptom Management*, *30*(4), 320-328. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.03.017
- Morita, T., Imai, K., Yokomichi, N., Mori, M., Kizawa, Y., & Tsuneto, S. (2017). Continuous Deep Sedation: A Proposal for Performing More Rigorous Empirical Research. *Journal of Pain and Symptom Management*, *53*(1), 146-152. doi:10.1016/j.jpainsymman.2016.08.012
- Müller-Busch, H. C., Andres, I., & Jehser, T. (2003). Sedation in palliative care - a critical analysis of 7 years experience. *BMC Palliat Care*, *2*(1), 2. doi:10.1186/1472-684x-2-2
- Oken, D. (1969). On death and dying: What the dying have to teach doctors, nurses, clergy and their own families. *Archives of General Psychiatry*, *21*(5), 639-640. doi:10.1001/archpsyc.1969.01740230127028
- Papavasiliou, E. S., Brearley, S. G., Seymour, J. E., Brown, J., & Payne, S. A. (2013). From sedation to continuous sedation until death: how has the conceptual basis of sedation in end-of-life care changed over time? *J Pain Symptom Manage*, *46*(5), 691-706. doi:10.1016/j.jpainsymman.2012.11.008

- Räther, H. (2004). "Sterben - das ist, als würde man bald in die Ferien fahren". *Stern*.
- Rémi, C., Bausewein, C., Twycross, R., Wilcock, A., & Howard, P. (2015). *Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin*: Urban & Fischer/Elsevier.
- Rietjens, J. A. C., van Zuylen, L., van Veluw, H., van der Wijk, L., van der Heide, A., & van der Rijt, C. C. D. (2008). Palliative Sedation in a Specialized Unit for Acute Palliative Care in a Cancer Hospital: Comparing Patients Dying With and Without Palliative Sedation. *Journal of Pain and Symptom Management*, 36(3), 228-234. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.10.014
- Schildmann, E., & Schildmann, J. (2014). Palliative Sedation Therapy: A Systematic Literature Review and Critical Appraisal of Available Guidance on Indication and Decision Making. *Journal of Palliative Medicine*, 17(5), 601-611. doi:10.1089/jpm.2013.0511
- Schildmann, E. K., Groeneveld, E. I., Denzel, J., Brown, A., Bernhardt, F., Bailey, K., Guo, P., Ramsenthaler, C., et al. (2016). Discovering the hidden benefits of cognitive interviewing in two languages: The first phase of a validation study of the Integrated Palliative care Outcome Scale. *Palliative Medicine*, 30(6), 599-610. doi:10.1177/0269216315608348
- Schildmann, E. K., Schildmann, J., & Kiewewetter, I. (2015). Medication and monitoring in palliative sedation therapy: a systematic review and quality assessment of published guidelines. *J Pain Symptom Manage*, 49(4), 734-746. doi:10.1016/j.jpainsymman.2014.08.013
- Schildmann, J., Dahmen, B., & Vollmann, J. (2015). Ärztliche Handlungspraxis am Lebensende. [End-of-life practices of physicians in Germany]. *Dtsch med Wochenschr*, 140(01), e1-e6. doi:10.1055/s-0034-1387410
- Schur, S., Weixler, D., Gabl, C., Kreye, G., Likar, R., Masel, E. K., Mayrhofer, M., Reiner, F., et al. (2016). Sedation at the end of life - a nation-wide study in palliative care units in Austria. *BMC Palliat Care*, 15(1), 50. doi:10.1186/s12904-016-0121-8
- Seymour, J., Rietjens, J., Bruinsma, S., Deliëns, L., Sterckx, S., Mortier, F., Brown, J., Mathers, N., & van der Heide, A. (2015). Using continuous sedation until death for cancer patients: a qualitative interview study of physicians' and nurses' practice in three European countries. *Palliat Med*, 29(1), 48-59. doi:10.1177/0269216314543319
- Stiel, S., Krumm, N., Schroers, O., Radbruch, L., & Elsner, F. (2008). [Indications and use of benzodiazepines in a palliative care unit]. *Der Schmerz*, 22(6), 665-671. doi:10.1007/s00482-008-0705-1
- Stone, P., 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(2), 140-144. doi:10.1177/026921639701100208
- Sykes, N., & Thorns, A. (2003). Sedative use in the last week of life and the implications for end-of-life decision making. *Arch Intern Med*, 163(3), 341-344.
- Vitetta, L., Kenner, D., & Sali, A. (2005). Sedation and analgesia-prescribing patterns in terminally ill patients at the end of life. *Am J Hosp Palliat Care*, 22(6), 465-473.
- Watson, M., Lucas, C., Hoy, A., & Wells, J. *Oxford Handbook of Palliative Care*.
- WHO. (2002). World Health Organisation - Definition Palliative Care. Retrieved from https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/WHO_Definition_2002_Palliative_Care_englisch-deutsch.pdf

9. Anhang

9.1 Fallberichte

1) Mehrmalige Gespräche über „Palliative Sedierung“, letztendlich keine Sedierung:

Der 75-jährige Patient mit einem Mundbodenkarzinom mit exulzierender Wunde an der Unterlippe wurde erneut bei „Exazerbation der Schmerzen und großen existentiellen Leid“ aufgenommen. Er gab starke Schmerzen und Übelkeit mit Erbrechen an, der Karnofsky Index war bei 80. Bei Aufnahme äußerte der Patient den Wunsch nach einer „Palliativen Sedierung“, nach Absprache wurde zunächst eine reine Symptomkontrolle begonnen. Er bekam 10 mg Midazolam gegen die Angst über die gesamte Zeit auf Station als kontinuierliche Gabe über den Perfusor. In den Tagen nach der Aufnahme folgten ausführliche Gespräche über „Palliative Sedierung“, bei „suffizienter Symptomkontrolle“ konnte der Patient die Zeit auf Station jedoch genießen und konnte sich nicht zum Start einer Sedierung durchringen.

In der 2. Woche kam es zu einer raschen Verschlechterung des Allgemeinzustandes, wohl einem prärenalen Nierenversagen, an dem der Patient gut symptomkontrolliert nach 15 Tagen auf der Station verstarb.

2) Trotz sehr hoher Midazolam-Dosis keine Bezeichnung als „Palliative Sedierung“:

37-jährige Patientin wurde nach einem hypoxischen Hirnschaden ungeklärter Ursache bei einer Mitralklappenoperation aus dem Krankenhaus Bogenhausen zuverlegt. „Neurologischerseits wurde wiederholt bestätigt, dass ein selbstbestimmtes, autonomes Leben nicht mehr möglich sein wird. Aufgrund

einer erst wenige Tage vor der Operation nochmals mündlich und schriftlich bestätigten Patientenverfügung und Vorsorgevollmacht, in der die Patientin in aller Deutlichkeit bekundete, dass sie unter solchen Bedingungen nicht weiterleben möchte, wurde der Entschluss gefasst, die intensivmedizinische Betreuung zu beenden, auf jegliche lebensverlängernden Maßnahmen zu verzichten und die Patientin palliativmedizinisch weiter zu begleiten.“ Die Midazolam-Dosis wurde bei Unruhe und zur Sedierung kontinuierlich von 30 mg bei Aufnahme auf 240 mg am Todestag gesteigert. Teilweise waren in dieser Phase Gespräche mit der Patientin möglich, meist war es ein Wechsel zwischen starker Unruhe und ruhigen Phasen. Zu erwähnen ist die Erhöhung der Sedierung beim Besuch der kleinen Kinder der Patientin auf ausdrücklichen Wunsch des Vaters. Die Patientin verstarb am neunten Tag auf Station.

9.2 Veröffentlichung

Im Juli 2018 wurde zusammen mit Frau Dr. Eva Schildmann ein Artikel über dieser Arbeit in Palliative Medicine unter dem Namen *“Palliative sedation”?* *A retrospective cohort study on the use and labelling of continuously administered sedatives on a palliative care unit* veröffentlicht.

10.Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meiner Doktormutter Frau Professor Bausewein dafür, dass sie mir dieses Thema gegeben hat. Ihre Arbeiten auf dem Gebiet Palliativmedizin sind Inspiration und Ansporn für meine medizinische Tätigkeit.

Ganz besonders danke ich Frau Dr. Eva Schildmann für ihre ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei dieser Arbeit. Ihre Geduld und ihre Anregungen waren eine große Hilfe für mich.

Zu Dank verpflichtet bin ich auch allen, die mir bei der Beschaffung der Akten geholfen haben, auf Station, im Sekretariat und im Archiv.

Meinen Eltern, meiner Familie und meiner Freundin Chiara und ihrer Schwester Frau Dr. Bolin möchte ich für alle hilfreiche Unterstützung und Ermutigung herzlich danken.

11. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Namen Sebastian Pörnbacher

* 31.01.1991 in Angers/Frankreich

Werdegang:

- 1997 Einschulung in die Deutsch-Französische Schule in München
- 2000 Besuch der französischen Schule in Warschau
- 2007 als Jahrgangsbester am Gymnasium dreiwöchiges Stipendium in den USA beim "Virginia Intermont College"
- 2010 Abitur am Luitpold-Gymnasium in München
- 2010 - Einjähriger Freiwilligendienst als Missionar auf Zeit im Senegal. Hauptaufgabe:
2011 pädagogische und medizinische Betreuung von Internatsschülern
- 2011 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der LMU/TU in München
- 2012 jeweils einmonatiges Pflegepraktikum in der Gefäßchirurgie am Klinikum Innenstadt in München, in der Orthopädie in Perpignan in Frankreich und auf der Palliativstation der Barmherzigen Brüder in München
- 2013 1. Staatsexamen der Humanmedizin
Beginn des klinischen Abschnitts an der LMU in München
- 2014 Aufnahme in das Stipendienprogramm zur Verbesserung der medizinischen Versorgung im ländlichen Raum des Bayerischen Staatsministeriums für Gesundheit und Pflege
- 2014 - Famulaturen in der Endokrinologie/Inneren Medizin am Klinikum Neuperlach,
2016 auf der Palliativstation am Klinikum Großhadern, Teilnahme an der Oncology Winter School der LMU, Hausarztfamulatur in Schwabsoien bei Schongau, ambulante Famulatur in der interdisziplinären Schmerzambulanz der LMU
- 2015 Erasmus-Auslandssemester an der Uniwersytet Jagiellonski in Krakau
Beginn der Doktorarbeit an der Klinik für Palliativmedizin der LMU München
- 2015 - Mitglied der DEGAM-Nachwuchsakademie
2017
- 2017 2. Staatsexamen der Humanmedizin
1. PJ-Tertial in der Pädiatrie im Klinikum Traunstein
2. PJ-Tertial in der Chirurgie in der Klinik Agatharied
- 2018 3. PJ-Tertial in der Inneren Medizin im Klinikum Dritter Orden in München
3. Staatsexamen der Humanmedizin
Beginn der Weiterbildung für den Facharzt für Allgemeinmedizin am Klinikum Kaufbeuren in der Gastroenterologie

Sprachkenntnisse:

Deutsch und Französisch (muttersprachlich)

Polnisch und Englisch (sehr gut)

Ehrenamtliches Engagement:

2007 - Mithilfe bei Bunkicktgut (interkulturellen Straßenfußballliga)
2008

2003 - Ministranten Tätigkeit und Jugendarbeit
2017

2012 - Begleitung von Flüchtlingen in München und Kaufbeuren
heute

Eidesstattliche Versicherung

Pörnbacher, Sebastian

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Einsatz von Sedativa auf einer Palliativstation bei Patienten in den letzten sieben
Lebenstagen**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Kaufbeuren, 01.03.2019

Ort, Datum

Sebastian Pörnbacher

Unterschrift Doktorandin/Doktorand