

Aus der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin
LMU Klinikum München
Direktorin: Prof. Dr. Claudia Bausewein PhD MSc

**Arzneimitteltherapiesicherheit in der Palliativmedizin mit
besonderem Fokus auf den zulassungsüberschreitenden
Einsatz von Medikamenten**

Kumulative Habilitationsschrift
vorgelegt von
Dr. rer. biol. hum. Constanze Rémi MSc
(2024)

Inhalt

Hintergrund.....	2
Zielsetzung	3
Pharmakotherapie in der Palliativmedizinischen Versorgung.....	4
Unterscheidung Arzneimittelwirkung - Erkrankungssymptom.....	4
Therapeutische Nutzen-Risiko Bewertung.....	6
Arzneimittelbezogene Probleme in der Palliativversorgung	7
Off-Label-Use	7
Spannungsfeld Off-Label-Use.....	8
Strategien zum Umgang mit Off-Label-Use in der palliativmedizinischen Versorgungspraxis.....	10
Strukturierte Therapieentscheidung	10
Generieren neuer Evidenz	12
Erstellung von OLU-Therapieempfehlungen.....	13
Ausblick	15
Literatur.....	16
Danksagung.....	23
Themenrelevante wissenschaftliche Arbeiten	25

Hintergrund

Die palliativmedizinische Betreuung schwerkranker und sterbender Menschen ist mittlerweile fest im deutschen Gesundheitswesen verankert. Politische und strukturelle Veränderungen verdeutlichen, wie wichtig der weitere flächendeckende Auf- und Ausbau hochwertiger und evidenzbasierter palliativmedizinischer Versorgungsstrukturen ist [Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina und Union der deutschen Akademien der Wissenschaften, 2015]. Um diesen Ansprüchen gerecht zu werden, wurden beispielsweise Ende 2022 ein Bundesrahmenvertrag für die spezialisierte ambulante Palliativversorgung verabschiedet [Bundesarbeitsgemeinschaft Spezialisierte Ambulante Palliativversorgung e.V. & Deutscher Hospiz- und Palliativverband, 2023]. Ab 2024 wird die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin unter Beteiligung des Kompetenzzentrums Palliativpharmazie am LMU Klinikum München [Kompetenzzentrum, 2019] ein bundesweites Fehlermeldesystem (CIRS-Palliativ) für die Palliativversorgung implementieren. Die Verwendung einheitlicher Outcomeparameter (palliative Vitalparameter [Hodiamont et al, 2022; Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin LMU Klinikum München, 2021]) soll die Therapie(ziel)überwachung auf Patient:innen- und Einrichtungsebene erleichtern. Diese dient dann als Grundlage für Maßnahmen im Qualitätsmanagement, zur Steuerung von Patient:innenprozessen sowie zur Bestimmung der Versorgungskomplexität. Gleichzeitig wird hierdurch die Möglichkeit eines leichteren Zugangs zur Erhebung wissenschaftlicher Daten geschaffen.

Wie auch in anderen medizinischen Fachdisziplinen sind die Anforderungen an die Versorgung im individuellen Patient:innenkontext unterschiedlich. Die Basis bildet immer der ganzheitliche Behandlungsansatz, der neben den physischen Aspekten einer Erkrankung auch psychosoziale und spirituelle Herausforderungen adressiert [WHO, 2020]. Darauf aufbauend richtet sich die allgemeine Palliativversorgung (APV) an Patient:innen mit weniger komplexem Erkrankungs- und Symptomverlauf, die spezialisierte (SPV) an solche mit einem komplexerem Symptomgeschehen [Leitlinienprogramm Onkologie, 2019]. Alle in die Patient:innenversorgung involvierten Fachkräfte (unter anderem Ärzt:innen, Pflegekräfte, Sozialarbeiter:innen, Physiotherapeut:innen und Apotheker:innen), sollten für die allgemeine Palliativversorgung mindestens Grundkenntnisse über palliativmedizinische Versorgungsstrukturen und Symptomkontrolle haben. Für die spezialisierte

Palliativversorgung ist entsprechend spezialisiertes Wissen gefragt und auch ein multiprofessioneller Teamansatz gefordert [Council of Europe, 2003].

Zielsetzung

Unabhängig von den unterschiedlichen Anforderungen muss das Ziel aller Maßnahmen die gute und sichere Patient:innenversorgung sein.

Die Arzneimitteltherapie als ein wichtiger Bestandteil der Palliativversorgung muss im Kontext der Palliativversorgung aus verschiedenen Perspektiven kritisch beleuchtet werden. Arzneimittel werden sowohl zur Behandlung belastender Symptome bei Palliativpatient:innen eingesetzt, als auch zur Behandlung von (chronischen) Komorbiditäten. Dabei muss neben der Wirksamkeit auch der Sicherheit der Therapie ausreichend Aufmerksamkeit geschenkt werden mit dem Ziel, Patient:innen durch eine Therapie nicht mehr zu schaden als zu nutzen. Maßnahmen zur Evaluation und Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit in der Palliativmedizin sind Gegenstand der hier vorgestellten Arbeiten.

Pharmakotherapie in der Palliativmedizinischen Versorgung

Die Versorgung des vulnerablen und heterogenen Patient:innenkollektivs verlangt eine sehr individuelle Planung und Durchführung der Therapie. Arzneimittel sind hierbei elementarer Bestandteil neben nicht-medikamentösen Therapieansätzen und innerhalb des ganzheitlichen Versorgungskonzeptes. Allerdings basieren viele Praktiken überwiegend auf Erfahrungswissen und sind nur begrenzt in der einschlägigen Fachliteratur dokumentiert [Eguale et al, 2016].

Unterscheidung Arzneimittelwirkung - Erkrankungssymptom

Die Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin hat meistens die Linderung akut belastender Symptome wie beispielsweise Schmerzen, Übelkeit oder Atemnot zum Ziel. Sie bewegt sich in einem ständigen Spannungsfeld zwischen bestmöglicher Therapie und potentieller Schädigung durch Arzneimittel(neben-)wirkungen. Die Gründe hierfür sind sehr unterschiedlich, die Herausforderungen vielfältig. Neben dem erhöhten Risiko für Neben- und Wechselwirkungen, nicht zuletzt aufgrund häufiger Polypharmazie, sind palliativspezifische Aspekte hervorzuheben. Gerade in der letzten Lebenszeit sind Verschlechterungen des Allgemeinzustands erwartbar; diese werden mutmaßlich oftmals eher auf die fortschreitende Grunderkrankung als auf Arzneimittel zurückgeführt. Eine mögliche Erklärung ist die Schwierigkeit der Unterscheidung zwischen Arzneimittelwirkungen und -nebenwirkungen und erwartbaren Symptomen der Erkrankung (siehe Tabelle 1).

Arzneimittelwirkung/-nebenwirkung	Symptomkontext	
Levetiracetam: häufige (1-<10%) Nebenwirkungen Aggressivität und Depression	Aggressivität und/oder Depression aufgrund eines Hirntumors	[ucb, 2014]
Benzodiazepine: paradoxe Reaktion mit Agitiertheit und Aggressivität	Unruhe in den letzten Lebenstagen	[Leitlinienprogramm Onkologie, 2019; Mancuso et al, 2004]
Übelkeit durch verschiedene Medikamente	Übelkeit bei gastrointestinalen Tumoren oder maligner intestinaler Obstruktion	[Leitlinienprogramm Onkologie, 2019; Rémi et al, 2022]
Myoklonien durch Opioide oder Pregabalin	Epileptische Anfälle bei Gehirntumoren	[Neuraxpharm, 2023/01; Rémi et al, 2022]

Tabelle 1. Differentialdiagnose palliativmedizinisch relevanter Symptome bzw. Arzneimittelnebenwirkungen

Zudem werden viele zentral wirksame Arzneistoffe, vielfach mit zentraldämpfenden Effekten, eingesetzt. Beispiele sind Opioidanalgetika, Antidepressiva, Antipsychotika und Benzodiazepine [Hagemann et al, 2021; Loosen et al, 2023]. Eine Verschlechterung von Leber- und Nierenfunktion kann zu einer Abnahme der Arzneistoffelimination und Veränderung der Arzneistoffverteilung, ggf. mit Kumulation der betreffenden Substanzen, führen.

Dass die Übergänge zwischen erwünschten und weniger erwünschten Wirkungen fließend sind, belegen entsprechend auch unsere Untersuchungen zur Sedierung am Lebensende. Die von uns erhobenen Daten in Pflegeeinrichtungen sowie in Krankenhäusern zeigen, dass Arzneimittel mit zentraldämpfenden Effekten als möglicher Nebenwirkung vor allem in der letzten Lebenswoche regelhaft in anderen Indikationen, beispielsweise bei Unruhe, zum Einsatz kommen – in Dosisbereichen, die einen klinischen relevanten Sedierungsgrad erwarten lassen [Schildmann et al, 2019; Schildmann et al, 2022; Schildmann et al, 2021]. Behandelnde Ärzt:innen und versorgende Pflegekräfte benennen diesen nicht unbedingt gewollten Übergang auch als besondere Herausforderung in ihrem klinischen Alltag [Meesters et al, 2021].

Therapeutische Nutzen-Risiko Bewertung

Mit fortschreitender Erkrankung und abnehmender Lebenszeit sollte der Nutzen von Dauertherapien chronischer Beschwerden besonders kritisch hinterfragt werden, z.B. der Einsatz von Statinen, Substanzen zur Osteoporoseprophylaxe oder sehr strikte Blutdruck- und Blutzuckereinstellungen. Die Festlegung, wie lange Patient:innen von einer bestimmten Therapie noch potentiell profitieren, bleibt dabei jedoch mit steigender Lebenserwartung statistisch abstrakt [Rémi & Michiel, 2020]. Trotz eines gezielten Absetzens (Deprescribing) entsprechender Medikamente lässt sich eine Polypharmazie, also der Einsatz von 5 und mehr Medikamenten, bei Palliativpatient:innen oftmals nicht vermeiden. Daten 13 deutscher Einrichtungen der spezialisierten Palliativversorgung zeigen bei 382 Patient:innen die Verordnung von im Median sechs Arzneimitteln/Patient:in mit einer Spannweite von 0-33 Arzneimitteln [eigene Daten, unveröffentlicht].

Die Herausforderung bei der Verordnung von Arzneimitteln für Menschen in den letzten Monaten vor dem Tod besteht darin, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu vermeiden und eine optimale Symptombehandlung zu gewährleisten; zudem sollte aber auch eine Überbehandlung und die damit verbundene Bereitstellung medizinischer Ressourcen mit geringem oder keinem Nutzen zu Lebzeiten eines Patienten vermieden werden [Morgan et al, 2019]. Die Prioritäten und Therapieziele von Menschen, die mit den Folgen einer schweren und unheilbaren lebensbegrenzenden Krankheit konfrontiert sind, unterscheiden sich von der Allgemeinbevölkerung. Dahinter ist auch die grundlegende Frage zu stellen, was in welchem Versorgungskontext ein gewünschtes Gesundheitsergebnis darstellt [Teno et al, 2017].

Der Behandlungsnutzen sollte daher nicht nur nach der bloßen pharmakologischen Wirkung definiert werden, sondern auch nach der Fähigkeit, ein für die behandelte Person wichtiges und sinnvolles Therapieziel zu erreichen. Der Begriff der Angemessenheit spielt in diesem Kontext eine wichtige Rolle; er wird oftmals auf die pharmakologische Angemessenheit verkürzt, d.h. darauf, ob ein Medikament als sicher und wirksam, manchmal zudem als kosteneffektiv angesehen wird [Spinewine et al, 2007]. Es ist jedoch essenziell, über die Pharmakologie hinauszublicken und eine breitere Sichtweise hinsichtlich der Qualität der Verschreibung bei Erwachsenen am Lebensende einzunehmen [Akinbolade et al, 2016; Cruz-Jentoft et al, 2012; Parekh et al, 2019; Stevenson et al, 2004; Toscani, 2013; van Nordennen et al, 2014].

Mit sinkender Lebenserwartung gilt es also immer häufiger, den potentiellen Nutzen einer Therapie gegen die potentiellen Risiken abzuwägen. Zusätzlich sollten die Therapiestrategien allmählich von vorwiegend präventiven und kurativen Behandlungen hin zu vorwiegend palliativen und symptomatischen Behandlungen verlagert werden [Stevenson et al, 2004; Todd & Holmes, 2015].

Arzneimittelbezogene Probleme in der Palliativversorgung

Im Interesse der Patient:innensicherheit müssen Risiken der Therapie minimiert werden. Hierfür ist es allerdings notwendig, diese Risiken im palliativen Versorgungskontext zu identifizieren, zu evaluieren und zu bewerten. Im Rahmen von zwei Studien zum Medikationsmanagement auf Palliativstationen verschiedener Krankenhäuser untersuchten wir daher die Qualität und Quantität arzneimittelbezogener Probleme (DRP; Drug-related Problems) [Krumm et al, 2023; Rémi et al, 2021a]. In beiden Settings wurden im Median >4 DRP/Patient:in identifiziert. Ein beträchtlicher Teil betraf die Wirksamkeit der Therapie (insgesamt 293/783; Dokumentationsfehler nicht berücksichtigt) und mögliche Nebenwirkungen (235/783; Dokumentationsfehler nicht berücksichtigt). In den Promotionsarbeiten von Dominik Bauer und Lisa Krumm wurden große Unsicherheiten hinsichtlich der richtigen Anwendung der Arzneimittel als Ursache für DRP identifiziert [Bauer, 2018; Krumm, 2022]. Diese Herausforderung bringt insbesondere der zulassungsüberschreitende Arzneimitteleinsatz (Off-Label-Use) mit sich.

Off-Label-Use

Off-Label-Use gehört zum Versorgungsalltag von Palliativpatient:innen [Hagemann et al, 2019a]. Neben abweichenden Indikationen sind es vor allem Änderungen im Applikationsmodus, die relevant sind [eigene Daten, unveröffentlicht]. Die Bewertung, dass eine Therapie außerhalb der Zulassung erfolgt, hat zunächst keine Implikationen hinsichtlich der Qualität der Therapie. Die zugrundeliegende Datenlage für den Off-Label-Use in der Palliativmedizin ist allerdings sehr heterogen: während beispielsweise der Einsatz von Opioiden zur Behandlung von Atemnot bei bestimmten Erkrankungen, wie Tumorerkrankungen, Herzinsuffizienz oder COPD auf eine immer differenziertere Evidenz zurückgreifen kann [Abernethy et al, 2003; Clemens & Klaschik, 2007; Currow et al, 2020;

Currow et al, 2011; Ekström & Janssen, 2023; Gaertner et al, 2023; Jennings et al, 2002; Liu et al, 2023], finden sich zu alternativen Applikationswegen, wie der häufig praktizierten Subkutangabe von Midazolam, Levetiracetam und anderen Substanzen nur Fallberichte und kleine Studien in der Literatur (z.B. [Amesbury, 1992; Gremaud & Zulian, 1998; Rémi et al, 2021b; Rémi et al, 2014]). Grundsätzlich erfordert jede Therapie eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse; gerade beim Off-Label-Use fehlt es jedoch häufig an Belegen, um die Entscheidung zu untermauern. Einige Studien haben gezeigt, dass für über 70% der Off-Label Anwendungen in der Palliativmedizin nur wenige oder keine wissenschaftliche Evidenz vorliegt [Hagemann et al, 2019a]. In Abhängigkeit vom palliativmedizinischem Einsatzgebiet ist daher vielfach nicht klar, ob und wenn mit welchen Wirkungen und folglich auch Nebenwirkungen zu rechnen ist bzw. wie diese gut überwacht werden können.

Durch eine Befragung deutscher Palliativmediziner:innen haben wir dargestellt, dass Off-Label-Use fordernd für alle Beteiligten ist, sowohl hinsichtlich rechtlicher Aspekte wie beispielsweise der Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenversicherungen als auch bezüglich der Arzneimitteltherapiesicherheit [Rémi & Bausewein, 2020].

Spannungsfeld Off-Label-Use

Mit Off-Label-Use ist also auch immer eine potentielle, vielfach nicht quantifizierbare Gefährdung der Patient:innen durch ein nicht bzw. nicht-ausreichend geprüfetes Arzneimittel verbunden. In der Palliativmedizin kommen viele ältere Substanzen außerhalb der Zulassung zum Einsatz, für die mutmaßlich wenig weitere Forschungsaktivität zu erwarten ist. Bei neueren, beispielsweise onkologisch eingesetzten Arzneistoffen, sind Palliativpatient:innen in der Regel nicht im Fokus klinischer Studien oder sogar ausgeschlossen [Boland et al, 2015; Kalpakidou et al, 2021]. Zudem fehlen im klinischen Alltag häufig Zeit und Ressourcen, um für jede Therapie auf Basis der aktuellen Literatur und zur Verfügung stehender Alternativen eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchzuführen. In einer von uns durchgeführten, webbasierten Befragung zum Off-Label-Use in der täglichen Praxis gaben Ärzt:innen an, Therapieentscheidungen regelmäßig vor allem auf Basis eigener Erfahrungen zu treffen, aus Mangel an verfügbarer Evidenz und Mangel an Unterstützung bei deren Bewertung [Hagemann et al, 2019b]. Sie äußerten daher auch Bedenken bezüglich der Sicherheit der Arzneimitteltherapie [Hagemann et al, 2019b]. Der fehlende Zugang zu Informationen stellt

also eine Barriere in der Arzneimitteltherapie dar. Die Auswertung der Anfragen an unseren speziellen Arzneimittelinformationsservice für die Palliativmedizin (Arzneimittelinformation Palliativmedizin [Kompetenzzentrum, 2019]) zeigen, dass der Informationsbedarf alle Aspekte der palliativmedizinischen Arzneimitteltherapie umfasst – und etwa die Hälfte der Anfragen Off-Label-Use mit beinhalten [Hermann et al, 2021].

Neben diesen Sicherheitsaspekten sind auch noch rechtliche, insbesondere sozialrechtliche Aspekte zu beachten. Gemäß Sozialgesetzbuch V (§12 Abs 1 sowie §91 Abs 6 SGB V) sowie damit verbundenen Regelungen des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) sind die gesetzlichen Krankenkassen nur bei ausreichender, zweckmäßiger und wirtschaftlicher Therapie in der Leistungspflicht. Das Kriterium der Zweckmäßigkeit ist dabei an die gültigen Zulassungskriterien entsprechend dem Arzneimittelgesetz gebunden [Ehlers & Wenke, 2011; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2024].

Nur in bestimmten Ausnahmefällen kann ein Off-Label-Use auch als Leistung der GKV in Anspruch genommen werden, ansonsten müssen Patient:innen für die Therapie selbst aufkommen oder den verordnenden Ärzt:innen droht ein Regress.

Die potentiellen Risiken eines zulassungsüberschreitenden Einsatzes liegen also auf der Hand, u.a. (nicht quantifizierbare) Gefährdung von Patient:innen, begrenzt einschätzbare Wirksamkeit, unsichere Kostenübernahme und Haftung bei Schäden [Egualé et al, 2016].

Gleichzeitig bietet Off-Label-Use jedoch auch viele Chancen. Das Therapiespektrum wird erweitert, insbesondere wenn gar keine zugelassene Therapie für ein (seltenes) Symptom zur Verfügung steht [Rémi et al, 2016] oder durch alternative Applikationswege, wenn die orale Versorgung nicht mehr möglich ist [Rémi & Albrecht, 2014; Rémi et al, 2023; Rémi et al, 2016; Selge et al, 2018].

Eine nicht vorhandene Zulassung für ein Anwendungsgebiet, einen Applikationsweg oder eine Dosierung bedeutet also nicht zwangsläufig, dass diese Art der Anwendung grundsätzlich ungeeignet ist oder negative Auswirkungen hat. Da allerdings nur von einem pharmazeutischen Unternehmen ein Antrag auf Zulassung gestellt werden kann, ist davon auszugehen, dass für viele, oftmals etablierte, Off-Label Einsatzgebiete von Arzneimitteln in der Palliativmedizin niemals eine Zulassung erfolgen wird; das Zulassungsverfahren ist zeit- und kostenintensiv, die Durchführung von Studien in der Palliativmedizin sehr herausfordernd [Hjermstad & Kaasa, 2021; Klepstad & Kaasa, 2021; Reyna YZ, 2007; Tate & Casarett, 2021].

Zusätzlich kommen viele Wirkstoffe zum Einsatz, die bereits seit langem im Handel verfügbar und im Gegensatz zu anderen Therapien vergleichsweise kostengünstig sind. Der Anreiz für pharmazeutische Unternehmen, sich in ein aufwändiges Zulassungsverfahren zu begeben, ist entsprechend gering.

Der zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln in der Palliativmedizin und Hospizversorgung steht also in einem Spannungsfeld zwischen bestmöglicher Therapie und potentieller Gefährdung von Patient:innen durch ein nicht oder nicht ausreichend geprüftes Arzneimittel. Es liegt im Ermessen des Behandelnden unter verschiedenen anerkannten Therapiemethoden die jeweils am besten geeignete für Patient:innen auszuwählen.

Strategien zum Umgang mit Off-Label-Use in der palliativmedizinischen Versorgungspraxis

Grundsätzlich sind leicht verfügbare, valide Informationen notwendig, die den aktuellen Wissensstand zusammenfassen und für die Fachkreise gut zugänglich sind, um patientenindividuell die bestmögliche Therapie zu identifizieren [WHO, 2010]. Auch wenn eine Vielzahl an Informationsquellen zur Verfügung steht, ist es im Versorgungsalltag mit begrenzten zeitlichen und personellen Ressourcen wichtig, möglichst passgenau und ggf. sogar patientenindividuell Informationen zur Verfügung zu haben. Gerade letzteres kann durch Datenbanken immer nur begrenzt abgebildet werden. Wir konnten zeigen, dass unsere spezialisierte Arzneimittelinformationsstelle hier ein wichtiges Verbindungsstück zwischen verfügbaren Informationen und Kliniker:innen sein kann [Remi et al, 2023]. In einer Vorher-Nachher-Studie demonstrierten wir, dass die Einbindung von Apotheker:innen in Stationsabläufe die Identifikation arzneimittelbezogener Probleme erleichtert und hilft, solche zu vermeiden [Krumm et al, 2023].

Strukturierte Therapieentscheidung

Im Bereich des Off-Label-Use lassen sich diese unterschiedlichen Strategien verbinden. Ohne zugrundeliegende Belege sollte ein Off-Label-Use nur in einem gut geplanten und gut überwachten Rahmen angewendet werden und wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt. Vor dem Off-Label-Einsatz sollten die zugelassenen Therapieoptionen ausgeschöpft sein oder aufgrund von Nebenwirkungen, Kontraindikationen oder vielleicht sogar wirtschaftlichen Erwägungen nicht in Frage kommen. Die Belege sollten eine

begründete Wahrscheinlichkeit für ein günstiges therapeutisches Ergebnis nahelegen. Es sollte auch berücksichtigt werden, ob sich der in Betracht gezogene Off-Label-Use auf eine fundierte Evidenzbasis stützen kann, oder ob es sich um eine fundierte, aber neue Behandlung handelt.

Im Idealfall ist der Entscheidungsprozess für den Off-Label-Use strukturiert - insbesondere um die bestmögliche Behandlung für jeden Patienten zu ermitteln (siehe Abbildung 1). Hierdurch wird einerseits sichergestellt, dass alle relevanten Aspekte bei der Behandlungsplanung berücksichtigt werden. Zum anderen kann die Dokumentation dieses Entscheidungsprozesses sowie der anschließenden Therapie auch helfen, die gemachten Erfahrungen zu einem späteren Zeitpunkt zu reproduzieren.

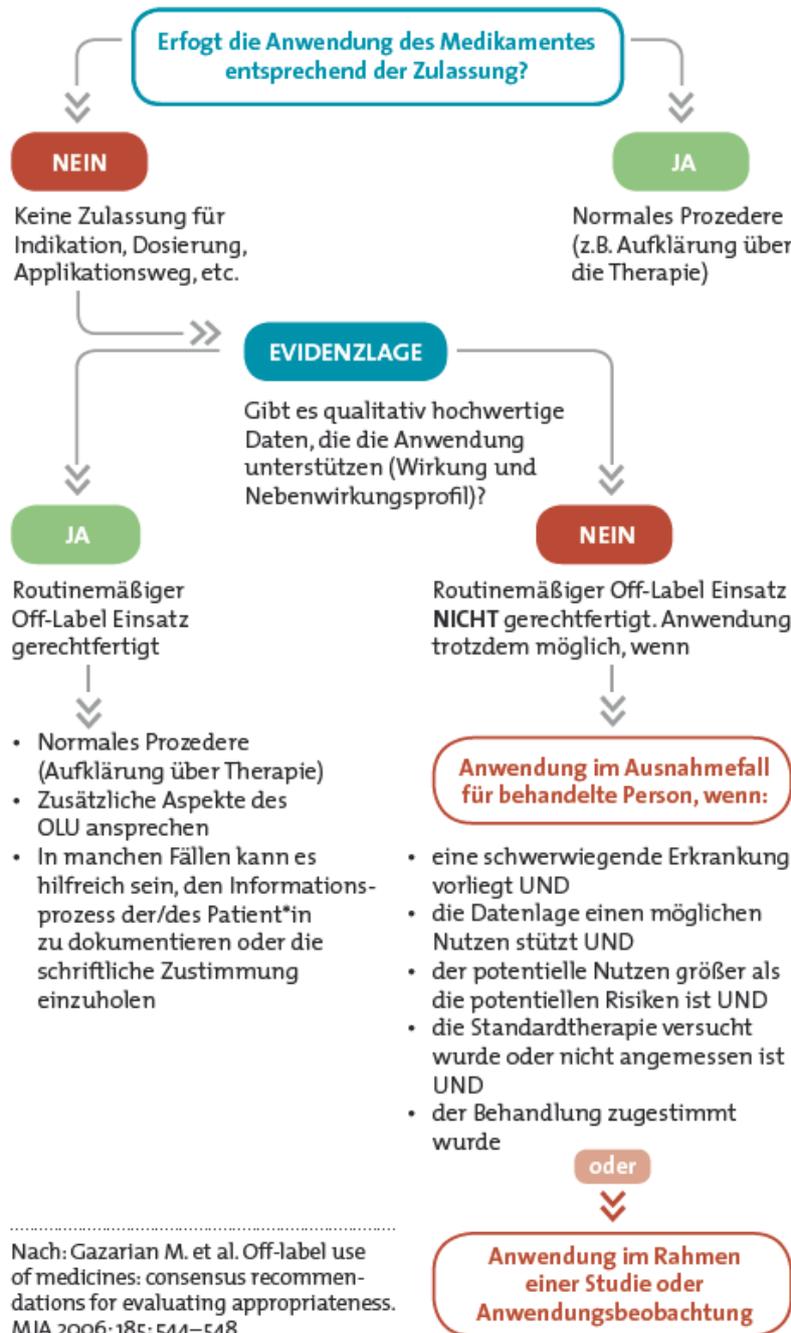


Abbildung 1. Orientierungshilfe für die Praxis zum zulassungsüberschreitenden Arzneimitteleinsatz (aus [Rémi & Bausewein, 2020])

Generieren neuer Evidenz

Nach dem in Abbildung 1 dargestellten Vorgehen konnten mit Unterstützung unserer Zentralstelle Off-Label-Use [Kompetenzzentrum, 2019] bereits mehrere experimentelle Off-Label-Use Erfahrungen strukturiert erfasst werden – von der Therapiefindung bis zum

Therapieende [Rémi & Albrecht, 2014; Rémi et al, 2023; Rémi et al, 2014; Remi et al, 2016; Roch et al, 2023; Selge et al, 2018]. Hierdurch wird auch die anschließende Dissemination der gemachten Erfahrungen erleichtert – von der andere Versorgende wieder potenziell profitieren können. Am Beispiel der rektalen Anwendung von Levetiracetam konnten wir dieses Vorgehen zuletzt Anhand von drei Erfahrungsberichten verschiedener Einrichtungen anschaulich demonstrieren [Rémi et al, 2023].

Durch die zentrale Anlaufstelle für Off-Label-Use in der Palliativmedizin am Kompetenzzentrum Palliativpharmazie mit seiner Zentralstelle Off-Label-Use wird die Identifikation von Bereichen erleichtert, in denen weiterführende Forschung hilfreich ist. Zudem können verschiedene Forschende einfacher miteinander vernetzt werden. In diesem Zusammenhang konnten wir auch bei der Planung der aktuellen Durchführung einer klinischen Studie zur intranasalen Anwendung von Midazolam bei Unruhe am Lebensende unterstützen [Hirschinger et al, 2024].

Erstellung von OLU-Therapieempfehlungen

Die Recherche und Interpretation verfügbarerer Daten zum Off-Label-Use kann Kliniker:innen erleichtert werden durch Sammlung, Bewertung und Ableitung entsprechender Therapieempfehlungen an zentraler Stelle [Pügge et al, 2023]. Um dies nach einem einheitlichen, reproduzierbaren Prozess durchzuführen, stimmten wir im Rahmen eines Gruppendelphiverfahrens ein Vorgehen zur Erstellung derartiger Empfehlungen ab (siehe Abbildung 2)[Remi et al, 2020].

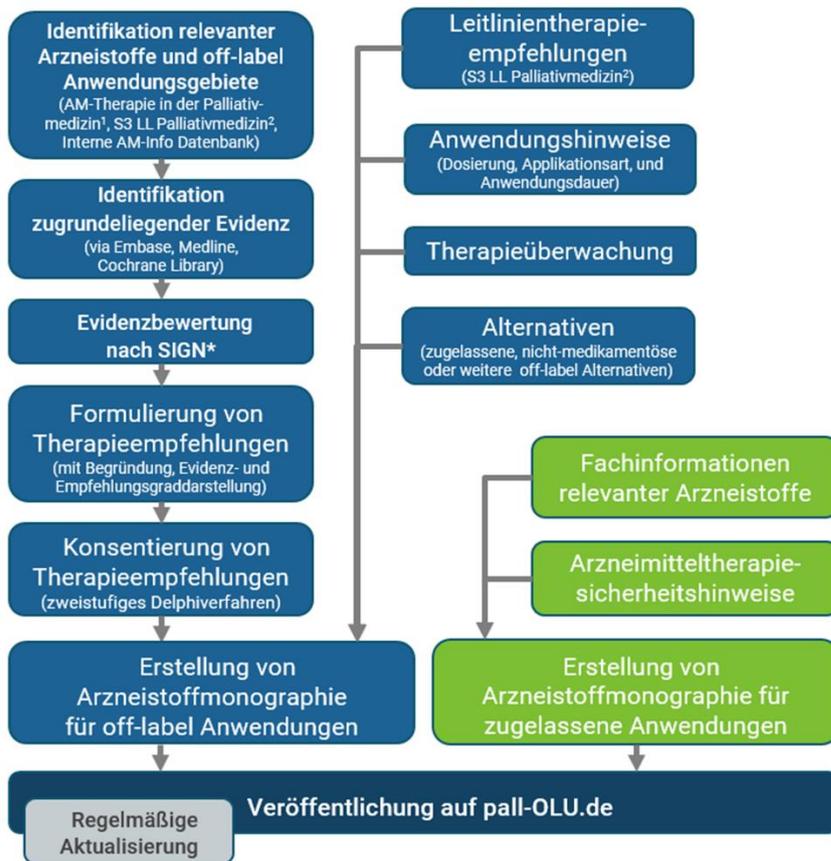


Abbildung 2. Prozessablauf zur Entwicklung der Therapieempfehlungen und Erfassung weiterer Arzneimittelinformationen,

*SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Dieses umfasst alle Schritte von der Identifikation relevanter Arzneistoffe und Anwendungsgebiete, über die Literaturrecherche und -bewertung bis hin zur Konsentierung der entworfenen Therapieempfehlungen. Bislang konnten wir nach diesem Vorgehen im Rahmen eines Förderprojektes der Deutschen Krebshilfe in drei klassischen, webbasierten Delphiverfahren mit internationalen Expert:innen bereits über 100 Therapieempfehlungen konsentieren. Diese stehen über die Datenbank <https://pall-olu.de> den Fachkreisen kostenfrei zur Verfügung. Innerhalb der kommenden fünf Jahre sollen noch weitere ca. 400 Therapieempfehlungen zu insgesamt ungefähr 100 Arzneistoffen folgen.

Ausblick

Die Arzneimitteltherapie ist wichtiger Bestandteil palliativmedizinischer Versorgungskonzepte. Bei der Therapiestaltung darf der Grundsatz „erstens: nicht schaden“ jedoch nicht vernachlässigt werden. Durch unsere Studien versuchen wir Risiken im Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie zu identifizieren und strategisch zu reduzieren. Neben dem Zusammentragen und Bewerten von verfügbarer Evidenz versuchen wir weiterhin neue Evidenz zu generieren. Aktuelle Schwerpunkte sind hierbei die Infusionstherapie [Berner et al, 2023] und die Entwicklung und Evaluation von Therapiealgorithmen zum Transfer von Wissenschaft in die Praxis [Berner & Rémi, 2024].

Literatur

1. Abernethy, A.P., Currow, D.C., Frith, P., Fazekas, B.S., McHugh, A. & Bui, C. (2003) Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *British Medical Journal*, 327(7414), 523–8.
2. Akinbolade, O., Husband, A., Forrest, S. & Todd, A. (2016) Deprescribing in advanced illness. *Progress in Palliative Care*, 24(5), 268-271, doi:10.1080/09699260.2016.1192321.
3. Amesbury, B.D.W. (1992) High-dose subcutaneous midazolam infusions in palliative care. *Journal of Pain and Symptom Management*, 7(3), 137, doi:[https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(06\)80003-5](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(06)80003-5).
4. Bauer, D. (2018) *Auswirkungen einer intersektoralen pharmakotherapeutischen Betreuung durch Apotheker auf die Symptomlast von Palliativpatienten*. Dr. rer. biol. hum. LMU München. Available online: <https://edoc.ub.uni-muenchen.de/23385/>
5. Berner, J. & Rémi, C. (2024) Entwicklung eines Behandlungspfades für die Therapie von Übelkeit/Erbrechen bei Palliativpatienten. *Krankenhauspharmazie*, 45(1), 23.
6. Berner, J.M., Blei, J. & Remi, C. (2023) Subcutaneous dimenhydrinate and levomepromazine-tolerability and compatibility: observational Study. *BMJ Support Palliat Care*, doi:10.1136/spcare-2023-004613.
7. Boland, J., Currow, D.C., Wilcock, A., Tieman, J., Hussain, J.A., Pitsillides, C., Abernethy, A.P. & Johnson, M.J. (2015) A Systematic Review of Strategies Used to Increase Recruitment of People With Cancer or Organ Failure Into Clinical Trials: Implications for Palliative Care Research. *Journal of Pain and Symptom Management*, 49(4), 762-772.e5, doi:10.1016/j.jpainsymman.2014.09.018.
8. Bundesarbeitsgemeinschaft Spezialisierte Ambulante Palliativversorgung e.V. & Deutscher Hospiz-und PalliativVerband (2023) HANDREICHUNG zum Rahmenvertrag der Spezialisierten Ambulanten Palliativversorgung (SAPV) für Erwachsene. Available online: [Accessed 27.12.2023].
9. Clemens, K.E. & Klaschik, E. (2007) Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage*, 33(4), 473-81.
10. Council of Europe (2003) *Recommendation Rec (2003) 24 Committee of Ministers to Member States on the Organisation of Palliative Care*. Council of Europe. Available online: [https://www.coe.int/t/dg3/health/Source/Rec\(2003\)24_en.pdf](https://www.coe.int/t/dg3/health/Source/Rec(2003)24_en.pdf) [Accessed 2024].
11. Cruz-Jentoft, A.J., Boland, B. & Rexach, L. (2012) Drug therapy optimization at the end of life. *Drugs Aging*, 29(6), 511-21, doi:10.2165/11631740-000000000-00000.

12. Currow, D., Louw, S., McCloud, P., Fazekas, B., Plummer, J., McDonald, C.F., Agar, M., Clark, K., McCaffery, N. & Ekström, M.P. (2020) Regular, sustained-release morphine for chronic breathlessness: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Thorax*, 75(1), 50-56, doi:10.1136/thoraxjnl-2019-213681.
13. Currow, D.C., McDonald, C., Oaten, S., Kenny, B., Allcroft, P., Frith, P., Briffa, M., Johnson, M.J. & Abernethy, A.P. (2011) Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study. *J Pain Symptom Manage*, 42(3), 388-99, doi:10.1016/j.jpainsymman.2010.11.021.
14. Eguale, T., Buckeridge, D.L., Verma, A., Winslade, N.E., Benedetti, A., Hanley, J.A. & Tamblyn, R. (2016) Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA Intern Med*, 176(1), 55-63, doi:10.1001/jamainternmed.2015.6058.
15. Ehlers, A.P. & Wenke, A. (2011) [Reimbursement of new medical therapy]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 54(7), 849-55, doi:10.1007/s00103-011-1303-4.
16. Ekström, M. & Janssen, D.J.A. (2023) Should opioids be used for breathlessness and in whom? A PRO and CON debate of the evidence. *Curr Opin Support Palliat Care*, 17(4), 263-269, doi:10.1097/spc.0000000000000674.
17. Gaertner, J., Fusi-Schmidhauser, T., Stock, S., Siemens, W. & Venedey, V. (2023) Effect of opioids for breathlessness in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 109(14), 1064-1071, doi:10.1136/heartjnl-2022-322074.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024) *Off-Label-Use - Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten*, 2024. Available online: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/off-label-use/>
19. Gremaud, G. & Zulian, G.B. (1998) Indications and Limitations of Intravenous and Subcutaneous Midazolam in a Palliative Care Center. *Journal of Pain and Symptom Management*, 15(6), 331-333, doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0885-3924\(98\)00020-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0885-3924(98)00020-7).
20. Hagemann, V., Bausewein, C. & Remi, C. (2019a) Drug use beyond the licence in palliative care: A systematic review and narrative synthesis. *Palliat Med*, 33(6), 650-662, doi:10.1177/0269216319840602.
21. Hagemann, V., Bausewein, C. & Remi, C. (2021) Off-label use in adult palliative care – more common than expected. A retrospective chart review. *European Journal of Hospital Pharmacy*, ejhpharm-2020-0, doi:10.1136/ejhpharm-2020-002554.
22. Hagemann, V., Bausewein, C. & Rémi, C. (2019b) Off-label-prescriptions in daily clinical practice – a cross-sectional national survey of palliative medicine physicians. *Progress in Palliative Care*, 27(4), 154-159, doi:10.1080/09699260.2019.1646048.

23. Hermann, A., Bausewein, C. & Rémi, C. (2021) Drug Information Needs of Health Care Professionals in Palliative Care: A Retrospective Evaluation of a Palliative Care Drug Information Service. *Journal of Pain and Symptom Management*, doi:10.1016/j.jpainsymman.2021.02.033.
24. Hirschinger, H., Jaeger, E., Nittka, S., Hetjens, S., Lorenz, C., Remi, C., Saussele, S., Hofmann, W.-K., Gencer, D. & Boch, T. (2024) Treatment of agitation in terminally ill patients with intranasal midazolam versus subcutaneous midazolam: study protocol for a randomised controlled open-label monocentric trial (MinTU Study). *BMC Palliative Care*, 23(1), doi:10.1186/s12904-023-01330-1.
25. Hjermland, M.J. & Kaasa, S. (2021) Research in palliative care, in Cherny, N. I., Fallon, M. T., Kaasa, S., Portenoy, R. K., Currow, D. C., Cherny, N. I., Fallon, M. T., Kaasa, S., Portenoy, R. K. & Currow, D. C. (eds), *Oxford Textbook of Palliative Medicine* Oxford University Press, 0.
26. Hodiament, F., Schatz, C., Gesell, D., Leidl, R., Boulesteix, A.-L., Nauck, F., Wikert, J., Jansky, M., Kranz, S. & Bausewein, C. (2022) COMPANION: development of a patient-centred complexity and casemix classification for adult palliative care patients based on needs and resource use – a protocol for a cross-sectional multi-centre study. *BMC Palliative Care*, 21(1), doi:10.1186/s12904-021-00897-x.
27. Jennings, A., Davies, A., Higgins, J. & Broadley, K. (2002) Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness (Cochrane Review). *The Cochrane Library, Issue 3*. Oxford: Update Software.
28. Kalpakidou, A.K., Todd, C., Omar, R.Z., Keeley, V., Griffiths, J., Spencer, K., Vickerstaff, V., Christidoulides, K., Perry, R., Katsampa, D. & Stone, P. (2021) Study recruitment factors in advanced cancer: the Prognosis in Palliative care Study II (PiPS2) - a multicentre, prospective, observational cohort project. *BMJ Supportive & Palliative Care*, bmjpspcare-2020-, doi:10.1136/bmjpspcare-2020-002670.
29. Klepstad, P. & Kaasa, S. (2021) Understanding clinical trials in palliative care research, in Cherny, N. I., Fallon, M. T., Kaasa, S., Portenoy, R. K., Currow, D. C., Cherny, N. I., Fallon, M. T., Kaasa, S., Portenoy, R. K. & Currow, D. C. (eds), *Oxford Textbook of Palliative Medicine* Oxford University Press, 0.
30. Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin LMU Klinikum München (2021): *Manual Companion. Palliative Vitalparameter -Manual zur Einführung eines Komplexitätsassessments*. Available online: [Broschüre A5 Companion Gesell AH.indd \(lmu-klinikum.de\)](#)
31. Krumm, L. (2022) *Arzneimitteltherapiesicherheit in der Palliativtherapie: pharmazeutische Analyse palliativmedizinischer Medikationsprozesse*. Dr. rer. biol. hum. LMU München. Available online: <https://edoc.ub.uni-muenchen.de/30543/>
32. Krumm, L., Bausewein, C. & Rémi, C. (2023) Drug Therapy Safety in Palliative Care—Pharmaceutical Analysis of Medication Processes in Palliative Care. *Pharmacy*, 11(5),

- 160, doi:10.3390/pharmacy11050160.
33. Leitlinienprogramm Onkologie (2019) *Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.0–August 2019* AWMF-Registernummer: 128/001-OL, 2019. Available online: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_2.0_Langversion.pdf
34. Liu, M., Xiao, W., Du, L., Yu, Y., Chen, X., Mao, B. & Fu, J. (2023) Effectiveness and safety of opioids on breathlessness and exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Palliat Med*, 37(9), 1365-1378, doi:10.1177/02692163231194838.
35. Loosen, S.H., Schwartz, J., Grewe, S., Krieg, S., Krieg, A., Luedde, T., Batzler, Y.-N., Kostev, K., Neukirchen, M. & Roderburg, C. (2023) Drug landscape in patients receiving general outpatient palliative care in Germany: results from a retrospective analysis of 10,464 patients. *BMC Palliative Care*, 22(1), doi:10.1186/s12904-023-01231-3.
36. Mancuso, C.E., Tanzi, M.G. & Gabay, M. (2004) Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options. *Pharmacotherapy*, 24(9), 1177-85.
37. Meesters, S., Grüne, B., Bausewein, C. & Schildmann, E. (2021) “We don’t want to sedate him” - A qualitative interview study on intentions when administering sedative drugs at the end of life in nursing homes and hospitals. *BMC Palliative Care*, 20(1), doi:10.1186/s12904-021-00832-0.
38. Morgan, D.J., Dhruva, S.S., Coon, E.R., Wright, S.M. & Korenstein, D. (2019) 2019 Update on Medical Overuse: A Review. *JAMA Intern Med*, doi:10.1001/jamainternmed.2019.3842.
39. Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina und Union der deutschen Akademien der Wissenschaften (ed), (2015) *Palliativversorgung in Deutschland – Perspektiven für Praxis und Forschung.*, 1 edition.
40. Neuraxpharm (2023/01) Fachinformation Pregabalin-neuraxpharm® Hartkapseln.
41. *Kompetenzzentrum Palliativpharmazie mit Zentralstelle Off-Label-Use und Arzneimittelinformation Palliativmedizin*, 2019. Available online: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Palliativmedizin/de/arzneimittelinfo/index.html>
42. Parekh, N., Schenker, Y., Good, C.B., Neilson, L. & Shrank, W.H. (2019) Deprescribing in Advanced Illness: Aligning Patient, Clinician, and Health Plan Goals. *J Gen Intern Med*, 34(4), 631-633, doi:10.1007/s11606-019-04845-7.
43. Pügge, S., Dukic-Ott, A., Baumgärtel, J., Büsel, S. & Rémi, C. (2023) pall-OLU.de:

- Datenbank zum Off-Label-Einsatz von Arzneimitteln in der Palliativmedizin, 48. *Wissenschaftlicher Kongress der ADKA Nürnberg*, 4. bis 6. Mai 2023. Krankenhauspharmazie, 195-229.
44. Rémi, C. & Albrecht, E. (2014) Subcutaneous use of baclofen. *J Pain Symptom Manage*, 48(2), e1-3, doi:10.1016/j.jpainsymman.2014.05.008.
45. Rémi, C., Bauer, D., Krumm, L. & Bausewein, C. (2021a) Drug-Related Problems on a Palliative Care Unit. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 35(4), 264-272, doi:10.1080/15360288.2021.1943596.
46. Rémi, C. & Bausewein, C. (2020) *Zum Umgang mit Off-Label-Use in der Palliativmedizin*, 2020. Available online: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/RZ_200219_Offlabel_DS_ONLINE_aktuell_v2.pdf
47. Rémi, C., Bausewein, C., Charlesworth, S., Wilcock, A. & Howard, P. (eds) (2022) *Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin*, 4 edition. München: Elsevier Urban & Fischer.
48. Rémi, C., Büsel, S., Volk, M., Anzböck, M., Wolf, C. & Leskowschek, R. (2021b) Subkutane Arzneimittelanwendung in der Palliativmedizin. *Zeitschrift für Palliativmedizin*, 22(05), 255-264.
49. Remi, C., Hermann, A., Hodiament, F. & Bausewein, C. (2023) Benefit of a palliative care drug information service and user experience: a cross-sectional study using a web-based online survey. *Pharmazie*, 78, 3501/-3501/5, doi:10.1691/ph.2023.2501.
50. Rémi, C., Hermann, A., Krull, E., Ockert-Schön, F. & Rémi, J. (2023) Rectal use of levetiracetam: best practice report for a stepwise approach for sustainable off-label decision making and treatment. *International Journal of Clinical Pharmacy*, doi:10.1007/s11096-023-01539-3.
51. Rémi, C., Lorenzl, S., Vyhnalek, B., Rastorfer, K. & Feddersen, B. (2014) Continuous subcutaneous use of levetiracetam: a retrospective review of tolerability and clinical effects. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 28(4), 371-7, doi:10.3109/15360288.2014.959234.
52. Rémi, C. & Michiel, S. (2020) Medikationsmanagement bei Palliativpatienten am Lebensende. *Krankenhauspharmazie*, 41, 300-306.
53. Rémi, C., Rémi, J. & Bausewein, C. (2016) Pharmacological Management of Bronchorrhoea in Malignant Disease: A Systematic Literature Review. *J Pain Symptom Manage*, 51(5), 916-25, doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.12.335.
54. Remi, C., Weingärtner, K., Hagemann, V., Bausewein, C. & Hodiament, F. (2020) Off-label drugs in palliative care: a Group Delphi treatment recommendation process. *BMJ Supportive & Palliative Care*, bmjpcare-2019-002165, doi:10.1136/bmjpcare-2019-002165.

55. Remi, C., Zwanzig, V. & Feddersen, B. (2016) Subcutaneous Use of Lacosamide. *J Pain Symptom Manage*, 51(2), e2-4, doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.11.001.
56. Reyna YZ, B.M., Bruera E. (2007) Principles of conducting clinical trials in palliative care. , in Addington-Hall J, P. S., Higginson IJ, Bruera E. (ed), *Research methods in palliative care*. . Oxford: Oxford University Press.
57. Roch, C., Para, S., Brandhofer, C., Seitz, A.K., Rémi, C., Berner, J. & van Oorschot, B. (2023) Successful use of Rectal Pregabalin for the Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain-a Case Report. *J Palliat Care*, 38(4), 412-415, doi:10.1177/08258597231189151.
58. 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 Support Palliat Care*, doi:10.1136/bmjspcare-2019-001984.
59. Schildmann, E., Meesters, S. & Bausewein, C. (2022) Sedatives and Sedation at the End of Life in the Hospital. *Dtsch Arztebl Int*, 119(21), 373-379, doi:10.3238/arztebl.m2022.0194.
60. 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(1), 109-116.e1, doi:10.1016/j.jamda.2020.08.019.
61. Selge, C., Bausewein, C. & Remi, C. (2018) Rectal Administration of Baclofen at the End of Life. *J Pain Symptom Manage*, 56(5), e1-e3, doi:10.1016/j.jpainsymman.2018.07.023.
62. Spinewine, A., Schmader, K.E., Barber, N., Hughes, C., Lapane, K.L., Swine, C. & Hanlon, J.T. (2007) Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*, 370(9582), 173-184, doi:10.1016/s0140-6736(07)61091-5.
63. Stevenson, J., Abernethy, A.P., Miller, C. & Currow, D.C. (2004) Managing comorbidities in patients at the end of life. *BMJ*, 329(7471), 909-12, doi:10.1136/bmj.329.7471.909.
64. Tate, T. & Casarett, D. (2021) Ethical issues in palliative care research, in Cherny, N. I., Fallon, M. T., Kaasa, S., Portenoy, R. K., Currow, D. C., Cherny, N. I., Fallon, M. T., Kaasa, S., Portenoy, R. K. & Currow, D. C. (eds), *Oxford Textbook of Palliative Medicine*Oxford University Press, 0.
65. Teno, J.M., Price, R.A. & Makaroun, L.K. (2017) Challenges Of Measuring Quality Of Community-Based Programs For Seriously Ill Individuals And Their Families. *Health Aff (Millwood)*, 36(7), 1227-1233, doi:10.1377/hlthaff.2017.0161.
66. Todd, A. & Holmes, H.M. (2015) Recommendations to support deprescribing

medications late in life. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 37(5), 678-681, doi:10.1007/s11096-015-0148-6.

67. Toscani, F. (2013) Prescribing in palliative care: a quest for appropriateness. *Palliat Med*, 27(4), 293-4, doi:10.1177/0269216313479843.
68. ucb (2014) Fachinformation Keppra® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
69. van Nordennen, R.T., Lavrijsen, J.C., Vissers, K.C. & Koopmans, R.T. (2014) Decision making about change of medication for comorbid disease at the end of life: an integrative review. *Drugs Aging*, 31(7), 501-12, doi:10.1007/s40266-014-0182-4.
70. WHO (2010) *PPE's new fact sheet on information needs of health professionals*, 2010. Available online:
<http://www.who.int/workforcealliance/media/news/2010/ppeinfofactsheet/en/>
71. WHO (2020) *WHO Definition of Palliative Care*, 2020. Available online:
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>

Danksagung

Die hier vorliegenden Arbeiten wäre nicht ohne Unterstützung möglich gewesen. Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Claudia Bausewein, die mir über viele Jahre hinweg den Raum gegeben hat, meine Fragen zu stellen, meine Projekte umzusetzen und mich dabei fachlich zu unterstützen und zu fördern. Ihre Unterstützung hat maßgeblich dazu beigetragen, dass diese Arbeit erfolgreich abgeschlossen werden konnte.

Ebenso möchte ich mich bei den Mitgliedern meines Fachmentorats, Prof. Dr. med. Louisa von Baumgarten und Prof. Dr. med. Marcus Schlemmer, für ihre Zeit, Perspektiven und Bestärkung bedanken.

Ein großer Dank gilt allen Mitgliedern des Forschungsteams und des klinischen Teams der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin am LMU Klinikum. Der Austausch, die Ratschläge aber auch kritische Diskussionen waren und sind nach wie vor ein sehr wertvoller Beitrag zu vielen Projekten, die ich bisher leiten oder begleiten durfte. Besonders hervorheben möchte ich Prof. Dr. Eva Schildmann, für ihre große Wertschätzung pharmazeutischer Expertise und Offenheit für den interprofessionellen Austausch.

Danke an alle Kollegen:innen aus der Palliativversorgung und der (Krankenhaus-)Pharmazie, die mich auf meinem beruflichen und wissenschaftlichen Weg bisher begleitet haben und so oft mit ihren Einstellungen, Ideen und Erfahrungen eine wichtige Inspiration für mich waren und sind.

Der Stiftung Patient und klinische Pharmazie möchte ich insbesondere dafür danken, dass sie meinem wissenschaftlichem Team zusätzliche Rahmenbedingungen für ihre Arbeit bietet.

Ganz besonderer Dank gilt meinem „Pharmateam“ des Kompetenzzentrum Palliativpharmazie an der Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin des LMU Klinikums – den aktuellen Mitgliedern, den Alumnis und Doktorand:innen. Ihr Enthusiasmus für die Palliativpharmazie, ihr Engagement für die Sichtbarkeit unseres großen Themas „Arzneimitteltherapiesicherheit in der Palliativmedizin“ und ihr Gespür für die Individualität jede:r Patient:in ist neben der tatkräftigen Unterstützung eine wichtige Energiequelle für mich.

Meinen Kolleginnen und Freundinnen Dr. Karla Steinberger und Dr. Farina Hodiamont möchte ich neben dem fachlichen Austausch besonders für die freundschaftliche Begleitung von Höhen und Tiefen danken.

Danksagung

Mein allergrößter Dank gilt aber meiner Familie, meinen Eltern und Geschwistern, allen voran meinem Mann Jan und meinen Kindern Clemens, Lukas, Felix und Hannah. Danke für Eure Unterstützung, Bewunderung, Neugier und Euren Stolz auf meine Arbeit. Danke für häufig nicht planbares Kontrastprogramm zum Arbeitsernst. Danke für Euch.

Themenrelevante wissenschaftliche Arbeiten

Rémi C, Lorenzl S, Vyhnalek B, Rastorfer K, Feddersen B. Continuous subcutaneous use of levetiracetam: a retrospective review of tolerability and clinical effects. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2014; 28(4): 371-377. DOI: 10.3109/15360288.2014.959234

Rémi C, Rémi J, Bausewein C. Pharmacological management of bronchorrhea in malignant disease: systematic literature review. *Journal of Pain and Symptom Management* 2016; 51(5):916-925. 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.335

Hagemann V, Bausewein C, **Rémi C**. Drug use beyond the license in palliative care: a systematic review and narrative synthesis. *Palliative Medicine* 2019; 33 (6): 650-662. DOI: 10.1177/0269216319840602

Hagemann V, Bausewein C, **Rémi C**. Off-label-prescriptions in daily clinical practice – a cross-sectional national survey of palliative medicine doctors. *Progress in Palliative Care* 2019; 27(4): 154-159. <https://doi.org/10.1080/09699260.2019.1646048>

Schildmann E, Meesters S, Grüne B, Bolzani A, Habboub B, Hermann A, **Rémi C**, Bausewein C. Sedatives and Sedation at the End of Life in Nursing Homes: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2021 Jan;22(1):109-116.e1. doi: 10.1016/j.jamda.2020.08.019. Epub 2020 Oct 9.

Rémi C, Weingärtner K, Hagemann V, Bausewein C, Hodiamont F. Off-label drugs in palliative care: a Group Delphi treatment recommendation process. *BMJ Support Palliat Care*. 2021 Jun;11(2):180-187. doi: 10.1136/bmjspcare-2019-002165. Epub 2020 May 12.

Hermann A, Bausewein C, **Rémi C**. Drug information needs of health care professionals in palliative care: a retrospective evaluation of a palliative care drug information service. *Journal of Pain and Symptom Management* 2021 Sep;62(3):e28-e37. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2021.02.033. Epub 2021 Feb 27.

Rémi C, Bauer D, Krumm L, Bausewein C. Drug-Related Problems on a Palliative Care Unit. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2021 Dec;35(4):264-272. doi: 10.1080/15360288.2021.1943596. Epub 2021 Aug 30.

Schildmann E, Meesters S, Grüne B, Licher AS, Bolzani A, **Rémi C**, Nübling G, Westphalen B, Drey M, Harbeck N, Hentrich M, Bausewein C. Sedatives and Sedation at the End of Life in the Hospital-a Multicenter Retrospective Cohort Study. *Dtsch Arztebl Int.* 2022 May 27; doi: 10.3238/arztebl.m2022.0194.

Gauder S, Pralong A, **Rémi C**, Hodiamont F, Klinger I, Heckel M, Simon ST, Bausewein C. Development of a national strategy with recommendations for the care of seriously ill and dying people and their relatives in pandemics: A modified Delphi study. *Palliative Medicine* 2022 Sep;36(8):1285-1295. doi: 10.1177/02692163221114536. Epub 2022 Aug 11

Hagemann V, Bausewein C, **Rémi C**. Off-label use in adult Palliative Care – more common than expected. A retrospective chart review. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2022 Nov;29(6):329-335. doi: 10.1136/ejhpharm-2020-002554. Epub 2021 Apr 1.

Schildmann E, Bolzani A, Meesters S, Grüne B, Marheineke A, **Rémi C**, Bausewein C. Sedatives and sedation at the end of life: a nursing home retrospective cohort study. *BMJ Support Palliat Care.* 2022 Dec;12(e6):e744-e747. doi: 10.1136/bmjspcare-2019-001984. Epub 2019 Nov 28.

Rémi C, Hermann AK, Hodiamont F, Bausewein C. Benefit of a palliative care drug information service and user experience: a cross-sectional study using a web-based online survey. *Pharmazie.* 2023; 78: 51-55. doi: 10.1691/ph.2023.3501

Hodiamont F, Schatz C, Schildmann E, Syunyaeva Z, Hriskova K, **Rémi C**, Leidl R, Tänzler S, Bausewein C. The impact of the COVID-19 pandemic on processes, resource use and cost in palliative care. *BMC Palliat Care.* 2023 Apr 6;22(1):36. doi: 10.1186/s12904-023-01151-2.

Rémi C, Hermann A, Krull E, Ockert-Schön F, Rémi J. Rectal use of levetiracetam: best practice report for a stepwise approach for sustainable off-label decision making and treatment. *Int J Clin Pharm*. 2023 Jun;45(3):774-780. doi: 10.1007/s11096-023-01539-3. Epub 2023 Feb 8.

Krumm L, Bauswein C, **Rémi C**. Drug Therapy Safety in Palliative Care. *Pharmaceutical - Analysis of Medication Processes in Palliative Care*. *Pharmacy* 2023, 11(5), 160; <https://doi.org/10.3390/pharmacy11050160>

Berner J, Blei J, **Rémi C**. Application of Levomepromazine and Dimenhydrinate: an Observational Study on Tolerability and Compatibility. *BMJ Support Palliat Care*. 2023 doi: 10.1136/spcare-2023-004613. Online ahead of print