

Aus der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin
Klinik der Universität München

Direktorin: Prof. Dr. med. Claudia Bausewein PhD MSc

**Einsatz von Sedativa in den letzten sieben Lebenstagen bei
Patient*innen mit malignen Erkrankungen auf Krankenhausstationen
der Hämatologie/Onkologie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ann Sophie Licher

aus

Köln

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Claudia Bausewein PhD MSc

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Gustav Schelling

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. Eva Schildmann MSc

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.03.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abstract	6
1. Einleitung	9
1.1 Begriff und Geschichte der Palliativmedizin	9
1.1.1 Entwicklung des Begriffs „palliativ“	9
1.1.2 Geschichte der modernen Palliativmedizin	10
1.1.3 Palliativmedizin in Deutschland.....	11
1.2 Sedierung in der Palliativversorgung	12
1.2.1 Definition und Leitlinienempfehlungen	12
1.2.2 Empirische Daten zur Anwendung von Sedierung in der Palliativversorgung	14
2. Zielsetzung	16
3. Methoden	17
3.1 Studiendesign	17
3.2 Teilnehmer und Setting	17
3.3 Datenerhebung	17
3.4 Datenmanagement	20
3.4.1 Aufbereitung der Medikamenten-Daten	20
3.4.2 Aufbereitung der Diagnose-Daten	22
3.5 Datenanalyse	22
3.6 Ethikvotum	23
4. Ergebnisse	24
4.1 Beschreibung der soziodemographischen und klinischen Charakteristika der im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patient*innen ...	24
4.2 Beschreibung der Charakteristika der Anwendung von Sedativa in den letzten sieben Lebenstagen bei den im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patient*innen	27
4.3 Vergleich der soziodemographischen und klinischen Charakteristika zwischen Patient*innen, die Sedativa erhielten, und Patient*innen, die keine Sedativa erhielten	37

4.4	Beschreibung der Charakteristika der Anwendung von Sedativa mit kontinuierlichem Effekt in den letzten sieben Lebenstagen bei den im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patient*innen	39
4.5	Vergleich der soziodemographischen und klinischen Charakteristika zwischen Patient*innen, die Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielten, und Patient*innen, die keine Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielten	48
5.	<i>Diskussion</i>.....	50
5.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	50
5.2	Diskussion der Ergebnisse	50
5.2.1	Anwendung von Sedativa in den letzten sieben Lebenstagen.....	51
5.2.2	Vergleich der soziodemographischen und klinischen Charakteristika von Patient*innen, die Sedativa (mit kontinuierlichen Effekt) erhielten, und Patient*innen, die keine Sedativa (mit kontinuierlichen Effekt) erhielten	56
5.3	Diskussion der Methoden.....	58
5.4	Ausblick.....	60
6.	<i>Literaturverzeichnis</i>.....	62
7.	<i>Anhang</i>.....	69
7.1	Veröffentlichung.....	69
7.2	Abbildungsverzeichnis	70
7.3	Tabellenverzeichnis.....	70
8.	<i>Danksagung</i>.....	72
9.	<i>Eidesstattliche Versicherung</i>.....	73

Abkürzungsverzeichnis

CSV-Datei	Comma-separated-values-Datei
D	day (Tag)
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin
EAPC	European Association for Palliative Care
et al.	et alia (und andere)
HOPE	Deutsche Hospiz- und Palliativverordnung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
i.v.	Intravenös
IQA	Interquartilsabstand
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität, München
Mg	Milligramm
N	Anzahl
SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
s.c.	Subkutan

Abstract

Hintergrund: Trotz des kontinuierlichen Fortschrittes in der Medizin gibt es weiterhin Erkrankungen, die kurativ nicht behandelbar sind. In solchen Situationen kann die Palliativversorgung helfen, das Leiden zu lindern und die Lebensqualität zu steigern. Wenn alle Therapiekonzepte zur Leidenslinderung versagt haben, kann eine Sedierung in der Palliativversorgung eine letztmögliche Behandlungsoption sein. Bislang mangelt es an einer einheitlichen Definition und Kriterien für Sedierung in der Palliativversorgung, weshalb die in der Literatur angegebenen Prävalenzen einer solchen Sedierung stark divergieren. Zudem wurden der Einsatz von Sedativa und Sedierung außerhalb der spezialisierten Palliativversorgung bisher kaum untersucht.

Zielsetzung: Ziel der vorliegenden Doktorarbeit war es, den Einsatz von Sedativa in den letzten sieben Lebenstagen bei Patient*innen mit malignen Erkrankungen auf Krankenhausstationen der Hämatologie/Onkologie zu beschreiben. Die Charakteristika der Anwendung von Sedativa sollten erfasst und die soziodemographischen und klinischen Charakteristika zwischen Patient*innen, die Sedativa (mit kontinuierlichen Effekt) erhielten, und Patient*innen, die keine Sedativa (mit kontinuierlichem Effekt) erhielten, verglichen werden.

Methoden: Es wurde eine retrospektive Kohorten-Studie in Form einer Aktenanalyse der Daten der letzten sieben Lebenstage von Patient*innen mit malignen Erkrankungen, die in zwei Münchener Kliniken für Hämatologie/Onkologie im Zeitraum zwischen dem 1. Januar 2015 und dem 31. Dezember 2017 verstarben, durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie wurden nur solche Medikamente als „Sedativa“ untersucht, die in Leitlinien für Sedierung in der Palliativversorgung empfohlen werden (Haloperidol, Levomepromazin, Clonazepam, Diazepam, Flunitrazepam, Lorazepam, Lormetazepam, Midazolam, Oxazepam, Propofol). „Sedativa mit kontinuierlichem Effekt“ wurden definiert als kontinuierliche parenterale Infusion für $\geq 0,5$ Stunden oder wiederholte Applikationen, die erwartungsgemäß zu einer Sedierung für ≥ 24 Stunden führen. Die als „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierend“ beurteilte Dosis wurde als 24 mg für parenterales Midazolam und 4 mg für orales Lorazepam definiert. Die Reinigung und Analyse der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm R, Version 3.6.1. Es wurden deskriptive und bivariate statistische Analysen durchgeführt. Je nach Zielgröße und

Verteilungsannahme wurden der Mann-Whitney-U-Test, der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Test nach Fischer verwendet. Es wurde ein Signifikanzniveau von fünf Prozent verwendet.

Ergebnisse: 231 Patient*innen wurden in die Studie eingeschlossen. 104 Patient*innen waren weiblich. Mittleres Alter aller Patient*innen war 69 Jahre (60-77;22-93). In ihrer letzten Lebenswoche erhielten 169/231 Patient*innen (73 %) mindestens einmal ein Sedativum. 120/169 Patient*innen (71 %) wurde ein Sedativum mit kontinuierlichem Effekt verabreicht. 40/231 aller Patient*innen (17 %) erhielten Sedativa in einer „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierenden“ Dosis. Insgesamt wurden bei 18/231 aller Patient*innen (8 %) die Begriffe „Sedierung“ oder „sedierend“ in der Patient*innenakte dokumentiert. Je näher das Versterben der Patient*innen rückte, desto häufiger wurden Sedativa eingesetzt. Die Benzodiazepine Midazolam (bei 116/231 aller Patient*innen (50 %)) und Lorazepam (bei 102/231 aller Patient*innen (44 %)) wurden am häufigsten eingesetzt. Die Tagesgesamtdosis von Midazolam lag im Median bei 10 mg/d, die von Lorazepam bei 1 mg/d. Patient*innen, die Sedativa erhielten, waren im Vergleich zu Patient*innen, die keine Sedativa erhielten, jünger ($p=0,024$), wurden länger stationär behandelt ($p=0,011$) und häufiger von einem Palliativdienst im Krankenhaus betreut ($p<0,001$). Sie wurden außerdem häufiger enteral oder parenteral ernährt ($p=0,029$) und mit Opioiden behandelt ($p<0,001$). Patient*innen, die Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielten, waren jünger ($p<0,001$), öfter weiblich ($p=0,025$), hatten einen längeren stationären Aufenthalt ($p=0,036$) und häufiger solide Tumore ($p=0,026$). Sie wurden häufiger von einem Palliativdienst mitbetreut ($p<0,001$), vermehrt begleitend enteral oder parenteral ernährt ($p=0,022$) und häufiger zusätzlich mit Opioiden behandelt ($p<0,001$), als Patient*innen, die keine Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielten.

Diskussion: Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Sedativa auch auf Krankenhausstationen außerhalb der spezialisierten Palliativversorgung am Lebensende häufig eingesetzt werden. Auch bei Einsatz von Sedativa mit kontinuierlichem Effekt in einer „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierenden“ Dosis wurde dies nur bei einer Minderheit auch als „Sedierung“ in der Patient*innenakte vermerkt. Dies könnte auf eine Unsicherheit hinweisen, ab wann der Einsatz von Sedativa auch wirklich eine Sedierung darstellt. Perspektivisch sind deswegen

einheitliche, objektive und messbare Kriterien wichtig, um – trotz aller interindividuellen Variabilität – bei dieser Einordnung zu unterstützen. Zusätzlich kann die Erstellung von Standard Operating Procedures (SOP), also standardisierten Vorgehensweisen für einzelne Kliniken, für den Einsatz von Sedativa und Sedierung am Lebensende dazu beitragen, die Indikationsstellung sowie die Dokumentation und Überwachung des Einsatzes von Sedativa, insbesondere in sedierenden Dosen, gemäß best-practice-Standards zu gewährleisten.

1. Einleitung

1.1 Begriff und Geschichte der Palliativmedizin

Obwohl die Medizin sich rasant weiterentwickelt und von Jahr zu Jahr neue heilende Therapien verfügbar werden, gibt es weiterhin Erkrankungen, die kurativ nicht (mehr) behandelbar sind. In solchen Situationen kann Palliativmedizin/Palliativversorgung helfen, das Leiden zu lindern und die Lebensqualität zu steigern (vgl. Pastrana et al., 2008). Erst Anfang der 1980er Jahre wurde die erste Palliativstation in Deutschland eröffnet, und noch immer sind nicht alle großen (Universitäts-)Kliniken mit einer Palliativstation ausgestattet. Deswegen ist es nicht verwunderlich, dass auch in der Allgemeinbevölkerung teilweise noch Unklarheit über diesen medizinischen Fachbereich herrscht (Kremling und Schildmann, 2020). Oft wird die Palliativmedizin auch als eine moderne Erscheinung betrachtet - dabei begleitet den Wortstamm „palliativ“ eine rund 700jährige Geschichte (vgl. Kraska und Müller-Busch, 2017).

1.1.1 Entwicklung des Begriffs „palliativ“

Schon im Jahr 1314 wurde der Begriff „Cura palliativa“ (Mondeville, 1892) in einer Arbeit des Arztes Henri Mondeville aus Montpellier verwendet und von dessen Schüler, dem Chirurgen Guy de Chauliac, 1363 in seinem vielbeachteten Werk: „Chirurgia Magna“ (Chauliac, 1976) übernommen (vgl. Chauliac, 1976, Kraska und Müller-Busch, 2017, Mondeville, 1892). Die „Cura palliativa“ war für Mondeville und Chauliac im Wesentlichen eine „Symptomkontrolle“ (Kraska und Müller-Busch, 2017). Eine solche „cura palliativa“ sollte allerdings erst dann zum Einsatz kommen, wenn eine „cura curativa“ (Chauliac, 1976, Mondeville, 1892), ein „Heilungsversuch“ (Kraska und Müller-Busch, 2017), oder eine „cura praeservativa“ (Chauliac, 1976, Mondeville, 1892), die präventiv „der Beseitigung bekannter Ursachen für Krankheiten“ (Kraska und Müller-Busch, 2017) galt, nicht mehr möglich waren (vgl. Kraska und Müller-Busch, 2017). Diese Dreiteilung der Therapieoptionen galt bis ins 18. Jahrhundert hinein (vgl. Kraska und Müller-Busch, 2017). In diesem gab es einen Wandel „von einem humoralpathologischen zu einem naturwissenschaftlichen Ansatz“ (Kraska und Müller-Busch, 2017). Nun stand eine „cura radicalis“ (Kraska und Müller-Busch, 2017), „die Beseitigung der Ursache [sowie] [...] der vollständigen Symptomkontrolle“ (Kraska und Müller-Busch, 2017) der „cura

palliativa“, dem „Prinzip der primären Symptombehandlung“ (Kraska und Müller-Busch, 2017), gegenüber (vgl. Kraska und Müller-Busch, 2017). In der folgenden von Weltkriegen geprägten Zeit verschwand die „cura palliativa“ jedoch immer mehr aus den zeitgenössischen Schriften und lexikalischen Werken (vgl. Kraska und Müller-Busch, 2017). Erst in den 1960er und 1970er Jahren mit Beginn der Hospizbewegung wurden Begriffe rund um den Wortstamm „palliativ“ wieder verstärkt verwendet (vgl. Kraska und Müller-Busch, 2017).

1.1.2 Geschichte der modernen Palliativmedizin

Als Pionierin der Palliativmedizin darf Dame Cicely Saunders, eine englische Krankenschwester, Sozialarbeiterin und Ärztin, gelten (vgl. Schmohl, 2015). Aus der Vision heraus, die körperlichen, sozialen, psychischen und spirituellen Leiden Sterbender besser zu lindern, gründete sie 1967 das St. Christopher´s Hospiz in London. Eine weitere Protagonistin der Hospiz- und Palliativbewegung und Begründerin der modernen Sterbensforschung war Elisabeth Kübler-Ross, eine schweizerisch-amerikanische Psychiaterin. 1967 erschien ihr viel zitiertes Buch „On Death and Dying“ (Kübler-Ross, 1969), in welchem sie Interviews mit Sterbenden festhält und ihr heute umstrittenes Fünf-Phasen-Modell des Sterbens entwickelt (vgl. Kübler-Ross, 1969).

Dieses Buch war es dann, das 1973 den kanadischen Chirurgen Dr. Balfour Mount zu einem weiteren Hauptakteur der Hospiz- und Palliativbewegung werden ließ. Mount hatte das Buch gelesen und sich mit Dame Cicely Saunders in Verbindung gesetzt. Nach einem Besuch bei ihr in St. Christophers Hospice, kehrte er mit dem Vorhaben nach Kanada zurück, auch dort die Umstände für Sterbende zu verbessern. Knapp zwei Jahre später gründete er 1975 am Royal Victoria Hospital in Montreal die erste Palliativstation. Statt des Begriffes „Hospiz“, welcher Mount zu sehr an die französische Bezeichnung von Alters- und Pflegeheimen erinnerte, wählte er die tradierte Bezeichnung „palliativ“ für die neue Krankenhausstation und wird deswegen auch oft „father of palliative care“ genannt (vgl. Duffy, 2005).

1.1.3 Palliativmedizin in Deutschland

In Deutschland entwickelte sich die Palliativmedizin Anfang der 1980er Jahre ebenfalls stark. 1983 wurde die erste Palliativstation in Köln eröffnet, 1986 das erste Hospiz in Aachen, 1994 wurde die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) gegründet, und 2009 wurde die Palliativmedizin schließlich als Pflichtlehr- und prüfungsfach in die Approbationsordnung für Ärzt*innen aufgenommen. Seit 2004 gibt es die Zusatzweiterbildung Palliativmedizin. Diese richtet sich auch an Ärzt*innen, die nicht in der spezialisierten Palliativversorgung arbeiten. Es entscheiden sich jährlich immer mehr Mediziner*innen für eine solche Weiterbildung – im Jahr 2021 waren es 14620 Ärzt*innen (vgl. Bundesärztekammer, 2022).

Aus Daten der deutschen Hospiz- und Palliativversorgung (HOPE) ist ersichtlich, dass zwischen 2002 und 2005, wie auch zwischen 2007 und 2011 der Großteil der Patient*innen in der Palliativversorgung unter einer malignen Erkrankung litt (vgl. Hess et al., 2014). Auch wenn der Anteil der nicht-malignen Erkrankungen stetig zunimmt, so ist dennoch zu erwarten, dass eine Krebserkrankung vorerst das häufigste Krankheitsbild auf einer Palliativstation bleiben wird (vgl. Happe und Breuer, 2015). Vor diesem Hintergrund sind in Deutschland immer noch viele Palliativstationen an die onkologische Klinik eines Krankenhauses angegliedert und viele Onkolog*innen tragen die Zusatzbezeichnung „Palliativmedizin“.

In der 2002 von der Weltgesundheitsorganisation formulierten Definition der Palliativmedizin, die die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin 2003 leicht gekürzt übernahm, heißt es: „Palliativmedizin ist die Behandlung von Patienten mit einer nicht heilbaren progredienten und weit fortgeschrittenen Erkrankung mit begrenzter Lebenserwartung, für die das Hauptziel der Begleitung die Lebensqualität ist. Palliativmedizin soll sich dabei nicht auf die letzte Lebensphase beschränken. Viele Grundsätze der Palliativmedizin sind auch in frühen Krankheitsstadien zusammen mit der kausalen Therapie anwendbar. Palliative Zielsetzungen können in verschiedenen organisatorischen Rahmen sowohl im ambulanten wie im stationären Bereich verfolgt werden“ (Becker et al., 2003). Um diese Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen, ist die Symptomkontrolle, mithilfe differentialdiagnostischer Ursachenklärung und ursächlicher sowie symptomatischer Therapie bei refraktären Symptomen zentrale Aufgabe der Palliativversorgung (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2020). Zudem wird eine ganzheitliche Betreuung der physischen, psychischen, sozialen und spirituellen

Bedürfnisse der Patient*innen und Angehörigen, sowie die Begleitung bei ethischen und rechtlichen Fragestellungen durch ein multiprofessionelles Team angestrebt (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2020, Klaschik et al., 2000, Radbruch et al., 2005).

1.2 Sedierung in der Palliativversorgung

1.2.1 Definition und Leitlinienempfehlungen

„Sedierung in der Palliativversorgung“ oder „palliative Sedierung“ ist ein Therapieverfahren in der Palliativmedizin, welches bislang uneinheitlich benannt und definiert wird und immer wieder Gegenstand von kontroversen Diskussionen ist (vgl. Papavasiliou et al., 2013, Schildmann und Schildmann, 2014, Vivat et al., 2019). Die Leitlinie für den Einsatz sedierender Maßnahmen in der Palliativversorgung von der European Association for Palliative Care (EAPC) definiert Sedierung in der Palliativversorgung als: „überwachte[n] 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, vgl. Cherny und Radbruch, 2009). Wichtige Stellschrauben bei einer Sedierung in der Palliativversorgung sind die Sedierungstiefe und die Dauer der Sedierung. Die EAPC empfiehlt in ihrer Leitlinie (vgl. Cherny und Radbruch, 2009), die Sedierungstiefe so zu wählen, dass die Bewusstseinsveränderung so gering wie möglich ausfällt, trotzdem aber eine Symptomlinderung bewirkt wird. Bezüglich der Dauer solle zunächst eine intermittierende Sedierung angestrebt werden. Nach einem vereinbarten Zeitintervall solle die Dosis der Sedativa reduziert werden und eine Reevaluation der Sedierung erfolgen. Eine kontinuierliche Sedierung bis zum Tod wird sehr ausgeprägtem Leiden und Therapierefraktärität sowie imminetem Versterben und Extremsituationen vorbehalten (vgl. Cherny und Radbruch, 2009).

Als wichtig für die gute klinische Praxis der Sedierung wird eine angemessene und dokumentierte Aufklärung der entscheidungsfähigen Patient*in und/oder der Angehörigen über die Sedierung angesehen. Dieser Aufklärung sollte bereits ein Gespräch über eine mögliche Rolle der Sedierung in der weiteren Behandlungsplanung

vorausgegangen sein (vgl. Anneser, 2018, Cherny und Radbruch, 2009, Weixler et al., 2017).

In aktuellen Leitlinien verschiedener Länder oder Fachgesellschaften werden die folgenden Medikamentengruppen für eine Sedierung in der Palliativversorgung empfohlen: Benzodiazepine, bestimmte Antipsychotika und Allgemeinanästhetika (vgl. Cherny und Radbruch, 2009, de Graeff und Dean, 2007, Morita et al., 2005, Weixler et al., 2017). Diese sollen in ihrer Dosis schrittweise auftitriert werden und dem Ziel dienen, das Leiden an den therapierefraktären Symptomen so effektiv wie möglich zu reduzieren und dabei das Bewusstsein so wenig wie möglich einzuschränken. Jede Änderung der Dosis soll begründet dokumentiert werden. Wenn eine Sedierung zur Symptomlinderung kontinuierlich bis zum Tod indiziert ist, soll nach Möglichkeit keine Dosisreduktion der Sedativa mehr erfolgen, da dies das Risiko einer Erhöhung der Symptomlast birgt (vgl. Cherny und Radbruch, 2009, Weixler et al., 2017).

Oft erfolgt bereits vor der Sedierung eine Opioid-Therapie zur Linderung von Schmerzen und/oder Dyspnoe (vgl. Hopprich et al., 2016). Vorherrschende Meinung ist, dass diese fortzusetzen und nur bei guter Symptomkontrolle und Überdosierung oder Nebenwirkungen zu reduzieren ist (vgl. Cherny und Radbruch, 2009, Weixler et al., 2017). Zum Zweck einer Sedierung werden Opiode jedoch als ungeeignet angesehen (vgl. Cherny und Radbruch, 2009, Reuzel et al., 2008). Ob eine Sedierung in der Palliativversorgung von Flüssigkeits- und Ernährungstherapie begleitet werden soll, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Leitlinien empfehlen, diese Entscheidung losgelöst von der Entscheidung zur Sedierung anhand der individuellen Vorstellungen der Patient*innen zu treffen (vgl. Cherny und Radbruch, 2009, Weixler et al., 2017). Eine Überwachung der Sedierung ist erforderlich (vgl. Alt-Epping et al., 2010, Cherny und Radbruch, 2009, Weixler et al., 2017). In welcher Form diese stattfinden soll, ist jedoch Gegenstand aktueller Diskussionen (vgl. Krooupa et al., 2020, Noguchi et al., 2019, Schildmann et al., 2015, Six et al., 2018, Six et al., 2019, Vivat et al., 2019). Auch die Dokumentation aller Schritte von der Indikationsstellung bis hin zur Reflexion der abgelaufenen Sedierung im Team ist unverzichtbar (vgl. Cherny und Radbruch, 2009, Weixler et al., 2017). Berichte über die klinische Praxis legen jedoch nahe, dass die Überwachung und Dokumentation der Sedierung in der Palliativversorgung noch zu verbessern sind (vgl. Klosa et al., 2014, Schildmann et al., 2019, Vivat et al., 2019).

1.2.2 Empirische Daten zur Anwendung von Sedierung in der Palliativversorgung

Trotz der Handlungsempfehlung der EAPC zeigen Studien große Unterschiede in der Handhabung von Sedierung (vgl. Abdul-Razzak et al., 2019, Elsayem et al., 2009, Fainsinger et al., 2000, Schur et al., 2016, Stone et al., 1997, Vivat et al., 2019). Zu den häufigsten Indikationen für eine Sedierung in der Palliativversorgung zählen Schmerzen, Delir und Dyspnoe (vgl. Kim et al., 2019, Maltoni et al., 2012, Parra Palacio et al., 2018, Prado et al., 2018, Rietjens et al., 2008, Schur et al., 2016, Van Deijck et al., 2010, Won et al., 2019). Ebenfalls werden Unruhe, Angst, psychische Belastung und akute Blutungen als Indikationen für eine Sedierung in der Palliativversorgung beschrieben (vgl. Hopprich et al., 2016, Klosa et al., 2014, Muller-Busch et al., 2003, Schildmann et al., 2016).

Das am häufigsten zum Zweck der Sedierung in der Palliativversorgung verwendete Medikament ist Midazolam (vgl. Franken et al., 2018, Garetto et al., 2018, Hopprich et al., 2016, Jaspers et al., 2012, Masman et al., 2015, Parra Palacio et al., 2018, Prado et al., 2018, Schildmann et al., 2016, Schildmann et al., 2015, Schur et al., 2016, Stephenson, 2008, Stiel et al., 2008, Vivat et al., 2019, Won et al., 2019). In einigen Fällen wird außerdem auch die Verwendung von Lorazepam, Haloperidol und Levomepromazin angegeben (vgl. Masman et al., 2015, Schildmann et al., 2016, Schur et al., 2016).

Die Häufigkeit der Anwendung von Sedierung in der Palliativversorgung unterscheidet sich international stark. Die Spannweite reicht von berichteten zwei Prozent der Patient*innen in einer Studie auf einer Palliativstation in Kolumbien (vgl. Parra Palacio et al., 2018) bis hin zu berichteten 54,2 Prozent der Patient*innen auf einer brasilianischen onkologischen Krankenhausstation mit Anbindung an einen Palliativdienst (vgl. Prado et al., 2018). Auch in Deutschland sind die Unterschiede groß. So berichtet eine Studie, die 2013 die Leiter von deutschen Palliativstationen, Hospizen und SAPV- Teams zu diesem Thema befragte, dass die Häufigkeit der Anwendung von Sedierung in der Palliativversorgung bei Patient*innen der verschiedenen Institutionen zwischen null und 80 Prozent lag (vgl. Klosa et al., 2014).

Ein Grund für die unterschiedlichen Angaben zu der Häufigkeit von Sedierung in der Palliativversorgung kann neben den unterschiedlichen Studiendesigns unter anderem der fehlende Konsens bezüglich der Definition von „Sedierung in der Palliativversorgung“

sein (vgl. Kremling und Schildmann, 2020, Raus und Sterckx, 2016). Dies beinhaltet die Frage, bei welcher Medikation eine solche Sedierung gegeben ist. In manchen Studien, die anhand von Aktenanalysen die Praxis der Sedierung in der Palliativversorgung erfassen, fehlt eine Übersicht über die berücksichtigten Medikamente gänzlich (vgl. Diez-Manglano et al., 2020, Parra Palacio et al., 2018). Die meisten der verfügbaren empirischen Daten basieren auf Berichten der Behandelnden zu von diesen selbst z.B. als "kontinuierliche Sedierung bis zum Tod" oder "palliative Sedierung" bezeichneten Therapien (vgl. Rietjens et al., 2019, Robijn et al., 2016, Ziegler et al., 2018). Es mangelt an Studien, die den Einsatz von Sedativa und verschiedenen Arten von Sedierung unabhängig von subjektiven Bezeichnungen der Therapie seitens der Behandelnden erfassen.

Zudem fokussieren sich die meisten empirischen Studien zu „palliativer Sedierung“ oder „Sedierung in der Palliativversorgung“ auf die spezialisierte Palliativversorgung. In der spezialisierten Palliativversorgung, zum Beispiel auf einer Palliativstation, werden vorrangig Patient*innen mit komplexen Symptomen palliativmedizinisch, also mit Fokus auf „[...] die Verhütung und Linderung von Leiden durch frühzeitige Erkennung und einwandfreie Bewertung und Behandlung von Schmerzen und anderen körperlichen, psychosozialen und spirituellen Problemen¹ [Übersetzung d. Verfass.]“ (WHO, 2020) behandelt (vgl. Radbruch L, 2009). Insbesondere für Deutschland existieren bisher keine Daten zum Einsatz von Sedativa und palliativer Sedierung auf allgemeinen Krankenhausstationen, obwohl diese der häufigste Sterbeort in Deutschland sind (vgl. Deutscher Hospiz- und Palliativverband, 2017). Ganz besonders mangelt es auch international an Daten zum Einsatz von Sedativa und palliativer Sedierung auf onkologischen Stationen, obwohl laut Studien in der spezialisierten Palliativversorgung Patient*innen mit Krebserkrankungen öfter eine solche Therapie erhalten als Patient*innen mit anderen Erkrankungen (vgl. Anquetin et al., 2012, Beller et al., 2015, Diez-Manglano et al., 2020, Hopprich et al., 2016, Miccinesi et al., 2006).

¹ „It [palliative care] prevents and relieves suffering through the early identification, correct assessment and treatment of pain and other problems, whether physical, psychosocial or spiritual“ (WHO, 2020)

2. Zielsetzung

Primäres Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Einsatz von Sedativa in den letzten sieben Lebenstagen bei Patient*innen mit malignen Erkrankungen auf Krankenhausstationen der Hämatologie/Onkologie in Deutschland zu beschreiben.

Sekundäre Ziele der Studie sind:

1. Beschreibung der Charakteristika der Anwendung von Sedativa in den letzten sieben Lebenstagen bei den im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patient*innen
2. Vergleich von soziodemographischen und klinischen Charakteristika zwischen Patient*innen, die Sedativa erhielten, und Patient*innen, die keine Sedativa erhielten
3. Beschreibung der Charakteristika der Anwendung von Sedativa mit kontinuierlichem Effekt in den letzten sieben Lebenstagen bei den im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patient*innen
4. Vergleich von soziodemographischen und klinischen Charakteristika zwischen Patient*innen, die Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielten, und Patient*innen, die keine Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielten

3. Methoden

3.1 Studiendesign

Das Berichten der vorliegenden Doktorarbeit orientiert sich an der STROBE Checkliste (vgl. von Elm et al., 2014). Es handelt sich um eine retrospektive Kohorten-Studie in Form einer Aktenanalyse zum Einsatz von Sedativa und Sedierung bei Patient*innen mit malignen Erkrankungen. Diese Studie ist Teil einer größer angelegten explorativen Mixed-Methods-Studie zum Einsatz von Sedativa und Sedierung außerhalb der spezialisierten Palliativversorgung in Deutschland (vgl. Schildmann et al., 2019, Schildmann et al., 2021, Schildmann et al., 2022).

3.2 Teilnehmer und Setting

In die Studie eingeschlossen wurden Patient*innen mit malignen Erkrankungen, die in den beiden teilnehmenden hämatologischen und onkologischen Kliniken im Zeitraum zwischen dem 1. Januar 2015 und dem 31. Dezember 2017 verstarben. Bei der einen teilnehmenden Klinik handelt es sich um ein Universitätsklinikum und bei der anderen um ein nicht-universitäres akademisches Lehrkrankenhaus. Beide sind in München (Deutschland) gelegen.

3.3 Datenerhebung

Eine Datenextraktionsmaske im Excel-Format wurde auf Grundlage der Literatur erstellt und an 23 Patient*innenakten pilotiert (vgl. Anquinet et al., 2013, Muller-Busch et al., 2003, Schildmann et al., 2016, Seymour et al., 2011, Stiel et al., 2008, Swart et al., 2014). Von diesen wurden zwölf durch eine Wissenschaftlerin alleine, 15 durch zwei Wissenschaftler*innen und drei von drei Wissenschaftler*innen gemeinsam pilotiert. Drei Wissenschaftler*innen, darunter die Autorin dieser Doktorarbeit, wurden mit Hilfe dieser detaillierten Vorlage für die Datenextraktion ausgebildet (vgl. Schildmann et al., 2019). In Übereinstimmung mit relevanten Leitlinien für Aktenanalysen wurden die Daten aus zufällig selektierten 20 Prozent der Patient*innenakten von zwei Wissenschaftler*innen

gemeinsam extrahiert (vgl. Jansen et al., 2005). Die aus den elektronischen und/oder Papier-Patient*innenakten extrahierten Daten sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Übersicht der aus den Patient*innenakten extrahierten Daten

Soziodemographische und klinische Charakteristika
<ul style="list-style-type: none"> • Alter • Dauer des stationären Aufenthalts • Geschlecht • Nationalität • Konfession • Pflegegrad/Pflegestufe • Vorhandensein einer gesetzlichen Betreuung • Hauptdiagnose • Todesursache • Nebendiagnosen • Fixierung • Abusus (Nikotin, Alkohol, Medikamente und Rauschmittel) • Größe, Gewicht, BMI • Betreuende Klinik • Symptome • Mitbetreuung durch den Palliativdienst • Dokumentation einer palliativen Situation und/oder Therapie („palliativ“, „symptomorientiert/Symptomkontrolle“, „Therapiezieländerung/Therapiebegrenzung“) • Enterale oder parenterale Flüssigkeitsgabe in den letzten sieben Lebenstagen • Enterale oder parenterale Ernährungstherapie in den letzten sieben Lebenstagen • Gabe eines Opioids • Todesuhrzeit
Anwendung von Sedativa
<ul style="list-style-type: none"> • Medikamente • Indikation • Dosis • Applikationsweg • Dauer der Gabe • Bezeichnung der Therapie • Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Entscheidungsfindung zur Sedierung
<ul style="list-style-type: none"> • Hinzuziehen des Palliativdienstes bei der Entscheidung • informiertes Einverständnis durch die Patient*in bzw. Vorsorgebevollmächtigte/Betreuer*innen • Entscheidungsfähigkeit der Patient*in • Sterbewunsch • Wunsch auf (ärztliche) Beihilfe zum Suizid oder Tötung

Die Extraktion von Hauptdiagnose und Todesursache, sowie Nebendiagnosen erfolgte aus Anamnesebogen, Arztbriefen und Todesbescheinigungen. Es wurden bei der Extraktion Diagnosen ausgeschlossen, die den Allgemeinzustand der Patient*innen aller Wahrscheinlichkeit nach nicht oder nur unwesentlich reduzierten beziehungsweise deren Aktualität nicht nachvollzogen werden konnte (zum Beispiel undatierte Pneumonien in der Anamnese). Eine Liste dieser nicht zu erfassenden Diagnosen wurde gemeinsam von vier Wissenschaftler*innen und der Studienleiterin verfasst.

Es wurden Daten zur Verwendung der Medikamente erhoben, die in Leitlinien für Sedierung in der Palliativversorgung empfohlen werden (vgl. Cherny und Radbruch, 2009, Weixler et al., 2017) (siehe Tabelle 2). Diese werden im Folgenden im Sinne der besseren Lesbarkeit als „Sedativa“ bezeichnet. Außerdem wurden Daten zur Verwendung von Opioiden erhoben (siehe Tabelle 2). Für jeden der letzten sieben Lebensstage der Patient*innen wurde jede Gabe und Dosis von Sedativa oder Opioiden getrennt nach Regel- und Bedarfsmedikation einzeln extrahiert.

Tabelle 2: Übersicht der erfassten Medikamente

Sedativa
<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotika <ul style="list-style-type: none"> - Haloperidol (Nur bei einer Tagesgesamtdosis ≥ 5 mg analysiert, da bei niedrigerer Dosis ein sedierender Effekt unwahrscheinlich ist (vgl. Schildmann et al., 2019)) - Levomepromazin • Benzodiazepine <ul style="list-style-type: none"> - Clonazepam - Diazepam - Flunitrazepam - Lorazepam - Lormetazepam - Midazolam - Oxazepam • Anästhetika <ul style="list-style-type: none"> - Propofol
Opioide
<ul style="list-style-type: none"> - Buprenorphin - Fentanyl - Hydromorphon - Levomethadon - Morphin - Oxycodon - Oxycodon/Naloxon - Piritramid - Tapentadol - Tilidin/Naloxon - Tramadol

Die Daten aus den Patient*innenakten wurden sofort nach der Extraktion irreversibel anonymisiert und in dieser Form weiter analysiert.

3.4 Datenmanagement

Die im Excel-Format erhobenen Daten wurden in eine CSV-Datei umformatiert und auf diese Weise in das Statistikprogramm R, Version 3.6.1, importiert. In R wurden die Daten strukturiert, auf ihre Plausibilität hin überprüft und aufbereitet.

3.4.1 Aufbereitung der Medikamenten-Daten

Die Dosis der Sedativa wurde nach dem Extrahieren jeweils in die Äquivalenzdosis einer oralen Gabe umgerechnet. Eine Ausnahme bildete Midazolam, weil dieses Medikament vorrangig parenteral appliziert wird. Die Umrechnungsfaktoren wurden auf Basis der Fachinformationen zu den einzelnen Medikamenten in Rücksprache mit Apotheker*innen des LMU Klinikums München festgelegt. Als Tagesgesamtdosis wurde die tatsächlich verabreichte Gesamtdosis bis 24 Uhr definiert unter Berücksichtigung des Zeitpunktes des Behandlungsbeginns, etwaiger Dosisänderungen und bei Bedarf verabreichten Dosen. Am Todestag wurde die Tagesgesamtdosis definiert, als die für den ganzen Tag verordnete Dosis, nicht nur die bis zum Todeszeitpunkt verabreichte Dosis (vgl. Schildmann et al., 2022).

Für diese Arbeit wurden inzwischen publizierte Definitionen für „Sedativa mit kontinuierlichem Effekt“ und „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierende“ Dosis verwendet (vgl. Schildmann et al., 2021). Nach der Datenerhebung erfolgte die Datenaufbereitung anhand dieser Definitionen mit dem Statistikprogramm R. Diese Definitionen waren auf Grundlage der Literatur, Gebrauchsinformationen der Medikamente, sowie Expert*innen-Konsens zwischen Pharmazeut*innen und Ärzt*innen der Klinik für Palliativmedizin des LMU Klinikums München festgelegt worden (vgl. Bausewein et al., 2015, Cherny und Radbruch, 2009, de Graeff und Dean, 2007, Morita et al., 2005, Rémi, 2018, Schildmann et al., 2019, Schildmann et al., 2021, Schildmann et al., 2022, Schildmann et al., 2016, Stephenson, 2008, Sykes und Thorns, 2003, Twycross et al., 2017, Weixler et al., 2017). Sedativa mit kontinuierlichem Effekt“ wurden definiert als kontinuierliche parenterale Infusion für $\geq 0,5$ Stunden oder

wiederholte Applikation, die erwartungsgemäß zu einer Sedierung für ≥ 24 Stunden führt. Als solche wiederholte Applikation galt für Clonazepam, Diazepam, Levomepromazin und Haloperidol eine Gabe pro 24 Stunden, für Lorazepam, Flunitrazepam und Oxazepam zwei Gaben, für Lorazepam drei Gaben und für Midazolam sieben Gaben pro 24 Stunden. Die als „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierend“ beurteilte Dosis für die sterbenden Patient*innen war 24 mg für parenterales Midazolam und 4 mg für orales Lorazepam. Die Werte der übrigen Medikamente sind in Tabelle 3 festgehalten (siehe Tabelle 3) (vgl. Schildmann et al., 2021).

Tabelle 3: Dosis Cut-off Werte der einzelnen Sedativa für eine als „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierende“ Wirkung (vgl. Schildmann et al., 2021)

Sedativum	„mäßiggradig sedierende“ Tagesgesamtdosis, mg/d
Midazolam	24
Lorazepam	4
Oxazepam	30
Haloperidol > 5 mg/d	<i>Keine Festlegung aufgrund interindividuell großer Variabilität des sedierenden Effektes</i>
Lormetazepam	3
Levomepromazin	30
Diazepam	5
Clonazepam	<i>Keine Festlegung aufgrund fehlender Informationen bezüglich des sedierenden Effektes für bestimmte Dosen</i>
Flunitrazepam	2
Propofol	<i>Kontinuierlich verabreicht immer mindestens mäßiggradig sedierend</i>

In einem Leitfaden zum Umgang mit fehlenden Daten wurde festgelegt, dass die mediane Dosis der anderen Behandlungstage des*der Patient*in bzw., wenn nicht verfügbar, die mediane Dosis aller Patient*innen, die dieses Medikament erhalten hatten, anstelle des fehlenden Wertes eingetragen wurde, wenn nur das Medikament und ggf. die Applikationsform, nicht aber die Dosis in der Patient*innennakte angegeben war. Die mediane Dosis der anderen Behandlungstage des*der Patient*in bzw., die mediane Dosis eines Medikaments bei allen Patient*innen wurde nach der Datenerhebung mit Hilfe des Statistikprogramms R ausgerechnet und dann eingefügt. Fehlte bei verabreichten Tropfen die Angabe der Konzentration, so wurde eine konservative Schätzung mit der am niedrigsten bei der*dem Patient*in vorgekommenen

Konzentration vorgenommen. Wurde eine Schmerzpumpe zwar erwähnt, aber sowohl der Medikamentenname als auch der betreffende Tag nicht in der Patient*innenakte dokumentiert, wurde diese nicht berücksichtigt. Grundlage für diese Entscheidungen waren eine ähnliche Handhabung in einer vorangegangenen Studie und Rücksprache über die entsprechenden Fälle mit Ärzt*innen und Apotheker*innen des LMU Klinikums München (vgl. Schildmann et al., 2016).

3.4.2 Aufbereitung der Diagnose-Daten

Die Diagnosen, die aus den Patient*innenakten gewonnen wurden, wurden als Freitexte in die Datenerhebungs-Matrix eingetragen. Anschließend wurden sie anhand des ICD10-Schlüssels, Version 2019, kategorisiert. Der ICD10-Schlüssel ist ein internationales Klassifikationssystem für medizinische Diagnosen, das von der Weltgesundheitsorganisation herausgegeben wird. Die einzelnen extrahierten Diagnosen wurden ihrem jeweiligen ICD10-Code zugeordnet und anschließend - nach Vorbild des ICD10-Schlüssels - zu Krankheitskategorien zusammengefasst. Im Zuge dieses Vorgangs wurden „Hauptdiagnose“ und „Todesursache“ zu einer Hauptdiagnose zusammengefasst.

3.5 Datenanalyse

Es erfolgte eine deskriptive sowie bivariate statistische Analyse mit dem Statistikprogramm R, Version 3.6.1. Die Prävalenz der Sedativgabe, die Indikationen, die Dosierung, die Bezeichnung der Sedativgabe und die Mitbetreuung durch einen Palliativdienst wurden mittels relativer Häufigkeiten in gültigen Prozentwerten beschrieben. Die Medikamentendosierungen wurden mittels Medianen, Interquartilsabständen (IQA) und Spannweiten beschrieben, da nach grafischer Prüfung mittels Histogramm keine Normalverteilung vorlag. Dabei wurden Werte von null ausgeschlossen.

Zudem wurden Patient*innen, die Sedativa mit kontinuierlichem Effekt und solche, die keine Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielten, bzgl. soziodemographischer und klinischer Charakteristika verglichen. Wenn eine quantitative Zielgröße zweier

unverbundener Gruppen ohne Verteilungsannahme verglichen wurde, dann wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt (Beispiel: Aufenthaltsdauer der Patient*innen). Wenn eine kategoriale Zielgröße zweier unverbundener Gruppen verglichen wurde, dann wurde der Chi-Quadrat-Test und der exakte Test nach Fischer verwendet, abhängig davon, ob die erwarteten Zellen-Häufigkeiten größer als fünf waren (Beispiel: Geschlecht der Patient*innen). Es wurde ein Signifikanzniveau (α) von fünf Prozent verwendet. Weil die durchgeführte Studie explorativ ist, wurde keine Bonferroni-Korrektur der p-Werte vorgenommen, um einer Alphafehler-Kumulierung entgegenzuwirken. Dieses Vorgehen entspricht den aktuellen Empfehlungen für explorative Studien (vgl. Bender und Lange, 2001, Ranstam, 2019).

3.6 Ethikvotum

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU genehmigt (Referenznummer: 17-792; 12/2017).

4. Ergebnisse

4.1 Beschreibung der soziodemographischen und klinischen Charakteristika der im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patient*innen

Im untersuchten Zeitraum vom 1. Januar 2015 bis zum 31. Dezember 2017 verstarben insgesamt 196 Patient*innen in der hämatologisch/onkologischen Klinik des teilnehmenden Universitätsklinikums und 58 Patient*innen in der hämatologisch/onkologischen Klinik des teilnehmenden nicht-universitären akademischen Lehrkrankenhauses, also insgesamt 254 Patient*innen. Sechs Patient*innen mussten aufgrund fehlender Krankenakten ausgeschlossen werden: bei zweien befanden sich die Krankenakten im Rahmen einer Studienteilnahme in peripheren Forschungseinrichtungen, eine Akte war auf Grund eines Suizids noch im Besitz der Kriminalpolizei und drei Krankenakten konnten aus unerklärlichen Gründen nicht aufgefunden werden. 17 weitere Patient*innen wurden ausgeschlossen, weil sie zwar in einer der beiden Kliniken für Hämatologie/Onkologie behandelt wurden, aber nicht unter einer malignen Erkrankung litten. Insgesamt wurden somit die Daten aus den Krankenakten von 231 Patient*innen ausgewertet. Diese werden im Folgenden genauer beschrieben.

Die 231 im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patient*innen mit maligner Erkrankung waren im Median 69 Jahre alt, und etwas weniger als die Hälfte war weiblich. Die Dauer des stationären Aufenthalts der Patient*innen betrug im Median 13 Tage, wobei die Spannweite sehr groß war. Ein Patient verweilte beispielsweise knapp sieben Monate in der hämatologisch/onkologischen Klinik des Universitätsklinikums. Über die Hälfte der Patient*innen litt an einem soliden Tumor. Ein Palliativdienst war in die Betreuung von über der Hälfte der Patient*innen involviert. Bei rund einem Drittel der Patient*innen wurde eine palliative Therapie und/oder Situation dokumentiert. Fast 90 % der im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patient*innen erhielten in der letzten Lebenswoche eine Flüssigkeitszufuhr und etwa ein Viertel wurde enteral oder parenteral ernährt. Der Großteil aller Patient*innen erhielt mindestens einmal innerhalb der letzten Lebenswoche ein Opioid (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Soziodemographische und klinische Charakteristika der im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patient*innen (n=231)

Soziodemographische und klinische Charakteristika	
Alter (in Jahren)	
Median (IQA ¹ ; Spannweite)	69 (60-77;22-93)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	127 (55)
Weiblich	104 (45)
Dauer des stationären Aufenthalts (in Tagen)	
Median (IQA ¹ ; Spannweite)	13 (6-23;1-209)
Hauptdiagnose, n (%)	
Hämatologische Neoplasie	92 (40)
Solider Tumor	139 (60)
Betreuende Klinik, n (%)	
Universitär	178 (77)
Nicht-universitär	53 (23)
Mitbetreuung durch den Palliativdienst, n (%)	
Ja	136 (59)
Nein	95 (41)
Dokumentation einer palliativen Situation und/oder Therapie („palliativ“, „symptomorientiert/ Symptomkontrolle“, „Therapiezieländerung/ Therapiebegrenzung“), n (%)	
Ja	70 (30)
Nein	161 (70)
Enterale oder parenterale Flüssigkeitsgabe², n (%)	
Ja	198 (86)
Nein	33 (14)
Enterale oder parenterale Ernährungstherapie², n (%)	
Ja	63 (27)
Nein	168 (73)
Gabe eines Opioids n, (%)	
Ja	209 (91)
Nein	22 (10)

¹ Interquartilsabstand

² in den letzten sieben Lebenstagen

Die häufigste Diagnose in der Gruppe der soliden Tumore war eine gastrointestinale Krebserkrankung (siehe Abbildung 1).

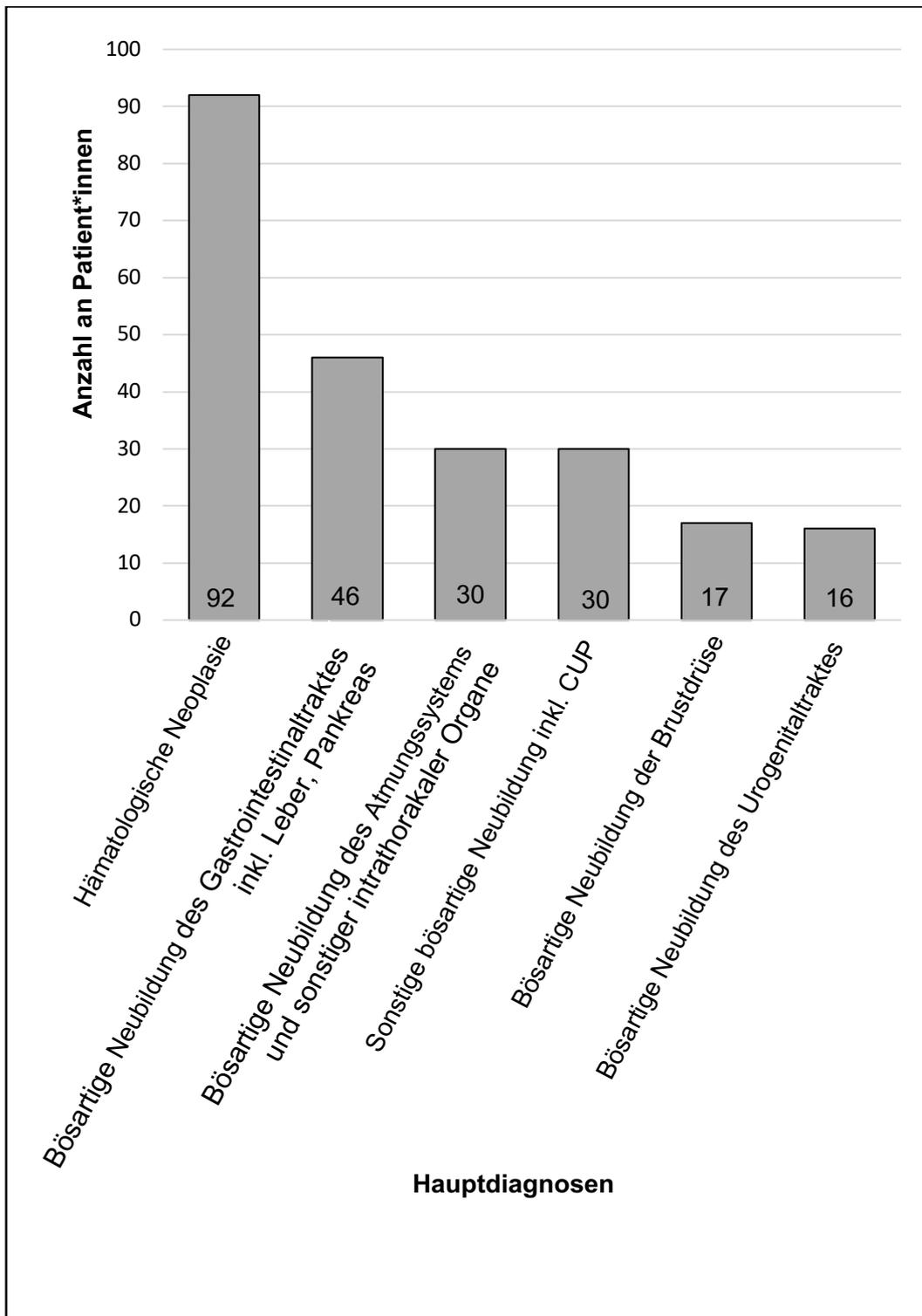


Abbildung 1: Hauptdiagnosen der im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patient*innen (n=231)

4.2 Beschreibung der Charakteristika der Anwendung von Sedativa in den letzten sieben Lebenstagen bei den im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patient*innen

169/231 (73 %) Patient*innen, die im Untersuchungszeitraum an einer malignen Erkrankung starben, erhielten mindestens einmal in ihrer letzten Lebenswoche ein Sedativum. Rund zwei Drittel von ihnen wurden zusätzlich von einem Palliativdienst mitbetreut. Bei etwa einem Drittel der Patient*innen wurde eine palliative Therapie und/oder Situation dokumentiert. Die Mehrheit der Patient*innen, die Sedativa erhielten, litt an einem soliden Tumor, und fast 90 Prozent erhielten begleitend eine Flüssigkeitstherapie in den letzten sieben Lebenstagen (siehe Tabelle 7).

Mit Ausnahme der Allgemeinanästhetika fanden bei den untersuchten Patient*innen alle Medikamentengruppen Anwendung, die von der Leitlinie der EAPC zum Zweck der Sedierung empfohlen werden. Midazolam (116/231 Patient*innen (50%)) und Lorazepam (102/231 Patient*innen (44%)) wurden am häufigsten eingesetzt. Ebenfalls in der Datenextraktionsmaske enthalten, aber bei keinem der untersuchten Patient*innen eingesetzt, waren Clonazepam, Flunitrazepam, Levomepromazin und Propofol (siehe Abbildung 2).

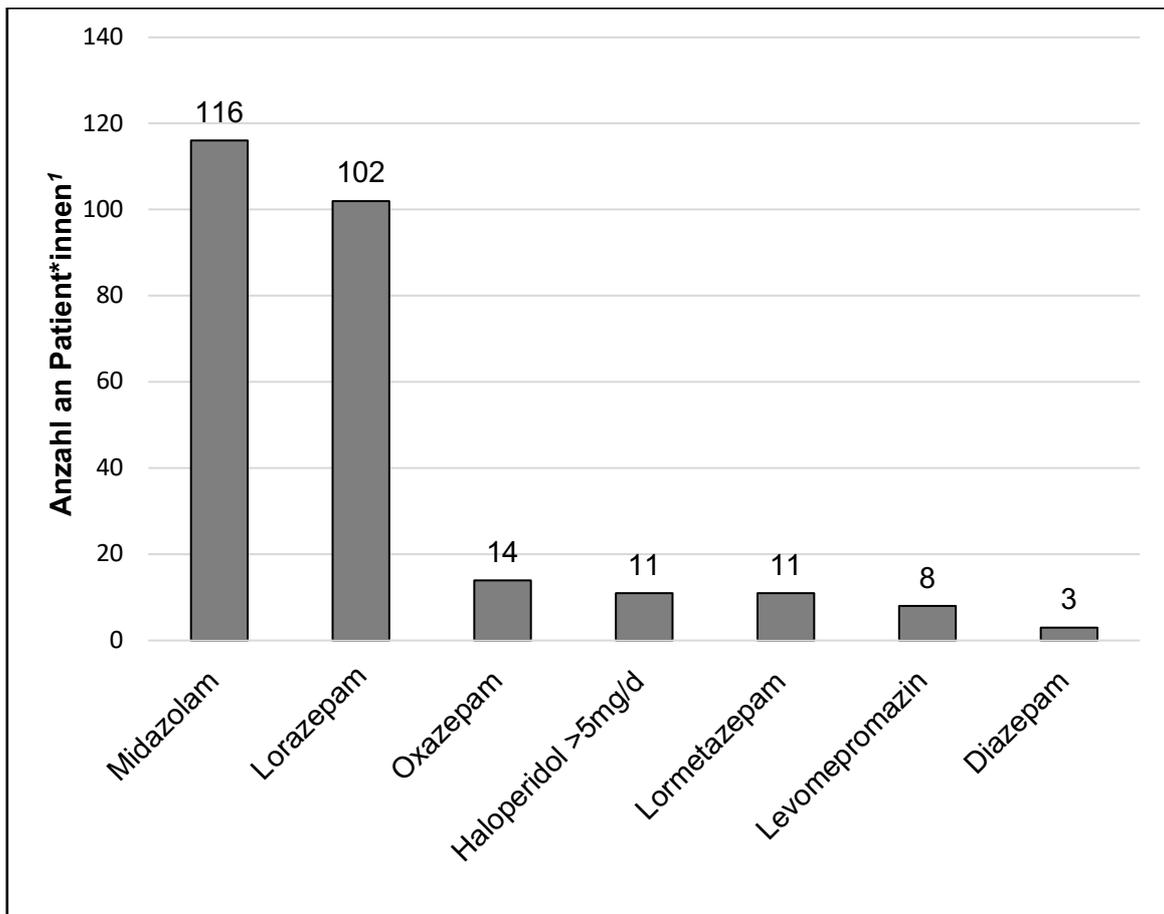


Abbildung 2: Verwendung der jeweiligen Sedativa¹ in den letzten sieben Lebenstagen (n = 169)

¹ Doppelnennungen möglich

Die Verwendung der jeweiligen Sedativa stellte sich in den beiden Subgruppen der Patient*innen mit hämatologischen Neubildungen und mit soliden Tumoren ähnlich dar, wobei Midazolam etwas häufiger als Lorazepam bei Patient*innen mit soliden Tumoren eingesetzt wurde (siehe Abbildung 3).

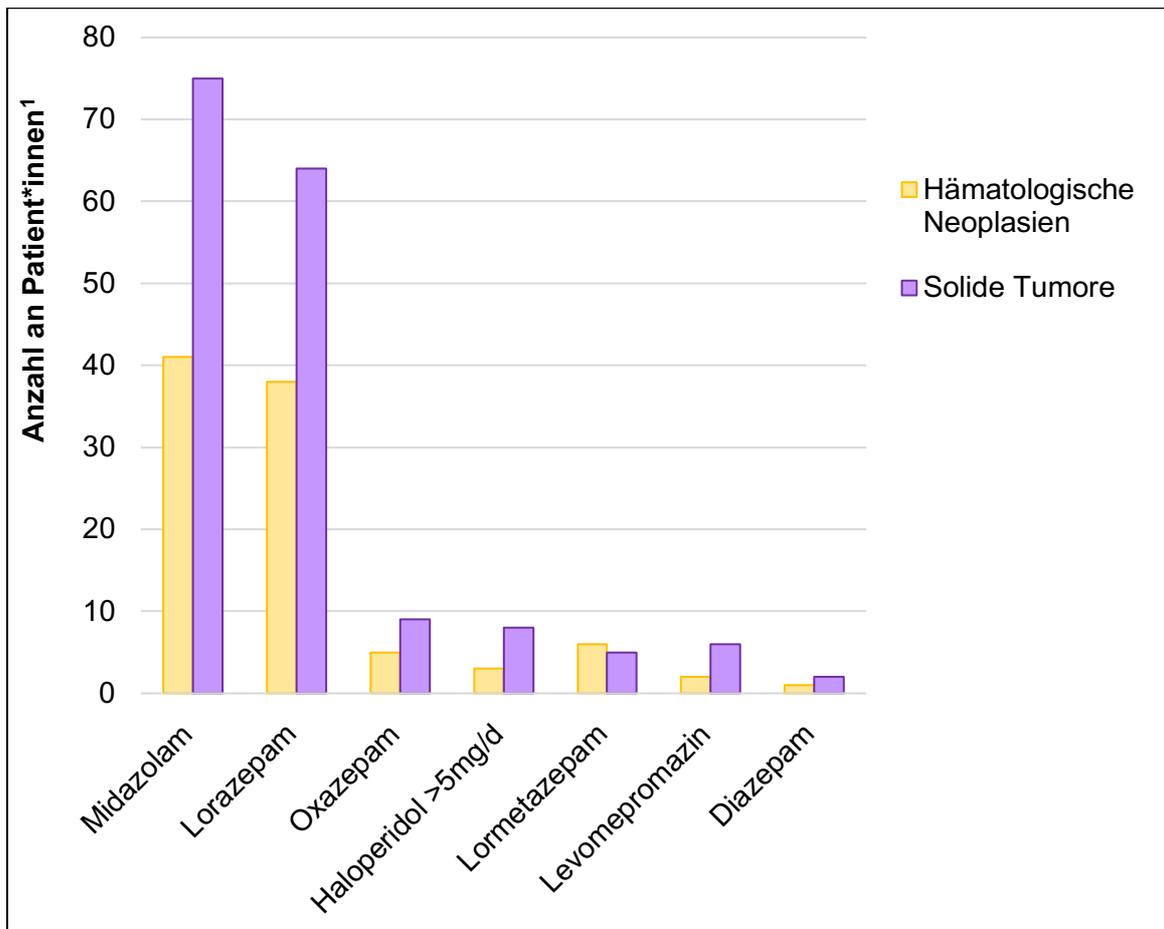


Abbildung 3: Verwendung der jeweiligen Sedativa in den letzten sieben Lebenstagen¹ differenziert nach onkologischer Hauptdiagnose (n = 169)

¹ Doppelnennungen möglich

Die Anzahl der Patient*innen, die ein Sedativum erhielten, stieg zum Todestag hin an. Die Anzahl an Patient*innen, die Lorazepam erhielten, blieb dabei vergleichsweise konstant, während die Anzahl der Patient*innen, die Midazolam erhielten, deutlich anstieg (siehe Abbildung 4).

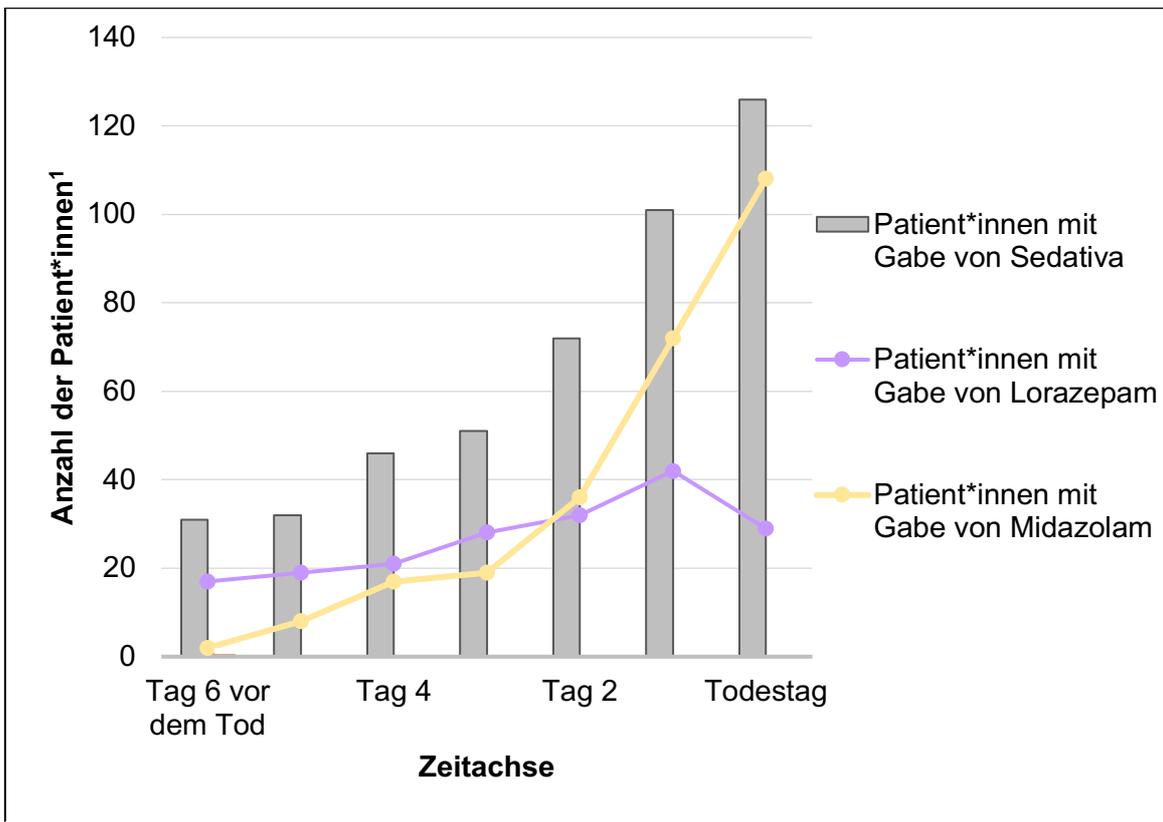


Abbildung 4: Anzahl der Patient*innen¹ mit Einsatz von Sedativa pro Tag (n = 169)

¹ Doppelnennungen möglich

Bei rund der Hälfte der 116 Patient*innen, die Midazolam erhielten, wurde das Medikament ausschließlich als regelmäßige Medikation verordnet, ohne zusätzliche Bedarfsgaben. Selten wurde es ausschließlich als Bedarfsmedikation gegeben. Dagegen bekamen 82/102 der Patient*innen (80 %), die Lorazepam erhielten, dieses nur bei Bedarf (siehe Abbildung 5).

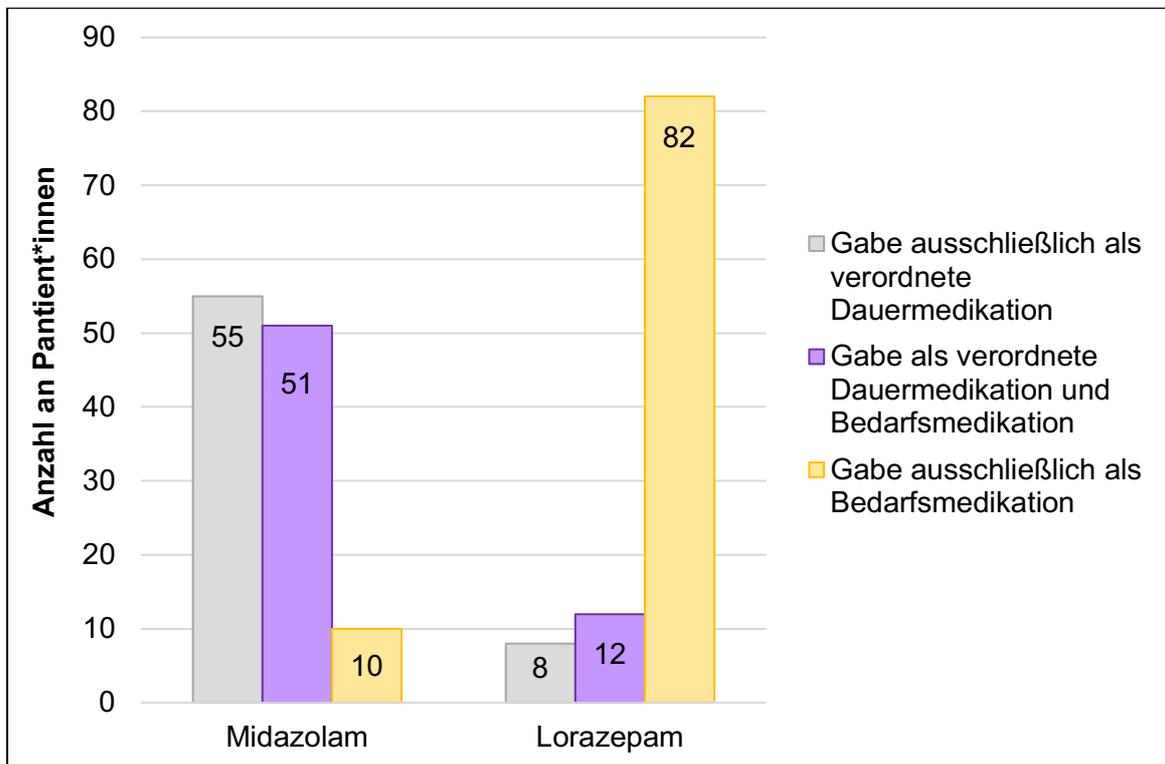


Abbildung 5: Art der Gabe von Midazolam und Lorazepam

*Gesamtzahl der Patient*innen, die in den letzten sieben Lebenstagen mindestens einmal Midazolam (n=116) oder Lorazepam (n=102) erhielten.*

Midazolam wurde fast ausschließlich intravenös appliziert, größtenteils kontinuierlich, während Lorazepam größtenteils oral verabreicht wurde (siehe Abbildung 6).

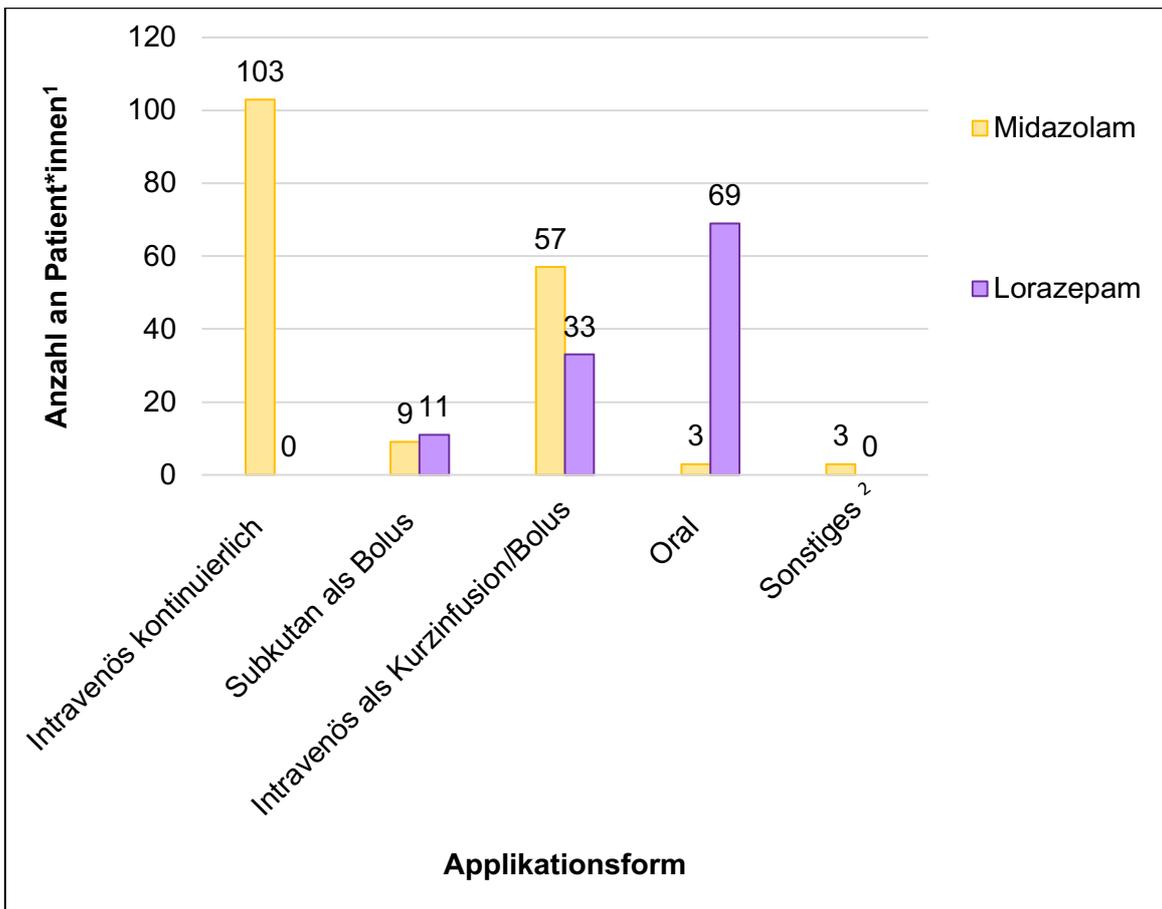


Abbildung 6: Applikationsform von Midazolam und Lorazepam¹

¹ Doppelnennungen möglich

² Sonstiges: subkutan kontinuierlich, intravenös kontinuierlich nachts

Gesamtzahl der Patient*innen, die in den letzten sieben Lebenstagen mindestens einmal Midazolam (n=116) oder Lorazepam (n=102) erhielten.

Als Indikationen für den Einsatz eines Sedativums wurden am häufigsten Unruhe, Angst oder Schmerzen genannt. Auch für Midazolam und Lorazepam einzeln betrachtet waren dies die drei häufigsten Indikationen. „Sedierung“ wurde einmal als Indikation für den Einsatz von Midazolam angegeben. Bei 120/169 der Patient*innen (71 %) erfolgte der Einsatz eines Sedativums mindestens einmal, ohne dass an diesem Tag oder den vorhergehenden Tagen eine Indikation in der Patient*innenakte verschriftlicht wurde (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Indikationen für den Einsatz von Sedativa¹

Indikationen	Einsatz von Sedativa n (%)	Einsatz von Midazolam n (%)	Einsatz von Lorazepam n (%)
	n=169	n=116	n=102
Unruhe	75 (44)	59 (51)	25 (25)
Angst	55 (33)	43 (37)	20 (20)
Schmerzen	45 (27)	29 (25)	19 (19)
Dyspnoe	15 (9)	6 (5)	10 (10)
Delir/Halluzinationen	4 (2)	1 (1)	1 (1)
Schlafstörungen	3 (2)	0 (0)	1 (1)
Sedierung	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Sonstige²	11 (7)	4 (4)	5 (5)
Mindestens einmal keine dokumentierte Indikation³	120 (71)	67 (58)	61 (60)

¹ Mehrfachnennungen möglich

² Sonstige: Epileptische Anfälle, Husten, Notfallsituation, Patient*innenwunsch, Stöhnen, Übelkeit/Erbrechen

³ Der Einsatz eines Sedativums erfolgte mindestens einmal, ohne dass an diesem Tag oder den vorhergehenden Tagen eine Indikation in der Patient*innenakte verschriftlicht wurde.

Die mediane Tagesgesamtdosis von Midazolam in den letzten sieben Lebenstagen betrug 10 mg/d, die maximale Tagesgesamtdosis lag bei 144 mg/d. Letztere erhielt ein Patient an seinem Todestag, bei welchem eine Sedierungstherapie zur „Symptomkontrolle“ ohne weiteren Zusatz in der Akte vermerkt war. Lorazepam wurde im Median mit einer Dosis von 1 mg/d verabreicht. Die höchste Tagesgesamtdosis von Lorazepam erhielt ein Patient zwei Tage vor seinem Tod mit 10 mg/d als Bedarfsgabe im Rahmen einer Panikattacke mit Luftnot (siehe Tabelle 6).

Insgesamt erhielten 40/169 Patient*innen (24 %) mit einer malignen Erkrankung, die im Untersuchungszeitraum verstarben und mindestens einmal ein Sedativum bekamen, Sedativa in einer „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierenden“ Dosis. Rund ein Drittel der Patient*innen, die Midazolam erhielten, erhielten eine „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierende“ Dosis. Bei Patient*innen, die Lorazepam erhielten, lag der Anteil der Patient*innen, die eine „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierende“ Dosis bekamen, bei 4 % (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Dosis der einzelnen Sedativa in den letzten sieben Lebenstagen der Patient*innen

Sedativa	Anzahl der Patient*innen ¹ mit Einsatz des jeweiligen Sedativums	Tagesgesamtdosis in mg/d Median (IQA ² ; Spannweite) Mittelwert (SD ³)	Anzahl der Patient*innen ¹ mit einer „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierenden“ Dosis ⁴ , n (% ⁵)
Midazolam	116	10 (4,9-20; 0,5-144) 14,8	35 (30)
Lorazepam	102	1 (1-2; 0,5-10) 1,6	4 (4)
Oxazepam	14	10 (10-10; 5-10) 9,8	0 (0)
Haloperidol > 5 mg/d	11	7,4 (7,4-9,1; 5-19,1) 8,2	nicht zu bestimmen ⁶
Lormetazepam	11	1 (1-1;1-1) 1	0 (0)
Levomepromazin	8	6,3 (5-10; 2,4-216) 29,6	1 (13)
Diazepam	3	13 (13-14,3; 6,5-19,5) 13,3	3 (100)
Gesamtanzahl n	169		40 (24)

¹ Doppelnennungen möglich. Manche Patient*innen erhielten mehr als ein Sedativum (in „wahrscheinliche mindestens mäßiggradig sedierender“ Dosis).

² Interquartilsabstand

³ Standardabweichung

⁴ Kombinationen verschiedener Sedativa wurden nicht betrachtet.

⁵ Prozent aller Patient*innen, die das jeweilige Sedativum erhielten

⁶ Aufgrund interindividuell großer Variabilität des sedierenden Effektes von Haloperidol nicht bestimmbar (siehe Tabelle 3)

Die mediane Dosis von Midazolam schwankte in den letzten sieben Lebenstagen deutlich. Die mediane Dosis von Lorazepam blieb dagegen konstant bei 1 mg/d (siehe Abbildung 7).

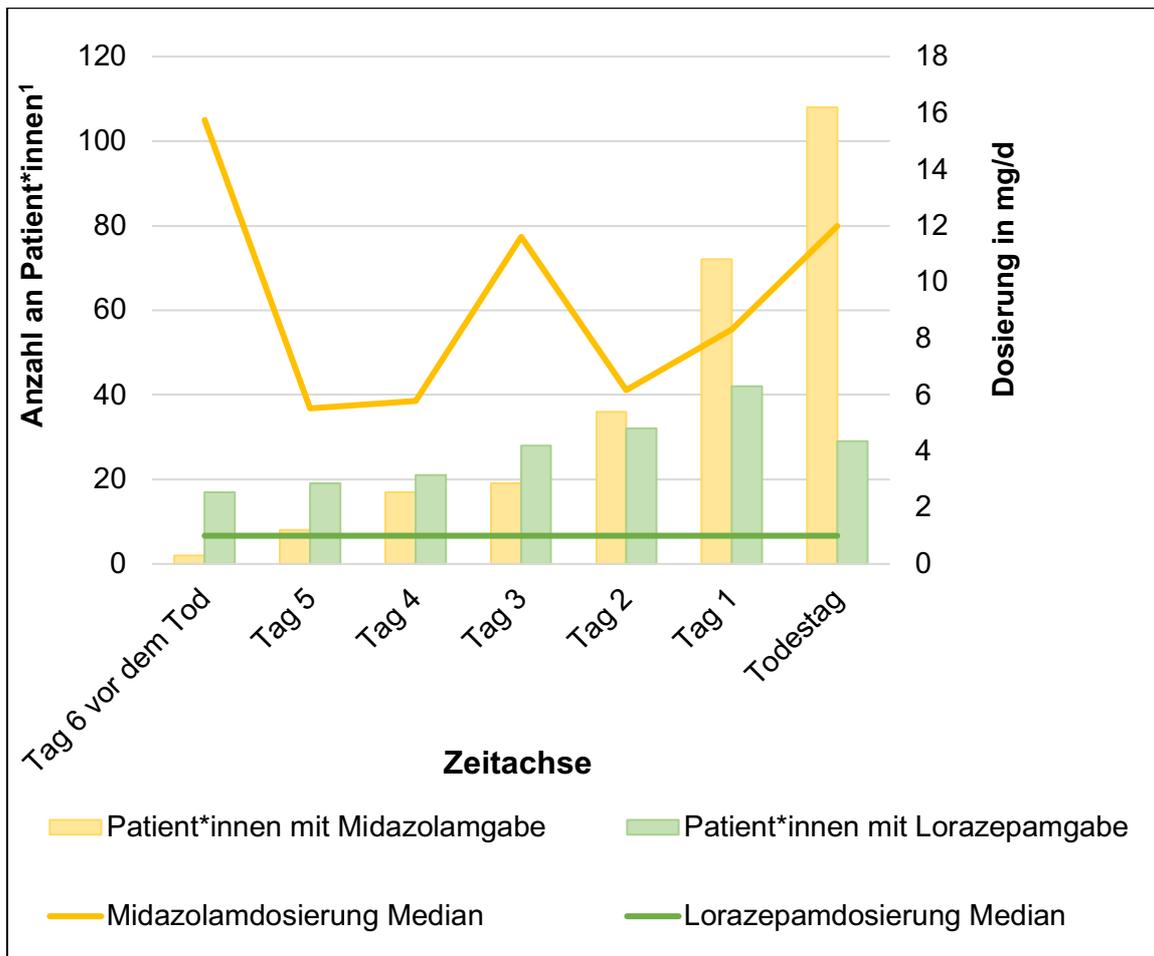


Abbildung 7: Entwicklung der Tagesgesamtdosis und Entwicklung der Anzahl an Patient*innen¹ beim Einsatz von Midazolam und Lorazepam in den letzten sieben Lebenstagen

¹ Für die Anzahl an Patient*innen siehe auch Abbildung 4. Hier erneut dargestellt, um die Dosis in Bezug zu der betreffenden Anzahl der Patient*innen pro Tag zu zeigen.

Die Spannweiten der Dosis von Midazolam und Lorazepam vergrößerten sich besonders in den letzten zwei bis drei Lebenstagen (siehe Abbildung 8 und Abbildung 9).

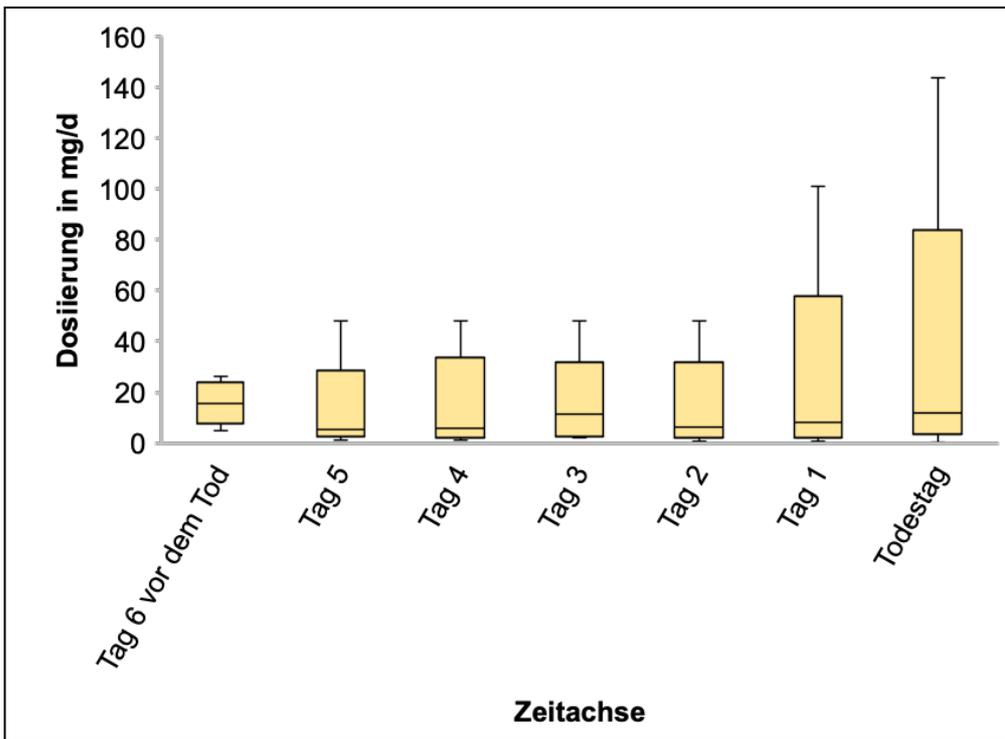


Abbildung 8: Tagesgesamtdosis von Midazolam in den letzten sieben Lebenstagen

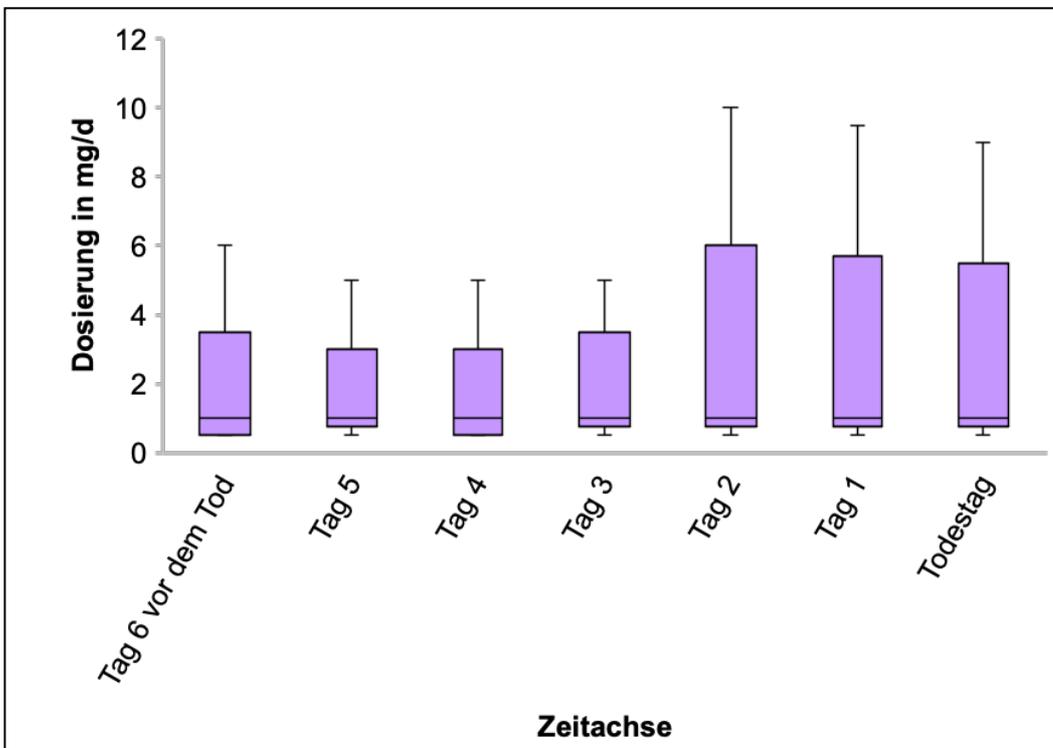


Abbildung 9: Tagesgesamtdosis von Lorazepam in den letzten sieben Lebenstagen

4.3 Vergleich der soziodemographischen und klinischen Charakteristika zwischen Patient*innen, die Sedativa erhielten, und Patient*innen, die keine Sedativa erhielten

Patient*innen, die in ihrer letzten Lebenswoche mindestens einmal ein Sedativum erhielten, waren jünger und hatten einen im Median vier Tage längeren stationären Aufenthalt. Sie wurden häufiger von einem Palliativdienst mitbetreut und öfter enteral oder parenteral ernährt. Bei Patient*innen, die Sedativa erhielten, fanden zudem Opiode häufiger Verwendung (siehe Tabelle 7).

Im Hinblick auf die Verteilung des Geschlechtes, der Art der malignen Hauptdiagnose (hämatologische Neoplasie versus solider Tumor), der betreuenden Klinik, der Häufigkeit der Dokumentation der Begriffe „palliativ“, „symptomorientiert“ und „Therapiezieländerung“, und der Häufigkeit einer begleitenden Flüssigkeitstherapie gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patient*innengruppen mit und ohne Verwendung von Sedativa in den letzten sieben Lebenstagen (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Vergleich der soziodemographischen und klinischen Charakteristika zwischen Patient*innen, die Sedativa erhielten, und Patient*innen, die keine Sedativa erhielten (n=231)

	Einsatz von Sedativa		p-Wert
	Ja (n=169)	Nein (n=62)	
Alter (in Jahren)			
Median (IQA ¹ ; Spannweite)	66 (58-76; 22-90)	74 (62-78; 36-93)	0,024
Mittelwert (SD ²)	66 (12)	70 (13)	
Geschlecht, n (%)			
Männlich	89 (53)	38 (61)	0,308
Weiblich	80 (47)	24 (39)	
Dauer des stationären Aufenthalts (in Tagen)			
Median (IQA ¹ ; Spannweite)	14 (7-25; 1-209)	10 (4-17; 2-86)	0,011
Hauptdiagnose, n (%)			
Hämatologische Neoplasie	65 (39)	27 (44)	0,545
Solider Tumor	104 (62)	35 (57)	
Betreuende Klinik, n (%)			
Universitär	133 (79)	45 (73)	0,422
Nicht- universitär	36 (21)	17 (27)	
Mitbetreuung durch den Palliativdienst, n (%)			
Ja	113 (67)	23 (37)	<0,001
Nein	56 (33)	39 (63)	
Dokumentation einer palliativen Situation und/oder Therapie („palliativ“, „symptomorientiert/ Symptomkontrolle“, „Therapiezieländerung/Therapiebegrenzung“), n (%)			
Ja	49 (29)	21 (34)	0,580
Nein	120 (71)	41 (66)	
Enterale oder parenterale Flüssigkeitsgabe³, n (%)			
Ja	145 (86)	53 (86)	1
Nein	24 (14)	9 (15)	
Enterale oder parenterale Ernährungstherapie³, n (%)			
Ja	53 (31)	10 (16)	0,029
Nein	116 (69)	52 (84)	
Gabe eines Opioids, n (%)			
Ja	162 (96)	47 (76)	<0,001
Nein	7 (4)	15 (24)	

¹ Interquartilsabstand

² Standardabweichung

³ in den letzten sieben Lebenstagen

4.4 Beschreibung der Charakteristika der Anwendung von Sedativa mit kontinuierlichem Effekt in den letzten sieben Lebenstagen bei den im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patient*innen

120/231 Patient*innen (52 %), die im untersuchten Zeitraum an einer malignen Erkrankung starben, erhielten mindestens einmal in ihrer letzten Lebenswoche ein Sedativum mit kontinuierlichem Effekt. Im Median waren diese Patient*innen 65 Jahre alt, und etwa die Hälfte waren weiblich. Die Dauer des stationären Aufenthaltes dieser Patient*innen betrug im Median 14 Tage. Bei zwei Drittel der Patient*innen, die Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielten, war die Hauptdiagnose ein solider Tumor. Ein Palliativdienst wurde in den meisten Fällen hinzugezogen, die Dokumentation einer palliativen Situation oder palliativen Therapie erfolgte bei einem Drittel dieser Patient*innen. Die meisten Patient*innen erhielten eine enterale oder parenterale Flüssigkeitstherapie (siehe Tabelle 10).

Die Wirkstoffe Midazolam, Lorazepam, Haloperidol, Levomepromazin und Diazepam wurden mit kontinuierlichem Effekt verwendet. Midazolam mit kontinuierlichem Effekt wurde dabei mit Abstand am häufigsten eingesetzt (105/231 Patient*innen (46 %)) (siehe Abbildung 10).

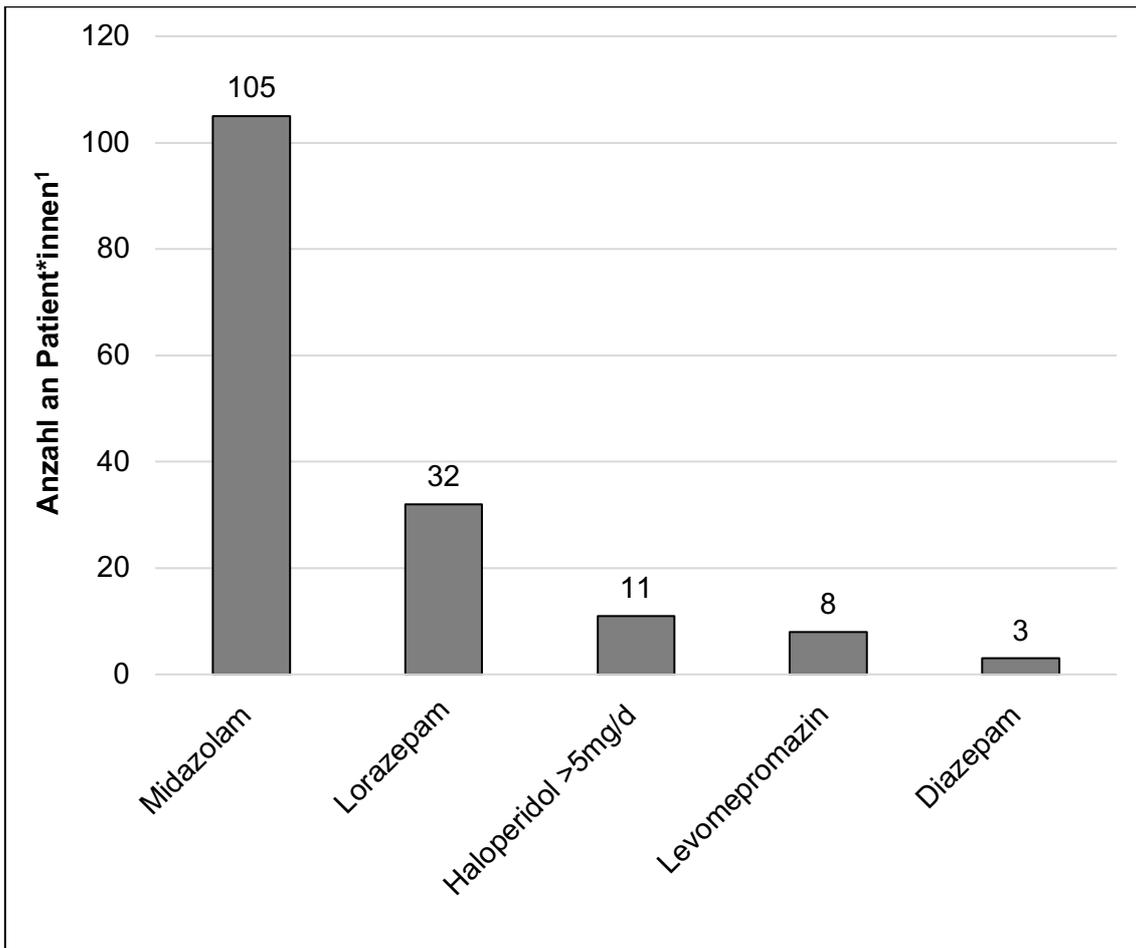


Abbildung 10: Verwendung der jeweiligen Sedativa¹ mit kontinuierlichem Effekt in den letzten sieben Lebenstagen

¹ Doppelnennungen möglich

Gesamtzahl der Patient*innen, die in den letzten sieben Lebenstagen mindestens einmal ein Sedativum mit kontinuierlichem Effekt erhielten: n=120

Die Anzahl der Patient*innen, die ein Sedativum mit kontinuierlichem Effekt erhielten, stieg zum Todestag hin an. Die Anzahl der Patient*innen, die Lorazepam mit kontinuierlichem Effekt bekamen, blieb dabei vergleichsweise konstant, während die Anzahl der Patient*innen, die Midazolam mit kontinuierlichem Effekt erhielten, deutlich anstieg (siehe Abbildung 11).

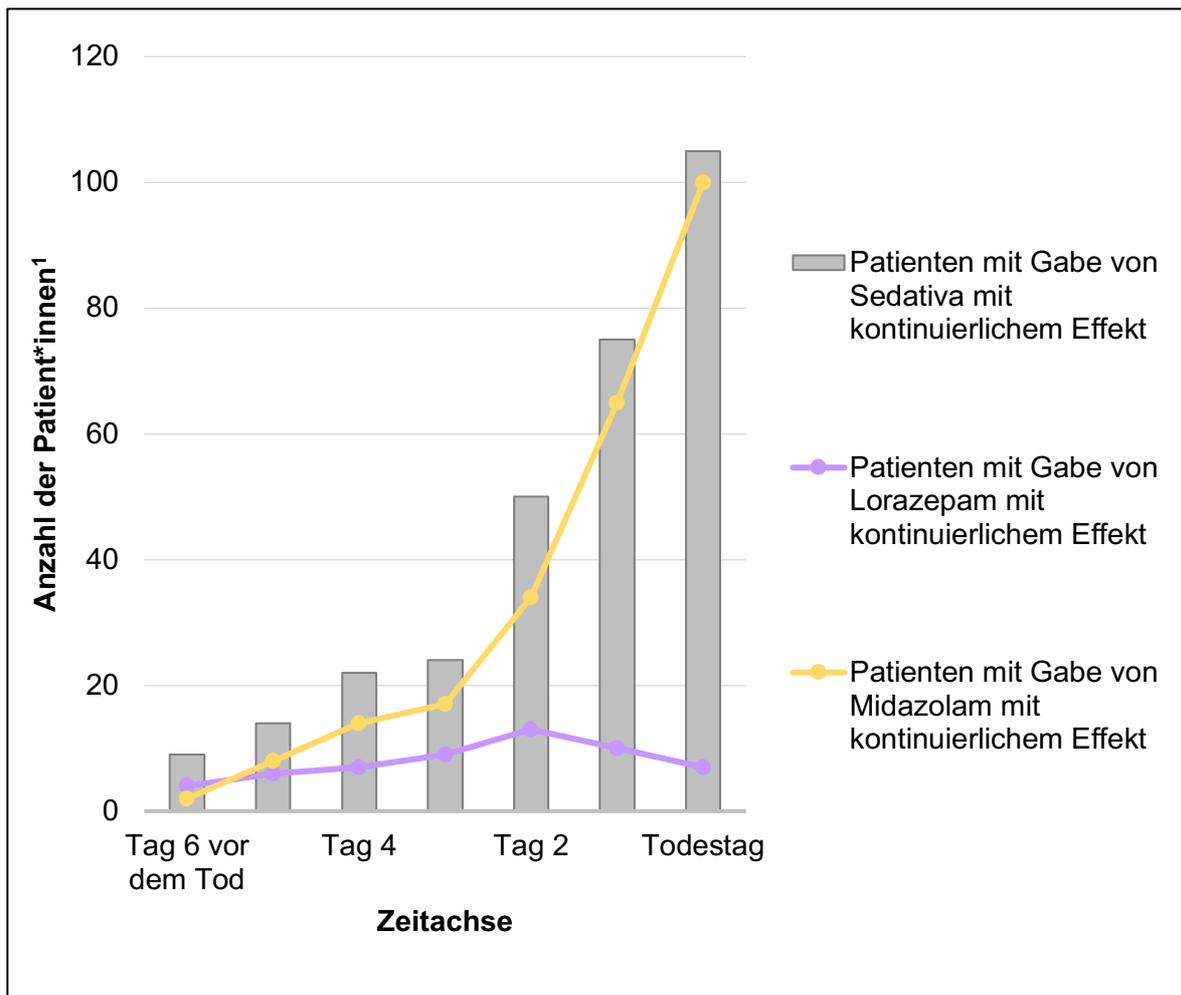


Abbildung 11: Anzahl der Patient*innen mit Einsatz von Sedativa mit kontinuierlichem Effekt pro Tag¹

¹ Doppelnennungen möglich

Gesamtzahl der Patient*innen, die in den letzten sieben Lebenstagen mindestens einmal ein Sedativum mit kontinuierlichem Effekt erhielten: n=120

Midazolam mit kontinuierlichem Effekt wurde bei rund der Hälfte der 105 Patient*innen, die Midazolam erhielten, ausschließlich als regelmäßige Medikation verordnet, ohne zusätzliche Bedarfsgaben. Lorazepam mit kontinuierlichem Effekt hingegen wurde bei

den meisten der 32 Patient*innen ausschließlich als Bedarfsmedikation eingesetzt (siehe Abbildung 12).

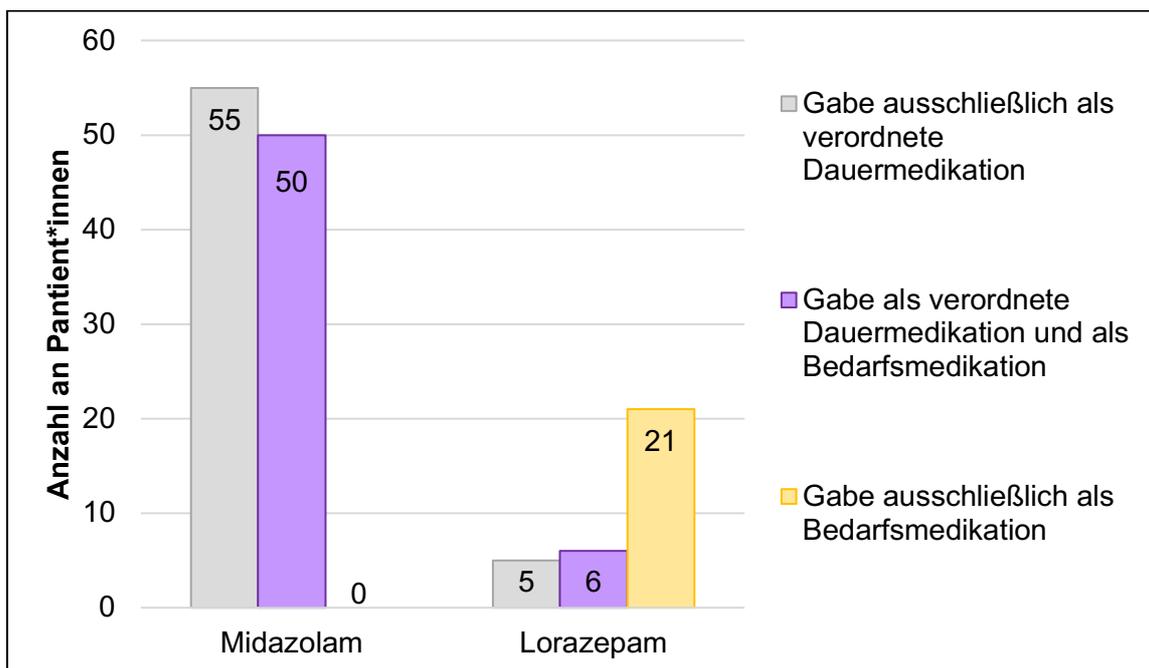


Abbildung 12: Art der Gabe von Midazolam und Lorazepam mit kontinuierlichem Effekt

*Gesamtzahl der Patient*innen, die in den letzten sieben Lebenstagen mindestens einmal Midazolam mit kontinuierlichem Effekt (n=105) oder Lorazepam mit kontinuierlichem Effekt (n=32) erhielten.*

Midazolam mit kontinuierlichem Effekt wurde vorrangig intravenös verabreicht. Lorazepam mit kontinuierlichem Effekt wurde größtenteils oral oder als intravenöse Kurzinfusion gegeben (siehe Abbildung 13).

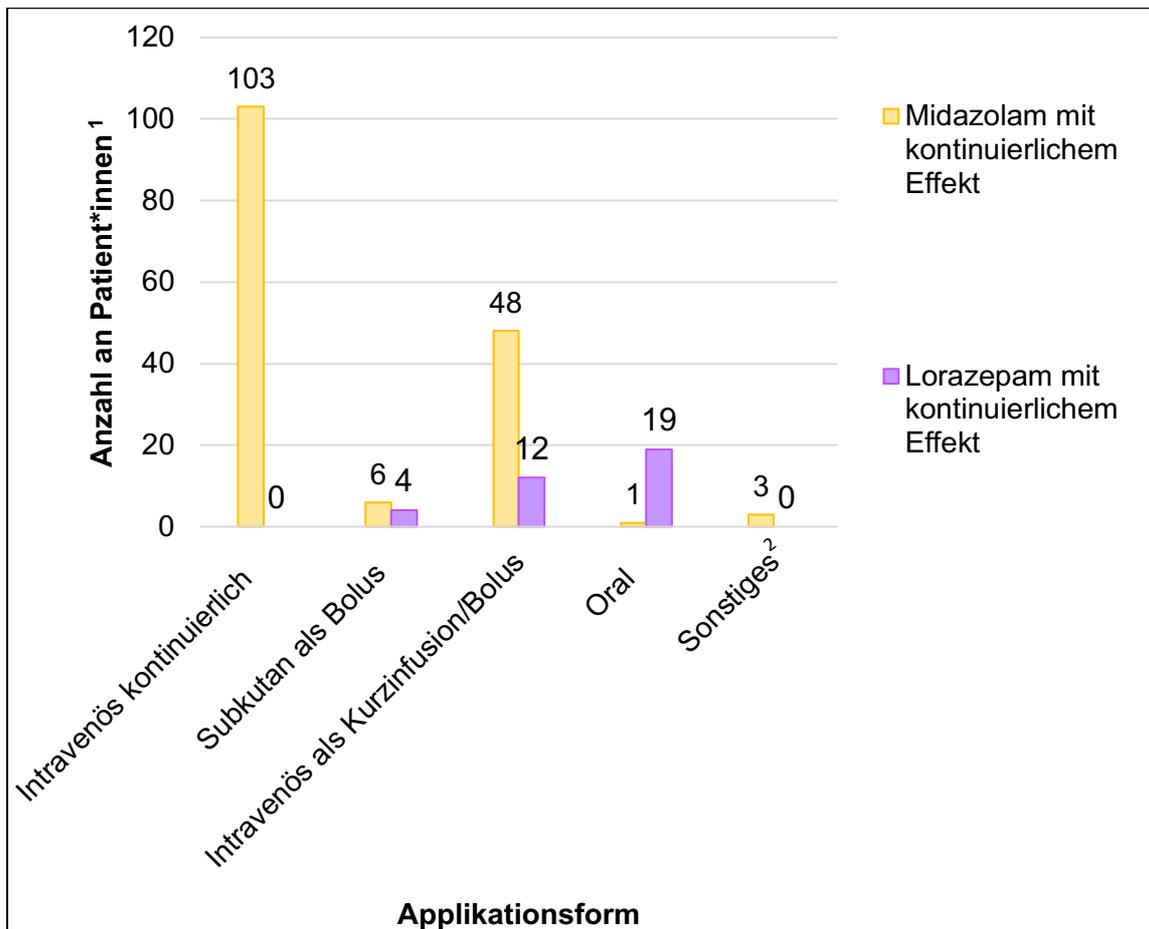


Abbildung 13: Applikationsform von Midazolam und Lorazepam mit kontinuierlichem Effekt¹

¹Doppelnennungen möglich

²Sonstiges: subkutan kontinuierlich, intravenös kontinuierlich nachts

Gesamtzahl der Patient*innen, die in den letzten sieben Lebenstagen mindestens einmal Midazolam mit kontinuierlichem Effekt (n=105) oder Lorazepam mit kontinuierlichem Effekt (n=32) erhielten.

Als Indikation für den Einsatz eines Sedativums mit kontinuierlichem Effekt wurden überwiegend Unruhe, Angst, Schmerzen und Dyspnoe genannt. Auch für Midazolam und Lorazepam mit kontinuierlichem Effekt einzeln betrachtet waren dies die häufigsten Indikationen. Bei 73 % der Patient*innen erfolgte der Einsatz eines Sedativums mit kontinuierlichem Effekt mindestens einmal, ohne dass an diesem Tag oder den vorhergehenden Tagen eine Indikation in der Patient*innenakte verschriftlicht wurde (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Indikationen für den Einsatz von Sedativa (Midazolam, Lorazepam) mit kontinuierlichem Effekt¹

Indikationen	Einsatz von Sedativa mit kontinuierlichem Effekt n (%)	Einsatz von Midazolam mit kontinuierlichem Effekt n (%)	Einsatz von Lorazepam mit kontinuierlichem Effekt n (%)
	n= 120	n= 105	n= 32
Unruhe	66 (55)	54 (51)	13 (41)
Angst	48 (40)	40 (38)	10 (31)
Schmerzen	40 (33)	27 (26)	6 (19)
Dyspnoe	13 (11)	6 (6)	6 (19)
Delir/Halluzinationen	3 (3)	0 (0)	0 (0)
Schlafstörungen	3 (3)	0 (0)	1 (3)
Sedierung	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Sonstige²	10 (8)	2 (2)	2 (6)
Keine dokumentierte Indikation³	87 (73)	64 (61)	16 (50)

¹ Mehrfachnennungen möglich

² Sonstige: Epileptische Anfälle, Husten, Notfallsituation, Patient*innenwunsch, Stöhnen, Übelkeit/Erbrechen

³ Der Einsatz eines Sedativums mit kontinuierlichem Effekt erfolgte mindestens einmal, ohne dass an diesem Tag oder den vorhergehenden Tagen eine Indikation in der Patient*innenakte verschriftlicht wurde.

Insgesamt wurden bei 18/120 Patient*innen (15 %) mit maligner Erkrankung, die im Untersuchungszeitraum verstarben und Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielten, die Begriffe „Sedierung“ oder „sedierend“ in der Patient*innenakte dokumentiert. Bezogen auf die Gesamtstichprobe aller untersuchten verstorbenen Patient*innen entspricht dies einem Anteil von 8 % (18/231). Dreimal wurde hierbei der Begriff „palliative Sedierung“ verwendet, zweimal die Bezeichnung „Analgesedierung“. In den restlichen 13 Fällen wurde von einer sedierenden Medikation, Behandlung oder Therapie berichtet. Eine Indikation für die in den Akten als „Sedierung“ oder ähnlich bezeichnete Therapie wurde bei sieben Patient*innen angegeben, wobei hier Unruhe (n=2) und Luftnot (n=2) am häufigsten genannt wurden. Bei einem*einer der zwei Patient*innen, bei denen die Therapie als „Analgesedierung“ dokumentiert war, waren

Schmerzen als Indikation genannt, und bei einem*einer anderen Patient*in war die Indikation als „Symptomkontrolle“ (Originalzitat aus dem Arztbrief) dokumentiert. Im Arztbrief eines*einer weiteren Patient*in hieß es bezüglich des Einsatzes sedierender Medikamente: „Indikation: fortgeschrittene hämatologische Grunderkrankung und keine kurative Absicht möglich“. Bei 8/40 Patient*innen (20 %), die ein Sedativum mit kontinuierlichem Effekt in einer „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierenden“ Dosis erhielten (siehe übernächster Abschnitt), wurden die Begriffe „Sedierung“ oder „sedierend“ in der Patient*innenakte dokumentiert.

Die mediane Tagesgesamtdosis von Midazolam mit kontinuierlichem Effekt in den letzten sieben Lebenstagen betrug 11,7 mg und die von Lorazepam mit kontinuierlichem Effekt 2 mg (siehe Tabelle 9).

Insgesamt erhielten 40/120 Patient*innen (33 %), die mindestens einmal ein Sedativum mit kontinuierlichem Effekt erhielten, eine „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierende“ Dosis. Das entspricht 17 % (40/231) der insgesamt untersuchten 231 verstorbenen Patient*innen. Von den Patient*innen, die Midazolam mit kontinuierlichem Effekt erhielten, bekam ein Drittel eine „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierende“ Dosis. Vier (13 %) der Patient*innen, die Lorazepam mit kontinuierlichem Effekt erhielten, bekamen eine „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierende“ Dosis (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Dosis der einzelnen Sedativa mit kontinuierlichem Effekt in den letzten sieben Lebenstagen der Patient*innen

Sedativa mit kontinuierlichem Effekt	Patient*innen ¹ mit Einsatz des jeweiligen Sedativums mit kontinuierlichem Effekt	Tagesgesamtdosis in mg/d Median (IQA ² ; Spannweite) Mittelwert (SD ³)	Patient*innen ¹ mit einer „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierenden“ Dosis ⁴ , n (% ⁵)
Midazolam	105	11,7 (5-22; 0,6-144) 15,9	35 (33)
Lorazepam	32	2 (2-3; 1-10) 3	4 (13)
Haloperidol > 5 mg/d	11	7,4 (7,4-9,1; 5-19) 8,2	nicht zu bestimmen ⁶
Levomepromazin	8	6,3 (5-10; 2,4-216) 29,6	1 (13)
Diazepam	3	13 (13-14,3; 6,5-19,5) 13,3	3 (100)
Gesamtanzahl n	120		40 (33)

¹ Doppelnennungen möglich. Manche Patient*innen erhielten mehr als ein Sedativum mit kontinuierlichem Effekt (in „wahrscheinliche mindestens mäßiggradig sedierender“ Dosis).

² Interquartilsabstand

³ Standardabweichung

⁴ Kombinationen verschiedener Sedativa mit kontinuierlichem Effekt wurden nicht betrachtet.

⁵ Prozent aller Patient*innen, die das jeweilige Sedativum mit kontinuierlichem Effekt erhielten

⁶ Aufgrund interindividuell großer Variabilität des sedierenden Effektes von Haloperidol nicht bestimmbar

Sedativa mit kontinuierlichem Effekt wurden im Median über zwei Tage (Interquartilsabstand 1-3 Tage) gegeben. 105 Patient*innen erhielten Sedativa mit kontinuierlichem Effekt an ihrem Todestag. Besonders in den letzten drei Lebenstagen wurden vergleichsweise hohe Tagesmaximaldosen von Midazolam und Lorazepam mit kontinuierlichem Effekt verabreicht (siehe Abbildung 14 und Abbildung 15).

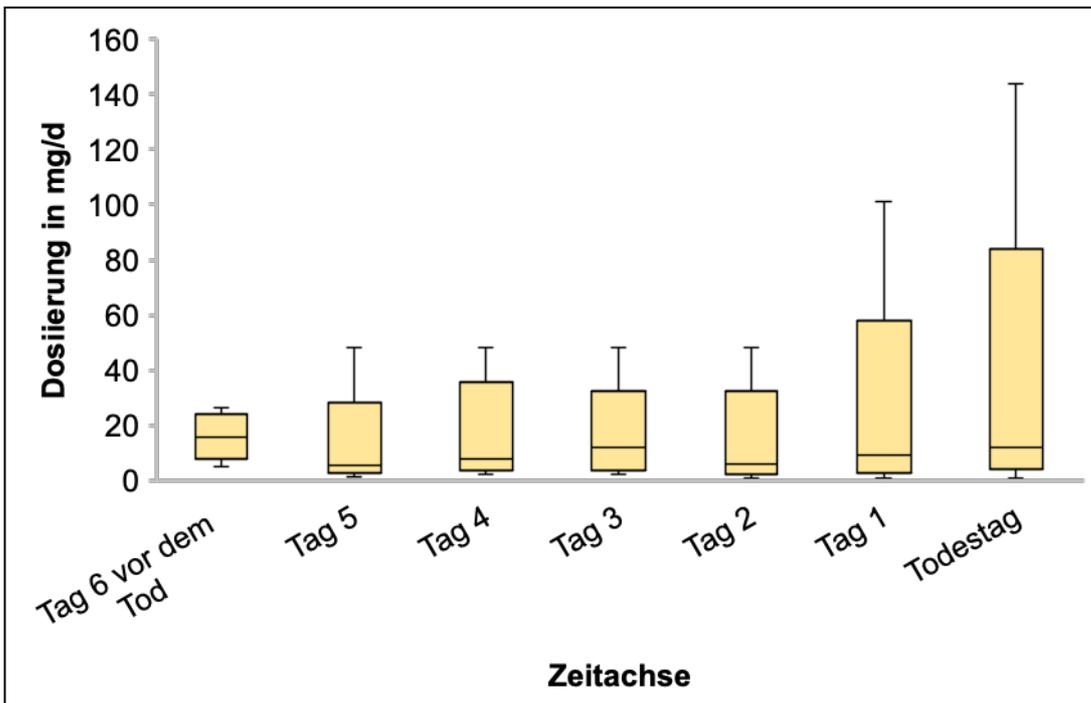


Abbildung 14: Tagesgesamtosis von Midazolam mit kontinuierlichem Effekt in den letzten sieben Lebenstagen

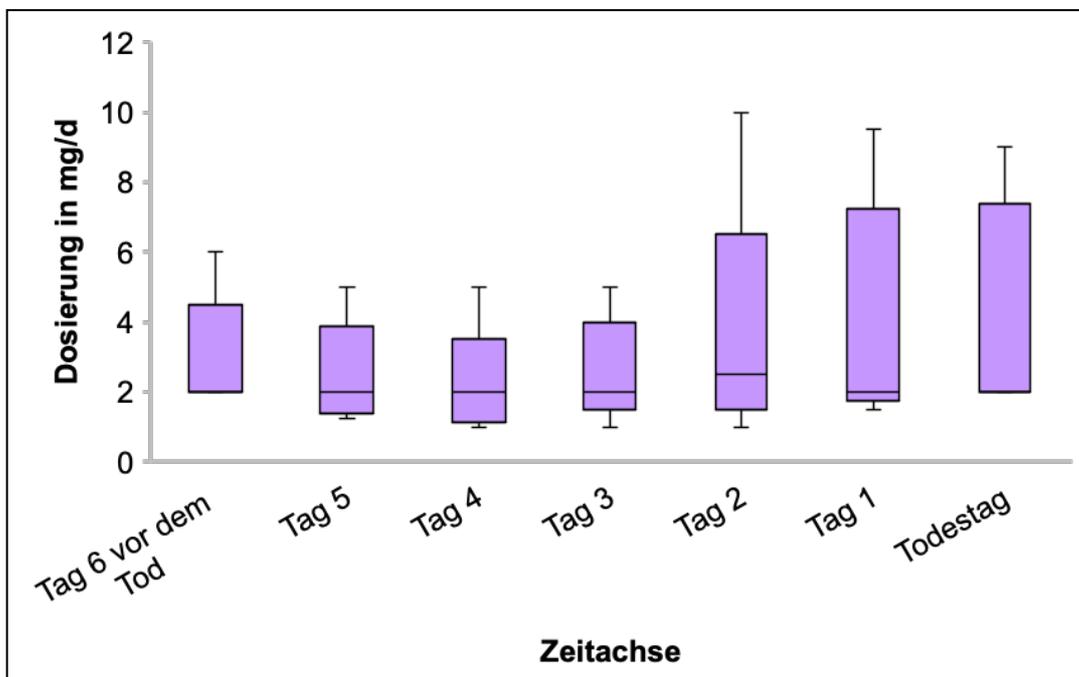


Abbildung 15: Tagesgesamtosis von Lorazepam mit kontinuierlichem Effekt in den letzten sieben Lebenstagen

4.5 Vergleich der soziodemographischen und klinischen Charakteristika zwischen Patient*innen, die Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielten, und Patient*innen, die keine Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielten

Patient*innen, die in ihrer letzten Lebenswoche mindestens einmal ein Sedativum mit kontinuierlichem Effekt erhielten, waren jünger, öfter weiblich, hatten einen längeren stationären Aufenthalt und litten öfter an soliden Tumoren. Sie wurden häufiger von einem Palliativdienst mitbetreut, vermehrt begleitend enteral oder parenteral ernährt und häufiger zusätzlich mit Opioiden behandelt, als Patient*innen, die keine Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielten (siehe Tabelle 10). Alle Unterschiede waren signifikant.

Keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patient*innengruppen mit und ohne Verwendung von Sedativa mit kontinuierlichem Effekt in den letzten sieben Lebenstagen gab es im Hinblick auf die betreuende Abteilung und die Dokumentation der Begriffe „palliativ“, „symptomorientiert“ und „Therapiezieländerung“ in den Patient*innenakten. Ebenso konnte kein Unterschied hinsichtlich der enteralen oder parenteralen Flüssigkeitstherapie festgestellt werden (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Vergleich der soziodemographischen und klinischen Charakteristika zwischen Patient*innen, die Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielten, und Patient*innen, die keine Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielten (n=231)

	Einsatz von Sedativa mit kontinuierlichem Effekt		
	Ja (n=120)	Nein (n=111)	p-Wert
Alter (in Jahren)			
Median (IQA ¹ ; Spannweite)	65 (58-75; 34-90)	73 (61-78; 22-93)	0,003
Mittelwert (SD ²)	65 (11)	69 (13)	
Geschlecht, n (%)			
Männlich	57 (48)	70 (63)	0,025
Weiblich	63 (53)	41 (37)	
Dauer des stationären Aufenthalts (in Tagen)			
Median (IQA; Spannweite)	14 (7-28; 2-110)	11 (5-19; 1-209)	0,036
Hauptdiagnose, n (%)			
Hämatologische Neoplasie	39 (33)	53 (48)	0,026
Solider Tumor	81 (68)	58 (52)	
Betreuende Klinik			
Universitär	98 (82)	80 (72)	0,115
Nicht-universitär	22 (18)	31 (28)	
Mitbetreuung durch den Palliativdienst, n (%)			
Ja	93 (78)	43 (39)	<0,001
Nein	27 (23)	68 (61)	
Dokumentation der Begriffe „palliativ“, „symptomorientiert“ und „Therapiezieländerung“, n (%)			
Ja	39 (33)	31 (28)	0,540
Nein	81 (68)	80 (72)	
Enterale oder parenterale Flüssigkeitsgabe³, n (%)			
Ja	104 (87)	94 (85)	0,809
Nein	16 (13)	17 (15)	
Enterale oder parenterale Ernährungstherapie³, n (%)			
Ja	41 (34)	22 (20)	0,022
Nein	79 (66)	89 (80)	
Gabe eines Opioids, n (%)			
Ja	118 (98)	91 (82)	<0,001
Nein	2 (2)	20 (18)	

¹ Interquartilsabstand

² Standardabweichung

³ in den letzten sieben Lebenstagen

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

In dieser retrospektiven Untersuchung wurde der Einsatz von Sedativa in den letzten sieben Lebenstagen bei Patient*innen mit malignen Erkrankungen auf Krankenhausstationen der Hämatologie/Onkologie untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass knapp drei Viertel der untersuchten Patient*innen in ihrer letzten Lebenswoche mindestens einmal ein Sedativum erhielten, etwas mehr als zwei Drittel von ihnen mit kontinuierlichem Effekt. Ein Drittel der Patient*innen, die mindestens einmal ein Sedativum mit kontinuierlichem Effekt bekamen, erhielt eine „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierende“ Dosis. Insgesamt wurden knapp über der Hälfte aller Patient*innen ein Sedativum mit kontinuierlichem Effekt verabreicht, und jeder*in Sechsten ein Sedativum mit kontinuierlichem Effekt in „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierender“ Dosis. Bei einem Fünftel der Patient*innen, die Sedativa mit kontinuierlichem Effekt in „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierender“ Dosis erhielten, wurden die Begriffe „Sedierung“ oder Synonyme in der Patient*innenakte dokumentiert. Je näher das Versterben der Patient*innen rückte, desto häufiger wurden Sedativa eingesetzt. Die Sedativa Midazolam und Lorazepam wurden bei weitem am häufigsten verwendet. Die Tagesgesamtdosis von Midazolam lag im Median bei 10 mg/d, die von Lorazepam bei 1 mg/d. Patient*innen, die Sedativa erhielten, waren im Vergleich zu Patient*innen, die keine Sedativa erhielten, signifikant jünger, hatten eine längere stationäre Aufenthaltsdauer und wurden häufiger von einem Palliativdienst mitbetreut. Sie wurden außerdem häufiger enteral oder parenteral ernährt und mit Opioiden behandelt. Patient*innen, die Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielten, waren signifikant jünger, öfter weiblich, hatten einen längeren stationären Aufenthalt und hatten häufiger einen soliden Tumor als Hauptdiagnose. Sie wurden öfter von einem Palliativdienst mitbetreut, vermehrt begleitend enteral oder parenteral ernährt und häufiger zusätzlich mit Opioiden behandelt als Patient*innen, die keine Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielten.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Nach Kenntnis der Autorin handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine der ersten Studien international und die erste Studie in Deutschland, die auf Grundlage von inzwischen veröffentlichten, objektiven und messbaren Kriterien den Einsatz von Sedativa und Sedierung im Fachbereich der Hämatologie/Onkologie beschreibt.

5.2.1 Anwendung von Sedativa in den letzten sieben Lebenstagen

Bezüglich der Häufigkeit der Anwendung von Sedativa lassen sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht unmittelbar vergleichen, weil sich die meisten bisherigen Studien zum Einsatz von Sedativa auf ein anderes Versorgungssetting, nämlich die spezialisierte Palliativversorgung, konzentrieren. Zusätzlich unterscheiden sich die vorhandenen Studien zum Einsatz von Sedativa und Sedierung in der Palliativversorgung im Studiendesign und in der Definition von Sedierung und Kriterien zu deren Identifikation. Der Großteil bisheriger Studien basiert auf Berichten der Behandelnden zu von diesen selbst als z.B. „kontinuierliche Sedierung bis zum Tod“ oder „palliative Sedierung“ bezeichneten Therapien (vgl. Rietjens et al., 2019, Robijn et al., 2016, Ziegler et al., 2018). Die sich daraus ergebende Problematik zeigt eine Übersichtsarbeit von Klosa et al. aus dem Jahr 2014. Ziel der Studie war es, den Umgang mit palliativer Sedierung in der deutschen spezialisierten Palliativversorgung zu untersuchen (vgl. Klosa et al., 2014). Die erfassten Häufigkeiten von Sedierung in der Palliativversorgung divergierten mit Werten von 0 % bis 80 % aller pro Jahr behandelten Patient*innen je nach Institution stark (vgl. Klosa et al., 2014). Bestimmt wurde die Häufigkeit der Sedierung in den einzelnen Institutionen in dieser Studie nicht mit Hilfe objektiver und messbarer Parameter, sondern durch Schätzungen, der für die Studie befragten Einrichtungsleiter*innen basierend auf ihrer jeweils eigenen Definition und ihrem eigenen Konzept von „palliativer Sedierung“ (Klosa et al., 2014) (vgl. Klosa et al., 2014). Unterschiedliche Definitionen und Konzepte von „palliativer Sedierung“ oder ähnlichen Begriffen werden – neben anderen Gründen wie Unterschieden in der Methodologie oder den untersuchten Patient*innengruppen – als eine Ursache für die große Spannweite an berichteten Häufigkeiten von Sedierung in der Palliativversorgung sowohl in dieser Studie von Klosa et al. als auch zwischen verschiedenen Studien angesehen (vgl. Klosa et al., 2014, Kremling und Schildmann, 2020, Raus und Sterckx, 2016).

Mit ausgewählten objektiven und messbaren Kriterien zur Erfassung verschiedener Arten des Einsatzes von Sedativa, jedoch im Bereich der spezialisierten Palliativversorgung, arbeitete die Vorgängerstudie der vorliegenden Doktorarbeit. Die der vorliegenden Doktorarbeit methodisch ähnliche Studie ergab, dass 95 % der Patient*innen, die auf einer Münchener Palliativstation zwischen 2014 und 2015 verstarben, in ihrer letzten Lebenswoche Sedativa erhielten und 82 % der Patient*innen,

die Sedativa erhielten, Sedativa mit kontinuierlichem Effekt bekamen (vgl. Schildmann et al., 2016). Verglichen mit diesen Beobachtungen von einer Münchener Palliativstation, ist die Prävalenz des Einsatzes von Sedativa mit 73 % auf den für die vorliegende Doktorarbeit untersuchten Stationen der Hämatologie/Onkologie etwas geringer, aber dennoch hoch.

Der häufige Einsatz von Sedativa in den letzten sieben Lebenstagen auf Stationen der Hämatologie/Onkologie könnte mit dem komplexen Krankheitsverlauf von Tumorpatient*innen in ihrer letzten Lebensphase zusammenhängen. In der Literatur wird etwa eine raschere Abnahme der körperlichen Fähigkeiten in den letzten drei Lebensmonaten bei Patient*innen mit malignen Diagnosen im Vergleich zu Patient*innen mit anderen terminalen Erkrankungen beschrieben (vgl. Chen et al., 2007, Murtagh et al., 2011, Teno et al., 2001). Dass Patient*innen mit Krebsdiagnosen im Vergleich zu Patient*innen ohne Krebsdiagnosen auf internistischen Stationen häufiger „sediert“ werden, ergibt auch eine Studie von Diez-Manglano et al. auf internistischen Krankenhausstationen in Spanien und Argentinien im Jahr 2018 (vgl. Diez-Manglano et al., 2020).

Hinsichtlich des meistgenutzten Medikamentes für Sedierungen ergab die vorliegende Doktorarbeit, dass vorwiegend Midazolam im untersuchten Zeitraum auf den Stationen der Hämatologie/Onkologie verwendet wurde. Auch in der Vorgängerstudie dieser Doktorarbeit von Schildmann et al. im Bereich der spezialisierten Palliativversorgung wurde überwiegend Midazolam verwendet (vgl. Schildmann et al., 2016). Lorazepam wurde auf der von Schildmann et al. untersuchten Münchener Palliativstation, wie auch auf den für die vorliegende Doktorarbeit untersuchten Stationen der Hämatologie/Onkologie, am zweithäufigsten genutzt (vgl. Schildmann et al., 2016).

Eine Studie von Hopprich et al. auf einer Mainzer Palliativstation sowie eine Analyse der deutschen Hospiz- und Palliativ-Erfassung (HOPE) der Jahre 2005 und 2006 von Jaspers et al. ergaben ebenfalls, dass für palliative Sedierung im Bereich der spezialisierten Palliativversorgung das Medikament Midazolam am häufigsten genutzt wurde (vgl. Hopprich et al., 2016, Jaspers et al., 2012). Da bislang in Deutschland Studien zum Einsatz von Sedativa und Sedierung außerhalb der spezialisierten Palliativversorgung und im Speziellen auf Krankenhausstationen der Hämatologie/Onkologie fehlen, kann kein Vergleich der Daten dieser Doktorarbeit im nationalen Kontext erfolgen. Kim et al. zeigten in einer retrospektiven Studie, dass Lorazepam und Midazolam die am häufigsten eingesetzten Sedativa bei onkologischen

Patient*innen in Südkorea waren (vgl. Kim et al., 2019). Midazolam hat, im Gegensatz zu anderen Sedativa, den Vorteil einer guten Steuerbarkeit aufgrund einer kurzen Halbwertszeit, eines schnellen initialen Effektes und eines breiten Dosisbereiches und kann auf verschiedenen Applikationswegen verabreicht werden (vgl. Franken et al., 2018, Garetto et al., 2018, Zaporowska-Stachowiak et al., 2019). Wegen seiner guten Wasserlöslichkeit kann Midazolam gut mit anderen Medikamenten kombiniert werden (vgl. Morita et al., 2005). In den meisten Leitlinien für Sedierung wird Midazolam als Mittel der Wahl genannt (vgl. Schildmann et al., 2015).

In Bezug auf die Applikationsweise des am häufigsten verwendeten Sedativums Midazolam ermittelte die vorliegende Doktorarbeit, dass es auf den untersuchten Krankenhausstationen der Hämatologie/Onkologie fast ausschließlich intravenös appliziert wurde. Da Vergleichsdaten von Einrichtungen außerhalb der spezialisierten Palliativversorgung fehlen, werden im Folgenden Studien aus der spezialisierten Palliativversorgung vergleichend herangezogen. Auf einer niederländischen Palliativstation wurde Midazolam fast ausschließlich subkutan appliziert (vgl. Masman et al., 2015). Die subkutane Gabe von Midazolam ist im Gegensatz zu der intravenösen Gabe in Deutschland nicht zugelassen, wird jedoch im Leitfaden Palliativmedizin als Off-Label-Use empfohlen (vgl. Bausewein et al., 2015). Grundsätzlich werden im Fachbereich der Palliativmedizin viele Medikamente off-label verwendet, wenn eine starke Evidenz für ihren Nutzen besteht (vgl. Hagemann et al., 2019, Kwon et al., 2017). Eine Studie im Jahr 2006 zeigte, dass Medikamente in der Palliativmedizin häufiger subkutan gegeben werden als in der Hämatologie/Onkologie. Midazolam im Speziellen wurde zu 69 % auf den befragten Palliativstationen und nur zu 29 % auf den befragten onkologischen Stationen subkutan appliziert (vgl. Braun, 2011). Als Erklärung wird diskutiert, dass ein vermehrtes Spezialwissen über Subkutangaben auf Palliativstationen vorhanden sei und dass diese für die Vorbereitung und Durchführung einer anschließenden ambulanten Betreuung essentiell sind (vgl. Braun, 2011).

Die vorliegende Doktorarbeit zeigte starke Schwankungen in der Dosis von Midazolam. Dies deckt sich mit Daten zur Indikation und Nutzung von Benzodiazepinen auf einer Palliativstation in Aachen (vgl. Stiel et al., 2008). Auffällig ist aber, dass insgesamt höhere Dosen Midazolam verabreicht wurden. Dort lag der Median der Tagesgesamtdosis von Midazolam bei 72 mg, während in der vorliegenden Studie der

Median bei 10 mg lag. Für Lorazepam entsprachen die in der vorliegenden Studie erfassten Dosen weitgehend den Ergebnissen der Aachener Palliativstation (vgl. Stiel et al., 2008). Die Vorgängerstudie dieser Doktorarbeit auf einer Münchener Palliativstation ermittelte mit einer Tagesgesamtdosis von im Median 11 mg Midazolam in den letzten sieben Lebenstagen eine vergleichbar niedrige Tagesgesamtdosis für Midazolam wie die auf den für die vorliegende Doktorarbeit untersuchten Stationen der Hämatologie/Onkologie (vgl. Schildmann et al., 2016). Diese Dosis bewirkt in den meisten Fällen wahrscheinlich nur eine leichte Sedierung (vgl. Schildmann et al., 2016). Hinweise darauf, dass Sedativa in der spezialisierten Palliativversorgung möglicherweise höher dosiert werden, gibt eine kanadische Studie zur Anwendung von kontinuierlicher palliativer Sedierung in Einrichtungen der spezialisierten Palliativversorgung wie auch auf allgemeinen Krankenhausstationen. Die Infusionsgeschwindigkeit von Midazolam war bei jeweils gleicher Konzentration der Infusionslösung in der spezialisierten Palliativversorgung zum Zeitpunkt des Todes höher als auf den allgemeinen Krankenhausstationen (vgl. Abdul-Razzak et al., 2019). Die Autor*innen diskutieren, ob dies durch eine möglicherweise größere Symptomlast von Patient*innen in der spezialisierten Palliativversorgung begründet sein kann (vgl. Abdul-Razzak et al., 2019). Abschließend lässt sich ebenfalls vermuten, dass die Höhe der Midazolam Tagesgesamtdosen auch abhängig von der Anzahl und Menge anderer, begleitend verabreichter Sedativa ist.

Die häufigsten Indikationen für den Einsatz von Sedativa waren in der vorliegenden Doktorarbeit Unruhe, Angst und Schmerz. Dies unterschied sich auch nicht in Bezug auf die zwei meistgenutzten Sedativa Midazolam und Lorazepam einzeln. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Vorgängerstudie auf einer Münchener Palliativstation (vgl. Schildmann et al., 2016). Internationale Studien nennen Unruhe, Schmerz, Delir und Dyspnoe als die häufigsten Indikationen für den Einsatz von Sedativa und Sedierung (vgl. Parra Palacio et al., 2018, Prado et al., 2018, Schur et al., 2016, Won et al., 2019). Allerdings stellt die in der vorliegenden Doktorarbeit häufig beim Einsatz von Sedativa angegebene Indikation „Schmerz“ ohne den Zusatz, dass dieser therapierefraktär ist, laut Leitlinien keine Indikation für den Einsatz von Sedativa dar (vgl. Cherny und Radbruch, 2009, Schildmann et al., 2022). Bei 73 % der Patient*innen in dieser Studie erfolgte der Einsatz eines Sedativums mit kontinuierlichem Effekt mindestens einmal, ohne dass an diesem Tag oder den vorhergehenden Tagen eine Indikation in der

Patient*innenakte verschriftlicht wurde. Für die Therapien, die einen sedierenden Effekt hatten, stellt dies eine Abweichung von der Leitlinienempfehlung dar, da für Sedierung eine ausführliche Dokumentation der Indikation in einem stets verfügbaren Dokument wie beispielsweise der Patient*innenakte vorzunehmen ist (vgl. Cherny und Radbruch, 2009). Auch für nicht sedierende Dosen von Medikamenten sollte gemäß best practice Standards jeweils die Indikation dokumentiert werden.

Nur bei jedem*jeder sechsten Patient*in, der*die mit einer malignen Erkrankung im Untersuchungszeitraum auf Krankenhausstationen der Hämatologie/Onkologie verstarb und mindestens einmal ein Sedativum mit kontinuierlichem Effekt erhielt, wurden die Begriffe „Sedierung“ oder „sedierend“ in der Patient*innenakte dokumentiert. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen der Vorgängerstudie dieser Doktorarbeit auf einer Münchener Palliativstation zur Dokumentation, wo ebenfalls lediglich bei 15 % der Patient*innen, die Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielten, die Begriffe „Sedierung“ oder „palliative Sedierung“ dokumentiert waren (vgl. Schildmann et al., 2016). Wie oben bereits diskutiert, bewirkt die in der vorliegenden Doktorarbeit wie auch in der Vorgängerstudie auf der Palliativstation vorgefundene mediane Tagesgesamtdosis von Midazolam in den meisten Fällen wahrscheinlich vor allem eine Anxiolyse und allenfalls eine leichte Sedierung (vgl. Schildmann et al., 2016). Allerdings fand sich in der vorliegenden Studie auch in der Subgruppe der 40 Patient*innen, die mindestens einmal ein Sedativum mit kontinuierlichem Effekt in „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierender“ Dosis erhielten, lediglich bei acht Patient*innen (20 %) eine Dokumentation der Begriffe „Sedierung“ oder „sedierend“ in der Patient*innenakte. Eine Therapie, die wahrscheinlich zu mindestens mäßiggradiger Sedierung führte, wurde also nur bei einem Fünftel der betreffenden Patient*innen als „Sedierung“ dokumentiert. Neben Fällen, bei denen Patient*innen aufgrund individueller Besonderheiten mit der als „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierend“ definierten Dosis noch nicht sediert waren, die Therapie also richtigerweise nicht als „Sedierung“ bezeichnet wurde, kommt als Grund für dieses Ergebnis zum einen ein generelles Problem genauer Dokumentation in Frage. Als weiteren Grund für die seltene Dokumentation der Bezeichnung „Sedierung“ bei der genannten Subgruppe von Patient*innen muss aber auch diskutiert werden, dass Behandler*innen ihre Behandlung – auch wenn sie „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierend“ ist – nicht immer als Sedierung wahrnehmen. Dies wäre für die Behandlungsqualität relevant, da sie sich in einem

solchen Fall nicht an den relevanten Leitlinien zu „Sedierung in der Palliativversorgung“ orientieren würden (vgl. Schildmann et al., 2022).

5.2.2 Vergleich der soziodemographischen und klinischen Charakteristika von Patient*innen, die Sedativa (mit kontinuierlichen Effekt) erhielten, und Patient*innen, die keine Sedativa (mit kontinuierlichen Effekt) erhielten

In der vorliegenden Doktorarbeit waren Patient*innen, die Sedativa erhielten, signifikant jünger als Patient*innen, die keine Sedativa erhielten. Dieses Ergebnis gilt auch für den Einsatz von Sedativa mit kontinuierlichem Effekt. Viele nationale und internationale Studien zur Verwendung von Sedativa und Sedierung kommen ebenfalls zu diesem Ergebnis (vgl. Anquinet et al., 2012, Jaspers et al., 2012, Miccinesi et al., 2006, Prado et al., 2018, Rietjens et al., 2008, Schur et al., 2016, Ziegler et al., 2018). Mercadante et al. zeigen in ihrer Arbeit zu Unterschieden in der Behandlung in der letzten Lebenswoche von Krebspatient*innen verschiedener Altersklassen im Bereich der spezialisierten Palliativversorgung, dass jüngere Patient*innen häufiger einer palliativen Sedierung bedurften und ebenso häufiger unter Depressionen und Dyspnoe litten (vgl. Mercadante et al., 2016). Mercadante et al. diskutieren, dass die psychische Belastung am Lebensende bei jüngeren Patient*innen größer sei und sich vermehrt in Depressionen und Dyspnoe äußere, denen dann mit einer Sedierung begegnet werde (vgl. Mercadante et al., 2016). Dies kann auch als Erklärungsansatz für den in dieser Arbeit gezeigten häufigeren Einsatz von Sedativa und Sedierung mit sowie ohne kontinuierlichen Effekt bei jüngeren Patient*innen außerhalb der spezialisierten Palliativversorgung herangezogen werden.

Konträr zu der verbreiteten Sorge, eine Sedierung könne die Überlebenszeit verkürzen, beobachtete die vorliegende Doktorarbeit, dass zumindest Patient*innen, die Sedativa mit kontinuierlichem Effekt bekamen, nach Aufnahme auf die untersuchten Krankenhausstationen der Hämatologie/Onkologie länger lebten, als Patient*innen, die diese Therapie nicht erhielten (vgl. Alt-Epping et al., 2015). Auch Sykes und Thorns machten im Londoner St. Christopher´s Hospice eine solche Beobachtung bei Patient*innen, die eine Sedierung erhielten (vgl. Sykes und Thorns, 2003). Dies zeigten auch Prado et al. auf einer brasilianischen onkologischen Krankenhausstation für

Patient*innen mit palliativer Sedierung (vgl. Prado et al., 2018). In den genannten Studien und in dieser Doktorarbeit wurde die Überlebenszeit durch die stationäre Aufenthaltsdauer gemessen. Als mögliche Erklärung für das längere Überleben diskutieren Prado et al., dass Patient*innen mit einer komplexeren Symptomlast früher einer stationären Behandlung bedürfen und im Verlauf aufgrund dieser großen Symptomlast eher sediert werden (vgl. Prado et al., 2018). Sykes und Thorns geben eine ähnliche Erklärung. So würden beispielsweise Patient*innen mit Symptomen eines Delirs schneller stationär aufgenommen und sediert werden. Obwohl ein Delir mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet ist, seien diese Patient*innen in besserem Allgemeinzustand, weswegen sie länger lebten, als Patient*innen, die wegen einer geringeren Symptomlast erst in einer viel späteren Krankheitsphase stationär aufgenommen würden (vgl. Sykes und Thorns, 2003). Diese Erklärungsansätze können auch für das in dieser Arbeit gezeigte längere Überleben nach Aufnahme auf die untersuchten Krankenhausstationen der Hämatologie/Onkologie von Patient*innen, die Sedativa mit kontinuierlichem Effekt bekamen im Vergleich zu Patient*innen, die diese Therapie nicht erhielten, herangezogen werden.

Einen signifikanten Zusammenhang zeigte die vorliegende Doktorarbeit hinsichtlich des Einsatzes von Sedativa und der Mitbetreuung durch den Palliativdienst. Patient*innen, die Sedativa erhielten – alle mit einer solchen Therapie sowie die Subgruppe, die Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielt – wurden signifikant häufiger von einem Palliativdienst mitbetreut, als Patient*innen ohne eine solche Therapie. Dies korrespondiert mit der Empfehlung aus den Leitlinien zu Sedierung in der Palliativversorgung, einen Palliativdienst zu Sedierungen am Lebensende hinzuzuziehen (vgl. Cherny, 2014). Auch in der erweiterten S3 Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung“ des Leitlinienprogramms Onkologie wird empfohlen, Sedierung am Lebensende nur durch Ärzt*innen mit palliativmedizinischer Erfahrung durchführen zu lassen (vgl. Deutsche Krebsgesellschaft, 2020). In der vorliegenden Studie zum Einsatz von Sedativa auf Krankenhausstationen der Hämatologie/Onkologie wurden zwei Drittel der Patient*innen, die mindestens einmal ein Sedativum bekamen, palliativmedizinisch mitbetreut. Nicht erhoben wurde, wie viele der im Untersuchungszeitraum tätigen Onkolog*innen eine Zusatzweiterbildung für Palliativmedizin besaßen. Möglicherweise waren daher bei einem noch höheren Anteil der Patient*innen, bei denen Sedativa

verwendet wurden, Ärzt*innen mit palliativmedizinischer Kompetenz in die Betreuung involviert.

Die vorliegende Doktorarbeit stellte fest, dass Patient*innen, die Sedativa bekamen – alle mit einer solchen Therapie sowie die Subgruppe, die Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielt – vergleichsweise häufiger zusätzlich mit Opioiden behandelt wurden, als Patient*innen, die keine Sedativa bekamen. Opioide werden von den aktuellen Leitlinien als ungeeignet zum Zweck einer Sedierung in der Palliativversorgung angesehen (vgl. Cherny und Radbruch, 2009). Einzig, wenn bereits vor der Sedierung eine Opioid-Therapie zur Linderung von Schmerzen und/oder Dyspnoe eingeleitet wurde, kann die Opioid-Therapie fortgeführt werden. Bei Zeichen von Überdosierungen und Nebenwirkungen wird jedoch teilweise empfohlen, eine bereits begonnene Opioid-Therapie bei guter Symptomkontrolle unter Sedierung zu reduzieren oder abzusetzen (vgl. Weixler et al., 2017). Die vorliegende Doktorarbeit ergab, dass nahezu alle Patient*innen, die mindestens einmal mit einem Sedativum mit kontinuierlichem Effekt behandelt wurden, zusätzlich ein Opioid bekamen. Auf einer Mainzer Palliativstation erhielten 91 % der Patient*innen unter palliativer Sedierung zusätzlich ein Opioid, wobei die Autor*innen darauf hinweisen, dass die Opioid-Therapie in allen Fällen bereits vor Einleitung der palliativen Sedierung bestand (vgl. Hopprich et al., 2016). Eine in den Niederlanden durchgeführte Fragebogenstudie zu palliativer Sedierung mit Ärzt*innen in- und außerhalb der spezialisierten Palliativversorgung ergab, dass bei 22 % der durchgeführten palliativen Sedierungen ausschließlich Opioide zum Einsatz kamen. Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit geben keinen Hinweis darauf, dass in der untersuchten Stichprobe Opioide zum Zweck einer Sedierung gegeben wurden. Es erfolgte aber keine genauere Analyse von Startpunkt und Indikationen der Opioide.

5.3 Diskussion der Methoden

Eine Stärke der vorliegenden Doktorarbeit ist die Verwendung mittlerweile publizierter objektiver und messbarer Kriterien zur Erfassung des Einsatzes von Sedativa, welche auf Basis der verfügbaren Literatur sowie Expert*innenkonsens zwischen Ärzt*innen und Apotheker*innen des LMU Klinikums München formuliert wurden (vgl. Schildmann et al., 2019, Schildmann et al., 2022, Schildmann et al., 2016). So konnten die in der Literatur zum Zweck der Sedierung in der Palliativversorgung empfohlenen Medikamente

unabhängig von ihrer Bezeichnung in den Patient*innenakten untersucht werden (vgl. Cherny und Radbruch, 2009, Schildmann et al., 2019, Schildmann et al., 2021, Schildmann et al., 2016). Bei den wenigen methodisch ähnlichen Kohorten-Studien mit retrospektiver Aktenanalyse zum Einsatz von Sedativa und Sedierung fehlt es an Klarheit hinsichtlich der gewählten Definition von Sedierung, den Kriterien für die Auswahl der untersuchten Medikamente mit sedierendem Effekt und/oder der Begründung, ab welcher Dosis diese als sedierend galten (vgl. Diez-Manglano et al., 2020). Der Großteil bisheriger Studien basiert auf Berichten der Behandelnden zu von diesen selbst als z.B. „kontinuierliche Sedierung bis zum Tod“ oder „palliative Sedierung“ bezeichneten Therapien (vgl. Rietjens et al., 2019, Robijn et al., 2016, Ziegler et al., 2018). Die vorliegende Doktorarbeit erfasste den Einsatz von Sedativa aus den digitalen und handschriftlichen Patient*innenakten mittels einer detaillierten Datenextraktionsmaske, die in der Vorgängerstudie auf Grundlage der Literatur entwickelt worden war und für diese Studie weiterentwickelt wurde (vgl. Schildmann et al., 2016). Um fehlerbehaftete Datenextraktionen beispielsweise aufgrund von unleserlichen, nicht digitalisierten, handgeschriebenen Krankenakten vorzubeugen, wurden zur Qualitätssicherung die Daten aus zufällig selektierten 20 % der untersuchten Patient*innenakten von zwei Wissenschaftler*innen gemeinsam extrahiert. Ein solches Vorgehen wird in den relevanten Leitlinien für die Aktenanalyse empfohlen (vgl. Jansen et al., 2005).

Eine weitere Stärke dieser Studie ergibt sich aus dem gewählten retrospektiven Studiendesign. So konnte der Hawthorne-Effekt, eine Verhaltensänderung der beobachteten Studienteilnehmer*innen durch Kenntnis einer Beobachtung im Rahmen der laufenden Studie, ausgeschlossen und ein realistisches Bild der Handlungspraxis des Einsatzes von Sedativa und Sedierung im Untersuchungszeitraum beschrieben werden.

Als Limitation des gewählten Studiendesigns ist zu bedenken, dass nur die schriftlich in den Patient*innenakten festgehaltenen Daten extrahiert werden konnten und bei fehlenden Daten keine zusätzlichen Informationen zu erheben waren. Um diese Limitation zu minimieren, wurde auf Grundlage einer ähnlichen Handhabung in einer vorangegangenen Studie und Rücksprache über die entsprechenden Fälle mit Ärzt*innen und Apotheker*innen des LMU Klinikums München ein Leitfaden zum Umgang mit fehlenden Daten erstellt (vgl. Schildmann et al., 2016). Weil in dieser

Doktorarbeit nur die in der Literatur zur Sedierung empfohlenen Medikamente analysiert wurden, kann sie keine Aussage über die Verwendung von anderen Medikamenten mit dem erklärten Ziel einer Sedierung treffen. In dieser Hinsicht könnte die vorliegende Studie die Anzahl an Patient*innen mit Einsatz von Sedativa mit kontinuierlichem Effekt in „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierender“ Dosis unterschätzen.

Aufgrund der kleinen Zahl der teilnehmenden Krankenhäuser und ihrer Lokalisation in derselben Region, können die Ergebnisse der vorliegenden Doktorarbeit nicht generalisiert werden.

5.4 Ausblick

Die vorliegende Arbeit zum Einsatz von Sedativa und Sedierung auf Stationen der Hämatologie/Onkologie zeigt erstmalig für Deutschland, dass Sedativa auch auf Krankenhausstationen außerhalb der spezialisierten Palliativversorgung am Lebensende häufig verwendet werden. Weitere Untersuchungen sollten den Einsatz von Sedativa und Sedierung auch auf Krankenhausstationen anderer Fachdisziplinen als der Hämatologie/Onkologie erfassen.

Auch in der Gruppe der Patient*innen, die Sedativa mit kontinuierlichem Effekt in einer „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierenden“ Dosis erhielten, wurde nur bei einer Minderheit „Sedierung“ in der Patient*innenakte vermerkt. Dies deutet – neben generellen Defiziten bei der Dokumentation – auf Unsicherheit bezüglich der Frage hin, wann der Einsatz von Sedativa eine Sedierung darstellt. Wenn Ärzt*innen ihre Behandlung nicht als Sedierung auffassen, orientieren sie sich womöglich auch nicht an den entsprechenden Leitlinien. Zudem können empirische Studien, die auf Berichten von Behandelnden zu von ihnen selbst als solcher bezeichneten „Sedierung“ beruhen, die Handlungspraxis von Sedierung nicht einheitlich erfassen und entsprechend vergleichbare Ergebnisse erzielen. Perspektivisch sind deswegen einheitliche, objektive und messbare Kriterien wichtig, um – trotz aller interindividuellen Variabilität – bei der Einordnung zu unterstützen, wann der Einsatz von Sedativa eine Sedierung darstellt. Dies könnte auch helfen, das in der vorliegenden Doktorarbeit ermittelte Defizit der Dokumentation des Begriffes „Sedierung“ bei Therapien in wahrscheinlich „mindestens mäßiggradig sedierender“ Dosis zu verbessern. Zusätzlich kann die Erstellung von Standard Operating Procedures (SOP), also standardisierten Vorgehensweisen für einzelne Kliniken, für den Einsatz von Sedativa und Sedierung am Lebensende dazu

beitragen, die Indikationsstellung sowie die Dokumentation und Überwachung des Einsatzes von Sedativa, insbesondere in sedierenden Dosen, gemäß best-practice-Standards zu gewährleisten.

6. Literaturverzeichnis

- ABDUL-RAZZAK, A., LEMIEUX, L., SNYMAN, M., PEREZ, G. & SINNARAJAH, A. 2019. Description of Continuous Palliative Sedation Practices in a Large Health Region and Comparison with Clinical Practice Guidelines. *Palliative Medicine*, 22(9), 1052-1064.
- ALT-EPPING, B., NAUCK, F. & JASPERS, B. 2015. Was ist das Problematische an der Palliativen Sedierung? – eine Übersicht. *Ethik in der Medizin*, 27, 219-231.
- 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, 342-354.
- ANNESER, J. 2018. Palliative Sedation: Comments on a controversial topic. *Therapeutische Umschau*, 75, 86-90.
- ANQUINET, L., RAUS, K., STERCKX, S., SMETS, T., DELIENS, L. & RIETJENS, J. A. 2013. Similarities and differences between continuous sedation until death and euthanasia—professional caregivers' attitudes and experiences: A focus group study. *Palliative Medicine*, 27, 553-561.
- ANQUINET, L., RIETJENS, J. A., SEALE, C., SEYMOUR, J., DELIENS, L. & VAN DER HEIDE, A. 2012. The practice of continuous deep sedation until death in Flanders (Belgium), the Netherlands, and the UK: a comparative study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 44, 33-43.
- BAUSEWEIN, C., ROLLER, S. & VOLTZ, R. 2015. *Leitfaden Palliative Care: Palliativmedizin und Hospizbetreuung*, Urban & Fischer in Elsevier.
- BECKER, G., MOMM, F. & BAUMGARTNER, J. 2003. Palliativmedizin: Bedarf und Umsetzung. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 128, 2209-2212.
- BELLER, E. M., VAN DRIEL, M. L., MCGREGOR, L., TRUONG, S. & MITCHELL, G. 2015. Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010206.pub2> (Zugriff 01.11.2022).
- BENDER, R. & LANGE, S. 2001. Adjusting for multiple testing--when and how? *Journal of Clinical Epidemiology*, 54, 343-349.
- BRAUN, M.-S. 2011. Praxis der subkutanen Gabe von Medikamenten und Flüssigkeit bei Palliativstationen, Hospizen und onkologischen Abteilungen – eine Umfrage in Deutschland. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München http://edoc.ub.uni-muenchen.de/13838/1/Braun_Mark-Steven.pdf (Zugriff am 01.11.2022).
- BUNDESÄRZTEKAMMER, Ä. 2022. Ärzttestatistik zum 31. Dezember 2021. <https://www.bundesaerztekammer.de/baek/ueber-uns/aerzttestatistik/aerzttestatistik-2021> (Zugriff am 01.11.2022).
- CHAULIAC, G. D. 1976. *Chirurgia magna Guidonis de Gauliaco*, Darmstadt, Wissenschaftliche Buchgesellschaft.
- CHEN, J. H., CHAN, D. C., KIELY, D. K., MORRIS, J. N. & MITCHELL, S. L. 2007. Terminal trajectories of functional decline in the long-term care setting. *Journal of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 62, 531-536.
- CHERNY, N. 2014. ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. *Annals of oncology*, 25, iii143-iii152.

- CHERNY, N. I. & RADBRUCH, L. 2009. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliative Medicine*, 23, 581-593.
- DE GRAEFF, A. & DEAN, M. 2007. Palliative sedation therapy in the last weeks of life: a literature review and recommendations for standards. *Journal of Palliative Medicine*, 10, 67-85.
- DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT, D. K., AWMF 2020. Leitlinienprogramm Onkologie: Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2. AWMF-Registernummer: 128/001OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/> (Zugriff am 01.11.2022).
- DEUTSCHERHOSPITZ-UNDPALLIATIVVERBAND 2017. Wissen und Einstellungen der Menschen in Deutschland zum Sterben. https://www.dhpv.de/files/public/aktuelles/Forschung/Forschung_2017_Ergebnisse_DHPVBevoelkerungsbefragung.pdf (Zugriff 01.11.2022).
- DIEZ-MANGLANO, J., DE ISASMENDI PEREZ, S. I., FENOLL, R. G., SANCHEZ, L. A., FORMIGA, F., GALVAN, V. G., DUENAS, C., VILLANUEVA, B. R., DIAZ, C. E. & VALES, E. C. 2020. Palliative sedation in patients hospitalized in internal medicine departments. *Journal of Pain and Symptom Management*, 59(2), 302-309.
- DUFFY, A. 2005. A Moral Force: The Story of Dr. Balfour Mount. *The Ottawa Citizen*, 8.
- ELSAYEM, A., CURRY III, E., BOOHENE, J., MUNSELL, M. F., CALDERON, B., HUNG, F. & BRUERA, E. 2009. Use of palliative sedation for intractable symptoms in the palliative care unit of a comprehensive cancer center. *Supportive Care in Cancer*, 17, 53-59.
- FAINSINGER, R. L., WALLER, A., BERCOVICI, M., BENGTSON, K., LANDMAN, W., HOSKING, M., NUNEZ-OLARTE, J. M. & DEMOISSAC, D. 2000. A multicentre international study of sedation for uncontrolled symptoms in terminally ill patients. *Palliative Medicine*, 14, 257-65.
- FRANKEN, L. G., DE WINTER, B. C. M., MASMAN, A. D., VAN DIJK, M., BAAR, F. P. M., TIBBOEL, D., KOCH, B. C. P., VAN GELDER, T. & MATHOT, R. A. A. 2018. Population pharmacodynamic modelling of midazolam induced sedation in terminally ill adult patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84, 320-330.
- GARETTO, F., CANCELLI, F., ROSSI, R. & MALTONI, M. 2018. Palliative Sedation for the Terminally Ill Patient. *CNS Drugs*, 32, 951-961.
- HAGEMANN, V., BAUSEWEIN, C. & REMI, C. 2019. Drug use beyond the licence in palliative care: A systematic review and narrative synthesis. *Palliative Medicine*, 33, 650-662.
- HAPPE, K. & BREUER, C. 2015. Palliativversorgung in Deutschland- Perspektiven für Praxis und Forschung. Halle (Saale): Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina und Union der deutschen Akademien der Wissenschaften.
- 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). *European Journal of Internal Medicine*, 25, 187-92.
- HOPPRICH, A., GÜNTHER, L., LAUFENBERG-FELDMANN, R., REINHOLZ, U. & WEBER, M. 2016. Palliative sedation at a university palliative care unit-a descriptive analysis. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 141, e60-6.

- JANSEN, A. C., VAN AALST-COHEN, E. S., HUTTEN, B. A., BULLER, H. R., KASTELEIN, J. J. & PRINS, M. H. 2005. Guidelines were developed for data collection from medical records for use in retrospective analyses. *Journal of Clinical Epidemiology*, 58, 269-274.
- 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. *Palliative Medicine*, 15, 672-680.
- KIM, Y. S., SONG, H. N., AHN, J. S., KOH, S. J., JI, J. H., HWANG, I. G., YUN, J., KWON, J. H. & KANG, J. H. 2019. Sedation for terminally ill cancer patients: A multicenter retrospective cohort study in South Korea. *Medicine (Baltimore)*, 98, e14278.
- KLASCHIK, E., NAUCK, F., RADBRUCH, L. & SABATOWSKI, R. 2000. Palliativmedizin – Definitionen und Grundzüge. *Der Internist*, 41, 606-611.
- 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, 2621-2628.
- KRASKA, M. & MÜLLER-BUSCH, H. C. 2017. *Von "Cura palliativa" bis "Palliative Care"*, Würzburg, Verlag Königshausen & Neumann GmbH.
- KREMLING, A. & SCHILDMANN, J. 2020. What do you mean by "palliative sedation"? : Pre-explicative analyses as preliminary steps towards better definitions. *BMC Palliative Care*, 19, 147.
- KROOUPA, A. M., VIVAT, B., MCKEEVER, S., MARCUS, E., SAWYER, J. & STONE, P. 2020. Identification and evaluation of observational measures for the assessment and/or monitoring of level of consciousness in adult palliative care patients: A systematic review for I-CAN-CARE. *Palliative Medicine*, 34(1), 83-113.
- KÜBLER-ROSS, E. 1969. *On death and dying*, New York, The Macmillan Company.
- KWON, J. H., KIM, M. J., BRUERA, S., PARK, M., BRUERA, E. & HUI, D. 2017. Off-Label Medication Use in the Inpatient Palliative Care Unit. *Journal of Pain and Symptom Management*, 54, 46-54.
- MALTONI, M., SCARPI, E., ROSATI, M., DERNI, S., FABBRIO, 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, 1378-1383.
- MASMAN, A. D., VAN DIJK, M., TIBBOEL, D., BAAR, F. P. & MATHÔT, R. A. 2015. Medication use during end-of-life care in a palliative care centre. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 37, 767-775.
- MERCADANTE, S., AIELLI, F., MASEDU, F., VALENTI, M., VERNA, L. & PORZIO, G. 2016. Age differences in the last week of life in advanced cancer patients followed at home. *Supportive Care in Cancer*, 24, 1889-1895.
- MICCINESI, G., RIETJENS, J. A., DELIENS, L., PACI, E., BOSSHARD, G., NILSTUN, T., NORUP, M., VAN DER WAL, G. & CONSORTIUM, E. 2006. Continuous deep sedation: physicians' experiences in six European countries. *Journal of Pain and Symptom Management*, 31, 122-129.
- MONDEVILLE, H. V. 1892. *Die Chirurgie des Heinrich von Mondeville (Hermondaville) : nach Berliner, Erfurter und Pariser Codices* Berlin, August Hirschwald.

- MORITA, T., BITO, S., KURIHARA, Y. & UCHITOMI, Y. 2005. Development of a clinical guideline for palliative sedation therapy using the Delphi method. *Palliative Medicine*, 8, 716-29.
- MULLER-BUSCH, H. C., ANDRES, I. & JEHSER, T. 2003. Sedation in palliative care—a critical analysis of 7 years experience. *BMC Palliative Care*, 2, 2.
- MURTAGH, F. E., SHEERIN, N. S., ADDINGTON-HALL, J. & HIGGINSON, I. J. 2011. Trajectories of illness in stage 5 chronic kidney disease: a longitudinal study of patient symptoms and concerns in the last year of life. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, 6, 1580-1590.
- NOGUCHI, A., INOUE, T. & YOKOTA, I. 2019. Promoting a nursing team's ability to notice intent to communicate in lightly sedated mechanically ventilated patients in an intensive care unit: An action research study. *Intensive and Critical Care Nursing*, 51, 64-72.
- 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? *Journal of Pain and Symptom Management*, 46, 691-706.
- PARRA PALACIO, S., GIRALDO HOYOS, C. E., ARIAS RODRIGUEZ, C., MEJIA ARRIETA, D., VARGAS GOMEZ, J. J. & KRİKORIAN, A. 2018. Palliative sedation in advanced cancer patients hospitalized in a specialized palliative care unit. *Supportive Care in Cancer*, 26, 3173-3180.
- PASTRANA, T., JUNGER, S., OSTGATHE, C., ELSNER, F. & RADBRUCH, L. 2008. A matter of definition—key elements identified in a discourse analysis of definitions of palliative care. *Palliative Medicine*, 22, 222-232.
- PRADO, B. L., GOMES, D. B. D., USON JUNIOR, P. L. S., TARANTO, P., FRANCA, M. S., EIGER, D., MARIANO, R. C., HUI, D. & DEL GIGLIO, A. 2018. Continuous palliative sedation for patients with advanced cancer at a tertiary care cancer center. *BMC Palliative Care*, 17, 13.
- RADBRUCH, L., NAUCK, F. & SABATOWSKI, R. 2005. Was ist Palliativmedizin? *Wegweiser Hospiz und Palliativmedizin Deutschland 2005*. Hospiz Verlag 2005.
- RADBRUCH L, P. S. 2009. White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 1. *European Journal of Palliative Care*, 16, 278-289.
- RANSTAM, J. 2019. Hypothesis-generating and confirmatory studies, Bonferroni correction, and pre-specification of trial endpoints. *Acta Orthopaedica*, 90, 297.
- RAUS, K. & STERCKX, S. 2016. How defining clinical practices may influence their evaluation: the case of continuous sedation at the end of life. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 22, 425-32.
- RÉMI, C., BAUSEWEIN, CLAUDIA, TWYCROSS, ROBERT, WILCOCK, ANDREW, HOWARD, PAUL 2018. *Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin*, München, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- REUZEL, R. P., HASSELAAR, G. J., VISSERS, K. C., VAN DER WILT, G. J., GROENEWOUD, J. M. & CRUL, B. J. 2008. Inappropriateness of using opioids for end-stage palliative sedation: a Dutch study. *Palliative Medicine*, 22, 641-646.
- RIETJENS, J. A., VAN ZUYLEN, L., VAN VELUW, H., VAN DER WIJK, L., VAN DER HEIDE, A. & VAN DER RIJT, C. C. 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, 228-234.
- RIETJENS, J. A. C., HEIJLTJES, M. T., VAN DELDEN, J. J. M., ONWUTEAKA-PHILIPSEN, B. D. & VAN DER HEIDE, A. 2019. The Rising Frequency of Continuous Deep Sedation in the Netherlands, a Repeated Cross-Sectional Survey in 2005, 2010, and 2015. *Journal of the American Medical Directors Association*, 20, 1367-1372.
- ROBIJN, L., COHEN, J., RIETJENS, J., DELIENS, L. & CHAMBAERE, K. 2016. Trends in continuous deep sedation until death between 2007 and 2013: a repeated nationwide survey. *PloS one*, 11, e0158188.
- SCHILDMANN, E., BOLZANI, A., MEESTERS, S., GRUNE, B., MARHEINEKE, A., REMI, C. & BAUSEWEIN, C. 2019. Sedatives and sedation at the end of life: a nursing home retrospective cohort study. *BMJ supportive & palliative care*, Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-001984> (Zugriff 01.11.2022).
- SCHILDMANN, E., MEESTERS, S., GRÜNE, B., BOLZANI, A., HABBOUB, B., HERMANN, A., REMI, C. & BAUSEWEIN, C. 2021. Sedatives and Sedation at the End of Life in Nursing Homes: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 22, 109-116
- SCHILDMANN, E., MEESTERS, S., GRÜNE, B., LICHER, A. S., BOLZANI, A., REMI, C., NÜBLING, G., WESTPHALEN, B., DREY, M., HARBECK, N., HENTRICH, M. & BAUSEWEIN, C. 2022. Sedatives and Sedation at the End of Life in the Hospital-a Multicenter Retrospective Cohort Study. *Deutsches Ärzteblatt International*, 119, 373–379.
- SCHILDMANN, E., PÖRNBACHER, S. & BAUSEWEIN, C. 2016. "Palliative Sedation"? Use of Continuous Sedatives within the Last Seven Days of Life on a German Palliative Care Unit. *Palliative Medicine*, 30, 335–336.
- SCHILDMANN, E. & SCHILDMANN, J. 2014. Palliative sedation therapy: a systematic literature review and critical appraisal of available guidance on indication and decision making. *Palliative Medicine*, 17, 601-611.
- SCHILDMANN, E. K., SCHILDMANN, J. & KIESEWETTER, I. 2015. Medication and monitoring in palliative sedation therapy: a systematic review and quality assessment of published guidelines. *Journal of Pain and Symptom Management*, 49, 734-746.
- SCHMOHL, C. 2015. Originalia. Sinnsuche als Chance in Spiritual Care: Logotherapeutische Perspektiven für die Begleitung onkologischer Palliativpatienten im Krankenhaus. *Spiritual Care*, 4, 29-37.
- SCHUR, S., WEIXLER, D., GABL, C., KREYE, G., LIKAR, R., MASEL, E. K., MAYRHOFER, M., REINER, F., SCHMIDMAYR, B. & KIRCHHEINER, K. 2016. Sedation at the end of life-a nation-wide study in palliative care units in Austria. *BMC Palliative Care*, 15, 50.
- SEYMOUR, J., RIETJENS, J., BROWN, J., VAN DER HEIDE, A., STERCKX, S. & DELIENS, L. 2011. The perspectives of clinical staff and bereaved informal care-givers on the use of continuous sedation until death for cancer patients: The study protocol of the UNBIASED study. *BMC Palliative Care*, 10, 5.
- SIX, S., LAUREYS, S., POELAERT, J., BILSEN, J., THEUNS, P. & DESCHEPPER, R. 2018. Comfort in palliative sedation (Compas): a transdisciplinary mixed method study protocol for linking objective assessments to subjective experiences. *BMC Palliative Care*, 17, 62.

- SIX, S., LAUREYS, S., POELAERT, J., BILSEN, J., THEUNS, P., MUSCH, L. & DESCHEPPER, R. 2019. Should we include monitors to improve assessment of awareness and pain in unconscious palliatively sedated patients? A case report. *Palliative Medicine*, 33(6), 712–716.
- STEPHENSON, J. 2008. The use of sedative drugs at the end of life in a UK hospice. *Palliative Medicine*, 22, 969-70.
- STIEL, S., KRUMM, N., SCHROERS, O., RADBRUCH, L. & ELSNER, F. 2008. Indikationen und Gebrauch von Benzodiazepinen auf einer Palliativstation. *Der Schmerz*, 22, 665-671.
- STONE, P., PHILLIPS, C., SPRUYT, O. & WRIGHT, C. 1997. A comparison of the use of sedatives in a hospital support team and in a hospice. *Palliative Medicine*, 11, 140-4.
- SWART, S. J., VAN DER HEIDE, A., VAN ZUYLEN, L., PEREZ, R. S., ZUURMOND, W. W., VAN DER MAAS, P. J., VAN DELDEN, J. J. & RIETJENS, J. A. 2014. Continuous palliative sedation: not only a response to physical suffering. *Palliative Medicine*, 17, 27-36.
- SYKES, N. & THORNS, A. 2003. Sedative use in the last week of life and the implications for end-of-life decision making. *Archives of Internal Medicine*, 163, 341-344.
- TENO, J. M., WEITZEN, S., FENNELL, M. L. & MOR, V. 2001. Dying trajectory in the last year of life: does cancer trajectory fit other diseases? *Palliative Medicine*, 4, 457-64.
- TWYLCROSS, R., WILCOCK, A. & HOWARD, P. 2017. *Palliative Care Formulary (PCF6)*, https://www.palliativedrugs.com/assets/pcf6/Prelims_PCF6.pdf (Zugriff 01.11.2022), Nottingham Palliativedrugs.com Ltd.
- VAN DEIJCK, R. H., KRIJNSEN, P. J., HASSELAAR, J. G., VERHAGEN, S. C., VISSERS, K. C. & KOOPMANS, R. T. 2010. The practice of continuous palliative sedation in elderly patients: a nationwide explorative study among Dutch nursing home physicians. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58, 1671-1678.
- VIVAT, B., BEMAND-QURESHI, L., HARRINGTON, J., DAVIS, S. & STONE, P. 2019. Palliative care specialists in hospice and hospital/community teams predominantly use low doses of sedative medication at the end of life for patient comfort rather than sedation: Findings from focus groups and patient records for I-CAN-CARE. *Palliative Medicine*, 33(6), 578–588.
- VON ELM, E., ALTMAN, D. G., EGGER, M., POCOCCO, S. J., GÖTZSCHE, P. C. & VANDENBROUCKE, J. P. 2014. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *International Journal of Surgery*, 12, 1495-1499.
- WEIXLER, D., ROIDER-SCHUR, S., LIKAR, R., BOZZARO, C., DANICZEK, T., FEICHTNER, A., GABL, C., HAMMERL-FERRARI, B., KLETECKA-PULKER, M., KÖRTNER, U. H. J., KÖSSLER, H., MERAN, J. G., MIKSOVSKY, A., PUSSWALD, B., WIENERROITHER, T. & WATZKE, H. 2017. Leitlinie zur Palliativen Sedierungstherapie (Langversion). *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 167, 31-48.
- WHO 2020. Palliative Care. (online) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care> (Zugriff 01.11.2022): World Health Organization.

- WON, Y. W., CHUN, H. S., SEO, M., KIM, R. B., KIM, J. H. & KANG, J. H. 2019. Clinical Patterns of Continuous and Intermittent Palliative Sedation in Patients With Terminal Cancer: A Descriptive, Observational Study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 58, 65-71.
- ZAPOROWSKA-STACHOWIAK, I., SZYMANSKI, K., ODUAH, M. T., STACHOWIAK-SZYM CZAK, K., LUCZAK, J. & SOPATA, M. 2019. Midazolam: Safety of use in palliative care: A systematic critical review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 114, 108838.
- ZIEGLER, S., SCHMID, M., BOPP, M., BOSSHARD, G. & PUHAN, M. A. 2018. Continuous Deep Sedation Until Death—a Swiss Death Certificate Study. *Journal of General Internal Medicine*, 33(7), 1052-1059.

7. Anhang

7.1 Veröffentlichung

Teile dieser Arbeit wurden als **Artikel** im Deutschen Ärzteblatt International veröffentlicht.

- SCHILDMANN, E., MEESTERS, S., GRÜNE, B., **LICHER, A. S.**, BOLZANI, A., REMI, C., NÜBLING, G., WESTPHALEN, B., DREY, M., HARBECK, N., HENTRICH, M. & BAUSEWEIN, C. 2022. Sedatives and Sedation at the End of Life in the Hospital-a Multicenter Retrospective Cohort Study. *Deutsches Ärzteblatt International*, 119, 373–379.

Teile dieser Arbeit wurden als **Poster** auf dem 11. World Research Congress der EAPC 2020, dem 13. DGP Kongress 2020 und dem 17. Weltkongress der EAPC 2021 veröffentlicht.

- GRÜNE, B., MEESTERS, S., NÜBLING, G., **LICHER, A. S.**, BAUSEWEIN, C. & SCHILDMANN, E. 2020. Use of sedatives at the end of life in Neurology – Are there differences to Oncology? *11th EAPC World Research Congress*. online.
- GRÜNE, B., MEESTERS, S., NÜBLING, G., **LICHER, A. S.**, BAUSEWEIN, C. & SCHILDMANN, E. 2020. Verwendung von Sedativa am Lebensende in der Allgemeinen Palliativversorgung (APV): Klinische Praxis in der Neurologie im Vergleich zur Onkologie. *13. DGP Kongress*. Wiesbaden.
- SCHILDMANN, E., MEESTERS, S., GRÜNE, B., **LICHER, A. S.**, BOLZANI, A., REMI, C., NÜBLING, G., WESTPHALEN, B., DREY, M., HARBECK, N., HENTRICH, M. & BAUSEWEIN, C. 2021. Sedation at the end of life in hospital – a multicentre retrospective cohort study. *17th World Congress Of The European Association For Palliative Care*. online.

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hauptdiagnosen der im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patient*innen (n=231).....	26
Abbildung 2: Verwendung der jeweiligen Sedativa ¹ in den letzten sieben Lebenstagen (n = 169).....	28
Abbildung 3: Verwendung der jeweiligen Sedativa in den letzten sieben Lebenstagen ¹ differenziert nach onkologischer Hauptdiagnose (n = 169).....	29
Abbildung 4: Anzahl der Patient*innen ¹ mit Einsatz von Sedativa pro Tag (n = 169) ..	30
Abbildung 5: Art der Gabe von Midazolam und Lorazepam.....	31
Abbildung 6: Applikationsform von Midazolam und Lorazepam ¹	32
Abbildung 7: Entwicklung der Tagesgesamtdosis und Entwicklung der Anzahl an Patient*innen ¹ beim Einsatz von Midazolam und Lorazepam in den letzten sieben Lebenstagen.....	35
Abbildung 8: Tagesgesamtdosis von Midazolam in den letzten sieben Lebenstagen .	36
Abbildung 9: Tagesgesamtdosis von Lorazepam in den letzten sieben Lebenstagen .	36
Abbildung 10: Verwendung der jeweiligen Sedativa ¹ mit kontinuierlichem Effekt in den letzten sieben Lebenstagen.....	40
Abbildung 11: Anzahl der Patient*innen mit Einsatz von Sedativa mit kontinuierlichem Effekt pro Tag ¹	41
Abbildung 12: Art der Gabe von Midazolam und Lorazepam mit kontinuierlichem Effekt	42
Abbildung 13: Applikationsform von Midazolam und Lorazepam mit kontinuierlichem Effekt ¹	43
Abbildung 14: Tagesgesamtdosis von Midazolam mit kontinuierlichem Effekt in den letzten sieben Lebenstagen.....	47
Abbildung 15: Tagesgesamtdosis von Lorazepam mit kontinuierlichem Effekt in den letzten sieben Lebenstagen.....	47

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der aus den Patient*innenakten extrahierten Daten.....	18
Tabelle 2: Übersicht der erfassten Medikamente	19
Tabelle 3: Dosis Cut-off Werte der einzelnen Sedativa für eine als „wahrscheinlich mindestens mäßiggradig sedierende“ Wirkung (vgl. Schildmann et al., 2021)	21
Tabelle 4: Soziodemographische und klinische Charakteristika der im Untersuchungszeitraum verstorbenen Patient*innen (n=231).....	25

Tabelle 5: Indikationen für den Einsatz von Sedativa ¹	33
Tabelle 6: Dosis der einzelnen Sedativa in den letzten sieben Lebenstagen der Patient*innen	34
Tabelle 7: Vergleich der soziodemographischen und klinischen Charakteristika zwischen Patient*innen, die Sedativa erhielten, und Patient*innen, die keine Sedativa erhielten (n=231)	38
Tabelle 8: Indikationen für den Einsatz von Sedativa (Midazolam, Lorazepam) mit kontinuierlichem Effekt ¹	44
Tabelle 9: Dosis der einzelnen Sedativa mit kontinuierlichem Effekt in den letzten sieben Lebenstagen der Patient*innen.....	46
Tabelle 10: Vergleich der soziodemographischen und klinischen Charakteristika zwischen Patient*innen, die Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielten, und Patient*innen, die keine Sedativa mit kontinuierlichem Effekt erhielten (n=231)	49

8. Danksagung

Die vorliegende Doktorarbeit geht aus einem durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Projekt der Förderlinie „Förderung von Forschung in der Palliativversorgung: Projekte des wissenschaftlichen Nachwuchses“ (Förderzeichen 01GY1712) hervor.

Ich möchte mich an dieser Stelle von Herzen bei all denen bedanken, die mich auf verschiedenste Weise bei meiner Arbeit unterstützt und begleitet haben:

Bei *Frau Professor Dr. med. Claudia Bausewein* für das Vertrauen in mich bei der Überlassung des Themas, die Durchsicht meiner Arbeit und die wichtigen konstruktiven Anregungen und Hinweise.

Bei *Frau Professor Dr. med. Eva Schildmann* für die hervorragende persönliche Betreuung, die vielen wertvollen Ratschläge, die hilfreichen Gespräche und das jederzeit offene Ohr.

Bei dem *Team aus den Forschungsprojekten SedEOL und SedPALL der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin der Universität München* für die stete Hilfsbereitschaft und das herzliche Miteinander.

Bei der *Studienstiftung des deutschen Volkes* für die finanzielle und ideelle Förderung, die mir das Studium und die Promotion erleichtert haben.

Mein Dank gilt nicht zuletzt meinen großartigen *Freund*innen* und meiner lieben *Familie*, insbesondere meinen *Eltern*, für den grenzenlosen Rückhalt und die fortwährende Unterstützung. Und *Beni* – für die Geduld und die Liebe.

9. Eidesstattliche Versicherung



Eidesstattliche Versicherung

Licher, Ann Sophie

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Einsatz von Sedativa in den letzten sieben Lebenstagen bei Patient*innen mit malignen Erkrankungen auf Krankenhausstationen der Hämatologie/Onkologie

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.

München, 26.03.2023 Ann Sophie Licher